



Kronisk myeloid leukæmi, BCR::ABL1-positiv (CML)

Version 2.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

1. november 2024 (DSKMS)

Administrativ godkendelse

12. november 2024 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 1. december 2025

INDEKSERING

DSKMS, kronisk myeloid leukæmi, CML, BCR/ABL1, BCR::ABL1, TKI.

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Titel	Kronisk myeloid leukæmi, BCR::ABL1-positiv (CML)
Anbefalinger	<p>Der henvises til "WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid tumours". Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2024. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 11).</p> <p>Behandling med asciminib er tilføjet anbefalinger jf. Medicinrådsbeslutningen.</p>
Bemærkninger og overvejelser	<p>Der er flere ændringer i baggrundsteksten.</p> <p>Der er ændret i gen-og protein betegnelserne jf. HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC) fra 2020.</p> <p>Der er tilføjet afsnit om tredjelinje TKI-behandling.</p>
Referencer	Referencelisten er opdateret.
Litteratursøgning	Der er suppleret med en opdateret søgning med en identisk søgestreng (version 1.0) for perioden 1.nov. 2020-1. sep. 2024. Desuden er der inkluderet yderligere anbefalinger. Yderligere relevante referencer er tilføjet.

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog).....	1
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
Screening og diagnostik	3
Behandling af CML i kronisk, kronisk fase med højrisiko egenskaber (tidligere accelereret fase) og blastfase	3
Rehabilitering.....	5
2. Introduktion	6
3. Grundlag	8
Screening og diagnostik	8
Behandling af CML i kronisk, kronisk fase med højrisiko egenskaber (tidligere accelereret fase) og blastfase	10
Rehabilitering.....	28
4. Referencer	30
5. Metode	32
6. Monitorering	34
7. Bilag	35
8. Om denne kliniske retningslinje.....	36

1. Anbefalinger (Quick guide)

Screening og diagnostik

1. Screening i almen praksis skal følge anbefalinger fra Sundhedsstyrelsen og relevante patienter bør henvises til hæmatologisk udredning ("Kronisk myeloide sygdomme, oversigt over indgang til pakkeforløb – til brug i almen praksis", Sundhedsstyrelsen) (C)
2. Ved begrundet mistanke om kronisk myeloid leukæmi (CML) udføres relevante undersøgelser (blodprøver, knoglemarvsundersøgelsen og billeddiagnostik) ("Pakkeforløb for kroniske myeloide sygdomme", Sundhedsstyrelsen) (C)
3. Kronisk myeloid leukæmi, BCR::ABL1-positiv (CML) diagnosen skal stilles i henhold til "WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Haematolymphoid Tumours (5th ed.)" (A)

Behandling af CML i kronisk, kronisk fase med højrisiko egenskaber (tidligere accelereret fase) og blastfase

4. Kronisk hepatitis B skal udelukkes eller behandles på diagnosetidspunktet, fordi reaktivering af hepatitis B kan forekomme (C)
5. Indtil endelig konfirmation af CML diagnosen med påvisning af Philadelphia kromosom og/eller BCR::ABL1 fusionsgenet, kan det være nødvendigt at påbegynde behandlingen med hydroxyurea for at reducere det forhøjede leukocyt- og/eller trombocyt-tal (B)
6. Leukaferese er kun sjældent nødvendig, men kan overvejes i tilfælde af svær leukocytose kombineret med hovedpine (cerebrale symptomer), nedsat syn, lungeinfiltrater eller priapisme (C)
7. Når diagnosen "CML i kronisk fase" er bekræftet, skal der indledes behandling med tyrosinkinasehæmmere (TKI). I henhold til gældende anbefaling fra Medicinrådet er det første valg: imatinib, tabletter, 400 mg, 1 gang daglig. Patienten skal informeres om diagnose, behandlingsrationale og bivirkninger ved imatinib behandling (A)

8. Målet for behandlingen (sygdomskontrol eller treatment free remission) bør bestemmes ved behandlingsopstart, blandt andet baseret på patientens alder, komorbiditet og evt. fertilitetsønsker (D)
9. I starten af behandlingen bør aftales med patienten tæt monitorering med blodprøvekontrol og/eller telefonisk konsultation og/eller fremmøde. Der skal kontrolleres typisk hver 2. uge i de første 6. uger almentilstand og bivirkninger, hæmatologiske kvantiteter, leukocytfraktioner, vægt og blodtryk (væskeretention), der bør være ekstra opmærksomhed over for symptomer på hjerteinsufficiens, P-ALAT, P-basisk fosfatase, P-bilirubin, P-creatinin (B)
10. Behandlingen med imatinib eller andre TKIer skal gives kontinuerligt. Behandlingspauser i starten af behandling (de første par år) øger risikoen for resistens udvikling (B)
11. Behandlingsrespons bør vurderes i henhold til ELN's anbefalinger for CML behandling fra 2020 (ELN-European LeukemiaNet) (A)
12. I tilfælde af imatinib-resistens (utilstrækkelig respons på behandling jævnfør gældende ELN anbefalinger), skal der undersøges for tyrosinkinasedomæne-mutationer før imatinib-behandling udskiftes med dasatinib, nilotinib eller bosutinib (2. generations TKIer) eller ponatinib i tilfælde af T315I mutation (3. generations TKIer) (B)
13. I tilfælde af imatinib-intolerance (væsentlige bivirkninger) kan imatinib behandling udskiftes med dasatinib, nilotinib eller bosutinib (2. generations TKIer) (C)
14. I tilfælde af, at tidligere opnået remission mistes, skal patienten udredes ("sand" resistens eller dårlig compliance) og behandlingen skal skiftes ud i tilfælde af "sand" resistens og i overensstemmelse med resultatet af undersøgelsen for tyrosinkinasedomæne-mutationer (C)
15. 2. generations TKIer (2G-TKI) inducerer varig respons hos mindre end halvdelen af patienter med imatinib-resistens, og allogen KMT bør overvejes, hvis anden linjebehandlingen ikke er optimal (B)
16. Asciminib bør overvejes som tredjelinje TKI-behandling ved manglende respons eller førstelinje 3. valg ved intolerance jf. nedenfor beskrevne kriterier for behandlingsskift (A)
17. Ponatinib (3G-TKI) bør overvejes ved visse punktmutationer i BCR::ABL1 og ved resistens mod 2G-TKI, hvor videre behandling med imatinib ikke er relevant (B)

18. Specielle situationer (komorbiditet og graviditet) bør følge internationale anbefalinger og bør behandles på CML ekspert niveau (D)
19. Behandling af patienter med avanceret CML (kronisk fase med højrisiko egenskaber (tidligere accelereret fase og blastfase) skal følge publicerede anbefalinger (ELN-European LeukemiaNet anbefalinger for behandling af CML (B)
20. Indikationer for allogen KMT ved CML beskrives i anbefaling fra Dansk Hæmatologisk Selskabs Transplantationsudvalg (C)
21. Et forsøg på stop (seponering) af CML-behandlingen kan overvejes, hvis en dyb molekylær respons af tilstrækkeligt lang varighed er opnået (B)
22. CML-patienter, som vælger at stoppe behandling, skal opfylde alle ELN kriterier og efterfølgende overholde aftaler om en tæt opfølgning (A)

Rehabilitering

23. I lyset af, at CML sygdom kræver livslangbehandling, bør der optages en detaljeret social anamnese og identificeres indsatsområde (D)
24. Vedvarende bivirkninger til TKI behandling bør drøftes med jævnlig mellemrum med patienten (D)
25. Erhvervsaktive patienter kan få samtaler med en socialrådgiver tilknyttet afdelingen med henblik på at bevare tilknytning til arbejdsmarkedet (D)

2. Introduktion

Denne retningslinje omhandler diagnostik og behandling af kronisk myeloid leukæmi (CML) hos voksne patienter over 18 år. CML er en sjælden, men også livstruende sygdom uden behandling. Efter introduktion af de nye behandlinger fra år 2000, er det i dag muligt at opnå en god sygdomskontrol hos de fleste patienter og dermed en nær normal livslængde. Der er store krav til diagnostik og opfølgning af behandlingen, både hvad angår behandlingsrespons og bivirkninger af behandlingen. En øget sygelighed og funktionsnedsættelse kan være resultatet af selve sygdommen, men er oftere en bivirkning ved behandlingen.

Der opstår i Danmark ca. 1 nyt tilfælde per 100.000 eller 70-80 nye tilfælde hvert år (1). Debutalderen i de nordiske lande er i gennemsnit 65 år (2) og 63 i Danmark (1), og den typiske patient er således lidt mere end midaldrende, men i øvrigt rask og med mange års forventet restlevetid. Sygdommen er ekstremt sjælden hos børn (1-2 om året i Danmark). Der findes ikke præcise opgørelser over antallet af aktuelle patienter (prævalens), men der er sket en væsentlig stigning i antallet af CML-patienter gennem de sidste 20 år, idet den leukæmi-relaterede 5-års dødelighed har været under 10 % og den samlede dødelighed mindre end 20 % i de tidligste kohorter af tyrosinkinase-hæmmere (TKI) behandlede patienter (1-4). Estimer fra USA tyder på mere end en fordobling af prævalensen de seneste 10 år. Der forventes yderligere mere end en fordobling af den nuværende prævalens indtil et forventet plateau i ca. 2050 (5). Et dansk estimat på disse præmisser vil være, at der aktuelt i Danmark lever omkring 1000 CML-patienter, og at prævalensen vil stige til 2400-2800 CML-patienter i 2050.

Denne retningslinje omfatter ikke behandling af atypisk CML, som har et andet ophav og kræver en anden behandling. Patienter med CML bør om muligt tilbydes at deltage i tilgængelige videnskabelige forsøg.

