

Kronisk myeloisk leukemi

Nationellt vårdprogram

2023-05-02 Version: 3.1



Innehållsförteckning

Kapitel 1	8
Sammanfattning	8
Kapitel 2	10
Inledning	10
2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde.....	10
2.2 Förändringar jämfört med tidigare version.....	11
2.2.1 2023-05-02, version 3.1	11
2.2.2 2023-04-18, version 3.0	11
2.3 Standardiserat vårdförlopp	12
2.4 Lagstöd	12
2.5 Evidensgradering.....	13
2.6 Förkortningsordlista	14
Kapitel 3	16
Mål med vårdprogrammet	16
Kapitel 4	17
Bakgrund och orsaker	17
4.1 Incidens	17
4.2 Prognos	17
4.3 Prevalens.....	17
4.4 Orsak	18
Kapitel 5	19
Primär prevention	19
5.1 Levnadsvanor	19
Kapitel 6	20
Ärftlighet	20
Kapitel 7	21
Symtom och kliniska fynd	21

Kapitel 8	22
Diagnostik	22
8.1 Diagnostik och fortsatt utredning	22
8.1.1 Morfologisk bild	22
8.1.2 Hur påvisas <i>BCR::ABL1</i> ?	22
8.1.3 Övriga utredningar	25
8.1.4 Övriga åtgärder vid nyupptäckt KML	26
8.2 Diagnosbesked	28
Kapitel 9	30
Kategorisering i sjukdomsfaser samt riskgruppering	30
9.1 Kategorisering i sjukdomsfaser	30
9.2 Riskgruppering i kronisk fas	32
9.2.1 EUTOS long-term survival (ELTS) score	33
9.2.2 Sokal-score	33
9.3 Riskgruppering efter behandlingsvar	33
Kapitel 10	34
Multidisciplinär konferens	34
Kapitel 11	35
Kronisk fas – första linjens behandling inklusive uppföljning	35
11.1 Bakgrund och övergripande behandlingsmål	36
11.2 Inledande behandling	36
11.3 Val av första linjens TKI-behandling	37
11.4 Monitorering av kliniska, hematologiska och biokemiska parametrar under behandling med TKI	38
11.4.1 Cytogenetisk och molekyärgenetisk monitorering	39
11.4.2 Uppföljning av svar efter 3 månaders behandling	41
11.4.3 Följsamhet till behandlingen	43
11.4.4 Interaktion mellan TKI och andra läkemedel	43
11.5 Behandling med andra läkemedel än TKI	43
Kapitel 12	44
Tyrosinkinashämmare vid behandling av KML	44
12.1 Tyrosinkinashämmare	44
12.1.1 Imatinib	44
12.1.2 Nilotinib	44
12.1.3 Bosutinib	45
12.1.4 Dasatinib	45
12.1.5 Ponatinib	45

12.1.6	Asciminib	46
Kapitel 13		47
Biverkningar		47
13.1	Följsamhet (compliance)	47
13.1.1	Biverkningar vid TKI-behandling – generella synpunkter	48
Kapitel 14		52
Försök att avsluta TKI-behandling		52
14.1	Bakgrund	52
Kapitel 15		56
Kardiovaskulär riskvärdering och uppföljning		56
15.1	Kardiovaskulär riskvärdering inför TKI-behandling	56
15.2	Kardiovaskulär uppföljning under TKI-behandling	59
Kapitel 16		63
Kronisk fas – andra linjens behandling och senare inklusive uppföljning		63
16.1	Bakgrund	64
16.2	Behandlingssvikt och förekomst av mutationer i BCR::ABL1	64
16.2.1	Handläggning vid fynd av mutation T315I i BCR::ABL1	65
16.3	Val av behandling när behandlingsmål inte uppnåtts på första linjens TKI	66
16.4	Val av andra linjens TKI-behandling vid intolerans mot tidigare TKI	66
16.5	Uppföljning av behandlingssvar under andra linjens TKI-behandling	67
16.5.1	Molekylärgenetisk och cytogenetisk monitorering	67
Kapitel 17		68
Behandling i accelererad fas och blastkris		68
17.1	Bakgrund och utredning	68
17.2	Behandlingsrekommendation för AP	69
17.3	Behandlingsrekommendation för BC	70
Kapitel 18		72
Konception, graviditet och amning		72

18.1	Icke-planerad graviditet hos TKI-behandlad patient.	72
18.2	Planerad graviditet hos känd TKI-behandlad KML-patient.	73
18.3	KML-diagnos under graviditet.....	73
18.4	Amning.....	74
18.5	Män.....	74
Kapitel 19		75
Allogen stamcellstransplantation vid KML		75
19.1	Bakgrund	75
19.2	Indikationer för allo-SCT	76
19.2.1	Blastkris	76
19.2.2	Accelererad fas	76
19.2.3	Svikt eller intolerans på andra generationens TKI i kronisk fas	76
19.2.4	Förekomst av T315I-mutationen	77
19.2.5	Sjukdomsbörda och utvärdering före allo-SCT	77
19.3	Allo-SCT – procedurfrågor	78
19.3.1	Prediktiva score	78
19.3.2	Val av donator	78
19.3.3	Konditionering inför allo-SCT	78
19.3.4	Stamcellskälla	79
19.4	Uppföljning och behandling efter SCT	79
19.4.1	TKI- underhållsbehandling efter allo-SCT	79
19.4.2	Monitorering efter allo-SCT	79
19.5	Behandling vid kvarvarande sjukdom och återfall	80
19.5.1	TKI-behandling vid återfall efter allo-SCT	80
19.5.2	Behandling med donatorlymfocyter (DLI)	81
Kapitel 20		82
Understödjande vård		82
20.1	Tumörlyssyndrom (TLS) – profylax.....	82
20.2	Infektionsprofylax.....	82
20.3	Behandling med tillväxtfaktorer.....	82
Kapitel 21		84
Palliativ vård och behandling.....		84
21.1	Palliativ behandling i kronisk fas KML	84
21.2	Palliativ behandling i accelererad fas och blastkris KML	84
21.3	Generell palliativ behandling.....	84

Kapitel 22	85
Omvårdnad och rehabilitering	85
22.1 Omvårdnad och rehabilitering	85
22.2 Kontaktsjuksköterska	85
22.3 Min vårdplan	86
22.4 Personalresurser för psykosocialt stöd	86
22.5 Aktiva överlämningar	87
22.6 Löpande cancerrehabilitering	87
22.6.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående	87
22.6.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering	88
22.6.3 Fatigue och fysisk svaghet	88
22.7 Sexualitet och fertilitet	88
Kapitel 23	89
Egenvård	89
23.1 Levnadsvanor	89
23.1.1 Tobak	89
23.1.2 Alkohol	90
23.1.3 Fysisk aktivitet	90
23.1.4 Matvanor	90
Kapitel 24	91
Underlag för nivåstrukturering	91
Kapitel 25	93
Svenska KML-registret	93
25.1 Cancerregistret	94
Kapitel 26	95
Kvalitetsindikatorer och målnivåer	95
26.1 Kvalitetsindikatorer fastställda i samråd med Svensk Förening för Hematologi	95
26.2 Andra kvalitetsparametrar	95
Kapitel 27	96
Referenser	96
Kapitel 28	114
Förslag på fördjupningslitteratur	114

Kapitel 29	115
Vårdprogramgruppen	115
29.1 Vårdprogramgruppens sammansättning	115
29.2 Vårdprogramgruppens medlemmar	115
29.3 Adjungerade författare	117
29.4 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen.....	117
29.5 Jäv och andra bindningar	118
29.6 Vårdprogrammets förankring	118
 Kapitel 30	 120
Relevanta länkar	120
 Bilaga 1	 122
Svenska laboratorier	122
 Bilaga 2	 124
Definitioner av respons	124
Definition av molekylär respons vid RT-qPCR för BCR::ABL1 *	124
Internationella skalan, IS	124
Graden av molekylär respons	124
Definition av cytogenetisk respons	125

KAPITEL 1

Sammanfattning

Detta nationella vårdprogram (VP) för kronisk myeloisk leukemi (KML) är framtaget på uppdrag av Regionala cancercentrum (RCC) i samverkan, tillsammans med Svensk Förening för Hematologi och Svenska KML-gruppen. Det utgör en uppdatering av tidigare vårdprogram från 2019-10-04. Syftet är att ge nationella riktlinjer för diagnostik, utredning, behandling och uppföljning av vuxna personer (18 år och äldre) med KML.

I Sverige insjuknar varje år cirka 100 vuxna i KML, och medianålder vid diagnos är 59 år. Sjukdomen kan indelas i tre faser: kronisk fas, accelererad fas och blastkris (blastkris). 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 förstörd 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 millennieskiftet till introduktion av specifika tyrosinkinashämmare (TKI) vid KML, målstyrda läkemedel som kan blockera effekten av BCR::ABL1. Utan behandling riskerar alla patienter i kronisk fas att inom några år gå över i blastkris, ett allttjämt svårbehandlat och livshotande tillstånd. Med de nya, specifika tyrosinkinashämmarna kan övergång till blastkris oftast förhindras, vilket inneburit en markant förbättrad prognos, med nära nog normaliserad överlevnad för flertalet KML-patienter. De specifika tableterna måste tas dagligen under många år för att hålla sjukdomen i schack. De kan ge ett flertal biverkningar och hos vissa patienter upphör svaret på given tyrosinkinashämmare (resistensutveckling). Dock kan nu ett stort antal patienter avsluta behandlingen. Detta görs under noggrann uppföljning.



I det uppdaterade vårdprogrammet ges kommentarer och rekommendationer om bl.a.

- nyttillkomna diagnostiska möjligheter (t.ex. mutationsanalyser)
- val av förstahandsbehandling och senare linjers behandling bland de fem tyrosinkinashämmare som LäkeMedelsverket hittills godkänt för behandling av KML
- kardiovaskulär riskskattning och hantering av komplikationer från hjärta och kärl i anslutning till TKI-behandling
- i vilka lägen försök att stoppa behandlingen kan vara indicerat
- indikationer för allogen stamcellstransplantation, en möjlighet som kvarstår främst vid avancerad KML-sjukdom.
- riktlinjer vid konception, graviditet och amning
- hälsoekonomiska förhållanden

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

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 8, [avsnittet om diagnostik](#).

Tidigare versioner

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

Tidigare vårdprogram publiceras inte men kan begäras ut från Regionala cancercentrum, [Regionala cancercentrum i samverkan](#).

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 i första hand de läkare (hematologer och internmedicinare) som har hand om KML-patienter i olika skeden av sjukdomen. I andra hand vänder det sig 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 [1]. 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 Leukemia Net (ELN) [2].

Introduktionen av tyrosinkinashämmare (TKI) i den kliniska behandlingen av KML i början av 2000-talet har dramatiskt förbättrat överlevnaden och livskvaliteten för KML-patienter. Risken för att sjukdomens kroniska fas övergår till den fortsatt bekymmersamma blastkrisen har kunnat minskas påtagligt, men finns fortfarande. För patienter med mycket gott behandlingssvar har man under strikt kontrollerade former inlett försök med att avbryta den kontinuerliga TKI-behandlingen. Vårdprogramgruppen vill poängtera vikten av att patienterna i möjligaste mån erbjuds att delta i kontrollerade nationella eller internationella kliniska KML-studier (bland annat tillsammans med den nordiska KML-studiegruppen, NCMLSG) för att ytterligare förbättra vården och behandlingsresultaten vid KML.

2.2 Förändringar jämfört med tidigare version

2.2.1 2023-05-02, version 3.1

Korrigerings av referenser.

2.2.2 2023-04-18, version 3.0

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 september 2019.

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

- Baserat på befintliga data om preparatens kort- och långtidseffekter och tolerabilitet samt hälsoekonomiska överväganden utgör imatinib eller dasatinib förstahandsval för majoriteten av dessa patienter.
- Inför val av TKI-preparat bör en värdering göras av den individuella risken för sjukdomsprogression (baserad på ELTS-score), samt en värdering av

patientens samsjuklighet, speciellt förekomst av lungsjukdom eller riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom.

- Rekommendationer för cytogenetisk och molekylär monitorering har uppdaterats
- Vårdprogrammet innehåller utvidgade rekommendationer om försök till stopp av behandling med TKI hos patienter med långvarigt s.k. djupt molekylärt behandlingssvar.
- Vårdprogrammet innehåller en utvidgad del om riskskattning kopplad till kardiovaskulära (hjärta och blodkärl) händelser i anslutning till användning av TKI. I denna del har specialister inom angiologi och kardiologi, med kardio-onkologisk inriktning, involverats i vårdprogramarbetet.

2.3 Standardiserat vårdförlopp

Standardiserat vårdförlopp (SVF) för akut leukemi kan resultera i att KML-diagnos fastställs. Något specifikt SVF för KML finns inte.

Det finns ingen konflikt mellan innehållet i vårdprogrammet och det standardiserade vårdförloppet. Vårdförloppet beskriver vad som ska göras medan vårdprogrammet utvecklar hur, samt anger vilken evidensgrund som finns för åtgärderna i det standardiserade vårdförloppet.

2.4 Lagstöd

Vårdens skyldigheter regleras bland annat i **hälso- och sjukvårdslagen** ([2017:30](#)), HSL. Den anger att målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen samt att hälso- och sjukvårdsverksamhet ska bedrivas så att kraven på en god vård uppfylls. God vård definieras enligt Socialstyrelsen som kunskapsbaserad, ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv och jämlik. Vårdprogrammet ger rekommendationer för hur vården ska utföras för att uppfylla dessa kriterier. Dessa rekommendationer bör därför i väsentliga delar följas för att man ska kunna anse att sjukvården lever upp till kraven i HSL.

Patientlagen ([2014:821](#)) anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bl.a. diagnosen, möjliga alternativ för vård, risk för biverkningar och förväntade väntetider samt information om möjligheten att själv välja mellan likvärdiga behandlingar ([3 kap. 1–2 § patientlagen](#)). Vårdgivaren ska enligt samma lag erbjuda fast vårdkontakt och information om möjlighet till ny medicinsk bedömning, även i en annan region. Vårdgivaren ska också informera om möjligheten att välja vårdgivare i hela landet inom



allmän och specialiserad öppenvård. Enligt det s.k. **patientrörlighetsdirektivet** ska vårdgivaren också informera om patientens rättighet att inom hela EU/EES välja och få ersättning för sådan vård som motsvarar vad som skulle kunna erbjudas i Sverige. Praktisk information om detta, t.ex. hur och när ersättning betalas ut, finns hos [Försäkringskassan](#).

Enligt **vårdgarantin** ([2010:349](#)) har vårdgivaren en skyldighet att erbjuda patienter [kontakt samt åtgärder inom vissa tider](#).

I HSL anges också att hälso- och sjukvården har särskilda skyldigheter att beakta barn som anhöriga och ge dem information, råd och stöd (5 kap. 7 §).

2.5 Evidensgradering

Vårdprogrammet använder evidensgraderingssystemet GRADE. För en komplett gradering ska alla ingående studier tabelleras och värderas. Detta har endast gjorts för ett urval av rekommendationerna, men principerna för GRADE-gradering har tillämpats i hela vårdprogrammet.

GRADE innebär att styrkan i rekommendationerna graderas enligt följande:

Starkt vetenskapligt underlag (++++)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Begränsat vetenskapligt underlag (++)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)

När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Läs mer om systemet i SBU:s metodbok: www.sbu.se/sv/metod/sbus-metodbok/

2.6 Förkortningsordlista

ABI	Ankel-brakialindex
ACA	Additional chromosomal abnormalities
AP	Accelerated phase (accelererad fas)
Allo-SCT	Allogen stamcellstransplantation
ATG	Antitymocyoglobulin
BC	Blast crisis (blastkris)
CCyR	Complete cytogenetic response (komplett cytogenetiskt svar)
CgR	Cytogenetic response (cytogenetiskt svar)
CHR	Complete hematologic response (komplett hematologiskt svar)
CKD	Chronic kidney disease
CMV	Cytomegalvirus
CMR	Complete molecular response (komplett molekylärt svar)
CP	Chronic phase (kronisk fas)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (gradering av biverkningar)
DMR	Deep molecular response
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
ELN	European Leukemia Net
ELTS	Eutos Long Term Survival
EUTOS	European Treatment Outcome Study
FISH	Fluorescens in situ-hybridisering
G-CSF	Granulocystimulerande faktor
GFR	Glomerulär filtrationshastighet
GvL	Graft versus leukemia (transplantat kontra leukemi)
GvHD	Graft versus host disease (transplantat kontra värdreaktion)
HR	Hög risk
IFN	Interferon
IR	Intermediär risk
KML	Kronisk myeloisk leukemi
LDL	Low-density lipoprotein

LFS	Leukemia free survival (leukemifri överlevnad)
LPK	Leukocytpartikelkoncentration
LR	Låg risk
MCyR	Major cytogenetic response
MMR	Major molecular response
NMDP	National Marrow Donor Program (USA)
MRD	Minimal or measurable residual disease (minimal eller 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
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
RD	Related donor (besläktad givare)
SFH	Svensk Förening för Hematologi
URD	Unrelated donor (obesläktad givare)
TFR	Treatment free remission (frånvaro av sjukdom under behandlingsuppehåll)
TIA	Transitorisk ischemisk attack
TPO	Trombopoetin
TKI	Tyrosinkinasinhibitor (hämmare)
TRM	Transplant related mortality (transplantationsrelaterad dödlighet)

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. Syftet är också att bidra till en nationellt likvärdig behandling av KML-patienter.

