



Behandling af patienter med akut myeloid leukæmi (AML)

Version 3.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

1. januar 2024 (ALG)

Administrativ godkendelse

24. januar 2024 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 30. oktober 2025

INDEKSERING

Akut leukæmi gruppen, akut myeloid leukæmi, behandling, diagnose, prognose.

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 2.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Anbefalinger	Anbefalingerne vedr klassifikation, intensiv behandling, semiintensiv behandling, recidiv og opfølgning er gennemgribende revideret
Litteratur- og evidensgennemgang	Der er foretaget litteratur og evidensgennemgang vedr ovenstående anbefalinger
Referencer	Der er tilføjet referencer vedr litteratur- og evidensgennemgangen sv. t. ovenstående anbefalinger

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog).....	1
1. Anbefalinger (Quick guide).....	2
Diagnostik og prognostiske undersøgelser.....	2
Behandling	3
Intensiv behandling.....	4
Semi-intensiv behandling	5
Lav-intensiv behandling.....	6
Understøttende behandling	6
Særlige situationer.....	7
Akutte situationer i AML-behandling	8
Behandling af recidiv eller refraktær sygdom.....	9
Opfølgning under og efter behandling	9
2. Introduktion	13
3. Grundlag	14
Diagnostik og prognostiske undersøgelser.....	14
Behandling	22
Intensiv behandling.....	23
Semi-intensiv behandling	32
Lav-intensiv behandling.....	37
Understøttende behandling	37
Særlige situationer.....	40
Akutte situationer i AML-behandling	42
Behandling af recidiv eller refraktær sygdom.....	45
Opfølgning under og efter behandling	49
4. Referencer	55
5. Metode	66
6. Monitorering	68
7. Bilag	69
8. Om denne kliniske retningslinje.....	72

1. Anbefalinger (Quick guide)

Diagnostik og prognostiske undersøgelser

1. **Diagnosen AML stilles ved forekomst af $\geq 20\%$ myeloide blaster ved morfologisk og flowcytometrisk undersøgelse af blod eller knoglemarv.**
 - a. **Supplerende cytogenetisk karakteristik og gensekventering er nødvendige mhp. rekurrente kromosomale forandringer eller somatiske mutationer for at subklassificere AML. Visse cytogenetiske og genetiske forandringer tilsiger diagnosen AML også uden at der kan påvises 20% blaster i knoglemarven (A)**
 - b. **Undersøgelse af kromosomale eller genetiske forhold med betydning for behandlingsvalg bør om muligt afklares inden behandlingsopstart (A), herunder:**
 - *FLT3*-mutation (A) [1b]
 - Cytogenetik eller molekylær genetik der definerer AML-MR (A) [1b]
 - Core-binding-factor AML (A) [1a]
 - APL med *PML-RARA*-fusion (eller *RARA*-rearrangement) (A)[1b]
 - AML med højrisiko cytogenetik (A) [1a]
 - AML med *TP53*-mutation
 - c. **Baseline undersøgelse for egnet MRD-markør (se senere) (B)[2a]**

2. **Fuld underinddeling i AML subtyper i henhold til WHO- og ICC-klassifikationen samt ELN-retningslinjer kan udføres, såfremt det skønnes indiceret. Dette kræver cytogenetisk undersøgelse samt bestemmelse af tilstedeværelse af mutationer i *NPM1*, *FLT3*, *CEBPA*, *RUNX1*, *TP53*, *ASXL1*, *BCOR*, *EZH2*, *SF3B1*, *SRSF2*, *STAG2*, *U2AF1*, *ZRSR2* generne (D)[5]. Herudover undersøgelse for germline prædisponering i relevante tilfælde (D)[5]**

3. **Prognosen for AML afgøres af: (A)**
 - a. **Leukæmi-relaterede faktorer:**
 - Cytogenetiske forandringer og somatiske mutationer (A)[1a]
 - Andre leukæmi-relaterede faktorer (A)[1a-c]
 - b. **Patientrelaterede faktorer (A)[1b]**
 - c. **Respons på behandling (se afsnit vedr. MRD) (A)[1a]**

4. Prognosen for opnåelse af komplet remission kan have betydning for valget at starte remissionsinducerende kemoterapi (A)[1a]. Beslutningen hviler blandt andet på leukæmirelaterede faktorer (fx cytogenetik og molekylærgenetiske undersøgelser) og patientrelaterede faktorer (fx alder og signifikant komorbiditet) (B)
5. Målbart restsygdomsmål (MRD-måling) er central i bestemmelse af behandlingsrespons (A) og opfølgning efter kemoterapi (A) og allogen knoglemarvstransplantation (A)
 - a. Tidspunkter og cut-off-værdier for MRD under behandling er afhængigt af AML undertype
 - b. Opfølgning efter kemoterapi eller allogen knoglemarvstransplantation sigter på at detektere MRD recidiv med henblik på at give pre-emptiv behandling (behandling før klinisk recidiv)
 - c. Måling af MRD skal foretages med en metode, der giver en sensitivitet på mindst 0,1% (D)
 - d. Ved patienter med *NPM1* mutation eller t(8;21) eller inv(16) er qPCR baseret MRD-måling obligat (B)
 - e. Ved patienter uden disse mutationer, kan MRD-måling udføres med, i prioriteret rækkefølge
 - Standardiseret, internationalt valideret flowcytometrianalyse (B)
 - qPCR rettet mod overekspression af *WT1* (B)
 - Digital dråbe PCR (ddPCR) eller fejlkorrigeret next generation sequencing (EC NGS) rettet mod leukæmicellespecifikke markører (C)

Behandling

6. Patienter behandles efter studie- eller forsøgsprotokol, såfremt en sådan er tilgængelig. Ved konkurrerende kliniske protokoller prioriteres investigator-initierede protokoller over firma-sponsorerede protokoller (D)
7. Patienten kan behandles ud fra 4 forskellige behandlingsprincipper, beskrevet nedenfor:
 - a. Intensiv behandling, ofte induktionsbehandling med intensiv kemoterapi og eventuelt tillæg af nyere biologiske midler samt konsolideringsbehandling med yderligere kemoterapi eller allogen stamcelletransplantation.
 - b. Semi-intensiv behandling med god chance for remission, for hovedparten af patientgruppen uden sigte på varig helbredelse, men

for en undergruppe med kurativt sigte ved mulighed for konsolidering med allogen stamcelletransplantation.

- c. Lav-intensiv: Kemoterapi administreret med en vis chance for remission men ikke med sigte på varig helbredelse.
- d. Udelukkende understøttende behandling (D)

Intensiv behandling

8. Standardbehandlingen gives til alle AML-patienter der vurderes egnede til intensiv kemoterapi (A). Behandlingen tilpasses alder og komorbiditet. Visse AML subtyper skal have en anden behandling eller tillæg til standardbehandlingen (se nedenfor). Standardbehandlingen består af:
 - a. Induktion:

Første induktionskur: (DA3+10): cytarabin i.v. 100 mg/m² to gange dagligt i 10 dage samt daunorubicin i.v. 60 mg/m² en gang dagligt i tre dage. Evt tillæg af gemtuzumab ozogamicin 3 mg/m² (max 5 mg) efter det engelske MRC-regime (1. induktionskur dag 1 og 4 eller 4 og 7).
 - b. Reinduktionskur (DA3+8): Cytarabin 100 mg/m² i.v. 2 gange dagligt i otte dage samt daunorubicin i.v. 50 mg/m² en gang daglig i tre dage.
 - c. Konsolidering:
 - ≤60 år: 2 konsolideringskure: cytarabin i.v. 3 g/m² administreret seks gange fordelt over 3 døgn med 12 timers intervaller.
 - >60 år: En konsolideringskur: cytarabin i.v. 1,5-2 g/m² administreret seks gange fordelt over tre døgn med 12 timers intervaller.
 - d. Eventuel konsolidering i form af allogen stamcelletransplantation.
9. Følgende patienter gives anden behandling end standardbehandling:
 - a. FLT3-muteret (NPM1-umuteret) AML:

Tillæg af kps. midostaurin 50 mg to gange dagligt i 14 dage fra to dage efter afsluttet induktion/konsolideringsbehandling, samt i yderligere 12 måneder med vedligehold efter afsluttet behandling. Dette også selvom der måtte være givet gemtuzumab ozogamicin i forbindelse med DA3+10.

Efter allogen stamcelletransplantation gives tbl. sorafenib 400-800 mg daglig som vedligeholdsbehandling i to år.
 - b. NPM1-muteret AML (uanset FLT3-mutationsstatus):
 - ≤60 år: Kan FLAG-Ida (fludarabin i.v. 30mg/m² dag 1-5, cytarabin i.v. 2g/m²dag 1-5, idarubicin i.v. 8mg/m² i.v. dag 3-5, G-CSF fra dag 0 og indtil endt neutropeni) i 1. og 2 serie, i tillæg til gemtuzumab ozogamicin i.v. 3 mg/m² (max 5 mg) (dag 1 og 4

- eller 4 og 7), overvejes i stedet for standardbehandlingen ved særligt udvalgte patienter. Induktionsbehandling uden yderligere konsolidering såfremt MRD-negativ i blod efter 2. kur
- >60 år: Standard behandling (med eventuelt tillæg af midostaurin for samtidig FLT3-muterede patienter, se ovenstående).
- c. CBF-muteret AML:
DA3+10 kombineret med én dosis gemtuzumab ozogamicin i.v. 3 mg/m² (max 5 mg) dag 1 ved 1. induktionsbehandling
- d. AML-patienter med MDS-relateret cytogenetik eller molekyलगenetiske forandringer uden samtidig TP53-mutation iht. WHO-klassifikation og ELN-retningslinjer:
- >60 år og fit til konsoliderende knoglemarvstransplantation: Liposomt cytarabin-daunorubicin (Vyxeos®) 100 U/m² iv dag 1, 3 og 5. 2. induktionskur: 100 U/m² iv dag 1 og 3, konsolidering: 65 U/m² iv dag 1 og 3. Bør ikke anvendes ved ekstramedullær sygdom, incl. CNS. Alternativt kan mini-FLAG-ida (fludarabin i.v. 25mg/m² dag 1-4, cytarabin i.v. 1g/m²dag 1-4, idarubicin i.v. 5mg/m² i.v. dag 2-4, G-CSF fra dag 0 og indtil endt neutropeni) anvendes.
 - ≤60 år: FLAG-Ida bør overvejes i stedet for standard behandling uden gemtuzumab ozogamicin.
- e. AML med TP53-mutation:
- Få patienter vil være kandidater til knoglemarvstransplantation, disse kan behandles med azacitidin og venetoclax (se semi-intensiv behandling)
 - Patienter der ikke er kandidater til knoglemarvstransplantation kan eventuelt behandles med hypometylerende behandling alene (se lav-intensiv behandling)

Semi-intensiv behandling

10. Kombinationsbehandling med azacitidin og venetoclax (Ven/Aza)
Førstelingebehandling til AML-patienter der vurderet ud fra patientrelaterede- og sygdomsrelaterede faktorer ikke egnede til intensiv kemoterapi
- a. Ven/Aza-kombinationsbehandling gives i serier af 28-dages varighed så længe effekt.
 - b. Azacitidin doseres s.c. med 100 mg/m² i fem dage eller 75 mg/m² i syv dage.

- c. Venetoclax p.o. 400mg daglig i 14-21 dage i 1. serie med ramp-up over tre dage (100-200-400mg). Dosisjustering foretages ved samtidig anvendelse af CYP3A4- eller P-gp-hæmmer.
- d. Behandlingsvarighed vurderes individuelt baseret på AML subtype og patientrelaterede faktorer. Når der er opnået remission (CR/CRi/MLFS = CRc) kan venetoclax varighed reduceres til 7-14 dage.

Lav-intensiv behandling

11. Som lav-intensiv behandling kan vælges:
 - a. Lavdosis cytarabin s.c. 20 mg to gange dagligt i 7-10 dage, eventuelt administreret yderligere syv dage om nødvendigt i første kur for at kontrollere leukocyttal. Herefter hver 4. til 6. uge. Langvarende godt respons er afhængig af opnåelse af komplet remission, der kan opnås indtil efter 4 behandling. Anbefales ikke ved højrisiko genetik. Behandling gives indtil behandlingssvigt.
 - b. Azacitidin s.c. 75-100 mg/m² daglig i 5-7 dage, gentaget hver fjerde uge. Mest effektivt ved under 30% blaster, men kan i udvalgte tilfælde også bruges ved over 30% blaster. Anbefales ikke ved proliferativ AML. Længerevarende respons ikke afhængigt af opnåelse af komplet remission. Respons ses oftest efter 4-6 serier, men kan opnås op til efter 9 serier. Behandling gives indtil behandlingssvigt.
 - c. Decitabin s.c. 10-20 mg/m² dagligt i 5-10 dage, gentaget hver fjerde uge.

Understøttende behandling

12. Understøttende behandling ved patienter i intensiv og semi-intensiv behandling foregår i semiambulant regi, hvor patienter udskrives, men ses af leukæmiyndige læger og sygeplejersker mindst tre gange om ugen, så længe trombocytal er under 15 mia/L:
 - a. Blødningsprofylakse: trombocytpool ved trombocytal under 15 mia/l samt ved klinisk blødning (B)
 - b. Infektionsprofylakse:
 - Antibakteriel profylakse (så længe neutrofiltal under 0,5 mia/L), en af følgende:
 - a. Amoxicillin/clavulansyre 500/125 mg x 3 dagligt og ciprofloxacin 500 mg x 2 dagligt
 - b. Levofloxacin 500 mg x 1 dagligt
 - c. Moxifloxacin 400 mg x 1 dagligt
 - Antifungal profylakse (så længe neutrofiltal under 0,5mia/L):

- a. Posaconazol 300 mg x 1 dagligt til patienter der ikke er i CR
 - b. Fluconazol 400 mg x 1 dagligt til patienter i CR (A)
 - c. Blodtransfusion ved symptomer, tilbageholdenhed hos patienter, der er kandidater til allogen stamcelletransplantation (A)
13. Understøttende behandling ved patienter i lav-intensiv og udelukkende understøttende behandling:
 - a. Trombocyttransfusion ved klinisk blødning
 - b. Blodtransfusioner givet efter symptomer
 - c. Leukæmikontrollerende behandling for at kontrollere leukocytal og afhjælpe leukostasesymptomer kan anvendes kps. Hydrea (op til 4-6 g dagligt), eller refrakte doser iv cytarabin, ex 1-2 g.
14. Fertilitetsbevarende foranstaltninger, se opdateret vejledning på www.hematology.dk under *diverse*:
 - a. Mænd i reproduktiv alder bør om muligt under hensyntagen til leukæmisygdommen og almentilstanden tilbydes sæddeponering inden start af intensiv kemoterapi.
 - b. Kvinder i fertil alder skal informeres om, at fertiliteten kan forringes af intensiv kemoterapi og bør tidligt i behandlingen tilbydes fertilitetsrådgivning på fertilitetsklinikkerne i Århus, Odense og Rigshospitalet

Særlige situationer

15. Myeloidt sarkom hos patienter, der vurderes egnede til kurativt intenderet kemoterapi, behandles som beskrevet under anbefaling 8. Strålebehandling kan være en egnet ikke-kurativt intenderet behandling (C)
16. CNS-leukæmi behandles med cytarabin 50-100 mg i.t. 2 gange ugentligt indtil remission i CNS, herefter x 1 ugentligt 4 gange og x 1 månedligt under resten af behandlingsforløb. Endvidere behandles patienter der er egnede til kurativt intenderet kemoterapi med standard induktion, eventuelt med højere cytarabin eller tillæg af etoposid, som også har god CNS penetrans. Som tillæg til intratekal behandling eller ved manglende respons på denne kan CNS bestråling anvendes.
17. Blastisk plasmacytoidt dendritcelleleukæmi behandles hos patienter egnet til kurativt intenderet kemoterapi som AML (se under anbefaling 8), men

recidiverer hurtigt og skal konsolideres med allogen stamcelletransplantation (B)

18. AML under graviditet er sjælden, men udvalgt kemoterapi er mulig under graviditeten efter 1. trimester. Der er etableret tværfaglige samarbejde og rådgivning med obstetrikere og jordemoder ved Rigshospitalet, Aarhus og Odense universitetshospitalet, samt mulighed for rådgivning ved ABCIP (Advisory Board on Cancer, Infertility and Pregnancy).

Akutte situationer i AML-behandling

19. Akut promyelocytleukæmi er en hæmatologisk akut behandlingskrævende situation, som kræver særlig årvågenhed og håndtering, se særskilt klinisk retningslinje.
20. Leukostase ses afhængigt af AML subtype ved leukocyttal fra 50-100 mia/l. Behandles med enten leukaferese (sjælden indiceret), omgående initiering af induktionsterapi, engangsdosis iv Cytarabin 1-2 g, eller med kps. Hydrea 4-8 g dgl, afhængigt af symptomer og hvor truet patienten er (A). Der skal udvises tilbageholdenhed med transfusion af SAG-M, idet hgb ikke bør være > 5,5 mM.
21. Tumorlyse diagnosticeres ved aftagende nyrefunktion kombineret med højt urat, lav ioniseret calcium og højt fosfat. Hyppigheden afhænger af subtyper (ofte ved Akut myelomonocytær leukæmi/AMML) og ses næsten kun, men ikke obligat, ved højt leukocyttal. Behandles med væsketerapi (mindst 4 l/døgn) og rasburicase 0,2 mg/kg iv som engangsdosis (kan gentages) (A)
22. Dissemineret intravaskulær koagulation er en frygtet komplikation til AML. Ses særligt ved APL (se særskilt klinisk retningslinje), men kan også ses ved AMML. Behandlingen er prompte initiering af kemoterapi (som ved leukostase), men mortaliteten er høj.
23. Neutropen feber foreligger ved leukocyttal under 1,0mia/L eller neutrofilital under 0,5mia/L og feber over 38,5°C. Tilstanden kræver omgående initiering af bredspektret antibiotisk behandling, oftest Piperacillin-tazobactam i.v. 4 g x 4 dagligt. Gentamycin i.v. 5mg/kg x 1 dagligt (eller Ciprofloxacin 400 mg x 2 dagligt ved kontraindikation) kan tillægges efter individuel vurdering. Ved penicillinallergi: Meropenem i.v. 1-2g x 3 dagligt uden tillæg af gentamicin (B)

Behandling af recidiv eller refraktær sygdom

24. **Recidiv senere end et år efter primærbehandling: primærbehandling kan gentages.**
25. **Recidiv tidligere end et år efter primærbehandling eller refraktær sygdom: Behandles med kombinationer med fludarabin, etoposid, mitoxantrone og cladribine (FLAG-Ida, Mito-FLAG, CLAG-M, BISHOP, eller FLAG-Ida+Venetoclax (aktuelt ikke godkendt som 2. linje)), alternativ Azacitidine+Venetoclax (aktuelt ikke godkendt som 2. linje).**
26. **Ved recidiv af FLT3-muteret AML behandles med gilteritinib såfremt der stiles mod transplanatation (A)**
27. **Ved NPM1-muteret AML kan azacitidin-venetoclax eller lavdosis cytarabin-venetoclax overvejes (aktuelt ikke godkendt af Medicinrådet) (C)**
 - a. **Recidiv efter allogen stamcelletransplantation behandles som ikke-transplanterede under hensyntagen til den transplanterede marvs lavere regenerationspotentiale. Immunsuppression ud trappes over to uger. Ved fravær af GVHD eller ved kontrolleret GVHD kan der suppleres med donor lymfocyt infusion (DLI), såfremt der opnås god leukæmikontrol enten ved brug af konventionel kemoterapi, semi-intensiv behandling eller lav-intensiv behandling.**
 - b. **Hos patienter, der ikke er egnede til kurativt intenderet re-induktion, kan azacitidin som beskrevet ovenfor forsøges, særligt ved blasttal under 30%.**
 - c. **Hos særligt udvalgte unge refraktære patienter kan forsøges FLAMSA-RIC (se allogen transplantationsvejledning).**

Opfølgning under og efter behandling

Overvågning under behandling

28. **Overvågning under intensiv behandling**
 - a. **AML med muteret *NPM1*, *t(8;21)* eller *inv(16)* AML overvåges under behandling i KM- og/eller PB-prøver efter hver serie kemoterapi. Utilstrækkeligt fald i fusionstranskriptniveau er en højrisikofaktor for tilbagefald og er ved egnede patienter en indikation for allogen knoglemarvstransplantation (A)**

- b. Ved patienter med $t(8;21)$ eller $inv(16)$ er et manglende fald i MRD til under 1:100 efter første behandling eller 1:1000 i løbet af den senere behandling indikation for allogen knoglemarvstransplantation (B)
- c. Ved patienter med *NPM1* er mangel på negativ MRD i PB efter 2 serie kemoterapi indikation for allogen knoglemarvstransplantation (B). Persisterende positiv MRD i blod efter endt behandling (molekylær persistens) er en højrisikofaktor for senere tilbagefald. Intensiveret opfølgning anbefales ved disse patienter (se nedenfor) (C)
- d. AML uden mutationer i *NPM1*, $t(8;21)$ eller $inv(16)$ følges med MRD-egnet flowcytometri under behandling, såfremt denne er tilgængelig. (A) Alternativer er måling af *WT1* overekspression (A), ddPCR (C) eller EC-NGS (B) mod egnede leukæmispecifikke markører.
- e. ELN 2022 lav-og intermediær-risiko AML uden *NPM1* mutation har større risiko for tilbagefald ved manglende flowcytometrisk eller molekylær (dvs. baseret på *WT1* overekspression, ddPCR eller EC-NGS) negativisering under behandling. Risikoadskillelsen mellem grupper, der er flowcytometrisk positive og negative er ikke så god som for *NPM1*, $t(8;21)$ og $inv(16)$. Indikation for knoglemarvstransplantation ved disse patienter er afhængigt af en samlet vurdering af patient-relaterede faktorer, leukæmi-relaterede faktorer og MRD (B)

29. Overvågning under behandling med azacitidin og venetoclax.

Evidensen for brug af MRD-overvågning under behandling med azacitidin og venetoclax er mere beskeden end ved brug under intensiv kemoterapi.

- a. Ved *NPM1*-muteret AML anbefales MRD måling hver 2. måned i PB (*NPM1+FLT3-ITD+* AML) eller hver 3. måned (*NPM1+FLT3-ITD-* AML) Formålet med målingerne er at have det bedst mulige estimat af sygdomsaktiviteten af hensyn til mulighed for dosisreduktion ved evt. knoglemarvstoksicitet (C)
- b. Ved *NPM1* (og *IDH2*) muteret AML kan azacitidin-venetoclax behandling pauseres tidligst efter 12 måneders behandling, såfremt behandlingspausen overvåges af *NPM1* MRD-målinger i PB hver måned. Ved molekylært recidiv genoptages azacitidin-venetoclax behandling i fuld dosering (D)

Overvågning efter behandling

30. Overvågning efter intensiv kemoterapi

- a. Flowcytometri er ikke valideret til brug til overvågning efter behandling
- b. ELN 2022 favorabel-risiko AML responderer sædvanligvis godt på behandling af eventuelt tilbagefald. Ved MRD opfølgning efter kemoterapi med qPCR er der ved *NPM1+FLT3-ITD*-AML, *t(8;21)*-positiv AML og *inv(16)*-positiv AML evidens for at prognosen ikke forringes ved pre-emptiv behandling ved molekylært recidiv(A). Pre-emptiv behandling ved disse patienter tillader optimering af donorsøgning (afventes til molekylært recidiv foreligger), administration af recidiv behandling (times så blot en serie kemoterapi er nødvendig før transplantation) og timing af knoglemarvstransplantation. (A)
- c. ELN 2022 intermediær-risiko AML har mere usikkert respons på behandling af overt recidiv. Der er dog evidens for bedre overlevelse ved MRD-opfølgning og pre-emptiv behandling ved patienter med *NPM1+FLT3-ITD+* AML (A)
- d. Pre-emptiv behandling af ELN 2022 favorabel-risiko AML molekylært recidiv ved AML, der ikke har muteret *NPM1*, *t(8;21)* eller *inv(16)*, kan baseres på overekspression af *WT1* eller ddPCR eller EC-NGS rettet mod mutation i *CEBPA*. Evidensen er baseret på analogi til øvrigt ELN 2022 favorabel-risiko AML (B)
- e. Pre-emptiv behandling af ELN 2022 intermediær-risiko AML molekylært recidiv ved AML, der ikke har muteret *NPM1*, kan baseres på overekspression af *WT1* eller ddPCR eller EC-NGS rettet mod mutation leukæmispecifikke gener. Evidensen er baseret på analogi til øvrigt ELN 2022 intermediær-risiko AML (B)
- f. Pre-emptiv behandling består af FLAG-Ida timed, så der kun skal gives én serie forud for knoglemarvstransplantation (A)

31. Overvågning efter allogene transplantation

- a. MRD-overvågning efter transplantation foregår efter samme principper som efter kemoterapi, idet det faktum at den raske knoglemarv, som et spirende recidiv skal findes i, giver yderligere muligheder for MRD-overvågning. Således kan visse mutationer der

sædvanligvis ikke kan bruges som MRD-markører pga. udtryk i ikke-leukæmisk hæmatopoiese bruges (B). Derudover kan bruges kimærismeafhængige markører med følsomhed, der tilfredsstiller kravet om en følsomhed bedre end 0,1%. Dette gælder CD34+ kimærisme samt ddPCR baseret kimærisme. (B)

- b. Pre-emptiv behandling efter transplantation inkluderer ud over den pre-emptive kemoterapi nævnt ovenfor immunmodulerende behandling i form af hurtig udtrapning af immunsuppression og/eller donor lymfocytinfusioner ved patienter, der ikke har graft versus host sygdom. (B)
- c. Kemoterapi efter transplantation skal tage hensyn til øget toksicitet på den donor-deriverede raske knoglemarv. Sædvanligvis anvendes ved pre-emptiv behandling azacitidin 50 mg/m² i 5 dage samt venetoclax 100 mg dag 1-7 (sammen med en potent CYP3A svampeprofylakse f. eks posaconazol) (D)

2. Introduktion

Denne retningslinje omhandler behandling af patienter, der lider af akut myeloid leukæmi (AML). Behandling af den sjældne subtype af AML, akut promyelocyt leukæmi, (APL) er dog ikke dækket af denne retningslinje. AML opstår ved malign transformation af stamceller eller myeloide progenitorceller (1). AML er hyppigst hos ældre, men ses også ved børn og unge (1). Naturlig forløbet for AML er et ofte hurtigt fremadskridende knoglemarvssvigt, der ubehandlet altid fører til døden, ofte indenfor få måneder (1). Den kurative behandling af AML kræver intensiv flerstofs kemoterapi (1). Denne behandling medfører betydelige bivirkninger (1), og en vigtig del af arbejdet med at behandle AML er, at behandle de bivirkninger, der opstår som led i behandlingen. Derudover er kurativ behandling af AML kendetegnet ved, at sygdommen recidiverer trods initielt succesfuld fjernelse af sygdommen fra blod og knoglemarv, kaldet "Induktion" (1). I planlægningen af behandlingsforløb for patienter med AML skal man således inkludere en strategi for, hvordan man undgår tilbagefald af sygdommen ("konsolidering"), enten ved at give yderligere kemoterapi (1) eller ved at gennemføre en allogen stamcelletransplantation (1).