Formål

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

Det er vigtigt at skelne mellem forskellige faser af CML (kronisk, kronisk fase med højrisiko egenskaber (tidligere accelereret fase) og blastfase), fordi prognosen og behandling er meget forskellig) og samtidig være i stand til at skifte mellem TKI-behandlingerne afhængigt af behandlingsrespons/bivirkninger samt tilbyde behandlingsophør til den rette patient. Der er med tiden kommet flere behandlingsmuligheder til CML-patienter og det er vigtigt at kendskab til nyere behandling udbredes.

Patientgruppe

Denne kliniske retningslinje omhandler behandling af patienter med kronisk myeloid leukæmi, BCR::ABL1-positiv (CML).

Definition

Kronisk myeloid leukæmi, BCR:ABL1-positiv er en af de myeloproliferative neoplasier (MPN) med udtalt leukocytose. Sygdommen opstår i den hæmatopoietiske stamcelle, som har erhvervet kromosomal translokation t(9;22) (q34.1;q11.2). Denne translokation resulterer i dannelsen af et abnormt kromosom 22 (Philadelphia (Ph) kromosomet), som indeholder BCR::ABL1 fusionsgenet (6).

Fusionsgenet BCR::ABL1 koder for et fusionsprotein, BCR::ABL1, med meget høj og vedvarende tyrosinkinase-aktivitet. BCR::ABL1 er et oncoprotein, som aktiverer og forstyrrer mange signalveje i cellen. Dannelsen af fusionsgenet BCR::ABL1 er nødvendig og tilstrækkelig for at udvikle CML sygdommen.

Den naturlige historie af ubehandlet CML foregår i tre faser; en initial indolent kronisk fase, der efterfølges af en accelereret fase og til sidst ender i en blastfase, som er kortvarig og fører til patientens død.

Nogle patienter med klinisk og morfologisk typisk CML mangler Philadelphia-kromosomet. Hos disse kan fusionsgenet BCR::ABL1 stadig detekteres i leukæmicellerne. Disse har ofte en variant translokation, der involverer flere kromosomer. Diagnosen kræver påvisning af Ph-kromosom og / eller BCR::ABL1 i passende klinisk og paraklinisk situation (blandt andet med udelukkelse af akut myeloid leukæmi med t(9;22) samt Philadelphia-kromosom-positiv akut lymfoblastær leukæmi.

Behandling og prognose

CML var tidligere en meget alvorlig, livstruende sygdom med en middel overlevelse på kun ca. fire år (2), undtagen for de få patienter, der kunne knoglemarvstransplanteres.

Klinisk praksis i CML har indtil nu været styret af anbefalinger fra nationale eller internationale eksperter (RADS, Medicinråd, ELN (7-9), ESMO (10) og NCCN (11), som dels har udstedt anbefaling for 1. linje 1. valg, dels givet anbefaling af skift til 2. valg eller højere linjer.

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.

Retningslinjen vil til daglig oftest anvendes af sygehuslæger med ansvaret for behandling af CML-patienter.

3. Grundlag

Screening og diagnostik

1. **Screening i almen praksis skal følge anbefalinger fra Sundhedsstyrelsen og relevante patienter bør henvises til hæmatologisk udredning ("Kronisk myeloide sygdomme, oversigt over indgang til pakkeforløb – til brug i almen praksis", Sundhedsstyrelsen) (C)**
2. **Ved begrundet mistanke om kronisk myeloid leukæmi (CML) udføres relevante undersøgelser (blodprøver, knoglemarvsundersøgelsen og billeddiagnostik) ("Pakkeforløb for kroniske myeloide sygdomme", Sundhedsstyrelsen) (C)**
3. **Kronisk myeloid leukæmi, BCR::ABL1-positiv (CML) diagnosen skal stilles i henhold til "WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Haematolymphoid Tumours (5th ed.)" (A)**

Litteratur og evidensgennemgang

"WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid tumours" (12) [A] er den bog, hvor alle hæmatologiske diagnoser inklusiv CML er beskrevet. Bogen er kun publiceret online på nuværende tidspunkt, men bliver snart tilgængelig i papirudgave. Den definerer standarder for korrekt morfologisk, flowcytometrisk, cytogenetisk og molekylærbiologisk diagnosticering og baseres på flere artikler publiceret i de største medicinske tidsskrifter.

Forud for bogen kom review-artiklen, publiceret i 2022 i Leukemia, som giver kort introduktion til ændringerne i klassifikation og diagnostik. "The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/ Dendritic Neoplasms" (6) [A].

Primær udredning

Sygdommen debuterer ofte subklinisk med kun lette almensymptomer. Der kan være trykgener fra en ofte (meget) forstørret milt og/eller tegn på hypermetabolisme. I sjældne tilfælde kan symptomerne være udtalte med let feber, nattesved, blødningstendens, væggtab, slaphed, knoglesmerter og tyngdefornemmelse under venstre ribbenskurvatur. Sygdommen mistænkes ofte på grund af fund i blodprøver som leukocytose med granulocytose, mange umodne myeloide celler (venstreforskydning i differentialtælling), basofili, eosinofili, anæmi, trombocytose og splenomegali. Leukocytosen kan være ret udtalt, oftest 50-300 x10⁹/L.

Venstreforskydningen betyder tilstedeværelsen af metamyelocytter, myelocytter, enkelte promyelocytter og myeloblaster i det perifere blod. Mængden af basofile granulocytter kan være kraftig forhøjet. Omkring halvdelen af patienterne har trombocytose, som kan være isoleret, og derfor kan det være nødvendigt at udelukke CML i udredning af Philadelphia-kromosom-negativ MPN. Anæmien er sædvanlig og kan være udtalt. Forandringerne i blodudstrygninger er oftest tilstrækkelig for at mistanke CML (udstrygningen af perifert blod ligner udstrygningen af knoglemarv).

De primære undersøgelser omfatter:

- Almen klinisk undersøgelse, herunder vurdering af almentilstand og komorbide tilstande
- Palpation af milt med anførelse af forstørrelse som "cm under venstre kurvatur" samt palpation af lever
- Undersøgelse af lymfeknuder og hud med henblik på kloromer/myeloide sarkomer
- Morfologisk undersøgelse af blod og knoglemarv, inklusiv differentialtælling
- Flowcytometrisk undersøgelse af knoglemarv
- Cytogenetisk undersøgelse af knoglemarv (hvis t(9;22) ikke kan påvises ved standard metafaseteknik, udføres FISH)
- RT-PCR på perifert blod for BCR::ABL1 (kvalitativ multiplex PCR mhp. transkripttype og kvantitativ PCR)
- Standard blodprøver inklusive hepatitis screening, kolesterol (lipidstatus), amylase (lipase) og blodsukker/hæmoglobin A1c
- EKG (i nogle tilfælde er der behov for ekkokardiografi)

Knoglemarven er hypercellulær og domineret af venstreforskydt myelopoise, men blastal over 5 % er sjælden i kronisk fase. I biopsimaterialet ses der ofte megakaryocythyperplasi og af og til fibrose. Knoglemarven sendes også til cytogenetisk analyse (G-banding, karyotypering).

PCR (polymerase chain reaction eller polymerasekædereaktion) er metoden til mangfoldiggørelsen (amplificering) af DNA-molekyler. Målingen af BCR::ABL1 foretages, efter patientens RNA er omdannet til DNA (cDNA syntese med enzymet Reverse Transkriptase) før selve PCR. Der udføres typisk kvalitativ og kvantitativ RT-PCR analyser. Den kvalitative PCR analyse fortæller noget om fusionsgenvarianten. De fleste patienter (96-98%) har fusionsgen varianten e13a2 eller e14a2, der koder for p210-transkript eller major BCR/ABL1 fusionsprotein, som derefter kan måles kvantitativt. Kvantitativ BCR-ABL1 PCR (RT-qPCR eller RT-ddPCR) analysen benyttes til målinger af minimalrestsygdom (MRD) under TKI-behandlingen. Mutationer er erhvervelse af enkelt nukleotid varianter i BCR::ABL1 tyrosinkinasedomænet (TKD), der resulterer i dårlige lægemiddelbinding og kan forårsage behandlingsresistens (ses i omkring 50 % af resistenstilfældene) og kan detekteres med sekvensering (Sanger sekventering eller NGS).

Efter primær udredning rubriceres patienten som værende i "kronisk", "kronisk fase med højrisiko egenskaber" eller "blast" fase (se nedenfor). Desuden foretages scoring i henhold til EUTOS long-term survival (ELTS) og Sokal-score. Begge "scorer" foretages ud fra alder, blastfraktion i perifert blod, miltstørrelse ved palpation og trombocytal. Beregningerne kan foretages online.

Da ELTS-score og Sokal-score er baseret på de samme variabler (med forskellige vægtninger), opnås der med ELTS-score en mere præcis vurdering af risikoen for CML-relateret død og med Sokal-score en mere præcis vurdering af chancen for behandlingsrespons. Begge "scorer" kan bruges ved diagnosticering af CML i den kroniske fase.

Patientværdier og – præferencer

CML hører til kroniske leukæmier og det forventes, at de fleste patienter vil være interesserede i udredning af deres sygdom. Dette baseres på klinisk erfaring, samt gennemgang af litteraturen. Der er tiltagende fokus på patientens livskvalitet eftersom de fleste patienter er i livslang behandling.

Rationale

Ovenstående anbefalinger er udviklet i samarbejdet mellem forskellige aktører i sundhedssektoren og har vist sig praktisk og organisatorisk gennemførlige.

Bemærkninger og overvejelser

Der er behov for permanent efteruddannelsen af personale (læger, sygeplejersker, molekylærbiologer og bioanalytikere) med henblik på vidensdeling og udviklingen af mere præcise molekylærbiologisk biologiske analyser til yderligere karakterisering af sygdommen.

