Remissrunda – Nationellt vårdprogram för Kronisk lymfatisk leukemi (KML)

Den nationella vårdprogramgruppen för KML har reviderat det nationella vårdprogrammet. Vi emotser tacksamt synpunkter på innehållet.

Remissvaren lämnas via webbformuläret som hittas här.

Lämna remissvaret senast **2026-11-13**, sedan stängs formuläret.

Vid frågor, kontakta nvp@rccmellan.se

Syftet med remissrundan är följande:

1. Att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i vårdprogrammet. Ge gärna konkreta förslag på ändringar och tillägg, t.ex. om det saknas relevanta behandlingsalternativ, om en rekommendation är svårtolkad eller om vi har värderat den vetenskapliga bakgrunden felaktigt.
2. Att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av ändringarna i vårdprogrammet och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom vårdprogrammet.

Målsättningen med vårdprogrammet är att belysa den diagnostik, behandling, omvårdnad och uppföljning som är specifik och central för cancerformen, vilket innebär att vi inte belyser mer generella åtgärder, t.ex. rehabiliteringsåtgärder som tas upp i vårdprogrammet för rehabilitering.

Den bilagda nationella konsekvensbeskrivningen ger en översiktlig bild av vad som är reviderat och vilka konsekvenser vårdprogramgruppen bedömer att ändringarna kan medföra. Förändringar framgår också i vårdprogrammets inledningskapitel.

På vårdprogramgruppens vägnar

Stina Söderlund
Ordförande, vårdprogramgruppen för KML

Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Nationell konsekvensbeskrivning – nationellt vårdprogram KML

Detta är en nationell konsekvensbeskrivning av vårdprogrammet för KML. Den kan användas som underlag för regionala konsekvensbeskrivningar i samband med remissrundan.

Incidens och prevalens

Incidens: ca 100 fall/år i Sverige (1/100 000 invånare/år).

Prevalens: för närvarande ca 15/100 000 invånare. Prevalensen beräknas stiga och beräknad prevalens år 2030 är 18/100 000 invånare.

Antal patienter aktuella för behandling och uppföljning

De allra flesta patienter som diagnosticeras med KML är aktuella för primärbehandling med tyrosinkinashämmare; enligt den senaste KML-registerrapporten fick 98% behandling syftande till cytogenetisk/molekylär respons under de senaste 10 åren. Medianåldern vid diagnos är 60 år. I de flesta fall fortgår behandlingen kontinuerligt och överlevnaden i kronisk fas är mycket god (relativ 5-årsöverlevnad 92% enligt senaste KML-registerrapporten), vilket innebär att ett stort antal patienter är i behov av behandling och uppföljning.

Huvudsakliga förändringar

Efter revision av hela vårdprogrammet har ändringar och kompletteringar införts i merparten av kapitlen. Detta är några av de viktigaste förändringarna:

- I enlighet med den senast uppdaterade WHO-klassifikationen för hematologiska maligniteter har accelererad fas som egen sjukdomsentitet tagits bort. Istället betonas högriskriskfaktorer vid diagnos och under behandling som innebär hög risk för behandlingsresistens och sjukdomsprogression till blastkris.
- Rekommendationer för valet av första linjens TKI-behandling har nyanserats något men baserat på befintliga data om preparatens kort- och långtidseffekter och tolerabilitet samt hälsoekonomiska överväganden utgör imatinib eller dasatinib fortfarande förstahandsval för majoriteten av patienterna.

Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

- Definitioner av behandlingssvar har uppdaterats för att överensstämma med de uppdaterade ELN-riktlinjerna från 2025; främst innebär detta att termen optimalt svar ersatts med gynnsamt svar samt vissa förtydliganden av vad som definierar TKI-resistens.
- Kommentarer om alternativa doseringar för tillgängliga TKI-preparat med möjlighet till dosreduktioner vid intolerans och gott behandlingssvar har uppdaterats och en beskrivning av nya behandlingar under utveckling har lagts till.
- Riktlinjerna för försök att avsluta TKI-behandling vid gott behandlingssvar har uppdaterats och gäller nu för patienter både efter första och andra linjens behandling i kronisk fas oavsett indikation för byte till andra linjens behandling så länge patienten i övrigt uppfyller kriterierna för utsättningsförsök.
- Kapitlet om kardiovaskulär riskvärdering och uppföljning har genomgått en större revision och uppdaterats med bl a förenklad riskskattning enligt SCORE2/SCORE2-OP/SCORE-2 diabetes samt tydligare behandlingsmål och riktlinjer för när behandling bör sättas in för kolesterol, blodtryck och diabetes.
- Behandlingsrekommendationerna för blastkris har uppdaterats med en mer tydlig rekommendation att i första hand använda ponatinib till patienter där man planerar allo-SCT.
- Kapitlet om allo-SCT vid KML har uppdaterats med tydligare resonemang kring indikationer för allo-SCT och monitorering efter SCT samt förslag på åtgärder vid mätbar sjukdom efter SCT.

Förändringar av verksamhet och organisation

I det uppdaterade kapitlet om kardiovaskulär riskvärdering och uppföljning ges rekommendation om att patienter med förhöjd kardiovaskulär risk bör behandlas tillsammans med läkare med kompetens inom kardiovaskulär sjukdom. Det kan innebära ett ökat behov av tillgång till läkare med kardioonkologisk kompetens, åtminstone på konsultationsbasis.

Centralisering och decentralisering

Ej aktuellt.

Ökade kostnader

Även om den godkända indikationen och subventionen för asciminib inte ändrats sedan den senaste, mindre uppdateringen av vårdprogrammet så kan en potentiellt ökad användning av Asciminib medföra en viss kostnadsökning, dock är det fortfarande en liten andel av patienterna som är aktuella för denna behandling inom nuvarande subvention.

Rekommendationen av ponatinib till patienter i blastkris bedöms inte driva någon större kostnadsökning då det endast rör sig om ett fåtal patienter per år.

Resurs- och kostnadsbesparande åtgärder

- För påvisande av Philadelphiakromosomen eller *BCR::ABL1*-fusionen vid diagnos rekommenderas karyotypering och RT-PCR; FISH rekommenderas ej rutinmässigt.
- Tydligare rekommendation om att vid intolerans och gott svar på behandling i första hand överväga dosreduktion istället för byte av TKI-preparat kan innebära minskade kostnader för läkemedel.
- En mindre strikt definition av behandlingsresistens där man tar hänsyn till bl a responskinetik kan leda till färre byten av TKI-preparat och i enstaka fall även att avstå från allo-SCT.
- Förutom imatinib och dasatinib så finns nu även nilotinib och bosutinib som generikapreparat vilket bör innebära en kostnadsminskning.
- Vid försök att avsluta TKI-behandling hos patienter med mycket gott behandlingssvar rekommenderas nu ett glesare provtagningsintervall avseende *BCR::ABL1*.
- För patienter med KML i kronisk fas som sviktar på behandling rekommenderas nu allo-SCT vid svikt under behandling med tredje generationens TKI istället för andra generationen, vilket bör innebära att något färre patienter är aktuella för allo-SCT.

Etiska aspekter

Ej aktuellt.

Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Kronisk myeloisk leukemi

Nationellt vårdprogram

2026-09-15 Version: 4.0

Remissversion

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Innehållsförteckning

Kapitel 1
Sammanfattning 8

Kapitel 2
Inledning 10

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde 10
2.2 Förändringar jämfört med tidigare version 11
2.2.1 Förändringar som främjar Kloka kliniska val 12
2.3 Värdering av det vetenskapliga underlaget 13
2.4 Förkortningsordlista 13

Kapitel 3
Mål med vårdprogrammet 16

Kapitel 4
Bakgrund och orsaker 17

4.1 Incidens 17
4.2 Prognos 17
4.3 Prevalens 17
4.4 Orsak 18
4.5 Primär prevention 18

Kapitel 5
Ärftlighet 19

Kapitel 6
Symtom och tidig utredning 20

Kapitel 7
Diagnostik 21

7.1 Diagnostik och fortsatt utredning 21
7.1.1 Benmärgsundersökning 22
7.1.2 Påvisande av *BCR::ABL1* 23
7.1.3 Övriga utredningar vid diagnos 24
7.1.4 Övriga åtgärder vid nyupptäckt KML 25
7.2 Diagnosbesked 26

Kapitel 8
Kategorisering i sjukdomsfaser samt riskvärdering i kronisk fas 28

Remissversion

8.1 Kategorisering i sjukdomsfaser....28
8.2 Riskvärdering i kronisk fas....30
8.2.1 ELTS (EUTOS long-term survival) score....30
8.2.2 Genetiska riskfaktorer....31
8.2.3 Övriga riskfaktorer enligt WHO....32
8.2.4 Riskvärdering efter behandlingssvar....32

Kapitel 9
Multidisciplinär konferens....33

Kapitel 10
Kronisk fas – första linjens behandling inklusive uppföljning....34

10.1 Bakgrund och övergripande behandlingsmål....35
10.2 Inledande behandling....35
10.3 Val av första linjens TKI-behandling....36
10.4 Monitorering av kliniska, hematologiska och biokemiska parametrar under behandling med TKI....37
10.5 Uppföljning av behandlingssvar....38
10.5.1 Cytogenetisk uppföljning av behandlingssvar....38
10.5.2 Molekylär uppföljning av behandlingssvar....38
10.5.3 Uppföljning av svar efter 3 månaders behandling....41

Kapitel 11
Tyrosinkinashämmarbehandling vid KML....43

11.1 Tyrosinkinashämmare....43
11.2 Följsamhet (compliance)....43
11.3 Biverkningar vid TKI-behandling – generella synpunkter....44
11.4 TKI-preparat....45
11.4.1 Imatinib....45
11.4.2 Dasatinib....46
11.4.3 Nilotinib....47
11.4.4 Bosutinib....47
11.4.5 Ponatinib....47
11.4.6 Asciminib....48
11.5 Behandlingar som ännu inte är godkända....49
11.5.1 Nya myristoyl-fickebindande behandlingar; TERN 701 och TGRX 678....49
11.5.2 Olverembatinib....49
11.5.3 ELVN-001....50
11.6 Interaktion mellan TKI och andra läkemedel....50

Kapitel 12
Försök att avsluta TKI-behandling....51

12.1 Bakgrund....51
12.2 Rekommenderad handläggning....52

Remissversion

Kapitel 13
Kardiovaskulär riskvärdering och uppföljning 54

13.1 Kardiovaskulär riskvärdering vid KML 54
13.1.1 Skattning av kardiovaskulär risk 55
13.1.2 Riskmodifierande faktorer 56
13.1.3 Patienter med etablerad kardiovaskulär sjukdom eller risktillstånd 57
13.2 Kardiovaskulär bedömning inför start av TKI-behandling 57
13.2.1 Preparatspecifika kardiovaskulära riskprofiler 57
13.3 Prevention och behandling av kardiovaskulära riskfaktorer 58
13.3.1 Levnadsvanor 59
13.3.2 Blodfetter 59
13.3.3 Blodtryck 60
13.3.4 Glukos, prediabetes och diabetes 61
13.3.5 Antitrombotisk behandling 62
13.3.6 Uppföljning av preventiv behandling 63
13.4 Kardiovaskulär uppföljning under TKI-behandling 63
13.4.1 Blodfetter och glukos 63
13.4.2 Blodtryck och klinisk kardiovaskulär status 63
13.4.3 EKG och QTc-tid 63
13.4.4 Ekokardiografi 64
13.4.5 Riskanpassad uppföljningsfrekvens 64
13.4.6 Multidisciplinär handläggning 65

Kapitel 14
Kronisk fas – andra linjens behandling och senare inklusive uppföljning 67

14.1 Bakgrund 68
14.2 Utredning vid behandlingssvikt 68
14.3 Förekomst av mutationer i *BCR::ABL1* 68
14.3.1 Handläggning vid fynd av mutation T315I i *BCR::ABL1* 70
14.4 Val av behandling när behandlingsmål inte uppnåtts på första linjens TKI 70
14.5 Val av senare linjers TKI-behandling vid intolerans mot tidigare TKI 71
14.6 Uppföljning av behandlingssvar under andra linjens TKI-behandling 71
14.6.1 Molekylärgenetisk och cytogenetisk monitorering 71

Kapitel 15
Behandling av KML i blastkris (BC) 73

15.1 Bakgrund och utredning 73
15.2 Behandlingsrekommendation för BC 74
15.2.1 Patienter aktuella för allo SCT 74
15.2.2 Patienter ej aktuella för allo-SCT 75

Remissversion

Kapitel 16
Konception, graviditet och amning 76

16.1 Icke-planerad graviditet hos TKI-behandlad patient 76
16.2 Planerad graviditet hos känd TKI-behandlad KML-patient 77
16.3 KML-diagnos under graviditet 78
16.4 Amning 78
16.5 Män 78

Kapitel 17
Allogen stamcellstransplantation vid KML 79

17.1 Bakgrund 79
17.2 Indikationer för allo-SCT 80
17.2.1 Blastkris 80
17.2.2 Kronisk fas: svikt på TKI-behandling 80
17.2.3 Kronisk fas: högrisk sjukdom 81
17.2.4 Förekomst av T315I eller andra *BCR::ABL1* mutationer 81
17.2.5 Kronisk fas: TKI-intolerans 82
17.3 Sjukdomsbörda och utvärdering före allo-SCT 82
17.3.1 Transplantationsöverväganden 83
17.4 Monitorering efter SCT 83
17.4.1 Monitorering efter allo-SCT 84
17.4.2 Mätbar sjukdom efter allo-SCT 84
17.5 Behandling efter allo-SCT 85
17.5.1 TKI-profylax efter allo-SCT 85
17.5.2 Behandling vid mätbar sjukdom 86
17.5.3 Behandling med donatorlymfocyter (DLI) 86

Kapitel 18
Understödjande vård 88

18.1 Tumörlyssyndrom (TLS) – profylax 88
18.2 Infektionsprofylax 88
18.3 Behandling med tillväxtfaktorer 89

Kapitel 19
Omvårdnad och rehabilitering 90

19.1 Omvårdnad och rehabilitering 90
19.2 Kontaktsjuksköterska 90
19.3 Min vårdplan 91
19.4 Personalresurser för psykosocialt stöd 91
19.5 Aktiva överlämningar 92
19.6 Cancerrehabilitering 92
19.6.1 Fatigue och fysisk svaghet 93
19.7 Sexualitet och fertilitet 93

Remissversion

Kapitel 20
Egenvård 94

20.1 Levnadsvanor 94
20.1.1 Tobak 94
20.1.2 Alkohol 95
20.1.3 Fysisk aktivitet 95
20.1.4 Matvanor och övervikt 95
20.2 Komplementär och alternativ medicin 96
20.3 Vart kan jag som patient vända mig 96

Kapitel 21
Palliativ vård och insatser 97

21.1 Palliativ behandling i kronisk fas KML 97
21.2 Palliativ behandling i blastkris KML 97
21.3 Generell palliativ behandling 97

Kapitel 22
Nivåstrukturering 98

Kapitel 23
Uppföljning av cancervården 99

23.1 Svenska KML-registret 99
23.2 Cancerregistret 100

Kapitel 24
Kvalitetsindikatorer och målnivåer 101

24.1 Kvalitetsindikatorer 101
24.2 Andra kvalitetsparametrar 101

Kapitel 25
Förslag på fördjupningslitteratur 102

Kapitel 26
Relevanta länkar 103

Kapitel 27
Vårdprogramgruppen 105

27.1 Vårdprogramgruppens sammansättning 105
27.2 Vårdprogramgruppens medlemmar 105
27.3 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen 107
27.4 Jäv och andra bindningar 107
27.5 Vårdprogrammets förankring 107

Remissversion

Kapitel 28
Referenser 109

Bilaga 1
Genetiska diagnostiska metoder 126

BCR::ABL1-fusionen kan påvisas med tre olika metoder 126

Bilaga 2
Svenska laboratorier 130

Bilaga 3
Definitioner av respons 132

Definition av molekylär respons vid RT-qPCR för *BCR::ABL1** 132
Internationella skalan, IS 132
Graden av molekylär respons 132
Definition av cytogenetisk respons 133

Bilaga 4
Resistensmutationsscreening 134

Remissversion

KAPITEL 1

Sammanfattning

I Sverige insjuknar varje år cirka 100 vuxna i kronisk myeloisk leukemi (KML), och medianålder vid diagnos är 60 år [1]. Sjukdomen har traditionellt indelats i tre faser: kronisk fas, accelererad fas och blastkris. I den senaste uppdateringen av WHO-klassifikationen togs dock accelererad fas bort, och sjukdomen indelas nu i kronisk fas och blastkris [2]. Vid diagnos befinner sig fler än 9 av 10 patienter i den kroniska fasen och merparten har då ett gott funktionsstatus, inte sällan helt utan symtom. Misstanke om KML väcks vanligen utifrån ett kraftigt förhöjt antal vita blodkroppar i blodet, och vissa patienter har också en förstorad mjälte.

Sjukdomsmekanismen bakom KML är en specifik, förvärvad genetisk förändring i de blodbildande stamcellerna i benmärgen, en så kallad Philadelphiakromosom. Vi vet som regel inte varför förändringen uppstår, men den leder till bildning av ett unikt fusionsprotein, BCR::ABL1, som i sin tur driver sjukdomen. Denna kunskap ledde kring millenniumskiftet till introduktion av specifika tyrosinkinashämmare (TKI) vid KML; målriktade läkemedel i tablettform som kan blockera effekten av BCR::ABL1. Utan behandling riskerar alla patienter i kronisk fas att inom några år gå över i blastkris, ett alltjämt svårbehandlat och livshotande tillstånd. Med de specifika tyrosinkinashämmarna kan övergång till blastkris oftast förhindras, vilket har inneburit en markant förbättrad prognos, med nära nog normaliserad överlevnad för flertalet KML-patienter. Tabletterna måste tas dagligen under många år för att hålla sjukdomen i schack. De kan ge ett flertal biverkningar och hos en del patienter upphör svaret på given tyrosinkinashämmare (resistensutveckling). Dock kan en andel av patienterna avsluta behandlingen med bibehållet svar. Detta görs under noggrann uppföljning.

Detta nationella vårdprogram (NVP) för KML är framtaget på uppdrag av Regionala cancercentrum (RCC) i samverkan och Svenska KML-gruppen. Det utgör en uppdatering av tidigare vårdprogram från 2025-05-20. Syftet är att ge nationella riktlinjer för diagnostik, utredning, behandling och uppföljning av vuxna personer (18 år och äldre) med KML.

Remissversion

I det uppdaterade vårdprogrammet ges kommentarer och rekommendationer om bland annat

- genetiska analyser för diagnostik och uppföljning av KML
- val av TKI i första och senare linjers behandling bland de sex preparat som Läkemedelsverket godkänt för behandling av KML, samt dosering och hantering av biverkningar
- kardiovaskulär riskvärdering och handläggning av riskfaktorer eller redan etablerad kardiovaskulär sjukdom under TKI-behandling
- behandling av KML i blastkris
- indikationer för allogen stamcellstransplantation vid KML samt handläggning av patienter efter genomgången transplantation
- riktlinjer för TKI-utsättningsförsök vid varaktig mycket god behandlingsrespons
- riktlinjer vid konception, graviditet och amning.

Vårdprogramgruppen konkluderar även att, oavsett sjukdomsfas och behandlingsform, bör alla KML-patienter noga följas upp på en sjukvårdsenhet med god kompetens och erfarenhet av sjukdomen och dess kliniska handläggning.

Remissversion

KAPITEL 2

Inledning

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Vårdprogrammet gäller för alla patienter med kronisk myeloisk leukemi (KML) som är 18 år och äldre.

Vårdprogrammet omfattar inte atypisk KML eller andra myeloproliferativa tillstånd där man inte kunnat påvisa Philadelphiakromosomen (Ph) eller *BCR::ABL1*-fusionen. För detaljer, se Kapitel 7 Diagnostik.

I Sverige insjuknar varje år cirka 100 vuxna personer (18 år och äldre) i KML. Dessa patienter utreds och behandlas vid cirka 50 olika kliniker i landet. Detta vårdprogram syftar till att ge nationella riktlinjer för diagnostik, utredning, behandling och uppföljning av vuxna patienter med KML oavsett ålder. Vårdprogrammet inkluderar också principer för handläggning av de mer avancerade, men sällsynta formerna av sjukdomen. Vi avstår dock från att närmare diskutera rent experimentella behandlingar.

Målgruppen för vårdprogrammet är de läkare (hematologer och internmedicinare) som har hand om KML-patienter i olika skeden av sjukdomen. Vårdprogrammet riktar sig också till kliniska genetiker och hematopatologer som är involverade i diagnostiken av KML, och till sjuksköterskor och paramedicinare som medverkar i vården av dessa patienter. Den inledande sammanfattningen är dock skriven på ett sådant sätt att den lätt ska kunna förstås av såväl intresserade patienter som beslutsfattare inom den hematologiska cancervården.

Våra rekommendationer bygger främst på kunskaper och erfarenheter från kliniska studier, tidigare svenska KML-riktlinjer framtagna via Svensk Förening för Hematologi och data från det svenska KML-registret [3]. Vi har eftersträvat samstämmighet med ledande internationella riktlinjer, i synnerhet när det gäller diagnostik och riskgruppering samt uppföljning. Det gäller inte minst de riktlinjer som utarbetats av European LeukemiaNet (ELN) [4].

Remissversion

Tabell 2.1. Tidigare versioner av vårdprogrammet

Datum	Beskrivning av förändring
2015-11-06	Version 1.0 fastställd av RCC i samverkan
2019-06-25	Version 2.0 fastställd av RCC i samverkan
2019-10-04	Version 2.1 Korrigering
2023-04-18	Version 3.0 fastställd av RCC i samverkan
2023-05-02	Version 3.1 Korrigering
2025-05-20	Version 3.2 Mindre uppdatering

Tidigare vårdprogram publiceras inte men kan begäras ut från Regionala cancercentrum, info@cancercentrum.se.

2.2 Förändringar jämfört med tidigare version

Den första versionen av svenska nationella riktlinjer eller vårdprogram för KML publicerades redan 1984, och har därefter uppdaterats ett flertal gånger, med en mer genomgripande revision och utvidgning senast i april 2023.

Efter revision av hela vårdprogrammet har ändringar och kompletteringar införts i merparten av kapitlen. Detta är några av de viktigaste förändringarna:

- I enlighet med den senast uppdaterade WHO-klassifikationen för hematologiska maligniteter har accelererad fas som egen sjukdomsentitet tagits bort. Istället betonas högriskriskfaktorer vid diagnos och under behandling som innebär hög risk för behandlingsresistens och sjukdomsprogression till blastkris.
- Rekommendationer för valet av första linjens TKI-behandling har nyanserats något men baserat på befintliga data om preparatens kort- och långtidseffekter och tolerabilitet samt hälsoekonomiska överväganden utgör imatinib eller dasatinib fortfarande förstahandsval för majoriteten av patienterna.
- Tydligare rekommendationer ges gällande hantering av cytopenier under inledning av TKI-behandling med betoning av vikten av att försöka undvika uppehåll i TKI-behandlingen.
- Definitioner av behandlingssvar har uppdaterats för att överensstämma med de uppdaterade ELN-riktlinjerna från 2025; främst innebär detta att termen optimalt svar ersatts med gynnsamt svar samt vissa förtydliganden av vad som definierar TKI-resistens.

Remissversion

- Kommentarer om alternativa doseringar för tillgängliga TKI-preparat med möjlighet till dosreduktioner vid intolerans och gott behandlingssvar har uppdaterats och en beskrivning av nya behandlingar under utveckling har lagts till.
- Riktlinjerna för försök att avsluta TKI-behandling vid gott behandlingssvar har uppdaterats och gäller nu för patienter både efter första och andra linjens behandling i kronisk fas oavsett indikation för byte till andra linjens behandling så länge patienten i övrigt uppfyller kriterierna för utsättningsförsök.
- Kapitlet om kardiovaskulär riskvärdering och uppföljning har genomgått en större revision och uppdaterats med bland annat en förenklad riskskattning enligt SCORE2/SCORE2-OP/SCORE-2 diabetes samt tydligare behandlingsmål och riktlinjer för när behandling bör sättas in för kolesterol, blodtryck och diabetes.
- Behandlingsrekommendationerna för blastkris har uppdaterats med en mer tydlig rekommendation om val av TKI i olika situationer.
- Kapitlet om allo-SCT vid KML har uppdaterats med tydligare resonemang kring möjliga indikationer för allo-SCT och monitorering efter SCT samt förslag på åtgärder vid mätbar sjukdom efter SCT.

2.2.1 Förändringar som främjar Kloka kliniska val

- För påvisande av Philadelphiakromosomen eller *BCR::ABL1*-fusionen vid diagnos rekommenderas karyotypering och RT-PCR; FISH rekommenderas ej rutinmässigt (se kapitel 7).
- För patienter utan högriskkriterier är det inte längre nödvändigt med benmärgsprov vid första utvärdering efter 3 månader utan monitorering av *BCR::ABL1* i blod är tillräckligt.
- Tydligare rekommendation om att vid intolerans och gott svar på behandling i första hand överväga dosreduktion i stället för byte av TKI-preparat (se kapitel 11).
- Vid försök att avsluta TKI-behandling hos patienter med mycket gott behandlingssvar rekommenderas nu ett glesare provtagningsintervall avseende *BCR::ABL1* (se kapitel 12).
- För patienter med KML i kronisk fas som sviktar på behandling rekommenderas nu allo-SCT vid svikt under behandling med tredje generationens TKI i stället för andra generationen (se kapitel 17).

Remissversion

2.3 Värdering av det vetenskapliga underlaget

Arbetet har utgått ifrån befintliga internationella och nationella kunskapsstöd och systematiska översikter inom området. De guidelines som huvudsakligen legat som grund är European LeukemiaNet. [4]. Om GRADE:s klassificering har använts för något av underlagen har de lyfts in i vårdprogrammet. Gruppen har inte själv genomfört en komplett GRADE-klassificering men principerna för GRADE:s klassificering har använts i diskussionerna av det vetenskapliga underlaget.

I vissa fall har originalstudier använts som underlag. När vetenskapliga underlag saknas eller vetenskapliga studier har haft låg kvalitet bygger underlaget på gruppens beprövade erfarenhet.

GRADE:s klassificering rör de sammanvägda resultatens tillförlitlighet och klassificeras i fyra nivåer:

- Det sammanvägda resultatet har hög tillförlitlighet (++++)
- Det sammanvägda resultatet har måttlig tillförlitlighet (+++)
- Det sammanvägda resultatet har låg tillförlitlighet (++)
- Det sammanvägda resultatet har mycket låg tillförlitlighet. (Det innebär att det inte går att bedöma om resultatet stämmer.) (+)

Läs mer om systemet i SBU:s metodbok.

2.4 Förkortningsordlista

Förkortning	Förklaring
ABI	Ankel-brakialindex
ACA	Additional chromosomal abnormalities
AP	Accelerated phase (accelererad fas)
Allo-SCT	Allogen stamcellstransplantation
BC	Blast crisis (blastkris)
CCyR	Complete cytogenetic response (komplett cytogenetiskt svar)
CgR	Cytogenetic response (cytogenetiskt svar)
CHR	Complete hematologic response (komplett hematologiskt svar)
CMV	Cytomegalvirus
CMR	Complete molecular response (komplett molekylärt svar)

Remissversion

Förkortning	Förklaring
CP	Chronic phase (kronisk fas)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (gradering av biverkningar)
DMR	Deep molecular response (djupt molekylärt svar)
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
ELN	European LeukemiaNet
ELTS	Eutos Long Term Survival
FISH	Fluorescens in situ-hybridisering
G-CSF	Granulocytstimulerande faktor
GFR	Glomerulär filtrationshastighet
GvL	Graft versus leukemia (transplantat kontra leukemi)
GvHD	Graft versus host disease (transplantat kontra värd-reaktion)
HDL	High-density lipoprotein
HR	Hög risk
IFN	Interferon
IR	Intermediär risk
KML	Kronisk myeloisk leukemi
LDL	Low-density lipoprotein
LPK	Leukocytpartikelkoncentration
LR	Låg risk
MCyR	Major cytogenetic response
MMR	Major molecular response
MRD	Measurable residual disease (Mätbar kvarvarande sjukdom)
NGS	Next generation sequencing
NRM	Non-relapse mortality (efter allo-SCT)
OS	Overall survival (totalöverlevnad)
PBSC	Perifera blodstamceller
PCyR	Partiell cytogenetisk respons
PAOD	Perifer arteriell ocklusiv sjukdom
Ph	Philadelphiakromosom

Remissversion

Förkortning	Förklaring
RIC	Reduced intensity conditioning transplantation (transplantation med konditionering av reducerad intensitet)
RT-PCR	Polymeraskedjereaktion med omvänd transkription
RT-qPCR	Kvantitativ realtids-RT-PCR (reverstranskriptas polymeraskedjereaktion)
RCC	Regionala cancercentrum
TFR	Treatment free remission (frånvaro av sjukdom under behandlingsuppehåll)
TPO	Trombopoetin
TKI	Tyrosinkinasinhibitor (hämmare)
TRM	Transplant related mortality (transplantationsrelaterad dödlighet)

Remissversion

KAPITEL 3

Mål med vårdprogrammet

Vårt mål är att vårdprogrammet ska bidra till en patientcentrerad, internationellt sett högklassig och nationellt likvärdig samt kostnadseffektiv handläggning av patienter med KML. Vidare syftar det till att införliva nya rutiner och behandlingar i vården av KML-patienter, och därmed successivt förbättra behandlingsresultaten inklusive överlevnad och livskvalitet.

Det svenska KML-registret ger oss en möjlighet att utvärdera såväl behandlingsresultat som följsamhet till detta vårdprogram. För mer information, se avsnitt 23.1 Svenska KML-registret och Kapitel 24 Kvalitetsindikatorer och målnivåer.

Remissversion

KAPITEL 4

Bakgrund och orsaker

4.1 Incidens

Tack vare svenska KML-registret och de regionala tumörregistren (Cancerregistret) har vi i Sverige en säkrare uppfattning om förekomsten av KML jämfört med många andra länder [1]. Incidensen av KML i Sverige är cirka 1 per 100 000 invånare och år, vilket motsvarar cirka 100 nya fall årligen. KML är något vanligare hos män än kvinnor med förhållandet 1,3:1 och könsskillnaden blir tydligare i högre åldrar. Incidensen av KML ökar också med stigande ålder, åtminstone upp till 75–80 år. Medianåldern vid diagnos är i Sverige 60 år, och en av sex är yngre än 40 år [5].

Det finns inga säkra belägg för att incidensen skulle ha förändrats över tid; dock är jämförelser med Cancerregisterdata före mitten av 80-talet vanskliga. Det beror främst på de förbättringar i diagnostik som introducerades under 1980-talet, speciellt kravet på cytogenetik (kromosomanalys) för att ställa diagnosen KML.

4.2 Prognos

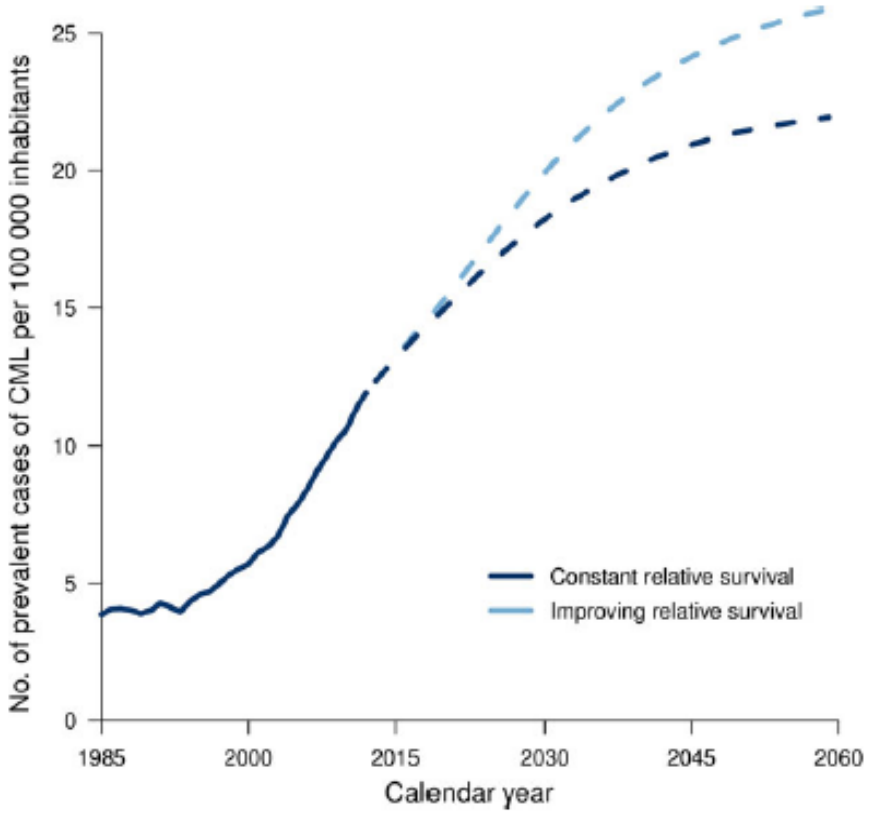
Sedan introduktionen av TKI i början av 2000-talet har prognosen förbättrats radikalt. Patienter som vid diagnos är under 70 år och i kronisk fas (CP) har i dag en överlevnad som, enligt extrapolerade data, nästan motsvarar den för normalbefolkningen [3, 6, 7]. Patienter över 70 år har dock fortfarande en något sämre överlevnad [1]. Prognosen för den begränsade grupp KML-patienter som diagnostiseras i, eller övergår till blastkris är fortfarande mycket allvarlig [8].