Det svenska KML-registret ger oss en möjlighet att utvärdera såväl behandlingsresultat som följsamhet till detta vårdprogram. För mer information, [Kapitel 25 Svenska KML-registret](#) och [Kapitel 26 Kvalitetsindikatorer och målnivåer](#).

Vårdprogrammet riktar sig i första hand till vårdpersonal som handlägger KML patienter.



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 [3]. Incidensen av KML i Sverige är 0,9–1 per 100 000 invånare och år, vilket motsvarar cirka 100 nya fall årligen. KML är något vanligare hos män än kvinnor med förhållandet 1,4:1 och könsskillnaden blir tydligare i högre åldrar. Incidensen KML ökar också med stigande ålder, åtminstone upp till 75–80 år. Medianåldern vid diagnos är i Sverige 59 år, och en av sex är yngre än 40 år [4].

Det finns inga säkra belegg för att incidensen skulle ha förändrats över tiden; 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.

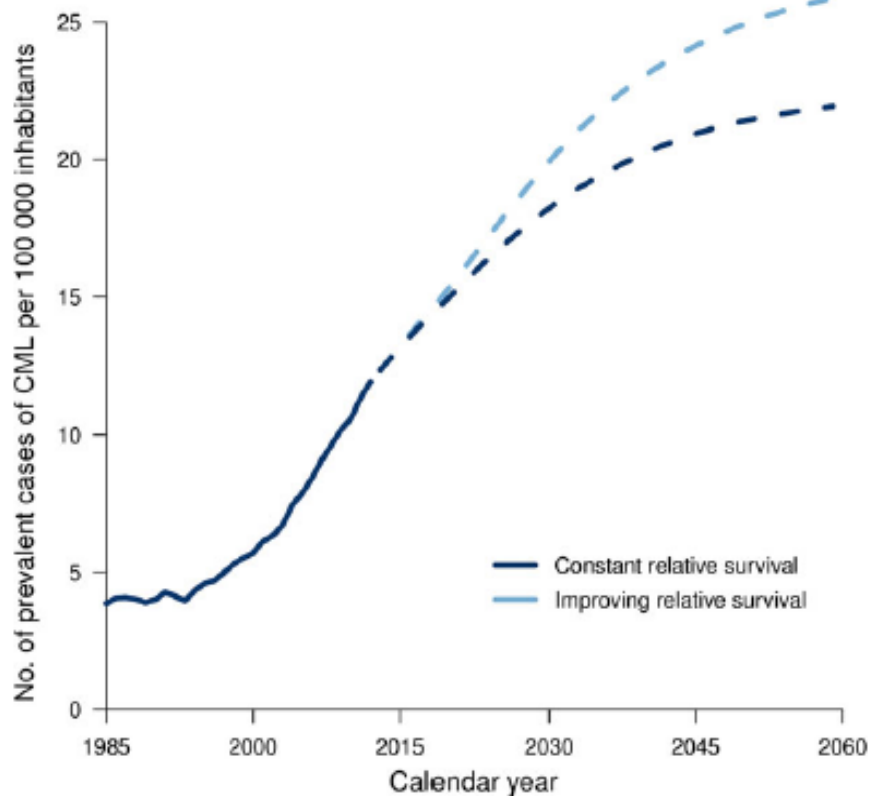
4.2 Prognos

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 [1, 5, 6]. Patienter över 70 år har dock fortfarande en något sämre överlevnad [3]. Prognosen för den begränsade grupp KML-patienter som diagnostiseras i, eller övergår till blastkris är fortfarande mycket allvarlig [7].

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 [8]. I Sverige 2012 var prevalensen av KML 11,9 per 100 000 invånare, vilket motsvarar 1 137 prevalenta fall [6]. Den beräknade prevalensen 2030 blir, enligt samma registerbaserade publikation, cirka 18 per 100 000, se figur 1.

Figur 1. Prevalens



Aktuell och förväntad prevalens av KML per 100 000 invånare i Sverige mellan 1985 och 2060, förmodad konstant eller förbättrad relativ överlevnad [6].

4.4 Orsak

KML-sjukdomens orsak är ännu väsentligen okänd. En ökad KML-incidens har noterats hos överlevande efter atombomberna i Japan 1945 [9], medan lägre doser av joniserande strålning inte har kunnat kopplas till ökad risk för att insjukna i KML. Vad gäller ärftlighet fann man i två svenska studier baserade på Cancerregistret och Flergenerationsregistret ingen familjär anhopning av KML-fall [10, 11].



KAPITEL 5

Primär prevention

5.1 Levnadsvanor

Alla verksamheter inom hälso- och sjukvården bör kunna hantera frågor som gäller levnadsvanor. Arbetet bör bygga på Socialstyrelsens [Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor](#).

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-sjukdomen.

KAPITEL 6

Ärftlighet

Orsaken till KML-sjukdomen är okänd. Sjukdomen är inte ärftlig. I två svenska studier baserade på Cancerregistret och Flergenerationsregistret fanns ingen familjär anhopning av KML-fall [[10](#), [11](#)].



KAPITEL 7

Symtom och kliniska fynd

KML misstänks utifrån avvikande blodvärden (leukocytos, trombocytos och ibland även anemi), förekomst av eller symtom från förstörd mjälte, eller allmänsymtom såsom trötthet, avmagring och svettningar [12]. Totalt 58 % av patienterna är asymtomatiska vid diagnos (Årsrapport svenska KML-registret 2018).

Flertalet patienter med nyupptäckt, obehandlad KML har en uttalad leukocytos. I svenska KML-registret är medianvärdet för LPK (leukocytpartikelkoncentration) vid diagnos $99 \times 10^9/L$ (4 - 582), och cirka en fjärdedel har $LPK \geq 200 \times 10^9/L$. Trots detta ses svåra leukostassymtom (såsom lungbesvär, neurologiska bortfallssymtom, ögonbottenblödningar med synnedsättning, perifer cirkulationsstörning och priapism) 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 (AP eller BC) [13]. Cirka 95 % av alla KML-patienter är vid diagnos fortfarande i kronisk fas. Vid riskgruppering enligt Sokal-score hamnar cirka hälften av patienterna i intermediär riskgrupp, och cirka en fjärdedel i vardera hög respektive låg riskgrupp [1].

KAPITEL 8

Diagnostik

8.1 Diagnostik och fortsatt utredning

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

8.1.1 Morfologisk bild

Typisk blodbild vid kronisk fas är kraftig leukocytos med inslag av mer omogna myeloiska cellformer (stavkärniga granulocyter, metamyelocyter, myelocyter och blaster) samt basofili och viss eosinofili. Den karaktäristiska benmärgsbilden är den av hypercellulär märg med dominerande myelopoes, som är vänsterförskjuten men med utmognad, samt med förekomst av små, hypoloberade megakaryocyter [14]. Vid KML påminner således differentialräkningen av perifert blod om den för benmärg.

8.1.2 Hur påvisas *BCR::ABL1*?

För att ställa diagnosen KML krävs påvisande av Philadelphiakromosomen, det vill säga $der(22)t(9;22)(q34;q11)$ eller *BCR::ABL1*-fusionen på annat sätt.

BCR::ABL1-fusionen kan påvisas med tre olika metoder: kromosomanalys, FISH och RT-PCR (för detaljerad information se bilaga 2). För att helt säkert utesluta förekomst av en *BCR::ABL1*-fusion bör minst två oberoende tekniker utnyttjas.

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

Metod 1. Cytogenetisk analys (kromosomanalys) är en screeningmetod där samtliga kromosomer bedöms i metafasceller. Det är den enda rutinmetod som utöver $t(9;22)$ även kan påvisa andra, samtidigt förekommande, cytogenetiska avvikelser som kan vara prognostiskt relevanta [15]. Laboratoriet bör eftersträva att utföra analysen på minst 20 metafaser. Eftersom relativt få metafaser studeras blir metodens känslighet för uppföljning av behandlingsvar 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 ses med cytogenetisk kromosomanalys, 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 kromosomanalys [16]. 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 [17]. Däremot betraktas förekomst av ytterligare kromosomavvikelse i den Philadelphiapositiva klonen (extra Philadelphia-kromosom, +8,+19, isokromosom 17q, -7/del7q, 11q23, 3q26) som tecken på högrisksjukdom med risk för progression och behandlingssvikt [2].

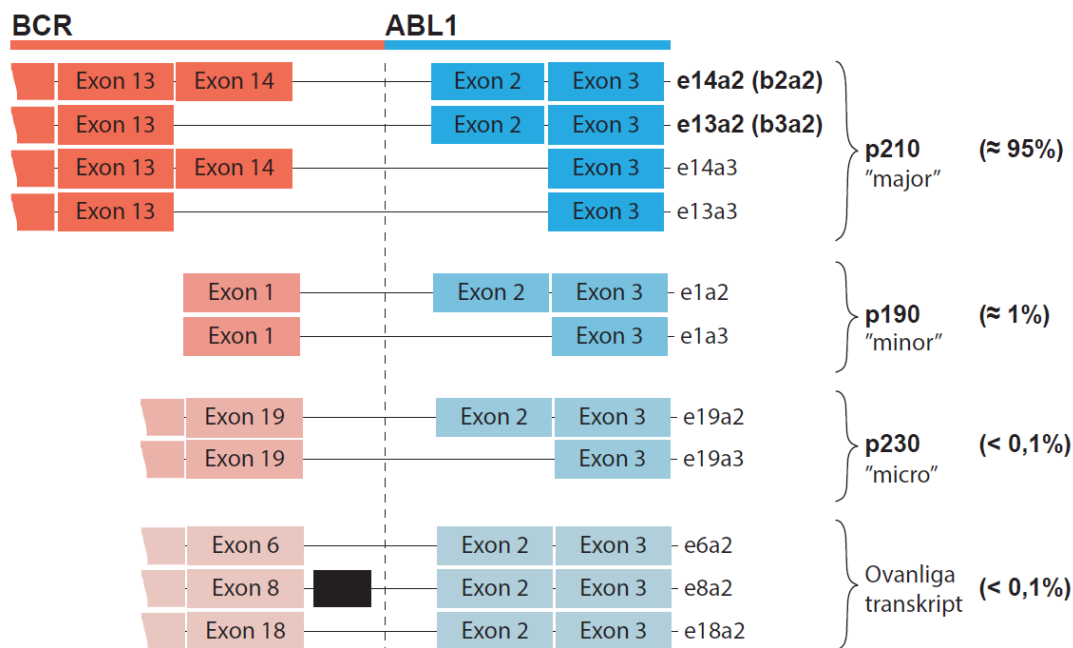
Metod 2. FISH (fluorescent in situ-hybridisering) är en riktad analys som påvisar fusionen mellan *BCR*- och *ABL1*-generna – inte bara den klassiska translokationen t(9;22), utan även variatranslokationer och kryptiska rearrangemang. FISH kan utföras på utstryk från benmärg eller blod (interfas-FISH på interfasceller), alternativt på odlade celler som blir över efter kromosomanalys (metafas-FISH på metafasceller). Särskilt interfas-FISH har fördelen att man kan få svar redan inom ett par dagar och att den kan påvisa samtliga varianter av *BCR::ABL1*-fusionen. Således bör FISH användas för att säkert kunna utesluta *BCR::ABL1*-fusionen vid diagnos.

Vid uppföljning kan FISH endast användas för att ge svar på om komplett cytogenetisk respons (CCyR) föreligger, och den kan inte ersätta kromosomanalys för att ange grad av cytogenetisk respons vid kvarvarande Ph-positiva celler; se bilaga 2 för närmare definition. Om FISH används vid uppföljning av en patient bör det också finnas FISH-resultat från diagnos, för att fastställa det patientspecifika mönstret, då cirka 5 % av patienterna kan ha en varianttranslokation och laboratoriet behöver känna till detta mönster för att korrekt bedöma FISH-resultaten i. Känsligheten är högre (cirka 1 % vid analys av 200 celler) än vid kromosomanalys, förutsatt att patienten uppvisar ett typiskt translokationsmönster vid dual color dual fusion-FISH för *BCR::ABL1*. Vid bedömning av behandlingssvar med interfas-FISH bör minst 200 celler analyseras.

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 3. 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, men måste eventuellt särskilt efterfrågas. En liten andel KML-patienter uppvisar andra fusionsvarianter än de ovan beskrivna och kan således vara negativa för *BCR::ABL1*-transkriptet men positiva för *BCR::ABL1*-fusionen med cytogenetik och FISH.

Figur 2. BCR::ABL1-fusionstranskript.



Bilden illustrerar hur exonerna av BCR- och ABL1-genen 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 b2a2] respektive e13a2 [även kallad b3a2]). 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).



Tabell 8:1. Rekommenderad genetisk förstahandsutredning vid klinisk misstanke om KML.

Metod	Provmaterial	Provtagningsanvisning
Cytogenetisk analys	Benmärg	Heparinrör (alt. särskild odlingsflaska)
RT-qPCR (kvantitativ realtids-RT-PCR) <i>BCR::ABL1</i> p210	Perifert blod	EDTA-rör (alt. särskilt provrör med RNA-stabiliserande lösning)
<p>Av skäl som framgår nedan rekommenderas att bägge dessa analyser utförs samtidigt vid diagnostillfället. Vid behov av snabbt analys svar föreslås kontakt med laboratorier för diskussion om FISH eller kvalitativ RT-PCR av <i>BCR::ABL1</i> bör utföras. Observera att FISH alltid bör utnyttjas för att helt säkert utesluta förekomst av <i>BCR::ABL1</i>-fusionen när morfologisk undersökning talar för KML. Även i vissa andra situationer kan det vara befogat att använda dessa tekniker, se nedan.</p>		

8.1.3 Övriga utredningar

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 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.

Immunfenotypning av celler från benmärg eller blod ska göras vid misstanke om eller säkerställd BC.

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 därför bör eventuellt CNS-engagemang påvisas med analys av cerebrospinalvätska (cellhalt, cytologi och flödescytometri).

Mutationsanalys av *BCR::ABL1* ska göras redan vid diagnos i accelererad fas eller blastkris, se även bilaga 2.

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

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.

EKG tas inklusive bestämning av QTc-intervall.

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

Ultraljud eller datortomografi buk är indicerat i utvalda fall för att närmare värdera mjältstorleken.

Ögonbottenundersökning, för bedömning av eventuella tromboemboliska förändringar, bör utföras vid synpåverkan då sådan kan utgöra del av leukostasfenomen (se kapitel 11).

8.1.4 Övriga åtgärder vid nyupptäckt KML

Anmäl patienten till **KML-registret** (<https://www.cancercentrum.se/uppsala-orebro/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/kronisk-myeleisk-leukemi-kml/kvalitetsregister/>). Se [Kapitel 25](#).

Överväg om patienten kan erbjudas att delta i en aktuell **klinisk studie** – se Svenska KML-gruppens webbplats (<http://www.sfhem.se/kml-gruppen>) 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.

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. Initiativ pågår för att skapa en nationell biobank.

8.1.4.1 Molekylär uppföljning av behandlings svar

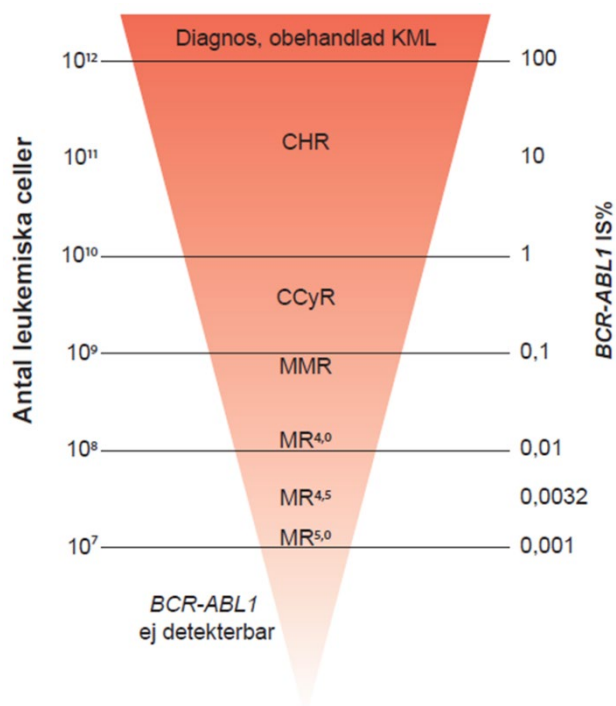
BCR::ABL1-mRNA för de vanliga transkripten b3a2 och b2a2, det vill säga p210-fusionen, går att kvantifiera med **RT-qPCR** (kvantitativ realtids-PCR). Vid uppföljning bör blod utnyttjas, och det är viktigt att utgå från samma typ av vävnad om man önskar jämföra resultat över tid. Metodens höga känslighet



(för detaljer, se bilaga 2) gör att RT-qPCR bör utnyttjas vid fortsatt monitorering av minimal kvarvarande sjukdom (MRD) vid KML [19, 20]. Resultaten uttrycks som kvoten $BCR::ABL1$ /referensgen (oftast $ABL1$ eller $GUSB$) i procent och som MR-nivå. Denna analys bör regelmässigt utföras vid laboratorium som genomgått standardiseringsarbete för att kunna tillhandahålla resultaten på den internationella skalan (IS) för $BCR::ABL1$ -monitorering, $BCR::ABL1$ ^{IS} [21-23]. Standardisering för att tillhandahålla resultaten på IS kan utföras inom EUTOS [24], eller med hjälp av kommersiella IS-kit (t.ex. Qiagen). För definitioner av molekylär respons, se bilaga 2 och figur 3

Samtliga svenska laboratorier (se bilaga 1) bör också delta i det kontinuerliga kvalitetsarbetet (t.ex. UK NEQAS) och följa gällande europeiska rekommendationer [24]. Även ovanliga transkript 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 kapitel 11 om 3-månadersutvärdering [25, 26].