Behandling af CML i kronisk, kronisk fase med højrisiko egenskaber (tidligere accelereret fase) og blastfase

- 4. Kronisk hepatitis B skal udelukkes eller behandles på diagnosetidspunktet, fordi reaktivering af hepatitis B kan forekomme (C)**
- 5. Indtil endelig konfirmation af CML diagnosen med påvisning af Philadelphia kromosom og/eller BCR::ABL1 fusionsgenet, kan det være nødvendigt at påbegynde behandlingen med hydroxyurea for at reducere det forhøjede leukocyt- og/eller trombocytal (B)**
- 6. Leukaferese er kun sjældent nødvendig, men kan overvejes i tilfælde af svær leukocytose kombineret med hovedpine (cerebrale symptomer), nedsat syn, lungeinfiltrater eller priapisme (C)**
- 7. Når diagnosen "CML i kronisk fase" er bekræftet, skal der indledes behandling med tyrosinkinasehæmmere (TKI). I henhold til gældende anbefaling fra Medicinrådet er det første valg: imatinib, tabletter, 400 mg, 1 gang daglig. Patienten skal informeres om diagnose, behandlingsrationale og bivirkninger ved imatinib behandling (A)**
- 8. Målet for behandlingen (sygdomskontrol eller treatment free remission) bør bestemmes ved behandlingsopstart, blandt andet baseret på patientens alder, komorbiditet og evt. fertilitetsønsker (D)**
- 9. I starten af behandlingen bør aftales med patienten tæt monitorering med blodprøvekontrol og/eller telefonisk konsultation og/eller fremmøde. Der skal**

kontrolleres typisk hver 2. uge i de første 6. uger almentilstand og bivirkninger, hæmatologiske kvantiteter, leukocytfractioner, vægt og blodtryk (væskeretention), der bør være ekstra opmærksomhed over for symptomer på hjerteinsufficiens, P-ALAT, P-basisk fosfatase, P-bilirubin, P-creatinin (B)

10. Behandlingen med imatinib eller andre TKIer skal gives kontinuerligt. Behandlingspauser i starten af behandling (de første par år) øger risikoen for resistens udvikling (B)
11. Behandlingsrespons bør vurderes i henhold til ELN's anbefalinger for CML behandling fra 2020 (ELN-European LeukemiaNet) (A)
12. I tilfælde af imatinib-resistens (utilstrækkelig respons på behandling jævnfør gældende ELN anbefalinger), skal der undersøges for tyrosinkinasedomæne-mutationer før imatinib-behandling udskiftes med dasatinib, nilotinib eller bosutinib (2. generations TKIer) eller ponatinib i tilfælde af T315I mutation (3. generations TKIer) (B)
13. I tilfælde af imatinib-intolerance (væsentlige bivirkninger) kan imatinib behandling udskiftes med dasatinib, nilotinib eller bosutinib (2. generations TKIer) (C)
14. I tilfælde af, at tidligere opnået remission mistes, skal patienten udredes ("sand" resistens eller dårlig compliance) og behandlingen skal skiftes ud i tilfælde af "sand" resistens og i overensstemmelse med resultatet af undersøgelsen for tyrosinkinasedomæne-mutationer (C)
15. 2. generations TKIer (2G-TKI) inducerer varig respons hos mindre end halvdelen af patienter med imatinib-resistens, og allogen KMT bør overvejes, hvis anden linjebehandlingen ikke er optimal (B)
16. Asciminib bør overvejes som tredjelinje TKI-behandling ved manglende respons eller førstelinje 3. valg ved intolerance jf. nedenfor beskrevne kriterier for behandlingsskift (A)
17. Ponatinib (3G-TKI) bør overvejes ved visse punktmutationer i BCR::ABL1 og ved resistens mod 2G-TKI, hvor videre behandling med imatinib ikke er relevant (B)
18. Specielle situationer (komorbiditet og graviditet) bør følge internationale anbefalinger og bør behandles på CML ekspert niveau (D)
19. Behandling af patienter med avanceret CML (kronisk fase med højrisiko egenskaber (tidligere accelereret fase og blastfase) skal følge publicerede anbefalinger (ELN-European LeukemiaNet anbefalinger for behandling af CML) (B)

- 20. Indikationer for allogen KMT ved CML beskrives i anbefaling fra Dansk Hæmatologisk Selskabs Transplantationsudvalg (C)**
- 21. Et forsøg på stop (seponering) af CML-behandlingen kan overvejes, hvis en dyb molekylær respons af tilstrækkeligt lang varighed er opnået (B)**
- 22. CML-patienter, som vælger at stoppe behandling, skal opfylde alle ELN kriterier og efterfølgende overholde aftaler om en tæt opfølgning (A)**

Det store gennembrud i behandlingen skete med introduktionen af stoffet imatinib, der blev registreret i Danmark i 2001. Imatinib er en tyrosinkinasehæmmer (TKI). Til gavn for patienter, hos hvem effekten ikke var tilfredsstillende, eller hvor bivirkningerne var uacceptable, blev der udviklet 2. generations TKI behandlingerne, dasatinib og nilotinib, som blev registreret i hhv. 2005 og 2006, og bosutinib og ponatinib (3. generation TKI), som blev registreret i hhv. 2012 og 2014.

Dasatinib, nilotinib og bosutinib er blevet sammenlignet med imatinib med henblik på anvendelighed som 1. linjebehandling og er nu indregistreret til 1. linjebehandling af CML i kronisk fase.

Ponatinib er indregistreret til 3. linje-behandling af CML i kronisk fase eller til patienter med BCR/ABL1 tyrosinkinase domæne mutationen T315I.

Asciminib er indregistreret til 3. linje-behandling af CML i kronisk fase.

Behandlingen med imatinib er, for langt de flestes vedkommende, effektivt og skånsomt. Bortset fra daglig medicinindtagelse og ambulante kontrolbesøg med blodprøver nogle få gange om året fører mange patienterne et næsten normalt liv. Nogle patienter har ikke bivirkninger, mens andre har bivirkninger i moderat omfang, og således oplever patienterne enten god eller acceptabel livskvalitet.

Man regner med i dag, at langt de fleste patienter er nødt til at være i livslang medicinsk behandling. Behandlingen kan kun i enkelte tilfælde seponeres efter meget strikte kriterier. Der vil i mange år fremover være en tilvækst i antallet af kronisk behandlingskrævende patienter med denne sygdom.

Nomenklatur: Sygdommen er næsten altid på diagnosetidspunktet i kronisk fase (CP) (over 90 % af patienter). Uden effektiv behandling indtræder efter en kortere årrække progression til blastkrise (BC). Progression er en meget alvorlig klinisk begivenhed, selv med moderne behandlingsmuligheder, idet den leukæmi-relaterede dødelighed inden for et år er over 50% (13). Omvendt kan man forvente, at velbehandlede CML-patienter i kronisk fase har en nærmormal livslængde (2).

Ved resistens/behandlingssvigt vil man gå over til anden linje-behandling og muligvis højere linjer. Skift ved resistens/behandlingssvigt eller intolerance sker under hensyntagen til det tidligere anvendte lægemiddel samt patientens komorbiditet og forventninger til adherence (compliance) i relation til det enkelte TKI.

Det vil sige, at patienter, der ikke har resistens/behandlingsvigt, men som oplever intolerance i en sådan grad, at behandling må skiftes, vil blive skiftet fra første linje 1. valg til første linje 2. valg.

De fleste CML-patienter vil udelukkende følges ambulant og vil sjældent have behov for indlæggelse.

Patienternes komorbiditet vil have betydningen for valget af TKI-behandlingen.

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne fra nationale eller internationale eksperter (RADS, Medicinråd, ELN (7, 8), ESMO (10) og NCCN (11)) har dannet baggrunden for denne kliniske retningslinje. Nedenfor er beskrevet flere store randomiserede kontrollerede fase-III forsøg.

Table 1. Oversigt TKI-studieopfølgning (førstelinde behandling):

Studie	Behandling	CCyR % (kumulativ)*	MMR %	OS %	Længste opfølgning (år)
IRIS (3) (imatinib vs. interferon+cytarabin)	Imatinib (n=553)	91 (10 år)	93 (10 år)	83 (10 år)	10
DASISION (14, 15) (dasatinib vs. imatinib)	Dasatinib(n=259)	86 (2 år)	76 (5 år)	91 (5 år)	5
	Imatinib (n=260)	82 (2 år)	64 (5 år)	90 (5 år)	
ENESTnd (16-18) (imatinib vs. nilotinib – 2 doseringer)	Nilotinib 300 mg (n=282)	87 (2 år)	77 (6 år)/	92 (6 år)	6
		85 (2 år)	79 (6 år)	96 (6 år)	
	Nilotinib 400 mg (n=281)	77 (2 år)	61 (6 år)	91 (6 år)	
	Imatinib (n=283)				
BFORE (19) (bosutinib vs. imatinib)	Bosutinib (n=246)	77 (1 år)	47 (1 år)	99 (1 år)	1
	Imatinib (n= 241)	66 (1 år)	37 (1 år)	98 (1 år)	

*hos patienter, som fik lavet knoglemarvsundersøgelsen

Det vurderes at alle ovennævnte studier har styrke A [A].

Indirekte sammenligninger

Der foreligger ikke direkte sammenligninger af 2. generations TKI ved CML. De randomiserede, kontrollerede studier udviser dog betydelige ligheder med hensyn til design og effektparametre.

Behandling af CML i kronisk fase

Initial behandling

A. Alment påvirkede patienter:

1. I tilfælde af viskositetsforstyrrelser (leukostase) indlægges patienten til hydrering og akut cytoreduktion.
2. Leukaferese er kun sjældent nødvendig, men kan overvejes i tilfælde af svær leukocytose kombineret med hovedpine (cerebrale symptomer), nedsat syn, lungeinfiltrater eller priapisme.
3. Allopurinol - Dosis: 300 mg p.o./24 h., evt. 300 mg p.o./12. h. Samtidig skal der sikres adækvat hydrering af patienten (intravenøst væske).
4. Hydroxyurea - Initialdosis: 50 mg/kg/24 h. (500 mg kapsler). Max. dosis 2g x 2 daglig.
5. Når diagnosen "CML i kronisk fase" er bekræftet, skal der indledes behandling med tyrosinkinase hæmmer (TKI). I henhold til gældende rekommandationen fra Medicinrådet er det første valg: imatinib, tabletter, 400 mg, 1 gang daglig jf. anbefaling nr. 7. Patienten skal informeres om diagnose, rationale for behandling og bivirkninger til imatinib behandling (undtaget gravide kvinder, som ikke skal behandles med imatinib). Husk hepatitis og HIV-status.