4.3 Prevalens

Prevalensen av KML ökar stadigt, främst tack vare den kraftigt förbättrade överlevnaden vid KML efter introduktionen av TKI (se ovan), men även på grund av ökande medellivslängd i normalpopulationen [9]. I Sverige 2012 var prevalensen av KML 11,9 per 100 000 invånare [7]. Den beräknade prevalensen 2030 blir, enligt samma registerbaserade publikation, cirka 18 per 100 000, se figur 1.

Remissversion

Figur 1. Aktuell och förväntad prevalens av KML per 100 000 invånare i Sverige mellan 1985 och 2060, förmodad konstant eller förbättrad relativ överlevnad



Källa: [7].

4.4 Orsak

KML-sjukdomens orsak är ännu väsentligen okänd. En ökad KML-incidens har noterats hos överlevande efter atombomberna i Japan 1945 [10], medan lägre doser av joniserande strålning inte har kunnat kopplas till ökad risk för att insjukna i KML.

4.5 Primär prevention

Någon rekommendation om primärpreventiva åtgärder kan inte ges då orsaken till sjukdomen väsentligen är okänd. Det finns ingen indikation för vare sig allmän eller riktad screening för KML.

Remiss

KAPITEL 5

Ärftlighet

KML är inte ärftligt. I två svenska studier baserade på Cancerregistret och Flergenerationsregistret fanns ingen familjär anhopning av KML-fall [11, 12].

Remissversion

KAPITEL 6

Symtom och tidig utredning

Rekommendationer:

- KML bör misstänkas vid leukocytos och förekomst av granulopoes i olika mognadsstadier i perifert blod i kombination med basofili och trombocytos.
- KML kan också misstänkas vid symtom som viktnedgång, svettningar och symtom från förstorad mjälte.
- Vid diagnos i blastkris kan den kliniska bilden likna den vid akut leukemi men även mer atypisk presentation förekommer.

KML misstänks utifrån avvikande blodvärden (leukocytos, trombocytos och ibland även anemi), förekomst av eller symtom från förstorad mjälte, eller allmänsymtom såsom trötthet och svettningar [13]. Ungefär hälften av patienterna är asymtomatiska vid diagnos. Flertalet patienter med nyupptäckt, obehandlad KML har en uttalad leukocytos med dominans av granulopoes i olika mognadsstadier. I svenska KML-registret är medianvärdet för LPK (leukocytpartikelkoncentration) vid diagnos strax under 100. Svåra leukostassymtom (såsom lungbesvär, neurologiska bortfallssymtom, ögonbottenblödningar med synnedsättning, perifer cirkulationsstörning och priapism) ses endast hos en mycket liten andel av de patienter där sjukdomen upptäcks i kronisk fas. Det går inte att ange någon klar LPK-nivå över vilken risken för svåra leukostassymtom ökar, men risken är större vid hög andel promyleocyter eller blaster (BC) [14]. Cirka 95 % av alla KML-patienter är vid diagnos i kronisk fas [1].

Drygt 2 % av patienterna diagnostiseras med KML i blastkris. Den kliniska bilden kan då likna akut leukemi, men kan också vara mer atypisk, exempelvis med extramedullärt sjukdomsengagemang. Vid sådan presentation är det viktigt att utreda om *BCR::ABL1*-fusion föreligger då fyndet kan vara avgörande för diagnos, klassificering och behandlingsval.

Remissversion

KAPITEL 7

Diagnostik

Rekommendationer:

- Diagnosen KML kan ställas vid påvisad *BCR::ABL1* fusion eller Philadelphiakromosom.
- Påvisning av *BCR::ABL1* och specificering av transkripttyp sker i första hand genom RT PCR i perifert blod.
- Benmärgsundersökning bör göras vid diagnos hos samtliga patienter med molekylärgenetisk respons som behandlingsmål. Vid benmärgsundersökning inkluderas morfologisk bedömning avseende blastfrekvens och karyotypering avseende förekomst av t(9;22) men även andra cytogenetiska avvikelser av prognostisk relevans.
- NGS rekommenderas ej vid diagnos i kronisk fas.
- *BCR::ABL1* mutationsanalys rekommenderas vid diagnos i blastkris.
- Utöver att ställa diagnos KML är utredningens syfte även att kunna riskstratifiera KML-sjukdomen och välja mest lämplig TKI-behandling.
- Komorbiditet och annan medicinering samt bedömning av riskfaktorer för hjärtkärlsjukdom är av särskilt intresse då man får räkna med livslång TKI-behandling.

7.1 Diagnostik och fortsatt utredning

Diagnosen KML ställs genom morfologisk bedömning av blod och benmärg samt påvisande av *BCR::ABL1*-fusionen i celler från benmärg eller blod.

Utredning vid misstanke om KML syftar till att kunna bekräfta diagnos, bestämma sjukdomsfas och riskvärdera sjukdomen (se Kapitel 8 Kategorisering i sjukdomsfaser samt riskvärdering i kronisk fas) [4].

Fullständig utredning vid misstanke om KML bör således innehålla påvisande av *BCR::ABL1*-fusionen inkl transkripttyp genom PCR, cytogenetisk bedömning (karyotypering) avseende t(9;22) och ytterligare cytogenetiska avvikelser samt morfologisk bedömning av blod- och benmärg avseende för KML typiska avvikelser och blastfrekvens, se tabell 7.1. Utredning vid

Remissversion

misstanke om KML i kronisk fas är sällan brådskande men diagnos bör kunna ställas med RT-PCR för *BCR::ABL1* inom två veckor från provtagning.

Tabell 7.1. Rekommenderad diagnostisk utredning vid klinisk misstanke om KML

Metod	Provmaterial	Syfte vid diagnos
Utstryk (morfologi)	Benmärg	Morfologi, blastandel
Karyotypering (G-band)	Benmärg	t(9;22), ytterligare kromosomavvikelser (ACA)
RT-PCR (realtids-RT-PCR för *BCR::ABL1* p210)	Perifert blod	Påvisande av *BCR::ABL1*, transkript-typ och utgångsvärde
Flödescytometri	Benmärg	Vid misstanke om avancerad sjukdom
Vid negativa analyser men då morfologisk undersökning talar för KML, bör FISH eller multiplex RT-PCR användas för att säkert utesluta förekomst av en *BCR::ABL1*-fusion		

För en mer detaljerad sammanfattning av de olika metoderna, se tabellen Metoder – diagnos och uppföljning i Bilaga 1 Genetiska diagnostiska metoder.

7.1.1 Benmärgsundersökning

Benmärgsundersökning bör göras vid diagnos hos samtliga patienter med molekylärgenetisk respons som behandlingsmål. Vid benmärgsundersökning inkluderas morfologisk bedömning avseende blastfrekvens och karyotypering avseende förekomst av t(9;22) men även andra cytogenetiska avvikelser av prognostisk relevans.

Den karaktäristiska benmärgsbilden vid KML i kronisk fas är den av hypercellulär märg med dominerande myelopoes, som är vänsterförskjuten men med utmognad, samt med förekomst av små, hypoloberade megakaryocyter [15]. Typisk blodbild är kraftig leukocytos med inslag av mer omogna myeloiska cellformer (stavkärniga granulocyter, metamyelocyter, myelocyter och blaster) samt basofili och viss eosinofili. Vid KML påminner således differentialräkningen av perifert blod om den för benmärg.

Benmärgsundersökning (utstryk, eventuellt snittkula) för morfologisk bedömning krävs för att ställa diagnosen KML. Benmärgsbiopsi görs om utbytet vid benmärgsaspiration är otillräckligt. I övriga fall är biopsi inte

Remissversion

nödvändig för att ställa diagnosen KML, men kan ibland ge värdefulla tilläggsupplysningar; till exempel förekomst och grad av fibros samt eventuell härdformig förekomst av blaster [16].

Flödescytometri för immunfenotypning av celler från benmärg eller blod rekommenderas vid diagnos vid misstanke om avancerad sjukdom inklusive misstänkt eller säkerställd BC, se Kapitel 8 Kategorisering i sjukdomsfaser samt riskvärdering i kronisk fas [17].

Vid påvisad eller misstänkt extramedullär blastinfiltration ska man utföra histologisk eller cytologisk samt immunfenotypisk analys av denna. Engagemang i centrala nervsystemet (CNS) kan förekomma, framför allt vid lymfatisk blastkris [18], och vid detta tillstånd bör eventuellt CNS-engagemang utredas med analys av cerebrospinalvätska (cellräkning, cytologi och flödescytometri).

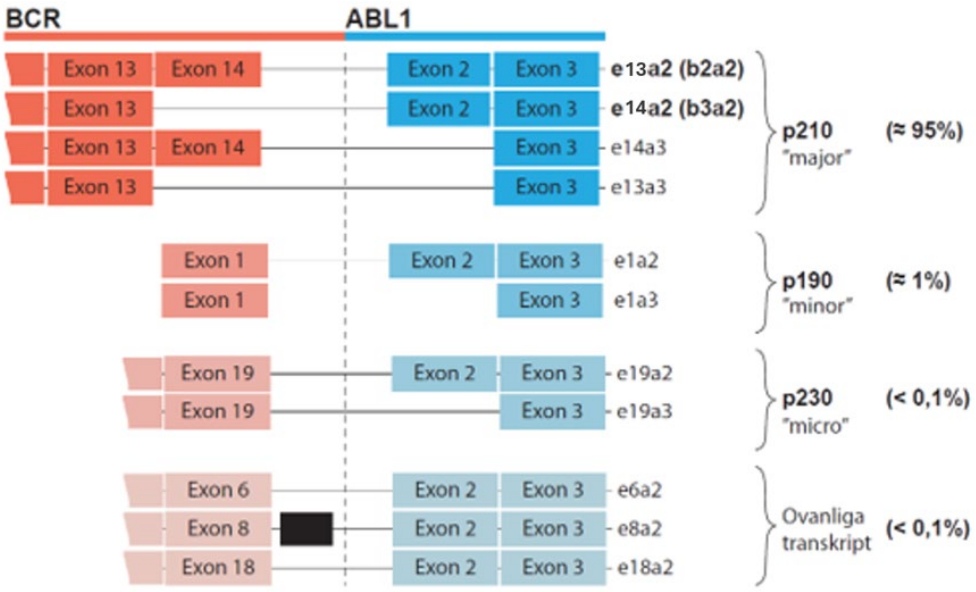
7.1.2 Påvisande av *BCR::ABL1*

För att ställa diagnosen KML krävs påvisande av Philadelphiakromosomen, det vill säga t(9;22)(q34;q11), med kromosomanalys, eller påvisande av *BCR::ABL1*-fusionen. *BCR::ABL1*-fusionen kan påvisas med FISH eller RT-PCR (för detaljerad information se Bilaga 1 Genetiska diagnostiska metoder). I fall där *BCR::ABL1* fusion ska uteslutas rekommenderas minst två oberoende tekniker.

Vid beställning av kvalitativ RT-PCR undersöks om p210/major *BCR::ABL1*-fusionen (b2a2 och b3a2) föreligger. Drygt 95 % av patienterna med KML uttrycker b3a2 och/eller b2a2, medan resten uttrycker andra varianter, se figur 2. Observera att RT-PCR endast kan utesluta den specifika variant som analysen är designad att påvisa och att mer ovanliga transkripttyper således kan behöva efterfrågas specifikt.

Remissversion

Figur 2. *BCR::ABL1*-fusionstranskript



Figur 2 illustrerar hur exonerna av *BCR*- och *ABL1*-generna är kopplade till varandra i de olika *BCR::ABL1*-fusionstranskripten. Majoriteten (cirka 95 %) av KML-patienter uppvisar p210-varianter (även kallad ”major”). De vanligaste p210-varianterna är de som innehåller exon 14 eller 13 av *BCR* kopplade till exon 2 av *ABL1*-genen (e14a2 [även kallad b3a2] respektive e13a2 [även kallad b2a2]). Resterande patienter uttrycker andra varianter såsom p190 (e1a2 eller e1a3), p230 (e19a2 eller e19a3) och ibland en kombination av flera transkript. Det finns även ovanligare varianter med variabla insertioner (svart box).

7.1.3 Övriga utredningar vid diagnos

Mutationsanalys av *BCR::ABL1* ska göras redan vid diagnos i blastkris, se även Bilaga 4 Resistensmutationsscreening.

MPS (massiv parallellsekvensering; NGS, next-generation sequencing) i form av panelbaserad DNA-sekvensering kan användas för att detektera somatiska mutationer i andra gener än *BCR::ABL1* vilket kan vara associerat med sämre behandlingsrespons [19]. Metoden ingår i dagsläget inte i klinisk rutin men kan vara av värde vid behandlingssvikt eller atypiskt förlopp.

Klinisk kemi inklusive blodsocker och lipider. Blodprov för analys av kreatinin, natrium, kalium, urat, kalcium, fosfat, albumin, leverstatus (ALAT, ASAT, ALP och bilirubin), blodsocker , HbA1c och lipider (kolesterol, HDL, LDL och triglycerider) tas alltid för att ha som utgångsvärde med tanke på

Remissversion

eventuella biverkningar av TKI-behandlingen (TKI-behandling första linjens behandling inklusive uppföljning).

Blodsmitta. Hepatit B-serologi görs hos alla patienter som planeras för TKI-behandling.

HLA-typning, HIV-, hepatit- och CMV-serologi görs hos patienter där snar allo-SCT kan bli aktuell.

Mjältstorlek bör vid diagnos anges som maximalt palpabelt avstånd i cm nedom vänster arcus, eftersom detta mått används i etablerade risk score-modeller såsom ELTS (se avsnitt 8.2.1). Om palpatoriskt mått saknas kan **ultraljud eller CT** användas för att påvisa och kvantifiera splenomegali men ELTS är inte validerad för användning av dessa mått.

Evaluering av **kardiovaskulära riskfaktorer**, komorbiditet och övrig medicinering:

- **EKG** tas inklusive bestämning av QTc-intervall.
- Blodtryck
- Längd och vikt

Lungröntgen bör göras på vid indikation, och framför allt i de fall där behandling med dasatinib snart kan bli aktuell.

Vid misstanke om **leukostassymtom** kan kompletterande utredning som **ögonbottenundersökning eller ÖNH bedömning** vara aktuellt, beroende på symtom. (se Kapitel 10 Kronisk fas – första linjens behandling inklusive uppföljning).

7.1.4 Övriga åtgärder vid nyupptäckt KML

Anmäl patienten till **KML-registret**. Se Kapitel 23 Uppföljning av cancervården och cancercentrum.se.

Överväg om patienten kan erbjudas att delta i en aktuell **klinisk studie** – se Svenska KML-gruppens webbplats eller kontakta regionalt KML-ansvariga kollegor.

Överväg om patienten är aktuell för någon **laborativ studie**. En sådan kan innebära transport alternativt infrysning lokalt av celler från blod eller benmärgsaspirat, samt i vissa fall även serum eller plasma enligt speciella instruktioner före behandlingsstart.

Remissversion

Blod och benmärg från diagnostillfället bör sparas i **biobank** för eventuell framtida användning. Mot bakgrund av bl.a. den snabba utvecklingen inom molekylär diagnostik och behandling kan tillgång till sådant material bli av avgörande betydelse för den enskilda patienten.

7.2 Diagnosbesked

Det är viktigt att patienterna så snart som möjligt efter diagnos får god information om sjukdom, prognos, behandling, läkemedelsbiverkningar och behandlingsmål. Studier visar att patienter känner sig tryggare och hanterar KML-sjukdomen bättre om de är väl informerade och kunniga om sjukdomen och dess behandling [20].

Följande är några viktiga punkter för informationssamtalet eller -samtalen:

- Uppmana patienten att ha en närstående med sig. Den närstående har då möjlighet att efter besöket komplettera med information som patienten inte har uppfattat eller kunnat ta till sig [21].
- Komplettera med skriftlig information. Blodcancerförbundet ger ut en broschyr med basfakta om KML, www.blodcancerforbundet.se, och denna bör lämnas ut till varje patient med nydiagnostiserad KML. På samma webbplats finns också informationsfilmer om KML för patienter och närstående.
- Ge patienten namn och kontaktuppgifter för såväl patientansvarig läkare (PAL) som kontaktsjuksköterska.
- Informationens mängd och laddning kan vara övermäktig för patienten. Informationen om sjukdom och behandling bör därför upprepas och fördjupas i samband med den regelbundna uppföljningen på mottagningen.
- Informera även om psykologiska biverkningar, emotionella reaktioner och stresshantering.
- Vårdpersonalen bör beakta och uppmärksamma barn som närstående, och se till att de får information, råd och stöd efter behov. Se naracancer.se
- Informera gärna om Blodcancerförbundet och dess lokalföreningar som bland annat kan erbjuda stödgrupper och självhjälpsgrupper. Det finns också en internationell sammanslutning av patientorganisationer för KML som har regelbundna aktiviteter och en webbplats: www.cmladvocates.net, www.cmllife.com/se Även i forum såsom Facebook finns grupper för KML, ”stödgrupp KML”.

Kontinuitet i den fortsatta kontakten med sjukvården är viktig. Det är väsentligt att identifiera patienter med hög risk för att drabbas av social

Remissversion

isolering och psykosociala problem (begränsat socialt kontaktnät, ensam vårdnadshavare för minderåriga barn, tidigare drabbad av förlust, allvarlig sjukdom i familjen eller arbetslöshet) [21].

Vid krisreaktion: Hjälp patienten att uttrycka sina känslor, oavsett vilka de är, genom att finnas till hands och lyssna. Hjälp patienten att stärka sina egna sätt att klara av den nya livssituationen, det vill säga att leva med och klara sjukdomen och behandlingen. Kontakta kurator vid behov.

Remissversion

KAPITEL 8

Kategorisering i sjukdomsfaser samt riskvärdering i kronisk fas

Remissversion

Sammanfattande rekommendationer:

Kategorisering i sjukdomsfaser bör följa WHO 2022 klassifikationen vilket innebär att accelererad fas har tagits bort.

Riskvärdering vid diagnos och under behandling av kronisk fas KML syftar till att identifiera patienter med ökad risk för TKI-resistens, sjukdomsprogression och död i KML och kan påverka val av TKI-preparat.

Riskvärdering baseras på:

- ELTS score vid diagnos.
- Förekomst av högrisk-ACA vid diagnos och under behandling.
- Övriga riskfaktorer enligt WHO 2022: uttalad basofili och blastökning vid diagnos.
- Behandlingssvar under TKI enligt beskrivning i Kapitel 10 Kronisk fas – första linjens behandling inklusive uppföljning.

Tillkomst av genetiska avvikelser i den Ph+ klonen eller övriga högriskkriterier under TKI behandling innebär vanligtvis sjukdomsprogression och hög risk för transformation.

Betydelsen av somatiska mutationer inkl *ASXL1* vid diagnos av KML i kronisk fas är fortsatt ej helt klarlagd och har ingen terapeutisk relevans i nuläget.

8.1 Kategorisering i sjukdomsfaser

KML indelas traditionellt i 3 sjukdomsfaser beroende på kliniska, morfologiska och genetiska parametrar: kronisk fas (CP), accelererad fas (AP) och blastkris (BC). Det finns två huvudsakliga klassificeringssystem för denna indelning (Tabell 8.1) där WHO-systemet är det som används mest i Sverige och

harmoniserar med klassificeringssystemen för akut leukemi. I de flesta större TKI-studier har dock European LeukemiaNet-systemet tillämpats. Vid diagnos är enligt svenska populationsbaserade data 93 % av patienterna i CP, 5 % i AP och 2 % i BC, enligt WHO-systemet [3]. I den uppdaterade WHO-klassifikationen för myeloida maligniteter från 2022 har man beslutat att ta bort AP som egen sjukdomsfas och i stället fokusera på högriskfaktorer associerade med TKI-resistens och progression från kronisk fas [2]. Då det ännu inte råder internationell konsensus kring vilket klassificeringssystem som bör användas i utformningen av nya riktlinjer för behandling av KML har vi valt att i denna version av vårdprogrammet presentera både de äldre systemen och den uppdaterade WHO-klassifikationen. Vårdprogramgruppen anser dock att den nya WHO-klassifikationen är den i dagsläget kliniskt mest relevanta och vi har därför valt att basera våra riktlinjer för behandling av avancerad KML på denna. Termen accelererad fas kan dock förekomma i vårdprogrammet eftersom både KML-registret och tidigare studier har använt den äldre klassifikationen.

Tabell 8.1. Indelning i sjukdomsfaser enligt ELN- och WHO-systemen

	European LeukemiaNet (ELN)	**WHO 2016**	**WHO 2022**
Kronisk fas	Blaster i blod och benmärg < 15 %. Inga av nedanstående kriterier för AP och BC.	Blaster i blod och benmärg < 10 %. Inga av nedanstående kriterier för AP och BC.	Blaster i blod och benmärg < 20 % Högriskfaktorer vid diagnos och under behandling, se nedan*
Accelererad fas	Blaster i blod eller benmärg 15–29 %. Basofila i blod ≥ 20 %. Persisterande trombocytopeni (< 100 x 10^9/L) ej relaterad till behandling. Nytillkomna cytogenetiska avvikelser i Ph+-celler, “major route” (+Ph, +8, i(17q), +19), under behandling. Blaster plus promyelocyter i blod eller benmärg > 30 %, med blaster < 30 %.	Blaster i blod eller benmärg 10–19 %. Basofila i blod ≥ 20 %.Trombocyter < 100 eller > 1 000 x 10^9/L)som ej är relaterat till eller svarar på behandling. Ökad mjältstorlek och/eller stigande vita blodkroppar som inte svarar på behandling. Vid diagnos förekomst av major route cytogenetiska avvikelser i Ph+-celler (+Ph, +8, i(17q), +19), komplex karyotyp eller 3q26.2.	Finns ej kvar som egen entitet.

Remiss version

		Nytillkomna cytogenetiska avvikelser i Ph+-celler under behandling.	
Blastkris	Blaster i blod eller benmärg ≥ 30 %. Extramedullär blastproliferation (förutom i mjälte).	Blaster i blod eller benmärg ≥ 20 %. Extramedullär blastproliferation (förutom i mjälte). Stora foci eller kluster av blaster i märgen.	Blaster i blod eller benmärg ≥ 20 % Extramedullär blastproliferation Förekomst av lymfoblaster i blod eller benmärg (även om < 10 %)

* Högriskfaktorer vid diagnos enligt WHO 2022: Högrisk ELTS, blaster i blod eller benmärg 10–19 %, basofiler i blod ≥ 20 %, ACA i form av 3q26.2-rearrangemang, -7, i(17q) och komplex karyotyp samt i benmärgen kluster av små megakaryocyter och fibros. Högriskfaktorer under behandling: Ej uppnått CHR på första linjens TKI, resistens mot 2GTKI (i avsaknad av resistensgivande *BCR::ABL1*-mutation), utveckling av ACA, compound mutationer i *BCR::ABL1* [2, 22-25].

8.2 Riskvärdering i kronisk fas

Riskvärdering vid diagnos och under behandling av KML i kronisk fas syftar till att identifiera patienter med ökad risk för TKI-resistens, sjukdomsprogression och död i KML och kan påverka val av TKI preparat. Riskvärderingen baseras främst på riskscore vid diagnos, genetiska faktorer och behandlingssvar.

8.2.1 ELTS (EUTOS long-term survival) score

ELTS-score är en vidareutveckling av EUTOS (European Treatment Outcome Study) score med betoning på långtidsresultat och sannolikheten för KML-patienter att dö i sin hematologiska grundsjukdom [26]. ELTS-score inkluderar ålder vid diagnos, mjältstorlek i cm under vänster arcus, trombocyter och blaster i procent, dvs. samma variabler som tidigare använd Sokal-score men med andra inlagda konstanter. Grunddata innefattar KML-patienter som behandlats med imatinib från diagnos. Tre riskgrupper föreligger: låg risk (< 1,568), intermediär risk (1,568–2,2185) och hög risk (> 2,2185). I ELTS klassades 60 % av patienterna som låg risk (LR), en subgrupp med utomordentligt god långtidsöverlevnad och låg risk för KML-relaterad död. I den senaste svenska KML-registerrapporten var 14 % högrisk [1]. Denna score ger kliniker god vägledning när det gäller att göra behandlingsval baserade på långtidsrisker.

Remissversion

Vårdprogramgruppen, liksom European LeukemiaNet 2025, förespråkar användning av ELTS score i första hand. Kalkylator för att beräkna ELTS score finns bl.a. på webbplatsen för European LeukemiaNet.

Tre historiska scores, Hasford, Sokal och EUTOS, är inte längre aktuella. Sokal-score används fortfarande internationellt, särskilt i kliniska studier [3, 27-29].

8.2.2 Genetiska riskfaktorer

Ytterligare kromosomavvikelser (ACA = additional cytogenetic abberations) utöver Philadelphiakromosomen och även somatiska mutationer kan förekomma vid diagnos eller uppstå under behandling. Det är viktigt att skilja mellan avvikelser i den Ph+ klonen och avvikelser som diagnostiseras i den övriga, Ph- hematopoesen.

Vissa kromosomavvikelser i den Ph+ klonen betraktas som tecken på högrisksjukdom med ökad risk för TKI resistens, progression och behandlingssvikt och sämre överlevnad. Dessa beskrivs i litteraturen som "Major eller minor route avvikelser" (baserat på hur vanligt förekommande de är vid transformation) och inkluderar extra Philadelphiakromosom (+Ph), +8,+19, isokromosom 17q, +17, +21, -7/del7q, 11q23, 3q26.2 och komplex [4, 25].

Den prognostiska betydelsen av ACA är beroende på: 1. typ av ACA, se nedan, 2. förekomst ensamma eller i kombination och 3. förekomst vid diagnos eller uppkomst under behandling vilket vanligtvis innebär klonal evolution och stor risk för sjukdomsprogression till blastkris.

Vissa avvikelser är mer förknippade med AML-sjukdom och anses innebära mycket hög risk för transformation (−7 eller del(7q), 3q26.2 rearrangemang (t.ex. MECOM/EVI1) samt komplex karyotyp (vanligen ≥ 3 ytterligare kromosomala avvikelser)). I dessa fall bör allo-SCT i kronisk fas övervägas.

Vid förekomst av ACA vid diagnos behöver behandlingssvaret följas med cytogentisk analys tills att karyotypen har normaliserats för att utesluta klonal evolution och sjukdomsprogression.

Betydelsen av somatiska mutationer vid diagnos av kronisk fas KML är än så länge oklar varför rutinmässig NGS-analys inte rekommenderas. Däremot rekommenderas NGS-analys vid de novo blastkris eller misstanke om sjukdomsprogression för att få ytterligare information om prognostiska

Remissversion

markörer som tex förekomst av *TP53* mutation. *ASXL1* mutation förekommer hos ca 10–15 % av patienter vid diagnos av KML i kronisk fas men är mycket vanligare hos patienter med avancerad KML. I en del studier har förekomst av *ASXL1* mutation vid diagnos av kronisk fas KML varit förknippad med ökad risk för behandlingssvikt och utveckling av *BCR::ABL1* mutationer men ingen påverkan på överlevnad har hittills påvisats [30, 31]. Man har hittills inte heller kunnat visa någon tydlig fördel för behandling med andra eller tredje generationens TKI för eradikering av *ASXL1* klonen [31].

Mutationer i *BCR::ABL1* fusionsgenen förekommer i princip inte vid diagnos i kronisk fas men kan uppstå under TKI behandling och är då ofta förknippat med behandlingssvikt. Analys och handläggning vid fynd av mutationer beskrivs närmare i Kapitel 7 Diagnostik och Kapitel 14 Kronisk fas – andra linjens behandling och senare inklusive uppföljning samt Bilaga 4 Resistensmutationsscreening.

Cytogenetiska avvikelser i den Ph- hematopoesen, särskilt vid tillkomst under TKI behandling, kan vara uttryck för klonal hematopoes eller annan hematologisk sjukdom som tex myelodysplastiskt syndrom och får bedömas individuellt och med hänsyn till *BCR::ABL1* värdet och perifera blodvärden.

8.2.3 Övriga riskfaktorer enligt WHO

Utöver ovan beskrivna genetiska riskfaktorer anges basofila i blod > 20 %, blaster 10–19 % (som dock fångas upp av ELTS score), kluster av små megakaryocyter och fibros i benmärgen som högriskfaktorer i WHO klassifikationen.

Medan betydelsen av fibros i benmärgen vid diagnos fortsatt är oklar innebär uttalad basofili, blastökning och låggradig förekomst av klonala lymfoblaster vid diagnos tydligt ökad risk för transformation och behandling med andra generationens TKI bör övervägas, se Kapitel 10 Kronisk fas – första linjens behandling inklusive uppföljning [17].

8.2.4 Riskvärdering efter behandlingssvar

Svaret på TKI är ytterligare en viktig prognostisk markör för långtidsöverlevnad [32, 33]. Behandlingsmål som behöver uppnås i tid för gynnsamt svar, finns beskrivna i Kapitel 10 Kronisk fas – första linjens behandling inklusive uppföljning.

Remissversion

KAPITEL 9

Multidisciplinär konferens

Utredning och behandling av KML sker vanligen inom en och samma enhet. Diagnosen är som regel lätt att ställa men vid tveksamheter är konferens med hematopatolog och klinisk genetiker av värde.

Patienter med avancerat sjukdomsstadium och/eller behandlingssvikt bör diskuteras med regional diagnosansvarig.

Remissversion

KAPITEL 10

Kronisk fas – första linjens behandling inklusive uppföljning

Remissversion

Sammanfattande rekommendationer

- Patienter med KML i kronisk fas ska erbjudas primärbehandling med en TKI.
- Till patienter med misstänkt, men ännu inte bekräftad, KML-diagnos och högt antal leukocyter (LPK högre än 100 x 10^9/L) rekommenderas en inledande behandling med hydroxyurea och allopurinol. När KML-diagnosen är bekräftad påbörjas behandling med TKI, och hydroxyurea sätts ut vid LPK ca 30 x 10^9/L.
- Vid hyperleukocytos med tydliga leukostassymtom (huvudvärk, dimsyn, lunginfiltrat, priapism etc.) bör akut tilläggsbehandling med leukaferes övervägas.
- Baserat på befintliga data om preparatens kort- och långtidseffekter och tolerabilitet samt hälsoekonomiska överväganden utgör imatinib eller dasatinib förstahandsval för majoriteten av patienterna (++++).
- Inför val av TKI-preparat bör en värdering göras av den individuella risken för sjukdomsprogression baserad på ELTS-score och en värdering av patientens samsjuklighet, speciellt förekomst av lungsjukdom eller riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom (+++).
- Vid hög eller intermediär ELTS-score, *BCR::ABL1* minor variant (transkript p190) eller samtidiga andra cytogenetiska aberrationer talande för hög risk vid diagnos rekommenderas initial behandling med andra generationens TKI, i första hand dasatinib.
- Behandlingssvaret på TKI ska löpande följas med blodstatus samt RT-qPCR av *BCR::ABL1*-transkriptet i blod enligt tabell 10.5.a.
  Hos patienter med cytogenetiska aberrationer talande för hög risk vid diagnos bör även cytogenetik kontrolleras var 3:e månad tills CCyR.

- Patienter som efter 3 månaders behandling uppvisar *BCR::ABL1* ≤ 10 % anses ha ett gott behandlingssvar, vilket motiverar fortsatt oförändrad behandling. Hos patienter med sämre svar vid 3 månader eller senare tidpunkter (tabell 10.5.b) bör dosökning eller byte av behandling övervägas.

10.1 Bakgrund och övergripande behandlingsmål

Det primära behandlingsmålet vid KML i kronisk fas är att förhindra att sjukdomen övergår i blastkris. Vid blastkris är prognosen fortsatt mycket allvarlig (se Kapitel 15 Behandling av KML i blastkris). För patienter som når ett gott primärt behandlingssvar med TKI, definierat som ”favourable” respons enligt European LeukemiaNet, har risken för sjukdomsprogression redan efter 3 månader reducerats till enstaka procent. Hos patienter med långvarig gynnsam respons kan även utsättning av TKI-behandlingen övervägas om vissa kriterier är uppfyllda (för detaljer, se Kapitel 12).

Utgående från patientens behandlingssvar bör också patientens individuella behandlingsmål definieras i samråd med patienten. För exempelvis patienter med ett gott behandlingssvar men som inte kommer vara aktuella för utsättning av TKI kan ett mer relevant behandlingsmål vara att minska och förebygga biverkningar genom dosminskning av TKI.

Tolerabilitet och biverkningar bör utvärderas löpande och innefatta klinisk bedömning samt uppföljning av hematologiska och biokemiska parametrar enligt nedan.