Figur 3. Definitioner av molekylär respons



8.2 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 [27].

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.
- 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 (om sådan finns för KML vid enheten).



- 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. <http://naraancer.se>
- Informera gärna om Blodcancerförbundet och dess lokalföreningar som bland annat kan erbjuda stödgrupper och självhjälsgrupper. Det finns också en internationell sammanslutning av patientorganisationer för KML som har regelbundna aktiviteter och en webbplats: www.cmladvocates.net/, www.cmlife.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 isolering och psykosociala problem (begränsat socialt kontaktnät, ensam vårdnadshavare för minderåriga barn, tidigare drabbad av förlust, allvarlig sjukdom i familjen eller arbetslöshet) [28].

Vid krisreaktion: Hjälps patienten att uttrycka sina känslor, oavsett vilka de är, genom att finnas till hands och lyssna. Hjälps 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.

KAPITEL 9

Kategorisering i sjukdomsfaser samt riskgruppering

9.1 Kategorisering i sjukdomsfaser

KML indelas i 3 sjukdomsfaser beroende på kliniska, morfologiska och genetiska parametrar: kronisk fas (CP), accelererad fas (AP) och blastkris (blastkris, BC). Två klassificeringssystem för denna indelning visas nedan. WHO-systemet är det som används mest i Sverige och det harmoniserar också med klassificeringssystemen för akut leukemi. I de flesta större TKI-studier har dock European Leukemia Net-systemet tillämpats. Vid diagnos är enligt svenska populationsbaserade data 93 % av patienterna i CP, 5 % i AP och 2 % i BC, enligt WHO-systemet [1].

Tabell 9:1. Indelning i sjukdomsfaser enligt ELN- och WHO-systemen

European Leukemia Net (ELN)	WHO
Kronisk fas (CP, chronic phase)	
Blaster i benmärg < 15 %. Inga av nedanstående kriterier för AP och BC.	Blaster i benmärg < 10 %. Inga av nedanstående kriterier för AP och BC.
Accelererad fas (AP, accelerated phase)	
Blaster i blod eller benmärg 15–29 %. Basofila i blod ≥ 20 %. Persisterande trombocytopeni (< 100 10 ⁹ /L) ej relaterad till behandling. Nyttillkomna cytogenetiska avvikelser i Ph+-celler, major route (dubbla Ph+, trisomi 8, isokromosom 17q, trisomi 19), under behandling.	Blaster i blod eller benmärg 10–19 %. Basofila i blod ≥ 20 %. Persisterande trombocytopeni (< 100 10 ⁹ /L) ej relaterad till behandling. Vid diagnos förekomst av major route cytogenetiska avvikelser i Ph+-celler (dubbla Ph+, trisomi 8, isokromosom 17q, trisomi 19), komplex karyotyp eller 3q26.2. Nyttillkomna cytogenetiska avvikelser i Ph+-celler under behandling.

<p>Blaster plus promyelocyter i blod eller benmärg > 30 %, med blaster < 30 %.</p>	<p>Trombocytos (> 1 000) som inte svarar på behandling.</p> <p>Ökad mjältstorlek och stigande vita blodkroppar som inte svarar på behandling.</p> <p><i>Provisoriska (provisional) tilläggsriterier:</i></p> <p>Hematologisk resistens mot förstalinjens TKI (ej uppnått CHR), eller</p> <p>Hållpunkter för hematologisk, cytogenetisk eller molekylär resistens mot två sekventiella TKI, eller</p> <p>Uppkomst av minst två <i>BCR::ABL1</i>-mutationer under TKI-behandling.</p>
Blastkris (BC, blast crisis)	
<p>Blaster i blod eller benmärg ≥ 30 %.</p> <p>Extramedullär blastproliferation (förutom i mjälte).</p>	<p>Blaster i blod eller benmärg ≥ 20 %.</p> <p>Extramedullär blastproliferation (förutom i mjälte).</p> <p>Stora foci eller kluster av blaster i märgen.</p>

Sjukdomsfaserna kan ändras under sjukdomsförloppet beroende på behandlingssvar. Överlevnad hos patienter med KML i kronisk fas närmar sig allmänna befolkningens [29]. Medianöverlevnad hos patienter med KML i blastkris är knappt ett år, om transplantation inte är möjlig [30].

Accelererad fas markerar en betydande risk för övergång i blastkris. Observera att kriterier för AP även inkluderar definition av refraktär sjukdom, se WHO:s ”provisoriska” (provisional) tilläggsriterier för accelererad fas (se tabell 9:1) som infördes 2016 [31].

I den uppdaterade WHO-klassificeringen för myeloida maligniteter från 2022 har man beslutat att ta bort AP som egen sjukdomsfas och istället fokusera på högriskfaktorer associerade med TKI-resistens och progression från kronisk fas [32]. Då det ännu är oklart hur detta kommer att påverka utformningen av internationella riktlinjer för behandling av KML har vi valt att i denna version av vårdprogrammet behålla de tidigare definitionerna av AP och BC.

BCR::ABL1-positiva celler är genetiskt instabila. Utan behandling utvecklar de med tiden andra mutationer såsom extra kromosomavvikelser (additional chromosome abnormalities, ACA), mutationer i *BCR::ABL1*-kinasdomän eller andra somatiska mutationer. Det kan leda till försämrat svar på TKI och

sjukdomsprogression. Klonal evolution föregår en blastkris och det gäller att upptäcka den i tid.

I en studie av Hehlmann et al., *Leukemia* 2020 [33], noterade man att förekomst av högrisk cytogenetiska avvikelser i sig har en negativ prognostisk betydelse, i jämförelse med avsaknad av ACA. Förekomst av dessa avvikelser är förenad med sämre överlevnad, redan innan ett stigande blastantal kan upptäckas.

Mutationer i *BCR::ABL1*-genen försämrar möjlighet för TKI att binda till onkoproteinet och förhindrar sålunda ett adekvat behandlingssvar.

9.2 Riskgruppering i kronisk fas

Det finns flera stratifieringssystem för att dela in patienterna i olika riskgrupper, och de är skapade för att användas vid diagnosen av KML i kronisk fas. Kalkylatorer för att beräkna nedanstående score finns bl.a. på webbplatsen för European LeukemiaNet: https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/project_info/index_eng.html

Riskgrupperingen kan ha viss betydelse vid val av primärbehandling och den används mycket i studiesammanhang.

Två historiska scores, Hasford och EUTOS, är inte längre aktuella. European Leukemia Net 2020 uppmanar att använda den senaste, förfinade, EUTOS long-term survival (ELTS) score. Sokal-score används fortfarande internationellt, särskilt i kliniska studier.

Tabell 9:2. Variabler som används i de olika riskstratifieringssystemen

	ELTS	Sokal
Ålder	x	x
Mjältstorlek (cm under arcus)	x	x
Trombocyter	x	x
Blaster i blod (%)	x	x
Riskgrupper	HR, IR, LR	HR, IR, LR



9.2.1 EUTOS long-term survival (ELTS) 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 [34]. ELTS-score inkluderar samma variabler som Sokal-score (se tabell 9:2) 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. Denna score har föreslagits kunna ge kliniker god vägledning när det gäller att göra behandlingsval baserade på långtidsrisker.

Vårdprogramsguppen, liksom European Leukemia Net 2020, förespråkar användning av ELTS i första hand.

9.2.2 Sokal-score

Sokal-score delar upp patienterna i tre prognosgrupper: låg (LR, $< 0,8$), intermediär (IR, $0,8-1,2$) respektive hög risk (HR, $> 1,2$) med avseende på överlevnaden vid behandling av nyupptäckt KML med cytostatika [35]. Data finns som talar för att Sokal-score även förutsäger chansen till CCyR och risken för progress till AP eller BC hos patienter som behandlas med imatinib [20, 36]. Notera dock att patienter med HR-KML som uppnår CCyR inom 1 år med imatinib inte tycks ha högre risk för AP eller BC jämfört med patienter med LR- eller IR-KML [36].

Vid riskgruppering enligt Sokal-score hamnar cirka hälften av patienterna i gruppen intermediär risk, och en fjärdedel vardera i hög respektive låg risk. I svenska KML-registret räknas cirka 30 % av patienterna till högriskgruppen [1]. Trots att Sokal-score är det äldsta systemet, baserat på data från KML-patienter som diagnostiserades fram till början av 1980-talet, dvs. långt före introduktionen av TKI, torde det fortfarande vara det internationellt mest använda risk-score-systemet för KML.

9.3 Riskgruppering efter behandlingsvar

Svaret på TKI är ytterligare en viktig prognostisk markör för långtidsöverlevnad [37, 38]. Behandlingsmål som behöver uppnås i tid för optimalt svar, finns beskrivna i kapitel 11.

KAPITEL 10

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.

KAPITEL 11

Kronisk fas – första linjens behandling inklusive uppföljning

Sammanfattande rekommendationer

- Patienter med KML i kronisk fas bör erbjudas primärbehandling med en TKI, om möjligt inom ramen för en klinisk studie.
- Till patienter med misstänkt, men ännu inte bekräftad, KML-diagnos och högt antal leukocyter (LPK högre än cirka 70–100 x 10⁹/L) rekommenderas en inledande behandling med hydroxyurea och allopurinol. När KML-diagnosen är bekräftad påbörjas behandling med TKI, och hydroxyurea sätts ut.
- Vid hyperleukocytos med tydliga leukostassyntom (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 dessa patienter (++++).
- 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 (+++).
- Behandlingssvaret på TKI ska löpande följas med blodstatus samt RT-qPCR av *BCR::ABL1*-transkriptet i blod och cytogenetik i benmärg månad 3. Vid icke tillfredsställande behandlingssvar modifieras behandlingen enligt tabell 11.4.b och 11.4.a
- Patienter som efter 3 månaders behandling uppvisar mindre än 10 % *BCR::ABL1* (enligt PCR), eller mindre än 35 % Ph-positiva celler (enligt cytogenetik) anses ha ett gott behandlingssvar ("optimalt" enligt European Leukemia Nets definition), vilket motiverar fortsatt oförändrad behandling. Hos patienter med sämre svar, i synnerhet de

som inte uppvisar någon eller endast en mycket blygsam minskning av *BCR::ABL1* jämfört med vid diagnos, bör man starkt överväga att justera eller byta behandling. Snabb omkontroll av *BCR::ABL1* med kontroll av mutationsstatus rekommenderas inför behandlingsbyte.

11.1 Bakgrund och övergripande behandlingsmål

Tolerabilitet och biverkningar bör utvärderas löpande och innefatta klinisk bedömning samt analyser av främst blod-, elektrolyt- och levervärden. För patienter med känd kardiovaskulär sjukdom, eller med riskfaktorer för sådan, följs även till exempel lipidstatus, blodsocker och blodtryck.

Det primära behandlingsmålet vid KML i kronisk fas är att förhindra att sjukdomen övergår i accelererad fas eller blastkris. Vid det senare sjukdomsstadiet är prognosen fortsatt mycket allvarlig (se [Kapitel 17](#)). För patienter som når ett gott primärt behandlingssvar med TKI, definierat som ”optimal” respons enligt European Leukemia Net, har risken för sjukdomsprogress redan efter 3 månader reducerats till enstaka procent. Hos patienter med långvarig optimal respons kan även utsättning av TKI-behandlingen övervägas om vissa kriterier är uppfyllda (för detaljer, se kapitel 13).

11.2 Inledande behandling

Till patienter med misstänkt, men ännu inte bekräftad, KML-diagnos och högt antal leukocyter (LPK högre än cirka $70\text{--}100 \times 10^9/\text{L}$) 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 $30\text{--}40 \times 10^9/\text{L}$. Vid högt leukocytantal rekommenderas även samtidig behandling med allopurinol för att minska risken för tumörlyssyndrom.

Vid hyperleukocytos med tydliga leukostassymtom (huvudvärk, dimsyn, lunginfiltrat, priapism etc.) bör akut behandling med leukaferes övervägas. Dessutom bör hydroxyurea ges för att ytterligare reducera LPK och undvika att leukocytos tilltar igen efter aferesen.



11.3 Val av första linjens TKI-behandling

I valet av förstalinjepreparat vid KML i kronisk fas kan noteras att samtliga av Läkemedelsverket fyra godkända TKI (imatinib, nilotinib, dasatinib och bosutinib) uppvisar god effekt med en hög, likartad långtidsöverlevnad och god tolerabilitet [39, 40]. Nilotinib och dasatinib ger, jämfört med imatinib, en genomsnittligt snabbare och djupare reduktion av BCR::ABL1 under de första behandlingsåren, vilket också visats medföra en något minskad risk för allvarlig sjukdomsprogression [39-42]. Även bosutinib har rapporterats ge ett djupare behandlingssvar (CCyR och MMR) än imatinib efter ett års behandling [43]. Ett djupare molekylärt svar innebär också att möjligheten att helt avsluta, alternativt göra uppehåll i behandlingen, ökar (se kapitel 13). 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) [40, 44-48]. Dasatinib har en ökad risk för pleuraexsudat, särskilt hos patienter med tidigare känd lungsjukdom och hos äldre patienter, cirka 70 år [49]. Detta bör vägas in i risk–nytta-bedömningen (se även nedan). 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 11.3 behandlingsrekommendationer i första linjen

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

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 unga kvinnor med framtida graviditetsönskemål kan nilotinib övervägas då dasatinib är det mest embyotoxiska TKI preparat. Konception under pågående TKI behandling ska dock undvikas, se kapitel 18.

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.

Behandling med nilotinib medför högre risk för kardiovaskulära biverkningar, och bosutinib ökar risken för gastrointestinala biverkningar. Båda dessa TKI ger betydligt högre behandlingskostnader än imatinib eller dasatinib, varför gruppen i första hand rekommenderar imatinib eller dasatinib som initial TKI-behandling.

Vid suboptimalt svar på imatinib eller dasatinib, eller ej tolerabla biverkningar bör byte till andra linjens TKI-behandling övervägas (se kapitel 15).

Systematisk kardiovaskulär riskvärdering rekommenderas alltid före behandlingsstart med TKI, se kapitel 14.

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

Blodstatus: Efter insättning av TKI-behandling rekommenderas kontroll av fullständig blodstatus (inklusive neutrofila granulocyter om normala eller låga LPK-värden), cirka: 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 (grad 3–4 CTCAE, dvs. neutrofila $< 1,0$ respektive $0,5 \times 10^9/L$) eller trombocytopeni (dvs. < 50 respektive $25 \times 10^9/L$) ska TKI-behandlingen monitoreras noga. Behandlingen kan behöva pausas tillfälligt och beredskap ska finnas för filgrastim eller G-CSF och eventuell trombocyttransfusion (se kapitel 19). Ta gärna tidig kontakt med KML-ansvarig läkare i regionen. De patienter som uppvisar tidig och djup hematologisk toxicitet är också ofta de som är i högst ELTS-riskgrupp (se ovan). För detaljer om återinsättning och eventuell dosreduktion, se Fass.

Leverprover, lipas och amylas: Flera TKI kan ge upphov till hepatotoxicitet och pankreatit, och därför bör leverprover och amylas, alternativt lipas, följas



cirka varannan vecka under de första två månaderna och sedan månatligen till månad 3. Fortsatta monitoreringsintervall därefter får bedömas efter kliniskt behov.

Vid förhöjda bilirubinvärden (grad 3–4, dvs. > 3 gånger övre normalvärdesgränsen) eller levertransaminaser (grad 3–4, dvs. > 5 gånger övre normalvärdesgränsen) ska behandlingen avbrytas tillfälligt. För detaljer om återinsättning och eventuell dosreduktion, se Fass.