B. Alment upåvirkede patienter:

1. Allopurinol - Dosis: 300 mg p.o./24 h med adækvat hydrering af patienten (per os).
2. Hydroxyurea - Initialdosis: 50 mg/kg/24 h. (500 mg kapsler).
3. Når diagnosen "CML i kronisk fase" er bekræftet, skal der indledes behandling med TKI. I henhold til gældende rekommandationen fra Medicinrådet er det første valg: imatinib, tabletter, 400 mg, 1 gang daglig jf. anbefaling nr. 7. Patienten skal informeres om diagnose, rationale for behandling og bivirkninger til imatinib-behandling (undtaget gravide kvinder, som ikke skal behandles med imatinib). Husk hepatitis og HIV-status.

Målet med behandlingen er først og fremmest at hindre sygdomsprogression og opretholde en god livskvalitet.

- Imatinib behandling: Tabletterne tages til et måltid med rigelig væske.
- Imatinib interaktioner: Patienterne skal advares mod indtagelse af grapefrugt og grapejuice. Imatinib kan interagere med stoffer, der metaboliseres af samme CYP450 3A4 isoenzymer. Paracetamol i høj dosis, antidepressiva, benzodiazepiner, betablokkere, calciumblokkere, warfarin, phenytoin, naturmedicin (perikon) m.fl skal undgås. Indtil videre er alvorlige interaktioner dog ikke rapporteret. Imatinib hæmmer CYP3A4 og øger AUC for simvastatin og atorvastatin (behandling med rosuvastatin vil være det første valg mod hyperkolesterolemia pga. færre interaktioner eller i tilfælde af intolerancen overfor rosuvastatin, kan pravastatin være det andet valg).
- Imatinib bivirkninger (meget almindelige (> 10 %)): Træthed, Vægtøgning, Abdominalsmerter, Diarré, Dyspepsi, Kvalme, Opkastning, Væskeretention, Ødemer, Anæmi, Neutropeni, Trombocytopeni, Artralgi, Knoglesmerter, Muskelkramper, Myalgi, Hovedpine, Dermatitis, Hududslæt, Periorbitalt ødem.

Kontrol under behandling

Patienterne kontrolleres hver 2. uge de første 6 uger med standard toksicitetsvurdering (anbefaling 9):

- almentilstand og bivirkninger
- hæmatologiske kvantiteter, leukocytfractioner
- vægt og blodtryk (væskeretention)
- der bør være speciel opmærksomhed over for symptomer på hjerteinsufficiens
- P-ALAT, P-basisk fosfatase, P-bilirubin. P-creatinin.

Efter 6 uger reduceres kontrollen til et 4 – 6 ugers interval, senere med 3 måneders interval (patienter i behandling med imatinib som har dybt molekylært respons, som beskrevet nedenunder, kan ses med 6-12 måneders interval med PCR-analyse hver 6 måned).

Effekten af TKI vurderes på tre niveauer:

- Hæmatologisk remission
- Cytogenetisk remission
- Molekylær respons (vurderes på forskellige niveauer, markeret ved en numerisk værdi) (20).

De to sidstnævnte surrogatmarkører er specifikt udviklet netop til denne sygdom. Vores viden om de tre effektmåls betydning for prognosen er fortsat under udvikling.

Som tiden er gået, har molekylærbiologisk respons udviklet sig til den effektparameter, der anvendes mest, begrundet i logistiske årsager (færre knoglemarvsprøver, højere succesrater med henblik på opnået resultat) samt meget bedre følsomhed.

Kvantitativ PCR på perifert blod kontrolleres som regel hver 3. måned. I starten kan den kontrolleres hyppigt (hver 4 uge) mhp. at vurdere responsen på initialbehandlingen (initialt fald, de første 3 måneder, i PCR niveauet er stærk prognostisk markør). Kraftig stigning i transkriptniveauet (konfirmeret), der ikke skyldes dårlig compliance, bør motivere knoglemarvsundersøgelse og specialundersøgelser for imatinib-resistens (tyrosinkinase-domæne mutationsanalyse).

Patienter med en dyb molekylærbiologisk respons (mindst MR4 eller 0,01 % IS) og med en god compliance (patienter tager stabilt deres medicin), kan nøjes med at tage PCR hver 6. måned.

Sjældne eller atypiske *BCR-ABL1*-transkripter, eksempelvis e19a2, e19a3, e13a3 e14a3, kan måles med kvantitativ PCR på patologisk afdeling i Næstved.

Knoglemarvsundersøgelse

Knoglemarv med cytogenetisk undersøgelse udføres på diagnosetidspunktet, men vurderes ikke alene til at være tilstrækkelig følsom nok til at overvåge sygdommen hos patienter med god respons.

Cytogenetisk undersøgelse bør gentages hos patienter med atypiske kromosomtranslokationer, sjældne eller atypiske *BCR-ABL1* transkripter, der ikke findes en kvantitativ PCR, ved behandlingssvigt / TKI-resistans (hvis

MRD >1 % IS) for at udelukke yderligere kromosomafvigelse (ACA-additional chromosomal abnormalities), og i tilfælde af mistanke om progression. til blastfase (BP). Derudover anbefales cytogenetisk opfølgning ved kendt myelodysplasi ved debut, kendte yderligere kromosomale abnormiteter (major route) eller kromosom 7-forandringer i Ph-negative celler ved debut. Monitorering med FISH kan være nødvendigt hos patienter med atypiske transkripter, hvor der ikke findes en kvantitativ PCR-analyse.

Derudover er det vigtigt at udføre ekstra knoglemarvsundersøgelser hos de patienter, hvor den første cytogenetiske undersøgelse ikke er tilstrækkelig god kvalitet til en sikker vurdering (kun få metafase osv.).

Der bør kontrolleres fastende lipidstatus, blodsukker og HbA1c en gang om året hos alle CML-patienter i TKI-behandling (ekstra opmærksomhed gælder patienter i nilotinib og ponatinib behandling). I tilfælde af mulig hyperkolesterolemie, bør man, især hos patienter der er i behandling med nilotinib/ponatinib, starte behandlingen i henhold til patientens kardiologiske risikofaktorer eller kontakte kardiologisk afdeling med henblik på videre opfølgning. Farmakologisk kolesterolsænkende behandling indledes med statiner, blandt hvilke rosuvastatin (eller pravastatin i tilfælde af intolerance overfor rosuvastatin) har en mindre grad af interaktioner med TKI'er end atorvastatin og simvastatin. Udviklingen af diabetes håndteres efter de sædvanlige retningslinjer. Hypertensio arterialis behandles også efter de sædvanlige retningslinjer. Derudover bør patienter i nilotinib/ponatinib behandling have målt deres ankel-brakiale indeks (ABI) ved mistanke om aterosklerose samt kontrolleret amylase en gang om året.

Vurdering af behandlingsrespons

Definitioner:

- Komplet hæmatologisk respons (CHR): Normalisering af hæmoglobin, leukocytal, trombocytal, differentialtælling og normalisering af miltstørrelse.
- Cytogenetisk respons (G-banding cytogenetik, mindst 20 metafaser skal være undersøgt):
- Komplet cytogenetisk respons (CCyR): 0% Ph. pos. metafase.
- Partiel cytogenetisk respons (PCyR): 1-35 % Ph. pos. metafase.
- "Major" cytogenetisk respons (MCyR): 0-35 % Ph. pos. metaphase (komplet + partiel respons)
- "Minor" cytogenetisk respons: 36-65% Ph. pos. metaphase
- Minimal cytogenetisk respons: 66-95% Ph. pos. metafase
- Ingen cytogenetisk respons (NCyR): > 95 % Ph. pos. metaphase

Molekylær respons: Kvantitativ revers transkriptase PCR (RT-qPCR eller RT-ddPCR) for fusionstranskriptet BCR::ABL1 udtrykkes som mængden af mRNA transkript, normaliseret i forhold til en veldefineret ekstern standard. Resultatet af undersøgelsen besvares i procenter på IS (international skala), hvor man på forhånd har defineret en standardværdi (100 % IS). Det understreges, at udgangspunktet (100 % IS) ikke er den enkle

patient diagnoseværdi, men gennemsnittet af en standardpopulation (30 patienter fra IRIS forsøg). På den måde skal resultaterne verden over kunne sammenlignes, og patienterne kan skifte mellem sygehusene.

Et niveau på 1/1000 af standardværdien for debutniveauet eller 0,1 % IS betegnes som et "major molecular response" (MMR eller MR3 = 3 logs reduktion) og er forbundet med en overordentlig lille progressionsrisiko. Det er muligt at måle endnu lavere værdier, som MR4 eller MR4,5. MR4 er lig med 0,01 % IS og MR4,5 er lig med 0,0032 % IS. Hvis der ikke kan påvises BCR-ABL1 transkriptet i prøven, tyder det på en dyb molekylær respons, under forudsætningen, at analysens følsomhed er i orden. Ved dårlig følsomhed skal analysen gentages.

Forløb og rekommandationer for behandling

Komplet hæmatologisk remission indtræder efter 1 – 2 måneders behandling. Cytogenetisk og molekylærbiologisk remission indtræder gradvis under de første 18 måneders behandling. Komplet cytogenetisk remission er hyppigt forekommende (75-82 % i IRIS forsøg).

I henhold til de nyeste anbefalinger (European LeukemiaNet eller ELN anbefalinger for behandling af CML (7) klassificeres behandlingsrespons efter størrelse og tidspunkt fra diagnosen som:

1. Optimal
2. Advarsel (patienten kan fortsat have betydelig gavn af imatinib, men langtidsprognosen er mindre favorabel end ved optimalt respons)
3. Svigt (imatinib behandling vil ikke medføre favorabel langtidsprognose, og andre behandlinger vil potentielt kunne medføre bedre resultater).