Den europæiske leukæminetværksgruppe, European Leukemia Net (ELN) har udgivet retningslinjer for behandling af AML (1, 2) samt for monitorering af målbar rest sygdom (3). De danske AML centres behandlingspraksis afspejler i høj grad ELN-retningslinjerne. Derudover bærer den danske AML-behandlingspraksis præg af hele Danmarks mangeårig deltagelse i kliniske studier udgående fra den engelske AML Medical Research Council (MRC) gruppe.

Behandlingen af kræft gennemgår store forandringer grundet indregistrering af flere nye lægemidler, som i stor grad har forbedret behandling af kræft. Behandling af AML er ikke på den måde gennemgribende ændret siden introduktionen af brugen af en nukleosid analog (cytarabin) og et antracyclin (ida- eller daunorubicin) i starten af 1980'erne. Fire nye stoffer er dog kommet til, nemlig midostaurin til behandling af FLT3 muteret AML, gemtuzumab-ozogamicin (Mylotarg), liposomalt daunorubicin/cytarabin i fikseret ratio (Vyxeos) (4) og venetoclax (Venclyxto). Disse er inkluderet i de aktuelle retningslinjer.

Opfølgingsprogrammet for AML, der blev udgivet af sundhedsstyrelsen i februar 2015, bygger i høj grad på ELN-retningslinjerne fra 2010 (2). Opfølgingsprogrammet er fortsat gældende, men de nye retningslinjer inkluderer modifikationer udgående fra de opdaterede 2022 ELN-retningslinjer (1).

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Patientgruppe

Patienter, der lider af akut myeloid leukæmi (AML).

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

3. Grundlag

Diagnostik og prognostiske undersøgelser

1. **Diagnosen AML stilles ved forekomst af $\geq 20\%$ myeloide blaster ved morfologisk og flowcytometrisk undersøgelse af blod eller knoglemarv.**
 - a. **Supplerende cytogenetisk karakteristik og gensekventering er nødvendige mhp. rekurrente kromosomale forandringer eller somatiske mutationer for at subklassificere AML. Visse cytogenetiske og genetiske forandringer tilsiger diagnosen AML også uden at der kan påvises 20% blaster i knoglemarven (A)**
 - b. **Undersøgelse af kromosomale eller genetiske forhold med betydning for behandlingsvalg bør om muligt afklares inden behandlingsopstart (A), herunder:**
 - *FLT3*-mutation (A) [1b]
 - Cytogenetik eller molekylær genetik der definerer AML-MR (A) [1b]
 - Core-binding-factor AML (A) [1a]
 - APL med *PML-RARA*-fusion (eller *RARA*-rearrangement) (A)[1b]
 - AML med højrisiko cytogenetik (A) [1a]
 - AML med *TP53*-mutation
 - Baseline undersøgelse for egnet MRD-markør (se senere) (B)[2a]
 - c. **Baseline undersøgelse for egnet MRD-markør (se senere) (B)[2a]**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på de nyeste klassifikationer fra World Health Organisation (WHO) samt International Consensus Classification (ICC) (5, 6). I praksis bruges WHO klassifikationen af hæmatopatologerne, men der er konsensus om i ALG at begge systemer er ligeværdige og bør anvendes klinisk.

Måltrettet behandling af specifikke genetiske defekter er aktuelt tilgængelig for en række subtyper af AML-patienter i tillæg til standard induktions kemoterapi (se afsnit om intensiv behandling). Derudover kan sondringen mellem behandlingsintensitet afhænge af molekylærgenetiske forandringer, herunder mutation i *TP53* og ugunstig cytogenetik (omtales i afsnit om non-intensiv behandling).

Akut promyelocyt leukæmi (APL)

Akut promyelocyt leukæmi er en akut hæmatologisk tilstand, som ved rejst mistanke kræver omgående behandling med A-vitaminsyre (Tretinoin, Vesanoid) samt diagnostik inden for 1 døgn med påvisning af *PML-RARA* fusionsgenet (se særskilt instruks).

AML med muteret FLT3

Aktiverende mutationer i *FLT3* genet, enten i form af intern tandem duplikation (ITD) eller punktmutationer i tyrosinkinasedomænet (TKD, D835 eller I836) kan påvises med sekventeringsmetoder. I et randomiseret dobbeltblindet studie har tillæg af tyrosinkinase-hæmmeren midostaurin til standard kemoterapi vist signifikant forlænget overlevelse (overall og event-free) hos AML-patienter med *FLT3* mutationer (7). Behandling med midostaurin påbegyndes i RATIFY-studiet 2 døgn efter afsluttet kemoterapi (DA 3+7). Da det er praksis i Danmark at give DA 3+10 betyder dette at midostaurin tillægges dag 12-25 (14 dage), dette betyder at *FLT3* mutationsstatus skal kendes senest 12 kalenderdage efter start på kemoterapi hos AML-patienter, egnet til kurativt intenderet behandling, med henblik på mulighed for tillæg af midostaurin til DA 3+10.

AML med myelodysplasi-relaterede cytogenetiske forandringer og mutationer (AML-MR)

I henhold til WHO-klassifikationen kan diagnosen AML, myelodysplasi-relateret (AML-MR) stilles enten ved påvisning af $\geq 20\%$ blaster med myeloid immunfænotype og tilstedeværelsen af cytogenetiske forandringer eller mutationer relateret til MDS eller AML progredieret efter MDS eller MDS/MPN (se tabel 2+3 i bilag) (5). AML med MDS-relateret gen mutationer defineres af ICC ved forekomst af mutationer i et sæt af genmutationer lig WHO med undtagelse af *RUNX1* (se tabel 2 i bilag) og ligeledes defineres AML med MDS-relateret cytogenetik ved tilstedeværelsen af definerede cytogenetiske abnormiteter (se tabel 2 i bilag). Modsat WHO, definerer ICC ikke denne gruppe på baggrund af sygdomshistorie med tidligere MDS eller MDS/MPN, men at denne klassifikation udelukkende baseres på cytogenetiske og molekylære forandringer. I ICC fungerer en AML efter progression fra MDS som en diagnostisk kvalifikation, men ikke en selvstændig entitet. AML-MR kan således kun udelukkes, når der foreligger svar på cytogenetiske og molekylære undersøgelser for ICC, hvorimod sygdomshistorik kræves i tillæg ved WHO-klassifikationen.

Terapi-relateret AML

I den nuværende WHO-klassifikation indgår denne kategori stadig under en overordnet gruppe af myeloide sygdomme opstået som følge af enten 1) germline prædisposition (myeloid neoplasms with associated germline predisposition), 2) tidligere cytotoxisk behandling (myeloid neoplasm post cytotoxic therapy, MNpCT) eller 3) associeret til Downs syndrom (myeloid proliferation associated with Down syndrome) (8). Denne kategori er helt udgået af ICC og medtages kun som diagnostisk kvalifikation i klassifikationen (5, 6).

AML med højrisiko genetik iht. WHO-klassifikation og ELN retningslinjer.

Patienter med AML med højrisiko genetik, som er kandidater til kurativ behandling, skal ikke have gemtuzumab ozogamicin (A) [1a] (9). Patienter med højrisiko genetik, der er kandidater til ikke-kurativ behandling, skal ikke have lavdosis cytarabin. Genetiksvaret skal således foreligge, før disse behandlinger opstartes (10).

- Fuld underinddeling i AML subtyper i henhold til WHO-klassifikation samt ELN retningslinjer udføres, såfremt det skønnes indiceret. Dette kræver cytogenetisk undersøgelse samt bestemmelse af eventuelle mutationer i *NPM1*, *bZIP in-frame muteret CEBPA*, *FLT3*, *RUNX1*, *TP53*, *BCOR*, *EZH2*, *SF3B1*, *SRSF2*, *STAG2*, *U2AF1*, *ZRSR2* og *ASXL1* generne (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Klassifikationen af AML bygger på 2022 versionen af WHO- og ICC-klassifikationen, som begge bør anvendes i rutine klinisk praksis. De nyeste klassifikationer bygger i højere grad på rekurrente cytogenetiske og genetiske forandringer, modsat tidligere klassifikationer (5, 11). I tabel 1 er de grupper som kan klassificeres som AML med rekurrente genetiske abnormiteter (AML-RGA) og deres respektive blast cut-off for både WHO og ICC angivet; WHO har fjernet blast cut-off for en række rekurrente genetiske forandringer, herunder fx CBF-AML, hvorimod ICC har fastholdt en grænse på $\geq 10\%$ (se tabel 2+3 i bilag). Fælles er, at AML med BCR:ABL1 fusion kræver $\geq 20\%$ for at skelne mellem denne og CML i blastkrise. Ydermere, og en vigtig forskel, er distinktionen mellem AML og MDS. Hvor WHO fortsat definerer MDS med excessive-blasts-2 (EB2) (10-19% blaster) klassificeres ICC dette som AML/MDS, grundet det meget sammenlignelige kliniske billede og prognose som er set mellem MDS EB2 og oligoblastær AML. Figur 1 viser den hierarkiske opbygning af ICC-klassifikationen, hvor AML-RGA tager præcedens over AML med TP53-mutation, og så fremdeles, og for de tilfælde som ikke opfylder kriterierne for en bestemt kategori, klassificeres som AML-not otherwise specified (AML-NOS). Denne kategori er afskaffet i WHO, hvor tilfældet i stedet kategoriseres i hht. differentieringsgrad (inspireret af French–American–British, FAB-klassifikationen).

3. Prognosen for AML afgøres af:

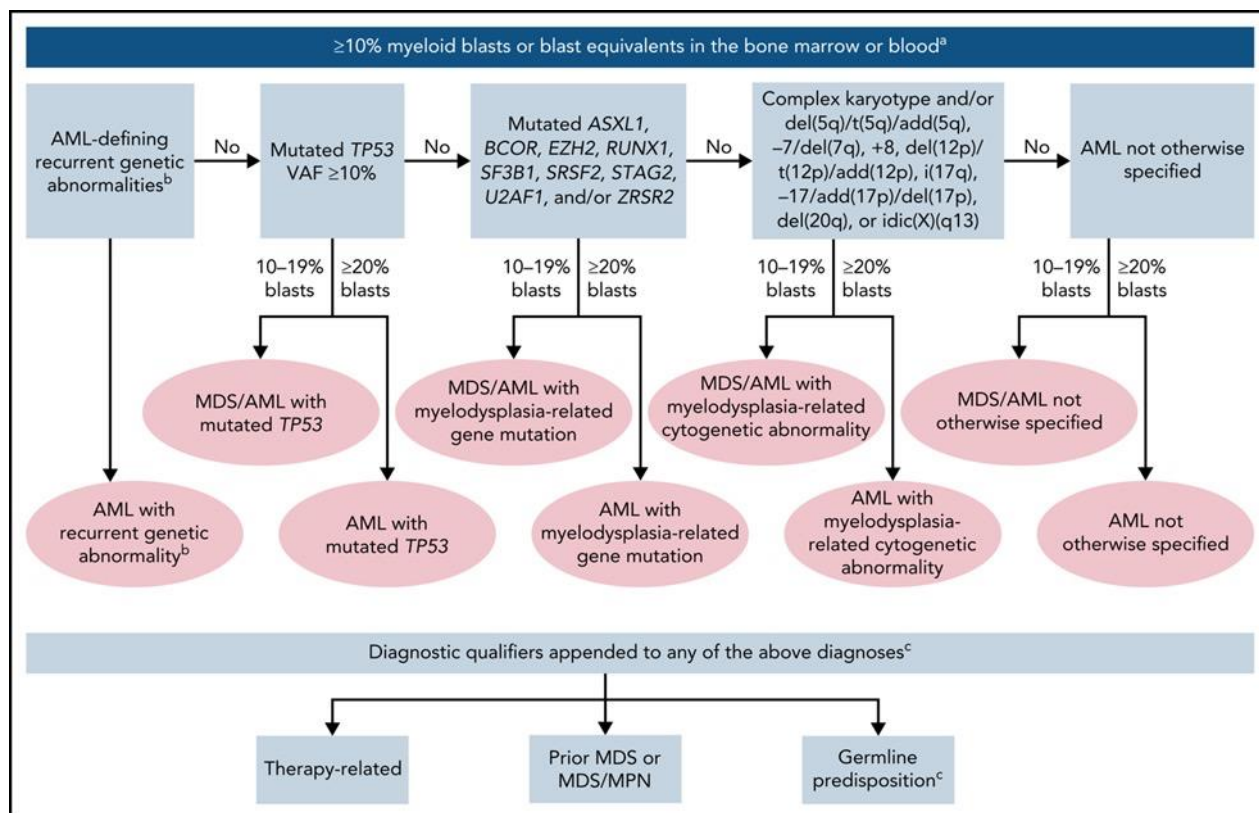
a. Leukæmi-relaterede faktorer:

- Cytogenetiske forandringer og somatiske mutationer (A)[1a]
- Andre leukæmi-relaterede faktorer (A)[1a-c]

b. Patientrelaterede faktorer (A)[1b]

c. Respons på behandling (se afsnit vedr. MRD) (A)[1a]

Litteratur og evidensgennemgang



Figur 1: Den foreslåede hierarkiske klassifikation af AML i henhold til International Consensus Classification (ICC) baseret med cytogenetiske og molekylære genetiske aberrationer *Arber et al., Blood (2022) 140 (11): 1200-1228*. Den hierarkiske struktur bevæger sig fra venstre mod højre og indbefatter at AML-definerende rekurrete genetiske abnormiteter har forrang over alle andre kategorier, og så videre mod højre.

^a Med "Blast equivalents (BEs)" forstås myeloblaster, megakaryoblaster samt monoblaster. I tilfælde af AML med monocytær eller myelomonocytær differentiering betragtes monoblaster samt promonocyter som BEs og for akut promyelocytæukæmi (med *RARA*-rearrangement) betragtes promyelocyter som BEs.

^b Inkluderer somatiske mutationer i *NPM1* eller *CEBPA* lokaliseret til basic leucine zipper region (bZIP) og rekurrete rearrangementer involverende generne *RARA* t(v;17q21.2), *KMT2A* t(v;11q23.3), *BCR-ABL1*: t(9;22)(q34.1;q11.2), de core-binding factor AML definerende forandringer [*RUNX1-RUNX1T1*: t(8;21)(q22;q22.1) og *CBFB-MYH11*: inv(16)(p13.1q22) eller t(16;16)(p13.1;q22)], *DEK-NUP214*: t(6;9)(p22.3;q34.1), aberrationer resulterende i en dereguleret *MECOM* og *GATA2* ekspresion herunder inv(3)(q21.3q26.2), t(3;3)(q21.3;q26.2) og sjældnere *MECOM* rearrangementer t(3q26.2:v) samt andre sjældne rekurrete translokationer.

^c Som noget nyt, kan til hver kategori tilføjes et sæt af diagnostiske kvalifikationer indbefattende terapi-relateret, tidligere MDS eller MDS/MPN samt germline prædispositions tilstand.

Leukæmi-relaterede faktorer – genetiske faktorer

Diagnose, risikostratifikationen og behandling af patienter med AML bygger på retningslinjer fra den internationale ekspertgruppe under European Leukemia Net (ELN) fra 2022 sammen med ICC- og WHO-klassifikationerne fra samme år (5, 11). ELN 2022 risikostratificering af AML-patienter på baserer sig på cytogenetiske og molekylærgenetiske forandringer og egner sig udelukkende til patienter som modtager førstelinje behandling med cytarabin/antracyclin-baseret kemoterapi og bør derfor kun anvendes i denne population og varsomhed bør udvises hos patienter ≥60 år. Der findes risikoinddelinger til patienter som behandles med venetoclax-azacitidin (se senere).

Generelt er patienter i den favorable risikokategori yngre end patienter i intermediær, som igen er yngre end patienter i den ugunstige kategori. Det er velkendt, at alder er associeret med ugunstige genetiske forandringer¹. Patienter med favorabel risiko har en sandsynlighed for at opnå CR på ~80% og god chance for langtdsremission efter standard kemoterapi kombineret med gemtuzumab ozogamicin (1). Ligeledes har patienter med intermediær risiko en relativt høj CR-rate på 66-68%. Afhængig af perterapeutisk MRD-monitorering kan patienter i favorabel og intermediær risiko ændre profil til ugunstig risiko ved insufficient respons. Patienter med non-favorabel risiko har en højere andel af behandlingsrefraktære tilfælde og under halvdelen af patienterne med ugunstig risiko opnår CR på standardbehandlingen. I den intermediær og ugunstige risikogruppe vil patienter der opnår CR have en højere risiko for relaps sammenlignet med den favorable risikogruppe. Risikostratificering af patienter er således afgørende for valget at gennemføre allogen stamcelletransplantation (allo-SCT) hos ffa. intermediær og ugunstig risiko patienter ved kurativ behandlingsintention (se Anbefaling 8 og 9 vedr. AML-behandling og danske rekommandationer for allo-SCT).

Tabel 1: European LeukemiaNet (ELN) risikoinddeling (2022)

Risikokategori	Genetiske abnormiteter	Hyppeghed [#]	CR-rater [#]	5y-OS [#]
Favorabel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1::RUNX1T1</i> ▪ inv(16)(p13.1;q22) eller t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB::MYH11</i> ▪ Muteret <i>NPM1</i>[§] uden <i>FLT3</i> ▪ bZIP in-frame muteret <i>CEBPA</i>[†] 	~35%	73-84%	48-52%
Intermediær	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Muteret <i>NPM1</i>[§] og <i>FLT3-ITD</i> ▪ Wild-type <i>NPM1</i>[§] med <i>FLT3-ITD</i> (uden ugunstige genetiske abnormiteter) ▪ t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLL3::KMT2A</i> ▪ Alle andre cytogenetiske og/eller molekylære abnormiteter ikke klassificeret som favorabel eller ugunstig 	~25%	66-68%	22-32%
Ugunstig	<ul style="list-style-type: none"> ▪ t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK::NUP214</i> ▪ t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> gen-rearrangement ▪ t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR::ABL1</i> ▪ t(8;16)(p11.2;p13.3); <i>KAT6A::CREBBP</i> ▪ inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2</i>, <i>MECOM(EVI1)</i> ▪ t(3q26.2:v); <i>MECOM(EVI1)</i> gen-rearrangement ▪ -5 eller del(5q); -7; -17/17p abnormiteter ▪ Kompleks karyotype; monosomal karyotype[#] ▪ Muteret <i>ASXL1</i>, <i>BCOR</i>, <i>EZH2</i>, <i>RUNX1</i>, <i>SF3B1</i>, <i>SRSF2</i>, <i>STAG2</i>, <i>U2AF1</i> og/eller <i>ZRSR2</i>[†] ▪ Muteret TP53[*] 	~40%	41-44%	7-16%

[§]Den favorable prognostiske betydning af *NPM1*-mutation frafalder ved tilstedeværelsen af ugunstige cytogenetiske forandringer.

[†]Den favorable prognostiske betydning af *CEBPA*-mutation tilskrives udelukkende in-frame mutationer i den basic leucine zipper (bZIP) region af *CEBPA*-genet (C terminus), uagtet om denne forekommer mono- eller biallelisk.

[#]Kompleks karyotype er defineret ved ≥ 3 ikke-relaterede strukturelle kromosomale abnormiteter uden tilstedeværelse af andre AML-definerende cytogenetiske forandringer; indbefatter ikke hyperdiploide karyotyper med tre eller flere trisomier (eller polysomier) i fravær af andre strukturelle forandringer. Monosomal karyotype er defineret som tilstedeværelse af mindst én kromosomal monosomi (pånær tab af X- eller Y-kromosom) i association med mindst 1 yderligere monosomi eller strukturel kromosom abnormitet (med undtagelse af t(8;21), inv(16) og t(16;16)). Kompleks og monosomal karyotype er associeret med muteret TP53.

†På nuværende tidspunkt frafalder den ugunstige prognostiske betydning sammenfald med favorable abnormiteter.

*Variant allel frekvens (VAF) på $\geq 10\%$, uafhængigt af om den forekommer mono- eller biallelisk.

#Baseret på to studier (hhv. tysk og nordamerikansk) som har opgjort samlet ~2800 patienter behandlet med antracyclin/cytaabin-baseret terapi^{3,4}

Leukæmi-relaterede faktorer – andre faktorer

Udover de prognostisk relevante molekulære forandringer hos AML-patienter, findes en række andre AML-relaterede prognostiske faktorer, som i en vis udstrækning overlapper med hinanden og korrelerer med bestemte molekulære forandringer. Efterfølgende liste omfatter disse andre AML-relaterede prognostiske faktorer:

1. Tidligere kronisk myeloid sygdom (CML, MPN, MDS, etc.) (12, 13).
2. Terapirelateret AML (t-AML), dvs. AML hos patienter som tidligere har gennemgået behandling med kemoterapi - og/eller strålebehandling for anden sygdom end AML (14). Patienter med t-AML har generelt set en dårligere prognose end patienter med de novo AML, men selv hos t-AML-patienter har deres genetiske defekter prognostisk betydning, fx har tAML med NPM1-mutation samme overlevelse som de novo AML med NPM1-mutation (15, 16).
3. Hyperleukocytose, dvs. højt antal AML blaster i blodet (Leukocytter $>100 \times 10^9/L$), er pga. øget risiko for klinisk leukostase associeret med høj tidlig morbiditet samt mortalitet og kræver derfor hurtig behandling (se Anbefaling 8 og 9, AML-behandling). Visse studier har indikeret at hyperleukocytose er en uafhængig prognostisk faktor for relaps, medens dette ikke bekræftes i andre studier (17).
4. Ekstramedullær AML, dvs. AML lokaliseret i andre væv end knoglemarv og blod (leukemia cutis, myeloidt sarkom). Forekommer hos ca. 3–10% af AML patienter med de novo AML og ses hyppigere hos AML patienter med t(8;21) samt ved 11q-rearrangemang og ved AML med myelomonocytær og monocytær fænotype. Ekstramedullær AML er ofte lokaliseret til hud, lunge og lever. AML-lokalisering til CNS, frem for alt meningeal engagement, forekommer hos 0,5–2% af alle AML-patienter. Ekstramedullær AML anses for at være forbundet med dårligere prognose, men har ikke vist sig at være en uafhængig prognostisk faktor (18).
5. Multilinje-dysplasi AML. AML-patienter med multilinje-dysplasi betegnes i den nye WHO-klassifikation som "Acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes". Begrebet multilinje-dysplasi er både svært at definere og standardisere. Tidligere studier har vist at multilinje-dysplasi alene er forbundet med dårligere prognose (19), hvorimod andre studier som inkluderer genetik i deres analyse, ikke har kunde bekræftet dette (20, 21).