Lipider och glukos: Vi rekommenderar att man vid all TKI-behandling analyserar lipidstatus och blodglukos fastande, samt HbA1c före behandlingsstart och därefter cirka årligen (se tabell 14:2 och [50]). Vid eventuell hyperlipidemi bör man initiera behandling enligt patientens riskklass (se kapitel 14). Blodfettssänkande behandling sker i första hand med statin, bland vilka rosuvastatin (eller pravastatin vid eventuell intolerans) har lägre grad av interaktion med TKI-preparat än atorvastatin och simvastatin. Utveckling av diabetes handläggs enligt sedvanliga rutiner.

Kardiovaskulärt status inklusive blodtryck: Då vissa TKI har associerats med kardiovaskulär risk bör samtliga KML-patienter som behandlas med TKI övervakas noga vad gäller utveckling av kardiovaskulär sjukdom. Blodtryck bör monitoreras regelbundet (se tabell 7:1 och [50]) och hypertoni behandlas enligt sedvanliga riktlinjer. Symtom från hjärtat (t.ex. angina eller andfäddhet/nedsatt funktion) och kärlsystemet (t.ex. claudicatio) bör efterfrågas. Vid ökad kardiovaskulär risk eller uppkomna symtom rekommenderas avstämning med och bedömning av kardiolog, gärna med kardionkologisk profil.

11.4.1 Cytogenetisk och molekylärgenetisk monitorering

Behandlingssvaret på TKI bör utvärderas löpande i enlighet med internationellt överenskomna rekommendationer enligt tabell 11:1:3 och 11:2 nedan.

Optimalt svar enligt tabell 11:1 nedan innebär att behandlingen kan fortgå med samma TKI och att en ny värdering bör göras vid nästa tidpunkt enligt tabell 11:1 och 11:2.

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 undvika risken för att sjukdomen övergår till AP eller BC, se kapitel 15, andra linjens behandling och senare vid KML i kronisk fas. Mutationsstatus avseende *BCR::ABL1* rekommenderas.

Tabell 11:4.a Rekommendationer för cytogenetisk och molekylär monitorering

Under behandling	Cytogenetik på benmärg 3 månader efter behandlingsstart, RT-qPCR för att bestämma nivån av <i>BCR::ABL1</i> på den internationella skalan i perifert blod. B RT-qPCR utförs var tredje månad till dess att <i>BCR::ABL1</i> ^{IS} ≤ 0,1 % (MMR, major molecular response, MR3) har uppnåtts, därefter var tredje till sjätte månad.
Svikt, progression	RT-qPCR och mutationsanalys av <i>BCR::ABL1</i> i perifert blod samt cytogenetik på benmärg. Immunfenotypning vid blastkris.
Varning	Molekylär monitorering och eventuell cytogenetik utförs med tätare intervall. Cytogenetik rekommenderas vid myelodysplasi eller kromosomavvikelse som involverar kromosom 7 i Ph-negativa celler.
Mutationsanalys av <i>BCR::ABL1</i> rekommenderas vid progression, svikt eller varning. Vid svikt, varning eller misstänkt utveckling av myelodysplasi (oväntad leukopeni, trombocytopeni eller anemi) rekommenderas benmärgsanalys inklusive cytogenetik.	



Tabell 11:4.b Behandlingsmål vid första linjens TKI-behandling av KML i kronisk fas. Modifierade från ELN 2020.

Tidpunkt	Optimalt svar	Varning	Behandlingssvikt
Vid diagnos	Ej applicerbart	Hög risk ELTS-score eller ACA/Ph+, major route	Ej applicerbart
3 mån	$BCR::ABL1^{IS} \leq 10\%$ och/eller Ph+ $\leq 35\%$	$BCR::ABL1^{IS} > 10\%$ och/eller Ph+ 36–95 %	Ej komplett hematologisk respons (nonCHR) och/eller Ph+ $> 95\%$
6 mån	$BCR::ABL1^{IS} \leq 1\%$	$BCR::ABL1^{IS} > 1-10\%$	$BCR::ABL1^{IS} > 10\%$
12 mån	$BCR::ABL1^{IS} \leq 0,1\%$	$BCR::ABL1^{IS} > 0,1-1\%$	$BCR::ABL1^{IS} > 1\%$
Senare vid vilken tidpunkt som helst	$BCR::ABL1^{IS} \leq 0,1\%$	Konfirmerad förlust av MMR*) ACA/Ph- (-7 eller 7q-)	Förlust av CHR Förlust av CCyR Mutationer i $BCR::ABL1$ ACA/Ph+ (innebär AP)

ACA/Ph+ = klonala kromosomavvikelser i Ph-positiva celler (utöver Ph), innebär övergång i accelererad fas, se **kapitel 9 och 16**

ACA/Ph- = klonala kromosomavvikelser i Ph-negativa celler.

Major route = vanliga sekundära kromosomavvikelser vid KML, specifikt: +8, +der(22)t(9;22)(q34;q11), i(17)(q10) och +19.

*) Vid 2 på varandra följande analyser, där minst ett värde uppvisar en nivå av $BCR::ABL1^{IS} \geq 1\%$. (Notera dock att benmärgsundersökning med cytogenetik och $BCR::ABL1$ -mutationsanalys förordas redan vid konfirmerad ökning av $BCR::ABL1^{IS}$ med en logaritm från lägre nivå som innebär förlust av MMR.)

11.4.2 Uppföljning av svar efter 3 månaders behandling

Komplett hematologisk respons (CHR). Efter 3 månaders behandling bör CHR (normal mjältstorlek och normaliserat blodstatus) föreligga. Annars bedöms detta som behandlingssvikt, se tabell 11.4.b.

Cytogenetik vid uppföljning

Kromosomanalys bör användas vid uppföljning av patienter med ovanliga $BCR::ABL1$ -fusionsvarianter som inte kan påvisas med sedvanliga RT-qPCR-metoder. Även vid behandlingssvikt eller resistens samt misstanke om accelererad fas eller 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.

Tidig molekylär respons. Utvärdering av tidig molekylär respons med RT-qPCR för att bestämma nivån av *BCR::ABL1* är mycket viktig då *BCR::ABL1^{IS}* > 10 % efter 3 månader har rapporterats vara förenat med sämre prognos i ett stort antal studier [47, 48, 50-57]. Cirka 1/3 av imatinibbehandlade patienter har *BCR::ABL1^{IS}* > 10 % vid 3 månader [48, 58]. Man bör uppmärksamma att 10-procentsgränsen har etablerats i studier där *ABL1* utgjort kontrollgen i RT-qPCR-analysen. Den tyska gruppen har visat att om man i stället använder *GUSB* är motsvarande nivå något lägre, i deras fall 6 % [25]. Det bör också 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 [24].

Den tyska KML-gruppen har också visat att graden av reduktion av *BCR::ABL1* från diagnos till 3 månader bättre kan identifiera patienter med sämre prognos, i stället för att använda en specifik nivå vid 3 månader. I denna studie befanns imatinibbehandlade patienter med < 0,5 logaritmers reduktion av *BCR::ABL1* vid 3 månader jämfört med diagnos (16 % av patienterna) ha en 5-årsöverlevnad på 83 % jämfört med 98 % för de som uppvisade en större reduktion av *BCR::ABL1* (relativ risk 6,3) [25]. Denna form av analys förutsätter dock att *GUSB* och inte *ABL1* använts som kontrollgen i RT-qPCR-analysen. (I appendix finns information om vilken kontrollgen som används vid olika svenska laboratorier.) En australiensisk studie stödjer konceptet att reduktion av sjukdomsburden från diagnos till 3 månader, i deras fall mätt som halveringstid för *BCR::ABL1*, är en bättre prognosmarkör än analys enbart av 3-månadersvärdet [24].

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. Samtidigt utförd cytogenetik kan ge stöd för behandlingsbeslutet, se tabell 6:3. Oavsett om man byter behandling eller inte bör den fortsatta monitoreringen av behandlingen intensifieras, exempelvis genom en ny RT-qPCR-analys efter 4–6 veckor. Är man tveksam bör man konsultera en KML-kunnig specialist.



11.4.3 Följsamhet till behandlingen

Vid bristfälligt behandlingssvar enligt ovanstående rekommendationer ska man efterforska patientens följsamhet till behandlingen. 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 12 [59-61].

11.4.4 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. Upptag av framför allt dasatinib och bosutinib påverkas av pH i magsäcken, varför man bör vara försiktig med samtidig behandling med protonpumpshämmare. Potentiella interaktioner kan sökas på [Drugs.com | Prescription Drug Information, Interactions & Side Effects](#) ; [Interaktioner | Janusmed](#)

Mot bakgrund av risken för interaktioner bör man noga gå igenom övrig medicinerings när man sätter in TKI-preparat.

11.5 Behandling med andra läkemedel än TKI

Behandling med hydroxyurea, i stället för TKI, efter fastställd diagnos kan utgöra ett palliativt alternativ hos enstaka patienter som till exempel har svår samsjuklighet eller i övrigt kort förväntad livslängd och som inte förväntas tolerera TKI. I denna situation kan ibland busulfan (Myleran) ges ensamt eller som komplement till hydroxyurea, om hydroxyureabehandling ger upphov till biverkningar eller är otillräcklig.

Singelbehandling med interferon α (IFN) är endast aktuell i vissa fall vid KML under graviditet (se kapitel 17). Kombinationsbehandling med TKI och IFN har i vissa studier visat lovande resultat, men mer konklusiva additiva effekter saknas ännu från kontrollerade kliniska studier.

KAPITEL 12

Tyrosinkinashämmare vid behandling av KML

12.1 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) och tredje generationens TKI (ponatinib).

12.1.1 Imatinib

Liksom övriga TKI blockerar imatinib fusionsproteinet BCR::ABL1 som uppstår som en konsekvens av translokation t(9;22), Philadelphia-kromosomen. Imatinib hämmar förutom BCR::ABL1 bland annat också *c-KIT* och *PDGFR*.

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, se nedan. Vid biverkningar kan dosen behöva reduceras.

12.1.2 Nilotinib

Nilotinib hämmar BCR::ABL1, *c-KIT*, *ARG*, *PDGFR-α* och *PDGFR-β* men inte SRC. In vitro är nilotinib 30–50 gånger mer potent än imatinib, men binder bara till den inaktiva konformationen av BCR::ABL1. In vitro hämmar också nilotinib de flesta testade BCR::ABL1-mutationer utom T315I [62, 63].

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 kan dosen reduceras till 150 mg x 2 alternativt 300 mg x 1 med acceptabel behandlingseffekt i de flesta fall.



12.1.3 Bosutinib

Bosutinib hämmar *BCR::ABL1* samt SRC-kinasfamiljen, med SRC, LYN och HCK. Bosutinib har också en minimal hämmande verkan på *PDGFR* och *c-KIT*. Bosutinib är verksamt mot de flesta mutationer i *BCR::ABL1* förutom T315I och V299L [64]. [65, 66].

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. Vid uppstart av bosutinib rekommenderas en successivt upptrappad dos från 200 mg/dag, för att minska risken för gastrointestinal biverkan.

12.1.4 Dasatinib

Dasatinib hämmar bland annat *BCR::ABL1/SRC*, *c-KIT* och *PDGFR-β*, och in vitro är dasatinib 325 gånger mer potent än imatinib. Till skillnad från imatinib kan dasatinib också binda till *BCR::ABL1* i dess aktiva konformation. Dasatinib hämmar effektivt de flesta testade *BCR::ABL1*-mutationer förutom T315I in vitro [62, 63].

Dosering: I kronisk fas 100 mg x 1. För patienter med gott behandlingsvar bör en dossänkning övervägas, 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 [67]. Notera att vid accelererad fas och blastkris är den rekommenderade startdosen 140 mg x 1.

12.1.5 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-mutation

Före behandlingsstart bör man göra en kardiovaskulär bedömning inkluderande hjärt- och kärlanamnes och bedömning av kardiovaskulära riskfaktorer (se tabell 14:1). Patienter med risk för kardiovaskulär sjukdom bör inte behandlas med ponatinib.

Dosering: Den rekommenderade startdosen är 45 mg x1 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 % MR4,5 [68]. För KML-patienter i kronisk fas som uppnått MCyR eller MMR kvarstod denna respons hos ≥ 90 % av patienterna 40 månader efter planerad dossänkning.

12.1.6 Asciminib

Asciminib är en ny TKI som binder i ABL-myristoyl-fickan av det BCR::ABL1-kinas som driver Ph+ KML-sjukdomen, detta till skillnad från hittills godkända TKI som binder i kinasets ATP-ficka. Förhoppningen är att detta ska ge god behandlingseffekt även hos patienter med resistensutveckling mot ATP-bindande TKI.

Asciminib erhöll i augusti 2022 medicinskt godkännande från EMA och Läkemedelsverket för Ph+ KML-patienter som tidigare erhållit två eller flera TKI. Godkännandet baseras till stor del på den s k ASCSEMBL-studien, där 233 patienter med bristfälligt svar på eller intolerans mot minst två tidigare TKI-behandlingar randomiserades 2:1 till asciminib eller bosutinib. Efter 24 veckors behandling uppnåddes MMR hos 25% i asciminibgruppen, mot 13 % i bosutinibgruppen ($p = 0,029$) [69]. Asciminib har även rapporterats kunna ge kliniska svar hos KML-patienter med T315I-mutation, men den indikationen är ännu ej (februari 2023) godkänd av EMA/Läkemedelsverket. TLV beviljade i november 2022 asciminib tillfällig subvention under läkemedelsförmånen¹ och förväntas återkomma med beslut om reguljär subvention senare under 2023.

Tills vidare rekommenderar VP-gruppen starkt att ev aktualisering av asciminibbehandling till KML-patient skall stämmas av tillsammans med erfaren KML-specialist på regional eller nationell nivå

Dosering: För den av Läkemedelsverket godkända indikationen (KML kronisk fas, 3:e linjen eller senare) är dosen asciminib 80 mg per dag.

¹ För patienter som redan inlett behandling med asciminib eller licenspreparat som kan ersättas med asciminib. TLV-beslut 3514/2022



KAPITEL 13

Biverkningar

13.1 Följsamhet (compliance)

För många av patienterna med KML kan sjukdomen innebära livslång behandling med läkemedel i tablettform 1–2 gånger dagligen. Eftersom behandlingen därmed sker utanför sjukhuset i patientens hem, och fortgår tills vidare, är inslaget av egenvård påtagligt vid handläggning av KML-sjukdomen och även avgörande för hur framgångsrik behandlingen blir.

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 [61]. Det är viktigt att vid mottagningsbesök diskutera med patienten hur väl hen skött medicineringen sedan den föregående kontakten.

Det är också viktigt att vårdgivaren tar upp olika åtgärder och hjälpmedel som kan hjälpa patienten att komma ihåg sin medicin. Det kan exempelvis vara dosett, alarmsignal på mobiltelefon eller en strikt daglig rutin. 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 [70]. Det är därför viktigt att i samband med mottagningsbesök ge utrymme för att diskutera och följa upp eventuella oönskade effekter av TKI-behandlingen [3, 71]. 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 en del enkla åtgärder eller råd som bör förmedlas till patienten (se tabell 12:2). Det är också väsentligt att patienten är informerad om symtom på mer sällsynta men allvarliga biverkningar som bör föranleda snar kontakt med den behandlande läkaren eller mottagningen (se tabell 12:2).

13.1.1 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) [54], men är ofta övergående. Främst rör det sig om hematologisk toxicitet med perifera cytopenier. Biverkningarna kan kräva temporära dosminskningar eller behandlingsavbrott (se instruktioner för respektive preparat nedan och i Fass). Ofta kan man sedan åter sätta in TKI, men ibland måste man byta behandling. 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 filgrastim eller G-CSF och transfusioner kan krävas.

Den andra kategorin TKI-biverkningar är vanligen mildare (grad 1–2, enligt CTCAE), icke-hematologiska manifestationer. Dessa kan kvarstå under lång tid (ibland årtal), som regel dock med viss förbättring inom de första månaderna eller det första året av behandlingen [55].

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).



Tabell 12.2.a. Vanliga men oftast lindriga biverkningar (modifierad från Pinilla-Ibarz, 2011 [72]).

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 12.2.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 (pleural utgjutning), 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	Pankreatit (bukspottkörtelinflammation)
Ikterus (gulsot), illamående, kräkningar	Framför allt imatinib, nilotinib och ponatinib	Hepatotoxicitet (leverpåverkan)

Nedan anges ett urval av biverkningar av behandling med TKI. För en fullständig biverkningsprofil hänvisar vi till Fass.

Imatinib: Perifera eller periorbitala ödem, illamående, diarré, buksmärtor, led- och muskelvärk, muskelkramper, generell trötthet (fatigue) och hudutslag uppträder hos 10–40 % av de behandlade patienterna [56]. 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 [56].

Nilotinib: 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 [41].

Dasatinib: 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 [42].

För att hantera dasatinib-relaterad pleural utgjutning bör behandlingen tillfälligt sättas ut. Behandling med kortison motsvarande 40 mg prednisolon i 4 dagar samt diuretika kan övervägas [71]. 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 skyndsamt utredning och eventuella åtgärder.

Bosutinib: 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. Ref

<https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper134912.html>

Ponatinib: 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 [68]. Risken för svåra biverkningar, och framförallt arteriella ocklusiva händelser, är sannolikt dosrelaterad (se kapitel 14 för rekommenderad hantering av denna risk) [73].