En række forskellige tilstand (højrisiko ACA, højrisiko ELTS score) betragtes desuden som "advarsler", som ikke i sig selv giver anledning til ændret behandlingsstrategi, men skærpet opmærksomhed omkring behandlingen. I skematisk form er anbefalingerne som følgende:

Tabel 2. Kriterierne for vurdering af respons på CML behandling (gælder for alle 1. linjebehandlinger og alle 2. linjebehandlinger) ifølge ELN guidelines (7). Værdierne i tabellen repræsenterer BCR-ABL1 transkriptniveau på den internationale skala (IS).

	Optimal	Advarsel	Svigt
Diagnose	Ikke anvendelig	Højrisiko ACA, højrisiko ELTS score	Ikke anvendelig
3 måneder	≤10%	>10%	>10% hvis bekræftet inden 1–3 måneder
6 måneder	≤1%	>1–10%	>10%
12 måneder	≤0.1%	>0.1–1%	>1%
Når som helst efter 12 måneder	≤0.1%	>0.1–1% Tab af ≤0.1% (MMR) ^a	>1%, resistansmutationer, højrisiko ACA

For patienter, der stiler mod behandlingsophør (TFR), vil det optimale respons (på hvilket som helst tidspunkt være BCR-ABL1 ≤ 0.01% (MR4).

Behandlingsskiftet kan overvejes, hvis MMR (MR3) ikke er opnået efter 36–48 måneder.

-ACA (additional chromosome abnormalities) yderligere kromosom afvigelse i Ph+ celler. Disse inkluderer major route: +8, en anden Ph-kromosom (+Ph), i(17q), +19 samt -7/7q-, 11q23, eller 3q26.2 afvigelser, og kompleks karyotype.
-ELTS-EUTOS long term survival score.

^a Tab af MMR (BCR-ABL1 > 0.1%) angiver svigt efter behandlingsophør (TFR)

Behandlingsskift

Før behandlingsskift skal man sikre sig, at patienten tager medicinen som aftalt, samt, at patienten ikke indtager anden medicin eller naturmedicin, som påvirker omsætning af imatinib.

Det er muligt at måle plasmakoncentrationen af imatinib i Bonkolab (Børneonkologisk Laboratorium) på Rigshospitalet i tilfælde af behandlingssvigt eller utilfredsstillende respons. Deres rekvisition kan findes på deres hjemmeside.

Førstelinjebehandling (imatinib eller en anden TKI) anvendes indtil, der opstår resistens/behandlingssvigt. Det vil sige, at patienter, der ikke har tegn på resistens/behandlingssvigt, men som oplever intolerance i en sådan grad, at behandling må skiftes, vil blive skiftet fra første linje 1. valg til første linje 2. valg.

Ved resistens/behandlingssvigt skal man gå over til anden linje-behandling og muligvis højere linjer. Samtidig skal der gennemføres undersøgelse for mutationer i BCR-ABL1 tyrosinkinase domæne.

Som 3. linje, ved intolerance til 2G-TKler, anvendes en hvilken som helst af de ikke afprøvede TKler. I tilfælde af behandlingssvigt på 2G-TKI behandling vil ponatinib være første valg hos patienter uden kontraindikationer til ponatinib behandling. AlloSCT er anbefalet hos egnede patienter.

Kriterier for skift af behandling

Førstelinge-behandling gives kontinuerligt, indtil én af følgende situationer foreligger:

1. Der foreligger intolerance
2. Behandlingsresultatet svarer ikke til veldefinerede krav for respons i relation til behandlingsvarighed (se tabel 2)
3. Tidligere opnået remission mistes.

Ad 1. Absolut kontraindikation mod fortsat behandling er ekstremt sjælden. Da der er tale om livslang og kontinuerlig behandling, bør det også respekteres, at én eller flere mere moderate bivirkninger kan udløse et skift til første linje 2. valgbehandling. Selvom bivirkningsmønsteret for forskellige TKI'er er ret ensartet, er der sjældent krydsintolerance. Anbefalingen er, at der ved de ambulante kontroller udføres en systematisk bivirkningsregistrering med gradering med henblik på ensartethed i behandling.

Non-hæmatologiske grad 3-bivirkninger, gentagne grad 2-bivirkninger trods energisk symptomatisk behandling samt multiple grad 1-bivirkninger trods energisk symptombehandling kan opfattes som intolerance.

Ad 2. Efter godkendelse af de mere potente 2. generations-TKI'er til brug i 1. linje er kravene til respons blevet skærpet og er ens for imatinib, dasatinib, nilotinib og bosutinib. Der er i Danmark tradition for anvendelse af European Leukemia Nets reviderede kriterier (7), som i deres oprindelige form er validerede i en klinisk kontekst (1).

Ad 3. Der findes rimeligt validerede kriterier og anvisninger på nødvendig udredning, som kan vejlede med hensyn til behandlingsskift (21).

Ved sekundær resistens, der ikke skyldes mangelfuld compliance (adherence), skal sekundært præparatvalg vejledes af tyrosinkinase domæne mutationsundersøgelse.

Ved skift fra en TKI til et anden TKI skal patienten instrueres grundigt på ny bl.a. i forhold til ændrede administrationsrutiner, monitoreringsbehov, bivirkninger og opbevaringsforhold.

Advarsel og svigt af TKI behandling

Ved tegn på advarsel og/eller svigt jf. ELN anbefalinger vurderes først, om der fortsat er CML i kronisk fase eller der er sket en progression til en mere avanceret CML fase (se nedenfor), og dernæst om der er tegn på BCR::ABL1 tyrosinkinase domæne mutationer. Behandlingen kan, afhængig af komorbiditet, ændres til 2. generations tyrosinkinasehæmmer (2G-TKI) eller imatinib 6-800 mg/24h. Kombinationsbehandling med interferon og TKI kan også forsøges.

Ved mutationer skiftes til anden tyrosinkinase inhibitor jf. anbefalingerne i litteraturen (7, 20, 22). Bemærk dog, at mutationen T315I er ekstremt resistent over for de aktuelt tilgængelige 1. og 2. generations tyrosinkinasehæmmere (hvis det er muligt skiftes til ponatinib og allogene knoglemarvstransplantation overvejes).

2. generations tyrosinkinase inhibitorer gives i flg. dosering:

- Dasatinib (Sprycel): 100 mg x 1
 - Nilotinib (Tasigna): 400 mg x 2 (dog, som førstelinje behandling 300 mg x2)
 - Bosutinib (Bosulif) 500 mg x 1 (dog, som førstelinje behandling 400 mg x 1)
1. Behandlingen med dasatinib kræver opmærksomhed på risikoen for pleuraeksudater og i sjældne tilfælde perikardieeksudater og pulmonal hypertension. Rtg. thorax bør overvejes forud for opstart af dasatinib behandling samt ved vejtrækningsgener under behandling. OBS. Pleuraeksudatet kan ses også for første gang efter flere år i dasatinib behandling.
 2. Behandlingen med nilotinib kræver compliance over for regler for faste, jævnfør indlægsseddel. Derudover er der observeret øget frekvens af kardiovaskulære hændelse sammenlignet med imatinib. Obs. Hyperglycæmi og hypekolesterolæmi.
 3. Behandlingen med bosutinib kræver optitrering og brug af loperamid mod diarré i starten af behandlingen. Levertallene skal følges tæt i starten af behandlingen.
 4. Behandlingen med ponatinib er en CML-specialistopgave. Der er højere risiko for kardiovaskulære hændelse og derfor brug for strikt kontrol af risikofaktorer.

Hvis problemer med vedvarende cytopenier, på trods af diverse indsatser (TKI-skift, dosis reduktion) ikke kan løses, kan patienten være kandidat til allogen KMT.

Der er kun lille ikke-hæmatologisk krydstoksicitet mellem de forskellige TKI'er.

For videre information henvises til European LeukemiaNet anbefalinger til håndtering og forebyggelse af hos CML-patienter, publiceret i Leukemia 2016 (8).

Opfølgning

Hæmatologi- og levertallene kontrolleres i opstartsfasen af en ny TKI-behandling. EKG kontrol anbefales til overvågning af effekter på QTc-intervallet. S-kalium og S-Magnesium bør kontrolleres regelmæssigt, da hypokaliæmi eller hypomagnesæmi kan forekomme og øger risikoen for forlænget QTc-interval.

Dasatinib, nilotinib og bosutinib bør anvendes med forsigtighed til patienter med en anamnese på eller disposition for QTc-forlængelse, såsom signifikant hjertesygdom, for nylig oplevet hjerteanfald, hjertesvigt, ustabil angina pectoris eller signifikant bradykardi eller indtagelse af lægemidler, der vides at forlænge QTc-intervallet.

Behandlingsrespons på andenlinje TKI behandling:

Behandlingsmålene for første- og andenlinje behandling er ens, og respons på andenlinjebehandling skal også vurderes efter de samme kriterier, som førstelinjebehandling (Tabel 2).

Tredjelinje TKI-behandling ved manglende respons eller førstelinje 3. valg ved intolerance jf. beskrevne kriterier for behandlingsskift på side 16:

Medicinrådets beslutningen vedr. asciminib (23):

Medicinrådet anbefaler asciminib til behandling af voksne patienter med Philadelphia-kromosom positiv kronisk myeloid leukæmi (CML) i kronisk fase (Ph+ CML-CP), som tidligere er blevet behandlet med to eller flere tyrosinkinasehæmmere (TKI'er).

Beslutningen er taget på baggrunden af dataene fra ASCSEMBL forsøg. ASCSEMBL forsøget var et fase 3 forsøg, hvor man har sammenlignet asciminib og bosutinib.

Det primære endemål var at sammenligne den molekulære respons (MMR eller MR3) i uge 24 for asciminib vs. bosutinib. I alt 233 patienter blev randomiseret til asciminib (n=157) eller bosutinib (n=76).