Patientrelaterede prognostiske faktorer – alder, funktionsstatus og komorbiditet.

1. Høj alder ($>70-75$ år) er associeret med lavere CR-rate og større risiko for relaps efter opnået CR. Dette beror på, at ældre AML-patienter i højere grad har ugunstig genetik sammenholdt med yngre AML-patienter (22). Ældre AML-patienter har ligeledes hyppigere en kronisk myeloid hæmatologisk sygdom som f. ex. MDS forud for deres AML, og er generel set mere kemoterapiresistente end yngre AML-patienter (23). I øvrigt udviser ældre AML-patienter en højere grad af terapirelateret mortalitet, som udgør 10% ved induktionsbehandling med kemoterapi hos patienter i 70-års alderen.

- Sammenlagt medfører ovennævnte faktorer en CR rate på 50% og en langtidsoverlevelse på 10% hos ældre AML-patienter, hvilket skal sammenlignes med en CR rate på 70-90% og en langtidsoverlevelse på 50% hos yngre AML-patienter (24).
2. Dårlig funktionsstatus (performance status) er en risikofaktor for tidlig mortalitet og er dermed associeret med dårligere prognose (23). Det er dog vigtigt at vurdere, hvorledes selve AML-relaterede faktorer, dvs. infektion, anæmi og evt. blødning, bidrager til patientens dårlige funktionsstatus og kan være reversible efter behandling.
 3. Betydende komorbiditet øger risiko for terapi-relaterede komplikationer og tidlig mortalitet. Komorbiditet kan evalueres ved brug af "Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index" (HCT-CI), som også omtales som Sorrow score (25, 26). Den kliniske værdi af HCT-CI-score ved valg af indledende AML-behandling er begrænset, men er afgørende for vurdering med henblik på at kunne gennemføre en alloSCT. Der findes endnu ikke grundigt validerede scores til at inddеле patienter i hht. komorbiditet.

Respons på behandlingen

Behandlingsrespons-relaterede prognostiske faktorer.

For AML-patienter, som indgår i et kurativ behandlingsforløb, udgør deres behandlingsrespons ved indledende kemoterapi (induktionsbehandling) en afgørende prognostisk faktor for efterfølgende valg af konsolideringsbehandling i form af yderligere kemoterapi, alternativt allogen knoglemarvstransplantation. Patienter med dårligt behandlingsrespons på trods af genetisk LR eller IR risikoprofil har ofte en dårlig prognose og betragtes generelt som HR-patienter og dermed kandidater for allo-SCT.

I klinisk rutine samt pågående kliniske AML-studier gennemføres knoglemarvsundersøgelser 4-6 uger efter start af kemoterapi-behandlingen, for at vurdere behandlingsrespons henholdsvis remissionsstatus. Knoglemarvsundersøgelsen inkluderer morfologisk kvantificering af AML blaster ved mikroskopi af KM-udstryk og flowcytometrisk og/eller molekylærgenetisk analyse (qPCR) af målbar rest-sygdom (MRD).

Den klassiske definition af godt behandlingsrespons, opnåelse af komplet remission (complete remission, CR) identificeredes allerede i 1960'erne (27) og er stadig en helt central del af behandlingsresponsvurderingen. (11) Imidlertid tyder nyere data på, at den tilfældigt satte grænse for behandlingsrespons der fører til CR, dvs. et respons hvor der resterer under ca. 5% blaster i knoglemarven, i nogle tilfælde ikke er den biologisk mest relevante. Således påviste Freeman et al at ved LR og IR AML er prognosen identiske for patienter der opnår PR (5-15% blaster) og CR, flowcytometri positive. Resistent sygdom (>15% blaster efter første serie kemoterapi) var fortsat prognostisk værst (28).

I en større metaanalyse kunne det vises at uanset MRD målingsmetode og uanset cut-off mellem MRD-positivitet og negativitet var det en prognostisk lavrisiko faktor at opnå MRD negativitet ifm behandling (29). Imidlertid kan metaanalysen ikke bruges i praktisk patienthåndtering, idet der er forskelle mellem forskellige undertyper af AML (3).

Følgende behandlingsrespons bedømt ved morfologisk samt flowcytometrisk og/eller molekylærgenetisk analyse af MRD er associeret med dårlig prognose henholdsvis HR (14, 30, 31, 32):

- a. Resistent sygdom >15% efter første serie kemoterapi (28)
- b. MRD >0,1% efter 2 kemoterapiserier målt ved flowcytometrisk analyse (14, 32).
- c. MRD-positivitet i PB målt ved qPCR for NPM1 efter 2 kemoterapiserier (31).
- d. Manglende fald med en faktor 1000 ved inv(16) eller t(8;21) positiv AML efter første serie kemoterapi (33, 34)
- e. Konvertering fra MRD-negativ til MRD-positiv med stigende MRD-niveauer under behandling er et tidligt tegn på behandlingssvigt og en særdeles dårlig prognostisk faktor (28)

AML-patienter med dårlig behandlingsrespons ifølge ovenstående bør betragtes som HR-patienter selvom de har genetiske forandringer som klassificeres som LR eller IR.

4. **Prognosen for opnåelse af komplet remission kan have betydning for valget at starte remissionsinducerende kemoterapi (A)[1a]. Beslutningen hviler blandt andet på leukæmirelaterede faktorer (fx cytogenetik og molekylærge-netiske undersøgelser) og patientrelaterede faktorer (fx alder og signifikant komorbiditet) (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Flere epidemiologiske studier (7, 15), både internationale og danske, understøtter, at opstart af behandling kan udskydes i op til 10 dage uden at det har betydning for prognosen, hos de patienter som ikke er prolifererende. Man så en overdødelighed hos patienter hvor behandlingen blev startet indenfor det første døgn, sandsynligvis fordi dette inkluderede patienter med leukocytose, dissemineret intravaskulær koagulation med videre. Anbefalingen er på den baggrund, at man kan tillade sig at afvente cytogenetik før endelig stillingtagen til behandling.

5. **Målbar restsygdomsmåling (MRD-måling) er central i bestemmelse af behandlingsrespons (A) og opfølgning efter kemoterapi (A) og allogen knoglemarvstransplantation (A)**
 - a. **Tidspunkter og cut-off-værdier for MRD under behandling er afhængigt af AML undertype**
 - b. **Opfølgning efter kemoterapi eller allogen knoglemarvstransplantation sigter på at detektere MRD recidiv med henblik på at give pre-emptiv behandling (behandling før klinisk recidiv)**

Litteratur og evidensgennemgang

MRD under kemoterapeutisk behandling uanset tidspunkt under behandling, blod versus marv og cut-off for positivitet er vist at være en prognostisk faktor (14, 29, 31, 32, 33, 34).

Stigende MRD-niveau efter behandling benævnes MRD recidiv. Dette kan optræde hvis i) der er en konvertering fra negativ MRD prøve til positiv MRD prøve, der er konfirmeret i en ny prøvetagning der inkluderer en marvprøve og eventuelt også en blodprøve, eller ii) der er en stigning på en faktor 10 mellem to positive prøver, ligeledes konfirmeret i en marvprøve og eventuelt også en blodprøve (3).

MRD-recidiv er vist at være prædiktivt for senere klinisk recidiv (35, 36, 37, 38, 39).

- c. Måling af MRD skal foretages med en metode, der giver en sensitivitet på mindst 0,1% (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Denne anbefaling er baseret på anbefalingen i den seneste ELN MRD-anbefaling fra 2021 (3). Anbefalingen støttes af en nyere metaanalyse, hvor den prognostiske værdi af negative MRD-målinger er størst hvis tærskelværdien for negativ MRD er under 0,1% (40).

- d. Ved patienter med NPM1 mutation eller t(8;21) eller inv(16) er qPCR-baseret MRD-måling obligat.(B)**
- e. Ved patienter uden disse mutationer, kan MRD-måling udføres med, i prioriteret rækkefølge**
- Standardiseret, internationalt valideret flowcytometrianalyse (B)
 - qPCR rettet mod overekspression af *WT1* (B)

 - Digital dråbe PCR (ddPCR) eller fejlkorrigeret next generation sequencing (EC-NGS) rettet mod leukæmicellespecifikke markører (C)

Litteratur og evidensgennemgang

qPCR rettet mod NPM1 eller fusionstranskripter fra t(8;21) eller inv(16) (*RUNX1-RUNX1T1* og *CBFB-MYH11*) er leukæmispecifikke og foretrækkes derfor fremfor flowcytometri og overudtryk af *WT1* (3). Dertil er følsomheden ved disse qPCR baserede metoder bedre end ved flowcytometri (41). Standardiseret flowcytometri og EC-NGS er sammenlignet i et studie af intermedier risiko AML, hvor EC-NGS-performer bedst (42). QPCR mod *WT1* er velvalideret (43), men følsomheden når sjældent 1:1000 som krævet af MRD essays (41, 43).

DdPCR og EC-NGS targeterer molekulære læsioner i leukæmicellerne. I udvælgelsen af disse skal man sikre at man ikke måler på læsioner der ligeledes er til stede ved klonal hæmatopoiese, som for eksempel *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1* og/eller *TP53* (44, 45, 46, 47).

Behandling

- 6. Patienter behandles efter klinisk studie- eller forsøgsprotokol, såfremt en sådan er tilgængelig. Ved konkurrerende kliniske behandlingsprotokoller**

prioriteres investigator-initierede protokoller over firma-sponsorerede protokoller (D).

Litteratur og evidensgennemgang

I Danmark behandles AML udelukkende på universitetshospitaler med høj klinisk forskningsaktivitet. De engelske investigator-initierede protokoller er af høj videnskabelig kvalitet og har på flere områder været definerende for den aktuelle håndtering af AML (10, 31, 48, 49, 50, 51, 52). Der er indledt et samarbejde med den tyske akut leukæmi studie gruppe (AMSLG) som har en omfattende protokolaktivitet i tæt samarbejde med den hollandske HOVON-gruppe og der er forventet deltagelse i flere forsøgsprotokoller i løbet af 2024.

7. **Patienten kan behandles ud fra 4 forskellige behandlingsprincipper, beskrevet nedenfor:**
 - a. **Intensiv behandling, ofte induktionsbehandling med intensiv kemoterapi og eventuelt tillæg af nyere biologiske midler samt konsolideringsbehandling med yderligere kemoterapi eller allogen stamcelletransplantation.**
 - b. **Semi-intensiv behandling med god chance for remission, for hovedparten af patientgruppen uden sigte på varig helbredelse, men for en undergruppe med kurativt sigte ved mulighed for konsolidering med allogen stamcelletransplantation.**
 - c. **Lav-intensiv behandling: Kemoterapi administreret med en vis chance for remission men ikke med sigte på varig helbredelse.**
 - d. **Udelukkende understøttende behandling (D).**

Litteratur og evidensgennemgang

Dette er blot en opsummering af praksis (ELN 2022).

Intensiv behandling

8. **Standardbehandlingen gives til alle AML-patienter der vurderes egnede til intensiv kemoterapi (A). Behandlingen tilpasses alder og komorbiditet. Visse AML subtyper skal have en anden behandling eller tillæg til standardbehandlingen (se nedenfor). Standardbehandlingen består af:**
 - a. **Induktion:**

Første induktionskur: (DA3+10): Cytarabin iv 100 mg/m² 2 gange dagligt i 10 dage. Daunorubicin i.v. 60 mg/m² en gang daglig i tre dage. Evt tillæg af gemtuzumab ozogamicin 3 mg/m² (max 5 mg) efter det engelske MRC-regime (1. induktionskur dag 1 og 4 eller 4 og 7).
 - b. **Reinduktionskur (DA3+8): Cytarabin 100 mg/m² i.v. 2 gange dagligt i ottedage samt-Daunorubicin i.v. 50 mg/m² en gang daglig i tre dage.**

c. Konsolidering:

- ≤60-årige: 2 konsolideringskure: Cytarabin i.v. 3 g/m² administreret seks gange fordelt over 3 døgn med 12 timers intervaller.
- >60-årige: En konsolideringskur: Cytarabin i.v. 1,5-2 g/m² administreret seks gange for-delt over 3 døgn med 12 timers intervaller.

d. Eventuel konsolidering i form af allogen stamcelletransplantation**Behandling tilpasses alder og komorbiditet****Litteratur og evidensgennemgang**

Der er ikke randomiserede studier, der undersøger netop dette spørgsmål. Det er en klinisk erfaring, at intensiv behandling tåles af nogle patienter og ikke af andre. Klepin (53) beskriver 5 studier, hvor prædiktionsmodeller for ældre med AML inkluderede forskellige patient-specifikke variable, oftest alder. Dertil beskriver Klepin 3 studier, hvor en geriatrisk vurdering kan hjælpe med prædiktation af udfald ved ældre AML-patienter og konkluderer, at vurdering af kognitiv og fysisk funktion giver vigtig information, der kan bruges i vurderingen af, om patienten er egnet til intensiv kemoterapi eller ej. I de nyeste ELN guidelines anbefales, at alder ikke alene bruges til at afgøre om patienter skal have intensiv kemoterapi, men at også komorbiditet og leukæmispecifikke faktorer som cytogenetik og mutationsprofil inkluderes (1).

Patientværdier og – præferencer

Netop spørgsmålet om intensiv kemoterapi eller ej vil i meget høj grad være op til patients værdier og præferencer. Det er en af de vigtigste opgaver for den klinisk arbejdende AML-læge forud for opstart af behandling ved en ældre AML-patient at sikre, at den påbegyndte behandling er i overensstemmelse med disse.

Rationale

Toksicitet af kemoterapi er større ved ældre patienter og ved patienter med komorbiditet (34). Dertil kommer at responsrater er mindre (19). Dermed kræves ofte en afvejning af acceptable bivirkninger for et givet muligt respons. Patientens præference er af afgørende betydning i denne afvejning.

Standard induktionsbehandling**Litteratur og evidensgennemgang**

Induktionsbehandling ved AML er uændret siden fremkomsten af kombinationen af tre dages antracyclin og syv dages cytarabin i starten af 80'erne (54). Princippet er gennemgået af et internationalt ekspertpanel i ELN regi i 2010, i 2017 og igen 2022 og for så vidt uændret (1). I de ELN guidelines fra 2017 (1) citeres 5 randomiserede studier og et systematisk review vedrørende antracyklindosis og 3 randomiserede studier og et systematisk review vedrørende cytarabindosis. Dosis af antracyclin og cytarabin er kun ændret lidt siden de

primære studier. Fernandez et al (55) fandt, at dosis af antracyclin (daunorubicin) med fordel kunne øges fra 45 mg/m² i tre dage til 90 mg/m² i tre dage. Fundet blev bekræftet af Løwenberg et al (56) og Lee et al (57). Burnett et al (58) fandt ingen gevinst mellem daunorubicin 60 mg/m² og 90 mg/m². Burnett-studiet adskilte sig fra de øvrige tre studier ved, at patienterne selv når de havde opnået komplet remission efter 1. serie kemoterapi, i Burnett-studiet fik yderligere daunorubicin 50 mg/m² i tre dage i 2. serie kemoterapi. Konsensus er, at man mindst skal administrere 60 mg daunorubicin/m² i første kemoterapikur (1).

Dosis af cytarabin i induktionsbehandlingen er testet i det engelske AML 15 studie (48) (3251 yngre patienter) og Løwenberg et al (59) (431 yngre patienter). I begge studier findes, at remissionsraten er højere ved højere cytarabindosis, men det er raten af behandlingsinduceret død også, og at der ikke er nogen fordel ved højere dosis cytarabin i induktionskuren for hele populationen af yngre voksne op til 60 år. I AML15 studiet sås ved en subgruppeanalyse mulig gavn af FLAG-Ida ved højrisikosygdom, idet flere kom i remission efter første induktionsbehandling, men der var ingen overlevelsesgevinst.

Tillæg af gemtuzumab ozogamicin bygger på metaanalysen foretaget af Hills et al (9). Heri behandles fem studier, der har undersøgt tillæg af gemtuzumab ozogamicin til induktionskemoterapi ved voksne patienter med AML. I AML15 studiet (60) fandt man, at ved 1113 yngre voksne (under 60-årige) var der effekt af tillæg af gemtuzumab ozogamicin 3 mg/m² ved patienter med favorabel og intermedier cytotenetik, men ikke ved ugunstig cytotenetik og i gruppen som helhed. I AML 16 fandt man, at ved over 60-årige, tjeblikke til intensiv kemoterapi (i alt 1115 patienter), var der en overlevelsesgevinst ved tillæg af gemtuzumab ozogamicin 3 mg/m² i første induktionskemoterapeutiske kur uanset subgruppe (49). I det franske ALFA studie (61) og (62) blev gemtuzumab ozogamicin administreret anderledes, nemlig 3 mg/m² tre gange i løbet af første induktionskur og en gang i løbet af anden kur. Den maksimale dosis sv. t. hver administration var dog 5 mg. Studiet inkluderede 280 patienter mellem 50-70 år. Også her sås en overlevelsesgevinst på tværs af subgrupper i den første analyse, hvorimod effekten på overlevelse ikke kunne genfindes ved den endelige analyse med 20 måneders længere follow-up (62). De øvrige studier, der blev inkluderet, var det franske GOELAMS studie (ikke publiceret men inkluderet i metaanalysen) og det amerikanske SWOG 0106-studie (63), der begge brugte en dosis på 6 mg gemtuzumab ozogamicin/m². Denne dosis blev også undersøgt i AML17 studiet og ikke fundet bedre end 3 mg/m², til gengæld var der flere tilfælde af levervenetrombose ved dosis 6mg/m² (9). Gemtuzumab ozogamicin er i Danmark godkendt til dosering i ALFA doser. Dog er der ikke set forskel i effekten imellem ALFA- og MRC-doser i de subgrupper, hvor gemtuzumab ozogamicin har effekt samtidig med at der er inkluderet signifikant flere patienter i MRC-studierne. Derfor anses ALFA doseringen ikke for at være overlegen ift. MRC-doseringen.

Nylig publicerede resultater fra AML-18 studiet (64) viste desuden at tillæg af 2 fraktionerede doser gemtuzumab ozogamicin (GO) versus 1 dosis GO øgede antal af ældre AML-patienter som opnåede MRD-negativitet ved flowcytometri (50% vs 41%; OR 0.72; p=0,27), og at især patienter som fik en allogene stamcelletransplantation i 1. CR havde øget effekt af 2 doser GO vs 1 dosis GO med en 4-års overlevelse af 54% vs 39% (p=0,21).

Patientværdier og præferencer

Når først den intensive behandling er besluttet, overlader patienterne altovervejende de præcise doser til deres hæmatologer.

Rationale

Gennem årene er antracyclin og cytarabindoser optimeret, så anbefalingen nu er 3 dage med ikke mindre end 60 mg daunorubicin pr m² og under 1000 mg cytarabin/m² pr dag i syv dage. De i Danmark anvendte doser er afpasset, så de er identiske med dem, der bruges i de engelske MRC-protokoller, af hensyn til at rygraden i AML-behandling er identisk for patienter i og uden for protokol.

EMA godkendelsen for gemtuzumab ozogamicin bygger på ALFA studiet (61) og (62) og stoffet er godkendt til alle voksne der får intensiv behandling. I Danmark anvendes ALFA doseringen eller den dosering, der har været anvendt i de engelske protokoller. Der er ikke erfaringer i at kombinere gemtuzumab ozogamicin med Midostaurin, hvor dette frarådes udenfor protokoller.

Konsolideringsbehandling

Tre forskellige former for konsolideringsbehandling bruges på verdensplan ved AML; standard kemoterapi, autolog transplantation og allogen transplantation. Af disse anvendes autolog HSCT som konsolidering ikke i Danmark og vil derfor ikke blive behandlet. For rekommandationer ved allogen transplantation ved AML henvises til de nationale transplantations-rekommendationer. Nedenstående dækker således kemoterapeutisk konsolidering ved AML.

Litteratur og evidensgennemgang

6 store (>500 patienter) randomiserede studier vedrørende konsoliderende kemoterapi er nævnt i de nyeste ELN guidelines (1). I det engelske AML15 studie testedes 3 forskellige konsolideringsskemaer, nemlig 2 versus 3 serier konsoliderende kemoterapi, doseringen af 1,5g/m² cytarabin versus 3,0g/m² cytarabin, og kombinationsbehandling af amsakrin, mitoxantron og etoposid (MACE) efterfulgt af én serie intermediær dosis cytarabin (48). Overordnet var der ingen forskel i effekten af de 3 konsolideringsregimer, med undtagelse af HR AML, som havde større effekt af MACE end højdosis cytarabin. Lignende resultater sås i det tyske AML 96 studie, hvor intermediær dosis cytarabin (i alt 12 g/m²) plus mitoxantron var ligeværdigt med højdosis cytarabin (i alt 36 g/m²) plus mitoxantron (65), eller det japanske AML201 studie hvor højdosis cytarabin (10 g/m²) alene i tre serier ikke var bedre end 4 serier med flerstofs kemoterapi, heriblandt cytarabin i lavere dosis, i alt 1 g/m² i hver serie (66).

Rationale

I Danmark anvendes fortsat en ret høj dosering af cytarabin som konsolidering, dog reduceret ved ældre og kun 2 serier ved yngre og en ved ældre. For de yngre bygger denne beslutning på resultaterne af det engelske AML15 studie, som ELN guidelines også citerer (67). I dette studie sås ingen gavn af tre serier konsolidering i forhold til 2 serier og selvom 6 doser 1500 mg/m² sås at være lige så godt som 6 doser 3 g/m², er den sidste dosis valgt idet antallet af konsoliderende serier samtidig er reduceret fra 3 til 2.

9. Følgende patienter gives anden behandling end standardbehandling:

a. FLT3-ITD positiv (NPM1-umuteret) AML:

Tillæg af kps. midostaurin 50 mg to gange dagligt i 14 dage fra to dage efter afsluttet induktion/konsolideringsbehandling, samt i yderligere 12 måneder efter afsluttet behandling. Dette også selvom der måtte være givet gemtuzumab ozogamicin 3mg/m² (max 5mg) i forbindelse med DA3+10. Efter allogent stamcelletransplantation gives t.b. sorafenib 400-800mg daglig som vedligeholdelsesbehandling i to år.

b. NPM1-muteret AML (uanset FLT3-mutationsstatus):

- ≤60 år: Kan FLAG-Ida (fludarabin i.v. 30mg/m² dag 1-5, cytarabin i.v. 2g/m² dag 1-5, idarubicin i.v. 8mg/m² i.v. dag 3-5, G-CSF fra dag 0 og indtil endt neutropeni) i 1. og 2. serie, i tillæg til gemtuzumab ozogamicin i.v. 3 mg/m² (max 5 mg) (dag 1 og 4 eller 4 og 7), overvejes i stedet for standardbehandlingen ved særligt udvalgte patienter. Induktionsbehandling uden yderligere konsolidering såfremt MRD-negativ i blod efter 2. kur
- >60 år: Standard behandling (med eventuelt tillæg af midostaurin for samtidig FLT3-muterede patienter, se ovenstående).

c. CBF-muteret AML:

DA3+10 kombineret med én dosis gemtuzumab ozogamicin 3 mg/m² (max 5 mg) dag 1 ved 1. induktionsbehandling

d. AML-patienter med MDS-relateret cytogenetic eller molekylærgenetiske forandringer uden samtidig TP53-mutation iht WHO-classification og ELN-retningslinjer:

- >60 år og fit til konsoliderende knoglemarvstransplantation: Liposomt cytarabin-daunorubicin (Vyxeos®) 100 U/m² iv dag 1, 3 og 5. 2. induktionskur: 100 U/m² iv dag 1 og 3, konsolidering: 65 U/m² iv dag 1 og 3. Bør ikke anvendes ved ekstramedullær sygdom, incl. CNS. Alternativt kan mini-FLAG-ida (fludarabin i.v. 25mg/m² dag 1-4, cytarabin i.v. 1g/m² dag 1-4, idarubicin i.v.

- 5mg/m² i.v. dag 2-4, G-CSF fra dag 0 og indtil endt neutropeni) anvendes.**
- **≤60 år: FLAG-Ida bør overvejes i stedet for standard behandling uden gemtuzumab ozogamicin.**
- e. AML med TP53-mutation:**
- **Patienter der er kandidater til knoglemarvstransplantation behandles med azacitidin og venetoclax (se Semi-intensiv behandling)**
 - **Patienter der ikke er kandidater til knoglemarvstransplantation kan evt. behandles med azacitidin alene (se ikke-kurativt intenderet behandling)**

FLT3 muteret AML

Litteratur og evidensgennemgang

Brugen af Midostaurin ved FLT3 muteret AML bygger på Stone et al (7), et randomiseret dobbeltblindet studie. Studiet inkluderede 717 patienter der blev randomiseret til kemoterapi + midostaurin (dag 8 til 22) samt midostaurin vedligehold i 1 år efter afsluttet behandling. Kun under 60-årige patienter blev inkluderet. Der sås en overlevelsesgevinst med en forskel i 4 års overlevelse på 8%. Studiet var et multicenterstudie, hvor i alt 3277 patienter blev screenet for FLT3-ITD eller FLT3 D835. Kun patienter, som havde én af disse to mutationer, kunne gå videre i studiet. Patienter stoppede midostaurin vedligeholdsbehandling, hvis de blev allogent transplanteret.