Pankreatit har noterats hos cirka 5 %, och venösa trombosor hos 5 % av patienterna.

Användbara praktiska råd om hur man bäst handlägger biverkningar av tyrosinkinashämmare finns att läsa i tidigare publicerade översikter [50, 53, 71, 74-78]

Asciminib: De vanligaste biverkningarna är övre luftvägsinfektion, muskuloskeletal smärta, trötthet, illamående, hypertoni, utslag och diarré. Trombocytopeni, triglyceridemi, neutropeni och anemi samt stegring av CK, lipas, amylas, ASAT och ALAT var de vanligaste laboratorieavvikelserna. De vanligaste allvarligare avvikelserna av grad 3–4 i fas 1-studien [79] var lipasstegring (10 %), hypertoni (9,3 %) och hematologisk toxicitet (trombocytopeni 9,3 %, neutropeni 7,3 % och anemi 7,3 %), och i ASCSEMBL-studien var de vanligaste hematologisk toxicitet (trombocytopeni 21,8 %, neutropeni 17,9 % och anemi 1,3 %), hypertoni 5,8 % och lipasstegring 3,8 %.

KAPITEL 14

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.
- Förutsättningar för detta är dock att de kriterier som anges i tabell 9:1 är uppfyllda, att patienten är väl informerad och att ansvarig läkare är väl förtrogen med KML och dess behandling.

14.1 Bakgrund

När imatinib först introducerades betraktades behandlingen som livslång, och man förutsåg att KML-sjukdomen snabbt skulle komma tillbaka hos alla patienter där TKI-behandlingen avslutades. Ett antal studier har dock senare 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 [80-83]. Den studie som främst citeras och där patienterna följts längst, är den franska STIM (Stop Imatinib)-studien, där knappt 40 % av patienterna mer än 6 år efter avslutad imatinibbehandling fortfarande hade icke detekterbart $BCR::ABL1$ [84]. Interimsresultaten från den mest omfattande stoppstudien, EURO-SKI, med mer än 750 patienter, har publicerats [85] 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 [86-89]. Mer än 4 000 patienter har avslutat TKI-behandling i kliniska studier och ett stort antal även inom vanlig rutinvård [90]. Enbart enstaka fall av progression till mer avancerat sjukdomsstadium hade till helt nyligen noterats och associationen till avslutad av TKI-behandling var inte helt klar [82]. 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%[\[91\]](#). Rekommenderad handläggning

Sedan föregående vårdprogram ser vårdprogramsgruppen att ytterligare erfarenhet av att stoppa TKI-behandling genererats och att detta ska kunna göras också inom vanlig rutinsjukvård utanför kliniska studier. 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 9:1. I tabellen anges vårdprogramsgruppens 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 Leukemia Net [\[2\]](#) 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, som bägge publicerats [\[92, 93\]](#).

Den viktigaste faktorn för att framgångsrikt kunna avsluta TKI-behandlingen är duration av djupt molekyllärt 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 [\[85\]](#). Riskscore vid diagnos (Sokal, Hasford, EURO eller ELTS) eller någon av de variabler som ingår i dessa, patientens ålder eller kön kan inte användas för att förutsäga sannolikhet för framgångsrikt TKI-stopp.

Vid utsättning av TKI kan paradoxalt nog en del patienter (20–30 %) drabbas av lågradig värk i leder, muskulatur och/eller skelett [\[94\]](#). 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.

Sena återfall (förlust av MMR) flera år efter TKI-stopp förekommer hos en liten andel av patienterna, cirka 5% 3–6 år efter stopp [\[95, 96\]](#), varför fortsatt monitorering av BCR::ABL1 bör genomföras enligt tabellen nedan.

Tabell 13.2 Föreslagna kriterier för att avsluta TKI-behandling hos KML-patienter, från svenska vårdprogramgruppen och Fass (text gällande nilotinib [Tasigna])

	Stopp av TKI enligt svenska vårdprogramgruppen	Stopp av nilotinib enligt Fass
TKI	Vilken som helst av godkända TKI:er.	Nilotinib
Behandlingslinje	1:a linjen alt. 2:a linjen pga. intolerans mot 1:a linjen.	1:a linjen eller 2:a linjen efter byte från imatinib*.
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 <i>BCR::ABL1</i> på IS med snabbt svar till klinik (ej längre än 2 veckor) och prompt kontakt med patient. Så länge <i>BCR::ABL1</i> 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 (++) [95]	
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.	

*I Fass görs ingen skillnad mellan om bytet från imatinib till nilotinib gjorts pga. intolerans, svikt på första linjens TKI eller av annat skäl. Vissa studier visar dock att möjligheten att framgångsrikt avsluta andra linjens TKI-behandling är betydligt lägre om byte från första linjen skett pga. behandlingsvikt [97]. I andra studier har man inte kunnat påvisa någon säker skillnad beroende på om bytet gjordes pga. svikt eller intolerans [93].

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 [98, 99]. Resultaten från nu aktuella studier, bland annat från den nordiska Dastop2-studien, väntas inom kort. Vårdprogramgruppen anser dock att det ännu är för tidigt att applicera denna behandlingsprincip



generellt i rutinsjukvården. I de fall där ett andra TKI-stopp bedöms vara aktuellt rekommenderar vi kontakt med regional KML-specialist för diskussion.

KAPITEL 15

Kardiovaskulär riskvärdering och uppföljning

Sammanfattande rekommendationer

- Inför användning av TKI-preparat bör patientens samsjuklighet värderas, speciellt förekomst av riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom, och eventuella kardiovaskulära sjukdomstillstånd och riskfaktorer behandlas enligt etablerade riktlinjer.
- Patienter under TKI-behandling bör dessutom regelbundet följas upp avseende tolerabilitet och biverkningar genom klinisk bedömning samt analyser av främst blod-, elektrolyt- och levervärden. För patienter med känd kardiovaskulär sjukdom, eller med riskfaktorer för sådan, följs även variabler som är relevanta för sådana tillstånd (till exempel blodfetter, blodsocker, arm- och ankelblodtryck och EKG).

15.1 Kardiovaskulär riskvärdering inför TKI-behandling

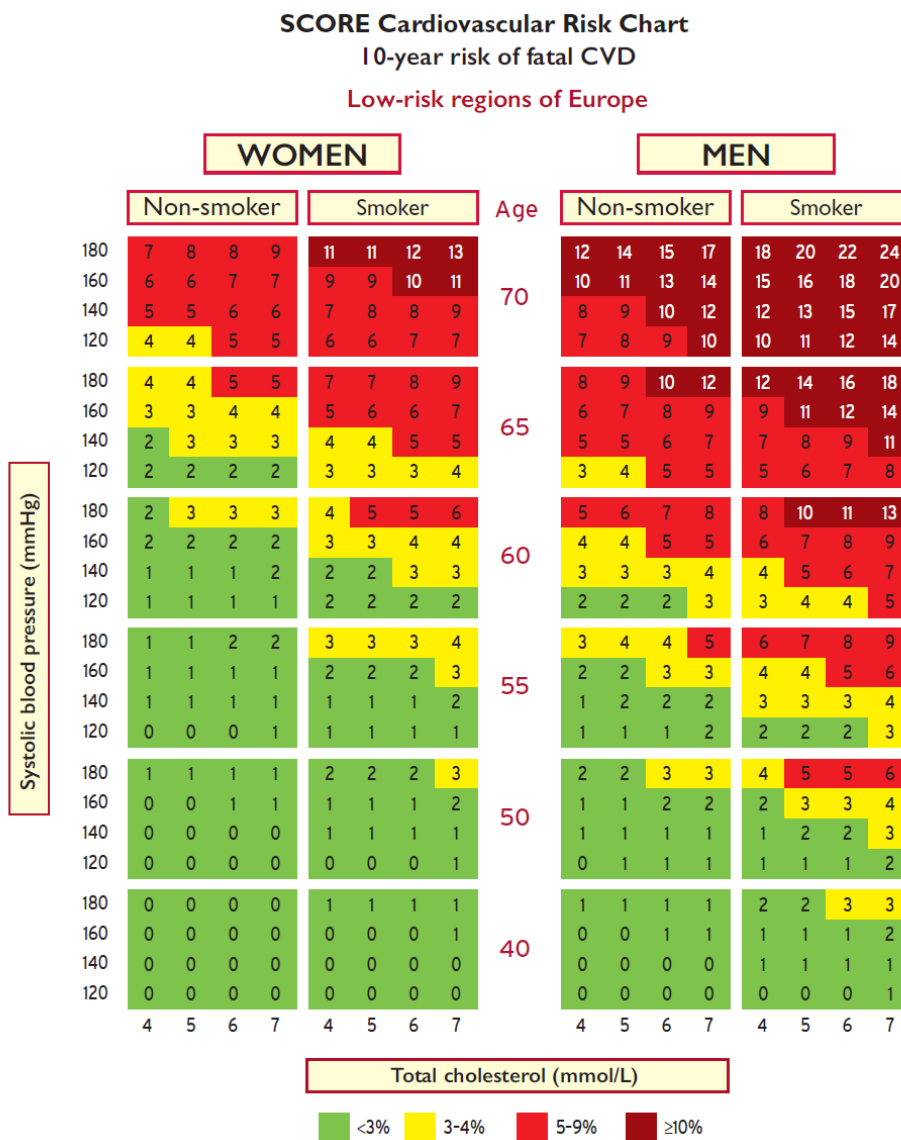
Valet av första och andra linjens behandling med TKI vid KML behandlas i kapitel 11 och 15. De olika preparaten har relativt distinkta egna biverkningsprofiler av relevans inför läkemedelsvalet till den enskilda patienten. Då vissa av dessa potentiellt allvarliga biverkningar är av kardiovaskulär natur bör man inför behandlingsstart med TKI, förutom risken för progression av KML-sjukdomen, även systematiskt värdera samsjuklighet, speciellt förekomst av riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom [[100](#), [101](#)].

Kardiovaskulära riskvärdering sker i enlighet med Läkemedelsverkets och europeiska kardiologföreningens rekommendationer [[53](#)] med hjälp av SCORE-diagram (figur 4) hos patienter 40–70 år gamla, tillsammans med värdering och diagnostik av eventuell etablerad kardiovaskulär sjukdom. De kardiovaskulära diagnoser och riskfaktorer som framkommer kan inte bara



påverka valet av TKI, men kan också i sig motivera ställningstagande till eventuell kardiovaskulär preventiv behandling.

Figur 4. Beräknad risk att avlida i kardiovaskulär sjukdom (stroke, hjärtinfarkt eller perifer kärlsjukdom) inom 10 år (baserat på kön, ålder, rökning, kolesterol, systoliskt blodtryck. SCORE: systematic coronary risk estimation) [102]



SCORE-diagrammet används för riskbedömning i primärprevention. Om patienten har etablerad kardiovaskulär sjukdom klassas risken definitionsmässigt som mycket hög i enlighet med tabell 14:1.

Tabell 14.1 Skattning av kardiovaskulär risk

Riskklass	Riskvariabler och tillstånd
Mycket hög risk	Etablerad kardiovaskulär sjukdom: <ul style="list-style-type: none"> • Genomgången hjärtinfarkt/instabil angina, stroke eller TIA • Förekomst av aortaaneurysm eller perifer kärlsjukdom/claudicatio(ABI< 0,9) • Dokumenterad kärlsjukdom, t.ex. genomgången kranskärlsrevaskularisering (PCI eller bypass), stabil angina Diabetes med organpåverkan: t.ex. proteinuri CKD grad 4 och 5 (eGFR < 30 mL/min/1,73 m ²) SCORE ≥ 10 % (se figur 4) Tidigare artärtrombos vid TKI-behandling
Hög risk	Kraftig enskild riskfaktor, t.ex.: <ul style="list-style-type: none"> • hyperkolesterolemi (totalkolesterol > 8 mmol/L) • blodtryck ≥ 180/110 mmHg De flesta med diabetes CKD-grad3 (eGFR 30–59 mL/min/1,73 m ²) SCORE ≥ 5 % till <10 % (se figur 15:1) Korrigerad QT-tid (QTc) > 480 ms
Medelhög risk	SCORE ≥ 1 % till < 5 % (se figur 15:1)
Låg risk	SCORE < 1 % (se figur 15:1)

Förkortningar i tabell 15:1: PCI, perkutan koronar intervention. CKD, kronisk njursjukdom. TIA, transitorisk ischemisk attack. Modifierad efter [100, 102].

Efter riskbedömning bör patienterna med mycket hög eller hög risk behandlas enligt europeiska riktlinjer för primär- och sekundärpreventiv behandling av aterosklerotisk kärlsjukdom och dess riskfaktorer [102-105], med syfte att minska kardiovaskulär sjuklighet och död. Då TKI-behandling i sig själv innebär ökad risk för kardiovaskulär sjukdom bör både primär- och sekundärprevention tillämpas på bred indikation och bedrivs med hög intensitet. I behandlingen ingår följande åtgärder:

Statinbehandling: Patienter med mycket hög eller hög risk enligt kriterierna ovan [102] rekommenderas behandling med statiner. Europeiskt målvärde för LDL-kolesterol vid etablerad kärlsjukdom är 1,4 mmol/L [102]. Då TKI-behandling i sig själv innebär viss ökad risk för kardiovaskulär sjukdom [106] kan primärprevention övervägas även vid medelhög risk. Det europeiska målvärdet för LDL vid primärpreventiv behandling är < 2,6 mmol/L [102].

Rosuvastatin (eller pravastatin vid eventuell intolerans) har lägre grad av interaktion med TKI-preparat än atorvastatin och simvastatin. Observera njurfunktionen vid behandling med rosuvastatin.

Blodtrycksbehandling: Behandlingsindikation föreligger vid systoliskt blodtryck (SBT) > 140 mmHg [103] och blodtryckskontroll bör eftersträvas snarast. Flera klasser av antihypertensiva läkemedel kan behöva användas för att uppnå målet SBT 130–140 mmHg [103]. Förstahandspreparat bör väljas bland följande läkemedelsklasser: ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare, kalciumflödeshämmare och tiaziddiuretika [103].

Trombocyttaggregationshämmning: Patienter med symptomgivande aterosklerosjukdom bör med beaktande av framför allt hematologiska kontraindikationer erbjudas trombocyttaggregationshämmande behandling med acetylsalicylsyra eller klopidogrel [107, 108]. Som förstahandspreparat föreslås Trombyl 75 mg x 1.

Rökstopp: Rökstopp minskar risken för kardiovaskulär sjuklighet och död. Aktiv hjälp med rökavvänjning bör erbjudas alla rökande patienter [105].

15.2 Kardiovaskulär uppföljning under TKI-behandling

Förekomsten av kardiovaskulära biverkningar skiljer sig åt mellan de olika TKI-preparaten, vilka alla har relativt distinkta biverkningsprofiler. Medan kardiovaskulära biverkningar är obetydliga med imatinib [101, 109] medför behandling med nilotinib ökad risk för diabetes, hyperkolesterolemi och kardiovaskulär kärlsjukdom, såsom perifer arteriell ocklusiv sjukdom (PAOD), hjärtinfarkt och stroke [40, 45-48]. Stroke, ischemisk hjärtsjukdom eller PAOD 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 hos 3,2 % hos de som behandlades med imatinib 400 mg x 1 [41]. Nilotinib bör därför om möjligt inte ges till patienter med känd hjärt- och kärlsjukdom eller riskfaktor för sådan. Då kardiovaskulära händelser såsom hjärtsvikt, hjärtinfarkt, stroke och arteriella embolier förekom hos 23 % (18 % allvarliga) av patienterna i fas 2-studien PACE med ponatinib [110] bör även detta preparat undvikas i denna grupp. Bosutinib har i en mindre studie jämförts med ponatinib avseende kardiovaskulära biverkningar [44], 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 % [111].

Blodlipider och blodglukos: Vi rekommenderar att man vid all TKI-behandling analyserar fastande lipidstatus, fastebloodglukos och HbA1c före behandlingsstart och därefter cirka årligen (enligt tabell 15:2 + [50, 112]). Vid eventuell hyperlipidemi bör man initiera behandling enligt patientens riskklass, se föregående stycke. Utveckling av diabetes handläggs enligt sedvanliga rutiner. Vid samtidig diabetes bör god metabol kontroll eftersträvas.

Kardiovaskulär status inklusive blodtryck: Samtliga KML-patienter som behandlas med TKI övervakas noga vad gäller utveckling av kliniskt symptomgivande kardiovaskulär sjukdom. Blodtryck bör monitoreras regelbundet (se tabell 14:2 + [50, 112]) och hypertoni behandlas enligt föregående stycke. Symtom från hjärtat (t.ex. angina eller andfäddhet/nedsatt funktion) och kärlsystemet (t.ex. claudicatio) bör efterfrågas. Vid kardiovaskulära symtom rekommenderas avstämning med och bedömning av kärlläkare eller kardiolog, gärna med kardiologisk profil.