Median opfølgning var 14,9 måneder. MMR-raten i uge 24 var 25,5 % for asciminib og 13,2 % for bosutinib. Forskellen i MMR-frekvens mellem behandlingsarme, efter justering for MCyR ved baseline, var 12,2 % (95 % konfidensinterval, 2,19-22,30; 2-sidet P= 0,029). Færre grad 3 bivirkninger (50,6 % mod 60,5 %) og bivirkninger, der førte til seponering af behandlingen (5,8 % vs 21,1 %), forekom med asciminib end med bosutinib behandlingen (24).

TKI behandling versus allogen knoglemarvstranplantation i anden eller tredjelinjebehandling

Der findes ingen studier, som fremadrettet sammenligner resultaterne mellem allo-KMT og anden generations TKI'er i denne situation. Ved svigt eller intolerance for førstelinjebehandling anbefales først at prøve 2G-TKI behandling med monitorering, som angivet i Tabel 2, da chancen for god effekt er betydelig.

Familiedonorsituationen bør kortlægges allerede ved behov for andenlinje behandling hos patienter med resistens mod førstelinje TKI. Patienter, hvis respons er "optimal" behandles med 2G-TKI videre, mens patienter med respons klassificeret som "svigt" eller "advarsel" diskuteres i forhold til allo-SCT.

TKI behandling efter svigt af flere linjer behandling

Ved svigtene af flere linjer TKI behandling og uden muligheden for allo-KMT, kan man stadigvæk fortsætte konservativ behandling. Der bruges en af tyrosinkinasehæmmerne indtil tab af hæmatologisk remission. Ved tab af hæmatologisk remission kan man stadigvæk vælge at fortsætte TKI behandling i kombinationen med hydroxyurea eller busulfan med eller uden thioguanin (se nedenfor under accelereret fase). Senere anvendelse af imatinib kan være indiceret, hvis pausen har været mere end ca. 6 måneder. Man vil dog ikke forvente mere end hæmatologisk respons.

Specielle situationer (udtalt komorbiditet og graviditet)**Komorbiditet:**

De individuelle farmakologiske og kliniske egenskaber for de fire førstelinjes præparater medfører, at der for visse mindre patientgrupper er individuelle hensyn, f.eks. forskellige relative kontraindikationer og komorbiditet, der skal tages hensyn til.

Komorbiditet har for et mindre antal patienter så stor betydning, at visse af stofferne er mindre egnede. Det gælder patienter med stor kardiovaskulær risiko (arteriosklerotiske risikofaktorer, langt QT-syndrom,

hjertheinsufficiens), svær KOL, pleuraexudater eller svært behandlelig diabetes mellitus samt tidligere pankreatit.

Dette er også i overensstemmelse med internationale anbefalinger.

Graviditet og amning:

Mænd, der planlægger faderskab, behøver ikke at afbryde behandlingen med imatinib eller 2GTKI (7).

Kvinder, der planlægger moderskab, skal have lavet individuelle planer. TKler er teratogene, embryotoksiske og genfindes i brystmælk hos kvinder. Derfor er TKler kontraindiceret under graviditet og ved amning, og TKI behandling afbrydes lige så snart graviditeten er bekræftet, og der skal tilbydes rådgivning. Leukaferese og interferonbehandlingen kan være alternative behandlinger under graviditeten. Enkelte patienter har gennemført graviditet efter at imatinib er blevet seponeret. Velinformerede patienter med god respons på TKI (mindst MR3, optimalt MR4 i 2 år) kan være kandidater til behandlingsophør og efterfølgende graviditetsforsøg. Dette bør nøje diskuteres med erfarne CML-kolleger. Der er også nødvendigt at etablere et tæt samarbejde med obstetrikere.

Behandling af CML i kronisk fase med højrisiko egenskaber (tidligere accelereret fase) og blastfase

Ifølge seneste WHO definition er højrisiko egenskaber forekomst af 10-19 % blaster i knoglemarven eller perifert blod, ≥ 20 % basofile i perifert blod og/eller ACA (additional chromosome abnormalities) - yderligere kromosom afvigelse i Ph+ celler. Disse inkluderer major route: +8, en anden Ph-kromosom (+Ph), isokromosom 17q, +19, +21 samt -7/7q-, eller 3q26.2 afvigelser, og kompleks karyotype på diagnose tidspunkter eller udvikling af ACA, BCR::ABL1 kinase domæne mutationer samt behandlingssvigt eller tab af respons under behandling.

Blastfasen er defineret som fund af ≥ 20 % myeloblaster i perifert blod eller knoglemarven eller fund af ekstramedulær blastproliferation eller fund af lymfoblaster i perifert blod eller knoglemarven (selvom < 10 %)

Behandling af patienter med avanceret CML (kronisk fase med højrisiko egenskaber og blastfase (BC)) skal følge publicerede anbefalinger (European LeukemiaNet eller ELN anbefalinger for behandling af CML (7)).[B]

Det anbefales at gennemføre tyrosinkinase domæne mutationsanalyse ved debut hos disse patienter.

Desuden er der andre advarselstegn under TKI behandling, som kunne peger på progression:

1. Vedvarende eller stigende antal hvide blodlegeme (>10 mia/L), uden respons på behandlingen
2. Vedvarende eller tiltagende splenomegali, uden respons på behandlingen
3. Vedvarende trombocytose (>1000 mia/L), uden respons på behandlingen
4. Vedvarende trombocytopeni (<100 mia/L), uafhængig af behandlingen

(NB! Isoleret cytogenetisk progression har en væsentlig bedre prognose end "klinisk" acceleration)

5. Enhver klonal kromosomal abnormitet i Ph+ -celler, der opstår under behandlingen.

Udover anførte har man indført en ny gruppe af kriterier "Midlertidig respons til TKI behandling kriterier":

1. Hæmatologisk svigt (eller manglende hæmatologisk respons) under første TKI behandlingen
2. Enhver hæmatologisk, cytogenetisk eller molekylær tegn på svigt på to fortløbende TKI behandlinger
3. Forekomst af to eller flere mutationer i BCR::ABL1 gen i løbet af TKI behandlingen

OBS. I mange tidligere studier er der brugt European Leukemianet (ELN) kriterier, som blandt andet har anderledes grænseværdier for antallet af blaster.

Diagnostisk udredning: Som primær udredning, specielt inklusiv immunfænotype, samt supplerende undersøgelse for mutationer i tyrosinkinase domæne.

CML i kroniske fase med højrisiko egenskaber (tidligere accelererede fase af CML):

CML kan debutere i kronisk fase med højrisiko egenskaber fase eller blastkrise i ca. 5 % af tilfældene, uden påviselig kronisk fase (6). Overgang til kronisk fase med højrisiko egenskaber må mistænkes, hvis patienten mister komplet hæmatologisk remission. Mistanken bør motivere knoglemarvsundersøgelse. I det svenske CML-register har man set, at ca. 5% af CML-patienter i kronisk fase transformerer til CML med højrisiko egenskaber eller BC i løbet af de første 3-5 års behandling. I 50-60% af tilfældene er blasttransformationen myeloid og i 20-30% lymfatisk. De resterende har en blandet eller udifferentieret immunfænotype.

Patienterne med sygdomsprogression til CML med højrisiko egenskaber under TKI behandlingen har dårligere prognose end de patienter med nyopdaget CML i kronisk fase med højrisiko egenskaber (tidligere accelereret fase).

Behandling:

Nyopdagede patienter med CML med højrisiko egenskaber behandles som CML i kronisk fase, men responset på behandlingen kontrolleres oftere og behandlingen skiftes hurtigere ved utilstrækkelig respons.

Behandlingen af patienter, som udvikler CML med højrisiko egenskaber under TKI-behandling er afhængig af patientens alder og almentilstand, tidligere TKI-behandling og mutationsstatus, samt sygdomsprogressionshastighed.

Yngre patienter i god almentilstand vurderes med henblik på allogene stamcelletransplantation (konventionel eller mini-). Forudsætningen herfor er opnåelse af 2. kroniske fase. Dette søges opnået ved:

- a) Imatinib 400 mg x 2, forudsat pt. ikke tidligere har modtaget dette eller
- b) 2. generations tyrosinkinase-inhibitor (foretrækkes hos dem, hvor man planlægger allogene KMT)

- Dasatinib 70 mg x 2 (evt. 140 mg x 1) hos patienter uden påviselig tyrosinkinase domæne mutationer eller TKI behandling efter mutationsstatus (T315I kræver ponatinib behandling)

(yderligere muligheder nilotinib 400 mg x 2 daglig eller bosutinib 500 mg daglig).

- c) eventuel eksperimentel behandling eller intensiv kombinationskemoterapi som ved akut myeloid leukæmi hos patienter med manglende effekt af TKI-behandling.

Mulighederne for en allogene stamcelletransplantation bør overvejes hos alle patienter med CML med højrisiko egenskaber, som ikke reagerer hurtigt på behandling med TKI. Responset på behandlingen skal evalueres cytogenetisk og molekylært efter 1. og 3. måned.

Patienter, der ikke er kandidater til ovenstående, kan behandles med:

- Hydroxyurea, hvis ekspositionen herfor har været beskedent.
- Busulfan 2 mg x 1 dagl. + Thioguanin 80 mg dagl. 5 dage per uge. Kontrolleres initialt ugentlig, med justering af antallet af behandlingsdage per uge. NB! Busulfan kan give langvarig myelosuppression.
- Busulfan kontinuerligt, initialt 6 mg, pauseres ved leukocytal under 20 mia/l.

Blastkrise af CML

CML kan debutere i blastkrise. I slutstadiet af CML, som i dag ses meget sjælden, udvikles blastkrise. Denne er oftest præget af svær hypermetabolisme, (knogle)smerter, knoglemarvsinsufficiens, splenomegali og kemoterapieresistens.