Tidligere allerede nævnte ALFA-0701 studiet (62) og i R.K. Hills metaanalyse (9) af GO's effekt i induktionsbehandling vises en mulig gevinst af tillæg af GO til induktionskemoterapi også ved patienter med FLT3-mutation. Spørgsmålet om behandlingskombinationen af GO med midostaurin ville øge yderligere effekten ved FLT-3-muterede patienten førte indtil videre til en MRC-initierede pilotstudie ("MIDOTARG") (68, 69), som viste at behandlingen både er veltolereret og sikker. I alt 77 patienter blev inkluderet og behandlet enten med 1 (n=39) eller 2 (n=38) serier GO og 14 dages midostaurin iht standardbehandlingen. Resultater blev sammenlignet med 119 AML-patienter behandlet i AML-19 studiet uden tillæg af midostaurin. Hhv 82% og 91% opnåede CR eller CRi behandlet med enten 1 eller 2 doser GO. Den estimerede 18-mnds-overlevelse var 82% versus 72% i AML-19-studiet af patienter som fik DAGO alene.

20% af AML-patienter i "MIDOTARG" pilotstudiet var over 60år.

Trods allogen stamcelletransplantation har AML patienter med FLT3-ITD-mutation øget recidiv risiko. I en randomiseret, dobbelt blindet fase II forsøg (SORMAIN studie) (70) blev 83 FLT3-ITD muterede AML patienter i 1. CR randomiseret til enten 24 måneder TKI hæmmeren Sorafenib eller placebo som vedligeholdsbehandling. Med en median follow-up på 41,8 måneder var risikoen for relaps eller død signifikant reduceret om 61% i Sorafenib gruppen (HR 0,39; 95% CI, 0.18-0.85; p=0.013). Flere studier har fundet lignende positive resultater (71, 72).

Rationale

EMA godkendelsen dækker alle patienter uafhængig af alderen, der kan behandles med intensiv kemoterapi. Det danske Medicinråds godkendelse læner sig op at EMAs, dog med det forbehold, at patienter skal have en genetisk profil, der er ækvivalent med yngre AML patienters, hvis patienter over 60 år skal tilbydes midostaurin. Hvad dette dækker over, er ikke nærmere præciseret (4).

I princippet er altså to behandlinger godkendt til FLT3 muteret AML: 3+10 med midostaurin i peniperioden og 3+10+gemtuzumab ozogamicin. Studierne med gemtuzumab ozogamicin har indtil videre ikke inddraget FLT3 mutationsstatus, fraset ALFA studiet, der imidlertid ikke har power til at sige noget om denne gruppe (61) og (62). Behandlingerne er indtil videre blevet testet i en mindre pilotstudie uden at der er fundet øget toksicitet ved at give begge behandlinger. En retrospektiv studie af 11 patienter (73) understøtter pilotstudiets fund. Kombinationsbehandling af DA+GO+midostaurin. Med den foreliggende evidens kan overvejes kombinationsbehandling til udvalgte patienter og efter konferencebeslutning. Grundet de positive respons- og overlevelseshdata ved brug af Sorafenib vedligeholdelsesbehandling efter allogent stamcelletransplantation for FLT3-muteret AML bruges de nu som 2-årig vedligeholdelsesbehandling, som kræver individuel ansøgning. (se også rekommandationer for KMT).

NPM1-muteret AML

Litteratur og evidensgennemgang

MRC-AML17 studiet har vist, at den molekylære MRD-status er af uafhængig prognostisk betydning i NPM1-muterede AML-patienter med en 3-års kumulativ incidens for relaps af 83% i MRD-positive vs 28% i MRD-negative ($p < 0,0001$) og dårligere overlevelse af 25% vs 77% ($p < 0,0001$) (74).

ALFA-0701 har vist en signifikant gavnlige effekt af gemtuzumab ozogamicin i NPM1-muterede patienter. I en tysk-østrigsk fase3-studie (AMLSG 09-09) blev i alt 585 patienter med ny diagnosticeret NPM1-muteret AML randomiseret til standard kemoterapi med eller uden tillæg af gemtuzumab ozogamicin (75). Overordnet fandt studiet ingen forskel i 6-måneders eventfree survival (EFS), 2-års overall survival (OS) eller remissionsraten, dog var den 2-års kumulative incidens af relaps lavere i GO-armen (37% vs 25%, HR 0.65; $p = 0,028$). I en subanalyse af yngre patienter (18-60år) sås en bedre 2-års EFS for GO vs standardbehandling (64% vs 53%, HR 0.71; $p = 0,036$) og en generelt højere MRD-respons, men ikke i patienter over 60år. Standardbehandlingen i denne studie adskiller sig idet der gives en kombination af Idarubicin, Cytarabine, Etoposid og ATRA, og ved tillæg af GO som i alt 3 fraktionerede doser.

En direkte sammenligning med MRC-studierne må derfor tages med forbehold.

Effekten af FLAG-Ida i kombination med gemtuzumab ozogamicin (GO) versus standardkemoterapi (DAGO) blev i MRC-AML19-studiet undersøgt i ny diagnosticerede AML-patienter som ikke har højrisiko AML (76). Overordnet var der ingen forskel i OS, dog viste subanalyser af NPM1-muterede patienter ($n = 307$) en signifikant bedre 5-års OS i patienter behandlet med FLAG-Ida-GO end med DAGO (82% vs 64%, HR 0.50, $p < 0,005$) (69) Antallet af patienter som blev NPM1-MRD negativ i blod efter 2. serie kemoterapi var højere i FLAG-Ida-armen end i DA-armen (88% vs 77%, $p = 0,02$) og en dybere MRD-respons i knoglemarven (56% vs 37%, $p = 0,004$). Randomisering mellem ingen, 1 eller 2 konsoliderende behandlinger har ikke vist forskel i

outcome imellem patienter som var NPM1-MRD-negative i blod efter 2. serie FLAG-Ida, hvorfor det anses som trygt at afslutte behandlingen efter gennemført 2 serier FLAG-Ida. Effekten var uafhængig af FLT3-status.

Rationale

Den positive effekt af GO ved NPM1-muterede patienter genfindes i flere studier, den direkte sammenligning må dog tages med forbehold grundet forskelligheden i standard kemobehandlingen og antal af GO-doser i de publicerede studier.

FLAG-Ida-GO øger antallet af NPM1-muterede AML-patienter som opnår MRD-negativitet i blod efter 2. induktionsbehandling (samt en dybere MRD-respons i knoglemarv) og kan dermed undgå allo-SCT i 1. CR sammenlignet med DAGO, samt den samlede overlevelse, hvorfor det anses som relevant 1. linje behandling i yngre patienter. Der mangler lignende studier for patienter over 60år, dog viste resultaterne fra de 13% af AML-patienter i studiet over 60år ingen forskel (ifølge mundtlig N. Russel). Behandlingseffekten kan monitoreres ved MRD og justeres ved manglende eller tabt respons.

CBF-muteret AML

Litteratur og evidensgennemgang

Den positive effekt af gemtuzumab ozogamicin i kombination med intensiv kemoterapi ved CBF-muteret AML blev vist en stor metaanalyse af Hills RK et al, publiceret i Lancet Oncology i 2014. Dog er den optimale dosering af GO stadig væk ukendt. I MRC-AML-19 studiet undersøgte effekten af 1 versus 2 serier gemtuzumab ozogamicin i kombination med intensiv kemoterapi (enten FLAG-Ida eller DA). Resultaterne er indtil videre kun præsenteret ved ASH 2022. I alt blev 119 patienter behandlet med enten FLAG-Ida (n=65) eller DA (n=54). 3-års OS for patienter behandlet med DA og én dosis GO var 97%, intensivering med FLAG-Ida eller 2 doser GO var uden benefit.

Rationale

Den gunstige prognose og langtidsoverlevelse for AML-patienter med CBF-mutation efter tillæg af gemtuzumab ozogamicin opnås allerede ved 1 enkelt serie GO, som anses som fremtidig standardbehandlingen. Behandlingseffekten kan monitoreres med MRD og justeres ved manglende eller tabt respons.

Terapirelateret AML eller AML med myelodysplasi-relaterede forandringer

Litteratur og evidensgennemgang

Godkendelsen af liposomalt cytarabin og daunorubicin bygger på studiet af Lancet et al (51) hvor 309 AML-patienter mellem 60 og 75 år er inkluderet. Alle har såkaldt højrisiko AML, defineret som enten terapirelateret AML eller hvad der i artiklen benævnes sekundær AML, men som er sammenfaldende med den nyeste WHO klassifikations kategori AML med myelodysplasi-relaterede forandringer. Vyxeos er overlegent i forhold til 3+7 i denne patientgruppe med 2 års overlevelse på hhv. 31% og 12%. Efter 5 års follow-up (77) er median OS 9.33 mdr. vs 5.95 mdr. til fordel for Vyxeos og 5-års OS 18% vs 8%. Effekten ses særligt i gruppen af patienter, der er stamcelletransplanteret. Medicinrådets godkendelse af Vyxeos som standardbehandling er derfor indskrænket til de patienter, der er kandidater til stamcelletransplantation (4).

Effekten i yngre patienter er mindre klar. I AML15-studiet blev patienter under 60år randomiseret til enten DA, DAE eller FLAG-Ida. Russel et al publicerede i 2021 5-års follow-up data af patienter med sekundær AML (78) og fandt en signifikant øget 5-års OS (37% vs 27%, HR 0.45, $p=0,02$) og 5-års relaps-free overlevelse (41% vs 22%, HR 0.54, $p=0,04$) til fordel for FLAG-Ida.

I MRC-AML19 studiet blev patienter med højrisiko AML inkluderet sekundær AML ($n=189$) randomiseret til enten CPX-351 eller FLAG-Ida. Resultaterne er publiceret af Othman J et al i år (79). Der var ingen signifikant forskel i overall respons efter 2 serier behandling (64% vs 76% for CPX-351 vs FLAG-Ida), eller 3-års OS var 32% vs 25% og median OS (HR 0.85, $p=0,36$), eller i eventfree survival. Relapsfri overlevelse var signifikant længere i CPX-351 (median 22.1 vs 8.35 måneder), men resultaterne kan være påvirket af en relativ lavere andel af patienter som opnåede CR i CPX-351 armen.

I en subanalyse af patienter med MDS-relaterede genmutationer (men ikke MDS-relaterede cytogenetiske forandringer) fandtes en signifikant længere OS, median 38.4 vs 16.3 mnd til fordel for CPX-351 (HR 0.42, $p=0,05$), samtidig observeredes dog en signifikant øget hæmatologisk toksicitet ved FLAG-Ida end patienter i andre subgrupper, hvorfor dette resultat må taget med forbehold.

Rationale

Diagnosen "terapirelateret AML" og AML med myelodysplasi-relaterede forandringer er opdateret iht de nye ELN-rekommandationer og WHO-klassifikationer, se relevante afsnit. I den første randomiserede undersøgelse af FLAG-Ida vs CPX-351, ses ingen forbedring i overlevelsen imellem de to behandlinger ud over en mindre subgruppe af AML-patienter med MDS-relaterede genmutationer og kan med fordel behandles med FLAG-Ida (eller mini-FLAG-Ida) eventuelt efter konference beslutning. Der mangler en lignende undersøgelse for patienter over 60år.

AML med ugunstig cytogenetik

Litteratur og evidensgennemgang

Ud fra gemtuzumab ozogamicin metaanalysen (9) ses, at patienter med ugunstig cytogenetik ikke har gavnlig effekt af tillæg af gemtuzumab ozogamicin til standard induktionskemoterapi. Disse cytogenetiske forandringer er næsten identiske med de cytogenetiske forandringer der kan stille diagnosen AML med myelodysplasi-relaterede forandringer. Kun patienter med AML med $t(6;9)$ er ikke inkluderet i disse.

For yngre og ældre egnede patienter må overvejes (mini-)FLAG-Ida i 1. linje efter konferencebeslutning.

Rationale

Da patienter med ugunstig cytogenetik ikke skal tilbydes gemtuzumab ozogamicin, men til gengæld for nogles tilfælde liposomt cytarabin og daunorubicin eller FLAG-Ida, bør cytogenetik foreligge inden opstart af behandling ved disse patienter.

AML med TP53 mutation

Litteratur og evidensgennemgang

Behandling af *TP53*-muteret AML med klassisk intensiv kemoterapi giver ikke tilfredsstillende CR-rater eller overlevelse. I en analyse af 1537 patienter behandlet i tyske multicenterstudier, primært med 3+7-ligende kemoterapi fandtes 98 *TP53*-muterede patienter. CR-raten var 48%, median overlevelse 6,5 måneder (80). Der var ikke overlevelsesforskel afhængigt af *TP53* allelfrekvensen (*TP53* VAF>40%; 5,8 måneder, VAF 20-40%; 6,9 måneder, VAF<20%; 6,9 måneder) (80). I det franske real-world data studie af brug af CPX-351 (Vyxeos) fandtes lignende data (CR rate 40%, median overlevelse 7,5 måneder) (81). I det engelske AML19 studie indgik 75 patienter med *TP53*-mutation og højrisiko cytogenetik. Disse blev randomiseret til enten FLAG-Ila eller CPX-351 (Vyxeos). Der var ikke nogen forskel mellem armene og medianoverlevelsen var 7 måneder (82).

I en amerikansk metaanalyse fandtes behandling af AML med *TP53*-mutation med azacitidin og venetoclax at resultere i en CR rate på ca. 50%; dette er højere end ved behandling alene med azacitidin, hvor CR-raten er ca. 20%. Imidlertid var medianoverlevelsen det samme; 6 måneder (83).

Det er kontroversielt om allogent knoglemarvstransplantation gavner patienter med AML med *TP53* mutation i en nyere, større amerikansk serie rapporteres 20% langtidsoverlevende fra transplantationstidspunktet; kun 18% af patienterne nåede frem til transplantation og ud af en retrospektiv kohorte på 370 patienter var der således 11 der overlevede over 24 måneder (84).

Rationale

Behandling af AML med *TP53* mutation med kemoterapi, semi-intensivt eller lav-intensivt regime giver sammenlignelig overlevelse på median 6 måneder. Således er der ikke noget rationale for at udsætte patienter for den ekstra toksicitet og hospitalisering som intensiv kemoterapi medfører, det være, FLAG-Ila, 3+7 eller CPX-351 (Vyxeos). Der er tilsyneladende en lille gruppe patienter (2-4%) der kan helbredes med knoglemarvstransplantation; da azacitidin-venetoclax har samme CR rater og mindre toksicitet end de intensive kemoterapeutiske regimer anbefales dette til de patienter som på grund af alder og patientpræference søges ført til transplantation. Patienter der ikke kan transplanteres behandles med azacitidin eller med udelukkende understøttende behandling.

Semi-intensiv behandling

- 10. Kombinationsbehandling med azacitidin og venetoclax (Ven/Aza)**
Førstelinjebehandling til AML-patienter der vurderet ud fra patientrelaterede og sygdomsrelaterede faktorer ikke egnede til intensiv kemoterapi
 - a. Ven/Aza-kombinationsbehandling gives i serier af 28-dages varighed så længe effekt.**
 - b. Azacitidin doseres s.c. med 100 mg/m² i fem dage eller 75 mg/m² i syv dage.**
 - c. Venetoclax p.o. 400mg daglig i 14-21 dage i 1. serie med ramp-up over tre dage (100-200-400mg). Dosisjustering foretages ved samtidig anvendelse af CYP3A4- eller P-gp-hæmmer.**

- d. **Behandlingsvarighed vurderes individuelt baseret på AML subtype og patientrelaterede faktorer. Når der er opnået remission (CR/CRi/MLFS = CRc) kan venetoclax varighed reduceres til 7-14 dage.**

Patient målgruppe

Kombinationsbehandling med azacitidin og venetoclax (Ven/Aza anbefales som førstelinjebehandling til ældre AML-patienter med PS \leq 2, der ikke er egnede til intensiv kemoterapibehandling, og til yngre patienter, der pga. PS eller komorbiditet ikke er egnede til intensiv kemoterapi. Patienter med APL bør behandles med andre regimer, ligesom der ikke foreligger evidens for effekt af Ven/Aza ved CNS-involvering. For CBF-leukæmi er viden på området begrænset. I et retrospektivt studie på 13 pt med t(8;21) og på 17 pt med inv(16) fandtes utilfredsstillende respons hos patienter med t(8;21) medens effekten på pt med inv(16) var god med dybere MRD respons (85).

Før behandlingsstart

Før behandlingsstart bør foreligge AML klassifikation i hht. WHO og evt. ICC/ELN inkl. myeloidt NGS panel mhp. at kvalificere forventet behandlingsrespons og prognose (11, 86).

Tumorlyse

Ved hyperleukocytose skal patienten cytoreduceres til leukocytter $<$ 25 mia/L før behandlingsstart. Ved højrisiko for tumorlyse, herunder ved AML subtype med forventet høj følsomhed for venetoclax f.eks. *NPM1* og *IDH*, bør patienten cytoreduceres til leukocytter $<$ 10 mia/L før behandlingsstart. Som cytoreduktion anvendes oftest hydrea, alternativt engangsordination af cytarabin.

Tumorlyse skal forebygges ved hydrering med 3 L væske dagligt og opstart af allopurinol. Ved høj risiko for tumorlyse (høj blastprocent, nyrefunktionspåvirkning) bør overvejes indlæggelse under venetoclax ramp up.

Tumorlyse skal monitoreres før behandlingsstart og dagligt under ramp up. Ved biokemisk eller klinisk tumorlyse skal venetoclax pauseres indtil tilstanden er remitteret. Såfremt tumorlysesyndrom er velbehandlet indenfor 48 timer, bør venetoclax genoptages med den planlagte dosis. Ved længerevarende tumorlyse bør venetoclax genoptages på et dosistrin lavere.

Behandling

Ven/Aza-kombinationsbehandling gives i serier af 28-dages varighed.

Azacitidin doseres med 100 mg/m² i 5 dage eller 75 mg/m² i 7 dage. Hos nogle patientgrupper kan lavere dosering dog anvendes for at mindske cytotoxicitet.

Venetoclax behandling skal i første serie indledes med ramp up af venetoclax dosis med 100 mg dag 1, 200 mg dag 2 og 400 mg dag 3. Herefter fortsættes med 400 mg x 1 dagligt til og med dag 14 eller dag 21, idet behandlingsvarighed vurderes individuelt baseret på AML subtype og patientrelaterede faktorer. Når der er opnået remission (CR/CRi/MLFS = CRc) kan venetoclax varighed reduceres til 7-14 dage.

Responseevaluering, dosismodifikation og behandlingsvarighed

Knoglemarvsbiopsi mhp. responseevaluering foretages dag 21-29 i serie 1. Da dosismodifikation foretages på baggrund af remissionsstatus, skal foreløbigt svar med blastprocent foreligge efter senest 7 dage. Såfremt der er perifer hæmatologisk regeneration med neutrofil $\geq 0,5$ mia/L og trombocytter ≥ 50 mia/L bør næste behandlingsserie indledes uden at afvente svar på knoglemarvsbiopsi. Ved neutrofil $< 0,5$ mia/L og trombocytter < 50 mia/L bør opstart af næste serie udskydes. Såfremt knoglemarvsbiopsi viser $> 5\%$ blaster, bør næste serie opstartes uden yderligere udskydelse, også ved neutropeni $< 0,5$ mia/L eller trombocytopeni < 50 mia/L, såfremt klinikken i øvrigt tillader dette. Såfremt knoglemarvsbiopsien viser CR/CRi/MLFS kan næste serie udskydes op til 2 uger for at tillade hæmatologisk regeneration. Hvis der fortsat ikke er hæmatologisk regeneration dag 42, er op til 2 ugers yderligere pause tilladeligt efter serie 2. Ved utilstrækkelig hæmatologisk regeneration dag 56 og fortsat sygdomskontrol kan efter 2. serie Ven/Aza dosismodificeres ved enten reduktion af azacitidine til 75% - 50%, reduktion af venetoclax varighed til 7-14 dage eller ved monoterapi med enten azacitidine eller venetoclax i den følgende serie. Ved langvarig cytopeni anbefales fornyet knoglemarvsbiopsi for at udelukke sygdomsprogression.

Behandlingen fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet under hensyntagen til patientpræferencer og livskvalitet.

Behandlingen kan hos enkelte patientgrupper med god prognose, f.eks. NPM1 muteret AML, forsøges pauseret efter 12 måneder, såfremt patienten er i MRD-negativ remission. Patienterne bør herefter følges med MRD-monitorering. Patienter med NPM1 og IDH2 mutation har ofte bevaret følsomhed for fornyet venetoclax-azacitidin behandling ved molekylær relaps (expert opinion)

Ved MRD-positivitet eller stigende blastprocent kan Ven/Aza behandlingen forsøges genoptaget eller re-esklareret hvis dosisreduceret.

Understøttende behandling

Alle patienter bør behandles profylaktisk mod infektion, som minimum indtil CRc er opnået iht pkt.11.

Venetoclax dosis skal justeres ved opstart af antifungal profylakse, og/eller ved samtidig anvendelse af anden medicin, der er moderat eller kraftigt hæmmer af CYP3A4 eller gp-P. CYP3A4 inhibitorer bør som udgangspunkt undgås under ramp up, men kan anvendes hos neutropene patienter. Ved stærke CYP3A4 inhibitorer (f.eks. posaconazol) skal venetoclax dosis reduceres til 25% eller mindre (ramp up dag 1-4 hhv. 10-20-50-100 mg eller mindre, derefter 100 mg eller mindre) (87) og ved moderate CYP3A4 inhibitorer (f.eks. fluconazol, isavuconazol, ciprofloxacin) skal dosis reduceres til 50% (ramp up dag 1-3 hhv. 50-100-200 mg, derefter 200 mg). CYP3A4 induktorer bør undgås.

Foruden interaktion med medikamina, der metaboliseres via CYP3A4 eller p-glykoprotein, frarådes samtidig indtag af grapefrugt juice, Sevilla appelsiner og stjernefrugt.

G-CSF kan anvendes til at fremskynde neutrofil regeneration ved langvarig peni hos patienter i remission, hvor udskydelse af næste serie 1-2 uger ikke er tilstrækkeligt (88). Valaciclovir profylakse gives efter individuelt skøn. Blod- og trombocyttransfusioner gives efter individuel vurdering

Litteratur og evidensgennemgang

Venetoclax er et "small molecule", der virker som en selektiv hæmmer af B-celle lymfom-2 (BCL-2) proteinet og genopretter programmeret celledød i cancerceller.

I maj 2021 blev venetoclax kombinationsbehandling til AML godkendt af EMA på baggrund af to fase-III forsøg, VIALE-A og VIALE-C (89, 90), og i august 2022 godkendte Medicinrådet venetoclax i kombination med subkutant azacitidin (Ven/Aza) til førstelinjebehandling af patienter med AML, som ikke kan behandles med intensiv kemoterapi. Godkendelsen er baseret på VIALE-A studiet (89), et dobbeltblindet fase-3-studie af 431 AML-patienter, randomiseret 2:1 mellem azacitidin/venetoclax (Ven/Aza: venetoclax dag 1-28/azacitidine 75 mg/m² dag 1-7) og azacitidin/placebo (Aza/Pbo: placebo 28 dag1-28/azacitidine 75 mg/m² dag 1-7). Patienterne var behandlingsnaive AML-patienter, der pga. alder (> 75 år) eller co-morbiditet ikke var kandidater til intensiv kemoterapi. Efter 20,5 måneders median opfølgningstid var medianoverlevelsen 14,7 mdr. (95% CI95:11,9; 18,7) i Ven/Aza-armen og 9,6 mdr. (95% CI: 7,4; 12,7) i Aza/Pbo-armen (hazard ratio for død: 0,66 (95 % CI: 0,52; 0,85)). Hos patienter med opnået respons (CR + CRi) var 2-års overlevelsen hhv. 73,6 % for Ven/Aza og 63,6 % for Aza/Pbo. Andelen af patienter med komplet remission (CR) var højere for Ven/Aza end for Aza/Pbo (36,7 % vs. 17,9 %; P < 0,001), og for CRc (CR/CRi) hhv. 66,4 % vs. 28,3 %; (P < 0,001).