10.2 Inledande behandling

Till patienter med misstänkt, men ännu inte bekräftad, KML-diagnos och högt antal leukocyter (LPK >100 x 10^9/L) rekommenderas en inledande behandling med hydroxyurea (cirka 30 mg/kg kroppsvikt), i syfte att snabbt reducera LPK. När KML-diagnosen är bekräftad påbörjas behandling med TKI, och hydroxyurea sätts ut vid LPK cirka 30 x 10^9/L. Vid högt leukocytantal rekommenderas även samtidig kortvarig behandling med allopurinol samt att patienten dricker rikligt med vätska för att minska risken för tumörlyssyndrom.

Vid hyperleukocytos med tydliga leukostassymtom (huvudvärk, dimsyn, lunginfiltrat, priapism etc.) bör akut behandling med leukaferes övervägas.

Remissversion

Dessutom bör hydroxyurea ges för att ytterligare reducera LPK och undvika att leukocytos tilltar igen efter aferesen.

10.3 Val av första linjens TKI-behandling

I valet av förstalinjepreparat vid KML i kronisk fas kan noteras att samtliga av Läkemedelsverket fem TKI godkända som första linjens behandling (imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib och asciminib) uppvisar god effekt med en hög, likartad långtidsöverlevnad och god tolerabilitet [34, 35]. TLV har ännu inte beslutat om subvention av asciminib vid första linjens behandling i kronisk fas. Imatinib ger en genomsnittligt långsammare och mindre djup reduktion av *BCR::ABL1* under de första behandlingsåren jämfört med övriga fyra TKI, vilket också visats medföra en något ökad risk för allvarlig sjukdomsprogression, men ingen skillnad i total överlevnad [34-39]. Ett djupare molekylärt svar innebär att möjligheten att helt avsluta, alternativt göra uppehåll i behandlingen, ökar (se Kapitel 12 Försök att avsluta TKI-behandling). Mot detta bör vägas att erfarenheterna av långtidseffekter och långtidssäkerhet ännu är i särklass störst för imatinib. Ett observandum är att nilotinib medför en ökad risk för diabetes, hyperkolesterolemi och kardiovaskulär kärlsjukdom, såsom perifer arteriell ocklusiv sjukdom (PAOD), hjärtinfarkt och stroke (se nedan under biverkningar) [35, 40-44]. Dasatinib har en ökad risk för pleuraexsudat, särskilt hos patienter med tidigare känd lungsjukdom och hos äldre patienter, cirka 70 år [45]. Bosutinib har ofta GI-biverkningar, särkskilt diarré, och ca 20 % av patienterna får levertoxicitet [38]. Detta bör vägas in i risk–nytta-bedömningen. Inför valet av TKI bör man därför noggrant värdera samsjuklighet, speciellt förekomst av lungsjukdom eller riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom och risken för progression av KML-sjukdomen (ELTS-score). Mot bakgrund av ovanstående ger vi följande behandlingsrekommendationer i första linjen.

Tabell 10.3. Behandlingsrekommendationer i första linjen hos patienter som inte har *BCR::ABL1* transkript p190 eller cytogenetik talande för hög risk (se avsnitt 8.2.1 ELTS (EUTOS long-term survival) score)

ELTS-score	Lungfrisk < ca 70 år	≥ ca 70 år	Lungsjukdom
Högrisk	Dasatinib	Imatinib	Imatinib
Intermediärrisk	Dasatinib	Imatinib	Imatinib
Lågrisk	Imatinib	Imatinib	Imatinib

Remissversion

Imatinib, i dosen 400 mg x 1, rekommenderas som förstahandspreparat till merparten av patienterna. Imatinib kan ges oberoende av kardiovaskulär riskgrupp. Till unga i övrigt friska patienter där ett snabbt djupt molekylärt svar är önskvärt ges dasatinib. Till kvinnor med framtida graviditetsönskemål kan nilotinib övervägas då dasatinib är det mest embyotoxiska TKI preparatet. Konception under pågående TKI behandling ska dock undvikas, se Kapitel 16 Konception, graviditet och amning.

Dasatinib, i dosen 100 mg x 1, rekommenderas som förstahandspreparat till patienter under cirka 70 år utan känd lungsjukdom med intermediär eller hög risk för sjukdomsprogression enligt ELTS-score. En sänkning av dosen till 70 mg x 1 eller lägre kan övervägas vid gott molekylärgenetiskt svar eller biverkningar (se även kapitel 11).

Patienter med *BCR::ABL1* transkript p190, cytogenetik talande för högrisk-sjukdom eller andra högriskfaktorer (se Kapitel 8 Kategorisering i sjukdomsfaser samt riskvärdering i kronisk fas) bör behandlas med annan TKI än imatinib i första linjen. Val av annan TKI får då ske utifrån patientens övriga komorbiditet och preparatens biverkningsprofil.

Vid suboptimalt svar på imatinib eller dasatinib, eller ej tolerabla biverkningar bör byte till andra linjens TKI-behandling övervägas (se Kapitel 14 Kronisk fas – andra linjens behandling och senare inklusive uppföljning).

10.4 Monitorering av kliniska, hematologiska och biokemiska parametrar under behandling med TKI

Blodstatus: Efter insättning av TKI-behandling rekommenderas kontroll av fullständigt blodstatus (inklusive neutrofila granulocyter om normala eller låga LPK-värden), förslagsvis varje vecka första månaden, varannan vecka andra månaden och sedan efter 3 månaders behandling. Fortsatta monitoreringsintervall därefter får bedömas efter kliniskt behov. Ofta sjunker perifera blodvärden under de första månadernas behandling när den Ph-positiva hematopoesen elimineras, innan den normala blodbildningen tagit över.

Vid mer påtaglig neutropeni (neutrofila < 1,0) eller trombocytopeni (trombocyter < 50) ska TKI-behandlingen monitoreras noga. I första hand bör understödjande behandling i form av G-CSF och/eller trombocyttransfusion ges, för att undvika att TKI-behandlingen behöver pausas (se Kapitel 17

Remissversion

Allogen stamcellstransplantation vid KML). Ta gärna tidig kontakt med regionalt KML-ansvarig läkare. De patienter som uppvisar tidig och djup hematologisk toxicitet är också ofta de som är i högst ELTS-riskgrupp (se ovan).

Leverprover, lipas och amylas: Flera TKI kan ge upphov till hepatotoxicitet och pankreatit, och därför bör leverprover och pankreasamylas, alternativt pankreaslipas, följas cirka varannan vecka under de första två månaderna och sedan månatligen till månad 3. Fortsatta monitoreringsintervall därefter får bedömas utifrån kliniskt behov.

Vid förhöjda bilirubinvärden > 3 gånger övre normalvärdesgränsen eller levertransaminaser > 5 gånger övre normalvärdesgränsen ska behandlingen avbrytas tillfälligt. För detaljer om återinsättning och eventuell dosreduktion, se Fass.

Kardiovaskulär riskvärdering: Vi rekommenderar att alla patienter som behandlas med TKI värderas och följs upp på ett strukturerat vis avseende kardiovaskulär risk. För rekommenderade provtagningar och undersökningar hänvisas till Kapitel 13 Kardiovaskulär riskvärdering och uppföljning.

10.5 Uppföljning av behandlingssvar

10.5.1 Cytogenetisk uppföljning av behandlingssvar

Kromosomanalys bör användas vid uppföljning av patienter med högrisk cytogenetik vid diagnos samt patienter med ovanliga *BCR::ABL1*-fusionsvarianter som inte kan påvisas med sedvanliga RT-qPCR-metoder. Även vid behandlingssvikt eller resistens samt misstanke om blastkris kan kromosomanalys vara värdefull för att undersöka förekomsten av klonal evolution med ytterligare kromosomala avvikelser.

FISH-analys kan vara ett känsligare alternativ till kromosomanalys vid ovanliga fusionsvarianter, under förutsättning att flera celler analyseras.

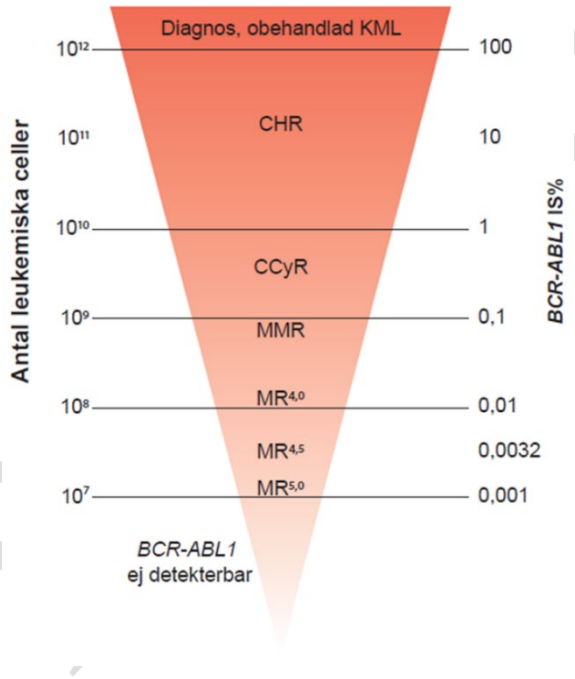
10.5.2 Molekylär uppföljning av behandlingssvar

Utvärdering av behandlingssvar vid KML under TKI-behandling sker i första hand genom monitorering av *BCR::ABL1*-mRNA medels kvantitativ PCR (RT-qPCR) i blod (se Kapitel 7 Diagnostik samt Bilaga 1 Genetiska diagnostiska metoder) [28, 46]. Resultaten uttrycks som kvoten *BCR::ABL1*/referensgen (oftast *ABL1* eller *GUSB*) i procent och

Remissversion

som MR-nivå. För definitioner av molekylär respons, se figur 3 nedan Bilaga 3 Definitioner av respons. Även ovanliga transkript som tex p190 eller p230 kan kvantifieras med RT-qPCR eller Digital Droplet PCR (ddPCR) men då krävs en specifik assay-design. RT-qPCR för dessa ovanliga transkript kan inte uttryckas på den internationella skalan. Om man önskar bedöma hastigheten i patientens initiala respons på insatt behandling (s.k. ”slope” eller ”*BCR::ABL1* halving time”) är det nödvändigt att ha ett RT-qPCR-värde vid diagnos för jämförelse. I det sammanhanget är det viktigt att utnyttja en oberoende referensgen såsom *GUSB* vid analysen, då diagnosvärden som är baserade på *ABL1* av tekniska skäl ger falskt låga värden; se även nedan om 3-månadersutvärdering [47, 48]. För översikt över svenska laboratorier som deltar i det kontinuerliga kvalitetsarbetet (t.ex. UK NEQAS) och följer gällande europeiska rekommendationer [49], se Bilaga 2.

Figur 3. Definitioner av molekylär respons



Behandlingssvaret på TKI bör utvärderas löpande i enlighet med internationellt överenskomna rekommendationer enligt tabell 10.5.a och 10.5.b nedan.

Gynnsamt svar enligt tabell 10.5.b nedan innebär att behandlingen kan fortgå med samma TKI och att en ny värdering bör göras vid nästa tidpunkt enligt tabell 10.5.a.

Varning innebär att förutsättningarna för bra behandlingsrespons framöver är sämre, och därför krävs en tätare monitorering av behandlingssvaret. Byte till annan TKI kan övervägas. Mutationsstatus avseende *BCR::ABL1* rekommenderas.

Svikt innebär att man bör byta behandling för att minska risken för att sjukdomen övergår till BC, se Kapitel 14 Kronisk fas – andra linjens behandling och senare inklusive uppföljning. Mutationsstatus avseende *BCR::ABL1* rekommenderas.

Vid bristfälligt behandlingssvar enligt nedanstående rekommendationer ska patientens följsamhet till behandlingen efterforskas. Ett antal studier har visat att nedsatt följsamhet till den ordinerade TKI-behandlingen medför både sämre behandlingssvar och sämre prognos för patienten, se även Kapitel 11 Tyrosinkinashämmarbehandling vid KML [50-52].

Tabell 10.5.a. Rekommendationer för cytogenetisk och molekylär monitorering hos patienter som inte har cytogenetik talande för hög risk (se Kapitel 8).

Under behandling	RT-qPCR för att bestämma nivån av *BCR::ABL1* på den internationella skalan i perifert blod 3 månader efter behandlingsstart. RT-qPCR utförs var tredje månad till dess att *BCR::ABL1*^{IS} ≤ 0,1 % (MMR, major molecular response, MR3) har uppnåtts, därefter var tredje till sjätte månad.
Varning	Molekylär monitorering och eventuell cytogenetik utförs med tätare intervall.
Svikt, progression	RT-qPCR och mutationsanalys av *BCR::ABL1* i perifert blod samt eventuellt cytogenetik på benmärg. Immunfenotypning vid blastkris.
Mutationsanalys av *BCR::ABL1* rekommenderas vid progression, svikt eller varning. Vid svikt, varning eller misstänkt utveckling av myelodysplasi (oväntad leukopeni, trombocytopeni eller anemi) rekommenderas benmärgsanalys inklusive cytogenetik.	

Tabell 10.5.b. Behandlingsmål vid första linjens TKI-behandling av KML i kronisk fas. Modifierade från ELN 2025.

Tidpunkt	**Gynnsamt svar** TKI behöver inte bytas	**Varning** TKI kan behöva bytas	**Behandlingssvikt** **TKI bör bytas**
Vid diagnos	Ej applicerbart	Hög risk ELTS-score eller hög risk ACA	Ej applicerbart
3 mån	*BCR::ABL1*^{IS} ≤ 10 %	*BCR::ABL1*^{IS} > 10 %	*BCR::ABL1*^{IS} > 10 % om konfirmerat inom 1 månad

Remissversion

6 mån	*BCR::ABL1*^{IS} ≤ 1 %	*BCR::ABL1*^{IS} > 1–10 %	*BCR::ABL1*^{IS} > 10 % = definitionsmässigt behandlingsresistens
12 mån	*BCR::ABL1*^{IS} ≤ 0,1 %	*BCR::ABL1*^{IS} > 0,1–1 %	*BCR::ABL1*^{IS} > 1–10 %**
Senare vid vilken tidpunkt som helst	*BCR::ABL1*^{IS} ≤ 0,1 %	*BCR::ABL1*^{IS} > 0,1–1 % eller konfirmerad förlust av MMR*)	Förlust av CHR Förlust av CCyR Mutationer i *BCR::ABL1* Högrisk ACA

ACA = klonala kromosomavvikelser. Se kapitel om diagnostik och riskvärdering.

CHR = komplett hematologisk respons

CCyR = komplett cytogenetisk respons

* Vid två på varandra följande analyser, där minst ett värde uppvisar en nivå av *BCR::ABL1*^{IS} ≥ 1 %. (Notera dock att benmärgsundersökning med cytogenetik och *BCR::ABL1*^{IS} -mutationsanalys förordas redan vid konfirmerad ökning av *BCR::ABL1*^{IS} med en logaritm från lägre nivå som innebär förlust av MMR.)

** Vid ***BCR::ABL1*^{IS} > 10 %** vid 12 månader är överlevnaden tydligt sämre, TKI ska bytas.

10.5.3 Uppföljning av svar efter 3 månaders behandling

10.5.3.1 Komplett hematologisk respons (CHR).

Efter 3 månaders behandling bör CHR (normal mjältstorlek och normaliserat LPK och TPK) föreligga. Annars bedöms detta som behandlingssvikt, se tabell 10.5.b.

10.5.3.2 Tidig molekylär respons.

Utvärdering av tidig molekylär respons med RT-qPCR för att bestämma nivån av *BCR::ABL1*^{IS} är mycket viktig då *BCR::ABL1*^{IS} > 10 % efter 3 månader har rapporterats vara förenat med sämre prognos i ett stort antal studier [43, 44, 53-60]. Cirka 1/3 av imatinibbehandlade patienter har *BCR::ABL1*^{IS} > 10 % vid 3 månader [44, 61]. Det bör noteras att RT-qPCR-värdet vid 3 månader och tolkningen av detta är i hög grad beroende av att provet verkligen tas vid 3 månader och inte exempelvis 2,5 eller 3,5 månader efter behandlingsstart [49].

Sammanfattningsvis rekommenderar vi att prov bör upprepas och mutationsanalys genomföras för patienter som vid 3-månaderskontrollen har *BCR::ABL1*^{IS} över 10 %. Hos patienter som inte uppvisar någon eller endast en mycket blygsam minskning av *BCR::ABL1* jämfört med vid diagnos bör man starkt överväga att ändra behandlingen.. Oavsett om behandlingen byts eller inte så bör den fortsatta monitoreringen av behandlingen intensifieras,

Remissversion

exempelvis genom en ny RT-qPCR-analys efter 4–6 veckor. Vid osäkerhet bör regionalt KML-ansvarig konsulteras.

Remissversion

KAPITEL 11

Tyrosinkinashämmar-behandling vid KML

11.1 Tyrosinkinashämmare

TKI blockerar BCR::ABL1-enzymet genom att binda till dess ATP-bindande ficka (imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib och ponatinib) eller dess myristoylficka (STAMP inhibitor, asciminib). Beroende på när TKI har utvecklats delas preparaten in i första generationens TKI (imatinib), andra generationens TKI (dasatinib, bosutinib och nilotinib), tredje generationens TKI (ponatinib) och fjärde generationens (asciminib).

11.2 Följsamhet (compliance)

För många av patienterna med KML kan sjukdomen innebära livslång behandling med läkemedel i tablettform 1–2 gånger dagligen. Ett par oberoende studier visar att patienter med dålig följsamhet till TKI-behandlingen i högre grad sviktar på denna eller inte uppnår önskvärda nivåer av cytogenetiskt eller molekylärt svar [52]. Det är viktigt att vid mottagningsbesök diskutera med patienten hur väl hen skött medicineringen och ta upp olika åtgärder och hjälpmedel som kan hjälpa patienten att komma ihåg sin medicin. Viktigt är att i samråd med varje patient hitta en daglig rutin eller tidpunkt för TKI-intaget som medför maximal effekt, minimalt med biverkningar och så begränsad negativ inverkan på livskvaliteten som möjligt.

I studier där patienter intervjuats har man funnit att en av de främsta orsakerna till dålig följsamhet till givna ordinationer är biverkningar av behandlingen [62]. Det är därför viktigt att ge utrymme för att diskutera och följa upp eventuella oönskade effekter av TKI-behandlingen [63, 64]. Även relativt begränsade biverkningar av låg intensitet kan i ett längre tidsperspektiv bli besvärande för patienten, inverka negativt på livskvaliteten och även leda till försämrad följsamhet till behandlingen. En del biverkningar kan elimineras eller begränsas av enkla åtgärder eller råd som bör förmedlas till patienten (se tabell 11.3.a). Det är också väsentligt att patienten är informerad om symtom på mer

Remissversion

sällsynta men allvarliga biverkningar som bör föranleda snar kontakt med den behandlande läkaren eller mottagningen (se tabell 11.3.b).

11.3 Biverkningar vid TKI-behandling – generella synpunkter

TKI-biverkningar kan delas in i tre kategorier. Den första kategorin avser de biverkningar som ofta inträffar i samband med att man initierar behandling efter diagnos. Dessa biverkningar kan vara allvarliga (grad 3 eller 4 enligt CTCAE) [57], men är ofta övergående. Främst rör det sig om hematologisk toxicitet med perifera cytopenier. Biverkningarna kan kräva temporära dosminskningar eller behandlingsavbrott. Risken för övergående cytopenier i inledningsskedet är större hos patienter med en avancerad sjukdom vid diagnos, samtidigt som det i dessa fall är mer angeläget att om möjligt undvika dosminskning eller behandlingsavbrott, och stöd med G-CSF och transfusioner kan krävas. Se Kapitel 10 Kronisk fas – första linjens behandling inklusive uppföljning. Behandlingsbyte kan behövas vid kvarstående cytopenier.

Den andra kategorin TKI-biverkningar är vanligen mildare (grad 1–2, enligt CTCAE), icke-hematologiska manifestationer. Dessa kan kvarstå under lång tid (ibland åratal), som regel dock med viss förbättring inom de första månaderna eller det första året av behandlingen [58].

Den tredje kategorin inkluderar sena, så kallade ”off-target”-effekter, som ibland kan bli allvarliga. Effekterna kan bland annat involvera hjärt- och kärlsystemet, andningsorganen, levern, bukspottkörteln, immunförsvaret och glukos- och fettmetabolismen.

Alla TKI kan anses vara potentiellt hjärttoxiska med effekter på bland annat QTc-tid, och därmed på arytmirisk, vilket även motiverar regelbunden kontroll av elektrolyter för att undvika hypokalemi eller hypomagnesemi. Samtidig användning av andra läkemedel som på grund av läkemedelsinteraktioner kan förlänga QTc, med risk att därmed utlösa ”torsade de pointes”, ska undvikas (se nedan).

Remissversion

Tabell 11.3.a. Vanliga men oftast lindriga biverkningar (modifierad från Pinilla-Ibarz, 2011 [65])

Biverkan	TKI och åtgärd
Biverkningar från magtarmkanalen	Imatinib bör tas vid huvudmåltid för att minimera magtarm-biverkningar. Antiemetika (till exempel metoklopramid, Primperan) kan testas vid illamående. Vid diarré (framför allt vid bosutinibbehandling) kan loperamid användas.
Ödem	Vanligt vid imatinib. Ge diuretika vid mer påtagliga besvär.
Muskelkramper	Vanligt vid imatinib men kan ses också vid dasatinib och nilotinib; högt vätskeintag och/eller kalciumtabletter kan ev. lindra besvären.
Utslag/klåda	Vanligast vid nilotinib men kan också ses vid imatinib och andra TKI-preparat. Steroider utvärtes eller i peroral kur kan prövas.

Tabell 11.3.b. Symtom som kan signalera allvarliga biverkningar och bör föranleda snar kontakt med sjukvården (modifierad från Coleman 2014)

Symtom/tillstånd	TKI	Biverkan av TKI
Andnöd, bröstsmärtor	Dasatinib	Pleural effusion (vätska i lungsäcken), pulmonell hypertension (förhöjt tryck i lungkretsloppet)
Kärlkramp, hjärtinfarkt, stroke, försämrad cirkulation i ben/arm	Nilotinib, ponatinib	Arteriell ocklusion (blodpropp i artär)
Intensiva buksmärtor, illamående, kräkningar	Nilotinib, ponatinib, asciminib	Pankreatit (bukspottkörtelinflamma-tion)
Ikterus (gulsot), illamående, kräkningar	Framför allt imatinib, nilotinib och ponatinib	Hepatotoxicitet (leverpåverkan)

11.4 TKI-preparat

11.4.1 Imatinib

Dosering: I kronisk fas 400 mg x 1 som bör tas i samband med måltid för att minimera risken för gastrointestinala biverkningar. I en del studier har högre doser såsom 600 mg eller 800 mg dagligen givits men dosökning av Imatinib

Remissversion

vid bristande behandlingssvar rekommenderas endast vid kontraindikationer mot andra behandlingsalternativ.

Vanligaste biverkningar är perifera eller periorbitala ödem, illamående, diarré, buksmärtor, led- och muskelvärk, muskelkramper, generell trötthet (fatigue) och hudutslag som uppträder hos 10–40 % av de behandlade patienterna [59]. Även om frekvensen av ovanstående oftast milda biverkningar är relativt hög har förekomsten av allvarliga biverkningar varit låg, trots cirka 25 års klinisk användning av preparatet [59].

11.4.2 Dasatinib

Dosering: I kronisk fas är standarddosen100 mg x 1. För patienter med gott behandlingssvar bör en dossänkning övervägas för att förebygga dosberoende biverkningar, normalt till 70 mg x 1 men för enstaka patienter är det möjligt att gå ner till 20 mg x 1. Även intermittent dosering 4–5 dagar per vecka har använts framgångsrikt vid besvärliga biverkningar. Notera att vid blastkris är den rekommenderade startdosen 140 mg x 1.

Vid dasatinibbehandling har pleural utgjutning, trötthet och diarré noterats hos cirka en tredjedel av patienter som behandlats med 100 mg/dag. Risken för pleural utgjutning ökar med hög ålder och för patienter med hjärt- och lungsjukdom och autoimmuna sjukdomar. Grad 3–4 neutropeni eller trombocytopeni ses hos drygt hälften av patienterna. Pulmonell arteriell hypertension (PAH) är en känd och ovanlig men potentiellt allvarlig biverkan till dasatinib som kan uppträda flera år efter att behandlingen påbörjats. Femårsdata från Dasision-studien visar att 3 % av patienterna som behandlades med dasatinib utvecklade PAH, jämfört med 0,4 % av patienterna som behandlades med imatinib [37].

För att hantera dasatinib-relaterad pleural utgjutning bör behandlingen tillfälligt sättas ut. Behandling med kortison motsvarande 0,5 mg/kg prednisolon i 7 dagar följt av nedtrappning samt diuretika bör övervägas [64]. När vätskan har försvunnit eller åtminstone minskat påtagligt kan dasatinib återinsättas i lägre dos än tidigare, om patienten har ett bra behandlingssvar. Vid mindre gott behandlingssvar eller flera återfall med pleuraväska bör byte till annan TKI övervägas.

Förekomst av dyspné eller svimning som inte kan förklaras av pleural utgjutning ska leda till misstanke om PAH, vilket i sig innebär behov av skyndsam utredning och åtgärder.

Remissversion

11.4.3 Nilotinib

Dosering: I kronisk fas och vid preparatbyte pga. intolerans 150 mg 2 x 2, och vid behandlingssvikt 200 mg 2 x 2. Mat ska inte intas två timmar närmast före och minst en timme efter tablettintag. Vid biverkningar eller gott behandlingssvar kan dosen reduceras till 150 mg x 2 alternativt 300 mg x 1 med acceptabel behandlingseffekt i de flesta fall. Långtidsbehandling med Nilotinib i hög dos (400 mg x 2) bör undvikas pga. risk för allvarliga långtidsbiverkningar.

Vanliga biverkningar är hudutslag, huvudvärk, hypertoni, förhöjda bilirubin- och transaminasvärden, hyperkolesterolemi, hyperglykemi och lipasförhöjning. Bland mer allvarliga biverkningar noteras pankreatit (2–3 %) och kardiovaskulära händelser såsom stroke, ischemisk hjärtsjukdom och perifer arteriell obstruktiv disease (PAOD). I 10-årsuppföljningen av ENESTnd-studien (nilotinib kontra imatinib som första linjens behandling av KML i kronisk fas) var frekvensen av kardiovaskulära händelser 16,5 % vid behandling med nilotinib 300 mg x 2 (23,5 % med nilotinib 400 mg x 2), att jämföras med 3,2 % för imatinib 400 mg x 1 [36].

11.4.4 Bosutinib

Dosering: I kronisk fas 400 mg x 1, och vid behandlingssvikt 500 mg x 1. Bosutinib tas i samband med måltid. Dosökning kan göras till 600 mg x 1 vid otillräcklig effekt. Vid njursvikt ska dosreduktion göras enligt Fass.

Diarré drabbar majoriteten av patienterna (upp till 84 %), men är i de flesta fall självbegränsande inom de första behandlingsveckorna. Loperamidbehandling rekommenderas därför frikostigt. Lägre startdos (200 mg/dag) med veckovis upptrappning av dos minskar de initiala diarrébesvären. Vanligt förekommande är även illamående, kräkningar, buksmärtor och hudutslag (cirka 1/3 av patienterna). Förhöjda leverprover påvisas hos cirka 20 %. Leverstatus ska kontrolleras före insättning av bosutinib, och nedsatt leverfunktion utgör kontraindikation för behandling. Pleurautgjutning har setts hos en liten andel av patienterna (6 %). Ingen säker kardiovaskulär biverkan har rapporterats [66].

11.4.5 Ponatinib

Ponatinib är godkänt för KML i kronisk fas, accelererad fas eller blastkris, vid resistens eller intolerans mot dasatinib eller nilotinib och när påföljande behandling med imatinib inte är kliniskt lämplig samt för fall med T315I-

Remissversion

mutation. Vid blastkris rekommenderas ponatinib till patienter som är aktuella för allo-SCT oavsett tidigare TKI-behandling.

Före behandlingsstart bör man göra en kardiovaskulär bedömning inkluderande hjärt- och kärlanamnes och bedömning av kardiovaskulära riskfaktorer. Patienter med risk för kardiovaskulär sjukdom bör inte behandlas med ponatinib.

Dosering: Den rekommenderade startdosen är 45 mg x 1 men lägre startdoser kan övervägas beroende på patientens riskprofil. Ponatinib kan intas oberoende av måltid. Minskning av dosen till 15 mg rekommenderas för patienter som har uppnått ett betydande cytogenetiskt eller molekylärt svar, eftersom risken för svåra biverkningar och framför allt arteriella ocklusiva händelser sannolikt är dosrelaterad. Noggrann monitorering av behandlingssvar rekommenderas efter eventuell dosreduktion. Vid femårs-uppföljning i fas 2-studien PACE hade 60 % av patienterna uppnått CCyR, 40 % MMR och 24 % MR 4,5 [67]. För KML-patienter i kronisk fas som uppnått MCyR eller MMR kvarstod denna respons hos ≥ 90 % av patienterna 40 månader efter planerad dossänkning.

Hudförändringar (47 %), buksmärtor (46 %), trombocytopeni (46 %) och huvudvärk (43 %) är de vanligaste biverkningarna. Kardiovaskulära händelser såsom hjärtsvikt, hjärtinfarkt, stroke och arteriella embolier förekom hos 31 % (varav 20 % allvarliga) av patienterna i fas 2-studien PACE [67]. Risken för svåra biverkningar, och framför allt arteriella ocklusiva händelser, är sannolikt dosrelaterad (se Kapitel 13 Kardiovaskulär riskvärdering och uppföljning för rekommenderad hantering av denna risk) [68].

Pankreatit har noterats hos cirka 5 %, och venösa tromboser hos 5 % av patienterna. [55, 56, 64, 69-73]

11.4.6 Asciminib

Asciminib är en ny TKI som binder i ABL-myristoyl-fickan av det BCR::ABL1-kinas som driver KML-sjukdomen, sk. STAMP-hämmare.

Asciminib är godkänd för behandling av patienter med KML i kronisk fas, men subventioneras endast för patienter behandlade med två eller fler TKI preparat tidigare och för vilka behandling med bosutinib eller nilotinib ej är lämpligt. Godkännandet baseras till stor del på fas 3-studien ASCEMBL [74].

Remissversion

Dosering: I kronisk fas ges 80 mg dagligen. I stället för den enligt FASS rekommenderade dosen 40 mg x 2 rekommenderas dosering 80 mg x 1 vilket använts i kliniska studier [39]. Nedtrappning till 40 mg dagligen kan övervägas vid gott behandlingssvar. Asciminib i högre dos (200 mg x 2) har även rapporterats kunna ge kliniska svar hos KML-patienter med T315I-mutation [75], men den indikationen är inte godkänd av EMA eller Läkemedelsverket.

De vanligaste allvarligare biverkningarna av grad 3–4 är lipasstegring (10 %), hypertoni (9,3 %) och hematologisk toxicitet (trombocytopeni 9,3 %, neutropeni 7,3 % och anemi 7,3 %) [76], och i ASCEMBL-studien var de vanligaste biverkningarna hematologisk toxicitet (trombocytopeni 21,8 %, neutropeni 17,9 % och anemi 1,3 %), hypertoni 5,8 % och lipasstegring 3,8 %. Arteriella ocklusiva händelser inträffade hos 5,1 % i asciminib vs 1,3 % i bosutinib-armen, företrädesvis under första tiden av behandling. Om man justerar för ökad tolerabilitet och exponering minskar överrisken med asciminib till 2,2 vs 1,1 mätt som incidensrat per 100 patientår [77].

11.5 Behandlingar som ännu inte är godkända

11.5.1 Nya myristoyl-fickebindande behandlingar; TERN 701 och TGRX 678

Nästa generations STAMP-hämmare utvecklas i tidig fasers studier. TGRX-678 är en potent STAMP-hämmare som i prekliniska studier visat aktivitet mot både vildtyp och muterade former av *BCR::ABL1*, inklusive T315I-mutationen, med synergistisk effekt tillsammans med ATP-kompetitiva tyrosinkinashämmare och har visats kunna penetrera centrala nervsystemet. Tidiga kliniska fas Ia/Ib-data visar lovande aktivitet hos kraftigt förbehandlade patienter med KML [78]. TERN-701 är en annan nästa generations STAMP-hämmare som för närvarande utvärderas kliniskt, där uppmuntrande preliminära effektdata rapporterats från CARDINAL-studien [79].

11.5.2 Olverembatinib

Olverembatinib är en ny TKI riktad mot den ATP-bindande fickan och med potentiell effekt mot T315I-mutation [80], godkänt i Kina på denna indikation samt från tredje linjens behandling oavsett mutationsstatus. I tidiga studier ses bland annat MMR hos 43 % av patienter sviktande på ponatinib och 33 % sviktande på asciminib [80]. Hög frekvens av kardiovaskulära biverkningar har också noterats, totalt 32 % varav 11,5 % grad 3–4. Bland övriga biverkningar ses hyperpigmentering av hud, hypertriglyceridemi, proteinuri och

Remissversion

trombocytopeni [81]. Fas 3-studier pågår. Behandlingen är inte godkänd av EMA eller Läkemedelsverket och rekommenderas inte i kliniskt bruk utanför studier.