Kriterier for blastkrise:

Én af følgende:

1. Antallet af myeloblaster i blod eller marv overstiger 20 %
2. Forekomst af ekstramedullær blastisk klorom
3. Forekomst af en signifikant lymfoblastpopulation (selvom < 10 %)

Diagnostisk udredning:

Undersøgelingsprogrammet består af knoglemarvsundersøgelse og mutationsanalyse. CT eller PET/CT scanning samt lumbalpunktur kan overvejes, hvis der er mistanke om ekstramedullær sygdom.

Behandling af CML blastkrise:

Behandlingen af patienter i CML blastkrise retter sig efter blastcellernes immunfænotype og efter patientens alder, almentilstand og komorbiditet.

- Myeloid blastkrise behandles efter samme retningslinjer som AML i kombination med TKI behandling efter mutationsstatus.
- Lymfoblastær krise behandles som Philadelphia positiv ALL, modificeret efter alder, almentilstand og donortilgængelighed. TKI-behandlingen tillægges kemoterapien, afhængig af mutationsstatus.

Hvis man ikke har påvist tyrosinkinase domæne mutationer, vælges dasatinib 70 mg x 2 daglig ellers rettes behandling efter mutationsstatus.

Allogen knoglemarvstransplantation (alloKMT):

Indikation for alloKMT ved CML fremgår af anbefaling fra Dansk Hæmatologisk Selskabs Transplantationsudvalg (25). Materialet opdateres regelmæssigt. For voksne patienter med CML er alloKMT som regel 3. eller 4. linje-behandling (gælder en lille gruppe af patienter), og forudsætningerne for alloKMT skal være opfyldt med hensyn til identificeret donor og komorbiditet. Dansk praksis følger anbefaling fra European Leukemia Net (7, 25) og iht. kriterier for:

CML, 1. kroniske fase:

1. Resistens over for 2 eller flere tyrosinkinasehæmmere (TKI)
2. Svær cytopeni under flere TKI'er
3. Kan overvejes ved svær intolerance over for samtlige TKI'er

CML, kronisk fase efter accelerationsfase eller blastkrise:

Den vigtigste indikation for allo-HCT ved CML er CML i 2. kroniske fase (altså efter forudgående blastkrise) og patienter i kronisk fase efter sygdomsdebut blastkrise.

Patienter i 1. kronisk fase, som har udviklet *BCR::ABL1* tyrosinasedomæne mutationen T315I, kan enten behandles med ponatinib eller sendes til allogen knoglemarvstransplantation. Patienter med kromosom 7 forandringer i den Ph-negative klon antages at have forøget risiko for AML.

Ganske få patienter er vidtgående intolerante over for alle TKI. Patienter kan behandles med TKI indtil konditionering.

Efter knoglemarvsregeneration kan behandlingen eventuelt genoptages, specielt hvis man ønsker at have bedre sygdomskontrol indtil allo-reaktivitet er fuldt etableret. Allogen HCT-behandlede CML-patienter bør monitoreres molekylært og ved konfirmeret molekylært recidiv overvejes TKI skift eller DLI.

Vægstypeundersøgelse anbefales:

- i. På diagnosetidspunkt ved CML med højrisiko egenskaber (blandt søskende);
- ii. Ved skifte fra 1. valgs-behandling pga. resistens (blandt søskende);
- iii. Ved resistens for 2. generations TKI (blandt søskende, hvis ikke udført tidligere) samt overveje ubeslægtet donorsøgning og alloKMT;
- iv. Ved progression til CML med højrisiko egenskaber eller BP, uanset tidspunkt i CML-forløb, blandt søskende inklusiv ubeslægtet donorsøgning ved behov, når allogen KMT kan overvejes

Opfølgningsplan for stabile CML patienter

- Patienterne, som har opnået en dyb remission på en stationær TKI behandling (samme præparat og samme dosis) og samtidig tåler TKI behandling uden væsentlige bivirkninger, kan ses en gang om året i ambulatorium/videokonsultation/telefon konsultation
- Det gælder andre regler i tilfælde af behandlingsstop (beskrevet nedunder)
- Blodprøvekontrol kan bookes hver 3. eller 6. måned med PCR undersøgelse hver 6. måned som telefon konsultation i få mere komplekse tilfælde eller hos de fleste patienter som "selvkontrol"/"telefon ved ændringer", hvor patienten kun kontaktes ved behov.

TKI behandlingsophør (TFR-treatment-free remission)

En betydelig andel af patienterne opnår en dyb molekylær remission (DMR), som er defineret ved BCR::ABL1 niveauer svarende til MR4 og MR4.5 på IS skala med de velkendte TKI'er. Gennem de sidste fjorten år er der publiceret resultater af flere forsøg med over flere tusind deltagende patienter, som bekræfter, at et forsøg på seponering af CML-behandlingen er sikker og kan overvejes, hvis en dyb molekylær remission af tilstrækkelig lang varigheden er opnået (26-28). I disse forsøg er der kun observeret et par isolerede tilfælde af progression til et mere avanceret stadium af sygdommen, og sammenhængen med behandlingstoppet er ikke helt klar. Resultaterne af flere forsøg viser et relativt ens resultat, at omkring 50 % af patienterne som stoppede med behandling, efter bestemte kriterier var opfyldt, kunne være langvarigt medicinfri. Mere end 80 % af tilbagefaldene sker inden for de første 6-8 måneder. Der er også beskrevet meget sene tilbagefald, men de udvikler sig typisk over længere tid. Tab af MMR eller MR3 er typisk brugt som kriterium for genoptagelse af CML-behandling. Patienten kan igen bruge den samme TKI, som var brugt før behandlingsophør. Enkelte patienters PCR kan vedvarende befinde sig mellem MR3 og MR4, og dette skal ikke nødvendigvis udløse genoptagelse af CML-behandlingen. Omkring 90–95% af de patienter, der oplever molekylær tilbagefald (relaps), genvinder deres oprindelige molekylære niveau efter genstart af TKI behandling.

Patienterne skal informeres om risikoen for polymyalgia-lignende syndrom eller muskulær- og ledsmerter i starten af behandlingsophør. Det ses hos op til 30 % af patienterne og er typisk af kortere varighed. Kun enkelte patienter behøver smertestillende medicin og/eller prednisolonbehandling.

Behandlingsophøret er en mulighed, som kan tilbydes de patienter, som er motiverede og forstår kravene til et behandlingsophør, efter en god diskussion om fordele og ulemper, inklusiv de psykologiske konsekvenser af et behandlingsophør.

Krav til seponering af tyrosinkinasehæmmer behandling ifølge ELN 2020 (7):

1. Obligatorisk:
 - CML kun i første CP (data mangler for andre situationer)
 - Motiveret patient med god kommunikation
 - Adgang til kvantitativ PCR af høj kvalitet ved hjælp af International Skala (IS) med hurtig tilbagemelding af PCR-testresultater

- Patientens samtykke til hyppigere PCR-monitorering efter behandlingsophør. Dette indebærer monitorering hver måned de første 6 måneder, hver 2. måned i måned nr. 6–12 og derefter hver 3. måned.
2. Minimal krav (stopforsøget er tilladt):
- Første linjebehandling eller Første linjebehandling 2. valg, hvis intolerance var den eneste grund til ændring af TKI
 - Typiske e13a2- eller e14a2 (b2a2 eller b3a2) *BCR::ABL1*-transkripter
 - TKI-behandlingens varighed > 5 år (> 4 år for 2GTKI)
 - Varighed af DMR (MR4 eller bedre) > 2 år
 - Ingen tidligere behandlingssvigt
3. Optimal (stopforsøget anbefales overvejet og drøftet med patienten):
- TKI-behandlingens varighed > 5 år
 - Varighed af DMR > 3 år, hvis MR4
 - Varighed af DMR > 2 år, hvis MR4.5

Patientværdier og –præferencer

De fleste patienter foretrækker ovenstående behandling. Der foreligger ikke evidens, som undersøger patient værdier- og præferencer på området.

Rationale

Behandlingen med TKI'er har dramatisk forbedret prognosen for de fleste CML-patienter (tabel 1), og der findes ingen gode alternativer til denne behandling. Selvom det er den eneste potentielt kurative behandling, anvendes allogen KMT i dag kun til meget få patienter pga. risikoen for komplikationer under behandling og efter behandling med væsentlig livslang morbiditet og mortalitet.

Der er i anbefalingerne lagt vægt på at anbefale de behandlinger, der foreligger bedst evidens for, og samtidig vælge de behandlinger, der er velkendte for hæmatologiske læger i hele landet, som led i CML behandlingen, hvorfor håndtering af behandling og bivirkninger er velkendte for klinikerne.

Bemærkninger og overvejelser

Der er behov for vedværende efteruddannelsen af nyt personale (læger, sygeplejerske og bioanalytikere) med henblik på vidensdeling og videre udvikling af behandlingen.

Patienterne skal opfordres til at deltage i protokoller.

Rehabilitering

23. **I lyset af, at CML sygdom kræver livslangbehandling, bør der optages en detaljeret social anamnese og identificeres indsatsområde (D)**
24. **Vedvarende bivirkninger til TKI behandling bør drøftes med jævnlig mellemrum med patienten (D)**
25. **Erhvervsaktive patienter kan få samtaler med en socialrådgiver tilknyttet afdelingen med henblik på at bevare tilknytning til arbejdsmarkedet (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Der findes ingen evidens på området. Der findes meget få studier vedrørende langvarig tolerance af forskellige TKI behandlinger. Der findes heller ikke mange studier vedrørende langvarige ikke-medicinske effekter af TKI behandling. Der er publiceret review som beskriver de muligheder, som klinikkerne har at hjælpe patienter med langvarige bivirkninger (29).

Sociale indsatser i rehabilitering

I starten af behandlingen er det altid anbefalelsesværdig at optage en god social anamnese og skabe en forståelse for patientens hverdagsudfordringer. På den måde vil lægen være i stand til at skabe et godt samarbejde, så patienten er villig til at tage sin medicin hver dag samt acceptere TKI behandlingen (compliance eller adherence til behandling).