En modificeret risikostratificering baseret på mutationsstatus af 4 gener (*FLT3-ITD*, *KRAS*, *NRAS* og *TP53*) har i eksploratoriske post hoc analyser af Ven/Aza fase 1b og fase 3 studierne vist sig at kunne prædiktere overlevelsesgevinst for tre distinkte subgrupper. Mutationsstatus med *TP53*wt, ingen *FLT3-ITD*-mutation og *K/NRAS*wt giver en median OS på 26,51 (95% CI 20,24, 32,69) måneder, mens *TP53*wt, og *FLT3-ITD* eller *K/NRAS* mutationsstatus giver en median OS på 12,12 mdr (95% CI 7,26 – 15,15) og *TP53*mut AML resulterer i en median OS på 5,52 måneder (95% CI 2,79 – 7,59) (11). Data fra samme studier viser, at Ven/Aza øger remissionsraten hos patienter med adverse risk cytogenetik og *TP53*mut AML (CRc 40,7% vs. 16,7%), men uden at forbedre OS (5,2 vs. 4,9 mdr.) sammenlignet med azacitidin monoterapi. CRc og OS adskilte sig ikke på baggrund af *TP53*mut VAF (< 20%, 20%-40%, > 40%). Derimod resulterer Ven/Aza behandling i både bedre remissionsrater (CRc 70,0% vs. 22,7%) og forbedring af DOR (18,8 vs. 8,5 mdr.) samt OS (23,4 vs. 11,3 mdr.) hos patienter med adverse risk cytogenetik men *TP53*wt sammenlignet med azacitidin monoterapi (86). Bedst respons på Ven/aza behandling ses hos *NPM1*mut og *IDH2*mut patienter med CRc > 80% og 2-års OS på hhv. 71.8% and 79.5% (91).

I VIALE-A studiet var forekomsten af bivirkninger højere i Ven/Aza-armen end i Aza/Pbo-armen med især øget frekvens af grad ≥ 3 trombocytopeni (45 % vs. 38 %), neutropeni (42 % vs. 28 %) og febril neutropeni (42 % vs. 19 %). Infektioner af alle grader sås hos 84 % af patienterne i Ven/Aza-armen og hos 67 % i Aza/Pbo-armen (89).

Pga. myelosuppression ved Ven/Aza behandling er tidlig responsevurdering med knoglemarvsundersøgelse efter 1. serie vigtig for at differentiere behandlingstoxicitet fra persisterende sygdom og for at kunne justere venetoclax dosering. VIALE-A studiet viste, at det for hovedparten af patienterne i remission var nødvendigt at foretage dosisjusteringer for at håndtere behandlingsinduceret myelosuppression. Således oplevede > 78% af patienterne at få udskudt ≥ 1 serie, og ca. 60% fik forkortet venetoclax varighed til 21 dage (92). Langstids-

follow up data fra VIALE-A studiet viste, at 76% af patienter i CRc blev reduceret til venetoclax varighed \leq 21 dag fra og med serie 6, og 91% havde dosis pausering \geq 1 dag i slutningen af behandlingsserierne (93).

Flere RWE-studier peger på, at forkortet varighed af venetoclax dosering er nødvendig og ikke kompromitterer behandlingseffekten. Et retrospektivt, multicenter studie omfattende 82 behandlingsnaive AML-patienter, hvoraf 29% opfyldte \geq 1 af eksklusionskriterierne i VIALE-A studiet, har undersøgt effekten af Ven/Aza i et 7+7 dages regime. For hele kohorten var CRc efter 3 serier 68,3% og OS 12,8 mdr. (CI95:5,1-17,1 mdr.). For undergruppen af patienter, som matchede VIALE-A in- og eksklusion kriterier, fandt studiet en OS på 13,8 mdr., sammenlignelig med VIALE-A data. På trods af forkortet venetoclax varighed, måtte 61% af patienterne i CR/CRi dosisreduceres yderligere pga. grad 3/4 cytopeni.

Tumorlyses ses hos ca. 1% af patienterne (89) under venetoclax ramp up, primært på dag 1. Der er øget risiko ved høj blastinfiltration i knoglemarven og højt blasttal i perifert blod samt ved nyrepåvirkning og hos patienter med høj venetoclax sensitivitet (94).

Anvendelse af G-CSF hos patienter i remission (CR/CRi) er undersøgt i VIALE-A og VIALE-C studierne (88). I VIALE-A studiet blev G-CSF anvendt til håndtering af neutropeni hos 49% (93/190) af patienterne, der havde opnået remission, med en median tid til opstart på 36 dage (2–483). Forekomsten af post-remissions grad \geq 3 neutropeni og febril neutropeni var hhv. 33% (n=31) and 39% (n=36) med Ven+Aza+G-CSF, og 29% (n=28) and 20% (n=19) med Ven+Aza+non-G-CSF, med en median varighed af grad \geq 3 neutropeni og febril neutropeni på hhv. 12.5 dage and 8 dage (Ven+Aza+G-CSF) og 16 dage og 10.5 dage (Ven+Aza+non-G-CSF). Den mediane responsvarighed (mDOR) for CR/CRi (95% CI) blev ikke nået (NR; 17.5–NR) for Ven+Aza+G-CSF, og var 12.9 mdr. (7.9–17.3) for Ven+Aza+non-G-CSF, mens DOR efter 12 mdr. var hhv. 67% og 53% for de to grupper. Median overall survival blev ikke nået (NR–NR) med Ven+Aza+G-CSF og var 21.1 mdr. (15.2–NR) med Ven+Aza+non-G-CSF; 12-mdrs. OS rater var hhv. 83% and 71%. Tilsvarende resultater blev fundet i VIALE-C studiet. Konklusivt ses en ikke signifikant tendens mod kortere neutropeni varighed ved anvendelse af G-CSF uden negativ indvirkning på DOR og OS.

Venetoclax i kombination med enten azacitidin, lavdosis cytosar eller intensiv kemoterapi har også vist sig effektive i patienter med relaps eller refraktær AML, og kan ved opnåelse af ny remission danne bro til allogene stamcelletransplantation (se afsnit R/R AML). Fremtidigt perspektiv for venetoclax kombinationsbehandling af AML er triplet eller sekventielle doublet kombinationsbehandlinger.

Patientværdier og præferencer

Drøftelse af livskvalitet bør være en integreret del af behandlingssamtalen med patienterne, ikke mindst for patientmålgruppen for Ven/Aza behandling, hvor langtidsoverlevelsen kan være begrænset. Data vedr. HRQoL indikerer, at Ven/Aza behandling sammenlignet med azacitidin monoterapi ikke forringer patienternes livskvalitet, men giver en ikke-signifikant forbedring af PRO målinger (95).

Lav-intensiv behandling

11. Som lav-intensiv behandling kan vælges:
 - a. Lavdosis cytarabin s.c. 20 mg to gange dagligt i 7-10 dage, eventuelt administreret yderligere syv dage om nødvendigt i første kur for at kontrollere leukocyttal. Herefter hver 4. til 6. uge. Langvarende godt respons er afhængig af opnåelse af komplet remission, der kan opnås indtil efter 4 behandling. Anbefales ikke ved højrisiko genetik. Behandling gives indtil behandlingssvigt.
 - b. Azacitidin s.c. 75-100 mg/m² daglig i 5-7 dage, gentaget hver fjerde uge. Mest effektivt ved under 30% blaster, men kan i udvalgte tilfælde også bruges ved over 30% blaster. Anbefales ikke ved proliferativ AML. Længerevarende respons ikke afhængigt af opnåelse af komplet remission. Respons ses oftest efter 4-6 serier, men kan opnås op til efter 9 serier. Behandling gives indtil behandlingssvigt.
 - c. Decitabin s.c. 10-20 mg/m² dagligt i 5-10 dage, gentaget hver fjerde uge.

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er et resume af anbefalingen fra de nyeste ELN anbefalinger (1).

Understøttende behandling

12. Understøttende behandling ved patienter i intensiv og semi-intensiv behandling foregår i semiambulant regi, hvor patienter udskrives, men ses af leukæmikyndige læger og sygeplejersker mindst tre gange om ugen, så længe trombocytal er under 15 mia/L:
 - a. Blødningsprofylakse: trombocytpool ved trombocytal under 15 mia/l samt ved klinisk blødning (B)
 - b. Infektionsprofylakse:
 - Antibakteriel profylakse (så længe neutrofilal under 0,5 mia/L), en af følgende:
 - a. Amoxicillin/clavulansyre 500/125 mg x 3 dagligt og ciprofloxacin 500 mg x 2 dagligt
 - b. Levofloxacin 500 mg x 1 dagligt
 - c. Moxifloxacin 400 mg x 1 dagligt
 - Antifungal profylakse (så længe neutrofilal under 0,5mia/L):
 - a. Posaconazol 300 mg x 1 dagligt til patienter der ikke er i CR
 - b. Fluconazol 400 mg x 1 dagligt til patienter i CR (A)

- c. **Blodtransfusion ved symptomer, tilbageholdenhed hos patienter, der er kandidater til allogen stamcelletransplantation (A).**

13. Understøttende behandling ved patienter i lav-intensiv og udelukkende understøttende behandling:

- a. **Trombocyttransfusion ved klinisk blødning**
- b. **Blodtransfusioner givet efter symptomer**
- c. **Leukæmikontrollerende behandling for at kontrollere leukocytaltal og afhjælpe leukostasesymptomer kan anvendes kps. Hydrea (op til 4-6 g dagligt), eller refrakte doser iv cytarabin, ex 1-2 g.**

Trombocyttransfusion

Litteratur og evidensgennemgang

Et systematisk Cochrane review fra 2015 af GL Crichton et al (96) inkluderede 6 randomiserede forsøg med i alt 1195 hæmatologiske patienter hvor profylaktisk versus blødningsreguleret trombocyttransfusion blev undersøgt. Pga heterogenitet imellem studierne (forskellige opgørelser af klinisk signifikant blødning) kunne der ikke udføres metaanalyse på materialet. I 2 af studierne omhandlende AML-patienter var der signifikant øget blødningsrisiko i gruppen, der ikke modtog profylaktisk trombocyttransfusion. Der var i opgørelsen ingen øget mortalitet i de to grupper (ifølge forfatterne vil det kræve større undersøgelser pga generel lav mortalitet i studierne).

Et systematisk Cochrane review fra 2015 af LJ Estcourt et al (97) inkluderede 3 klinisk randomiserede forsøg med i alt 499 patienter (primært hæmatologiske), omhandlende klinisk signifikant blødning ved sammenligning af trombocytgrænse på 10 mia/L contra 20 mia/L. Der var ingen signifikant forskel imellem de 2 grupper (RR 1,35 (CI 95%; 0,95-1,90)).

Sammenfatning: Der er evidens for at anvende en trombocytgrænse-baseret transfusionspolitik. I det nærværende materiale er der ikke evidens for, at denne skal være over standardgrænsen på 10 mia/L. Patienter har ofte en vis transporttid til behandlende sygehus og vil derfor ikke kunne behandles med trombocyttransfusion ved blødning. Derfor er der national konsensus om at bruge 15 mia/L som trombocyttransfusionsgrænse i den semiambulante forløb.

Patientværdier og – præferencer

Da patienter ofte har en vis transporttid til behandlende sygehus og derfor ikke kunne behandles med trombocyttransfusion ved blødning, bør risikoen minimeres mest muligt.

Infektionsprofylakse

Litteratur og evidensgennemgang

Et systematisk Cochrane review fra 2012 af Gafter-Gvili A et al (98) inkluderende 109 klinisk randomiserede studier eller quasi klinisk randomiserede studier vurderede effekt af antibiotika profylakse til afebrile neutropene patienter efter kemoterapi (i alt 13579 patienter). Patientmaterialet var heterogent, men de fleste publikationer indeholdt hæmatologiske patienter. Blandt hæmatologiske patienter og patienter der gennemgik stamcelletransplantation, reducerede quinolonprofylakse mortalitetsrisikoen signifikant (13 forsøg med 1818 patienter; RR (relative risiko) 0,57 95% konfidensintervaller (0,4-0,82).

Sammenfatning: Afebrile neutropene patienter, der følges i et semiambulant forløb, behandles med quinolonpræparat, da mortalitetsrisikoen reduceres signifikant. Der anvendes quinolonpræparater med gram positiv dækning (fx Levofloxacin, Movifloxacin), eller i kombination med andet gram positivt dækkende antibiotikum (fx Bioclavid+Ciprofloxacin).

Patientværdier og – præferencer

Da neutropenien er relateret til risikoen for mortalitet og bivirkningsprofilen for profylaktiske antibiotika er håndterbar, vurderes anvendelsen ikke at have væsentlig indflydelse på patientværdier og præferencer.

Antifungal profylakse til patienter der får induktionskemoterapi

Litteratur og evidensgennemgang

Et systematisk review fra 2015 af Anna B. Halpern (99) inkluderede 62 klinisk randomiserede forsøg (6 blindede og 20 dobbelt blindede) samt 16 metaanalyser. Analyserne viste at fluconazol var bedre end placebo, men uden effekt imod aspergillus spp. Posaconazol viste signifikant effekt på overall survival sammenlignet med fluconazol og itraconazol.

Antifungal profylakse til patienter der er i remission: Studierne inkluderet af Halpern et al (99) behandler kun situationen, hvor patienterne får induktionskemoterapi for en aktiv leukæmi. Den nationale konsensus vedrørende svampeprofylakse er, at man enten kan ekstrapolere disse data til også at omhandle patienter der får konsoliderende kemoterapi, men har god knoglemarvsfunktion inden start på kemoterapi, eller, idet skimmelsvampeinfektioner er sjældnere ved disse patienter, anvende Fluconazol 400 mg x1 ud fra en pris/effekt betragtning.

Sammenfatning: Posaconazol dækker såvel candida spp. og aspergillus spp. og bør derfor anvendes som svampeprofylakse ved kurativt intenderet kemoterapibehandling af AML. I situationen hvor patienterne er i remission og knoglemarvsfunktion er god, kan posaconazol erstattes af fluconazol.

Patientværdier og – præferencer

Da invasiv svampe infektioner øger risikoen for mortalitet og bivirkningsprofilen for profylaktisk antimykotika er håndterbar, vurderes anvendelsen ikke at have væsentlig indflydelse på patientværdier og præferencer.

Blodtransfusion

Litteratur og evidensgennemgang

I henhold til ELN guidelines (1) anbefales tilbageholdenhed med transfusioner samt anvendelse af leukocyt-depleteret blod for at mindske risikoen for HLA associeret alloimmunisation samt CMV transmission. Derudover følges anbefalinger vedr. anvendelse af bestrålede blodkomponenter.

14. Fertilitetsbevarende foranstaltninger.

Se opdateret vejledning på www.hematology.dk under diverse.

- a. Mænd i reproduktiv alder bør om muligt med hensyn til leukæmisygdommen og almentilstanden tilbydes sæddeponering inden start af intensiv kemoterapi.
- b. Kvinder i fertil alder skal informeres om at fertiliteten kan forringes af intensiv kemoterapi og bør tidlig i behandlingen tilbydes fertilitetsrådgivning i fertilitetsklinikkerne på Århus, Odense og Rigshospitalet

Litteratur og evidensgennemgang

Der henvises til de opdaterede vejledninger ved DHS' hjemmeside: www.hematology.dk under "diverse".

Særlige situationer

15. Myeloidt sarkom hos patienter der vurderes egnede til kurativt intenderet kemoterapi behandles som beskrevet under anbefaling 8. Strålebehandling kan være en egnet ikke-kurativt intenderet behandling (C).

Litteratur og evidensgennemgang

Myeloidt sarkom (klorom) kan forekomme både isoleret (sjældent) eller associeret med AML. Der forefindes ikke klinisk randomiserede forsøg for behandlingen af myeloidt sarkom.

Anbefalingen fra ELN-guidelines (1) er at myeloidt sarkom skal behandles med AML lignende kemoterapiregime.

I en opgørelse fra 2002 af Yamauchi et al (100) blev rapporteret 2 tilfælde samt 72 yderligere fra litteraturen med isoleret myeloidt sarkom. Patienterne blev opdelt i 3 grupper (kirurgisk behandling, radioterapi, systemisk kemoterapi (evt. i kombination med radio og kirurgisk behandling). Gruppen der modtog systemisk kemoterapi og specielt AML lignende kemoterapi havde længere non-leukæmisk overlevelse.

I en opgørelse fra 2012 af Bakst et al (101) blev 22 patienter med myeloidt sarkom (relapspatienter) opgjort. De modtog radioterapi alene og der blev opnået lokal kontrol i 97% af tilfældene. Derimod var langtidsoverlevelsen i denne gruppe dårligere end sammenlignet med kemoterapigruppen, hvorfor radioterapi alene vil have en plads i palliativ behandling eller i kombination med kemoterapi.

Sammenfatning: Ved præsentation af myeloidt sarkom enten isoleret eller i relation til AML anbefales AML lignende kemoterapi ved kurativt intenderet behandling. Såfremt der er tale om palliativ behandling eller behandling af myeloidt sarcom med organskade (f.eks. tværsnitssyndrom) kan radioterapi alene anvendes.

Patientværdier og – præferencer

Denne del af leukæmibehandlingen vurderes at være uden væsentlig indflydelse på patientværdier og præferencer.

- 16. CNS-leukæmi behandles med cytarabin 50-100 mg i.t. 2 gange ugentligt indtil remission i CNS, herefter x 1 ugentligt 4 gange og x 1 månedligt under resten af behandlingsforløb. Endvidere behandles patienter der er egnede til kurativt intenderet kemoterapi med standard induktion, eventuelt med højere cytarabin eller tillæg af etoposid, som også har god CNS penetrans. Som tillæg til intratekal behandling eller ved manglende respons på denne kan CNS bestråling anvendes.**

Litteratur og evidensgennemgang

Der findes ikke klinisk randomiserede forsøg angående behandlingen af CNS-leukæmi.

Anbefalingen fra ELN retningslinjer (1) er, at der ikke er indikation for CNS profylakse hos AML patienter uden CNS symptomer, da CNS involvering optræder hos under 5% af patienterne.

I et studie fra 1986 af J.K.H Rees et al (102) er patienter i kurativt intenderet behandling blevet randomiseret til CNS profylakse eller ej. Der var ingen forskel på risikoen for CNS-relaps i de 2 grupper.

Rationale

Ved CNS-involvering anbefales cytarabin i.t. (jf. rekommandationen) Som tillæg til intratekal behandling eller ved manglende respons på denne kan anvendes CNS bestråling.

Patientværdier og – præferencer

Denne del af leukæmibehandlingen vurderes at være uden væsentlig indflydelse på patientværdier og præferencer.

- 17. Blastisk plasmacytoidt dendritcelleleukæmi behandles ved patienter egnet til kurativt intenderet kemoterapi som AML (se under anbefaling 8) men recidiverer hurtigt og skal konsolideres med alloge stamcelletransplantation (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Blastisk plasmacytoidt dendritcelle leukæmi er en sjælden og aggressiv hæmatologisk malignitet. Kutant involvering ses ofte, CNS-involvering er beskrevet i ca. 10% af tilfælde ved diagnose (103). Den optimale behandling for BPDCL er ukendt, og anbefalingerne baserer sig primær på retrospektive studier, som gennemgås i en review artikel fra 2015 af Shapiro et al (104). Det største studie undersøger i alt 43 patienter behandlet i 28 centre i Italien (median alder 68 år) (105) [2b]. Median OS var 9mnd, med 28% og 7% overlevelse efter 12 og 24 mnd. Patienter som blev behandlet med ALL (n=15) eller aggressiv NHL-lignende

regimer (fx Hyper-CVAD, CHOP) havde større sandsynlighed for at opnå CR (67%) og havde en længere OS (12,3 mnd) end patienter behandlet med AML-regimer (n=26; CR=27%, OS=7,1 mnd).

De fleste patienter, som opnår CR eller PR, vil dog få relaps indenfor 2 år, og allogene stamcelletransplantation anbefales til patienter som er kandidat til det. Den største retrospektive studie efter allogene transplantation inkluderer i alt 34 patienter (median alder 41 år) (106) [2b] OS=41% efter 3 år, DFS=33% efter 3 år.

En ny targeteret behandling, rettet mod interleukin-3-receptor-alfa (CD123), Tagraxofusp (SL-401), har i en fase-2-studie vist lovende resultater (107) [4]. Af i alt 29 tidligere ubehandlede BPDCL-patienter opnåede 90% ORR, 72% CR+CRc+Cri, og 45% af patienterne blev bridget til alloSCT. Behandlingen er dog endnu ikke tilgængelig udenfor protokoller.

Patientværdier og -præferencer

Valget af intensiv kemoterapi og evt. stamcelletransplantation må ske i overensstemmelse med den enkeltes patientens værdier og præferencer specielt i lyset af en sjælden, aggressiv sygdom med relativ begrænset effekt af de indtil videre etablerede behandlingstilbud.

- 18. AML under graviditet er sjælden, men udvalgt kemoterapi er mulig under graviditeten efter 1. trimester. Der er etableret tværfaglige samarbejde og rådgivning med obstetrikere og jordemoder ved Rigshospitalet, Aarhus og Odense universitetshospitalet, samt mulighed for rådgivning ved ABCIP (Advisory Board on Cancer, Infertility and Pregnancy).**

Litteratur og evidensgennemgang

Der er begrænset evidens for behandlingen af AML under graviditeten, forekomsten er meget sjælden og kræver tværfagligt samarbejde med obstetrikere og jordemoder som er iht sundhedsstyrelsen regional centraliseret ved Rigshospitalet, Aarhus og Odense universitetssygehus (108).

Dog viser for eksempel en retrospektiv undersøgelse samt gennemgang af den foreliggende litteratur, publiceret af Fracchiolla NS et al i 2017 (109), at intensiv kemoterapi i 2. og 3. trimester er tolerabel, men ikke i 1. trimester.

Desuden er der etableret et internationalt ekspertpanel, som tilbyder rådgivning med svar på forespørgsel indenfor 4-7 dage (ABCIP, www.ab-cip.org/).

Akutte situationer i AML-behandling

- 19. Akut promyelocytiske leukæmi er en hæmatologisk akut behandlingskrævende situation, som kræver særlig årvågenhed og håndtering, se særskilt klinisk retningslinje.**

Litteratur og evidensgennemgang

Se den nationale guideline for promyelocytiske leukæmi samt ELN guidelines (1).

20. **Leukostase ses afhængigt af AML subtype ved leukocyttal fra 50-100 mia/l. Behandles med enten leukaferese (sjældent indiceret), omgående initiering af induktionsterapi, engangsdosis iv Cytarabin 1-2 g, eller med kps. Hydrea 4-8 g dgl, afhængigt af symptomer og hvor truet patienten er (A). Der skal udvises tilbageholdenhed med transfusion af SAG-M, idet hgb ikke bør være > 5,5 mM.**

Litteratur og evidensgennemgang

Leukostase er karakteriseret ved intravaskulær akkumulation af blaster, med eller uden tilstedeværelse af fibrin. Diagnosen stilles primært klinisk og er ofte baseret på fravær af anden ætiologi. CNS (inkluderet øjnene) og lungerne er hyppigst påvirket af vaskulær obstruktion, men andre organer såsom nyrerne eller hjerte kan også være involveret (110, 111).

I en systematisk review og meta-analyse fra 2014 viste Oberoi et al, at hverken leukaferese ($p=0,67$) eller Hydrea/lavdosis kemoterapi ($p=0,23$) reducerede den tidlige mortalitet af AML-patienter med en initialt leukocyttal ≥ 100 mia/L. I alt blev 21 studier inkluderet. Den gennemsnitlige tidlige dødsrate (under induktionsbehandling) lå ved 20,1% (20 studier, 1354 patienter). Cytoreduktiv behandling skal indledes, så snart diagnosen er stillet, og helst med den planlagte induktions kemoterapi (112) [1a].

21. **Tumorlyse diagnosticeres ved aftagende nyrefunktion kombineret med højt urat, lav ioniseret calcium og høj fosfat. Hyppigheden afhænger af subtyper (ofte ved Akut MyeloMonocytær leukæmi/AMML) og ses næsten kun, men ikke obligat, ved højt leukocyttal. Behandles med væsketerapi (mindst 4 l/døgn) og rasburicase 0,2 mg/kg iv som engangsdosis (kan gentages) (A)**

Litteratur og evidensgennemgang

Tumorlyse syndromet (TLS) kan inddeles i en biokemisk og klinisk TLS. Biokemisk TLS er defineret ved tilstedeværelse af mindst 2 abnorme laboratorieprøver af urat, kalium, fosfat eller ion. calcium ved diagnose eller en 25%-ændring efter opstart af behandlingen. Klinisk TLS foreligger ved biokemisk TLS og påvirket nyrefunktion, kramper, hjertearytmier, eller død grundet multiorgan svigt (111, 113).

Forebyggelsen og behandlingen af TLS er baseret på aggressiv hydrering, korrektion af elektrolytforstyrrelser og reduktion af forhøjet s-urat. Så vidt muligt skal hydreringen med 4-5 L iv væske startes 24-48 timer før opstart af induktions kemoterapi og med en tilstræbt timediurese svarende til mindst 80-100 mL/m². Patienter med mindre timediurese eller tegn til væskeophobning behandles med diuretika (furox) (114) [1a].

Hyperkalæmi behandles efter vanlig instruks, calcium tilskud gives ved TLS kun ved symptomatisk hypocalciæmi grundet øgning af calcium-fosfat-produktet og dermed risikoen for nefrogen calcium-fosfat krystallisering (111, 114) [1a].