11.5.3 ELVN-001

Ytterligare en ny TKI riktad mot den ATP-bindande fickan som i fas 1-studier har visat effekt vid refraktär sjukdom med atypiska fusionstranskript [82].
I initiala resultat har man noterat god tolerans, vilket skulle kunna förklaras av höggradig selektivitet för *BCR::ABL1* och färre så kallade off-target-effekter. Behandlingen är i nuläget endast tillgänglig i kliniska studier.

11.6 Interaktion mellan TKI och andra läkemedel

TKI-preparat metaboliseras av cytokrom P450, främst CYP3A4. Vad gäller interaktionsrisker bör man därför notera att samtidigt intag av andra läkemedel (inklusive naturmedel) som inducerar eller hämmar främst CYP3A4 kan påverka serumkoncentrationerna, och därmed effekten och biverkningarna av både TKI och andra läkemedel. Här ingår exempelvis kalciumflödeshämmare och flera antiepileptika. Upptag av framför allt dasatinib och bosutinib påverkas av pH i magsäcken, varför man bör vara försiktig med samtidig behandling med protonpumpshämmare (risk för minskat upptag). Även receptfria antacida kan minska upptaget av TKI. Vissa livsmedel som exempelvis grapefrukt, stjärnfrukt och pomelo påverkar också CYP 3A4 och bör undvikas. Mot bakgrund av risken för interaktioner bör övrig medicinering noga dokumenteras och vid behov skiftas när TKI-preparat startas. Se t.ex. Janusmed interaktioner och riskprofil (janusinfo.se).

Remissversion

KAPITEL 12

Försök att avsluta TKI-behandling

Sammanfattande rekommendationer

- Försök kan göras att avsluta TKI-behandling hos KML-patienter som svarat bra på sådan behandling och uppnått stabil, varaktig, djup molekylär remission (MR^4).
- Förutsättningar för detta är dock att de kriterier som anges i tabell 12.1 är uppfyllda, att patienten är väl informerad och att ansvarig läkare är väl förtrogen med KML och dess behandling.

12.1 Bakgrund

Ett antal studier har visat att 40–60 % av patienter med djupa varaktiga molekylära svar (*BCR::ABL1*$^{IS} \leq$ 0,01 % eller lägre) efter mångårig TKI-behandling kan avsluta behandlingen utan återfall [83-86]. Den studie som främst citeras och där patienterna följts längst, är den franska STIM (Stop Imatinib)-studien, där knappt 35 % av patienterna mer än 13 år efter avslutad imatinibbehandling fortfarande hade icke detekterbart *BCR::ABL1* [87]. Resultaten från den mest omfattande stoppstudien, EURO-SKI, med mer än 750 patienter, har publicerats [88, 89] och dessa ligger i linje med vad som tidigare redovisats, dvs. att cirka 50 % av patienterna kan avsluta TKI-behandling utan återfall.

Flera detaljerade översikter har också publicerats med sammanställningar av olika stoppstudier, kriterier för att stoppa TKI-behandling, resultat med mera [90-93]. Mer än 4 000 patienter har avslutat TKI-behandling i kliniska studier och ett stort antal även inom vanlig rutinvård [94]. Enbart enstaka fall av progression till mer avancerat sjukdomsstadium hade initialt noterats och associationen till avslutad TKI-behandling var inte helt klar [85]. 2022 publicerade dock den franska KML-gruppen 6 fall av plötslig blastkris efter TKI-stopp. De uppskattar, i denna publikation, risken för detta till mindre än 0,1 % [95].

Remissversion

12.2 Rekommenderad handläggning

Tillräcklig erfarenhet av att stoppa TKI behandling har genererats för att detta även ska kunna göras inom vanlig rutinsjukvård. Förutsättningen är dock att de patienter som erbjuds denna möjlighet väljs ut väl, informeras och följs noga, och att behandlande läkare är väl förtrogen med behandling av KML. Detaljerade kriterier och riktlinjer för att stoppa TKI-behandling och monitorera dessa patienter ges i tabell 12.1. I tabellen anges vårdprogram-gruppens rekommendationer som är tillämpliga på alla godkända TKI-preparat. Dessa rekommendationer är baserade på en samlad bedömning av hittills genomförda och publicerade kliniska stoppstudier. De är även i linje med de rekommendationer som nyligen publiceras av European LeukemiaNet [4] och National Comprehensive Cancer Network (NCCN) i USA, se NCCN:s hemsida. I tabellen anges även de riktlinjer som, efter ansökan från Novartis, godkänts av EMA och Läkemedelsverket för att avsluta behandling med Tasigna och inkluderats i preparatets Fasstext. Dessa är baserade på två studier, ENESTFreedom och ENESTop [96, 97].

Den viktigaste faktorn för att framgångsrikt kunna avsluta TKI-behandlingen är duration av djupt molekylärt svar (MR4), där man i EURO-SKI:s interimsanalys noterade en cirka 3 % minskad risk för återfall för varje ytterligare år i MR4 med imatinibbehandling före stopp. Även längden av TKI-behandling före stopp påverkar sannolikheten för att förbli i MMR [88]. Riskscore vid diagnos (Sokal, Hasford, EURO eller ELTS), patientens ålder eller kön kan inte användas för att förutsäga sannolikhet för framgångsrikt TKI-stopp. Tillgängliga data talar för att behandlingsfri remission efter avslutad TKI-behandling även kan uppnås hos patienter med KML som haft ACA vid diagnos, förutsatt att etablerade kriterier för behandlingsstopp i övrigt är uppfyllda [98, 99].

Vid utsättning av TKI kan paradoxalt nog en del patienter (20–30 %) drabbas av låggradig värk i leder, muskulatur och/eller skelett [100]. Dessa besvär uppträder vanligen en eller ett par månader efter TKI-stopp. I de flesta fall är besvären självbegränsande och försvinner inom några månader till ett halvår. I en del fall kan det dock vara nödvändigt att ge behandling med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) eller steroider.

Ungefär 80 % av återfallen (förlust av MMR) sker inom de första 6–8 månaderna. Sena återfall flera år efter TKI-stopp förekommer hos en liten andel av patienterna, cirka 5 % 3–6 år efter stopp [101, 102], varför fortsatt monitorering av *BCR::ABL1* bör genomföras enligt tabell 12.1 nedan.

Remissversion

Tabell 12.1. Föreslagna kriterier för att avsluta TKI-behandling hos KML-patienter, från svenska vårdprogramgruppen och Fass (text gällande nilotinib [Tasigna])

	Stopp av TKI enligt svenska vårdprogramsgruppen	Stopp av nilotinib enligt Fass
TKI	Vilken som helst av godkända TKI:er.	Nilotinib
Behandlingslinje	1:a och 2:a linjen.	1:a och 2:a linjen
Sjukdomsstadium	Bara kronisk fas utan tidigare AP eller BC.	
Transkripttyp	Bara standard transkript p210 som kan följas med qRT-PCR.	
Duration av TKI-behandling	Minst 5 år.	Minst 3 år av nilotinib.
Molekylär respons	MR4 i minst två år.	MR4,5 i minst ett år.
Molekylär och klinisk monitorering	qRT-PCR *BCR::ABL1* på IS med snabbt svar till klinik (ej längre än 2 veckor) och prompt kontakt med patient. Så länge *BCR::ABL1* är icke detekterbart (minst MR 4,5) kan PCR analyseras varannan månad under första året efter stopp. I övriga fall månatligen i 6 månader, var 6:e vecka månad 7–12 och sedan var 3:e månad tills vidare. Hos patienter med icke detekterbart transkript (minst MR 4,5) kan det vara rimligt att glesa ut provtagningen till var 6:e månad efter 3 år (++) [101].	
Definition av återfall	Förlust av MMR vid ett tillfälle.	
Behandling vid återfall	Samma TKI som före stopp såvida inte specifika skäl (exempelvis tidigare biverkningar eller risk för dylika) talar för byte till annan TKI. Byte från andra generationens TKI till imatinib kan vara motiverat om nytt stoppförsök inte planeras.	

Det finns pågående och avslutade kliniska studier där patienter som fått återfall efter TKI-stopp, efter 2–3 års ytterligare TKI-behandling ånyo får försöka att avbryta behandlingen [103, 104]. Den prospektiva europeiska Dastop2-studien studerade 62 patienter som återstartat TKI-behandling i åtminstone 3 år, varav 2 år med dasatinib, och som återfick och bibehöll ett djupt molekylärt svar (MR4) under 12 månader. Resultaten visade att 56 % var utan behandling ett år efter sitt andra TKI-stopp [105]. Vårdprogramgruppen anser att ett andra försök att stoppa TKI behandling kan göras av läkare väl förtrogen med KML-sjukdomen och dess behandling, och ska då göras enligt kriterier i tabell 12.1.

KAPITEL 13

Kardiovaskulär riskvärdering och uppföljning

Sammanfattande rekommendationer

- Patienter med KML bör genomgå strukturerad kardiovaskulär riskbedömning och åtgärd av modifierbara riskfaktorer, oberoende av planerad eller pågående behandling.
- Inför och under TKI-behandling ska identifierade riskfaktorer behandlas till de målvärden som anges i riktlinjer för kardiovaskulär prevention.
- Patienter under TKI-behandling ska följas regelbundet avseende kardiovaskulär tolerabilitet och biverkningar genom riktad klinisk undersökning och vid behov kompletterande utredning.
- Vid förhöjd kardiovaskulär risk, etablerad kardiovaskulär sjukdom eller utvecklad kardiovaskulär toxicitet bör handläggning ske i samråd med läkare med kompetens inom kardiovaskulär sjukdom.

13.1 Kardiovaskulär risk vid KML och TKI-behandling

Patienter med KML är ofta i medelåldern vid diagnos, en livsfas där kardiovaskulär riskbedömning redan är kliniskt motiverad. Tillsammans med samsjuklighet och långvarig exponering för tyrosinkinashämmare (TKI) motiverar detta ett livslångt och strukturerat perspektiv på kardiovaskulär riskvärdering, prevention och uppföljning. Mot denna bakgrund bör kardiovaskulär prevention bedrivas systematiskt och anpassas efter patientens individuella risk, i enlighet med European Society of Cardiology (ESC) riktlinjer för kardiovaskulär prevention [106], och kardioonkologi [107] samt European LeukemiaNets (ELN) rekommendationer [4].

De olika TKI-preparaten har heterogena och i vissa fall allvarliga kardiovaskulära biverkningsprofiler, inklusive arterio-ocklusiva händelser,

Remissversion

metabol påverkan, pulmonell arteriell hypertension, arytmier och hjärtsvikt [108], vilket är av direkt relevans vid val av behandling för den enskilda patienten. Inför behandlingsstart med TKI bör därför, utöver risken för KML-progression, kardiovaskulär samsjuklighet och kardiovaskulära riskfaktorer kartläggas [4, 107]. Dessa kan inte bara påverka valet av TKI, utan även motivera initiering eller intensifiering av kardiovaskulär preventiv behandling.

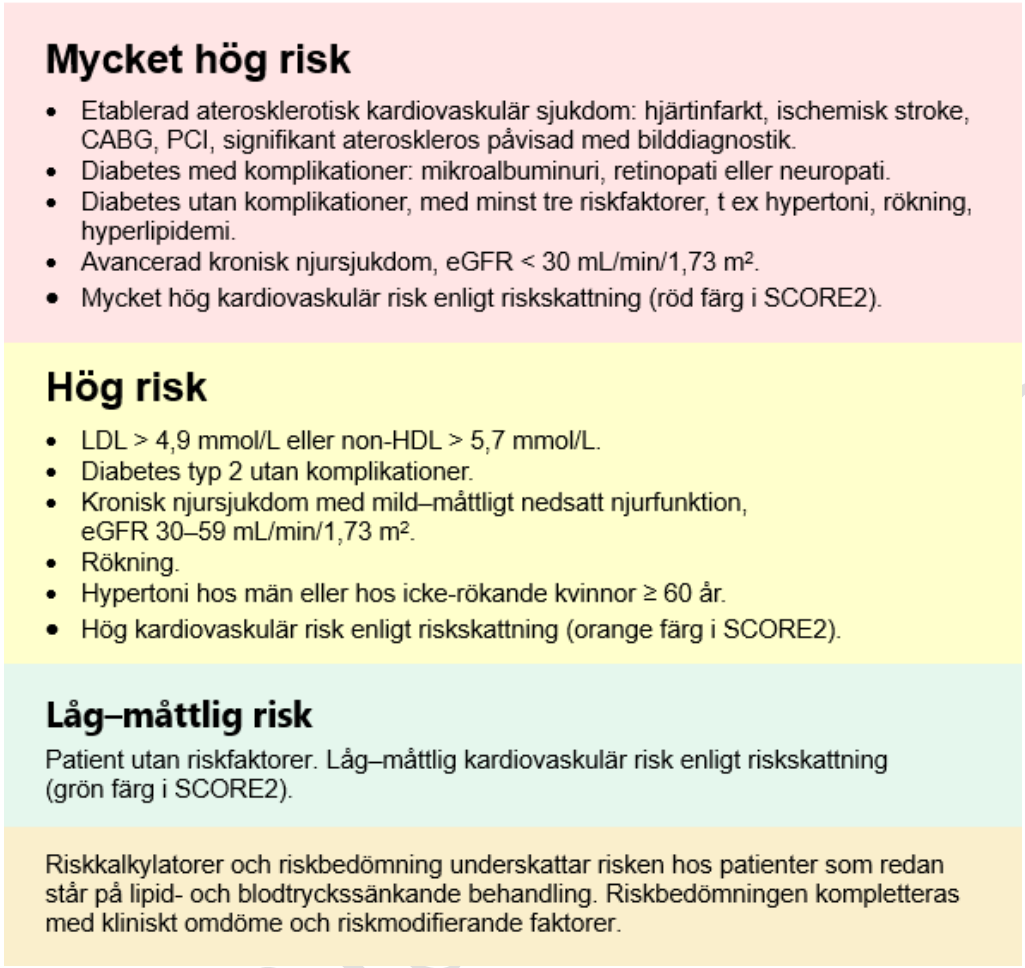
13.1.1 Skattning av kardiovaskulär risk

Hos patienter med KML bör kardiovaskulär risk bedömas. Patienter med etablerad aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom, såsom tidigare hjärtinfarkt, ischemisk stroke, benartärsjukdom, genomgången PCI eller CABG eller signifikant ateroskleros påvisad med bilddiagnostik har mycket hög risk för framtida kardiovaskulära händelser. Även patienter med diabetes, kronisk njursjukdom eller hjärtsvikt har förhöjd risk och bör riskvärderas utifrån respektive tillstånd. Hos patienter utan dessa tillstånd bör risken skattas med SCORE2 (40–69 år) respektive SCORE2-OP (från 70 år) [106]. Hos patienter yngre än 40 år bör en individuell riskbedömning göras utifrån förekomst och grad av kardiovaskulära riskfaktorer. Hos patienter med typ 2-diabetes utan etablerad aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom eller allvarlig organskada kan SCORE2-Diabetes användas för riskklassificering.

Baserat på ålder, kön, nuvarande rökning, systoliskt blodtryck och kolesterolnivå (non-HDL-kolesterol, dvs. [totalkolesterol minus HDL-kolesterol = non-HDL-kolesterol]) skattas personens 10-årsrisk för dödlig eller icke-dödlig hjärtinfarkt eller stroke. För att underlätta riskskattningen samt behandlingsindikation och behandlingsval kan ett förenklat schema användas (figur 4).

Remissversion

Figur 4. Förenklad riskskattning modifierad från SCORE2 och SCORE2-OP [106]



13.1.2 Riskmodifierande faktorer

Faktorer som ökar patientens risk ytterligare, utöver grundrisken ovan:

- tidigare cancerbehandling
- föräldrar/syskon/barn med aterosklerotisk hjärtkärlsjukdom före 55 års ålder för män och före 65 års ålder för kvinnor.
- anamnes på graviditetskomplikation, t.ex. preeklampsi, graviditetshypertoni, graviditetsdiabetes, prematur förlossning
- obesitas (BMI ≥ 30 kg/m^2) eller bukfetma
- allvarlig psykiatrisk sjukdom
- HIV
- obstruktivt sömnapnésyndrom
- kroniska inflammatoriska sjukdomar
- lipoprotein(a) [Lp(a)] > 105 nmol/L (> 0,5 g/L).

13.1.3 Patienter med etablerad kardiovaskulär sjukdom eller risktillstånd

Patienter med KML och samtidig etablerad kardiovaskulär sjukdom, t.ex. genomgången hjärtinfarkt, stroke, PCI, CABG eller benartärsjukdom, klassas alltid som mycket hög risk (se figur 4). Patienter med något av risktillstånden diabetes eller kronisk njursjukdom bedöms ha hög eller mycket hög risk beroende på svårighetsgraden av dessa tillstånd (figur 4).

13.2 Kardiovaskulär bedömning inför start av TKI-behandling

Inför start av TKI ska den strukturerade riskvärderingen enligt avsnitt 13.1 vara utförd. Förutom kartläggning av tidigare hjärtkärlsjukdom, hypertoni, diabetes/prediabetes, hyperkolesterolemi, rökning, fysisk inaktivitet, hereditet för kardiovaskulär sjukdom (aterosklerotisk sjukdom hos förstagradssläktingar: män < 55 år, kvinnor < 65 år), obesitas och njursvikt (eGFR < 60 ml/min/1,73 m2) bör eventuell tidigare genomgången cancerbehandling (särskilt i barndomen) med risk för kardiovaskulär toxicitetvärderas (figur 4) [110].

Vid val av TKI bör den kardiovaskulära riskprofilen vägas mot läkemedlens biverkningsmönster, där särskild försiktighet rekommenderas vid preparat med ökad risk för arterio-ocklusiva händelser eller pulmonell vaskulär påverkan. I dessa fall bör behandlingsbeslut fattas i samråd mellan hematolog och läkare med kompetens inom kardiovaskulär sjukdom (benämns hädanefter ”läkare med kardiovaskulär kompetens”), med plan för förstärkt kardiovaskulär uppföljning [106, 111-113].

13.2.1 Preparatspecifika kardiovaskulära riskprofiler

Kardiovaskulära biverkningar varierar mellan olika TKI-läkemedel, vilka uppvisar distinkta riskprofiler av betydelse för både behandlingsval och uppföljningsstrategi. Medan imatinib [115, 116] generellt har en gynnsam kardiovaskulär säkerhetsprofil, är nilotinib associerat med både arterio-ocklusiva händelser och metabol påverkan (hyperglykemi, dyslipidemi) och ponatinib är associerat med en mycket hög risk för arterio-ocklusiva händelser, medan metabol påverkan är mindre framträdande men hypertoni vanligt förekommande [35, 41-44].

Remissversion

Stroke, ischemisk hjärtsjukdom eller perifer arteriell ocklusiv sjukdom förekom i 10 årsuppföljningen av ENESTnd-studien av första linjens behandling av KML i kronisk fas hos 16,5 % vid behandling med nilotinib 300 mg x 2 och 23,5 % med dosen 400 mg x 2, att jämföras med 3,6 % hos de som behandlades med imatinib 400 mg x 1 [36]. Nilotinib bör om möjligt undvikas hos patienter med etablerad aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom, diabetes eller hög/mycket hög kardiovaskulär risk. Då kardiovaskulära händelser såsom hjärtsvikt, hjärtinfarkt, stroke och arteriella embolier förekom hos 31 % (varav 20 % allvarliga) av patienterna vid 5-årsuppföljningen i fas 2-studien PACE med ponatinib [67] bör ponatinib användas med särskild försiktighet hos patienter med etablerad kardiovaskulär sjukdom eller hög/mycket hög kardiovaskulär risk och indikation, dos och alternativa TKI bör vägas mot risken för KML-progression. I en mindre studie rapporterades kardiovaskulära biverkningar av bosutinib i samma storleksordning som för ponatinib [40], men med retrospektiv uppföljning av 570 patienter som behandlats med bosutinib under i genomsnitt 11 månader var incidenserna av kardiella, vaskulära och blodtrycksrelaterade biverkningar 10,9 %, 8,8 % respektive 9,1 % [118]. Dasatinib är särskilt kopplat till pulmonell vaskulär påverkan, inklusive pleurautgjutning och pulmonell arteriell hypertension (PAH).

13.3 Prevention och behandling av kardiovaskulära riskfaktorer

Baserat på kardiovaskulär riskbedömning och eventuell kardiovaskulär samsjuklighet ska kardiovaskulär preventiv behandling initieras eller intensifieras i syfte att minska risken för kardiovaskulära händelser under pågående och planerad TKI-behandling [106, 111-113].

Preventiva åtgärder omfattar både icke-farmakologiska och farmakologiska insatser och anpassas efter patientens individuella riskkategori. Behandlingsstrategin ska samordnas med val och dosering av TKI, med särskilt beaktande av potentiella läkemedelsinteraktioner och TKI-specifika biverkningsprofiler.

Målet är att uppnå och bibehålla rekommenderade nivåer för de kardiovaskulära riskfaktorerna samt att säkerställa kontinuerlig uppföljning och justering av behandlingen under hela sjukdomsförloppet.

Patient med etablerad kardiovaskulär sjukdom ska bedömas av läkare med kardiovaskulär kompetens angående möjlighet till optimerad behandling enligt gällande riktlinjer.

Remissversion

13.3.1 Levnadsvanor

Icke-farmakologiska åtgärder utgör en grundläggande del av kardiovaskulär prevention vid KML och ska erbjudas alla patienter oberoende av riskkategori:

- Rökstopp och tobaksavvänjning [106].
- Fysisk aktivitet anpassad efter funktionsnivå och samsjuklighet.
- Rådgivning angående kost, alkoholintag och viktkontroll.

13.3.2 Blodfetter

13.3.2.1 Behandlingsmål

Baserat på den skattade kardiovaskulära risken bestäms behandlingsmål och efterföljande kolesterolsänkande behandling [108, 111].

- Mycket hög risk eller etablerad kardiovaskulär sjukdom: LDL-kolesterol < 1,4 mmol/L och minst 50 % sänkning från obehandlat utgångsvärde.
- Hög risk: LDL-kolesterol < 1,8 mmol/L och minst 50 % sänkning från obehandlat utgångsvärde.
- Vid låg eller måttlig risk avgörs indikation för lipidsänkande behandling av total kardiovaskulär risk, obehandlad LDL-nivå och förekomst av riskmodifierande faktorer. Om behandling sätts in är målvärdet vid måttlig risk LDL-kolesterol < 2,6 mmol/L.

Figur 5. Behandlingsmål för kolesterol modifierad efter ESC guidelines [106]

Remissversion

13.3.2.2 Lipidsänkande behandling

Statinbehandling utgör förstahandsval. Rosuvastatin (eller pravastatin vid intolerans) har lägre grad av interaktion med TKI-preparat än atorvastatin och simvastatin. Efter beaktande av interaktioner är dock atorvastatin ett fullgott andrahandsval medan simvastatin inte bör nyinsättas, eftersom interaktionsrisken är hög och den LDL-sänkande effekten begränsad i de doser som kan ges. Som medelintensiv behandling föreslås därför rosuvastatin 10 mg eller atorvastatin 20 mg och som högintensiv behandling rosuvastatin 40 mg eller atorvastatin 40–80 mg. Om behandlingsmålet inte nås bör kombinationsbehandling med ezetimib läggas till, och vid kvarstående avvikelse bör PCSK9-hämmare övervägas. Rosuvastatin 40 mg är kontraindicerat vid måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 60 ml/min). Rosuvastatin är kontraindicerat, oavsett dos, vid samtidig behandling med ciklosporin.

Kombinationen av atorvastatin 10 mg eller rosuvastatin 10 mg och ezetimib 10 mg ger en LDL-kolesterolsänkning ~45–50 % och utgör en effektiv strategi, särskilt vid behov av att minimera dosrelaterade biverkningar eller läkemedelsinteraktioner.

13.3.3 Blodtryck

13.3.3.1 Definitioner och behandlingsmål

Hypertoni definieras som mottagningsblodtryck ≥ 140/90 mmHg. Förhöjt blodtryck definieras som 120–139/70–89 mmHg och icke-förhöjt blodtryck som < 120/70 mmHg. Vid hypertoni bör blodtrycksbehandling initieras och inriktas på att uppnå och bibehålla ett behandlingsmål på 120–29/70–79 mmHg, förutsatt att detta tolereras av patienten [113].

13.3.3.2 Blodtryckssänkande behandling

Flera läkemedelsklasser kan behöva kombineras för att uppnå målvärden. Förstahandsval bör individualiseras och utgå från:

- ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorblockerare
- kärlselektiv kalciumantagonist
- tiaziddiuretika.

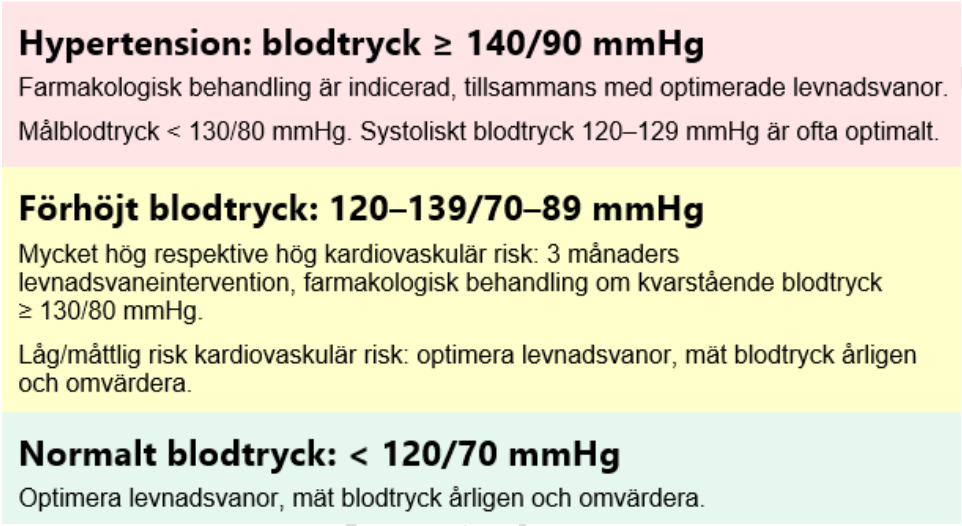
Val av terapi ska anpassas efter njurfunktion, metabol profil och samtidig TKI-behandling. I regel tolereras två antihypertensiva läkemedel i låga doser bättre, och ger betydligt bättre effekt, än höga doser monoterapi. Uppföljning bör ske

Remissversion

inom 1–3 månader efter insättning eller dosändring till dess att målvärdet nåtts, därefter glesare, för att säkerställa tolerabilitet och långsiktig blodtryckskontroll [113].

Hos patienter med etablerad perifer artärsjukdom bör även ankelblodtrycket mätas och ankel-brachialindex (ABI) beräknas (ankeltryck mätt med doppler delat med sedvanligt blodtryck i överarmen). ABI bör i övrigt mätas på vida indikationer och ett värde < 0,9 indikerar perifer artärsjukdom.

Figur 6. Definitioner och behandlingsmål för blodtryck [113]



13.3.4 Glukos, prediabetes och diabetes

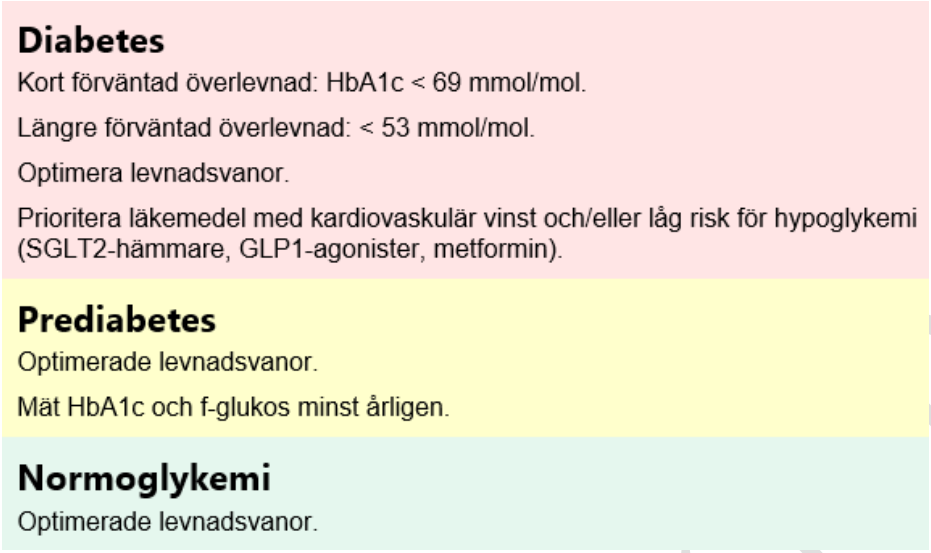
13.3.4.1 Definitioner och behandlingsmål

- Prediabetes: fP-glukos 6,1–6,9 mmol/L och/eller HbA1c 42–47 mmol/mol [114].
- Diabetes mellitus: fP-glukos ≥ 7,0 mmol/L och/eller HbA1c ≥ 48 mmol/mol.

Patienter ska följas avseende glukosmetabolism, särskilt vid känd prediabetes, diabetes eller behandling med TKI med känd glukometabol påverkan.
Vid konstaterad prediabetes eller diabetes ska strukturerad uppföljning och behandling initieras med inriktning på god glykemisk kontroll med minst årlig uppföljning [114].

Remiss

Figur 7. Behandlingsmål för diabetes [114]



13.3.4.2 Glukossänkande behandling

Åtgärder ska individualiseras med fokus på att minska mikro- och makrovaskulär samt kardiovaskulär risk och omfatta:

- Levnadsvaneåtgärder med kost, fysisk aktivitet och viktreduktion.
- Farmakologisk behandling, ofta med glukossänkande läkemedel med dokumenterad kardiovaskulär nytta (SGLT2-hämmare eller GLP1-agonister) vid förhöjd kardiovaskulär risk eller etablerad kardiovaskulär sjukdom.

Samordning mellan hematologi, primärvård och vid behov endokrinologi rekommenderas.

13.3.5 Antitrombotisk behandling

13.3.5.1 Indikation

Trombocythämmande behandling rekommenderas inte hos patienter utan aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom. Vid etablerad aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom bör antitrombotisk behandling vanligen ges, med beaktande av trombocytopeni, blödningsrisk och övriga hematologiska kontraindikationer.

Remissversion

13.3.5.2 Val av trombocythämmare

- Vid kronisk aterosklerotisk kärlsjukdom är acetylsalicylsyra (75 mg x 1) vanligen förstahandsval.
- Klopidogrel (75 mg x 1) är ett alternativ när acetylsalicylsyra inte är lämpligt.

13.3.6 Uppföljning av preventiv behandling

Kardiovaskulär preventiv behandling ska följas upp regelbundet och utvärderas med avseende på måluppfyllelse, tolerabilitet och biverkningar.

13.4 Kardiovaskulär uppföljning under TKI-behandling

13.4.1 Blodfetter och glukos

Blodlipider och glukosmetabolism ska följas regelbundet under TKI-behandling, med särskild uppmärksamhet vid behandling med preparat med känd metabol påverkan. Prover ska tas före behandlingsstart, vid 6 och 12 månader och därefter årligen (se tabell 13.1 och referenser [4, 107]). Avvikelser ska handläggas enligt patientens kardiovaskulära riskklass och gällande riktlinjer för prevention. Vid samtidig diabetes eller prediabetes ska god metabol kontroll eftersträvas för att minska risken för både mikro- och makrovaskulära komplikationer.

13.4.2 Blodtryck och klinisk kardiovaskulär status

Samtliga patienter ska följas avseende utveckling av hypertoni och kliniska symtom förenliga med hjärt- och kärlsjukdom. Blodtryck ska monitoreras regelbundet och vid hypertoni behandlas till < 130/80 mmHg (se tabell 13.1 och referenser [4, 107]). Symtom såsom bröstsmärta, tryck över bröstet, andfåddhet, nedsatt fysisk kapacitet eller claudicatio ska aktivt efterfrågas. Vid nytillkomna eller progredierande symtom rekommenderas bedömning tillsammans med läkare med kardiovaskulär kompetens.

13.4.3 EKG och QTc-tid

Andra generations TKI såsom dasatinib, nilotinib och bosutinib bör användas med försiktighet hos patienter med känd QTc-förlängning, elektrolytrubbningar, hjärtsvikt, nyligen genomgången ischemisk hjärtsjukdom, långt QT-syndrom (LQTS) eller samtidig behandling med QTc-förlängande läkemedel. EKG bör tas före behandlingsstart och därefter enligt det

Remissversion

preparatspecifika schemat i tabell 13.1, med förnyad kontroll två veckor efter dosökning. QT-tiden bör korrigeras enligt Fridericias formel (QTcF) [107].

Kalium och magnesium bör kontrolleras före behandlingsstart och i samband med EKG-kontrollerna, och hypokalemi respektive hypomagnesemi bör korrigeras innan QTc-förlängande TKI sätts in.