Selv en velbehandlet patient med CML (bedømt ud fra molekylerrespons) kan have nedsat livskvalitet. Patienten skal tage sin medicin hver dag og skal leve med de bivirkninger, som opstår under behandlingen. I begyndelsen af TKI-behandlingen er det ikke acceptabelt at holde "medicinfri weekender" eller "medicinfri ferie". Selvom der ikke findes klare anbefalinger på området, vil der være plads til "medicinfri weekender" hos patienten i dybmolekylerrespons (MR4 eller bedre) efter en klar aftale med deres læge og med fast monitorering (PCR-undersøgelse udføres mindst hver 3. måned). Nogle bivirkninger er fælles, mens andre er TKI specifikke. Det er altid en god idé, at lægen i samråd med patienten jævnligt diskuterer bivirkninger og ved meget generende bivirkninger overvejer skift af TKI-behandling.

Efter den akutte fase af behandlingen kan afdelingens socialrådgiver rådgive den erhvervsaktive patient vedrørende mulighederne for fortsat tilknytning til arbejdsmarkedet.

Psykologiske indsatser i rehabilitering

Psykologisk rummer forløbene hos CML-patienten flere udfordringer. I begyndelsen er det uvist for patienten og lægen, hvor alvorligt sygdommen er (Er det akut eller kronisk leukæmi? Hvilken fase af CML er patienten i? Behandlingsrespons?). Senere vil der være behov for, at patienten tilpasser sig til et liv med kronisk sygdom. Lægen skal drøfte disse udfordringer med patienten og vurdere behovet for ekstern hjælp (psykologbistand).

Patientværdier og – præferencer

Det forventes, at de fleste patienter vil være interesserede i at få yderligere hjælp udover medicinsk indsats.

Dette baseres på de kliniske erfaringer.

Rationale

Det vurderes vigtigt, at CML-patienterne får tilbud om hjælp til at bevare en god livskvalitet og tilknytning til arbejdsmarkedet.

4. Referencer

1. Dansk Database for Kroniske Myelo-proliferative Neoplasier. Årsrapport 2019. 2020.
2. Bjorkholm M, Ohm L, Eloranta S, Derolf A, Hultcrantz M, Sjöberg J, et al. Success story of targeted therapy in chronic myeloid leukemia: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2008. *J Clin Oncol.* 2011;29(18):2514-20.
3. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2017;376(10):917-27.
4. Corm S, Roche L, Micol JB, Coiteux V, Bossard N, Nicolini FE, et al. Changes in the dynamics of the excess mortality rate in chronic phase-chronic myeloid leukemia over 1990-2007: a population study. *Blood.* 2011;118(16):4331-7.
5. Huang X, Cortes J, Kantarjian H. Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer.* 2012;118(12):3123-7.
6. 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.
7. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2020;34(4):966-84.
8. Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, Casado LF, Garcia-Gutierrez V, Hochhaus A, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia.* 2016;30(8):1648-71.
9. European Leukemia Net. European Leukemia Net (ELN) website [Available from: https://www.leukemia-net.org/content/home/index_eng.html].
10. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen J, Hjorth-Hansen H, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv41-iv51.
11. National CCN. National, Comprehensive Cancer Network website [Available from: www.nccn.org].
12. Board WCoTE. Haematolymphoid Tumours. 5th ed. Lyon, France 2024.
13. Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, Clark RE, Etienne G, Kim DW, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia.* 2012;26(10):2197-203.
14. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB, Undurraga MS, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood.* 2012;119(5):1123-9.
15. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boque C, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naive Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(20):2333-40.
16. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, De Souza C, Flinn IW, Stenke L, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(9):841-51.
17. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia.* 2016;30(5):1044-54.
18. Hughes, al. e. Efficacy and safety of nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: 6-Year follow-up of ENESTnd. Abstract P228 EHA. 2016.

19. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim DW, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(3):231-7.
20. Cross NCP, Ernst T, Branford S, Cayuela JM, Deininger M, Fabarius A, et al. European LeukemiaNet laboratory recommendations for the diagnosis and management of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2023;37(11):2150-67.
21. de Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, Milojkovic D, Reid AG, Bua M, et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J Clin Oncol*. 2008;26(20):3358-63.
22. Radaelli S, et al. Three novel patient-derived BCR/ABL mutants show different sensitivity to second and third generation tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol*. 2012.
23. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. asciminib til behandling af kronisk myeloid leukæmi. Dampfærgevej 21-23, 3. sal 2100 København Ø: Medicinrådet; 2023.
24. Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C, Minami Y, Lomaia E, Voloshin S, et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood*. 2021;138(21):2031-41.
25. Dansk Hæmatologisk Selskab. Dansk Hæmatologisk Selskabs website: Vejledninger [Available from: <http://hematology.dk/index.php/vejledninger/kliniske/diverse-vejledninger>].
26. Etienne G, Guilhot J, Rea D, Rigal-Huguet F, Nicolini F, Charbonnier A, et al. Long-Term Follow-Up of the French Stop Imatinib (STIM1) Study in Patients With Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2017;35(3):298-305.
27. Campiotti L, Suter MB, Guasti L, Piazza R, Gambacorti-Passerini C, Grandi AM, et al. Imatinib discontinuation in chronic myeloid leukaemia patients with undetectable BCR-ABL transcript level: A systematic review and a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2017;77:48-56.
28. Saussele S, Richter J, Guilhot J, Gruber FX, Hjorth-Hansen H, Almeida A, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(6):747-57.
29. Lipton JH, Brümmendorf TH, Gambacorti-Passerini C, Garcia-Gutiérrez V, Deininger MW, Cortes JE. Long-term safety review of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia - What to look for when treatment-free remission is not an option. *Blood Rev*. 2022;56:100968.
30. Fagudvalg for Medicinsk Behandling af Kronisk Myeloid Leukæmi. Baggrundsnotat for medicinsk behandling med tyrosinkinaseinhibitorer (TKI) ved kronisk myeloid leukæmi (CML). Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin; 2016.

5. Metode

Denne retningslinje er udarbejdet af overlægen Andreja Dimitrijevic på vegne af DSKMS (Dansk selskab for kroniske myeloide sygdomme) bestyrelsen, som af en del af HæmDMCG.

Litteratursøgning

Behandlingsanbefalingerne i denne retningslinje er udarbejdet på baggrund af "RADS Baggrundsnotat for medicinsk behandling med tyrosinkinasehæmmere (TKI) ved kronisk myeloid leukæmi (CML) (30)" fra 2016, hvor man har brugt en søgestreng, som præsenteres i bilag 1. Herudover er der suppleret med en opdateret søgning med en identisk søgestreng for perioden 1.jan. 2016-1.nov. 2020 i version 1.0 og suppleret for perioden 1.nov. 2020-1. sep. 2024 i version 2.0. Der er søgt i PubMed databasen.

Yderligere relevante referencer er tilføjet efter manuel søgning.

Flere af anbefalingerne er adapteret fra European LeukemiaNet 2020 anbefalinger for behandling af CML (7). De anbefalinger er skrevet af verdens førende eksperter inden for CML diagnostik og behandling og er publiceret i april 2020 i Leukemia.

Litteraturgennemgang

De inkluderede studier er vurderet med udgangspunkt i vejledninger fra Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet, herunder ud fra Oxford levels of evidence.

Litteraturen er gennemgået af forfatteren af retningslinjen og faglig godkendt af DSKMS bestyrelsen. Der er lagt vægt på de store randomiserede kontrollerede fase III studier. Overlevelsen (OS) og surrogatmarkører (CCyR og MMR) er brugt i denne kliniske retningslinje til at beskrive outcomes i studier.

Formulering af anbefalinger

Anbefalinger er formuleret af forfatteren og efterfølgende sendt til vurdering i DSKMS bestyrelsen. Udkastet er accepteret af DSKMS bestyrelse.

Interessentinvolvering

Der har ikke været kontakt til andre DMCG'ere.

Høring

Den kliniske retningslinje har været til høring i DSKMS bestyrelsen.

Godkendelse

Faglig godkendelse:

Forslagene til rettelse er implementeret efter intern høring, og derefter har DSKMS bestyrelsen godkendt retningslinjen.

Administrativ godkendelse:

Den kliniske retningslinje er administrativt godkendt af Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Der forventes ikke, at anbefalingerne vil udløse en betydelig merudgift.

Forfattere og habilitet

- Andreja Dimitrijevic, Overlæge, speciale hæmatologi, Odense Universitetshospital

Interessekonflikter: Ingen interessekonflikter. Der henvises til lægemiddelstyrelsens hjemmeside.

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

Der er planlagt en ny opdatering 1. december 2025. Der forventes, at den nye European Leukemia Net (ELN) retningslinje for diagnostik og behandling af CML vil blive publiceret i løbet af 2025. Der vil samtidig blive udført en ny litteraturgennemgang. Forfatteren af den aktuelle retningslinje i samarbejde med DSKMS bestyrelsen vil være ansvarlige for opdatering.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra Dansk Database for Kroniske Myeloproliferative Neoplasier i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP), idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indicatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

Forslag til monitorering:

Anbefaling nr. 20. Anfør kort begrundelse for forslaget.

Der arbejdes sammen med bestyrelsen i Dansk Database for Kroniske Myeloproliferative Neoplasier at afklare tekniske muligheder for, at behandlingsstopforsøgene registreres og efterfølgende følges op. Der anbefales, at overlevelsen for CML patienter fortsat monitoreres.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

("leukemia, myelogenous, chronic, bcr-abl positive"[MeSH Terms] OR "chronic myeloid leukemia"[tiab] OR "chronic myelogenous leukemia"[tiab] NOT "Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh]) AND ("Clinical Trial, Phase II"[Publication Type] OR "Clinical Trial, Phase III"[Publication Type] OR "Clinical Trial, Phase IV"[Publication Type] OR "MetaAnalysis"[Publication Type] OR "Observational Study"[Publication Type] NOT "Case Reports"[Publication Type] NOT "Editorial"[Publication Type])

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 tilgrundsiggende 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 sidehenvielse 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.