Allopurinol reducerer uratniveauet indenfor 1-3 dage, dog kan tidsintervallet være afgørende for udvikling af nyreskader grundet TLS. Rasburicase, en rekombinant urat-oxidase, reducerer s-urat idet den understøtter kataboliseringen af urat til allantoin, som er en bedre opløselig metabolit (68) [2a]. Cortes et al viste i et multicenter fase 3 studie med i alt 275 patienter med hæmatologiske sygdomme og risiko for TLS blandt andet, at rasburicase responsraten var signifikant højere end ved Allopurinol ($p=0,001$) i hele studiepopulationen. Tid til plasma urat kontrol lå i hyperuræmiske patienter på 4 timer mod 27 timer ved allopurinol (115).

En metaanalyse fra 2013 viste desuden ved gennemgang af 8 retrospektive og 2 prospektive studier, at effekten af en engangsdosis rasburicase ($\geq 6\text{mg}$) ikke var inferior sammenlignet med daglige doser af rasburicase ($0,2\text{mg/kg}$) i 5 dage (88,15% vs 90,18%, $p=0,542$) (116) [1b].

- 22. Dissemineret intravaskulær koagulation er en frygtet komplikation til AML. Ses særligt ved APL (se særskilt klinisk retningslinje) men kan også ses ved AMML. Behandlingen er prompte initiering af kemoterapeutisk behandling (som ved leukostase), men mortaliteten er høj.**

Litteratur og evidensgennemgang

Se ELN guidelines (1).

- 23. Neutropen feber foreligger ved leukocytal under $1,0\text{mia/L}$ eller neutrofilital under $0,5\text{mia/L}$ og feber over $38,5^\circ\text{C}$. Tilstanden kræver omgående initiering af bredspektret antibiotisk behandling, oftest Piperacillin-tazobactam $4\text{g} \times 4$ iv. Gentamycin $5\text{mg/kg} \times 1$ iv (eller Ciprofloxacin $400\text{mg} \times 2$ ved kontraindikation) kan tillægges efter individuel vurdering. Ved penicillinallergi: Meropenem $1-2\text{g} \times 3$ iv uden tillæg af gentamicin (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Klustersky et al publicerede i 2007 en observations studie med i alt 2142 patienter med febril neutropeni efter kemoterapi. I alt 499 patienter udviklede bakteræmi, 43% af dem var i behandling for akut leukæmi. Hyppigst var grampositive bakteræmier (57%, versus gramnegative 34% og polymikrobielle 10%), men mortaliteten var højest for gramnegative bakteræmier (18%, versus gram-pos. 5% og polymikrobielle 13%). Profylaktiske antibiotika men ikke G-CSF var associeret med lavere forekomst af gramnegativ bakteræmi, men havde ingen indflydelse på komplikationsraterne ved bakterielle Infektioner (117) [2b].

I en systematisk review artikel fra 2017, som er grundlag til de tyske rekommandationer for diagnostik og behandling af neutropen feber, gennemgås i alt 147 publikationer (118) [1a]. Empirisk førstelinje antibiotisk behandling skal inkludere dække for gramnegative enterobakterier, Pseudomonas aeruginosa, Staph. aureus og streptokokker, og gælder bl.a. Piperacillin-tazobactam (Tazocin) eller Meropenem. Antibakteriel kombinations terapi har ikke vist øget effekt sammenlignet med monoterapi, men kan være indiceret ved høj prævalens af multiresistente bakterier. I så fald anbefales kombination af betalactam (med dække for

pseudomonas) i kombination med enten aminoglykosid (Gentamycin) eller fluoroquinolon (Ciprofloxacin). Kombinationsbehandling inkluderende Vancomycin (eller Linezolid) kun ved tegn til svær mukositis, mistanke om infektion ved hud- og bløddele eller kateterinfektion.

Patientværdier og -præferencer

Neutropeni forårsaget af kemoterapi medfører svært øget infektionsrisiko, med tilsvarende øget risiko for sepsis og mortalitet. Da bivirkningsprofilen for antibiotika er håndterbar, vurderes det at være uden væsentlig indflydelse på patientværdier og -præferencer.

Behandling af recidiv eller refraktær sygdom

24. **Recidiv senere end et år efter primærbehandling: primærbehandling kan gentages.**
25. **Recidiv tidligere end et år efter primærbehandling eller refraktær sygdom: Behandles med kombinationer med fludarabin, etoposid, mitoxantrone og cladribine (FLAG-Ida, Mito-FLAG, CLAG-M, BISHOP, eller FLAG-Ida+Venetoclax (aktuelt ikke godkendt som 2. linje)), alternativ Azacitidine+Venetoclax (aktuelt ikke godkendt som 2. linje).**
26. **Ved recidiv af FLT3-muteret AML behandles med gilteritinib såfremt der stiles mod transplantation (A)**
27. **Ved NPM1-muteret AML kan azacitidin-venetoclax eller lavdosis cytarabin-venetoclax overvejes (aktuelt ikke godkendt af Medicinrådet) (C)**
28. **Recidiv efter alloge stamcelletransplantation behandles som ikke-transplanterede under hensyntagen til den transplanterede marvs lavere regenerationspotentiale. Immunsuppression udtrappes over to uger. Ved fravær af GVHD eller ved kontrolleret GVHD kan der suppleres med donor lymfocyt infusion (DLI), såfremt der opnås god leukæmikontrol enten ved brug af konventionel kemoterapi, semi-intensiv behandling eller lav-intensiv behandling.**
29. **Hos patienter, der ikke er egnede til kurativt intenderet re-induktion, kan azacitidin som beskrevet ovenfor forsøges, særligt ved blasttal under 30%.**
30. **Hos særligt udvalgte unge refraktære patienter kan forsøges FLAMSA-RIC (se alloge transplantationsvejledning).**

Litteratur og evidensgennemgang

Relaps og primær refraktaritet

Relaps af AML defineres i hht ELN 2022 (1) som $\geq 5\%$ myeloblaster i knoglemarven eller genkomst af myeloblaster i perifert blod i mindst 2 prøver taget med minimum 1 uges mellemrum eller ved udvikling af ny ekstramedullær sygdom hos patienter med tidligere opnået cCR (CR, CRi, MLFS) (1, 2). MLFS (morphological leukemia free state) dækker over fravær af myeloblaster i ikke-regenereret knoglemarv. Molekylært recidiv er beskrevet og defineret under afsnittet målbar restsygdom.

Refraktær sygdom er defineret som manglende cCR på et givet evalueringstidspunkt. I gældende dansk klinisk praksis vil dette tidspunkt oftest være evaluering efter første induktion for patienter behandlet med remissionsinducerende kemoterapi med påvisning af mere end 5% myeloblaster (1, 2). For patienter behandlet med non-intensiv terapi, vil refraktær sygdom kunne tilsiges ved manglende cCR efter et defineret tidsrum hvor ELN anbefaler 180 dage efter opstart (1, 2), men det forbliver en klinisk vurdering, om patienten har effekt af behandling; eksempelvis ifa bedring af knoglemarvsfunktion men persisterende blaster $>5\%$.

Prognosen for AML-patienter med relaps eller refraktær (R/R) sygdom er generel dårlig og allogen knoglemarvstransplantation (alloSCT) betragtes som eneste kurative behandlingsmodalitet. Solide data for overlevelse på R/R er generelt sparsomme. Historisk set er 5-års overlevelsen for den samlede population af R/R AML opgjort til $\sim 10\%$ uden alloSCT, og for de patienter som bringes i ny CR og bridges til alloSCT kan 5-års overlevelsen hæves til 20-25% (10, 12, 13, 14, 16). Overlevelsedata på patienter med primær refraktær sygdom mangler uniforme sygdomsdefinitioner og afspejler meget heterogene sygdomsgrupper. I et amerikansk studie med 60 patienter med refraktær sygdom iht ELN 2017 fandtes kun langtidsoverlevelse i gruppen af patienter bragt til alloSCT (n=12), hvor 30% var i live efter 3 år (119, 120) I danske upublicerede data baseret på den Akut Leukæmi Database findes et lignende men lidt mere optimistisk billede for patienter diagnosticeret i perioden 2000-2022, hvor 5-års overlevelsen for alle patienter med relaps er 14% (95% CI, 11-16) og for patienter der modtager intensiv relapsbehandling når 23% (95% CI, 20-28), og for dem der bringes til alloSCT opnås en 5 års overlevelse på 52% (95% CI, 45-61). Hos alle patienter behandlet med refraktær sygdom efter to serier remissions inducerende kemoterapi findes en 5-års overlevelse på 6.3% (95% CI, 4.7-8.6), for den andel af patienter ($>10\%$) der kunne bringes til alloSCT var 5-års overlevelsen på 39% (95% CI, 28-55) (121).

Udredning og diagnostik

Patienter, som er kandidater alloSCT og dermed til fornyet remissionsinducerende kemoterapi (relaps) eller salvage kemoterapi (refraktær), skal udredes med fornyet knoglemarvsundersøgelse inkl flowcytometri, cytogenetik og NGS, sidstnævnte for at afdække om der er targeterbare mutationer, klonal evolution og mhp fornyet risikovurdering. Knoglemarvsundersøgelse kan evt. udelades ved patienter, som alene er kandidater til palliation (patienter med betydende komorbiditet, ugunstig cytogenetik/molekylærgenetik eller meget kort remissionsvarighed).

Behandling

Der findes ingen systematisk evalueret terapi for reinduktions-terapi eller salvage-terapi og internationale anbefalinger bygger på ekspert udsagn¹⁻³.

Relaps

Primærbehandling kan overvejes gentaget for relapspatienter med remissionsvarighed på >12 måneder. Relaps efter <12 måneders remission behandles oftest med kemoterapi indeholdende fludarabin, højdosis cytarabin og antracyclin (FLAG-IDA eller Mito-FLAG). Et alternativ indeholder højdosis cytarabin, etoposid og mitoxantron (BISHOP), som indeholder højere doser af cytarabin som teoretisk også kan være yderligere effektiv. Hvis maksimum for kumulerede doser af antracyclin er nået, kan fludarabin og højdosis cytarabin anvendes (FLAG). Hvis der er egnede protokollerede behandlingsstilbud, skal dette altid overvejes og prioriteres. Der bør altid stiles efter alloSCT hos egnede patienter, hvor der opnås CR på relapsbehandlingen.

Relaps efter alloSCT

Recidiv efter alloSCT kan behandles som hos ikke-transplanterede, hvis patienten er kandidat til donor lymfocyt infusion (DLI) eller fornyet transplantation, under hensyntagen til den transplanterede marvs lavere regenerationspotentiale. En del patienter vil dog alene være kandidater til understøttende og palliativ terapi (hurtigt relaps efter alloSCT, betydende komorbiditet, ugunstig cytogenetik/molekylærgenetik).

Molekylær relaps, cytogenetisk relaps og "sløvt" relaps med <10% myeloblaster, kan forsøges behandlet med ophævet immunsuppression og 2 uger herefter påbegyndelse af azacitidin. Det samme kan forsøges hos patienter med oligoblastært relaps med <30% blaster og som ikke er egnede til intensiv kemoterapi. DLI kan tilbydes patienter i fornyet CR med fravær af GVHD eller med velbehandlet GVHD.

Pre-emptiv behandling af molekylær relaps ved ikke-transplanterede

I de engelske AML15, AML17 og AML19 studier randomiseres patienter med egnede MRD-markører til opfølgning eller ikke. Patienter der blev fulgt og fik MRD-recidiv, blev anbefalet behandling med FLAG-Ida. Resultaterne af analyserne foreligger endnu kun som conferenceabstract (122). Overordnet er der ikke forskel på patienter der bliver fulgt og som ikke gør. Dette bæres særligt af patienter med t(8;21), inv(16) og NPM1+FLT3-ITD- som er 3 af de fire største patientgrupper i studiet. At der ikke er effekt af pre-emptiv behandling ved disse patienter kan måske ikke undre, idet den kliniske observation er at remissionsraten ved behandling af fuldt recidiv er høj. Imidlertid tillader MRD opfølgning diagnostik af MRD-recidiv 4-6 måneder før klinisk recidiv ved disse patienter (38) og dermed kan man nå et søge donor, planlægge knoglemarvstransplantation og planlægge re-induktionskuren (FLAG-Ida), således at der kun behøver gives én serie kemoterapi før transplantation. På den måde spares indlæggelsesdage ifm med den anden serie FLAG-Ida der gives efter behandling af overt recidiv samt ifm behandling af komplikationer (neutropen mv.) ifm denne.

I den fjerde store gruppe i studiet NPM1+FLT3+ AML, var der en overlevelsesgevinst ved at blive fulgt med MRD. Dette passer med at denne leukæmitype er mere aggressiv end de øvrige tre. Othman et al (123) rapporterer, at i en gruppe på 56 engelske, irske og danske patienter med MRD-recidiv af NPM1+FLT3+ AML behandlet med gilteritinib (n=38), quizartinib (n=7) og sorafenib (n=11) opnås en 2-års overlevelse på 80%. Da gilteritinib er indregistreret i Danmark til behandling af recidiv af FLT3+ AML, MRD såvel som fuldt, er dette en attraktiv behandling i den sammenhæng.

Pre-emptiv behandling af molekylær relaps ved transplanterede

To særskilte studier har analyseret effekten af pre-emptiv behandling af patienter med molekylært recidiv efter allogen transplantation. Pozzi et al (124) sammenlignede AML-patienter der har MRD-recidiv baseret på WT1

overekspression efter transplantation. Nogle fik donor lymfocyt infusioner (DLI), nogle gjorde ikke. Det var ikke fuldstændigt tilfældigt fordelt hvornår DLI var tilgængeligt, det var bl.a. afhængigt af stamcellekilde. Forfatterne fandt at 5-års overlevelsen var signifikant bedre ved patienter der fik DLI (50% vs 15%). I et tysk studie administreredes azacitidin til patienter der havde MRD-recidiv baseret på *RUNX1-RUNX1T1*, *CBFB-MYH11* eller *NPM1* qPCR eller CD34 kimærisme (125). Her fandtes at 46% fortsat var recidivfrie efter 12 måneder (sædvanlig tid mellem molekylært og klinisk recidiv i gruppen 4-6 måneder (38)). I et nyere studie af azacitidin-venetoclax til molekylært recidiv af *NPM1+* AML var 7 patienter tidligere allogene transplanteret. Forfatterne konkluderer ikke om behandlingen er mere toksisk i denne sammenhæng, men det er den kliniske observation (126).

Refraktær sygdom

Definitionen af refraktær sygdom er upræcis og har ændret sig over tid. Den optimale behandling i refraktære tilfælde er dårligt undersøgt (1, 7, 15, 127). Flere non-randomiserede single-arm studier har undersøgt effekten af tidlig intensivning af behandlingen, fx FLAG-Ida or CLAM (cladribin, cytarabin og mitoxantrone), hos patienter som ikke opnår tilfredsstillende blastreduktion (fx partielt respons [PR] eller <10% blaster) 14 dage efter første induktionsterapi med DA3+7 (9, 10). Der er ikke sikre holdepunkter for, at det er prognostisk favorabelt at opnå CR efter første induktion ift anden induktion, hvorfor tidlig intensivning ikke anbefales som standard hos patienter der opnår PR post første induktion (7, 16).

Behandlingen af refraktær AML handler om at introducere højere doser af cytarabin og antineoplastika som patienten ikke tidligere har været eksponeret for. I de fleste tilfælde vil der være tale om FLAG-Ida, Mito-FLAG, BISHOP eller CLAM (1, 2, 12).

Gilteritinib

Medicinrådet godkendte i maj 2022 Gilteritinib som monoterapi til behandling af AML-patienter med FLT3 mutation (ITD eller TKD) med relaps eller refraktær sygdom, hvor der stiles mod allogene transplantation. Godkendelsen beror på et randomiseret fase III forsøg, hvor monoterapi med gilteritinib gav signifikant længere median overlevelse end kemoterapi (9.3 vs. 5.6 måneder) (13). Der er en lille aggregeret merværdi bedømt på CR rater og transplantationsrater, idet responset er kortvarigt. Effekten af gilteritinib synes begrænset for patienter med refraktær sygdom og ugunstig cytogenetik (13).

Venetoclax

Venetoclax i kombination med intensiv kemoterapi eller lav-intensiv kemoterapi er ikke godkendt til behandling af R/R AML i Danmark og der foreligger ingen randomiserede studier på anvendelsen af venetoclax-kombinationsbehandling for R/R AML.

Der er imidlertid flere publicerede resultater, der viser sikker og effektiv anvendelse af venetoclax (7 - 14 dage) i kombination med FLAG-IDA (FLAVIDA) til behandling af R/R AML. Et nyligt publiceret review fandt CRc rater på 53% - 78% og ORR på 60-78% for R/R AML. 30-dages mortalitet ved dette regime er opgjort til ca 8% (128, 129, 130).

Venetoclax i kombination med azacitidin eller i kombination med lavdosis cytarabin ser også ud til at være effektiv og sikker behandling af R/R AML. Et dansk retrospektivt studie på 43 patienter R/R AML tidligere behandlet med intensiv kemoterapi viste CRc rate på 62% og ORR på 76%. Her var 36 behandlet ved

venetoclax i kombination med non-intensiv kemoterapi. Venetoclax i kombination med lavintensiv behandling ser ud til at være særlig effektiv reinduktionsbehandling hos patienter med *NPM1*-muteret eller *IDH1/IDH2*-muteret AML. For molekylær relaps af *NPM1*-mut AML ser venetoclax i kombination med azacitidin eller lavdosis cytarabin ud til at være lige så effektiv som intensiv kemoterapi og kan medføre MRD negativitet samt anvendes som bridging til allogen transplanation (131, 132).

Opfølgning under og efter behandling

Overvågning under behandling

31. Overvågning under intensiv behandling

- a. AML med muteret *NPM1*, t(8;21) eller inv(16) AML overvåges under behandling i KM- og/eller PB-prøver efter hver serie kemoterapi. Utilstrækkeligt fald i fusionstranskriptniveau er en højrisikofaktor for tilbagefald og er ved egnede patienter en indikation for allogen knoglemarvstransplantation (A)
- b. Ved patienter med t(8;21) eller inv(16) er et manglende fald i MRD til under 1:100 efter første behandling eller 1:1000 i løbet af den senere behandling indikation for allogen knoglemarvstransplantation (B)
- c. Ved patienter med *NPM1* er mangel på negativ MRD i PB efter 2 serie kemoterapi indikation for allogen knoglemarvstransplantation (B). Persisterende positiv MRD i blod efter endt behandling (molekylær persistens) er en højrisikofaktor for senere tilbagefald. Intensiveret opfølgning anbefales ved disse patienter (se nedenfor) (C)
- d. AML uden mutationer i *NPM1*, t(8;21) eller inv(16) følges med MRD-egnet flowcytometri under behandling, såfremt denne er tilgængelig. (A) Alternativer er måling af *WT1* overekspression (A), ddPCR (C) eller EC-NGS (B) mod egnede leukæmispecifikke markører.
- e. ELN 2022 lav-og intermediaer-risiko AML uden *NPM1* mutation har større risiko for tilbagefald ved manglende flowcytometrisk eller molekylær (dvs. baseret på *WT1* overekspression, ddPCR eller EC-NGS) negativisering under behandling. Risikoadskillelsen mellem grupper, der er flowcytometrisk positive og negative er ikke så god som for *NPM1*, t(8;21) og inv(16). Indikation for knoglemarvstransplantation ved disse patienter er afhængigt af en samlet vurdering af patient-relaterede faktorer, leukæmi-relaterede faktorer og MRD (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Overvågning af AML med t(8;21) eller inv(16) er undersøgt i det engelske AML15 studie. Her fandt man en lineær sammenhæng mellem reduktion af fusionstranskript og prognose i både blod og marv (34). Forfatterne finder at et fald på en faktor 1000 efter første serie behandling ved t(8;21) og en mængde restleukæmi sv. t. 10 fusionstranskript kopier ved inv(16) er prognostisk mest signifikant (34). I et mindre dansk studie er der ikke forskel mellem inv(16) og t(8;21) hvor et fald på mindre en faktor 1000 tilsiger dårlig prognose (33). I et fransk studie fandtes kun PB prognostisk, idet positivitet sås på lavt niveau i knoglemarv (133). Positivitet i knoglemarv sås ligeledes for både t(8;21) og inv(16) i et dansk studie der kombinerede danske og tyske data (38). I et kinesisk studie blev t(8;21) patienter tildelt højrisiko såfremt de faldt mindre end en faktor 1000 fra udgangsniveau. Højrisikopatienter blev anbefalet transplantation, lavrisikopatienter blev frarådet dette. I studiet fulgte en stor andel ikke det givne råd. Der redegøres utilstrækkeligt i studiet for baggrunden for dette, men studiet viser at det går de patienter bedre, der følger det givne råd. Ud fra dette frarådes allogen transplantation ved patienter, der opnår et fald på over en faktor 1000, hvorimod det anbefales til patienter, der ikke opnår dette fald (134).

Brug af *NPM1* targeteret qPCR til MRD-målinger er baseret på adskillige studier (39, 135, 136, 137) hvor særligt det tyske (39) og engelske studie har været praksis-ændrende. I det engelske studie fandtes på baggrund af 346 under 60-årige engelske, danske og newzealandske patienter at patienter der var *NPM1* MRD-negative i blod efter 2 serier kemoterapi havde en recidivrisiko på blot 34%, hvorimod 86% af MRD-positive patienter fik recidiv. I en multivariate analyse hvor leukæmiske mutationer (inkl FLT3-ITD) og andre kendte prognostiske faktorer som højt leukocytal og alder ikke længere havde prognostisk betydning når der korrigeredes for MRD (39).

I det tyske studie, baseret på 245 patienter, bekræftedes resultaterne, dog fandtes *FLT3*-ITD-status fortsat af prognostisk betydning. Man fandt at opnåedes MRD negativitet i knoglemarv efter 2 serier kemoterapi var recidivrisikoen 8%. I det franske ALFA 0702 studie undersøgte 229 *NPM1*-positive patienter. Her bekræftes de engelske fund, om end franskmændene bruger et fald på en faktor 10.000 i blod efter første serie kemoterapi. I studiet var det valgfrit for centre om patienter med ELN 2017 intermedier risiko AML skulle transplanteres. Forfatterne sammenlignede transplanterede og ikke-transplanterede patienter med *NPM1*+/*FLT3*-ITD+. Her fandtes at patienter der opnåede et faldt på en faktor 10.000 efter 1 serie kemoterapi havde en uændret prognose hvis de blev transplanteret, modsat patienter uden dette fald hvis prognose bedredes væsentligt.

Det er en erfaring, at nogle patienter fortsat er *NPM1*-positive, særligt i knoglemarv, efter endt behandling (38). Tiong et al (138) fandt at dette var en højrisikofaktor for tilbagefald idet 60% havde fået dette indenfor 12 måneder. Der var dog også patienter (30%) hvor MRD blev negativ uden yderligere behandling. Af den årsag anbefales nøje overvågning af disse patienter

Adskillige studier påviser den prognostiske betydning af flowcytometri (28, 139, 140, 141, 142), *WT1* overekspression (43, 143, 144, 145) og EC-NGS (42).

I det engelske AML17 studie undersøgte 2450 engelske og danske patienter under 60 år der ikke havde *NPM1* mutation. *NPM1*-mutationen ekskluderes idet flowcytometrisk MRD er vanskeligt ved disse patienter og *NPM1* qPCR baseret MRD er flowcytometri overlegent. Målet med studiet var altså at undersøge en standardiseret flowcytometrisk analyses evne til at angive prognose i denne gruppe. Der fandtes en 5-års overlevelse på 33% blandt patienter der var i CR men flowcytometri-positive mod en 5-års overlevelse på 63% ved patienter der var i CR men flowcytometri-negative. Et mindretal af patienterne var blevet transplanteret; der var ikke noget signifikant effekt af dette på overlevelse af flowcytometri-positive patienter (28). Undersøgelsen er den største af sin art, og bekræfter tidligere, mindre undersøgelser (139, 140, 141).

WT1 overudtryk er velvalideret (43) men følsomheden kun 1:100 ved 20% af patienter. I den største undersøgelse, en paneuropæisk undersøgelse af 129 patienter med et *WT1* overudtryk på over 100 gange normalniveau sås en 5-års recidivrisiko på 40% ved *WT1* negative og 75% ved *WT1* positive. Overlevelsen blandt patienterne angives ikke i studiet (43). EC-NGS er i et enkelt studie af intermedier risiko AML fundet overlegent i forhold til en standardiseret flowcytometri-protokol (42), men studiet svækket af at *NPM1*-positive patienter er inkluderet i studiet og dermed potentielt bærer en del af effekten.

32. Overvågning under behandling med azacitidin og venetoclax.

Evidensen for brug af MRD-overvågning under behandling med azacitidin og venetoclax er mere beskeden end ved brug under intensiv kemoterapi.