Hjärtrytm: Såväl dasatinib, nilotinib som bosutinib bör ges med försiktighet till patienter med förekomst av eller predisposition för QTc-förlängning såsom elektrolyttrubbning, nyligen genomgången hjärtinfarkt, hjärtsvikt, instabil angina eller signifikant bradykardi, eller vid risk för läkemedelsinteraktion som kan förlänga QTc med risk att därmed utlösa ”torsade de pointes”.

Detta motiverar även regelbunden kontroll av elektrolyter för att undvika hypokalemi eller hypomagnesemi. Samtidig användning av andra QTc-förlängande läkemedel ska undvikas. Vid QTc > 460 ms rekommenderas vaksamhet och EKG-kontroller vid insättning av TKI-behandling, och vid QTc > 480 ms ökar risken för allvarliga arytmier.

Pleuraavgjutning: Vid dasatinibbehandling har pleural utgjutning noterats hos cirka en fjärdedel, medan tillståndet rapporterats hos 13 % av patienter behandlade med bosutinib [111]. Auskultation och röntgen av lungor ska göras vid misstanke om pleuravätska, och lungröntgen bör övervägas redan inför planerad behandling med dasatinib. PAH är en annan känd biverkan till dasatinib vilken vanligen upptäcks med ultraljudskardiografi. Högupplöst datortomografi (HRCT) med tunna snitt, utan intravenös kontrast, kan avslöja s.k. mosaikperfusion vid in- och utandning. Femårsdata från Dasision-studien visade att 5 % av patienterna som behandlades med dasatinib utvecklade PAH, jämfört med 0,4 % av patienterna som behandlades med imatinib [42].



Förslag till riskfaktormonitorering med kardiovaskulär anamnes, utredning och uppföljning vid behandling med olika TKI ges i tabell 14:2 nedan [[50](#), [112](#)].

Tabell 14:2 Riskfaktormonitorering före och efter behandlingsstart.

	Imatinib	Bosutinib	Dasatinib	Nilotinib	Ponatinib
Behandlingsstart					
Kardiovaskulär anamnes	x	X	x	x	x
Blodtryck	x	X	x	x	x
Blodglukos, HbA1c	x	X	x	x	x
Lipidstatus	x	X	x	x	x
EKG	x	X	x	x	x
UKG			Vid symtom*		
Ankel-brakialindex**				x	x
1-månadskontroll					
Kardiovaskulär anamnes	x	X	x	x	x
Blodtryck	x	X	x	x	x
6- och 12-månadskontroll, därefter årligen					
Kardiovaskulär anamnes	x	X	x	x	x
Blodtryck	x	X	x	x	x
Blodglukos, HbA1c				x	
Lipidstatus			x	x	x
EKG				x	x
UKG			Vid symtom*		
Ankel-brakialindex**				x	x

Förslag till kardiovaskulär anamnes, utredning och uppföljning vid behandling med olika TKI. Modifierat från ref nr [50, 112].

X = rekommenderad åtgärd.

UKG, ultrakardiografi.

* Symtom som inger misstanke om pulmonell arteriell hypertension (PAH).

** <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/ankle-brachial-index/about/pac-20392934>

KAPITEL 16

Kronisk fas – andra linjens behandling och senare inklusive uppföljning

Sammanfattande rekommendationer

- Behandlingssvikt på första linjens TKI-behandling kan anses föreligga om tidsrelaterade molekyllära behandlingsmål inte uppnås, vid förlust av tidigare uppnådd molekyllär respons och vid oacceptabelt låg tolerabilitet för given initial TKI.
- Före byte till andra linjens behandling bör molekyllär analys utföras för att påvisa eventuella mutationer i BCR::ABL1 (++++).
- Vid höga transkriptnivåer (> cirka 1 %) kan även förnyad cytogenetisk undersökning av benmärg vara motiverad (++++).
- Valet av andra 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 6:3.
- Vid behandlingssvikt även på andra linjens behandling bör en ny BCR::ABL1-mutationsanalys utföras.
- Vid upprepad behandlingssvikt bör allo-SCT övervägas om patienten är i transplanterbar ålder.
- Vid påvisad T315I-mutation är ponatinib (Iclusig) det enda TKI-preparat med dokumenterad effekt som är godkänt av Läkemedelsverket. Förekomst av T315I-mutation utgör dock skäl att starkt överväga allo-SCT för patienter i transplanterbar ålder (++++).
- Liksom vid första linjens behandling, som beskrivs i kapitel 6, ansluter sig ovanstående rekommendationer till stor del till de som är publicerade av European Leukemia Net 2020 [15] och amerikanska NCCN 2022 ref:

<https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1427>. Merparten av våra ändringar och tillägg har gjorts utifrån anpassningar till svenska förhållanden.

16.1 Bakgrund

Behandlingssvikt på första linjens TKI (enligt definition i tabell 11:2) 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.

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.

16.2 Behandlingssvikt och förekomst av mutationer i *BCR::ABL1*

Vid svikt på första linjens behandling kan man i cirka en tredjedel av fallen upptäcka mutationer i *BCR::ABL1* [113]. Cirka ett hundratal olika mutationer som leder till resistens mot imatinib har påvisats [113]. Ett mindre antal av dessa medför också resistens mot andra generationens TKI-preparat (för detaljer, se tabell 15:2). En specifik mutation, den så kallade ”gatekeeper”-mutationen T315I, medför resistens mot alla registrerade TKI-preparat förutom ponatinib, och detta motiverar särskild handläggning (se 15.2.1).

I bilaga 1, tabell 2, listas svenska laboratorier som utför mutationsanalys av *BCR::ABL1* och även vilken metodik de använder. Analysen utförs på perifert blod.



Tabell 15.2 Val av tyrosinkinashämmare vid uppkomst av resistensmutationer

Detekterad mutation	TKI med visad biologisk effekt	Rekommenderad TKI ³
G250E	Nilotinib, ponatinib, asciminib ^{1,2}	Nilotinib
Y253H	Dasatinib, bosutinib ² , ponatinib, asciminib ¹	Dasatinib
E255V/K	Dasatinib, ponatinib, asciminib ^{1,2}	Dasatinib
V299L	Nilotinib, ponatinib	Nilotinib
T315I	Ponatinib, asciminib ¹	Ponatinib
T315A	Nilotinib, ponatinib, bosutinib ²	Nilotinib
F317L	Nilotinib, ponatinib	Nilotinib
F317V/I/C	Nilotinib, ponatinib, bosutinib ²	Nilotinib
F359V/I	Dasatinib, bosutinib ² , ponatinib	Dasatinib
F359C	Dasatinib, bosutinib ²	Dasatinib

¹ Ej godkänt av Läkemedelsverket vid publicering av vårdprogrammet

² Begränsat kunskapsläge in vivo

³ Generell rekommendation, patientindividuella data måste dock vägas in [[66](#), [114-117](#)].

16.2.1 Handläggning vid fynd av mutation T315I i BCR::ABL1

Vid påvisad T315I-mutation i *BCR::ABL1* 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 (+++), men som nämns ovan har även den nya inhibitorn asciminib uppvisat lovande klinisk effekt vid detta tillstånd. Om patienten är i ålder och skick för att kunna genomgå allo-SCT bör detta behandlingsalternativ starkt övervägas (se kapitel 18). Fram till allo-SCT kan ponatinibbehandling ges.

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

Det finns begränsade data som ur effektsynpunkt tydligt indikerar vilken TKI som i första hand ska rekommenderas när behandlingsmål inte uppnåtts på första linjens behandling. Mutationsanalys bör utföras, och vid påvisade mutationer i BCR::ABL1 bör detta styra valet av behandling (se tabell 15:2).

Både dasatinib, nilotinib och bosutinib har testats i fas 2-studier på patienter med KML i kronisk fas med svikt på imatinibbehandling. Resultaten som uppnåddes efter 24 månaders behandling är likvärdiga för dessa preparat [66, 118-121]. Ponatinib är den enda godkända TKI som har visat effekt mot den resistenta T315I-mutationen.

Imatinib bör inte användas som andra linjens TKI vid behandlingssvikt.

Vid valet av andra linjens behandling bör hänsyn tas till eventuella tidigare biverkningar och patientens övriga sjukdomar.

Nilotinib eller ponatinib bör mot bakgrund av ökad risk för kardiovaskulära händelser om möjligt undvikas till patienter med känd hjärt- och kärlsjukdom eller riskfaktor för sådan. Ett förslag till riskfaktormonitorering med kardiovaskulär anamnes, utredning och uppföljning vid behandling med olika TKI ges i kapitel 14.

Valet av andra linjens behandling vid behandlingssvikt bör således styras av eventuella mutationer i BCR::ABL1 (se tabell 16:1), de olika preparatens biverkningsprofil och patientens övriga sjukdomar. Ett antal översikter har publicerats i vilka valet av andra linjens behandling diskuteras [122-127].

16.4 Val av andra linjens 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 [128, 129]. Samma överväganden som vid behandlingssvikt bör göras vad gäller patientens tidigare biverkningar och eventuella samsjuklighet. Imatinib, dasatinib, nilotinib och bosutinib är alla möjliga alternativ vid behov av att byta behandling på grund av intolerans, men



om de för patienten bedöms vara likvärdiga ur effekt- och tolerabilitetssynpunkt framstår imatinib och dasatinib för närvarande som de mest kostnadseffektiva (se diskussion i kapitel 11).

Vid intolerans kan ofta lägre doser av TKI användas, se kapitel 12.

16.5 Uppföljning av behandlingsvar under andra linjens TKI-behandling

16.5.1 Molekylärgenetisk och cytogenetisk monitorering

ELN gör i sina uppdaterade riktlinjer 2020 ingen skillnad på tidsrelaterade behandlingsmål vid genetisk utvärdering av första eller andra linjens TKI-behandling. De modifierade riktlinjerna är sammanfattade i tabell 11:2. Vi vill dock poängtera att det vid andra eller senare linjers behandling ofta inte är 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 ovan. 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 [\[130\]](#).

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 18. 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.

KAPITEL 17

Behandling i accelererad fas och blastkris

Sammanfattande rekommendationer

- Patienter i accelererad fas bör övervägas för allo-SCT om de inte svarar optimalt på TKI.
- Patienter i blastkris som har tillgång till stamcellsdonator och som svarat bra på TKI eller annan tumörreducerande behandling bör transplanteras snarast möjligt.
- Mutationsanalys av *BCR::ABL1* bör utföras hos alla patienter i AP eller BC för att välja optimal TKI-behandling.
- För patienter i AP eller BC, där man planerar allo-SCT och önskar uppnå en snabb stabilisering av sjukdomen inför denna, föreslås andra generationens TKI (eller ponatinib vid T315I-mutation) kombinerad med konventionell cytostatikabehandling enligt AML- eller ALL-protokoll.

17.1 Bakgrund och utredning

Definitionerna av de mer avancerade formerna av KML-sjukdomen, accelererad fas (AP) och blastkris (BC), finns beskrivna i kapitel 9. En minoritet av KML-patienterna befinner sig redan vid diagnos i AP eller BC, 5 % respektive 2 % enligt svenska populationsbaserade data [1]. Således är mer än 90 % av patienterna med KML vid diagnostillfället i kronisk fas. Däremot kan det förväntas att cirka 5 % av dessa transformerar till AP eller BC under de första 3–5 åren med behandling. I 50–60 % av fallen är blasttransformationen myeloisk och i 20–30 % lymfatisk. Hos resterande är immunfenotypen blandad eller odifferentierad [7].

Patienter som har bilden av AP vid diagnos har god chans att svara bra på TKI-behandling, särskilt i de fall där AP enbart utgörs av cytogenetiska avvikelser [131, 132]. Tidig responsutvärdering är mycket viktigt då tidigt behandlings svar är starkt kopplat till utfall på lång sikt [133]. Patienter med otillfredsställande svar på TKI-behandling eller som progredierar till AP under



pågående TKI-behandling har en mycket dålig prognos. Andra faktorer som talar för mera avancerad AP med sämre prognos är blastökning i blod eller benmärg, anemi och sjukdomsduration över 12 månader [131, 134].

I den uppdaterade WHO-klassificeringen för myeloida maligniteter från 2022 har man beslutat att ta bort AP som egen sjukdomsfas och istället fokusera på högriskfaktorer associerade med TKI-resistens och progression från kronisk fas [32]. Då det ännu är oklart hur detta kommer att påverka utformningen av internationella riktlinjer för behandling av KML har vi valt att i denna version av vårdprogrammet behålla de tidigare definitionerna av AP och BC.

Patienter med KML i BC har en mycket dålig prognos och sämst är prognosen vid progress från CP eller AP [135]. Överlevnaden är något bättre för patienter med lymfoid BC.

För utredning av patienter med misstänkt eller säkerställd AP eller BC hänvisas till kapitel 16. Mutationsanalys bör utföras hos alla patienter i AP eller BC för att välja optimal TKI-behandling.

17.2 Behandlingsrekommendation för AP

Vi rekommenderar andra generationens TKI vid nydiagnostiserad AP (dasatinib 140 mg/dag, nilotinib 800 mg/dag eller bosutinib 500–600 mg/dag), eftersom de har en högre potens med snabbare och djupare cytogenetiska och molekylära svar [136]. Valet av TKI är beroende av patientspecifika faktorer (t.ex. lung-, hjärt-, kärl- och leversjukdom) och eventuella fynd i mutationsanalysen. Gällande val av TKI vid förekomst av resistensgivande mutationer hänvisas till kapitel 15. Förekomst av mutationen T315I innebär resistens mot samtliga TKI förutom ponatinib, vilket blir det naturliga valet i den situationen. Möjligheterna för allo-SCT ska övervägas hos alla patienter i AP, som inte snabbt svarar på behandling med TKI. Behandlingssvaret ska evalueras cytogenetiskt och molekylärt efter 1 och 3 månader.

Hos patienter med otillfredsställande behandlingssvar på TKI eller som övergår till AP under pågående TKI-behandling bör man sträva efter att uppnå sjukdomskontroll genom att byta till nästa generations TKI efter genomförd mutationsanalys, och vid proliferativ bild eventuellt kombinera behandlingen med cytostatika enligt akut leukemi-protokoll [137], för att möjliggöra allo-SCT.

17.3 Behandlingsrekommendation för BC

Generellt sett är denna fas av sjukdomen mycket svårbehandlad, och med konventionell cytostatikabehandling har medianöverlevnadstider om endast 4–8 månader rapporterats. Långtidsöverlevnad ses enbart hos de patienter där man kunnat genomföra allo-SCT, vilket därför ska övervägas hos alla patienter med KML i BC. De bästa resultaten får man om transplantationen kan genomföras i en andra kronisk fas eller remission [[138](#), [139](#)]. Målet med den initiala behandlingen är att snabbt uppnå denna stabilisering av sjukdomen. Transplantation bör göras utan fördröjning så snart en andra kronisk fas uppnåtts. Transplantationsförfarandet och behandling med TKI efter transplantation diskuteras i kapitel 18.

Vid BC är behandlingseffekten med enbart TKI begränsad och kortvarig. Medianöverlevnadstider på 6–12 månader har visats i studier av imatinib, dasatinib, nilotinib och ponatinib på denna indikation [[51](#), [138](#), [140-142](#)]. Några jämförande studier av TKI kontra TKI i kombination med konventionell cytostatikabehandling har inte publicerats. Däremot finns några mindre, icke randomiserade studier, där lovande resultat har rapporterats för kombinationen TKI och cytostatika [[143-148](#)].

Hos de patienter där man vill uppnå en snabb stabilisering (andra kronisk fas) inför allo-SCT rekommenderas att TKI-behandlingen kombineras med konventionell cytostatikabehandling, enligt ALL- eller AML-protokoll. Vid myeloid BC finns även data från mindre, retrospektiva studier som påvisat lovande effekt av hypometylerande behandling i kombination med TKI [[149](#), [150](#)].

Liksom för den accelererade fasen styrs valet av TKI av samsjuklighet, tidigare behandling med TKI och resultaten från mutationsanalys.

Vid lymfatisk blastkris är det angeläget att ge CNS-profylax [[151](#)]. Förekommer CNS-sjukdom bör den behandlas som vid de novo akut leukemi (se de nationella vårdprogrammen för ALL och AML). Imatinib passerar inte blod-hjärnbarriären [[152](#)] men dasatinib har rapporterats kunna passera över till likvor i låg koncentration och kan möjligen ha förebyggande eller behandlande effekt vid CNS-leukemi [[153](#)] [[154](#), [155](#)].

Patienter som inte är aktuella för allo-SCT bör behandlas med TKI, eventuellt kombinerad med cytostatika, fram till progress av sjukdomen. I en risk–nytta-bedömning faller TKI väl ut hos denna patientgrupp mot bakgrund av deras



effekt och biverkningsprofil. Många gånger kan de erbjuda en tid med god livskvalitet, även om återfall och död i sjukdomen inte kan förhindras.

KAPITEL 18

Konception, graviditet och amning

Sammanfattande rekommendationer

- TKI-preparat ska undvikas under graviditet (för speciella undantag, se nedan).
- Behandling med alfa-interferon kan övervägas under del av graviditet.
- KML-specialist och specialistmödravården bör kopplas in vid planerad eller konstaterad graviditet hos KML-patient.