Vid QTcF 480–500 ms bör reversibla orsaker korrigeras och EKG kontrolleras varje vecka. Vid QTcF ≥500 ms ska den QTc-förlängande cancerbehandlingen tillfälligt avbrytas, reversibla orsaker korrigeras och EKG kontrolleras dagligen tills QTcF-förlängningen gått tillbaka. Vid torsade de pointes eller annan ihållande ventrikulär takyarytmi ska den QTc-förlängande cancerbehandlingen sättas ut [107].

13.4.4 Ekokardiografi

Ekokardiografi bör utföras vid klinisk misstanke om hjärtsvikt eller pulmonell hypertension. Ekokardiografi kan även utföras före eller under TKI-behandling vid klinisk indikation (se tabell 13.1).

Pulmonell hypertension och pleurautgjutning är kända biverkningar av dasatinib. I femårsuppföljningen av DASISION rapporterades pulmonell hypertension, i huvudsak diagnostiserad med ekokardiografi, hos 5 % av patienterna som behandlades med dasatinib jämfört med 0,4 % med imatinib [37]. Hemodynamiskt verifierad pulmonell arteriell hypertension (PAH) är betydligt ovanligare men potentiellt allvarlig och kan kvarstå efter utsättning [119]. Vid nytillkommen eller oförklarad dyspné, nedsatt fysisk kapacitet, synkope eller perifera ödem bör pulmonell hypertension övervägas och ekokardiografi utföras med särskild bedömning av tecken till pulmonell hypertension [119].

13.4.5 Riskanpassad uppföljningsfrekvens

Uppföljningens intensitet ska anpassas efter patientens kardiovaskulära riskprofil och vald TKI [4, 107].

- Mycket hög kardiovaskulär risk eller behandling med högrisk-TKI: tätare kontroller under det första behandlingsåret, därefter minst årligen.
- Låg–måttlig risk: regelbunden årlig kardiovaskulär uppföljning.

Remissversion

13.4.6 Multidisciplinär handläggning

Vid utveckling av kardiovaskulära biverkningar eller snabb riskfaktorprogress rekommenderas multidisciplinär konferens mellan hematolog, läkare med kardiovaskulär kompetens och vid behov annan relevant specialist. Syftet är att optimera balansen mellan effektiv KML-behandling och långsiktig kardiovaskulär säkerhet.

Samtliga patienter med KML ska riskbedömas vid diagnos enligt ovan för kardiovaskulära riskfaktorer: lipider, blodtryck, glukosintolerans/diabetes, njurfunktion, rökning, övriga levnadsvanor, övervikt/obesitas samt förekomst av kardiovaskulära sjukdomar. Nedanstående tabell avser behov av ytterligare monitorering vid specifik läkemedelsbehandling.

Tabell 13.1. Rekommenderad kardiovaskulär och metabol monitorering vid behandling med TKI, modifierat från European LeukemiaNet (ELN) 2025 [4] och ESC Guidelines on Cardio-Oncology 2022 [107].

	Imatinib	Bosutinib	Dasatinib	Nilotinib	Ponatinib	Asciminib
Behandlingsstart						
Kardio-vaskulär anamnes	x	x	x	x	x	x
Blodtryck	x	x	x	x	x	x
Fasteblod-glukos, HbA1c	x	x	x	x	x	x*
Lipidstatus**	x	x	x	x	x	x*
Njurfunktion (kreatinin/ eGFR)	x	x	x	x	x	x
EKG	x	x	x	x†	x†	x
UKG	Klinisk indikation	Klinisk indikation	x	Klinisk indikation	Klinisk indikation	Klinisk indikation
6- och 12-månadskontroll, därefter årligen						
Kardio-vaskulär anamnes	x	x	x	x	x	x
Blodtryck	x	x	x	x	x	x
Fasteblod-glukos, HbA1c	-	-	x	x	x	x*

Remissversion

	Imatinib	Bosutinib	Dasatinib	Nilotinib	Ponatinib	Asciminib
Lipidstatus	-	-	x	x	x	x*
Njurfunktion (kreatinin/ eGFR)	x	x	x	x	x	x
EKG	Klinisk indikation	Klinisk indikation	Klinisk indikation †	x†	Klinisk indikation†	x
UKG	Klinisk indikation	Klinisk indikation	Klinisk indikation ‡	Klinisk indikation	Klinisk indikation‡	Klinisk indikation

Klinisk indikation: Utförs vid symtom eller särskild klinisk misstanke.

x = Rekommenderas rutinmässigt.

– = Ej rutinmässigt rekommenderat.

* För asciminib är långtidsdata avseende metabol och kardiovaskulär påverkan fortfarande begränsade. Rutinkontroller av glukos och lipider rekommenderas därför av försiktighetsskäl tills mer evidens föreligger. Modifierat från [4, 107].

** LDL-kolesterol, non-HDL-kolesterol och triglycerider.

† EKG – läkemedelsspecifik uppföljning:

- Dasatinib Baslinje-EKG, därefter EKG efter 2veckor, vid 6 och 12 månader och sedan årligen (ökad risk för QTc-förlängning och arteriella händelser).
- Nilotinib: Baslinje-EKG, därefter EKG efter 2veckor, vid 6 och 12 månader och sedan årligen (ökad risk för QTc-förlängning och arteriella händelser).
- Ponatinib: Baslinje-EKG, efter 2 veckor, därefter minst årligen. Överväg tätare kontroller vid hög eller mycket hög kardiovaskulär risk.
- Övriga TKI: EKG på klinisk indikation.

UKG, ultraljudskardiografi. Klinisk indikation: Nytillkommen eller oförklarad dyspné, tecken på hjärtsvikt, misstänkt pulmonell hypertension (särskilt vid dasatinib), nytillkommet blåsljud, eller andra tecken på strukturell hjärtsjukdom

‡ Förstärkt uppföljning: Dasatinib och ponatinib: Överväg årlig UKG även utan symtom hos patienter med hög eller mycket hög kardiovaskulär risk eller vid långvarig behandling (>2 år), med särskilt fokus på tecken till pulmonell hypertension (dasatinib) respektive vänsterkammarfunktion och vaskulär påverkan (ponatinib).

Anmärkning: Vid hög eller mycket hög kardiovaskulär risk bör val av TKI och uppföljningsstrategi ske i samråd mellan hematolog och läkare med kompetens inom kardiovaskulär sjukdom, med förstärkt kardiovaskulär monitorering, särskilt vid behandling med TKI associerade med ökad risk för arterio-ocklusiva händelser (t.ex. nilotinib, ponatinib).

Remissversion

KAPITEL 14

Kronisk fas – andra linjens behandling och senare inklusive uppföljning

Remissversion

Sammanfattande rekommendationer

- Behandlingssvikt på TKI-behandling föreligger om tidsrelaterade molekylära behandlingsmål inte uppnås, vid förlust av tidigare uppnådd molekylär respons och vid oacceptabelt låg tolerabilitet för given TKI.
- Vid varning men tydligt sjunkande *BCR::ABL1* nivåer under första linjens behandling kan 6-månaders utvärdering inväntas.
- Vid TKI intolerans och samtidigt optimalt behandlingssvar rekommenderas dosreduktion före behandlingsbyte.
- Före byte till nästa linjes TKI-behandling pga. behandlingssvikt bör *BCR::ABL1* mutationsanalys utföras för att påvisa eventuella mutationer i *BCR::ABL1* (++++).
- Vid *BCR::ABL1* > 1 % bör förnyad benmärgsundersökning inklusive cytogenetisk undersökning utföras (++++).
- Valet av andra och tredje linjens TKI-behandling bör styras av eventuella mutationer i *BCR::ABL1*, de olika preparatens biverkningsprofil och patientens övriga sjukdomar (++++).
- Behandlingssvaret på andra linjens behandling bör följas minst vid 3, 6 och 12 månader enligt rekommendationerna i tabell 10.5.a.
- Vid behandlingsvikt på andra linjens TKI behandling bör allo-SCT övervägas om patienten är i transplanterbar ålder.
- Vid påvisad T315I-mutation är ponatinib (Iclusig) det enda godkända TKI-preparat med dokumenterad effekt. Förekomst av T315I-mutation utgör dock skäl att starkt överväga allo-SCT för patienter i transplanterbar ålder (++++).

14.1 Bakgrund

Behandlingssvikt på första linjens TKI (enligt definition i tabell 10.5.b) ska leda till skyndsamma åtgärder, med analys av eventuella mutationer i *BCR::ABL1*och byte av behandling. Valet av andra linjens TKI bör styras av resultat av mutationsanalys och patientens övriga sjukdomsbild. Dessa patienter bör diskuteras med KML-inriktad kollega avseende vidare behandlingsstrategi.

Vid ”varning” enligt definierade behandlingsmål kan behandlingsbyte övervägas, beroende på patientrelaterade faktorer såsom ålder, och tolerans för behandling. Om målsättningen är att på sikt kunna genomföra stopp av TKI-behandling bör detta tas med i övervägandet.

Vid intolerans på första linjens TKI, dvs. vid biverkningar som inte går att hantera eller acceptera, kan byte till andra linjens behandling vara nödvändig. Val av TKI bör här individualiseras med hänsyn till tidigare biverkningar och eventuell samsjuklighet.

14.2 Utredning vid behandlingssvikt

Vid behandlingssvikt bör vidare utredning avseende förekomst av *BCR::ABL1* mutationer övervägas. Vid *BCR::ABL1* > 1 % eller annan misstanke om sjukdomsprogress bör man därutöver utföra benmärgsundersökning inklusive cytogenetik för att utesluta klonal evolution och blastökning. Även NGS kan vara av värde i dessa fall. Se Kapitel 7 Diagnostik.

14.3 Förekomst av mutationer i *BCR::ABL1*

Vid svikt på första linjens behandling kan mutationer i *BCR::ABL1* påvisas i cirka en tredjedel av fallen [120]. Cirka ett hundratal olika mutationer som leder till resistens mot ett-eller flera TKI-preparat har påvisats (för detaljer, se tabell 14.2 nedan).

Mutationsanalys bör utföras inför TKI-byte på grund av varning eller behandlingssvikt eller vid uteblivet behandlingssvar under 3–6 månaders behandling med andra eller senare linjers behandling. *BCR::ABL1* nivå bör då ligga > 0,1 % för att kunna detektera mutationer. Rutinmässig testning för mutationer vid diagnos rekommenderas inte vid KML i kronisk fas [19]. Se även Bilaga 4 för detaljerade rekommendationer gällande resistensmutationsscreening.

Remissversion

En specifik mutation, den så kallade ”gatekeeper”-mutationen T315I, medför resistens mot alla registrerade TKI-preparat förutom ponatinib och möjligen asciminib i högdos), och detta motiverar särskild handläggning (se avsnitt 15.2.1). I ovanliga fall kan så kallade “Sammansatta mutationer” (Compound mutations) uppstå, dvs en kombination av mutationer på samma *BCR::ABL1* molekyl, som sannolikt innebär resistens mot tredje generationens TKI [19].

De mycket ovanliga transkripttyperna e13a3 och e14a3 (< 1 % av KML) har i prekliniska studier visat sig innebära en primär resistens mot asciminib vilket beror på en avsaknad av ABL exon 2 som behövs för den allosteriska hämningen som asciminib kräver [121].

I Bilaga 2 listas svenska laboratorier som utför mutationsanalys av *BCR::ABL1*och även vilken metodik de använder. Analysen utförs på perifert blod.

Tabell 14.2. Val av tyrosinkinashämmare vid uppkomst av resistensmutationer

Detekterad mutation	TKI med visad biologisk effekt
M244V	Nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib
G250E	Nilotinib, ponatinib, asciminib
Y253H	Dasatinib, bosutinib, ponatinib, asciminib
E255V/K	Dasatinib, ponatinib, asciminib
V299L	Nilotinib, ponatinib, asciminib
T315I	Ponatinib, asciminib (ej godkänd för denna indikation)
T315A	Nilotinib, ponatinib, bosutinib, asciminib
F317L	Nilotinib, ponatinib, asciminib
F317V/I/C	Nilotinib, ponatinib, bosutinib, asciminib
F359V/I	Dasatinib, bosutinib ponatinib
F359C	Dasatinib, bosutinib
A337T/V, L340Q, A344P, A433D, G463D/S, P465S/Q, V68F, F497L, I502L/N, V506L/M [1]	Imatinib, dasatinib bosutinib, nilotinib, ponatinib (ATP bindande TKI)

[1] Mutationer i eller nära myristoyl fickan som medför resistens mot STAMP inhibitor Asciminib

Remissversion

14.3.1 Handläggning vid fynd av mutation T315I i *BCR::ABL1*

Vid påvisad T315I-mutation i *BCR::ABL1* oavsett mutationsfrekvens ska behandling med imatinib, nilotinib, dasatinib eller bosutinib avslutas, då det finns risk för selektiv expansion av den klon som härbärgerar T315I-mutationen. Den enda TKI som har formellt godkännande för behandling av patienter med denna mutation är ponatinib (++++). I OPTIC studien har totalt 67 patienter med T315I mutation behandlats i 3 kohorter med 45 mg, 30 mg och 15 mg. MR3 (BCR::ABL1 < 1 %) efter 1 år uppnåddes i 60 %, 25 % och 10,5 % varför en initial dos av 45 mg Ponatinib rekommenderas även om senare dosjusteringar kan behövas (Cortes et al). Även asciminib i högre dos (200 mg x 2) har uppvisat lovande klinisk effekt men är inte godkänd med denna indikation i Sverige [75]. Om patienten är i ålder och skick för att kunna genomgå allo-SCT bör detta behandlingsalternativ övervägas (se Kapitel 17 Allogen stamcellstransplantation vid KML). Fram till allo-SCT kan ponatinib-behandling ges.

14.4 Val av behandling när behandlingsmål inte uppnåtts på första linjens TKI

Vid behandlingssvikt/resistens efter fulldos imatinib som primärterapi kan ibland *BCR::ABL1*-mutation påvisas – se behandlingsråd i avsnitt 15.2.1. Kan mutation ej påvisas är byte till valfri andra generationens TKI att rekommendera. Dessa preparat förefaller väsentligen likvärdiga i andra linjen, även om direkt jämförande studier mellan preparaten saknas. Valet mellan dasatinib, nilotinib och bosutinib bör styras främst av patientrelaterade faktorer såsom medsjuklighet, riskfaktorer och ålder samt tidigare uppvisade biverkningar. Ett förslag till riskfaktormonitorering med kardiovaskulär anamnes, utredning och uppföljning vid behandling med olika TKI ges i Kapitel 13 Kardiovaskulär riskvärdering och uppföljning.

Vid behandlingssvikt/resistens efter fulldos av andra generationens TKI som primärterapi, är byte till imatinib sällan effektivt. Inte heller har byte till ett annat andra generations TKI-preparat visats ge övertygande svar. [122]. I stället förordas här byte till ponatinib, tredje generationens TKI. Lämplig startdos har diskuterats, men data talar för 45 mg dagligen initialt med dosminskning vid tecken på behandlingssvar [68].

Remissversion

Vid behandlingssvikt även på 2:a och senare linjers TKI har EMA/Läkemedelsverket nu även godkänt användning av asciminib. I ASCEMBL-studien sågs bättre CCyR och MMR samt fördelaktig biverkningsprofil för asciminib jämfört med bosutinib hos patienter med resistens eller intolerans mot åtminstone två tidigare TKI [123]..

14.5 Val av senare linjers TKI-behandling vid intolerans mot tidigare TKI

För patienter som uppvisar intolerans mot behandling med första linjens TKI bör man överväga att byta till annan TKI. Vid icke-hematologisk toxicitet är risken låg för korsintolerans, det vill säga att samma typ av biverkan uppstår igen av en ny TKI-behandling. Risken för korsintolerans är sannolikt något högre vid hematologiska biverkningar [124, 125]. Vid intolerans är det dock viktigt att väga in behandlingseffekten innan behandlingsbyte sker. Vid god effekt men intoleranssymtom bör man i första hand försöka sänka dosen i stället för att byta TKI. Det finns väl underbyggda studier på att lägre TKI-doser kan leda till bättre tolerans utan förlust av effekt [126, 127]. Dock bör man vara aktsam och vid dossänkning överväga tätare monitorering av behandlingssvaret. Samma överväganden som vid behandlingssvikt bör göras vad gäller patientens tidigare biverkningar och eventuella samsjuklighet. Samtliga godkända TKI-preparat är möjliga alternativ vid behov av att byta behandling på grund av intolerans, där hänsyn skall tas till symtomatologi, komorbiditet och gällande godkännanden för subvention (se diskussion i Kapitel 10).

Vid intolerans mot två tidigare TKI-behandlingar måste en noggrann utvärdering av symtomen göras och remissionsdjup samt långtidsmål vägas in i vidare behandlingsbeslut. Frikostig kontakt med regional KML-expertis rekommenderas.

14.6 Uppföljning av behandlingssvar under andra linjens TKI-behandling

14.6.1 Molekylärgenetisk och cytogenetisk monitorering

ELN gör i sina uppdaterade riktlinjer 2025 ingen skillnad på tidsrelaterade behandlingsmål vid genetisk utvärdering av första eller andra linjens TKI-behandling. De modifierade riktlinjerna är sammanfattade i tabell 10.5.b. Vi vill dock poängtera att det vid andra eller senare linjers behandling ofta inte är

Remissversion

motiverat med obligat cytogenetisk undersökning efter 3 månader, men att det kan finnas behov av tätare molekylär monitorering och cytogenetisk undersökning vid andra tidpunkter.

Vid svikt på nilotinib, dasatinib eller bosutinib efter imatinibresistens är sannolikheten liten att uppnå CCyR om inget cytogenetiskt svar föreligger inom 3 månader, se tabell 10.5.b . Man ska därför tidigt värdera svaret på andra linjens behandling och överväga allo-SCT för de patienter som inte svarar väl och även i övrigt är lämpliga för denna behandling [128].

Vid svikt på andra linjens TKI blir den fortsatta handläggningen mer komplex. För patienter i transplanterbar ålder måste alternativet allo-SCT noggrant övervägas, se Kapitel 17. Vi rekommenderar därför starkt att alla patienter i denna situation diskuteras med KML-ansvarig på regionklinik. Om svikt föreligger på andra eller senare linjers behandling bör *BCR::ABL1*-mutationsanalys upprepas och utgöra en del av underlaget för det fortsatta behandlingsvalet.

Remissversion

KAPITEL 15

Behandling av KML i blastkris (BC)

Sammanfattande rekommendationer

- Patienter i blastkris som bedöms aktuella för allo-SCT och har tillgång till stamcellsdonator och som uppnått en andra kronisk fas bör transplanteras utan fördröjning så snart denna uppnåtts.
- För patienter där man planerar allo-SCT rekommenderas ponatinib alternativt andra generationens TKI kombinerad med konventionell cytostatikabehandling enligt AML- eller ALL-protokoll.
- För patienter som ej är aktuella för allo-SCT rekommenderas mindre intensiv behandling enligt AML- eller ALL-protokoll i kombination med lämplig TKI.
- Mutationsanalys av *BCR::ABL1* bör utföras hos alla patienter för att välja optimal TKI-behandling.
- Patienter i blastkris bör diskuteras med regionalt KML-ansvarig kollega.

15.1 Bakgrund och utredning

Definitionerna av mer avancerade former av KML finns beskrivna i Kapitel 8. En minoritet, cirka 7 %, av KML-patienterna befinner sig redan vid diagnos i AP eller BC (enligt WHO 2016). Med tillgång till TKI-behandling är risken för transformation under behandling låg; i den senaste KML-registerrapporten var den kumulativa risken för övergång i AP/BC inom 24 månader från diagnos 4 % [1], vilket är överensstämmande med internationella data [129].

I 50–60 % av fallen är blasttransformationen myeloisk och i 20–30 % lymfatisk. Hos resterande är immunfenotypen blandad eller odifferentierad [8].

För utredning av patienter med misstänkt eller säkerställd BC hänvisas till Kapitel 7 Diagnostik. Förekomst av *BCR::ABL1* mutationer är vanligare vid BC varför mutationsanalys bör utföras hos alla patienter för att välja optimal TKI-behandling [2, 130].

Remissversion

15.2 Behandlingsrekommendation för BC

Generellt sett är denna fas av sjukdomen mycket svårbehandlad och bäst chans till långtidsöverlevnad har de patienter där man kunnat genomföra allo-SCT, vilket därför ska övervägas hos alla patienter med KML i BC [131, 132]. Transplantation bör göras utan fördröjning så snart en andra kronisk fas uppnåtts. Allo-SCT i behandlingsresistent blastkris rekommenderas inte. Transplantationsförfarandet och behandling med TKI efter transplantation diskuteras i Kapitel 17 Allogen stamcellstransplantation vid KML.

15.2.1 Patienter aktuella för allo SCT

Hos de patienter där man vill uppnå en andra kronisk fas (för rekommenderad remissionsgrad, se Kapitel 17 Allogen stamcellstransplantation vid KML) inför allo-SCT rekommenderas att TKI-behandlingen kombineras med konventionell cytostatikabehandling, enligt ALL- eller AML-protokoll. Valet av TKI styrs av samsjuklighet, tidigare behandling med TKI och resultaten från mutationsanalys. Om målet är bot och allo-SCT rekommenderas i första hand ponatinib, i syfte att snarast nå en andra kronisk fas om det inte föreligger några kontraindikationer i patient- eller sjukdomsfaktorer. När ponatinib ges i kombination med cytostatika bör man överväga dosreduktion pga. risk för ökad toxicitet pga. läkemedelsinteraktioner [133].

Vid myeloid BC finns även data från mindre, retrospektiva och fas 2-studier som påvisat effekt av hypometylerande behandling (HMA) i kombination med TKI och BCL-2 hämmare [134-137]. I dessa studier sågs långtidsöverlevnad främst bland de patienter där allo SCT genomförts och HMA i kombination med TKI kan, liksom vid de novo AML, övervägas som ett alternativ till patienter som anses för sköra för att tåla konventionell cytostatikabehandling.

Vid lymfatisk blastkris är det angeläget att ge CNS-profylax [138]. Förekommer CNS-sjukdom bör den behandlas som vid de novo akut leukemi (se de nationella vårdprogrammen för ALL och AML). Av godkända TKI preparat har endast [139] dasatinib rapporterats kunna passera över till likvor i känd terapeutisk koncentration och kan möjligen ha förebyggande eller behandlande effekt vid CNS-leukemi [140-142].

I de ovanliga fallen där blastkris endast definieras genom förekomst av små lymfoblastkloner kan behandling med åtminstone 2GTKI prövas vid blastfrekvens ≤ 5 %. I dessa fall rekommenderas uppföljning med MRD i benmärg. Vid > 5 % lymfoblaster i blod eller benmärg bedöms däremot risken för sjukdomsprogression hög och allo-SCT enligt ovan rekommenderas [Jane

Remissversion

Apperley, personlig kommunikation mars 2026], [17].Vid resistens mot tredje generationens TKI i kombination med cytostatikabehandling kan kombinationsbehandling med asciminib och ponatinib övervägas som brygga till allo-SCT, särskilt vid förekomst av så kallade "compound" mutationer i *BCR::ABL1* [143].

15.2.2 Patienter ej aktuella för allo-SCT

Patienter som inte är aktuella för allo-SCT bör behandlas med mindre intensiv cytostatika enligt vårdprogram för ALL respektive AML i kombination med TKI, fram till progress av sjukdomen. Patienter som bedöms för sköra för någon typ av cytostatika kan erbjudas behandling med enbart TKI. I en risk–nytta-bedömning faller TKI väl ut hos denna patientgrupp mot bakgrund av deras effekt och biverkningsprofil.

Remissversion

KAPITEL 16

Konception, graviditet och amning

Sammanfattande rekommendationer

- TKI-preparat ska undvikas under graviditetens första fyra månader.
- Behandling med alfa-interferon kan övervägas under graviditet.
- Regionalt ansvarig KML-specialist och specialistmödravården bör kopplas in vid planerad eller konstaterad graviditet hos KML-patient, samt när KML-diagnos ställs under pågående graviditet.
- Monitorering av *BCR::ABL1* sker månatligen i samband med graviditet.

Alla TKI-preparat är embryotoxiska och teratogena och ska därför inte användas under graviditet mer än i specifika situationer, se nedan [144].

16.1 Icke-planerad graviditet hos TKI-behandlad patient

Om en kvinna med känd KML-sjukdom blir gravid ska TKI-behandling omedelbart avbrytas, tidigt ultraljud utföras för att fastställa graviditetsvecka och kontakt etableras med specialistmödravården. Beroende på typ av TKI och graviditetsvecka kan en diskussion om att avbryta graviditeten bli nödvändig. Andra behandlingsalternativ än TKI ska övervägas och dessa är till stor del beroende av det behandlingssvar patienten uppnått på sin behandling. Så länge patienten är i MMR (BCR::ABL1 ≤ 0,1 %) kan man avvakta utan behandling men med provtagning för BCR::ABL månatligen.

Om BCR::ABL1 stiger upp mot 1 % bör man sätta in behandling med interferon i form av peginterferon alfa-2a 135 ug/vecka; högre dos kan behövas [145]. Interferon kan ge biverkningar i form av feber och sjukdomskänsla som dock tenderar att försvinna efter en tids behandling. Myalgi, leverpåverkan, trötthet och depression är inte heller ovanligt (se vidare i Fass). Tidigare farhågor om att PEG-delen i pegylerat interferon skulle vara toxiskt för fostret har inte kunnat verifieras [146, 147].

Remissversion

Vid otillräcklig behandlingsrespons (fortsatt stigande BCR::ABL1-nivå över 1 %) eller påtaglig intolerans mot interferon kan insättande av imatinib eller nilotinib (i sedvanlig dos) övervägas efter graviditetsvecka 16, då organutveckling hos fostret och placenta är klara [4]. Andra TKI-preparat ska dock inte ges i denna situation [4]. Imatinib eller nilotinib kan ges ensamt eller i kombination med interferon. Monitorering av BCR::ABL rekommenderas månatligen.

16.2 Planerad graviditet hos känd TKI-behandlad KML-patient

Vid planerad graviditet hos en kvinna med KML bör hon optimalt ha uppnått djupt, stabilt molekylärt svar (*BCR::ABL1* ≤ 0,1 % med varaktighet 18–24 månader) innan TKI-preparatet sättes ut och försök till konception görs [4]. Efter utsättning av TKI bör *BCR::ABL1* och blodstatus följas månatligen.

En konstaterad graviditet bör skötas som en riskgraviditet inom specialistmödravården i samarbete med regionalt ansvarig KML-specialist. Om *BCR::ABL1* stiger upp mot 1 % bör behandling med interferon startas, se ovan.

Under den fortsatta graviditeten efter graviditetsvecka 16 kan imatinib, nilotinib eller interferon väljas utifrån respons, tolerans och patientens önskemål, med målsättning att hålla *BCR::ABL1* < 1 % fram till partus [4]. Imatinib eller nilotinib kan vid behov ges i kombination med interferon.

Om en kvinna inte blir gravid inom 3–4 månader efter TKI-utsättning och *BCR::ABL1* stiger till > 0,1 % bör TKI-preparat återinsättas och DMR återuppnås före ett nytt konceptionsförsök. En väl informerad patient med regelbunden menstruationscykel och god kännedom om denna, kan försöka bli gravid under pågående TKI-behandling för att sedan vid datum för nästa förväntade menstruation avbryta TKI och samtidigt göra täta graviditetstest. Om graviditet uppnåtts återstartas ej TKI [148]. Därefter handläggs graviditeten enligt riktlinjerna ovan med remiss till specialistmödravården för datering av graviditeten. Om kvinnan får menstruationsblödning återstartas TKI. Under denna tid i väntan på graviditet rekommenderas månatlig kontroll av *BCR::ABL1*. Denna metod kräver väl informerad och motiverad patient och partner.

I vissa fall kan ett alternativ för att minimera tid utan behandling vara äggskörd och provrörsbefruktning. Äggskörd kan göras under pågående TKI. Vissa

Remissversion

rapporter om försämrat utbyte vid äggskörd under pågående TKI kan tala för att TKI-uppehåll kan behövas inför skörd.

16.3 KML-diagnos under graviditet

Handläggningen är beroende av när under graviditeten diagnosen ställs, sjukdomens svårighetsgrad och kvinnans (och hennes partners) situation och önskemål. Ultraljud för datering av graviditet bör göras omgående vid diagnos. I tidig graviditet används interferon, se ovan. Vid påtaglig leukocytos, kan under tidig graviditet leukaferes övervägas. Efter graviditetsvecka 16 kan behandling med imatinib eller nilotinib startas [4].

Vid höga LPK kan hydroxyurea eventuellt användas efter graviditetsvecka 16 [149]. Liksom vid övriga cancerformer och graviditetsvecka cirka 16–36 är cytotstatikabehandling under pågående graviditet att föredra för barnet framför prematur förlossning. Se vidare i RCC:s stöddokument Cancer under graviditet.

16.4 Amning

TKI-preparat passerar över i bröstmjölk och ska därför inte ges till kvinnor som ammar. Likaså finns ingen dokumentation om att -interferon är säkert vid amning, så rekommendationen till kvinnan blir att avstå amning eller möjligen tillåta amning under kortare behandlingsfri tid under fortsatt tät monitorering av *BCR::ABL1*. För ytterligare information om amning, se RCC:s stöddokument Cancer under graviditet.

16.5 Män

Det finns ingen påvisad ökad risk för missbildningar om fadern vid konceptionstillfället behandlas med imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib eller ponatinib [4, 150, 151]. Således behöver man inte göra uppehåll med behandling med något av dessa läkemedel hos män som önskar bli fäder .Motsvarande data finns ännu inte för män som behandlas med asciminib och därför måste uppehåll med detta preparat göras vid försök till konception. En wash-out-period på minst 8 veckor bör då föregå konceptionsförsöken. Man kan också överväga att byta till annan TKI, förutsatt att mannen i fråga inte tidigare uppvisat intolerans mot eller behandlingssvikt på detta preparat.

Remissversion

KAPITEL 17

Allogen stamcellstransplantation vid KML

Sammanfattande rekommendationer

- Indikation för allo-SCT föreligger vid:
  - KML i blastkris vid diagnos eller progress under TKI behandling, efter uppnådd andra kronisk fas.
  - Behandlingssvikt under tredje generationens TKI.
  - Detektion av T315I-mutationen.
  - Högrisk KML vid diagnos och svikt på andra generationens TKI.
  - Intolerans för alla tillgängliga TKI och där dosreduktion inte har varit framgångsrikt.
- Samtliga patienter som uppfyller indikation för allo-SCT i kronisk fas bör diskuteras inom svenska KML-gruppen.
- Allo-SCT i blastkris rekommenderas inte, en andra kronisk fas bör uppnås före allo-SCT.

Remissversion

17.1 Bakgrund

Allo-SCT är en potentiellt botande behandling vid KML som i dag används vid blastkris eller TKI-svikt i kronisk fas. Faktorer som påverkar transplantationsresultat har undersökts i ett flertal retrospektiva studier. Bästa resultat uppnås vid allo-SCT i första kroniska fas (CP1), hög Karnofsky performance index och hos yngre patienter. Allo-SCT i okontrollerad blastkris rekommenderas inte. Antal TKI före allo-SCT eller typ av TKI verkar inte ha någon betydelse [132, 152]. I en sammanställning från EBMT-registret på patienter med KML som har genomgått allo-SCT i CP1 eller 2 under perioden 2006–2016 rapporterades en 5-årsöverlevnad på 65 % men även en NRM på 21 % [132].

I en genomgång av transplanterade patienter i Sverige under 2002–2017 ses en 5-årsöverlevnad på 96 % och 70,1 % vid transplantation i CP1 eller respektive ≥ 2 CP och en låg NRM på 11,6 % [131]. Livskvaliteten hos långtidsöverlevande patienter efter allo-SCT för KML har rapporterats vara jämförbar med den hos patienter med pågående TKI-behandling [153].

17.2 Indikationer för allo-SCT

17.2.1 Blastkris

Blastkris vid diagnos och särskilt progression till blastkris (BC) under pågående TKI-behandling innebär en utomordentligt dålig prognos och medför i allmänhet kort behandlingssvar på TKI eller cytostatika. Donatorsökning bör startas omedelbart om patienten kan tänkas bli aktuell för transplantation. Allo-SCT har en botande potential om den kan genomföras med patienten i gott skick och sjukdomen under kontroll [154]. Därför bör man ge AML- eller ALL-behandling samt TKI före allo-SCT med syfte att uppnå en andra kronisk fas, se Kapitel 15 Behandling av KML i blastkris. Allo-SCT i okontrollerad BC rekommenderas generellt inte [152]. Om patienten i BC uppnår en andra kronisk fas är resultaten vid myeloablativ allo-SCT bättre. Det japanska registret rapporterade en 3-årsöverlevnad på 59 % för patienter som transplanterades i AP eller andra kronisk fas [155, 156]. Vid extramedullär eller CNS-manifestation kan strålbehandling inom eller utöver konditioneringsregim bli aktuell eftersom TKI-effekten i dessa situationer är mycket begränsad.