- a. **Ved *NPM1*-muteret AML anbefales MRD måling hver 2. måned i PB (*NPM1+FLT3-ITD+* AML) eller hver 3. måned (*NPM1+FLT3-ITD-* AML) Formålet med målingerne er at have det bedst mulige estimat af sygdomsaktiviteten af hensyn til mulighed for dosisreduktion ved evt. knoglemarvstoksicitet (C)**
- b. **Ved *NPM1* (og *IDH2*) muteret AML kan azacitidin-venetoclax behandling pauseres tidligst efter 12 måneders behandling, såfremt behandlingspausen overvåges af *NPM1* MRD-målinger i PB hver måned. Ved molekylært recidiv genoptages azacitidin-venetoclax behandling i fuld dosering (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Langt færre studier eksisterer der undersøger MRD under azacitidin-venetoclaxbehandling. Der er dog studier der viser, i analogi med tilfældet ved intensiv behandling, at et tidligt fald i MRD tilsiger god prognose (146, 147).

For at opnå optimalt estimat af sygdomsaktiviteten ved NPM1+ AML der behandles med azacitidin og venetoclax anbefales MRD overvågning af denne subgruppe af AML. Her ekstrapoleres den gode erfaring fra overvågning af behandling med intensiv kemoterapi (se ovenfor).

I registrering studiet for azacitidin-venetoclax gav man behandlingen indtil progression, ofte adskillige år.

Internationale erfaringer tilsiger at behandling kan stoppes efter 1 år og genoptages ved MRD-recidiv, om end der ikke er publicerede resultater vedr. dette (R Dillon, A Wei, personlige kommunikation). Der er imidlertid en stor patientpræference for denne strategi hvorfor en mindre negativ effekt af strategien ville kunne accepteres.

Overvågning efter intensiv behandling

33. Overvågning efter intensiv kemoterapi

- a. Flowcytometri er ikke valideret til brug til overvågning efter behandling
- b. ELN 2022 favorabel-risiko AML responderer sædvanligvis godt på behandling af eventuelt tilbagefald. Ved MRD opfølgning efter kemoterapi med qPCR er der ved *NPM1+FLT3-ITD*-AML, *t(8;21)*-positiv AML og *inv(16)*-positiv AML evidens for at prognosen ikke forringes ved pre-emptiv behandling ved molekyllært recidiv(A). Pre-emptiv behandling ved disse patienter tillader optimering af donorsøgning (afventes til molekyllært recidiv foreligger), administration af recidiv behandling (times så blot en serie kemoterapi er nødvendig før transplantation) og timing af knoglemarvstransplantation. (A)
- c. ELN 2022 intermediær-risiko AML har mere usikkert respons på behandling af overt recidiv. Der er dog evidens for bedre overlevelse ved MRD-opfølgning og pre-emptiv behandling ved patienter med *NPM1+FLT3-ITD+* AML (A)
- d. Pre-emptiv behandling af ELN 2022 favorabel-risiko AML molekyllært recidiv ved AML, der ikke har muteret *NPM1*, *t(8;21)* eller *inv(16)*, kan baseres på overekspression af *WT1* eller ddPCR eller EC-NGS rettet mod mutation i *CEBPA*. Evidensen er baseret på analogi til øvrigt ELN 2022 favorabel-risiko AML (B)
- e. Pre-emptiv behandling af ELN 2022 intermediær-risiko AML molekyllært recidiv ved AML, der ikke har muteret *NPM1*, kan baseres

på overekspression af *WT1* eller ddPCR eller EC-NGS rettet mod mutation leukæmispecifikke gener. Evidensen er baseret på analogi til øvrigt ELN 2022 intermediær-risiko AML (B)

- f. Pre-emptiv behandling består af FLAG-Ida timed, så der kun skal gives én serie forud for knoglemarvstransplantation (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Den tekniske evidens for brug af qPCR for fusionstranskripter (148), *WT1* (43) og *NPM1* (136, 137) er publiceret af European LeukemiaNet og andre. Den kliniske brug inklusiv positiv og negativ prediktive værdi nær 100% er ligeledes beskrevet for fusionstranskripter (34), *WT1* (43) og *NPM1* (149). Teknisk er ddPCR ligeværdigt i forhold til qPCR, men lettere at standardisere (150, 151). Enkelte studier har beskrevet brugen af ddPCR i opfølgning efter behandling (45, 152), men varsomhed skal iagttages for at sikre at man ikke bruger targets der er positive i remission fordi de er markører for præmalign klonal hæmatopoiese snarere end leukæmiske celler. Særligt beskrevne i denne sammenhæng er *DNMT3A*, *ASXL1*, *TET2* og *TP53* (44, 47, 153).

Prøvetagningshyppighed er baseret på studier af kinetikken for recidiv efter endt kemoterapi, hvor tiden fra molekyllært til klinisk recidiv er opgjort til median 8 måneder ved *inv(16)* (38), 4 måneder ved *(t8;21)* (38), 4-6 måneder ved *NPM1* (38) og 2-5 måneder ved *WT1* (143).

34. Overvågning efter allogene transplantation

- a. MRD-overvågning efter transplantation foregår efter samme principper som efter kemoterapi, idet det faktum at den raske knoglemarv, som et spirende recidiv skal findes i, giver yderligere muligheder for MRD-overvågning. Således kan visse mutationer der sædvanligvis ikke kan bruges som MRD-markører pga. udtryk i ikke-leukæmisk hæmatopoiese bruges (B). Derudover kan bruges kimærismeafhængige markører med følsomhed, der tilfredsstiller kravet om en følsomhed bedre end 0,1%. Dette gælder CD34+ kimærisme samt ddPCR baseret kimærisme. (B)
- b. Pre-emptiv behandling efter transplantation inkluderer ud over den pre-emptive kemoterapi nævnt ovenfor immunmodulerende behandling i form af hurtig udtrapning af immunsuppression og/eller donor lymfocytinfusioner ved patienter, der ikke har graft versus host sygdom. (B)
- c. Kemoterapi efter transplantation skal tage hensyn til øget toksicitet på den donor-derivede raske knoglemarv. Sædvanligvis anvendes ved pre-emptiv behandling azacitidin 50 mg/m² i 5 dage samt venetoclax

100 mg dag 1-7 (sammen med en potent CYP3A svampeprofylakse f. eks posaconazol) (D)

d.

Litteratur og evidensgennemgang

Adskillige af studierne der omhandler brug af MRD-markører som citeret ovenfor inkluderer patienter der er knoglemarvstransplanteret og der er ikke noget der tilsiger at *NPM1*, *RUNX1-RUNX1T1* samt *CBFB-MYH11* baseret qPCR ikke kan bruges efter knoglemarvstransplantation.

Endvidere viser nyere data, at der ved et cut-off på 0,1% kan bruges mutationer som MRD i follow-up efter transplantation, der sædvanligvis ikke anses som egnet MRD-markør såsom *DNMT3A*, *ASXL1* og *TET2* (Grønlund et al, EJM, accepteret for publication). Årsagen til dette er at den klonale, ikke-leukæmiske hæmatopoiese, der ofte også indeholder disse mutationer, udslettes af knoglemarvstransplantationen. CD34-baseret kimærisme kan ligeledes bruges som MRD-redskab i denne sammenhæng (154). Desuden kan ddPCR bruges til kimærisme analyser med 0.1% følsomhed, dvs tilstrækkeligt til anvendelse til MRD-analyse (155).

4. Referencer

1. Dohner H, Estey EGD, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424.
2. Dohner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115(3):453-74.
3. Heuser M, Freeman SD, Ossenkoppele GJ, Buccisano F, Hourigan CS, Ngai LL, et al. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. 2021;138(26):2753-67.
4. Medicinrådet. Medicinrådets hjemmeside.
5. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-19.
6. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka H-M, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200-28.
7. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *The New England journal of medicine*. 2017;377(5):454-64.
8. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
9. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, Delaunay J, Petersdorf S, Othus M, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *The Lancet Oncology*. 2014;15(9):986-96.
10. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, Goldstone AH, McMullin MF, Hills RK, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer*. 2007;109(6):1114-24.
11. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022;140(12):1345-77.
12. Granfeldt Ostgard LS, Medeiros BC, Sengelov H, Norgaard M, Andersen MK, Dufva IH, et al. Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(31):3641-9.
13. Hulegardh E, Nilsson C, Lazarevic V, Garelius H, Antunovic P, Rangert Derolf A, et al. Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: a report from the Swedish Acute Leukemia Registry. *American Journal of Hematology*. 2015;90(3):208-14.

14. Tierens A, Bjorklund E, Siitonen S, Marquart HV, Wulff-Juergensen G, Pelliniemi TT, et al. Residual disease detected by flow cytometry is an independent predictor of survival in childhood acute myeloid leukaemia; results of the NOPHO-AML 2004 study. *British journal of haematology*. 2016;174(4):600-9.
15. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues (Revised 4th Edition ed.). Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2017.
16. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (4.th ed.). Lyon: International Agency for Research on Cancer IARC. 2008.
17. Wahlin A, Billstrom R, Bjor O, Ahlgren T, Hedenus M, Hoglund M, et al. Results of risk-adapted therapy in acute myeloid leukaemia. A long-term population-based follow-up study. *European journal of haematology*. 2009;83(2):99-107.
18. Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood*. 2011;118(14):3785-93.
19. Arber DA, Stein AS, Carter NH, Ikle D, Forman SJ, Slovak ML. Prognostic impact of acute myeloid leukemia classification. Importance of detection of recurring cytogenetic abnormalities and multilineage dysplasia on survival. *American Journal of Clinical Pathology*. 2003;119(5):672-80.
20. Falini B, Maciejewski K, Weiss T, Bacher U, Schnittger S, Kern W, et al. Multilineage dysplasia has no impact on biologic, clinicopathologic, and prognostic features of AML with mutated nucleophosmin (NPM1). *Blood*. 2010;115(18):3776-86.
21. Miesner M, Haferlach C, Bacher U, Weiss T, Maciejewski K, Kohlmann A, et al. Multilineage dysplasia (MLD) in acute myeloid leukemia (AML) correlates with MDS-related cytogenetic abnormalities and a prior history of MDS or MDS/MPN but has no independent prognostic relevance: a comparison of 408 cases classified as "AML not otherwise specified" (AML-NOS) or "AML with myelodysplasia-related changes" (AML-MRC). *Blood*. 2010;116(15):2742-51.
22. Lazarevic V, Horstedt AS, Johansson B, Antunovic P, Billstrom R, Derolf A, et al. Incidence and prognostic significance of karyotypic subgroups in older patients with acute myeloid leukemia: the Swedish population-based experience. *Blood cancer journal*. 2014;4(2):e188-e.
23. Leith CP, Kopecky KJ, Godwin J, McConnell T, Slovak ML, Chen IM, et al. Acute myeloid leukemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy. A Southwest Oncology Group study. *Blood*. 1997;89(9):3323-9.
24. Craig CM, Schiller GJ. Acute myeloid leukemia in the elderly: conventional and novel treatment approaches. *Blood reviews*. 2008;22(4):221-34.
25. HCTCI. Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index (HCT-CI) [Available from: <http://www.hctci.org/>].
26. Sorrow ML, Sandmaier BM, Storer BE, Maris MB, Baron F, Maloney DG, et al. Comorbidity and disease status based risk stratification of outcomes among patients with acute myeloid leukemia or myelodysplasia receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2007;25(27):4246-54.
27. Freireich EJ, Gehan EA, Sulman D, Boggs DR, Frei E, 3rd. The effect of chemotherapy on acute leukemia in the human. *J Chronic Dis*. 1961;14:593-608.

28. Freeman SD, Hills RK, Virgo P, Khan N, Couzens S, Dillon R, et al. Measurable Residual Disease at Induction Redefines Partial Response in Acute Myeloid Leukemia and Stratifies Outcomes in Patients at Standard Risk Without NPM1 Mutations. *J Clin Oncol.* 2018;36(15):1486-97.
29. Short NJ, Zhou S, Fu C, Berry DA, Walter RB, Freeman SD, et al. Association of Measurable Residual Disease With Survival Outcomes in Patients With Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2020;6(12):1890-9.
30. Hokland P, Ommen HB. Towards individualized follow-up in adult acute myeloid leukemia in remission. *Blood.* 2011;117(9):2577-84.
31. Ivey A, Hills RK, Simpson MA, Jovanovic JV, Gilkes A, Grech A, et al. Assessment of Minimal Residual Disease in Standard-Risk AML. *The New England journal of medicine.* 2016;374(5):422-33.
32. Terwijn M, van Putten WL, Kelder A, van der Velden VH, Brooimans RA, Pabst T, et al. High prognostic impact of flow cytometric minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia: data from the HOVON/SAKK AML 42A study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2013;31(31):3889-97.
33. Stentoft J, Hokland P, Ostergaard M, Hasle H, Nyvold CG. Minimal residual core binding factor AMLs by real time quantitative PCR--initial response to chemotherapy predicts event free survival and close monitoring of peripheral blood unravels the kinetics of relapse. *Leuk Res.* 2006;30(4):389-95.
34. Yin JA, O'Brien MA, Hills RK, Daly SB, Wheatley K, Burnett AK. Minimal residual disease monitoring by quantitative RT-PCR in core binding factor AML allows risk stratification and predicts relapse: results of the United Kingdom MRC AML-15 trial. *Blood.* 2012;120(14):2826-35.
35. Ommen HB, Touzart A, MacIntyre E, Kern W, Haferlach T, Haferlach C, et al. The kinetics of relapse in DEK-NUP214-positive acute myeloid leukemia patients. *Eur J Haematol.* 2015;95(5):436-41.
36. Juul-Dam KL, Ommen HB, Nyvold CG, Walter C, Valerhaugen H, Kairisto V, et al. Measurable residual disease assessment by qPCR in peripheral blood is an informative tool for disease surveillance in childhood acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2020;190(2):198-208.
37. Abildgaard L, Ommen HB, Lausen B, Hasle H, Nyvold CG. A novel RT-qPCR assay for quantification of the MLL-MLLT3 fusion transcript in acute myeloid leukaemia. *Eur J Haematol.* 2013;91(5):394-8.
38. Ommen HB, Schnittger S, Jovanovic JV, Ommen IB, Hasle H, Ostergaard M, et al. Strikingly different molecular relapse kinetics in NPM1c, PML-RARA, RUNX1-RUNX1T1, and CBFβ-MYH11 acute myeloid leukemias. *Blood.* 2010;115(2):198-205.
39. Kronke J, Schlenk RF, Jensen KO, Tschurtz F, Corbacioglu A, Gaidzik VI, et al. Monitoring of minimal residual disease in NPM1-mutated acute myeloid leukemia: a study from the German-Austrian acute myeloid leukemia study group. *J Clin Oncol.* 2011;29(19):2709-16.
40. Short NJ, Fu C, Berry DA, Walter RB, Freeman SD, Hourigan CS, et al. Association of hematologic response and assay sensitivity on the prognostic impact of measurable residual disease in acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia.* 2022;36(12):2817-26.
41. Hokland P, Ommen HB, Nyvold CG, Roug AS. Sensitivity of minimal residual disease in acute myeloid leukaemia in first remission--methodologies in relation to their clinical situation. *Br J Haematol.* 2012;158(5):569-80.
42. Dillon LW, Higgins J, Nasif H, Othus M, Beppu L, Smith TH, et al. Quantification of measurable residual disease using duplex sequencing in adults with acute myeloid leukemia. *Haematologica.* 2023.

43. Cilloni D, Renneville A, Hermitte F, Hills RK, Daly S, Jovanovic JV, et al. Real-time quantitative polymerase chain reaction detection of minimal residual disease by standardized WT1 assay to enhance risk stratification in acute myeloid leukemia: a European LeukemiaNet study. *J Clin Oncol*. 2009;27(31):5195-201.
44. Ploen GG, Nederby L, Guldberg P, Hansen M, Ebbesen LH, Jensen UB, et al. Persistence of DNMT3A mutations at long-term remission in adult patients with AML. *Br J Haematol*. 2014;167(4):478-86.
45. Petrova L, Vrbacky F, Lanska M, Zavrelouva A, Zak P, Hrochova K. IDH1 and IDH2 mutations in patients with acute myeloid leukemia: Suitable targets for minimal residual disease monitoring? *Clin Biochem*. 2018;61:34-9.
46. Ravindra N, Dillon LW, Gui G, Smith M, Gondek LP, Jones RJ, et al. Persistent IDH mutations are not associated with increased relapse or death in patients with IDH-mutated acute myeloid leukemia undergoing allogeneic hematopoietic cell transplant with post-transplant cyclophosphamide. *medRxiv*. 2023.
47. Jongen-Lavrencic M, Grob T, Hanekamp D, Kavelaars FG, Al Hinai A, Zeilemaker A, et al. Molecular Minimal Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1189-99.
48. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Hunter AE, Kjeldsen L, Yin J, et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(27):3360-8.
49. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Kell J, Freeman S, Kjeldsen L, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy improves survival in older patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2012;30(32):3924-31.
50. Freeman SD, Virgo P, Couzens S, Grimwade D, Russell N, Hills RK, et al. Prognostic relevance of treatment response measured by flow cytometric residual disease detection in older patients with acute myeloid leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(32):4123-31.
51. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, Walker H, Chatters S, Goldstone AH, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*. 2010;116(3):354-65.
52. Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood*. 1998;92(7):2322-33.
53. Klepin HD. Geriatric perspective: how to assess fitness for chemotherapy in acute myeloid leukemia. *HematologyAmerican Society of HematologyEducation Program*. 2014;2014(1):8-13.
54. Yates J, Glidewell O, Wiernik P, Cooper MR, Steinberg D, Dosik H, et al. Cytosine arabinoside with daunorubicin or adriamycin for therapy of acute myelocytic leukemia: a CALGB study. *Blood*. 1982;60(2):454-62.
55. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, Litzow MR, Luger SM, Paietta EM, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2009;361(13):1249-59.
56. Lowenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, Schouten HC, Graux C, Ferrant A, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2009;361(13):1235-48.

57. Lee JH, Joo YD, Kim H, Bae SH, Kim MK, Zang DY, et al. A randomized trial comparing standard versus high-dose daunorubicin induction in patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2011;118(14):3832-41.
58. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Kell J, Cavenagh J, Kjeldsen L, et al. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m² vs 60 mg/m² in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. *Blood*. 2015;125(25):3878-85.
59. Lowenberg B, Pabst T, Vellenga E, van Putten W, Schouten HC, Graux C, et al. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1027-36.
60. Burnett AK, Hills RK, Milligan D, Kjeldsen L, Kell J, Russell NH, et al. Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: results of the MRC AML15 trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(4):369-77.
61. Castaigne S, Pautas C, Terre C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie JN, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2012;379(9825):1508-16.
62. Lambert J, Pautas C, Terre C, Raffoux E, Turlure P, Caillot D, et al. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. *Haematologica*. 2019;104(1):113-9.
63. Petersdorf SH, Kopecky KJ, Slovak M, Willman C, Nevill T, Brandwein J, et al. A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013;121(24):4854-60.
64. Freeman SD, Thomas A, Thomas I, Hills RK, Vyas P, Gilkes A, et al. Fractionated vs single-dose gemtuzumab ozogamicin with determinants of benefit in older patients with AML: the UK NCRI AML18 trial. *Blood*. 2023;142(20):1697-707.
65. Schaich M, Rollig C, Soucek S, Kramer M, Thiede C, Mohr B, et al. Cytarabine Dose of 36 g/m² Compared With 12 g/m² Within First Consolidation in Acute Myeloid Leukemia: Results of Patients Enrolled Onto the Prospective Randomized AML96 Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(19):2696-702.
66. Miyawaki S, Ohtake S, Fujisawa S, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, et al. A randomized comparison of 4 courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus 3 courses of high-dose cytarabine alone in postremission therapy for acute myeloid leukemia in adults: the JALSG AML201 Study. *Blood*. 2011;117(8):2366-72.
67. Thiede C, Steudel C, Mohr B, Schaich M, Schakel U, Platzbecker U, et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood*. 2002;99(12):4326-35.
68. Russell N, Wilhelm-Benartzi C, Othman J, Dillon R, Potter N, Jovanovic J, et al. S126: GEMTUZUMAB-BASED INDUCTION CHEMOTHERAPY COMBINED WITH MIDOSTAURIN FOR FLT3 MUTATED AML. RESULTS FROM THE NCRI AML19 "MIDOTARG" PILOT TRIAL. *HemaSphere*. 2022;6:27-8.
69. Knapper S, Thomas A, King S, Thomas I, Gilkes A, Irwin S, et al. S131: A RANDOMISED ASSESSMENT OF THE SEQUENTIAL ADDITION OF THE KINASE INHIBITOR QUIZARTINIB TO INTENSIVE CHEMOTHERAPY IN OLDER ACUTE MYELOID LEUKAEMIA (AML) PATIENTS: RESULTS FROM THE NCRI AML18 TRIAL. *HemaSphere*. 2023;7(S3):e0819670.

70. Burchert A, Bug G, Fritz LV, Finke J, Stelljes M, Röllig C, et al. Sorafenib Maintenance After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia With FLT3-Internal Tandem Duplication Mutation (SORMAIN). *J Clin Oncol*. 2020;38(26):2993-3002.
71. Xuan L, Wang Y, Huang F, Fan Z, Xu Y, Sun J, et al. Sorafenib maintenance in patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia undergoing allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation: an open-label, multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(9):1201-12.
72. Chappell G, Geer M, Gatz E, Braun T, Churay T, Brisson J, et al. Maintenance sorafenib in FLT3-ITD AML following allogeneic HCT favorably impacts relapse and overall survival. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(9):1518-20.
73. Weinbergerová B, Čerňan M, Kabut T, Semerád L, Podstavková N, Szotkowski T, et al. Gemtuzumab ozogamicin plus midostaurin in conjunction with standard intensive therapy for FLT3 - mutated acute myeloid leukemia patients – Czech center experience. *Haematologica*. 2023;108(10):2826-9.
74. Ivey A, Hills RK, Simpson MA, Jovanovic JV, Gilkes AF, Patel Y, et al. Molecular Detection of Minimal Residual Disease Provides the Most Powerful Independent Prognostic Factor Irrespective of Clonal Architecture in Nucleophosmin (NPM1) Mutant Acute Myeloid Leukemia. *Blood*. 2014;124(21):70-.
75. Döhner H, Weber D, Krzykalla J, Fiedler W, Kühn MWM, Schroeder T, et al. Intensive chemotherapy with or without gemtuzumab ozogamicin in patients with NPM1-mutated acute myeloid leukaemia (AMLSG 09-09): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2023;10(7):e495-e509.
76. al. RNe. Abstract 218. In: ASH, editor. American Society of Hematology 2022.
77. Lancet JE, Uy GL, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, Stuart RK, et al. CPX-351 versus 7+3 cytarabine and daunorubicin chemotherapy in older adults with newly diagnosed high-risk or secondary acute myeloid leukaemia: 5-year results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2021;8(7):e481-e91.
78. Russell N, Hills R, Kjeldsen L, Dennis M, Burnett A. Treatment intensification with FLAG-Ida may improve disease control in younger patients with secondary acute myeloid leukaemia: long-term follow up of the MRC AML15 trial. *British Journal of Haematology*. 2022;196(6):1344-7.
79. Othman J, Wilhelm-Benartzi C, Dillon R, Knapper S, Freeman SD, Batten LM, et al. A randomized comparison of CPX-351 and FLAG-Ida in adverse karyotype AML and high-risk MDS: the UK NCRI AML19 trial. *Blood Advances*. 2023;7(16):4539-49.
80. Prochazka KT, Pregartner G, Rucker FG, Heitzer E, Pabst G, Wolfler A, et al. Clinical implications of subclonal TP53 mutations in acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2019;104(3):516-23.
81. Chiche E, Rahme R, Bertoli S, Dumas PY, Micol JB, Hicheri Y, et al. Real-life experience with CPX-351 and impact on the outcome of high-risk AML patients: a multicentric French cohort. *Blood Adv*. 2021;5(1):176-84.
82. Othman J, Wilhelm-Benartzi C, Dillon R, Knapper S, Freeman SD, Batten LM, et al. A randomized comparison of CPX-351 and FLAG-Ida in adverse karyotype AML and high-risk MDS: the UK NCRI AML19 trial. *Blood Adv*. 2023;7(16):4539-49.
83. Daver NG, Iqbal S, Renard C, Chan RJ, Hasegawa K, Hu H, et al. Treatment outcomes for newly diagnosed, treatment-naive TP53-mutated acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *J Hematol Oncol*. 2023;16(1):19.