Imatinib , liksom alla TKI-preparat är embryotoxiskt och teratogent och ska därför inte användas under graviditet mer än i specifika situationer, se nedan [156].

18.1 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 ($BCR::ABL1 \leq 0,1\%$) kan man avvakta utan behandling men med provtagning månatligen.

Om $BCR::ABL1$ stiger upp mot 1 % bör man efter första trimestern sätta in behandling med peginterferon alfa-2a 135 ug/vecka; högre dos kan behövas. Interferon kan ge biverkningar i form av feber och sjukdomskänsla som dock tenderar att försvinna efter en tids behandling. Myalgi, 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 [157, 158].



Vid otillräcklig behandlingsrespons (fortsatt stigande BCR::ABL1-nivå över 1 %) eller påtaglig intolerans mot interferon kan insättande av imatinib eller möjligen nilotinib (i sedvanlig dos) övervägas efter graviditetsvecka 15–16, då organutveckling hos fostret och placenta är klara [159, 160]. Andra TKI-preparat ska dock inte ges i denna situation [161].

18.2 Planerad graviditet hos känd TKI-behandlad KML-patient.

Vid planerad graviditet hos en kvinna med KML bör hon optimalt ha uppnått djupt, stabilt molekyllärt svar ($\text{BCR::ABL1} \leq 0,1 \%$ med varaktighet 18–24 månader) innan TKI-preparatet sättes ut och försök till konception görs [159, 162]. Efter utsättning av TKI bör BCR::ABL1 och blodstatus följas månatligen.

En konstaterad graviditet bör skötas som en riskgraviditet inom specialismödravården i samarbete med specialist på KML. Om BCR::ABL1 stiger upp mot 1 % bör man efter första trimestern sätta in behandling med peginterferon; se ovan.

Vid otillräcklig respons (fortsatt stigande BCR::ABL1-nivå över 1 %) eller påtaglig intolerans mot interferon kan insättande av imatinib eller möjligen nilotinib övervägas efter graviditetsvecka 15–16 [159].

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. Man kan då överväga att efter TKI-utsättning skörda ägg för provrörsbefruktning och på så sätt minimera tiden utan behandling. Ett alternativ till detta, som vissa experter förespråkar, är att låta en väl informerad patient med regelbunden menstruationscykel och god kännedom om denna, bli gravid under TKI-behandling för att sedan vid första tecken på graviditet omedelbart avbryta behandlingen [160]. Därefter handläggs graviditeten enligt riktlinjerna ovan.

18.3 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. Man måste noga väga riskerna för barnet mot riskerna för kvinnan. Vid leukocytvärden under $100 \times 10^9/\text{L}$ och trombocytantal under $600 \times 10^9/\text{L}$ kan

man avvakta under noggrann monitorering. Det behandlingsalternativ som annars står till buds är i första hand alfa-interferon, se ovan. Vid påtaglig leukocytos, över $100 \times 10^9/L$, kan under tidig graviditet leukaferes övervägas. Vid trombocyter över $600 \times 10^9/L$ bör ASA alternativt LMWH sättas in. Efter vecka 15–16 kan behandling med imatinib med all sannolikhet inledas utan några men för fostret [160].

Hydroxyurea har i en handfull fall använts under graviditet utan att det resulterat i missbildningar, men bör inte tillgripas förrän andra åtgärder fallerat.

Hydroxyurea har visats embryotoxiskt i djurstudier och ska undvikas helt i första trimestern. I valet mellan att ge kvinnan cytostatika under andra eller tredje trimestern eller att påskynda förlossning bör förtida förlossning undvikas då detta är sämre för barnet – se RCC:s vägledning Cancer under graviditet.

18.4 Amning

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

18.5 Män

Det finns ingen påvisad ökad risk för missbildningar om fadern vid konceptionstillfället behandlas med imatinib, nilotinib, dasatinib eller bosutinib [2]. Således behöver man inte göra uppehåll med behandling med något av dessa läkemedel hos män som önskar bli fäder [162]. Motsvarande data finns ännu inte för män som behandlas med ponatinib, 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.

KAPITEL 19

Allogen stamcellstransplantation vid KML

Sammanfattande rekommendationer

- Patienter i blastkris som har tillgång till stamcellsdonator och som svarat bra på TKI eller annan tumörreducerande behandling bör transplanteras snarast möjligt.
- Patienter i accelererad fas bör övervägas för allo-SCT om inget optimalt svar på TKI uppnås.
- Patienter vars sjukdom sviktar på andra linjens TKI-behandling bör diskuteras med KML-ansvarig läkare på en regionklinik för att avgöra om allo-SCT är aktuell.
- Allo-SCT bör övervägas vid detektion av T315I-mutationen.
- Vid kvarvarande eller stigande BCR::ABL1-nivåer utan pågående immunsuppression bör behandling med TKI enbart eller i kombination med donatorslymfocyter övervägas.

19.1 Bakgrund

Allo-SCT är en potentiellt botande behandling vid KML som i dag används vid svikt eller intolerans under TKI-behandling samt vid avancerad sjukdomsfas med hög risk för återfall. Risken för transplantationsrelaterad dödlighet (TRM) har sjunkit över tid för de flesta diagnoser, framför allt vid användning av obesläktade givare [163]. Vid transplantation i kronisk fas med låg Gratwohl-score observerade den tyska gruppen en relativt låg TRM, och 88 % av patienterna uppnådde komplett molekyllär remission [164]. Singelcenterstudier har rapporterat en 5-årsöverlevnad på drygt 80 % för patienter transplanterade i första kronisk fas [165, 166]. I en genomgång av svenska transplanterade patienter 2002–2017 ses en 5-års överlevnad på 96 % i första kronisk fas och en låg NRM på 11,6 % vid transplantation i kronisk fas [139]. Det bör dock påpekas att det förekommer sena återfall. Livskvaliteten hos

långtidsöverlevande patienter efter allo-SCT för KML har nyligen rapporterats vara jämförbar med den hos patienter med pågående TKI-behandling [167].

19.2 Indikationer för allo-SCT

19.2.1 Blastkris

Blastkris innebär en utomordentligt dålig prognos och medför i allmänhet kort behandlingssvar på TKI eller cytostatika. Donatorsökning bör starta 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 [138]. Därför bör man ge AML- eller ALL-behandling samt TKI före allo-SCT med syfte att uppnå god sjukdomskontroll, helst en andra kronisk fas. Allo-SCT i okontrollerad BC rekommenderas generellt inte [168], även om långtidsöverlevnad kan uppnås [169]. Om patienten i BC uppnår en andra kronisk fas är resultaten vid myeloablative allo-SCT bättre. Det japanska registret rapporterade en 3-årsöverlevnad på 59 % för patienter som transplanterades i AP eller andra kronisk fas [169].

För indikationer för allo-SCT, läs gärna [168].

19.2.2 Accelererad fas

Patienter i AP vid diagnos är en prognostiskt heterogen sjukdomsgrupp som, jämfört med dem i BC, har en större chans till god och varaktig respons på behandling med TKI. Allo-SCT bör övervägas vid icke optimalt svar på TKI eller vid progress från CP till AP under TKI-behandling. För transplantation utförd i AP har EBMT rapporterat en 2-årsöverlevnad på 47 % [170].

19.2.3 Svikt eller intolerans på andra generationens TKI i kronisk fas

Patienter med KML i kronisk fas som uppvisar svikt på andra linjens TKI-behandling enligt tabell 6:3 bör diskuteras med den KML-ansvariga läkaren på en regionklinik, då allo-SCT kan bli aktuell.

Enstaka patienter som uppvisar intolerans för ett flertal TKI kan också bli aktuella för allo-SCT.



19.2.4 Förekomst av T315I-mutationen

Detektion av T315I-mutationen innebär ökad risk för sjukdomsprogress [130] och gör fortsatt TKI-behandling svår eftersom det enda tillgängliga läkemedlet, ponatinib (Iclusig), i fulldosdoseringen 45 mg, är associerat med allvarliga hjärt- och kärlkomplikationer. Förekomst av T315I-mutation hos patienter i kronisk fas 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 12) [68]. Nyttan av behandling med ponatinib kan således överväga risken vid allo-SCT, beroende av patient- och donatorsspecifika faktorer. 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 patienter från EBMT-registret under samma tid, med en total överlevnad efter 4 år på 84 % respektive 60,5 % [171]. Vid optimalt behandlingssvar av KML i kronisk fas under ponatinib i låg dos kan man därför överväga att avstå från allo-SCT efter noggrann diskussion med patienten och berörd transplantationsenhet. Asciminib kan också vara ett behandlingsalternativ.

19.2.5 Sjukdomsbörda och utvärdering före allo-SCT

Vid lymfoid blastkris ska flödescytometriskt 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. Det är därför problematiskt att ge generella rekommendationer om hur kännedom om MRD ska påverka beslut om transplantation. Hematologisk respons är därför det viktigaste, så att patienten är i CP2 eller senare vid transplantationen. 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.

19.3 Allo-SCT – procedurfrågor

19.3.1 Prediktiva score

Risken för transplantationsrelaterad dödlighet efter allo-SCT kan predikteras av olika index. Ett samsjuklighetsscore som numera används är HCT-CI ("Sorrow-score"), som kan ge en uppfattning om den risk patienten löper efter en allo-SCT och som bör användas i beslutsprocessen [172]. Risk för behandlingsrelaterad död ökar betänkligt vid flera samtidiga sjukdomar, särskilt i kombination med sänkt funktionsstatus. HCT-CI är enkelt att beräkna (<http://www.hctci.org/>) [173, 174].

Därutöver har CMV-status av donator och recipient betydelse, framför allt vid en obesläktad givare [175, 176]. Betydelsen av detta har dock minskat sedan introduktion av effektiv profylax med letermovir [177, 178].

Tidigare användes Gratwohl-score, som ursprungligen togs fram för att förutsäga utfallet efter allo-SCT vid KML. Gratwohl-score bygger på 5 variabler och antalet poäng korrelerar med TRM och inverst med överlevnad efter SCT. För detaljer, se refererade publikationer [179, 180].

19.3.2 Val av donator

Skillnaderna i resultat mellan SCT med syskongivare kontra obesläktade givare har dock successivt minskat över tid, så i dag är bägge alternativen jämbördiga och kan rekommenderas vid transplantationsindikation [139]. Det sker en snabb utveckling av transplantation med haploidentisk givare vilket 2022 ses som ett fullgott alternativ till en sämre matchad obesläktad givare eller i situationer där välmatchade donatorer saknas. [168]. En annan fördel är att det ofta kan gå snabbt att få fram en donator, vilket kan vara av betydelse vid t.ex. transplantation efter BC. Olika metoder för att utföra haploidentisk transplantation används och det finns inte data som gör att någon av dessa specifikt kan rekommenderas.

19.3.3 Konditionering inför allo-SCT

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) fungerar väl.

Myeloablativ konditionering (MAC) rekommenderas till yngre patienter, speciellt de som transplanteras i AP eller BC, medan RIC verkar vara att



föredra till äldre patienter [181]. Vid gott svar på given behandling kan reducerad konditionering övervägas även hos yngre patienter i första kronisk fas. ATG rekommenderas vid transplantation med URD. Fördelar med RIC är minskad TRM och möjlighet att transplantera äldre och/eller somatiskt sköra patienter. Nackdelen är högre risk för återfall. För detaljerade konditioneringsscheman hänvisas till svenska allo-gruppen.

19.3.4 Stamcellskälla

Ett flertal studier har publicerats av resultat efter SCT med benmärg eller perifera stamceller (PBSC). PBSC är associerade med mer kronisk GvHD och därmed sämre livskvalitet, men överlevnaden tycks vara densamma med benmärg eller PBSC [182]. Patienter med hög risk för återfall har i vissa studier föreslagits ha fördel av PBSC genom en ökad antileukemisk effekt [183, 184]. Den potentiella vinsten är sannolikt lägre hos patienter med låg risk för återfall såsom de i första kronisk fas. De två alternativen bedöms därför som likvärdiga och vi rekommenderar individuell bedömning med hänsyn tagen till riskfaktorer.

19.4 Uppföljning och behandling efter SCT

19.4.1 TKI- underhållsbehandling efter allo-SCT

Det finns i dag inga tydliga data om effekten av TKI efter genomförd allo-SCT eller under hur lång tid sådan behandling ska ges. Det verkar dock rimligt att patienter som transplanterats i andra eller senare CP, i AP eller BC behandlas med TKI efter SCT med start efter regeneration. Behandlingen ges i minst 1 år, eventuellt längre. Valet av TKI beror av om mutationer i *BCR::ABL1* påvisas. Observera att TKI kan behöva dosreduceras pga. interaktioner eller intolerans. När det gäller patienter som är transplanterade i CP efter TKI-svikt rekommenderas generellt inte TKI-behandling efter transplantationen.

19.4.2 Monitorering efter allo-SCT

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

Alla patienter ska 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 [185]. Då sena återfall förekommer bör monitorering fortsätta livslångt med intervallet 12–24 månader. Molekylärt återfall definieras som

förlust av MMR, det vill säga $BCR::ABL1^{IS} > 0,1 \%$. Intervention rekommenderas dock redan vid $BCR::ABL1 \geq 0,02 \%$ detekterat vid 3 tillfällen med minst 4 veckors intervall, eller $BCR::ABL1BCR::ABL1 \geq 0,05 \%$ vid 2 tillfällen med minst 4 veckors intervall [185].

Patienter som tidigare varit i blastkris följs normalt med benmärgsprovtagning med MRD-analys med flödescytometri samt cytogenetik vid 3 och 6 månader efter allo-SCT, och därefter görs en individuell bedömning beroende på förekomsten av MRD. För patienter i AP görs en individuell bedömning, men för patienter i CP behöver inte benmärg tas efter det att donatoranslag har dokumenterats med chimerismanalys.

19.5 Behandling vid kvarvarande sjukdom och återfall

Risken för återfall av KML-sjukdomen är högst för patienter som är transplanterade på grund av BC. Patienter med kvarvarande eller stigande nivåer av $BCR::ABL1BCR::ABL1$ behandlas i första hand med utsättning av immunsuppression, om ingen betydande GvHD föreligger.

Vid kvarvarande eller stigande nivåer av $BCR::ABL1$ utan pågående immunsuppressiv behandling, eller om utsättning inte är aktuell, bör behandling med TKI eller donatorslymfocyter (DLI) övervägas. Inga prospektiva jämförande studier avseende behandling i denna situation finns tillgängliga. En överlevnadsfördel och störst chans att uppnå CMR har visats för behandling med antingen enbart TKI eller med TKI i kombination med DLI [186, 187]. Behandling med enbart DLI rekommenderas därför inte standardmässigt.

19.5.1 TKI-behandling vid återfall efter allo-SCT

Återinsättning av TKI-behandling rekommenderas i första hand. Valet av TKI görs individuellt och baseras på patientens tidigare sjukdoms- och behandlingshistoria (mutationer i $BCR::ABL1$, biverkningar, TKI-behandling given före allo-SCT och sjukdomsfas. Man kan välja första eller andra linjens TKI, beroende på biverkningsprofil och möjliga interaktioner. Ponatinib kan användas vid svikt på dessa eller påvisad T315I-mutation. Vid otillräcklig effekt av TKI bör kombination med DLI övervägas.

Vid cytogenetiskt återfall rekommenderas mutationsanalys före insättning av TKI.



19.5.2 Behandling med donatorlymfocyter (DLI)

DLI har visats vara effektiv och relativt säker som återfallsbehandling efter allo-SCT hos en majoritet av patienter med KML i CP [188] men medför också risk för GvHD och ökad dödlighet jämfört med TKI [189]. Behandling med enbart DLI rekommenderas därför inte standardmässigt men kan bli aktuell vid kontraindikationer mot TKI. 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 [186, 187, 189], 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: [Riktlinjer - Svensk Förening för Hematologi \(sfhem.se\)](http://sfhem.se).

KAPITEL 20

Understödjande vård

- 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 tydlig leukocytos (högre än cirka $70\text{--}100 \times 10^9/\text{L}$).
- 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 sjukdomsprogress uteslutas innan understödjande behandling sätts in eller intensifieras.

20.1 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 tydlig leukocytos, dvs leukocytantal högre än cirka $70\text{--}100 \times 10^9/\text{L}$, bör man dock påbörja behandling med allopurinol och låta denna fortgå tills antalet vita blodkroppar reducerats till under cirka $20 \times 10^9/\text{L}$.

20.2 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.

20.3 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. Påbörjad TKI-behandling kan därför behöva stoppas tillfälligt och/eller dosreduceras enligt anvisningar i Fass för respektive preparat. Vid nytillkommen cytopeni eller aggravering av cytopenier under pågående TKI-behandling bör annan genes eller sjukdomsprogress uteslutas innan understödande behandling övervägs.