17.2.2 Kronisk fas: svikt på TKI-behandling

Allo-SCT i kronisk fas KML utförs för att förhindra progress till avancerad sjukdom. Behandlingssvikt definieras med hjälp av nyligen uppdaterade responskriterier enligt 10.5.b. Det har dock blivit tydligt att även patienter med långsamt svar som inte uppfyller responskriterier i tid uppnår en mycket god överlevnad, se kapitel 10. Däremot sjunker totalöverlevnaden betydligt vid *BCR::ABL1* > 10 % vid 12 månader till 55 % (Lauseker et al).

Vi rekommenderar därför att patienter med svikt enligt responskriterier på andra generationens TKI genomgår HLA-typning och diskuteras med regional KML-ansvarig läkare. Vid svar efter TKI-byte och/eller långsamt sjunkande *BCR:ABL1* till nivå < 10 % vid 12 månader på senaste TKI kan man överväga att avvakta med allo-SCT. I övervägandet ingår patientrelaterade faktorer som ålder, komorbiditet, TKI-biverkningar och procedurrelaterade faktorer.

Remissversion

Patienter med KML i kronisk fas som inte uppvisar något svar på tredje generationens TKI-behandling, dvs. uppfyller kriterier för resistens vid 6 respektive 12 månader med *BCR::ABL1* > 10 % är däremot kandidater för allo-SCT i CP1.

17.2.3 Kronisk fas: högrisk sjukdom

Patienter med KML i kronisk fas som uppvisar högriskfaktorer vid diagnos, se Kapitel 8 Kategorisering i sjukdomsfaser samt riskvärdering i kronisk fas, har ökad risk för behandlingsresistens, utveckling av *BCR::ABL1* mutationer och sjukdomsprogression. Högriskfaktorer lyftes även fram i samband med att accelererad fas togs bort i senaste uppdatering av WHO-klassifikationen [157]. Vissa riskfaktorer som komplex karyotyp, MECOM rearrangemang, i(17)(q10), -7, del7q och/eller med >1 ytterligare cytogenetisk avvikelse samt blastökning >10 % vid diagnos utgör en relativ allo-SCT indikation i sig och allo-SCT bör övervägas initialt [4, 158]. Andra riskfaktorer som övriga kromosomavvikeler i den Ph+klonen eller små lymfoblastpopulationer behöver värderas beroende på behandlingssvaret [158]. Vid högrisk KML och svikt på andra generationens TKI föreligger indikation för allo-SCT men vid gynnsam respons på tredje generations TKI kan allo-SCT avstås efter individuell bedömning. Patienter med högrisk sjukdom bör diskuteras med regional KML ansvarig kollega.

17.2.4 Förekomst av T315I eller andra *BCR::ABL1* mutationer

Uppkomst av *BCR::ABL1* mutationer under TKI-behandling är vanligtvis förknippat med klinisk TKI-resistens. Handläggning diskuteras i Kapitel 15 Behandling av KML i blastkris. Om förnyat behandlingssvar kan uppnås efter byte till lämplig TKI enligt rekommendation innebär *BCR::ABL1* mutation ingen indikation för allo-SCT. Undantag är förekomst av T315I-mutationen som innebär ökad risk för sjukdomsprogression [128] och gör fortsatt TKI-behandling svår eftersom det enda godkända läkemedlet i denna situation, ponatinib, i fulldos, är associerat med allvarliga hjärt- och kärlkomplikationer. Förekomst av T315I-mutation innebär därför en transplantationsindikation och bör alltid föranleda kontakt med transplantationscentrum och evaluering för allo-SCT. Nyare studier har dock visat goda resultat för patienter med påvisad T315I-mutation under behandling med ponatinib i lägre dos av 30 mg respektive 15 mg, med betydlig lägre risk för allvarliga biverkningar (se Kapitel 11 Tyrosinkinashämmarbehandling vid KML) [159, 160]. Ökad överlevnad har visats för patienter med T315I-positiv KML i kronisk fas som har behandlas med ponatinib inom PACE-studien, jämfört med data på transplanterade

Remissversion

patienter från EBMT-registret under samma tid, med en total överlevnad efter 4 år på 84 % respektive 60,5 % [161] men långtidsdata saknas. Vid gynnsamt behandlingssvar av KML i kronisk fas under ponatinib i låg dos kan man därför överväga att avstå från allo-SCT efter noggrant övervägande av övriga patient- och procedurrelaterade faktorer.

Förekomst av ovanliga så kallade compound mutations, kombinerade mutationer i samma *BCR::ABL1*-allel som innebär resistens mot flera TKI är också en indikation för allo-SCT [4].

17.2.5 Kronisk fas: TKI-intolerans

Enstaka patienter som uppvisar intolerans för samtliga TKI kan bli aktuella för allo-SCT. I dessa fall kan ett adekvat behandlingssvar inte uppnås på grund av biverkningar trots adekvat dosreduktion. Se Kapitel 11 Tyrosinkinashämmar-behandling vid KML. Vid allo-SCT på grund av TKI-intolerans bör dock vägas in att även de läkemedel som är nödvändiga för SCT-proceduren kan vara behäftade med intoleransproblematik.

17.3 Sjukdomsbörda och utvärdering före allo-SCT

Vid lymfoid blastkris ska flödescytometrisk MRD-negativitet uppnås, men *BCR::ABL1*negativitet är inte nödvändig före allo-SCT.

Vid myeloid blastkris finns data som talar för att allo-SCT kan minska återfallsrisken hos patienter med flödescytometriskt påvisad MRD efter konsolideringsbehandling, men detta har ännu inte bekräftats i kontrollerade prospektiva studier. Att uppnå kronisk fas är därför det viktigaste terapimålet före allo-SCT. Patienter som är MRD-positiva före allo-SCT har större återfallsrisk än de som är MRD-negativa.

Vid kronisk fas saknas studier gällande vilken nivå *BCR::ABL1* som ska nås före allo-SCT. Detta är en individuell bedömning. Dock rekommenderas hematologisk remission.

I övrigt, se gällande AML- och ALL-vårdprogram.

Remissversion

17.3.1 Transplantationsöverväganden

För transplantationstekniska överväganden hänvisar vi till svenska BMT-gruppens riktlinjer och rutiner för val av donator, konditionering och GvHD-profylax. Nedan listas några KML-specifika referenser.

Historiskt har HLA-matchad syskondonator givit bättre utfall än mismatchdonatorer liksom att benmärg som stamcellskälla innebär en mindre risk för GvHD och rekommenderas vid CP-KML [162]. Inga direkt jämförande studier finns med modern transplantationsteknik. Vid den senaste retrospektiva genomgången från EBMT sågs ingen statistisk skillnad mellan mis-matchdonatorer och GvHD-profylax inkluderande post-alloSCT-Cyklofosfamid [152].

Den vid KML kraftfulla GvL-effekten efter allo-SCT (och efter DLI), tillsammans med den i CP låga sjukdomsaktiviteten gör att transplantation med reducerad konditionering (RIC) historiskt fungerat väl. Emellertid är det en sällsynt indikation i dag och därför bör konditionering noga diskuteras med transplantationscenter i förekommande fall.

Myeloablativ konditionering (MAC) rekommenderas till yngre patienter, speciellt de som transplanteras efter BC, medan RIC verkar vara att föredra till äldre patienter [163]. I en nylig sammanställning av Chalandon et al kan man läsa om olika studerade regimer inklusive treosulfan som alkylerare i stället för busulfan [158].

17.4 Monitorering efter SCT

Sammanfattande rekommendationer

- Patienter som genomgår allo-SCT på grund av KML i BC monitoreras enligt nationellt vårdprogram för AML eller ALL med både RT-PCR *BCR::ABL1* och för blastpopulation adekvat MRD analys.
- Patienter som genomgår allo-SCT på grund av KML i kronisk fas monitoreras med RT-qPCR för *BCR::ABL1* på perifert blod var 2:a–3:e månad under de första 2 åren och därefter var 6:e månad tills det gått 5 år [164].
- Då sena återfall förekommer bör monitorering fortsätta livslångt med intervallet 12–24 månader.
- Vid kvarvarande eller stigande *BCR::ABL1* nivåer utan pågående immunsuppression bör behandling med TKI övervägas.

Remissversion

- Vid MRD positivitet >0,01% oavsett markör hos tidigare MRD negativa patienter bör behandling med TKI återinsättas.
- Förnyad *BCR::ABL1* mutationsanalys rekommenderas vid stigande *BCR::ABL1* nivå > 0,1 % hos patienter med tidigare *BCR::ABL1* mutation.
- Patienter med mätbar sjukdom post-allo-SCT bör diskuteras med regionalt ansvarig KML representant.

Vid handläggning av patienter efter allo-SCT tas hänsyn till transplantationsindikation och vid blastkris även till remissionsstatus vid SCT, både avseende monitorering, nedtrappning av immunsuppression och profylaktiskt TKI behandling.

Handläggningen post allo-SCT bör diskuteras med regionalt KML-ansvarig kollega.

17.4.1 Monitorering efter allo-SCT

Donatoranslag verifieras med chimerismanalys i benmärg eller perifert blod enligt lokala rutiner.

Patienter som har transplanterats pga. blastkris följs enligt AML- respektive ALL-vårdprogram med RT-qPCR för BCR::ABL1 och adekvat MRD markör (LAIP eller IgH PCR) i benmärg samt månadsvis RT-qPCR *BCR::ABL1* i blod första året, varannan månad andra året. Sedan enl nedan. Undvik dubbel provtagning i blod och benmärg vid samma tidpunkt.

Patienter som transplanteras pga. KML i första kroniska fas monitoreras med RT-qPCR för *BCR::ABL1* på perifert blod var 2:a–3:e månad under de första 2 åren. Benmärgsprov är ej nödvändigt efter det att donatoranslag har dokumenterats med chimerismanalys.

Alla patienter bör från 3:e året monitoreras var 6:e månad tills det gått 5 år [164]. Då sena återfall förekommer bör monitorering fortsätta livslångt med intervallet 12–24 månader [164].

17.4.2 Mätbar sjukdom efter allo-SCT

Det är vanligt med låggradig MRD-positivitet tidigt efter transplantation, särskilt efter konditionering med reducerad intensitet (RIC). Graft versus leukemia effekten är erkänt stark vid KML och de flesta patienter med övergående MRD-positivitet efter transplantation klarar sig utan behandling

Remissversion

med TKI. Patienter med persisterande eller stigande MRD löper högre risk för återfall, varför en preemptiv behandling bör övervägas. För patienter transplanterade mot KML i första kroniska fas och en persisterande eller stigande MRD positivitet rekommenderas intervention vid *BCR::ABL1* ≥ 0,02 % detekterat vid 3 tillfällen med minst 4 veckors intervall, eller *BCR::ABL1* ≥ 0,05 % vid 2 tillfällen med minst 4 veckors intervall [164].

För patienter som har varit MRD negativa med återkomst av mätbar sjukdom rekommenderas intervention tidigare, åtminstone vid MRD > 0,01 % i analogi med vårdprogrammet för ALL [165].

Vid tidigare *BCR::ABL1* mutation bör förnyad mutationsanalys utföras vid stigande *BCR::ABL1* > 0,1 %. Förnyad cytogenetik kan övervägas vid stigande *BCR::ABL1* > 1 %, särskild under pågående TKI behandling.

17.5 Behandling efter allo-SCT

Sammanfattande rekommendationer

- Efter allo-SCT på grund av blastkris rekommenderas profylaktiskt TKI-behandling i 2 år. Lägre startdoser rekommenderas.
- Vid kvarvarande eller stigande *BCR::ABL1* efter allo-SCT i CP1 rekommenderas nedtrappning av immunsuppression och insättning av TKI behandling.
- Vid återkomst av MRD > 0,01 % hos tidigare MRD-negativ patient rekommenderas nedtrappning av immunsuppression och TKI-behandling.
- DLI rekommenderas vid lågaktiv sjukdom och otillräcklig effekt av TKI-behandling till patienter utan immunsuppression och utan GvHD, inte minst vid allo-SCT på grund av TKI-resistens.
- Samtliga patienter med mätbar sjukdom post-allo-SCT bör diskuteras med regionalt ansvarig KML kollega.

17.5.1 TKI-profylax efter allo-SCT

För patienter som har transplanterats pga. blastkris rekommenderas profylaktisk TKI behandling i 2 år med start efter märganslag. Helst väljer man det TKI preparat som har varit mest effektivt innan transplantation. Erfarenhetsmässigt och analogt med transplantation mot Ph+ ALL, så kan det vara svårt för patienter att tolerera fulldos TKI, men MRD negativitet behölls också med lägre doser. I denna situation kan insättning av lågdos TKI med

Remissversion

senare upptrappning behövas. Förslag på startdoser av profylaktisk TKI behandling: imatinib 400 mg, dasatinib 50 mg, bosutinib 200 mg, ponatinib 15 mg [164].

17.5.2 Behandling vid mätbar sjukdom

Samtliga patienter med mätbar sjukdom post allo-SCT bör diskuteras med regionalt ansvarig KML kollega.

Handläggning av mätbar sjukdom post allo-SCT är beroende av flertal faktorer som indikation för allo-SCT, *BCR::ABL1* nivå, kinetik, tid efter allo-SCT samt pågående behandling med TKI eller immunsuppression,

För patienter med kvarvarande eller stigande *BCR::ABL1* 3 månader efter allo-SCT i CP1 enligt avsnitt 17.4.2 rekommenderas i första hand nedtrappning av immunsuppression om möjligt samt insättning av TKI, helst i fulldos.

För patienter som har transplanterats i CP2 efterblastkris rekommenderas snabb nedtrappning av immunsuppressionen samt insättning av åtminstone andra generationens TKI i fulldos. Högre risk för GvHD får accepteras i dessa fall.

Vid mätbar sjukdom efter allo-SCT i CP2 måste man räkna med högproliferativa återfall som kräver tillägg av cytostatikabehandling enligt vårdprogrammen för AML respektive ALL.

Val av TKI vid mätbar sjukdom beror på olika faktorer som tidigare respons, biverkningar, förekomst av *BCR::ABL1* mutationer och komorbiditet. I regel krävs åtminstone andra generationens TKI i denna situation.

Vid låggradig MRD positivitet trots TKI behandling hos patienter utan GvHD tecken kan DLI övervägas, se 17.5.3

17.5.3 Behandling med donatorlymfocyter (DLI)

Rekommendation

- Profylaktisk DLI rekommenderas inte.

DLI har visats vara effektiv och relativ säker som återfallsbehandling efter allo-SCT hos en majoritet av patienter med KML i CP [166] men medför också risk för GvHD och ökad dödlighet jämfört med TKI [167]. Behandling med enbart

Remissversion

DLI rekommenderas därför inte standardmässigt men kan bli aktuell efter allo-SCT på grund av TKI-resistens eller kontraindikationer mot TKI [165].

Vid otillräcklig effekt av TKI-behandling kan tillägg av DLI övervägas. Riskfaktorer som har beskrivits är tid efter allo-SCT < 1 år, hög DLI-dos och tidigare eller pågående GvHD-aktivitet [167-169], och de skiljer sig inte från DLI-behandling i andra situationer. Avseende DLI-dosering, procedurfrågor och riskfaktorer hänvisas till dokument om DLI från svenska allo-gruppen på sfhem.se/riktlinjer.

Remissversion

KAPITEL 18

Understödjande vård

Rekommendationer:

- Tumörlyssyndrom (TLS) är mycket ovanligt vid KML men kan förekomma, särskild under initial behandling av AP eller BC, och förebyggande behandling med allopurinol kan övervägas vid uttalad leukocytos (högre än cirka 100 x 10^9/L).
- Infektionsprofylax rekommenderas inte rutinmässigt under behandling med enbart TKI.
- Understödjande behandling med tillväxtfaktorer såsom erytropoetin, G-CSF eller TPO-agonister rekommenderas vid mer långdragna cytopenier under TKI-behandling.
- Vid nytillkomna cytopenier under pågående TKI-behandling eller aggravering av bestående cytopenier bör annan genes eller sjukdomsprogression uteslutas innan understödjande behandling sätts in eller intensifieras.

18.1 Tumörlyssyndrom (TLS) – profylax

Tumörlyssyndrom (TLS) som beror på snabbt sönderfall av ett stort antal tumörceller är mycket ovanligt vid KML, men har beskrivits i enstaka fall vid AP eller BC. När hydroxyurea- eller TKI-behandling inleds hos patienter med uttaladleukocytos, dvs. leukocytantal högre än cirka 100 x 10^9/L, bör man dock påbörja behandling med allopurinol och låta denna fortgå tills antalet vita blodkroppar reducerats till under cirka 20 x 10^9/L.

18.2 Infektionsprofylax

Infektionsprofylax är inte motiverad vid behandling av KML med enbart TKI-preparat. Vid KML i AP eller BC, där kombinationsbehandling med cytostatika och TKI ges eller vid allo-SCT, bör infektionsprofylax ges enligt vårdprogrammen för akuta leukemier.

Remissversion

18.3 Behandling med tillväxtfaktorer

Behandling med TKI ger ofta upphov till anemi, neutropeni eller trombocytopeni. Under de första månaderna av behandlingen beror sannolikt dessa cytopenier på en eliminering av de sjuka Ph-positiva blodcellerna innan den normala blodbildningen har kommit i gång. TKI uppehåll bör undvikas. Vid nytillkommen cytopeni eller aggravering av cytopenier under pågående TKI-behandling bör annan genes eller sjukdomsprogression uteslutas innan understödjande behandling övervägs.

Vid mer långdragen anemi eller neutropeni kan understödjande behandling med erytropoetin respektive G-CSF vara motiverad för att kunna driva TKI-behandlingen på ett adekvat sätt trots cytopeni [170, 171]. Vid grad 3 eller 4 neutropeni (< 1,0 x 10^9/L) kan G-CSF ges för att öka neutrofilnivån till > 1,0 x 10^9/L. I de flesta fall räcker det med 2–3 doser per vecka [170, 172]. Erytropoetinbehandling kan vara indicerad vid symtomgivande eller transfusionskrävande anemi, där annan orsak till anemin än TKI-behandlingen har uteslutits [170, 171, 173]. Vid trombocytopeni under TKI behandling kan trombopoetinreceptoragonister användas för att driva behandling. Mest erfarenhet finns för eltrombopag i denna situation [174, 175].

Remissversion

KAPITEL 19

Omvårdnad och rehabilitering

19.1 Omvårdnad och rehabilitering

En viktig del av vårdens uppdrag är att patienten ska bli delaktig i sin egen vård och få information om sitt tillstånd, behandlingars biverkningar och rätten till en förnyad medicinsk bedömning. Även anhöriga och andra närstående till patienten bör i möjligast mån vara delaktiga (se patientlagen). Utöver teamet av läkare och sjuksköterskor är det nödvändigt att patienten vid behov har tillgång till hälsoprofessioner såsom fysioterapeut, kurator, dietist och arbetsterapeut.

Omvårdnad är en angelägenhet för hela vårdteamet och innebär generellt att patientens allmänmänskliga och personliga behov tillgodoses, och att individens egna resurser tillvaratas för att hen ska bevara eller återvinna optimal hälsa. Omvårdnad i cancervården innebär således alltid ett moment av rehabilitering. Se sidan Cancerrehabilitering på cancercentrum.se.

19.2 Kontaktsjuksköterska

Rekommendation

- Varje patient bör erbjudas en namngiven kontaktsjuksköterska. Detta bör dokumenteras i patientens journal.

Syftet med kontaktsjuksköterskas funktion är att förbättra informationen och kommunikationen mellan patient och vårdenhet, att skapa tillgänglighet, kontinuitet och trygghet samt att stärka patientens möjligheter till att vara delaktig i den egna vården (SoU 2009:11).

En nationell uppdragsbeskrivning finns för uppdraget. Läs mer om kontaktsjuksköterskans uppdrag och den nationella uppdragsbeskrivningen på sidan Kontaktsjuksköterska på cancercentrum.se.

Kontaktsjuksköterskans roll vid KML är särskilt viktigt under den första tiden fram tills gott behandlingssvar och god hantering av läkemedelsbiverkningar

Remissversion

har uppnåtts. Patienterna och anhöriga får information och det stöd de behöver på ett samordnat och riktat sätt.

19.3 Min vårdplan

Alla personer som får en cancerdiagnos har rätt till en individuell vårdplan. Genom att arbeta med Min vårdplan kan vårdpersonalen se till att patienten får kvalitetssäkrad information och möjlighet till stöd genom hela vårdprocessen.

De nationellt framtagna texterna innehåller information om sjukdomen, behandling, rehabilitering och egenvård. Läs mer på sidan Min vårdplan på cancercentrum.se.

För patienter som inte har e-legitimation finns den nationella patientinformationen för pappersutskrift på cancercentrum.se.

Min vårdplan i cancervården är en icke diagnosspecifik Min vårdplan som kan användas för alla patienter med cancer. Den behöver dock kompletteras med patientinformation gällande den specifika diagnosen, dess behandling och rehabilitering. Min vårdplan i cancervården finns digitalt via 1177.se. För patienter som inte har e-legitimation finns den nationella patientinformationen för pappersutskrift på cancercentrum.se.

Innehållet behöver uppdateras vid ändrade förhållanden för att möta individens aktuella behov av information och stöd. Det rekommenderas att använda formulären ”Hälsoskattning” och ”Vad är viktigt för mig?” som underlag för dialog med patienten kring vad Min vårdplan ska innehålla. Läs mer på sidan Arbeta med Min vårdplan på cancercentrum.se.

Arbetet för att upprätta Min Vårdplan 1177 KML pågår.

19.4 Personalresurser för psykosocialt stöd

Vid ett cancerbesked är ofta de psykologiska och sociala konsekvenserna lika stora som de fysiska för patienten och de närstående. Detta gäller också för KML även om prognosen för de flesta patienter med denna sjukdom är väldigt god. Vilken typ av psykosocialt stöd som behöver ges ska värderas och bedömas individuellt av det behandlande teamet. Läkare och sjuksköterskor ska kunna ge basalt psykosocialt stöd. Insatser utöver detta kan behöva ges av kurator. Varje avdelning eller mottagning som vårdar patienter med cancer ska i teamet ha en kurator eller sjuksköterska som är inriktad mot psykosocialt

Remissversion

arbete. Alla patienter ska få information om hur de kan kontakta kuratorn. Att stödja de närstående innebär att indirekt stödja patienten.

19.5 Aktiva överlämningar

Under patientens tid i cancervården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patienten och de närstående bör alla överlämningar vara ”aktiva”.

Aktiv överlämning innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt och skriftligt, med nästa instans. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans bekräftat att de tagit kontakt med patienten.

19.6 Cancerrehabilitering

Cancerrehabilitering syftar till att förebygga och reducera de fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna av en cancersjukdom och dess behandling. Insatserna ska ge patienten och de närstående stöd och förutsättningar att leva ett så bra liv som möjligt.

Behovet av rehabilitering ska bedömas återkommande och på ett strukturerat sätt av teamet som ansvarar för patientens cancervård. Utifrån identifierade behov ska grundläggande insatser sättas in och följas upp. Patienten ska återkommande få information om och stöd i grundläggande rehabilitering och egenvård. I patientens skriftliga vårdplan, Min vårdplan, ska information om cancerrehabilitering ingå, liksom egenvårdsråd motsvarande grundläggande nivå.

Om patienten behöver insatser på särskild eller avancerad nivå ska en rehabiliteringsplan upprättas och dokumenteras i patientens journal. Patienten bör erbjudas insatser från professioner med kompetens inom rehabilitering, exempelvis kurator, fysioterapeut, psykolog, arbetsterapeut och dietist.

Fördjupad information om cancerrehabilitering inklusive bedömning och insatser finns i det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering.

Till hjälp att bedöma patientens rehabiliteringsbehov finns bedömningsformuläret hälsoskattning som är ett självskattningsformulär som går att hitta här: Bedömning av rehabiliteringsbehov - Regionala cancercentrum i samverkan alt se bilaga. Hälsoskattningen innehåller ett antal problemområden som är vanligt förekommande hos patienter med cancer.

Remissversion

Patienten skattar själv från inget problem till mycket besvärande problem. Svaren blir ett underlag för kartläggning, behovsbedömning och samtal kring rehabilitering. Både kontaktsjuksköterska och läkare kan ge ut hälsoskattning till patienten samt utvärdera vilka behov patienten behöver hjälp med.

Skattningsformulär för de problemområde som är specifikt för KML finns inte på svenska. Det finns ett par engelskspråkiga bland annat EORTC QLQ CML-24 som består av 24 problemområde.

19.6.1 Fatigue och fysisk svaghet

Patienter med KML behöver få information om att de kan uppleva fatigue och fysisk svaghet, och de bör, oavsett om behandling pågår eller inte, uppmanas till fysisk aktivitet och att fortsätta med dagliga aktiviteter. Kontakt med arbetsterapeut och/eller fysioterapeut tas vid behov.

Läs mer i Nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering.

19.7 Sexualitet och fertilitet

Det är viktigt att patienter i fertil ålder informeras om att KML-diagnosen inte utesluter den framtida möjligheten att bli förälder, även om detta kräver speciella åtgärder då TKI-preparat kan vara teratogena. För detaljer om detta, se Kapitel 16 Konception, graviditet och amning.

Att få diagnosen kan medföra att sexuell lust och förmåga påverkas negativt, åtminstone övergående. Var lyhörd för detta och diskutera det med patienten. Män kan i en del fall, efter att ha normaliserat leukocytantalet, vara hjälpta av att få läkemedel mot erektil dysfunktion (sildenafil [Viagra], tadalafil [Cialis] eller vardenafil [Levitra]). Notera dock att dessa preparat kan behöva dosreduceras, då interaktion på CYP3A4-nivå med TKI-preparat annars kan leda till ökad plasmakoncentration och toxicitet.

Imatinibbehandling har i ett par studier visats medföra sänkning av testosteronnivån och även gynekomasti hos män [176, 177]. Substitutionsbehandling kan bli aktuell i enstaka fall.

Remissversion

KAPITEL 20

Egenvård

Rekommendation

Information om egenvård bör ges till patienten muntligt och skriftligt.

20.1 Levnadsvanor

Rekommendation

- Patienten bör få information angående tobaksbruk, alkohol, matvanor och fysisk aktivitet.
- Uppföljning av levnadsvanor är av särskild relevans för patienter med hög risk för kardiovaskulär sjukdom.

Kontaktsjuksköterska och läkare bör informera patienten om Socialstyrelsens råd för hälsosamma levnadsvanor under behandling. Uppföljning av levnadsvanor är av särskild vikt vid KML för att minska risken för kardiovaskulära händelser under TKI-behandling. TKI-behandling pågår i de flesta fall livslångt och egenvård är viktigt för att minska eventuella riskfaktorer för hjärtkärlsjukdom som rökning, hypertoni, diabetes och adipositas, se Kapitel 13 Kardiovaskulär riskvärdering och uppföljning. Uppföljning bör ske kontinuerligt och patienten bör genom information och samtal uppmuntras till hälsobefrämjande levnadsvanor.

Socialstyrelsens nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor är användbara även under cancerbehandlingen. Alla verksamheter inom hälso- och sjukvård bör ha rutiner för hur man erbjuder stöd till patienter som vill förändra sina levnadsvanor (Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor) [178]. De levnadsvanor som tas upp här är tobaksbruk, riskbruk av alkohol, otillräcklig fysisk aktivitet och ohälsosamma matvanor.

20.1.1 Tobak

Om patienten är rökare bör kontaktsjuksköterska och läkare informera om rökningens negativa effekter vid behandling, och uppmuntra till rökstopp. Vid behov kan patienten hänvisas till rökavvänjning via primärvården eller den

Remissversion

specialiserade vården som kan ge hjälp med rökstopp. Patienterna kan ringa den nationella hjälplinjen på 020-84 00 00 (slutarokalinjen.org).

20.1.2 Alkohol

Alkoholöverkonsumtion kan ge ökad risk för biverkningar, i form av ökad blödnings- och infektionsrisk, under behandling. Flera cancerläkemedel metaboliseras i levern och interaktioner med alkohol kan medföra antingen sämre effekt av läkemedlet eller ökad biverkningsrisk. Diskussion bör ske mellan patient, läkare och kontaktsjuksköterska om individuella rekommendationer om alkohol och kontinuerlig behandling.

Patienter som vill ha stöd för att förändra sina alkoholvanor kan ringa den nationella hjälplinjen på 020-84 44 48.

20.1.3 Fysisk aktivitet

Fysisk aktivitet kan minska biverkningar i samband med behandling på både kort och lång sikt. Under behandlingen ger fysisk aktivitet minskad trötthet, fatigue och oro samt bättre sömn och livskvalitet [179, 180]. Den fysiska aktiviteten kan vara både styrka och kondition och bör spridas ut över flera av veckans dagar. Det är viktigt att man är så fysiskt aktiv som de egna förutsättningarna tillåter. Det är dock viktigt att ta hänsyn till behandlingsintensitet, infektionskänslighet och blodvärden.

20.1.4 Matvanor och övervikt

Hälsosamma matvanor gör att patienten bättre klarar av de biverkningar som orsakas av behandlingen. BMI >35 eller bukfetma är förknippat med ökad risk för kardiovaskulär sjukdom och viktminskning bör i dessa fall eftersträvas. Det är viktigt att patienten får i sig tillräckligt med energi och näringsämnen, och de kostrekommendationer som gäller hela befolkningen är tillämpliga även inom cancerrehabilitering, så länge patienten inte har några nutritionsproblem. Vissa livsmedel och hälsokostpreparat kan interagera med TKI-behandling och bör undvikas.

För mer information om levnadsvanor, se Nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering. Se även Svensk Sjuksköterskeförenings broschyr Samtal om hälsofrämjande levnadsvanor vid cancer (swenurse.se).

Remissversion

20.2 Komplementär och alternativ medicin

Kontaktsjuksköterskan bör informera patienten om att komplementär och alternativ medicin kan påverka effekterna av cancerläkemedel. För mer information, se cancercentrum.se.

20.3 Vart kan jag som patient vända mig

Du som patient och närstående har patientorganisationer att vända dig till. De är till för att få stöd och gemenskap, information och kunskap. De sprider även evidensbaserad information om diagnoser, forskning och behandlingar. De kan även påverka politiker och vårdgivare för att förbättra vården. Det finns även lokala föreningar fråga din mottagning vart du kan vänd dig lokalt.

Patientorganisationer
www.blodcancerforbundet.se

Råd och stöd
Se Kapitel 26 Relevanta länkar.

Remissversion

KAPITEL 21

Palliativ vård och insatser

21.1 Palliativ behandling i kronisk fas KML

Behandlingseffekt av TKI är oberoende av ålder [181]. Efter fastställd KML-diagnos bör därför alltid behandling med TKI övervägas, även i en palliativ situation där endast hematologisk remission eller symtomlindring ska uppnås.

Behandling med hydroxyurea, i stället för TKI, kan vara ett alternativ för patienter med till exempel mycket svår samsjuklighet eller i övrigt mycket kort förväntad livslängd. I denna situation kan, om hydroxyureabehandling ger biverkningar eller är otillräcklig, pulsbehandling med busulfan (Myleran) övervägas, antingen ensamt eller som komplement till hydroxyurea.

Palliativ behandling med i första hand hydroxyurea kan övervägas för patienter som sviktar på ett flertal TKI-preparat, eller som har flera mutationer i *BCR::ABL1* som medför resistens mot andra eller senare generationers TKI och som inte är aktuella för allo-SCT, intensiv cytostatikabehandling eller experimentell behandling.

21.2 Palliativ behandling i blastkris KML

Även vid palliativ behandling i mer avancerade faser av KML kan TKI eller hydroxyurea användas. Vid otillräcklig effekt kan man använda samma regimer som vid palliativ vård vid AML eller ALL. För detaljer hänvisas till vårdprogrammen för dessa diagnoser.

21.3 Generell palliativ behandling

Här omtalas endast de palliativa insatser som är speciella för KML-patienter. I övrigt hänvisar vi till Nationellt vårdprogram för palliativ vård [182].

Remissversion

KAPITEL 22

Nivåstrukturering

Varje år diagnostiseras drygt 100 vuxna personer i Sverige med KML. Under perioden 2016–2025 utfördes diagnostik och initial handläggning vid 51 olika vårdenheter. Detta innebär att vården av KML-patienter i Sverige är påtagligt decentraliserad. Vid 15 av dessa vårdenheter handläggs, åtminstone initialt, färre än ett nytt fall av KML per år [3].

Vårdprogramgruppen anser att enheter som ser mycket få nyupptäckta fall av KML bör antingen sköta dessa i nära samarbete med en KML-inriktad kollega i regionen eller remittera nyupptäckta patienter till enheter med större erfarenhet av sjukdomen.

I listan nedan anges det vi ser som viktiga förutsättningar för att diagnostisera och behandla patienter med KML.

Enheten ska ha:

- tillgång till minst en specialist i hematologi året om
- möjlighet till diagnostisk konferens med hematopatolog och klinisk genetiker
- möjlighet att erbjuda uppföljning av en namngiven patientansvarig läkare och helst en kontaktsjuksköterska
- möjlighet till regelbundna behandlingskonferenser med hematologienhet som även har erfarenhet av allo-SCT och kliniska studier inom KML
- etablerad samverkan med kardiolog eller internmedicinare med kompetens avseende kardiovaskulära följdverkningar av cancerbehandling
- tillgång till kurator
- resurser för rapportering till kvalitetsregister och uppföljning av den egna vårdkvaliteten.