84. Badar T, Atallah E, Shallis R, Saliba AN, Patel A, Bewersdorf JP, et al. Survival of TP53-mutated acute myeloid leukemia patients receiving allogeneic stem cell transplantation after first induction or salvage therapy: results from the Consortium on Myeloid Malignancies and Neoplastic Diseases (COMMAND). *Leukemia*. 2023;37(4):799-806.
85. Zhang H, Nakauchi Y, Köhnke T, Stafford M, Bottomly D, Thomas R, et al. Integrated analysis of patient samples identifies biomarkers for venetoclax efficacy and combination strategies in acute myeloid leukemia. *Nat Cancer*. 2020;1(8):826-39.
86. Pollyea DA, Pratz KW, Wei AH, Pullarkat V, Jonas BA, Recher C, et al. Outcomes in Patients with Poor-Risk Cytogenetics with or without TP53 Mutations Treated with Venetoclax and Azacitidine. *Clin Cancer Res*. 2022;28(24):5272-9.
87. Agarwal SK, DiNardo CD, Potluri J, Dunbar M, Kantarjian HM, Humerickhouse RA, et al. Management of Venetoclax-Posaconazole Interaction in Acute Myeloid Leukemia Patients: Evaluation of Dose Adjustments. *Clin Ther*. 2017;39(2):359-67.
88. DiNardo C, Pratz K, Panayiotidis P, Wei X, Vorobyev V, Illés Á, et al. P510: THE IMPACT OF POST-REMISSION GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTOR USE IN THE PHASE 3 STUDIES OF VENETOCLAX COMBINATION TREATMENTS IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED ACUTE MYELOID LEUKEMIA. *HemaSphere*. 2022;6:409-10.
89. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2020;383(7):617-29.
90. Wei AH, Strickland SA, Jr., Hou JZ, Fiedler W, Lin TL, Walter RB, et al. Venetoclax Combined With Low-Dose Cytarabine for Previously Untreated Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results From a Phase Ib/II Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(15):1277-84.
91. DiNardo CD, Tiong IS, Quaglieri A, MacRaild S, Loghavi S, Brown FC, et al. Molecular patterns of response and treatment failure after frontline venetoclax combinations in older patients with AML. *Blood*. 2020;135(11):791-803.
92. Pratz KW, DiNardo CD, Selleslag D, Li J, Yamamoto K, Konopleva M, et al. Postremission cytopenia management in patients with acute myeloid leukemia treated with venetoclax and azacitidine in VIALE-A. *Am J Hematol*. 2022;97(11):E416-E9.
93. Pratz KW, Jonas BA, Pullarkat VA, Thirman MJ, Garcia JS, Fiedler W, et al. Long-Term Follow-up of the Phase 3 Viale-a Clinical Trial of Venetoclax Plus Azacitidine for Patients with Untreated Acute Myeloid Leukemia Ineligible for Intensive Chemotherapy. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):529-31.
94. DiNardo CD, Wei AH. How I treat acute myeloid leukemia in the era of new drugs. *Blood*. 2020;135(2):85-96.
95. Pratz KW, Panayiotidis P, Recher C, Wei X, Jonas BA, Montesinos P, et al. Venetoclax combinations delay the time to deterioration of HRQoL in unfit patients with acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J*. 2022;12(4):71.
96. Crichton GL, Estcourt LJ, Wood EM, Trivella M, Doree C, Stanworth S. A therapeutic-only versus prophylactic platelet transfusion strategy for preventing bleeding in patients with haematological disorders after myelosuppressive chemotherapy or stem cell transplantation. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;(9):CD010981. doi(9):CD010981.
97. Estcourt LJ, Stanworth SJ, Doree C, Hopewell S, Trivella M, Murphy MF. Comparison of different platelet count thresholds to guide administration of prophylactic platelet transfusion for preventing

- bleeding in people with haematological disorders after myelosuppressive chemotherapy or stem cell transplantation. The Cochrane database of systematic reviews. 2015;(11):CD010983. doi(11):CD010983.
98. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Vidal L, Lawrie TA, van de Wetering MD, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. The Cochrane database of systematic reviews. 2012;1:CD004386.
 99. Halpern AB, Lyman GH, Walsh TJ, Kontoyiannis DP, Walter RB. Primary antifungal prophylaxis during curative-intent therapy for acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015;126(26):2790-7.
 100. Yamauchi K, Yasuda M. Comparison in treatments of nonleukemic granulocytic sarcoma: report of two cases and a review of 72 cases in the literature. *Cancer*. 2002;94(6):1739-46.
 101. Bakst R, Wolden S, Yahalom J. Radiation therapy for chloroma (granulocytic sarcoma). *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;82(5):1816-22.
 102. Rees JK, Gray RG, Swirsky D, Hayhoe FG. Principal results of the Medical Research Council's 8th acute myeloid leukaemia trial. *Lancet (London, England)*. 1986;2(8518):1236-41.
 103. Julia F, Petrella T, Beylot-Barry M, Bagot M, Lipsker D, Machet L, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: clinical features in 90 patients. *The British journal of dermatology*. 2013;169(3):579-86.
 104. Shapiro R, Sangle N, Keeney M, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: A review of diagnosis, pathology, and therapy. *J Cell Sci there*. 2015.
 105. Pagano L, Valentini CG, Pulsoni A, Fisogni S, Carluccio P, Mannelli F, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an Italian multicenter study. *Haematologica*. 2013;98(2):239-46.
 106. Roos-Weil D, Dietrich S, Boumendil A, Polge E, Bron D, Carreras E, et al. Stem cell transplantation can provide durable disease control in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2013;121(3):440-6.
 107. Pemmaraju N, Lane A, Sweet K. (ASH 2018 abstract 765). [Abstract].
 108. Morten Bek BJFEAGLJLRJLLNBBPWBSMCSLS. *Cancer og graviditet*. 2014.
 109. Fracchiolla NS, Sciume M, Dambrosi F, Guidotti F, Ossola MW, Chidini G, et al. Acute myeloid leukemia and pregnancy: clinical experience from a single center and a review of the literature. *BMC Cancer*. 2017;17(1):442.
 110. Porcu P, Cripe LD, Ng EW, Bhatia S, Danielson CM, Orazi A, et al. Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: a review of pathophysiology, clinical presentation and management. *Leukemia & lymphoma*. 2000;39(1-2):1-18.
 111. Zuckerman T, Ganzel C, Tallman MS, Rowe JM. How I treat hematologic emergencies in adults with acute leukemia. *Blood*. 2012;120(10):1993-2002.
 112. Oberoi S, Lehrnbecher T, Phillips B, Hitzler J, Ethier MC, Beyene J, et al. Leukapheresis and low-dose chemotherapy do not reduce early mortality in acute myeloid leukemia hyperleukocytosis: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia research*. 2014;38(4):460-8.
 113. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *British journal of haematology*. 2004;127(1):3-11.
 114. Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *The New England journal of medicine*. 2011;364(19):1844-54.

115. Cortes J, Moore JO, Maziarz RT, Wetzler M, Craig M, Matous J, et al. Control of plasma uric acid in adults at risk for tumor Lysis syndrome: efficacy and safety of rasburicase alone and rasburicase followed by allopurinol compared with allopurinol alone--results of a multicenter phase III study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(27):4207-13.
116. Feng X, Dong K, Pham D, Pence S, Inciardi J, Bhutada NS. Efficacy and cost of single-dose rasburicase in prevention and treatment of adult tumour lysis syndrome: a meta-analysis. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2013;38(4):301-8.
117. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *International journal of antimicrobial agents*. 2007;30 Suppl 1:S51-9.
118. Heinz WJ, Buchheidt D, Christopeit M, von Lilienfeld-Toal M, Cornely OA, Einsele H, et al. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of Hematology*. 2017;96(11):1775-92.
119. Begna KH, Xu X, Gangat N, Alkhateeb H, Patnaik MM, Al-Kali A, et al. Core-binding factor acute myeloid leukemia: long-term outcome of 70 patients uniformly treated with "7+3". *Blood Cancer J*. 2022;12(4):55.
120. Begna KH, Kittur J, Gangat N, Alkhateeb H, Patnaik MS, Al-Kali A, et al. European LeukemiaNet-defined primary refractory acute myeloid leukemia: the value of allogeneic hematopoietic stem cell transplant and overall response. *Blood Cancer J*. 2022;12(1):7.
121. Roug DKHOA.
122. Potter N, Jovanovic J, Ivey A, Thomas A, Wilhelm-Benartzi C, Gilkes A, et al. P503: A RANDOMISED TRIAL OF MOLECULAR MONITORING VERSUS STANDARD CLINICAL CARE IN YOUNGER ADULTS WITH ACUTE MYELOID LEUKAEMIA: RESULTS FROM THE UK NCRI AML17 AND AML19 STUDIES. *HemaSphere*. 2023;7(S3):e345570d.
123. Othman J, Potter N, Mokretar K, Taussig D, Khan A, Krishnamurthy P, et al. FLT3 inhibitors as MRD-guided salvage treatment for molecular failure in FLT3 mutated AML. *Leukemia*. 2023;37(10):2066-72.
124. Pozzi S, Geroldi S, Tedone E, Luchetti S, Grasso R, Colombo N, et al. Leukaemia relapse after allogeneic transplants for acute myeloid leukaemia: predictive role of WT1 expression. *Br J Haematol*. 2013;160(4):503-9.
125. Platzbecker U, Middeke JM, Sockel K, Herbst R, Wolf D, Baldus CD, et al. Measurable residual disease-guided treatment with azacitidine to prevent haematological relapse in patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia (RELAZA2): an open-label, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1668-79.
126. Tiong IS, Dillon R, Ivey A, Kuzich JA, Thiagarajah N, Sharplin KM, et al. Clinical impact of NPM1-mutant molecular persistence after chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Blood Advances*. 2021;5(23):5107-11.
127. Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, Bene MC, Buccisano F, Cloos J, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. 2018;131(12):1275-91.
128. Sherban A, Fredman D, Shimony S, Yeshurun M, Raanani P, Stahl M, et al. Safety and efficacy of FLAG-Ida-based therapy combined with venetoclax for the treatment for newly diagnosed and relapsed/refractory patients with AML - A systematic review. *Leuk Res*. 2023;133:107368.

129. DiNardo CD, Lachowicz CA, Takahashi K, Loghavi S, Xiao L, Kadia T, et al. Venetoclax Combined With FLAG-IDA Induction and Consolidation in Newly Diagnosed and Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol.* 2021;39(25):2768-78.
130. Shahswar R, Beutel G, Klement P, Rehberg A, Gabdoulline R, Koenecke C, et al. FLA-IDA salvage chemotherapy combined with a seven-day course of venetoclax (FLAVIDA) in patients with relapsed/refractory acute leukaemia. *Br J Haematol.* 2020;188(3):e11-e5.
131. Kristensen DT, Brondum RF, Orskov AD, Marcher CW, Schollkopf C, Sorensen ALT, et al. Venetoclax-based therapy for relapsed or refractory acute myeloid leukaemia following intensive induction chemotherapy. *Eur J Haematol.* 2023;111(4):573-82.
132. Sartor C, Brunetti L, Audisio E, Cignetti A, Zannoni L, Cristiano G, et al. A venetoclax and azacitidine bridge-to-transplant strategy for NPM1-mutated acute myeloid leukaemia in molecular failure. *Br J Haematol.* 2023;202(3):599-607.
133. Willekens C, Blanchet O, Renneville A, Cornillet-Lefebvre P, Pautas C, Guieze R, et al. Prospective long-term minimal residual disease monitoring using RQ-PCR in RUNX1-RUNX1T1-positive acute myeloid leukemia: results of the French CBF-2006 trial. *Haematologica.* 2016;101(3):328-35.
134. Zhu HH, Zhang XH, Qin YZ, Liu DH, Jiang H, Chen H, et al. MRD-directed risk stratification treatment may improve outcomes of t(8;21) AML in the first complete remission: results from the AML05 multicenter trial. *Blood.* 2013;121(20):4056-62.
135. Schnittger S, Kern W, Tschulik C, Weiss T, Dicker F, Falini B, et al. Minimal residual disease levels assessed by NPM1 mutation-specific RQ-PCR provide important prognostic information in AML. *Blood.* 2009;114(11):2220-31.
136. Gorello P, Cazzaniga G, Alberti F, Dell'Oro MG, Gottardi E, Specchia G, et al. Quantitative assessment of minimal residual disease in acute myeloid leukemia carrying nucleophosmin (NPM1) gene mutations. *Leukemia.* 2006;20(6):1103-8.
137. Kristensen T, Moller MB, Friis L, Bergmann OJ, Preiss B. NPM1 mutation is a stable marker for minimal residual disease monitoring in acute myeloid leukaemia patients with increased sensitivity compared to WT1 expression. *Eur J Haematol.* 2011;87(5):400-8.
138. Tiong IS, Dillon R, Ivey A, Kuzich JA, Thiagarajah N, Sharplin KM, et al. Clinical impact of NPM1-mutant molecular persistence after chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Blood Adv.* 2021;5(23):5107-11.
139. Feller N, van der Pol MA, van Stijn A, Weijers GW, Westra AH, Evertse BW, et al. MRD parameters using immunophenotypic detection methods are highly reliable in predicting survival in acute myeloid leukaemia. *Leukemia.* 2004;18(8):1380-90.
140. van der Velden VH, van der Sluijs-Geling A, Gibson BE, te Marvelde JG, Hoogeveen PG, Hop WC, et al. Clinical significance of flowcytometric minimal residual disease detection in pediatric acute myeloid leukemia patients treated according to the DCOG ANLL97/MRC AML12 protocol. *Leukemia.* 2010;24(9):1599-606.
141. Xu XJ, Feng JH, Tang YM, Shen HQ, Song H, Yang SL, et al. Prognostic significance of flow cytometric minimal residual disease assessment after the first induction course in Chinese childhood acute myeloid leukemia. *Leuk Res.* 2013;37(2):134-8.
142. Freeman SD, Virgo P, Couzens S, Grimwade D, Russell N, Hills RK, et al. Prognostic relevance of treatment response measured by flow cytometric residual disease detection in older patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2013;31(32):4123-31.

143. Ommen HB, Nyvold CG, Braendstrup K, Andersen BL, Ommen IB, Hasle H, et al. Relapse prediction in acute myeloid leukaemia patients in complete remission using WT1 as a molecular marker: development of a mathematical model to predict time from molecular to clinical relapse and define optimal sampling intervals. *Br J Haematol*. 2008;141(6):782-91.
144. Weisser M, Kern W, Rauhut S, Schoch C, Hiddemann W, Haferlach T, et al. Prognostic impact of RT-PCR-based quantification of WT1 gene expression during MRD monitoring of acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2005;19(8):1416-23.
145. Lapillonne H, Renneville A, Auvrignon A, Flamant C, Blaise A, Perot C, et al. High WT1 expression after induction therapy predicts high risk of relapse and death in pediatric acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2006;24(10):1507-15.
146. Maiti A, DiNardo CD, Wang SA, Jorgensen J, Kadia TM, Daver NG, et al. Prognostic value of measurable residual disease after venetoclax and decitabine in acute myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2021;5(7):1876-83.
147. Bazinet A, Kadia T, Short NJ, Borthakur G, Wang SA, Wang W, et al. Undetectable measurable residual disease is associated with improved outcomes in AML irrespective of treatment intensity. *Blood Adv*. 2023;7(13):3284-96.
148. Beillard E, Pallisgaard N, van der Velden VH, Bi W, Dee R, van der Schoot E, et al. Evaluation of candidate control genes for diagnosis and residual disease detection in leukemic patients using 'real-time' quantitative reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RQ-PCR) - a Europe against cancer program. *Leukemia*. 2003;17(12):2474-86.
149. Ivey A, Hills RK, Simpson MA, Jovanovic JV, Gilkes A, Grech A, et al. Assessment of Minimal Residual Disease in Standard-Risk AML. *N Engl J Med*. 2016;374(5):422-33.
150. Vogelstein B, Kinzler KW. Digital PCR. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(16):9236-41.
151. Taylor SC, Laperriere G, Germain H. Droplet Digital PCR versus qPCR for gene expression analysis with low abundant targets: from variable nonsense to publication quality data. *Sci Rep*. 2017;7(1):2409.
152. Ferret Y, Boissel N, Helevaut N, Madic J, Nibourel O, Marceau-Renaut A, et al. Clinical relevance of IDH1/2 mutant allele burden during follow-up in acute myeloid leukemia. A study by the French ALFA group. *Haematologica*. 2018;103(5):822-9.
153. Grob T, Al Hinai ASA, Sanders MA, Kavelaars FG, Rijken M, Gradowska PL, et al. Molecular characterization of mutant TP53 acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2022;139(15):2347-54.
154. Bornhauser M, Oelschlaegel U, Platzbecker U, Bug G, Lutterbeck K, Kiehl MG, et al. Monitoring of donor chimerism in sorted CD34+ peripheral blood cells allows the sensitive detection of imminent relapse after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2009;94(11):1613-7.
155. Fortschegger M, Preuner S, Printz D, Poetsch AR, Geyeregger R, Pichler H, et al. Detection and Monitoring of Lineage-Specific Chimerism by Digital Droplet PCR-Based Testing of Deletion/Insertion Polymorphisms. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(6):1218-24.

5. Metode

Litteratursøgning

Anbefalingerne er baseret på internationale rekommandationer og litteratursøgning i PubMed, foretaget af forfattergruppen der alle beskæftiger sig med diagnostik og/eller behandling af AML på daglig basis.

Litteraturgennemgang

Litteraturgennemgangen og evidensgraderingen er adapteret fra ELN (1). Litteratur, der er fundet ved søgningerne foretaget af forfattergruppen, er vurderet ud fra Oxford 2009 kriterierne.

Formulering af anbefalinger

Udkast til ordlyd af retningslinjens anbefalinger er udarbejdet af arbejdsgruppen tovholder. Alle anbefalinger har været i høring hos hele skrivegruppen. Den endelige ordlyd af anbefalingerne er godkendt af alle faggruppens medlemmer og fremsendt til Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet.

Interessentinvolvering

Der har ikke været kontakt til andre DMCG-grupper eller patientorganisationer.

Interessekonflikter

For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside:

<https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger>

Samlet vurdering af habilitet for forfattergruppen: Hovedparten af forfatterne til denne retningslinje er tilknyttet medicinerådet og har dermed ikke nogen forbindelse til medicinalfirmaer. Andre forfattere har samarbejde med medicinalindustrien og omfatter forsøgsprotokoller, undervisning, rejser o.lign. Det er tovholderens opfattelse og vurdering, at ovenstående samarbejdsrelationer ikke har indflydelse på retningslinjearbejdet.

Høring

Retningslinjen har været i høring hos Dansk Hæmatologisk Fælles DMCG.

Godkendelse

Faglig godkendelse:

Nedenstående forfattergruppe har alle læst og godkendt indholdet i retningslinjen.

Administrativ godkendelse:

Retningslinjen er administrativt godkendt af Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet den 24. januar 2024.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen af anbefalingerne i retningslinjen vurderes til at udløse betydelige merudgifter.

Forfattere og habilitet

- Claudia Schöllkopf, overlæge, ph.d., Rigshospitalet (forkvinde)
- Anne Stidsholt Roug, overlæge, ph.d., Aarhus Universitetshospital
- Anne Louise Tølbøll Sørensen, afdelingslæge, ph.d., Rigshospitalet
- Hans Beier Ommen, overlæge, ph.d., Aarhus Universitetshospital
- Daniel Tuyet Kristensen, læge, Aarhus Universitetshospital
- Henrik Sengeløv, overlæge, dr.med., Rigshospitalet
- Marianne Severinsen, professor, overlæge,, Aalborg Universitetshospital
- Mette Klarskov Andersen, overlæge, dr.med., Rigshospitalet
- Claus Werenberg Marcher, overlæge, ph.d., Odense Universitetshospital

Jf. [Habilitetspolitikken](#) henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger>

Plan for opdatering

Retningslinjen skal opdateres i ALG regi oktober 2025.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitorering

Standarder og indikatorer

Standarder og indikatorer monitoreres igennem "Den danske akut leukæmi database". Der udarbejdes årligt årsrapport for denne under RKKP.

Plan for audit og feedback

Denne kliniske retningslinje udgår fra Akut Leukæmigruppen og vil blive fremadrettet vurderet i denne gruppe.

7. Bilag

Bilag 1 – Tabel 2 og tabel 3

Tabel 2: Myelodysplasi-relaterede cytogenetiske og molekulære forandringer og kriterier for AML, MR i hht. WHO 2022 og ICC 2022 ^{1,2}		
	WHO	ICC
MDS-definerende cytogenetiske abnormaliteter	Kompleks karyotype (≥ 3 abnormiteter)	Kompleks karyotype (≥ 3 abnormiteter) med fravær af anden definerende forandring
	Del(5q) eller tab af 5q grundet ubalanceret translokation	Del(5q), t(5q), add(5q)
	-7, del(7q) eller tab af 7q grundet ubalanceret translokation	-7, del(7q)
		+8
	Del(11q)	
	Del(12p) eller tab af 12p grundet ubalanceret translokation	Del(12p), t(12p), add(12p)
	-13 eller del(13q)	
	Del(17p) eller tab af 17p grundet ubalanceret translokation	-17, del(17p), i(17p), add(17p)
	Isokromosom 17q	Del(20q)
	Idic(X)(q13)	Idic(X)(q13)
MDS-definerende somatiske mutationer	<i>ASXL1</i>	<i>ASXL1</i>
	<i>BCOR</i>	<i>BCOR</i>
	<i>EZH2</i>	<i>EZH2</i>
	<i>SF3B1</i>	<i>SF3B1</i>
	<i>SRSF2</i>	<i>SRSF2</i>
	<i>STAG2</i>	<i>STAG2</i>
	<i>U2AF1</i>	<i>U2AF1</i>
	<i>ZRSR2</i>	<i>ZRSR2</i>
		<i>RUNX1</i>
Progression fra MDS eller MDS/MPN	Indgår som diagnostisk kriterium	Indgår som et diagnostisk kvalifikation

TABEL 3: Cytogenetisk og molekylær klassifikation fra World Health Organization (WHO) og International Consensus Classification (ICC) (2022) ^{1,2}		
	WHO	ICC#
AML med rekurente genetiske abnormiteter (WHO: uagtet blast andel i KM eller PB men med velovervejede klinisk og patologisk korrelation; ICC: ≥10% i KM eller PB)	<p>AML med NPM1-mutation</p> <p>AML med <i>PML::RARA</i> fusion</p> <p>AML med <i>CBFB::MYH11</i> fusion</p> <p>AML med <i>DEK::NUP214</i> fusion</p> <p>AML med <i>RBM15::MRTFA</i> fusion</p> <p>AML med <i>KMT2A</i> rearrangement</p> <p>AML med <i>MECOM</i> rearrangement</p> <p>AML med <i>NUP98</i> rearrangement</p>	<p>- AML med <i>t(15;17)(q24.1;q21.2)/PML::RARA</i> eller anden <i>RARA</i>-involverende rearrangement</p> <p>AML med <i>t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1</i></p> <p>AML med <i>inv(16)(p13.1q22)</i> or <i>t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11</i></p> <p>AML med <i>t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A</i></p> <p>AML med <i>t(6;9)(p22.3;q34.1)/DEK::NUP214</i></p> <p>AML med <i>inv(3)(q21.3q26.2)</i> eller <i>t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EVI1)</i></p> <p>AML med sjældne rekurrense translokationer†</p> <p>AML med <i>NPM1</i>-mutation</p> <p>AML med in-frame bZIP <i>CEBPA</i>-mutation</p>
AML med rekurente genetiske abnormiteter (kræver ≥20% blaster i KM eller PB)	<p>AML med <i>CEBPA</i>-mutation</p> <p>AML med <i>BCR::ABL1</i> fusion</p> <p>AML med andre definerende genetiske forandringer (provisorisk kategori involverende sjældne gen-fusioner)</p> <p>AML, myelodysplasi-relateret†</p>	<p>AML med <i>t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1</i></p> <p>AML med <i>TP53</i>-mutation (VAF>10%)</p> <p>AML med myelofysplasi-relateret gen mutationer†</p> <p>AML med myelodysplasi-relateret cytogenetiske forandringer†</p>
AML not otherwise specified (AML-NOS) (kræver ≥20% blaster i KM eller PB)	Anvendes ikke	Andre som ikke møder kriterierne for veldefinerede grupper, subtyping baseret på differentieringsgrad er valgfri (som ved WHO)
AML, defineret ved differentieringsgrad (kræver ≥20% blaster i KM eller PB)	<p>AML med minimal differentiering</p> <p>AML uden modning</p> <p>AML med modning</p> <p>Akut basofil leukæmi</p> <p>Akut myelomonocytær leukæmi</p> <p>Akut monocytær leukæmi</p> <p>Akut erytroid leukæmi</p> <p>Akut megakaryoblast leukæmi</p>	Anvendes ikke
Myelosarkom	Isoleret ekstramedullær blastproliferation	Isoleret ekstramedullær blastproliferation

#I ICC kan der til klassifikationen sættes et appendix indbefattende terapi-relateret, tidligere MDS eller MDS/MPN samt germline prædispositions tilstand.

†Se table X I denne guideline. WHO's AML-MR kan desuden opfyldes ved tidligere MDS eller MPN/MDS.

‡Se supplemental table 5 i Arber et al. Blood, (2022), 1200-1228, 140(11).

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "[Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations](#)", findes her:

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvvisning til de ønskede kapitler.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både [AGREE II](#), [GRADE](#) og [RIGHT](#).

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: <https://www.sst.dk/>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.