Enheten ska kunna erbjuda eller ha möjlighet att remittera patienter för:

- transfusion av erytrocyter eller trombocyter
- omhändertagande av patienter med neutropen feber på vårdavdelning utan dröjsmål
- leukaferes inom 24 timmar.

Remissversion

KAPITEL 23

Uppföljning av cancervården

23.1 Svenska KML-registret

Svenska KML-registret startade 2002 på initiativ av Svenska KML-gruppen och i samråd med regionala onkologiska centra samt Svensk Förening för Hematologi. KML-registret är en del av det svenska Blodcancerregistret. Från och med 2008 sker rapporteringen till registret elektroniskt via INCA-plattformen.

KML-registret omfattar alla nyupptäckta fall av KML (kronisk fas, accelererad fas och blastkris) ≥ 18 års ålder samt även 16–18 års ålder om dessa behandlas vid vuxenklinik. Kvalitetsregisteranmälan ersätter klinikens lagstadgade anmälan till Cancerregistret. Registreringen till Blodcancerregistret förutsätter att patienten fått information (information-fran-vardgivare-registrering-i-kvalitetsreg-blodcancer.docx). Skriftligt samtycke krävs inte.

I KML-registret registreras information om sjukdom och behandling vid diagnos och vid olika uppföljningstidpunkter (vid 1, 2 och 5 år efter diagnos, därefter vart 5:e år). Variablerna som ingår bedöms kontinuerligt och justeras efter förändringar i nationella riktlinjer eller efter andra nya kunskaper.

KML-registret är i första hand ett nationellt kvalitetsregister och kan som sådant utgöra underlag för såväl enskilda klinikers förbättringsarbete som kvalitetssäkrings- och vårdprogramsarbete på nationell nivå. Sedan några år tillbaka har interaktiva registerrapporter, med möjlighet för användaren att ta ut anpassade rapporter uppdelat på region, till viss del ersatt de tidigare registerrapporterna som publicerades vartannat år. Registerrapporter kommer framöver att publiceras för att belysa särskilt viktiga frågeställningar. Från inloggat läge i kvalitetsregistret, kan man med utdatamallar i realtid ta ut aggregerade data från den egna kliniken eller regionen och jämföra dessa med nationella data.

KML-registret kan även fungera som en forskningsdatabas för främst epidemiologiska studier. I KML-gruppens regi bedrivs flera forskningsprojekt

Remissversion

där KML-registerdatabasen länkats till andra nationella registerdatabaser via Socialstyrelsen och Statistiska centralbyrån.

Registerrapporter, kvalitets- och utvecklingsprojekt ska diskuteras i KML-registrets styrgrupp i vilken ingår en representant för varje region, registerhållaren och adjungerade representanter för stödjande RCC (RCC Mellansverige). Se även policydokument på cancercentrum.se.

23.2 Cancerregistret

Det svenska cancerregistret startade redan 1958. Registret ger underlag för såväl planering och utvärdering av sjukvård som forskning.

Cancerregistret är inrättat enligt lag och samtliga vårdgivare är skyldiga att rapportera till registret (se Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd HSLF-FS 2016:7 och HSLF-FS 2023:36). I föreskrifterna beskrivs vilka tumörtillstånd som ska rapporteras. Trots registrets namn omfattar det även förstadier till cancer, misstänkta cancerfall och vissa godartade tumörformer.

Canceranmälan ska skickas till Regionalt cancercentrum (RCC) i respektive sjukvårdsregion så snart diagnosen är ställd och uppgifterna för en anmälan finns tillgängliga. RCC kodar och vidarebefordrar uppgifterna till Socialstyrelsen.

Av de diagnoser som beskrivs i detta vårdprogram inkluderas samtliga i kvalitetsregistret och någon separat canceranmälan till RCC behövs alltså inte.

Remissversion

KAPITEL 24

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

24.1 Kvalitetsindikatorer

Indikator	Målvärde
Andel patienter registrerade i KML-registret inom 3 respektive 12 månader efter diagnos. (Täckningsgrad via Cancerregistret.)	> 70 % respektive > 95 %
Andel patienter utvärderade i enlighet med nationella riktlinjer efter 12 månaders TKI-behandling	> 95 %
Andel patienter i CP vid diagnos som får TKI-behandling och som inte övergår till BC inom 24 månader	> 98 %
Andel patienter som har cytogenetisk analys utförd vid diagnos	> 90 %
Andel patienter som har mutationsanalys utförd inför TKI-byte pga. behandlingssvikt	> 90 %

24.2 Andra kvalitetsparametrar

- Tid från remiss till första besöket på specialistklinik.
- Tid från diagnos till behandlingsstart.
- Andel patienter inkluderade i klinisk studie.
- Överlevnad och progressionsfri överlevnad 5 år och 10 år efter diagnos.
- Andel med försök till permanent utsättning av TKI vid 5 år och 10 år efter diagnos.

Remissversion

KAPITEL 25

Förslag på fördjupningslitteratur

Årsrapport från KML-registret: Nationell kvalitetsrapport för 2024 (pdf), publicerad på cancercentrum.se.

Internmedicin. 6:e upplagan. Svensk lärobok. Redaktörer: U Dahlström, S Kechagias, L Stenke. Kapitel 5, Blodsjukdomar; Kronisk myeloisk leukemi. 2018. Liber.

Blodets sjukdomar. Svensk lärobok i hematologi. Andra upplagan. Redaktörer G Gahrton och G Juliusson. Kapitel 20, Myeloiska maligniteter, Kronisk myeloisk leukemi. 2025, Studentlitteratur.

Harrison´s Principles of Internal Medicine. 22nd Edition, Editors: L Jameson et al. Chapter 110, Chronic Myeloid Leukemia. Editors H Kantarjian and E Jabbour. 2025, McGrawHill.

Remissversion

KAPITEL 26

Relevanta länkar

Länkar i första hand avsedda för vårdgivare:

KML-riskgruppering i kronisk fas

https://www.leukemia-net.org/leukemias/cml/elts_score/
RCC:s nationella webbplats (inkl. information om INCA):
www.cancercentrum.se

Nationellt kvalitetsregister för KML - Regionala cancercentrum i samverkan

Svenska KML-gruppens webbplats
www.sfhem.se/kml-gruppen

Nordiska KML-gruppens webbplats

ncmlsg.org

National Comprehensive Cancer Networks (NCCN:s) webbplats:
www.nccn.org

European LeukemiaNet: www.leukemia-net.org

iCMLf

https://www.cml-foundation.org

Länkar i första hand avsedda för patienter och närstående:

Blodcancerförbundets webbplats med patientbroschyr och informationsfilmer om KML
http://www.blodcancerforbundet.se

Information till unga närstående till patienter med cancer
http://naracancer.se

Ung cancer

Ung Cancer - En organisation för unga vuxna cancerberörda

Remissversion

CML advocates webbplats (internationell sammanslutning av patientorganisationer)
http://www.cmladvocates.net/

My CML Life
https://www.cml-life.com/

Kampen mot leukemi
https://www.facebook.com/groups/kampenmotleukemi/

CML survivors
https://www.facebook.com/groups/2328432818/

Stödgrupp för KML och kronisk lymfatisk leukemi (KLL) på Facebook i Blodcancerförbundets regi: www.facebook.com/groups/stodgruppkml

Remissversion

KAPITEL 27

Vårdprogramgruppen

27.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

Den nationella arbetsgruppen består av minst en representant per regionalt cancercentrum samt en ordförande som utsetts av RCC i samverkan. De regionala representanterna är kliniskt erfarna specialister i hematologi. Gruppen har eftersträvat multiprofessionalitet med representanter för de olika vårdnivåer som är engagerade i patientens vårdflöde. Utöver detta har patientföreträdare deltagit.

27.2 Vårdprogramgruppens medlemmar

Rose-Marie Amini, överläkare, professor, klinisk patologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Gisela Barbany, överläkare, docent, VO klinisk genetik, Lab medicin, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Lucia Cavelier, Klinisk Genetik, Karolinska, Stockholm

Torsten Dahlén*, specialistläkare, ME hematologi, Tema Cancer, Karolinska Universitetssjukhuset

Signe Danielsson*, specialistläkare, regional representant Mellansverige, hematologsektionen, VO medicin, Universitetssjukhuset, Örebro

Stefan Deneberg, överläkare, ME hematologi, Tema Cancer, Karolinska Universitetssjukhuset

Arta Dreimane*, överläkare, regional representant Sydöst; hematologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping

Staffan Ericsson, specialistläkare, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Marcus Fager Ferrari, specialistläkare, med. dr., VO hematologi, onkologi och strålningsfysik, Skånes universitetssjukhus, Malmö

Hjalmar Flygt, med.dr, hematologisektionen, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Remissversion

Anders Gottsäter, överläkare, professor, VO akut och internmedicin, Skånes universitetssjukhus, Malmö

Emil Hagström, överläkare, docent, kardiologen, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Andreas Hedblom, biträdande sjukhusgenetiker, VO klinisk genetik, sektionen molekylär diagnostik, Skånes universitetssjukhus, Lund

Jeanette Jonsson, sjuksköterska, sektionen för hematologi och koagulation, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Niklas Landberg, med.dr, VO hematologi, onkologi och strålningsfysik, Skånes universitetssjukhus, Lund

Emma Lennmyr, specialistläkare, med.dr, hematologisektionen, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Anna Lübking*, biträdande överläkare, med.dr., regional representant Syd; VO hematologi, onkologi och strålningsfysik, Skånes universitetssjukhus, Lund

Agneta Månsson Broberg, överläkare, docent., Tema Hjärta, Kärl och Neuro, Karolinska Universitetssjukhuset

Annica Onsjö, Stockholm, patientrepresentant, Blodcancerförbundet

Johan Richter, överläkare, professor, VO hematologi, onkologi och strålningsfysik, Skånes universitetssjukhus, Lund

Anders Själander*, överläkare, professor, regional representant Norr; Medicinkliniken, Sundsvalls sjukhus, Umeå universitet

Anne Stefenson, Lund, patientrepresentant, Blodcancerförbundet

Leif Stenke, överläkare, professor emeritus, ME hematologi, Tema Cancer, Karolinska Universitetssjukhuset och Institutet för Medicin, Karolinska Institutet

Stina Söderlund*, överläkare, med.dr, ordförande i vårdprogramgruppen, hematologisektionen, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Lovisa Wennström*, överläkare, med.dr., regional representant Väst; sektionen för hematologi och koagulation, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Remissversion

* = av RCC utsedd regional representant för respektive sjukvårdsregion i arbetsgruppen för nationellt vårdprogram KML.

Stina Söderlund har lett och koordinerat arbetet med vårdprogrammet. Vårdprogramkoordinator Karin Olsson, RCC Mellansverige, har organiserat remissrundorna. Vårdprogramgruppens arbete med det nationella vårdprogrammet för KML har bedrivits med stöd av RCC.

27.3 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen

Carina Bergvall, Elena Holm, Per Ljungman, Kristina Myhr-Eriksson, Ulla Olsson-Strömberg.

27.4 Jäv och andra bindningar

Vårdprogramarbetet har bedrivits utan stöd från läkemedelsindustrin eller andra externa parter. Samtliga medlemmar i vårdprogramsgruppen har lämnat jävsdeklarationer.

Några medlemmar i vårdprogramgruppen har av läkemedelsföretag arvoderade uppdrag som föreläsare. Flera av medlemmarna har varit huvudprövare för kliniska studier.

Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer kan rekvireras från Regionalt cancercentrum Mellansverige.

27.5 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC:s samverkansgrupp, vilken utsett Stina Söderlund till vårdprogramgruppens ordförande.

Remissversionen av vårdprogrammet (version 3.0) har publicerats öppet på cancercentrum.se. Remissversionen har gått till regionernas linjeorganisationer för kommentarer om organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet samt till specialist-, professions- och patientföreningar för övriga synpunkter på innehållet. Under remissrundan har nedan listade organisationer lämnat synpunkter på vårdprogrammets innehåll. Utöver dessa har svar inkommit från enskilda läkemedelsbolag, kliniker och företrädare för patienter och profession.

<Lista läggs in efter remissrundan>

Remissversion

Efter sammanställning av de inkomna synpunkterna, och revidering som följd av den, har vårdprogrammet bearbetats och godkänts av vårdprogramgruppen och fastställts av RCC i samverkan.

Remissversion

KAPITEL 28

Referenser

1. samverkan Ci. Kronisk Myeloisk leukemi (KML) Nationell kvalitetsrapport för 2024 2025 [2026-06-29]. Available from: https://cancercentrum.se/download/18.4ac9b01119931e0f6983d03b/1758547417442/20250922_kml_nationell_rapport_2024.pdf.
2. 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.
3. Hoglund M, Sandin F, Hellstrom K, Bjoreman M, Bjorkholm M, Brune M, et al. Tyrosine kinase inhibitor usage, treatment outcome, and prognostic scores in CML: report from the population-based Swedish CML registry. Blood. 2013;122(7):1284-92.
4. Apperley JF, Milojkovic D, Cross NCP, Hjorth-Hansen H, Hochhaus A, Kantarjian H, et al. 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2025;39(8):1797-813.
5. Hoglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. Annals of hematology. 2015;94 Suppl 2:S241-7.
6. Bjorkholm M, Ohm L, Eloranta S, Derolf A, Hultcrantz M, Sjoberg 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. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(18):2514-20.
7. Gunnarsson N, Sandin F, Hoglund M, Stenke L, Bjorkholm M, Lambe M, et al. Population-based assessment of chronic myeloid leukemia in Sweden: striking increase in survival and prevalence. European journal of haematology. 2016;97(4):387-92.
8. Soderlund S, Dahlen T, Sandin F, Olsson-Stromberg U, Creignou M, Dreimane A, et al. Advanced phase chronic myeloid leukaemia (CML) in the tyrosine kinase inhibitor era - a report from the Swedish CML register. European journal of haematology. 2017;98(1):57-66.
9. 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.
10. Heyssel R, Brill AB, Woodbury LA, Nishimura ET, Ghose T, Hoshino T, et al. Leukemia in Hiroshima atomic bomb survivors. Blood. 1960;15:313-31.
11. Bjorkholm M, Kristinsson SY, Landgren O, Goldin LR. No familial aggregation in chronic myeloid leukemia. Blood. 2013;122(3):460-1.

Remissversion

12. Gunnarsson N, Hoglund M, Stenke L, Sandin F, Bjorkholm M, Dreimane A, et al. No increased prevalence of malignancies among first-degree relatives of 800 patients with chronic myeloid leukemia: a population-based study in Sweden. Leukemia. 2017;31(8):1825-7.
13. Savage DG, Szydlo RM, Goldman JM. Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukaemia seen at a referral centre over a 16-year period. British journal of haematology. 1997;96(1):111-6.
14. Novotny JR, Muller-Beissenhirtz H, Herget-Rosenthal S, Kribben A, Duhrsen U. Grading of symptoms in hyperleukocytic leukaemia: a clinical model for the role of different blast types and promyelocytes in the development of leukostasis syndrome. European journal of haematology. 2005;74(6):501-10.
15. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood. 2009;114(5):937-51.
16. Fong NFT, Ross DM, Yeung DT, Hughes TP, Shanmuganathan N. Do all patients with chronic phase CML require a diagnostic bone marrow biopsy in the modern TKI era? Blood Neoplasia. 2025;2(4):100138.
17. Mauro MJ. How I treat advanced phases of CML. Blood. 2026;147(4):369-78.
18. Isobe Y, Sugimoto K, Masuda A, Hamano Y, Oshimi K. Central nervous system is a sanctuary site for chronic myelogenous leukaemia treated with imatinib mesylate. Internal medicine journal. 2009;39(6):408-11.
19. 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.
20. Guilhot F, Coombs J, Szczudlo T, Zernovak O, Paolantonio M, Bender C, et al. The patient journey in chronic myeloid leukemia patients on tyrosine kinase inhibitor therapies: qualitative insights using a global ethnographic approach. The patient. 2013;6(2):81-92.
21. Lennmyr EB, Karlsson K, Abrahamsson M, Ebrahim F, Lübking A, Höglund M, et al. Introducing patient-reported outcome in the acute leukemia quality registries in Sweden. European journal of haematology. 2020;104(6):571-80.
22. Bower H, Björkholm M, Dickman PW, Höglund M, Lambert PC, Andersson TM. Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34(24):2851-7.
23. Hehlmann R. Chronic Myeloid Leukemia in 2020. Hemasphere. 2020;4(5):e468.
24. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification

Remissversion

of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-405.
25. Hehlmann R, Voskanyan A, Lauseker M, Pfirrmann M, Kalmanti L, Rinaldetti S, et al. High-risk additional chromosomal abnormalities at low blast counts herald death by CML. Leukemia. 2020;34(8):2074-86.
26. Pfirrmann M, Baccarani M, Saussele S, Guilhot J, Cervantes F, Ossenkoppele G, et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2016;30(1):48-56.
27. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. Blood. 1984;63(4):789-99.
28. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, Rudzki Z, Hochhaus A, Hensley ML, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. The New England journal of medicine. 2003;349(15):1423-32.
29. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2009;23(6):1054-61.
30. Bidikian A, Kantarjian H, Jabbour E, Short NJ, Patel K, Ravandi F, et al. Prognostic impact of ASXL1 mutations in chronic phase chronic myeloid leukemia. Blood Cancer J. 2022;12(10):144.
31. Shanmuganathan N, Yeung DT, Wadham C, Fernandes A, Maqsood M, Shahrin N, et al. Impact of ASXL1 at diagnosis in patients with CML receiving frontline potent TKIs: high risk of kinase domain mutations. Blood. 2025;146(23):2821-32.
32. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, Gerrard G, Wang L, Szydlo RM, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(3):232-8.
33. Shanmuganathan N, Hughes TP. Molecular monitoring in CML: how deep? How often? How should it influence therapy? Blood. 2018;132(20):2125-33.
34. 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.
35. Larson RA, Kim DW, Issaragrilsil S, Le Coutre P, Llacer PE, Etienne G, et al. Efficacy and Safety of Nilotinib (NIL) vs Imatinib (IM) in Patients (pts) With Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP): Long-Term Follow-Up (f/u) of ENESTnd. Blood 2014;124(21):4541.
36. Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, et al. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus

Remiss version

imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. Leukemia. 2021;35(2):440-53.
37. 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. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34(20):2333-40.
38. Brümmendorf TH, Cortes JE, Milojkovic D, Gambacorti-Passerini C, Clark RE, le Coutre P, et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: final results from the BFORE trial. Leukemia. 2022;36(7):1825-33.
39. Hochhaus A, Wang J, Kim DW, Kim DDH, Mayer J, Goh YT, et al. Asciminib in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. The New England journal of medicine. 2024;391(10):885-98.
40. Levy M, Xie L, Wang Y, Neumann F, Srivastava S, Naranjo D, et al. Comparison of incidence/occurrence of cardiovascular events between ponatinib vs bosutinib among patients with at least one prior line of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia in a community setting in the United States. Cancer Treat Res Commun. 2021;28:100424.
41. Dahlen T, Edgren G, Lambe M, Hoglund M, Bjorkholm M, Sandin F, et al. Cardiovascular Events Associated With Use of Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia: A Population-Based Cohort Study. Annals of internal medicine. 2016;165(3):161-6.
42. Giles FJ, Mauro MJ, Hong F, Ortmann CE, McNeill C, Woodman RC, et al. Rates of peripheral arterial occlusive disease in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase treated with imatinib, nilotinib, or non-tyrosine kinase therapy: a retrospective cohort analysis. Leukemia. 2013;27(6):1310-5.
43. Kim TD, Rea D, Schwarz M, Grille P, Nicolini FE, Rosti G, et al. Peripheral artery occlusive disease in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or imatinib. Leukemia. 2013;27(6):1316-21.
44. Valent P, Hadzijusufovic E, Schernthaner GH, Wolf D, Rea D, le Coutre P. Vascular safety issues in CML patients treated with BCR/ABL1 kinase inhibitors. Blood. 2015;125(6):901-6.
45. Hughes TP, Laneuville P, Rousselot P, Snyder DS, Rea D, Shah NP, et al. Incidence, outcomes, and risk factors of pleural effusion in patients receiving dasatinib therapy for Philadelphia chromosome-positive leukemia. Haematologica. 2019;104(1):93-101.
46. Cross NC. Minimal residual disease in chronic myeloid leukaemia. Hematology and cell therapy. 1998;40(5):224-8.
47. Branford S, Yeung DT, Parker WT, Roberts ND, Purins L, Braley JA, et al. Prognosis for patients with CML and >10% BCR-ABL1 after 3 months of imatinib depends on the rate of BCR-ABL1 decline. Blood. 2014;124(4):511-8.
48. Hanfstein B, Shlyakhto V, Lauseker M, Hehlmann R, Saussele S, Dietz C, et al. Velocity of early BCR-ABL transcript elimination as an

Remiss version

optimized predictor of outcome in chronic myeloid leukemia (CML) patients in chronic phase on treatment with imatinib. Leukemia. 2014;28(10):1988-92.
49. Cross NC, White HE, Colomer D, Ehrencrona H, Foroni L, Gottardi E, et al. Laboratory recommendations for scoring deep molecular responses following treatment for chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2015.
50. Noens L, van Lierde MA, De Bock R, Verhoef G, Zachee P, Berneman Z, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. Blood. 2009;113(22):5401-11.
51. Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, Milojkovic D, Bua M, Szydlo R, et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. Blood. 2011;117(14):3733-6.
52. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(14):2381-8.
53. Hehlmann R, Muller MC, Lauseker M, Hanfstein B, Fabarius A, Schreiber A, et al. Deep molecular response is reached by the majority of patients treated with imatinib, predicts survival, and is achieved more quickly by optimized high-dose imatinib: results from the randomized CML-study IV. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(5):415-23.
54. Deininger MW, Kopecky KJ, Radich JP, Kamel-Reid S, Stock W, Paietta E, et al. Imatinib 800 mg daily induces deeper molecular responses than imatinib 400 mg daily: results of SWOG S0325, an intergroup randomized PHASE II trial in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukaemia. British journal of haematology. 2014;164(2):223-32.
55. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). European heart journal. 2016;37(29):2315-81.
56. Barber MC, Mauro MJ, Moslehi J. Cardiovascular care of patients with chronic myeloid leukemia (CML) on tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy. Hematology American Society of Hematology Education Program. 2017;2017(1):110-4.

Remissversion

57. National Institutes of Health. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). [2026-06-30]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50.
58. Irvine E, Williams C. Treatment-, patient-, and disease-related factors and the emergence of adverse events with tyrosine kinase inhibitors for the treatment of chronic myeloid leukemia. Pharmacotherapy. 2013;33(8):868-81.
59. Kalmanti L, Saussele S, Lauseker M, Muller MC, Dietz CT, Heinrich L, et al. Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years: data from the randomized CML-study IV. Leukemia. 2015.
60. Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, Montemurro M, Buclin T, Decosterd LA. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. Blood. 2011;117(8):e75-87.
61. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. The New England journal of medicine. 2010;362(24):2260-70.
62. Eliasson L, Clifford S, Barber N, Marin D. Exploring chronic myeloid leukemia patients' reasons for not adhering to the oral anticancer drug imatinib as prescribed. Leukemia research. 2011;35(5):626-30.
63. Cancercentrum i samverkan. Kronisk Myeloisk Leukemi (KML) - Nationell kvalitetsregisterrapport för 2016: Regionala cancercentrum i samverkan; [updated 2017Cited 2026-07-01]. Available from: https://cancercentrum.se/utvecklingsarbeteutbildning/statistikrapporter/rapporter/rapporter/nationellkvalitetsrapportkroniskmyeloiskleukemikmlfor2016.10295.html.
64. Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, Casado LF, García-Gutiérrez 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.
65. Pinilla-Ibarz J, Cortes J, Mauro MJ. Intolerance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: Definitions and clinical implications. Cancer. 2011;117(4):688-97.
66. Jorge E. Cortes M, Philipp D le Coutre, MD, Carlo Gambacorti-Passerini, MD, Henrik Hjorth-Hansen, MD4, Pia Raanani, MD, Valentín Garcia-Gutiérrez, MD, PhD, Vamsi Kota, MD, Simon Purcell, Andrea Viqueira, Eric Leip, Tim H Brümmendorf, MD. Long-Term Cardiac, Vascular, and Hypertension Safety of Bosutinib (BOS) Versus Imatinib (IMA) for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia (CML): Results from the Bfore Trial 2020 [2026-06-30]. Available from: https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper134912.html.
67. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. Blood. 2018;132(4):393-404.

Remissversion

68. Cortes J, Apperley J, Lomaia E, Moiraghi B, Undurraga Sutton M, Pavlovsky C, et al. Ponatinib dose-ranging study in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a randomized, open-label phase 2 clinical trial. Blood. 2021;138(21):2042-50.
69. Rosti G, Castagnetti F, Gugliotta G, Palandri F, Baccarani M. Physician's guide to the clinical management of adverse events on nilotinib therapy for the treatment of CML. Cancer treatment reviews. 2012;38(3):241-8.
70. Jabbour E, Deininger M, Hochhaus A. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2011;25(2):201-10.
71. Latagliata R, Breccia M, Fava C, Stagno F, Tiribelli M, Luciano L, et al. Incidence, risk factors and management of pleural effusions during dasatinib treatment in unselected elderly patients with chronic myelogenous leukaemia. Hematological oncology. 2013;31(2):103-9.
72. de Lavallade H, Punnialingam S, Milojkovic D, Bua M, Khorashad JS, Gabriel IH, et al. Pleural effusions in patients with chronic myeloid leukaemia treated with dasatinib may have an immune-mediated pathogenesis. British journal of haematology. 2008;141(5):745-7.
73. Läkemedelsverket. Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel – behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket 2014;24(5): Läkemedelsverket; 2014 [Available from: https://lakemedelsverket.se/aterosklerotisk_hjart-karlsjukdom.
74. 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.
75. Cortes JE, Sasaki K, Kim DW, Hughes TP, Etienne G, Mauro MJ, et al. Asciminib monotherapy in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia with the T315I mutation after ≥1 prior tyrosine kinase inhibitor: 2-year follow-up results. Leukemia. 2024;38(7):1522-33.
76. Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, Minami H, Rea D, DeAngelo DJ, et al. Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia after ABL Kinase Inhibitor Failure. The New England journal of medicine. 2019;381(24):2315-26.
77. Mauro MJ, Minami Y, Hochhaus A, Lomaia E, Voloshin S, Turkina A, et al. Asciminib remained superior vs bosutinib in late-line CML-CP after nearly 4 years of follow-up in ASCEMBL. Blood Adv. 2025;9(16):4248-59.
78. Qian Jiang LW, Yanli Zhang, Qiang Wang, Suning Chen, Bingcheng Liu, Zhuogang Liu, Jie Jin, Zhenfang Liu, Jianyu Weng, Xin Du, Xielan Zhao, Li Meng, Lie Lin, Wanlin Ye, Shujie Yan, Yihan Wang, Jingrong Cao. Safety and Efficacy of Tgrx-678, a Potent BCR::ABL1 allosteric Inhibitor, in Patients with Tyrosine Kinase Inhibitor Resistant and/or Intolerant Chronic Myeloid Leukemia: Updated Results of Phase 1 Study Tgrx-678 -1001. Blood. 2024;144.
79. Elias Jabbour TH, Richard Van Etten, David Andorsky, Gonzalo Carreño, Philipp le Coutre, Omer Jamy, Pilar Giraldo, Dong-Wook

Remissversion

Kim, Vivian Oehler, Andreas Hochhaus, Jorge Cortes, Michael Mauro, Tonya Marmon, Leanne Holes, Emil Kuriakose, Hagop Kantarjian, Delphine Rea. CARDINAL: A Phase 1 study of TERN-701, a novel investigational allosteric BCR::ABL1 inhibitor for patients with previously treated CML. Blood. 2025;146.

80. Jabbour E, Oehler VG, Koller PB, Jamy O, Lomaia E, Hunter AM, et al. Olverembatinib After Failure of Tyrosine Kinase Inhibitors, Including Ponatinib or Asciminib: A Phase 1b Randomized Clinical Trial. JAMA Oncology. 2025;11(1):28-35.
81. Jiang Q, Li Z, Qin Y, Li W, Xu N, Liu B, et al. Olverembatinib (HQP1351), a well-tolerated and effective tyrosine kinase inhibitor for patients with T315I-mutated chronic myeloid leukemia: results of an open-label, multicenter phase 1/2 trial. J Hematol Oncol. 2022;15(1):113.
82. Hochhaus A, Saussele S, Coiteux V, Kim D-W, Yang Y, Wang Q, et al. Preliminary safety and efficacy of ELVN-001, a selective active site inhibitor of BCR::ABL1, in patients with CML driven by atypical fusion transcripts. Blood. 2025;146(Supplement 1):3771-.
83. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, Guilhot F, Huguet F, Nicolini F, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. The Lancet Oncology. 2010;11(11):1029-35.
84. Ross DM, Branford S, Seymour JF, Schwarer AP, Arthur C, Yeung DT, et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. Blood. 2013;122(4):515-22.
85. Rousselot P, Charbonnier A, Cony-Makhoul P, Agape P, Nicolini FE, Varet B, et al. Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(5):424-30.
86. Clark RE. Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy Discontinuation for Patients with Chronic Myeloid Leukaemia in Clinical Practice. Current hematologic malignancy reports. 2019;14(6):507-14.
87. Mahon FX, Dulucq S, Réa D, Nicolini FE, Rigal-Huguet F, Machova Polakova K, et al. Extended long-term follow-up and the survival of Stop Imatinib study. Blood Neoplasia. 2026;3(1):100177.
88. 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. The Lancet Oncology. 2018;19(6):747-57.
89. Mahon FX, Pfirrmann M, Dulucq S, Hochhaus A, Panayiotidis P, Almeida A, et al. European Stop Tyrosine Kinase Inhibitor Trial (EURO-SKI) in Chronic Myeloid Leukemia: Final Analysis and Novel

Remiss version

Prognostic Factors for Treatment-Free Remission. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2024;42(16):1875-80.
90. 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. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2017;77:48-56.
91. Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. Blood. 2016;128(1):17-23.
92. Mahon FX, Etienne G. Deep molecular response in chronic myeloid leukemia: the new goal of therapy? Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2014;20(2):310-22.
93. Saussele S, Richter J, Hochhaus A, Mahon FX. The concept of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2016;30(8):1638-47.
94. Flygt H, Sandin F, Dahlén T, Dremaine A, Lübking A, Markevärn B, et al. Successful tyrosine kinase inhibitor discontinuation outside clinical trials - data from the population-based Swedish chronic myeloid leukaemia registry. British journal of haematology. 2021;193(5):915-21.
95. Dulucq S, Hayette S, Cayuela JM, Bauduer F, Chabane K, Chevallier P, et al. Onset of blast crisis in chronic myeloid leukemia patients in treatment-free remission. Haematologica. 2022;107(12):2944-9.
96. Radich JP, Hochhaus A, Masszi T, Hellmann A, Stentoft J, Casares MTG, et al. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia: 5-year update of the ENESTfreedom trial. Leukemia. 2021;35(5):1344-55.
97. Hughes TP, Clementino NCD, Fominykh M, Lipton JH, Turkina AG, Moiraghi EB, et al. Long-term treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia after second-line nilotinib: ENESTop 5-year update. Leukemia. 2021;35(6):1631-42.
98. Claudiani S, Chee L, Fernando F, Brown L, Achandira UM, Khan A, et al. Treatment-free remission in CML patients with additional chromosome abnormalities in the Philadelphia-positive clone or variant Philadelphia translocations. American journal of hematology. 2024;99(6):1172-4.
99. Haddad FG, Sasaki K, Issa GC, Jabbour E, Kantarjian H. The presence of additional cytogenetic abnormalities (ACAs) or Philadelphia chromosome variants do not adversely affect the achievement of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. American journal of hematology. 2024;99(6):1175-6.
100. Richter J, Soderlund S, Lubking A, Dreimane A, Lotfi K, Markevarn B, et al. Musculoskeletal pain in patients with chronic myeloid leukemia after discontinuation of imatinib: a tyrosine kinase inhibitor withdrawal syndrome? Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(25):2821-3.

Remissversion

101. Richter J, Lübking A, Söderlund S, Lotfi K, Markevärn B, Själander A, et al. Molecular status 36 months after TKI discontinuation in CML is highly predictive for subsequent loss of MMR-final report from AFTER-SKI. Leukemia. 2021;35(8):2416-8.
102. Rousselot P, Loiseau C, Delord M, Cayuela JM, Spentchian M. Late molecular recurrences in patients with chronic myeloid leukemia experiencing treatment-free remission. Blood Adv. 2020;4(13):3034-40.
103. Legros L, Nicolini FE, Etienne G, Rousselot P, Rea D, Giraudier S, et al. Second tyrosine kinase inhibitor discontinuation attempt in patients with chronic myeloid leukemia. Cancer. 2017;123(22):4403-10.
104. Kim DDH, Busque L, Forrest DL, Savoie L, Bence-Bruckler I, Couban S, et al. Second Attempt of TKI Discontinuation with Dasatinib for Treatment-Free Remission after Failing First Attempt with Imatinib: Treatment-Free Remission Accomplished By Dasatinib (TRAD) Trial. Blood. 2018;132(Supplement 1):787-.
105. Flygt H, Söderlund S, Richter J, Saussele S, Koskenvesa P, Stenke L, et al. Treatment-free remission after a second TKI discontinuation attempt in patients with Chronic Myeloid Leukemia re-treated with dasatinib - interim results from the DAstop2 trial. Leukemia. 2024;38(4):781-7.
106. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European heart journal. 2021;42(34):3227-337.
107. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal. 2022;43(41):4229-361.
108. 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 reviews. 2022;56:100968.
109. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). European heart journal. 2021;42(34):3227-337.
110. Bottinor W, Im C, Doody DR, Armenian SH, Arynchyn A, Hong B, et al. Mortality After Major Cardiovascular Events in Survivors of Childhood Cancer. J Am Coll Cardiol. 2024;83(8):827-38.
111. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu L, Badimon L, Baigent C, et al. 2025 Focused Update of the 2019

Remiss version

ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. European heart journal. 2025;46(42):4359-78.
112. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Bjorck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Revista Española de Cardiología (English Edition). 2018;71(2):111.
113. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. European heart journal. 2024;45(38):3912-4018.
114. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal. 2023;44(39):4043-140.
115. Moslehi JJ. Cardiovascular Toxic Effects of Targeted Cancer Therapies. The New England journal of medicine. 2016;375(15):1457-67.
116. Santoro M, Mancuso S, Accurso V, Di Lisi D, Novo G, Siragusa S. Cardiovascular Issues in Tyrosine Kinase Inhibitors Treatments for Chronic Myeloid Leukemia: A Review. Front Physiol. 2021;12:675811.
117. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. The New England journal of medicine. 2013;369(19):1783-96.
118. Cortes JE, Kantarjian HM, Mauro MJ, An F, Nick S, Leip E, et al. Long-term cardiac, vascular, hypertension, and effusion safety of bosutinib in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemia resistant or intolerant to prior therapy. European journal of haematology. 2021;106(6):808-20.
119. Weatherald J, Chaumais MC, Savale L, Jaïs X, Seferian A, Canuet M, et al. Long-term outcomes of dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension: a population-based study. Eur Respir J. 2017;50(1).
120. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, Gruber F, Lange T, Saglio G, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. Blood. 2011;118(5):1208-15.
121. Leske IB, Hantschel O. The e13a3 (b2a3) and e14a3 (b3a3) BCR::ABL1 isoforms are resistant to asciminib. Leukemia. 2024;38(9):2041-5.
122. Claudiani S, Chughtai F, Khan A, Hayden C, Fernando F, Khorashad J, et al. Long-term outcomes after upfront second-generation tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia: managing intolerance and resistance. Leukemia. 2024;38(4):796-802.

Remissversion

123. Hochhaus A, Réa D, Boquimpani C, Minami Y, Cortes JE, Hughes TP, et al. Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCEMBL. Leukemia. 2023;37(3):617-26.
124. Khoury HJ, Mauro MJ, Matloub Y, Chen T-T, Bahceci E, Deininger M. Dasatinib Is Well-Tolerated and Efficacious in Imatinib-Intolerant Patients with Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia (CP-CML). Blood 2009;114(22):1128.
125. Cortes JE, Hochhaus A, le Coutre PD, Rosti G, Pinilla-Ibarz J, Jabbour E, et al. Minimal cross-intolerance with nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic or accelerated phase who are intolerant to imatinib. Blood. 2011;117(21):5600-6.
126. Paul La Rosée MP, Christian Fabisch, Annamaria Brioli, Lino Teichmann, Susanne Saussele, Cornelius Waller, Ludwig Fischer v. Weikersthal, Frank Stegelmann, Bernd Hertenstein, Tim Bruemmendorf, Andreas Burchert, Danny Himsel, Thomas Ernst, Andreas Hochhaus. MPROVED TOLERABILITY WITH DASATINIB 5 DAYS COMPARED TO 7DAYS PER WEEK IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA INCHRONIC PHASE. FINAL RESULTS OF THE DASAHIT TRIAL EHA Library2024 [2026-06-30]. Available from: https://library.ehaweb.org/eha/2024/eha2024-congress/422276/paul.la.rose.improved.tolerability.with.dasatinib.5.days.compared.to.7.days.html.
127. Clark RE, Polydoros F, Apperley JF, Milojkovic D, Rothwell K, Pocock C, et al. De-escalation of tyrosine kinase inhibitor therapy before complete treatment discontinuation in patients with chronic myeloid leukaemia (DESTINY): a non-randomised, phase 2 trial. The Lancet Haematology. 2019;6(7):e375-e83.
128. Soverini S, Branford S, Nicolini FE, Talpaz M, Deininger MW, Martinelli G, et al. Implications of BCR-ABL1 kinase domain-mediated resistance in chronic myeloid leukemia. Leukemia research. 2014;38(1):10-20.
129. Guilhot F, Hehlmann R. Long-term outcomes of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. Blood. 2025;145(9):910-20.
130. Jain P, Kantarjian HM, Ghorab A, Sasaki K, Jabbour EJ, Nogueras Gonzalez G, et al. Prognostic factors and survival outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in blast phase in the tyrosine kinase inhibitor era: Cohort study of 477 patients. Cancer. 2017;123(22):4391-402.
131. Lubking A, Dreimane A, Sandin F, Isaksson C, Markevarn B, Brune M, et al. Allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in the TKI era: population-based data from the Swedish CML registry. Bone marrow transplantation. 2019.
132. Chalandon Y, Sbianchi G, Gras L, Koster L, Apperley J, Byrne J, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia in the era of third generation tyrosine kinase inhibitors: A retrospective study by the chronic malignancies

Remiss version

working party of the EBMT. American journal of hematology. 2023;98(1):112-21.
133. Copland M, Slade D, McIlroy G, Horne G, Byrne JL, Rothwell K, et al. Ponatinib with fludarabine, cytarabine, idarubicin, and granulocyte colony-stimulating factor chemotherapy for patients with blast-phase chronic myeloid leukaemia (MATCHPOINT): a single-arm, multicentre, phase 1/2 trial. Lancet Haematol. 2022;9(2):e121-e32.
134. Ruggiu M, Oberkampf F, Ghez D, Cony-Makhoul P, Beckeriche F, Cano I, et al. Azacytidine in combination with tyrosine kinase inhibitors induced durable responses in patients with advanced phase chronic myelogenous leukemia. Leukemia & lymphoma. 2018;59(7):1659-65.
135. Saxena K, Jabbour E, Issa G, Sasaki K, Ravandi F, Maiti A, et al. Impact of frontline treatment approach on outcomes of myeloid blast phase CML. J Hematol Oncol. 2021;14(1):94.
136. Bao M, Zhang XS, Li ZR, Yu L, Gale RP, Zhao SS, et al. Efficacy, safety and predictive biomarker of third-generation tyrosine kinase inhibitors with azacitidine in myeloid blast phase of chronic myeloid leukemia. Cancer. 2025;131(22):e70166.
137. Abaza Y, Kantarjian H, Alwash Y, Borthakur G, Champlin R, Kadia T, et al. Phase I/II study of dasatinib in combination with decitabine in patients with accelerated or blast phase chronic myeloid leukemia. American journal of hematology. 2020;95(11):1288-95.
138. Hehlmann R. How I treat CML blast crisis. Blood. 2012;120(4):737-47.
139. Kim HJ, Jung CW, Kim K, Ahn JS, Kim WS, Park K, et al. Isolated blast crisis in CNS in a patient with chronic myelogenous leukemia maintaining major cytogenetic response after imatinib. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006;24(24):4028-9.
140. Porkka K, Koskenvesa P, Lundan T, Rimpilainen J, Mustjoki S, Smykla R, et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia. Blood. 2008;112(4):1005-12.
141. Gong X, Li L, Wei H, Liu B, Zhou C, Zhang G, et al. A Higher Dose of Dasatinib May Increase the Possibility of Crossing the Blood-brain Barrier in the Treatment of Patients With Philadelphia Chromosome-positive Acute Lymphoblastic Leukemia. Clin Ther. 2021;43(7):1265-71.e1.
142. Bin Salman AA, Zaidi ARZ, Altaf SY, AlShehry NF, Tailor IK, Motabi IH, et al. Prolonged Survival of a Patient with Chronic Myeloid Leukemia in Accelerated Phase with Recurrent Isolated Central Nervous System Blast Crisis. Am J Case Rep. 2020;21:e922971.
143. Cruz-Rodriguez N, Deininger MW. Novel treatment strategies for chronic myeloid leukemia. Blood. 2025;145(9):931-43.
144. Pye SM, Cortes J, Ault P, Hatfield A, Kantarjian H, Pilot R, et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. Blood. 2008;111(12):5505-8.
145. Abruzzese E, Chelysheva E. How I manage chronic myeloid leukemia during pregnancy. Blood. 2026;147(4):347-56.

Remissversion

146. Beauverd Y, Radia D, Cargo C, Knapper S, Drummond M, Pillai A, et al. Pegylated interferon alpha-2a for essential thrombocythemia during pregnancy: outcome and safety. A case series. Haematologica. 2016;101(5):e182-4.
147. Robinson SE, Harrison CN. How we manage Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms in pregnancy. British journal of haematology. 2020;189(4):625-34.
148. Abruzzese E, Mauro M, Apperley J, Chelysheva E. Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy in chronic myeloid leukemia: opinion, evidence, and recommendations. Ther Adv Hematol. 2020;11:2040620720966120.
149. Yasin F, McGann P, Van Doren L. Hydroxyurea in pregnancy: Reframing the conversation. American journal of hematology. 2024;99(7):1214-6.
150. 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.
151. Szakács Z, Hegyi PJ, Farkas N, Hegyi P, Balaskó M, Erős A, et al. Pregnancy outcomes of women whom spouse fathered children after tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukemia: A systematic review. PLoS One. 2020;15(12):e0243045.
152. Ortí G, Gras L, Koster L, Kulagin A, Byrne J, Apperley JF, et al. Graft-versus-Host Disease Prophylaxis with Post- Transplantation Cyclophosphamide in Chronic Myeloid Leukemia Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation from an Unrelated or Mismatched Related Donor: A Comparative Study from the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT (CMWP-EBMT). Transplantation and Cellular Therapy. 2024;30(1):93.e1-.e12.
153. Mo XD, Jiang Q, Xu LP, Liu DH, Liu KY, Jiang B, et al. Health-related quality of life of patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia treated with allogeneic hematopoietic SCT versus imatinib. Bone marrow transplantation. 2014;49(4):576-80.
154. Palandri F, Castagnetti F, Testoni N, Luatti S, Marzocchi G, Bassi S, et al. Chronic myeloid leukemia in blast crisis treated with imatinib 600 mg: outcome of the patients alive after a 6-year follow-up. Haematologica. 2008;93(12):1792-6.
155. Ohashi K, Nagamura-Inoue T, Nagamura F, Tojo A, Miyamura K, Mori T, et al. Effect of graft sources on allogeneic hematopoietic stem cell transplantation outcome in adults with chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors: a Japanese Society of Hematopoietic Cell Transplantation retrospective analysis. International journal of hematology. 2014;100(3):296-306.
156. McCormick B, Findley A, Diebold K, Bourne G, Hardee M, Foran J, et al. Clinical outcomes of allogeneic cell transplantation for patients with chronic myeloid leukemia. Leukemia & lymphoma. 2025;66(14):2717-27.
157. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of

Remissversion

Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1703-19.
158. Chalandon Y, Simonetta F, Masouridi-Levrat S. How I approach hematopoietic stem cell transplantation for CML in a TKI world. Blood. 2026;147(4):357-68.
159. Jabbour E, Apperley J, Cortes J, Rea D, Deininger M, Abruzzese E, et al. Dose modification dynamics of ponatinib in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia (CP-CML) from the PACE and OPTIC trials. Leukemia. 2024;38(3):475-81.
160. Schenk T, Fabisch C, Ernst T, Ernst P, Saussele S, Žáčková D, et al. Ponatinib for CML patients in routine clinical practice: the PONDEROSA study. Annals of hematology. 2026;105(1):9.
161. Nicolini FE, Basak GW, Kim DW, Olavarria E, Pinilla-Ibarz J, Apperley JF, et al. Overall survival with ponatinib versus allogeneic stem cell transplantation in Philadelphia chromosome-positive leukemias with the T315I mutation. Cancer. 2017;123(15):2875-80.
162. Arora M, Weisdorf DJ, Spellman SR, Haagenson MD, Klein JP, Hurley CK, et al. HLA-identical sibling compared with 8/8 matched and mismatched unrelated donor bone marrow transplant for chronic phase chronic myeloid leukemia. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(10):1644-52.
163. Warlick E, Ahn KW, Pedersen TL, Artz A, de Lima M, Pulsipher M, et al. Reduced intensity conditioning is superior to nonmyeloablative conditioning for older chronic myelogenous leukemia patients undergoing hematopoietic cell transplant during the tyrosine kinase inhibitor era. Blood. 2012;119(17):4083-90.
164. Kaeda J, O'Shea D, Szydlo RM, Olavarria E, Dazzi F, Marin D, et al. Serial measurement of BCR-ABL transcripts in the peripheral blood after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia: an attempt to define patients who may not require further therapy. Blood. 2006;107(10):4171-6.
165. Kanellopoulos A, Koster L, de Lavallade H, Ortí G, Francis S, Passweg J, et al. Management of tyrosine kinase inhibitors and donor lymphocyte infusions post transplantation for chronic myeloid leukemia: a survey of contemporary practice on behalf of the chronic malignancies working party of the EBMT. Bone marrow transplantation. 2026;61(6):711-7.
166. Basak GW, de Wreede LC, van Biezen A, Wiktor-Jedrzejczak W, Halaburda K, Schmid C, et al. Donor lymphocyte infusions for the treatment of chronic myeloid leukemia relapse following peripheral blood or bone marrow stem cell transplantation. Bone marrow transplantation. 2013;48(6):837-42.
167. Chalandon Y, Passweg JR, Schmid C, Olavarria E, Dazzi F, Simula MP, et al. Outcome of patients developing GVHD after DLI given to treat CML relapse: a study by the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. Bone marrow transplantation. 2010;45(3):558-64.

Remissversion

168. Schmidt S, Liu Y, Hu ZH, Williams KM, Lazarus HM, Vij R, et al. The Role of Donor Lymphocyte Infusion (DLI) in Post-Hematopoietic Cell Transplant (HCT) Relapse for Chronic Myeloid Leukemia (CML) in the Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Era. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2020;26(6):1137-43.
169. Zeidner JF, Zahurak M, Rosner GL, Gocke CD, Jones RJ, Smith BD. The evolution of treatment strategies for patients with chronic myeloid leukemia relapsing after allogeneic bone marrow transplant: can tyrosine kinase inhibitors replace donor lymphocyte infusions? Leukemia & lymphoma. 2015;56(1):128-34.
170. Quintas-Cardama A, De Souza Santos FP, Kantarjian H, O'Brien S, Faderl S, Awais A, et al. Dynamics and management of cytopenias associated with dasatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib failure. Cancer. 2009;115(17):3935-43.
171. Cesini L, Frieri C, Baratè C, Sorà F, Bonifacio M, Cerrano M, et al. Erythropoietin treatment in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with frontline imatinib who developed late anemia. European journal of haematology. 2020;105(3):286-91.
172. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S, Garcia-Manero G, Rios MB, Talpaz M, et al. Granulocyte-colony-stimulating factor (filgrastim) may overcome imatinib-induced neutropenia in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia. Cancer. 2004;100(12):2592-7.
173. Santos FP, Alvarado Y, Kantarjian H, Verma D, O'Brien S, Mattiuzzi G, et al. Long-term prognostic impact of the use of erythropoietic-stimulating agents in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with imatinib. Cancer. 2011;117(5):982-91.
174. Shoukier M, Borthakur G, Jabbour E, Ravandi F, Garcia-Manero G, Kadia T, et al. The effect of eltrombopag in managing thrombocytopenia associated with tyrosine kinase therapy in patients with chronic myeloid leukemia and myelofibrosis. Haematologica. 2021;106(11):2853-8.
175. Liu L, Chen Y, Liang Y, Meng L, Guo J, Liu C, et al. The efficacy and safety of eltrombopag in treating TKI-induced thrombocytopenia in patients with chronic myeloid leukemia. Hematology. 2023;28(1):2248434.
176. Gambacorti-Passerini C, Tornaghi L, Cavagnini F, Rossi P, Pecori-Giraldi F, Mariani L, et al. Gynaecomastia in men with chronic myeloid leukaemia after imatinib. Lancet. 2003;361(9373):1954-6.
177. Ghalaut VS, Prakash G, Bansal P, Dahiya K, Dokwal S, Ghalaut PS, et al. Effect of imatinib on male reproductive hormones in BCR-ABL positive CML patients: A preliminary report. Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners. 2013;20(4):243-8.
178. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor 2018 [Cited 2026-06-30]. Available from: https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/regler-och-

Remissversion

riktlinjer/nationella-riktlinjer/riktlinjer-och-utvarderingar/levnadsvanor/.
179. Knips L, Bergenthal N, Streckmann F, Monsef I, Elter T, Skoetz N. Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies. Cochrane Database Syst Rev. 2019;1(1):Cd009075.
180. Fysioterapeuterna. Vårdprogram från hematologisektionen. Sektionen för onkologisk och palliativ fysioterapi 2017 2017 [Cited: 220617]. Available from: https://www.fysioterapeuterna.se/Om-forbundet/Sektioner/Onkologi-och-palliativ-medicin/Aktuellt/Nyheter/nytt-vardprogram-fran-hematologisektionen/.
181. Breccia M, Palandri F, Luciano L, Benevolo G, Bonifacio M, Caocci G, et al. Identification and assessment of frailty in older patients with chronic myeloid leukemia and myelofibrosis, and indications for tyrosine kinase inhibitor treatment. Annals of hematology. 2018;97(5):745-54.
182. Cancercentrum i samverkan. Nationellt vårdprogram Palliativ vård i livets slutskede: Regionala cancercentrum i samverkan; [updated 20212026-06-30]. Available from: https://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/palliativ-vard/vardprogram/.
183. Bennour A, Bellaaj H, Ben Youssef Y, Elloumi M, Khelif A, Saad A, et al. Molecular cytogenetic characterization of Philadelphia-negative rearrangements in chronic myeloid leukemia patients. Journal of cancer research and clinical oncology. 2011;137(9):1329-36.
184. Marzocchi G, Castagnetti F, Luatti S, Baldazzi C, Stacchini M, Gugliotta G, et al. Variant Philadelphia translocations: molecular-cytogenetic characterization and prognostic influence on frontline imatinib therapy, a GIMEMA Working Party on CML analysis. Blood. 2011;117(25):6793-800.

Remissversion

BILAGA 1

Genetiska diagnostiska metoder

BCR::ABL1-fusionen kan påvisas med tre olika metoder

Metod 1. Karyotypering (G-band) är en screeningmetod där samtliga kromosomer bedöms i metafasceller. Kromosomanalys påvisar dock formellt inte själva *BCR*::*ABL1*-fusionen, utan endast det underliggande kromosomala rearrangemanget. Det är den enda rutinmetod som utöver t(9;22) även kan påvisa andra, samtidigt förekommande, cytogenetiska avvikelser som kan vara prognostiskt relevanta, särskilt om dessa är del av den Ph+ klonen [25]. Laboratoriet bör eftersträva att utföra analysen på minst 20 metafaser. Eftersom relativt få metafaser studeras blir metodens känslighet för uppföljning av behandlingssvar låg (5 % vid positiv detektion i 1 av 20 metafaser).

Observera att det i cirka 5 % av fallen kan finnas kryptiska fusioner mellan *BCR*- och *ABL1*- generna som inte kan påvisas med G-band och i dessa fall rekommenderas kompletterande analys med FISH eller RT-PCR. Detta fynd påverkar inte prognosen, men innebär att patientens behandlingssvar inte kan följas med G-band [183]. Fynd av varianttranslokation som involverar en eller två kromosomer till, förutom 9 och 22, görs också i cirka 5 % av fallen, men inte heller detta har någon prognostisk betydelse [184].

Metod 2. FISH (fluorescent in situ-hybridisering) är en riktad cytogenetisk analys som påvisar fusionen mellan *BCR*- och *ABL1*-generna – inte bara den klassiska translokationen t(9;22), utan även variattranslokationer och kryptiska rearrangemang. FISH kan utföras på utstryk från benmärg eller blod (interfas-FISH, snabb analys med svar inom några dagar), alternativt på odlade celler som blir över efter G-band (metafas-FISH på metafasceller). I sällsynta fall kan FISH användas vid uppföljning för att avgöra om komplett cytogenetisk respons föreligger. Tolkning kräver kännedom om diagnostiskt FISH-mönster och analys bör omfatta minst 200 celler (känslighet ~1 %)

Remissversion

Metod 3. RT-PCR är en riktad analys som påvisar *BCR::ABL1*-fusionstranskript och kan utföras på celler från blod eller benmärg. Vid beställning av kvalitativ RT-PCR undersöks om p210/major *BCR::ABL1*-fusionen (b2a2 och b3a2) föreligger. Drygt 95 % av patienterna med KML uttrycker b3a2 och/eller b2a2, medan resten uttrycker andra varianter (ibland en kombination av flera transkript), se figur 2. Observera att RT-PCR endast kan utesluta den specifika variant som analysen är designad att påvisa, men inte andra fusionsvarianter. Beroende på laboratoriets rutiner kan p190/minor-(e1a2) och p230/mikrovarianter också undersökas med RT-PCR eller ddPCR. En liten andel KML-patienter uppvisar andra fusionsvarianter än de ovan beskrivna och kan således vara negativa för *BCR::ABL1*-transkriptet men samtidigt positiva för *BCR::ABL1*-fusionen med cytogenetik och FISH. Vissa laboratorier har etablerat multiplex RT-PCR-analyser som möjliggör samtidig detektion av samtliga kända fusionsvarianter. RNA-sekvensering (RNA-seq) används idag rutinmässigt vid flera svenska laboratorier för andra hematologiska diagnoser och kan övervägas eftersom metoden möjliggör identifiering av samtliga *BCR::ABL1*-fusionsvarianter.

Remissversion

Tabell 1. Metoder – diagnos och uppföljning

Rutindiagnostik vid diagnos		Fördelar	Nackdelar	Rutindiagnostik vid uppföljning eller under behandling
Karyotypering	Obligatorisk för alla KML-fall	Enda rutinmetoden som påvisar prognostiskt betydelsefulla kromosomavvikelser (ACA). Kan utföras på blod eller benmärg.	Upp till 5 % av KML har normal karyotyp, metoden behöver därför kompletteras med annan teknik även vid initial screening. Positiva fall behöver följas upp med RT-PCR för att fastställa *BCR::ABL1*-transkripttyp.	Upprepas vid hematologiskt återfall, behandlingssvikt eller misstänkt sjukdomsprogression. Kan övervägas vid remission med avvikande blodvärden. Enda metoden som kan upptäcka prognostiskt signifikanta ACAs under sjukdomsförloppet samt kromosomavvikelser i Ph-negativa celler.
Kvalitativ RT-PCR	Rekommenderas för initial screening och bestämning av *BCR::ABL1*-transkripttyp. Obligatorisk för att detektera atypiska *BCR::ABL1*-varianter	Tillsammans med RNAseq är den andra rutinmetoden för att fastställa exakt *BCR::ABL1*-transkripttyp. Utförs vanligen på perifert blod.	Inga kommersiella tester för flera atypiska *BCR::ABL1*-transkriptvarianter. Sekvensverifiering kan behövas. Metoden kan inte påvisa ACAs, och positiva fall bör följas upp med cytogenetik. Nested RT-PCR rekommenderas generellt inte.	Rekommenderas inte, saknar värde vid uppföljning av behandlingssvar.
Interfas FISH	Kan användas vid initial screening för att påvisa *BCR::ABL1*-translokation	Påvisar alla *BCR::ABL1*-rearrangemang oavsett brottpunkt. Snabbanalys, utförs vanligen på perifert blod.	Detekterar inte ACAs och identifierar inte transkripttyp, kompletteras med karyotyp och RT-PCR.	Rekommenderas inte vid uppföljning, längre sensitivitet, kan ej definiera MMR. Kan ibland användas för att följa behandlingssvar om RT-qPCR inte finns tillgänglig eller vid atypiska *BCR::ABL1*-fusioner.

Remiss version

NGS baserad RNA-sekvensering	Rekommenderas ej vid kronisk fas men viktigt del av initial diagnostik av misstänkt blastkris.	Kan fastställa exakt *BCR::ABL1*-transkripttyp och förekomst av mutationer.	Metoden kan inte identifiera ACAs.	Rekommenderas inte för uppföljning pga. begränsad känslighet. Rekommenderas vid hematologiskt återfall, behandlingssvikt eller misstänkt sjukdomsprogress.
Kvantitativ RT-PCR/ddPCR för *BCR::ABL1*	Rekommenderas ej	Kan ge ytterligare prognostisk information om responskinetik.	Metoden för att bedöma tidig responskinetik är inte standardiserad.	Obligatoriskt för molekylär uppföljning. Den enda metoden som kan kvantifiera sjukdomsnivåer över hela svarsskalan enligt ELN och andra kliniska rekommendationer, inklusive DMR.
NGS-panel för myeloida och lymfoida gener	Rekommenderas inte vid kronisk fas Kan övervägas vid de novo blastfas	Kan ge ytterligare prognostisk information	Begränsad nytta för behandlingsbeslut, även vid blastkris (BC).	Föreslås vid tydligt hematologiskt återfall och misstänkt eller tydlig sjukdomsprogression. Kan vara användbart för att bekräfta progression och ibland identifiera potentiella "terapeutiska targets"
***BCR::ABL1* sekvensering (TKD mutationer)**	Rekommenderas ej vid kronisk fas men viktigt del av initial diagnostik av misstänkt blastkris.			Starkt rekommenderat vid uteblivna ELN-milstolpar eller förlust av MMR under TKI-behandling; vägleder fortsatt behandling (se separat tabell)

Remissversion

BILAGA 2

Svenska laboratorier

Tabell 1. Svenska laboratorier som utför RT-qPCR för *BCR::ABL1* p210 och lämnar svar på den internationella skalan, *BCR::ABL1* IS

Laboratorium	Adress	Kontrollgen för IS	Kontaktpersoner
Umeå	Klinisk genetik https://www.regionvasterbotten.se/for-vardgivare/behandlingsstod-och-vardriktlinjer/laboratoriemedicin/provtagningsanvisningar	ABL1	Irina Golovleva Anna Norberg
Uppsala	Klinisk genetik Molekylär diagnostik och klinisk genetik – för vårdgivare	ABL1	Monica Hermansson Kristin Ayoola Gustafsson
Stockholm **Solna**	Klinisk genetik https://www.karolinska.se/for-vardgivare/karolinska-universitetslaboratoriet/klinisk-genetik/klinisk-genetik---remissinformation/	GUSB	Gisela Barbany Aleksandra Krstic
Stockholm **Huddinge**	Avd. för klinisk immunologi https://www.karolinska.se/for-vardgivare/karolinska-universitetslaboratoriet/klinisk-immunologi-och-transfusionsmedicin/	ABL1	Mehmet Uzunel
Linköping	Klinisk kemi https://vardgivarwebb.regionostergotland.se/Startsida/Verksamheter/DC/Laboratoriemedicin/Remisser	ABL1	Elisabeth Aardal
Örebro	Klinisk patologi och genetik remiss---molekylarpatologi-hematologi.935483.pdf	ABL1	Rickard Einefors Johannes Göthe

Remiss

Göteborg	Centrum för medicinsk genomik. Adress för prover finns angivet på remissen som nås via https://www.sahlgrenska.se/for-dig-som-ar/vardgivare/laboratoriemedicin/laboratorieremisser	ABL1	Julia Asp Linda Fogelstrand
Lund	Klinisk genetik, molekylär diagnostik https://vardgivare.skane.se/vardriktlinjer/laboratoriemedicin/remiss/	GUSB	Andreas Hedblom

Tabell 2. Svenska laboratorier som utför mutationsanalys av *BCR::ABL1*

Laboratorium	Metod	Kontaktpersoner
Uppsala	Allelspecifik PCR för T315I Next generation sequencing (NGS)	Monica Hermansson Kristin Ayoola Gustafsson
Stockholm **Solna**	Sangersekvensering	Gisela Barbany Aleksandra Krstic
Göteborg	Sangersekvensering	Julia Asp Linda Fogelstrand

Remissversion

BILAGA 3

Definitioner av respons

Definition av molekylär respons vid RT-qPCR för *BCR::ABL1**

*) För ytterligare detaljer om kvalitetskrav och svarsrutiner, se publicerade europeiska riktlinjer [49].

Internationella skalan, IS

För att man ska kunna jämföra individuella kvantitativa RT-qPCR-resultat för *BCR::ABL1* med publicerade responsnivåer av prognostisk betydelse tar laboratorierna fram en laboratoriespecifik konversionsfaktor, CF. *BCR::ABL1*-nivån på den internationella skalan anges sedan enligt följande:

BCR::ABL1 IS % = (kopieantalet *BCR::ABL1*) / (kopieantalet kontrollgen) * 100 * CF

Graden av molekylär respons

Graden av molekylär respons (MR) anges som logaritmisk reduktion från ett värde om 100 % *BCR::ABL1* IS.

Detta innebär kortfattat:

- MR^3 (MMR, major molecular response) är uppnått vid
  - detekterbar nivå $BCR::ABL1^{IS} \leq 0{,}1$ %.
- MR^4 är uppnått vid
  - detekterbar nivå $BCR::ABL1^{IS} \leq 0{,}01$ %
    eller
  - icke detekterbart *BCR::ABL1*
    i bägge fallen i cDNA där summan av kopieantalet *ABL1* > 10 000 eller *GUSB* > 24 000.
- $MR^{4.5}$ är uppnått vid
  - detekterbar nivå $BCR::ABL1^{IS} \leq 0{,}0032$ %
    eller

Remissversion

  - icke detekterbart *BCR::ABL1*
    i bägge fallen i cDNA där summan av kopieantalet *ABL1* > 32 000 eller *GUSB* > 77 000.
- MR[5] är uppnått vid
  - detekterbar nivå *BCR::ABL1*[IS] ≤ 0,001 %
    eller
  - icke detekterbart *BCR::ABL1*
    i bägge fallen i cDNA där summan av kopieantalet *ABL1* > 100 000 eller *GUSB* > 240 000.

Definition av cytogenetisk respons

Tabell 1. Definition av cytogenetisk respons vid KML*

Komplett cytogenetisk respons (CCyR)	Ph+ = 0**
Partiell cytogenetisk respons (PCyR)	Ph+ 1–35 %
”Major” cytogenetisk respons (MCyR)	Ph+ 0–35 % (dvs. partiell + komplett)
”Minor” cytogenetisk respons	Ph+ 36–65 %
Minimal cytogenetisk respons	Ph+ 66–95 %
Ingen cytogenetisk respons	Ph+ > 95 %

* För att kunna utvärdera graden av cytogenetisk respons krävs cytogenetisk analys av 20–30 metafaser från benmärg.

** Om man har fått ett otillräckligt antal analyserbara metafaser kan FISH ersätta cytogenetik för att ange CCyR. CCyR föreligger om man analyserat minst 200 celler med ”dual color dual fusion”-prober vid interfas-FISH, och antalet *BCR::ABL1*-positiva celler understiger laboratoriets gränsvärde (i allmänhet < 1 %). Observera att FISH inte kan ersätta cytogenetik för att ange övriga grader av cytogenetisk respons.

Remissversion

BILAGA 4

Resistensmutations-screening

Mutationsscreening för resistensgivande mutationer i *BCR::ABL1*
NGS är, när det finns tillgängligt, rekommenderad metod för *BCR::ABL1* TKD-mutationsanalys, förutsatt att analysen är validerad. Metoden kan även ge information om compound-mutationer.
Mutationsscreening utförs vid *BCR::ABL1* mRNA ≥0,1 % IS och analyseras på RNA från perifert blod eller benmärgsleukocyter.
Droplet digital PCR kan övervägas som förstahandsmetod för detektion av specifika mutationer (t.ex. p.T315I) vid behov av snabbt byte av TKI.
Sangersekvensering kan användas när NGS inte är tillgänglig eller när snabbt svar krävs.
För TKI av 1:a–3:e generationen bör TKD analyseras (aminosyror 232–516; NM_005157.6). Vid asciminib-resistens bör även relevanta regioner utanför TKD inkluderas, t.ex. p.P223S.
Analys av genomiskt DNA rekommenderas inte för mutationsscreening av TKD-mutationer

Remissversion

Remissversion

Regionala cancercentrum – regionernas nationella samverkan inom cancervården.
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.
www.cancercentrum.se