Vid mer långdragen anemi eller neutropeni kan understödande behandling med erythropoetin respektive G-CSF vara motiverad för att kunna driva TKI-behandlingen på ett adekvat sätt trots cytopeni [190-192]. Vid grad 3 eller 4 neutropeni ($< 1,0 \times 10^9/L$) kan G-CSF ges för att öka neutrofilnivån till $> 1,0 \times 10^9/L$. I de flesta fall räcker det med 2–3 doser per vecka [191, 192]. Erythropoetinbehandling kan vara indicerad vid symtomgivande eller transfusionskrävande anemi, där annan orsak till anemin än TKI-behandlingen har uteslutits [190, 192]. Man bör då eftersträva att nå Hb-nivåer strax under normalvärdesgränsen för att minimera risken för tromboemboliska komplikationer, som ökar vid högre Hb-nivåer, särskild vid förekomst av andra tromboemboliska riskfaktorer [193].

Erfarenheten av att använda trombopoetinreceptoragonister (TPO-receptoragonister) för att höja trombocytvärdet vid KML är fortsatt begränsad. Behandling med eltrombopag har dock hos ett litet antal patienter med trombocytopeni ($< 50 \times 10^9/L$), efter mer än tre månaders behandling med TKI, gett lovande resultat [194].

KAPITEL 21

Palliativ vård och behandling

21.1 Palliativ behandling i kronisk fas KML

Behandlingseffekt av TKI är oberoende av ålder [195]. 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 accelererad fas och blastkris KML

Även vid palliativ behandling i mer avancerade faser av KML (AP och BC) 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” [196].



KAPITEL 22

Omvårdnad och rehabilitering

22.1 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 allmänmänniska 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 <https://cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/cancerrehabilitering/>

22.2 Kontaktsjuksköterska

Syftet med kontaktsjuksköterskan är att förbättra information och kommunikation 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).

Det finns en nationell uppdragsbeskrivning för uppdraget. Kontaktsjuksköterskans uppdrag behöver beskrivas utifrån respektive vårdprocess där diagnosspecifika aspekter lyfts. Att patienten har en kontaktsjuksköterska bör journalföras. Läs mer om kontaktsjuksköterskans uppdrag och om den nationella uppdragsbeskrivningen på [sidan Kontaktsjuksköterska på cancercentrum.se](#).

Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt i patientlagen (2014:821). Kontaktsjuksköterskan kan vara den lagstadgade fasta

vårdkontakten. Läs mer om fast vårdkontakt på [sidan Om fast vårdkontakt på kunskapsguiden.se](#).

22.3 Min vårdplan

Min vårdplan är ett av RCC:s kunskapsstöd. Planen ägs av patienten, och upprättas och utformas gemensamt av patient och vårdprofession. Min vårdplan är patientens verktyg för att få delaktighet, trygghet och förståelse genom vårdprocessen. Om nationell Min vårdplan finns bör den användas och erbjudas patienten. Nationell Min vårdplan finns tillgänglig digitalt på 1177:s e-tjänster och för pappersutskrift från cancercentrum.se. Att patienten har Min vårdplan bör journalföras och sjukvården bör använda de KVÅ-koder som finns för upprättande och revidering av Min vårdplan. Läs mer om Min vårdplan på [sidan Min vårdplan på cancercentrum.se](#).

Min vårdplan ska innehålla individanpassad information om sjukdomen, vård och behandling, kontaktuppgifter och råd om egenvård. Om behov finns ska den även innehålla en rehabiliteringsplan med åtgärder, mål, ansvar, tidsplan och uppföljning. Läs mer om rehabiliteringsplan i [det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering på cancercentrum.se](#). Efter avslutad behandling görs en sammanfattning av vården, biverkningar och tydlig information om uppföljning och vem som är ansvarig för fortsatt vård.

Individanpassning av innehållet förutsätter ett strukturerat arbetssätt med återkommande behovsbedömningar, bedömningssamtal och uppdatering av innehåll i Min vårdplan vid nyckeltillfällen i vårdprocessen. Via Min vårdplan ges möjligheter att hålla samman information och skapa tydlighet kring vem som gör vad.

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



22.5 Aktiva överlämningar

Under patientens tid i cancervården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patienten och de närstående ska 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 den mottagande instansen bekräftat att de tagit kontakt med patienten. Uppstartade åtgärder och insatser inom omvårdnad, palliation och cancerrehabilitering ska följas upp, utvärderas och dokumenteras i Min vårdplan.

22.6 Löpande cancerrehabilitering

Cancerrehabilitering syftar till att förebygga och minska de fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna av en cancersjukdom och dess behandling. Insatserna ska ge patienten och de närstående stöd och förutsättningar för att leva ett så bra liv som möjligt. Alla patienter och deras närstående bör få information om cancerrehabilitering. Behov av cancerrehabilitering bör återkommande bedömas av vårdgivaren, se länk <https://cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/cancerrehabilitering/bedomning-av-rehabiliteringsbehov/>

22.6.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående

Cancerrehabilitering är aktuellt under hela processen, från misstanke om cancersjukdom och framåt. Behovet av rehabilitering ska därför bedömas regelbundet. Patienten och de närstående ska återkommande få information om vilka rehabiliteringsbehov som är vanliga och vilka insatser som erbjuds. I patientens skriftliga vårdplan, Min Vårdplan, ska cancerrehabilitering ingå.

Såväl patienter som närstående kan omfattas av rehabiliteringsinsatser. Närstående kan vara exempelvis partner, barn, förälder, syskon eller annan person som patienten anser sig ha nära relation till. Barn som anhöriga har en särställning då hälso- och sjukvården har skyldighet att ge dem information, råd och stöd, enligt HSL 5 kap. 7 § [197].

22.6.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering

All personal inom hälso- och sjukvården ska göra grundläggande behovsbedömningar och ge grundläggande insatser inom cancerrehabilitering. Vid mer avancerade behov ska patienten alltid erbjudas insatser från professioner med specialkompetens inom rehabilitering, exempelvis kurator, fysioterapeut, psykolog, arbetsterapeut och dietist. Även andra professioner såsom sjuksköterska, läkare och tandläkare kan arbeta specialiserat med cancerrehabilitering

22.6.3 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](#).

22.7 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 17.

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 [198, 199].

Substitutionsbehandling kan bli aktuell i enstaka fall.

KAPITEL 23

Egenvård

Rekommendation

Information om egenvård bör ges till patienten muntligt och skriftligt.

23.1 Levnadsvanor

Rekommendation

Patienten bör få information angående tobaksbruk, alkohol, matvanor och fysisk aktivitet.

Kontaktsjuksköterska och läkare bör informera patienten om Socialstyrelsens råd för hälsosamma levnadsvanor under behandling. Kontaktsjuksköterskan bör ta upp dessa levnadsvanor i informationsinsamlingen för Min vårdplan och dokumentera resultatet. Uppföljning bör ske kontinuerligt och patienten bör genom information och samtal uppmuntras till hälsobefrämjande levnadsvanor som dessutom kan minska risken för komplikationer av sjukdomen och behandlingen.

Socialstyrelsens nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor är användbara även under cancerbehandlingen. De innehåller kunskaps- och beslutsstöd i mötet med patienten och rekommenderar olika typer av rådgivning. 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) [200]. De levnadsvanor som tas upp här är tobaksbruk, riskbruk av alkohol, otillräcklig fysisk aktivitet och ohälsosamma matvanor.

23.1.1 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 specialiserade vården som kan ge hjälp med rökstopp. Patienterna kan ringa den nationella hjälplinjen på 020-84 00 00 (<http://slutarokalinjen.org/>).

23.1.2 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 (www.alkohollinjen.se).

23.1.3 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. [201, 202]. Det är dock viktigt att ta hänsyn till behandlingsintensitet, infektionskänslighet och blodvärden.

23.1.4 Matvanor

Hälsosamma matvanor gör att patienten bättre klarar av de biverkningar som orsakas av behandlingen. 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.pdf](#) (swenurse.se).

KAPITEL 24

Underlag för nivåstrukturering

Varje år diagnostiseras drygt 100 vuxna personer i Sverige med KML. Under perioden 2011–2020 utfördes diagnostik och initial handläggning vid 55 olika vårdenheter. Detta innebär att vården av KML-patienter i Sverige är påtagligt decentraliserad och att cirka hälften av patienterna sköts, åtminstone initialt, på enheter där man ser färre än ett nytt fall av KML per år [1].

Vårdprogramsgruppen anser därför 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 erythrocyter eller trombocyter
- omhändertagande av patienter med neutropen feber på vårdavdelning utan dröjsmål
- leukaferes inom 24 timmar.



KAPITEL 25

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 vuxenklirik. Kvalitetsregisteranmälan ersätter klinikens lagstadgade anmälan till Cancerregistret. Registreringen till Blodcancerregistret förutsätter att patienten fått information ([information-fran-varldgivareregistrering-i-kvalitetsreg-blodcancer.docx \(live.com\)](#)). 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 vårdprogramarbete 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 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-Uppsala-Örebro). Se även policydokument på <https://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/kvalitetsregister/>.

25.1 Cancerregistret

Cancerregistret har funnits sedan 1958 och är ett av landets äldsta hälsodataregister. Registret ger underlag för såväl planering och utvärdering av sjukvård och förebyggande insatser som epidemiologisk och tumörbiologisk forskning.

Cancerregistret är inrättat enligt lag, och i Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om uppgiftsskyldighet till cancerregistret (HSLF-FS 2016:7) beskrivs hur samtliga vårdgivare (vilket innefattar regioner, kommuner och privata vårdgivare) är skyldiga att rapportera till det. I föreskriften beskrivs också detaljerat vilka tumörtillstånd som ska rapporteras. Trots registrets namn omfattas inte bara maligna tumörsjukdomar utan även vissa tillstånd som är godartade, premaligna, eller har oklar malignitetspotential.

För ytterligare information: <https://cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/cancerregistret/>

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



KAPITEL 26

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

26.1 Kvalitetsindikatorer fastställda i samråd med Svensk Förening för Hematologi

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 AP eller 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 %

26.2 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.

KAPITEL 27

Referenser

1. 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.
2. 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.
3. Cancercentrum i samverkan. Kronisk Myeloisk Leukemi (KML) - Nationell kvalitetsregisterrapport för 2016: Regionala cancercentrum i samverkan; [updated 2017Cited 2022-06-14]. Available from: <https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/kronisk-myeloisk-leukemi-kml/kvalitetsregister/rapporter/>.
4. Hoglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. *Annals of hematology*. 2015;94 Suppl 2:S241-7.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Bjorkholm M, Kristinsson SY, Landgren O, Goldin LR. No familial aggregation in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2013;122(3):460-1.
11. 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.

12. 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.
13. Novotny JR, Muller-Beissenhertz 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.
14. 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.
15. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122(6):872-84.
16. 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.
17. 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.
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 NC. Minimal residual disease in chronic myeloid leukaemia. *Hematology and cell therapy*. 1998;40(5):224-8.
20. 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.
21. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, Branford S, Radich J, Kaeda J, et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood*. 2006;108(1):28-37.
22. Muller MC, Cross NC, Erben P, Schenk T, Hanfstein B, Ernst T, et al. Harmonization of molecular monitoring of CML therapy in Europe. *Leukemia*. 2009;23(11):1957-63.
23. Cross NC, White HE, Muller MC, Saglio G, Hochhaus A. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2012;26(10):2172-5.
24. 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.
25. 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.
 26. Hanfstein B, Shlyakhto V, Lauseker M, Hehlmann R, Saussele S, Dietz C, et al. Velocity of early BCR-ABL transcript elimination as an optimized predictor of outcome in chronic myeloid leukemia (CML) patients in chronic phase on treatment with imatinib. *Leukemia*. 2014;28(10):1988-92.
 27. 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.
 28. 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.
 29. 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.
 30. Hehlmann R. Chronic Myeloid Leukemia in 2020. *Hemasphere*. 2020;4(5):e468.
 31. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
 32. Khoury JD, Solary E, Ablu 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.
 33. 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.
 34. 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.
 35. 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.
 36. 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.

37. 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.
38. Shanmuganathan N, Hughes TP. Molecular monitoring in CML: how deep? How often? How should it influence therapy? *Blood*. 2018;132(20):2125-33.
39. 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.
40. Larson RA, Kim DW, Issaragrisil 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.
41. Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, et al. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. *Leukemia*. 2021;35(2):440-53.
42. 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.
43. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim DW, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(3):231-7.
44. 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.
45. 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.
46. 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.

47. 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.
48. Valent P, Hadzijusufovic E, Scherthaner 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. National Institutes of Health. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). [Cited 220622]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50.
55. 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.
56. 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.

57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. O'Hare T, Walters DK, Deininger MW, Druker BJ. AMN107: tightening the grip of imatinib. *Cancer cell*. 2005;7(2):117-9.
63. Tokarski JS, Newitt JA, Chang CY, Cheng JD, Wittekind M, Kiefer SE, et al. The structure of Dasatinib (BMS-354825) bound to activated ABL kinase domain elucidates its inhibitory activity against imatinib-resistant ABL mutants. *Cancer research*. 2006;66(11):5790-7.
64. Golas JM, Arndt K, Etienne C, Lucas J, Nardin D, Gibbons J, et al. SKI-606, a 4-anilino-3-quinolinecarbonitrile dual inhibitor of Src and Abl kinases, is a potent antiproliferative agent against chronic myelogenous leukemia cells in culture and causes regression of K562 xenografts in nude mice. *Cancer research*. 2003;63(2):375-81.
65. Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, Gambacorti-Passerini C, Baccarani M, Kim DW, et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood*. 2012;119(15):3403-12.
66. Cortes JE, Khoury HJ, Kantarjian HM, Lipton JH, Kim DW, Schafhausen P, et al. Long-term bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib plus dasatinib and/or nilotinib. *American journal of hematology*. 2016;91(12):1206-14.
67. La Rosee P, Martiat P, Leitner A, Klag T, Muller MC, Erben P, et al. Improved tolerability by a modified intermittent treatment schedule of dasatinib for patients with chronic myeloid leukemia resistant or intolerant to imatinib. *Annals of hematology*. 2013;92(10):1345-50.
68. 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.

69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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].
79. 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.
80. 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.
81. Ross DM, Branford S, Seymour JF, Schwarzer 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.
82. 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.
 83. 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.
 84. Etienne G, Guilhot J, Rea D, Rigal-Huguet F, Nicolini F, Charbonnier A, et al. Long-Term Follow-Up of the French Stop Imatinib (STIM1) Study in Patients With Chronic Myeloid Leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(3):298-305.
 85. 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.
 86. 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.
 87. Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood*. 2016;128(1):17-23.
 88. 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.
 89. Saussele S, Richter J, Hochhaus A, Mahon FX. The concept of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016;30(8):1638-47.
 90. Flygt H, Sandin F, Dahlén T, Dremaine A, Lübking A, Markevörn 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.
 91. 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.
 92. Hochhaus A, Masszi T, Giles FJ, Radich JP, Ross DM, Gomez Casares MT, et al. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the ENESTfreedom study. *Leukemia*. 2017;31(7):1525-31.

93. Mahon FX, Boquimpani C, Kim DW, Benyamini N, Clementino NCD, Shuvaev V, et al. Treatment-Free Remission After Second-Line Nilotinib Treatment in Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: Results From a Single-Group, Phase 2, Open-Label Study. *Annals of internal medicine*. 2018;168(7):461-70.
94. 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.
95. Richter J, Lübking A, Söderlund S, Lotfi K, Markevärn B, Sjölander 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.
96. 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.
97. Rea D, Nicolini FE, Tulliez M, Guilhot F, Guilhot J, Guerci-Bresler A, et al. Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: interim analysis of the STOP 2G-TKI study. *Blood*. 2017;129(7):846-54.
98. 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.
99. 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-.
100. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):1945-60.
101. 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.
102. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European heart journal*. 2019;41(1):111-88.
103. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*. 2018;39(33):3021-104.

104. 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.
105. 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.
106. Leong D, Aghel N, Hillis C, Siegal D, Karampatos S, Rangarajan S, et al. Tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukaemia and emergent cardiovascular disease. *Heart*. 2021;107(8):667-73.
107. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Bmj*. 2002;324(7329):71-86.
108. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849-60.
109. Moslehi JJ. Cardiovascular Toxic Effects of Targeted Cancer Therapies. *The New England journal of medicine*. 2016;375(15):1457-67.
110. 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.
111. 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.
112. Kondapalli L, Worth S, Hawi R, Vachhani P, Arora G, Bhatia R, et al. Collaborative cardiovascular management of patients with chronic myeloid leukemia on tyrosine kinase inhibitors. *Vasc Med*. 2020;25(3):246-54.
113. 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.
114. Müller MC, Cortes JE, Kim DW, Druker BJ, Erben P, Pasquini R, et al. Dasatinib treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia: analysis of responses according to preexisting BCR-ABL mutations. *Blood*. 2009;114(24):4944-53.
115. Hughes T, Saglio G, Branford S, Soverini S, Kim DW, Müller MC, et al. Impact of baseline BCR-ABL mutations on response to nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Journal of*

- clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(25):4204-10.
116. Deininger MW, Hodgson JG, Shah NP, Cortes JE, Kim DW, Nicolini FE, et al. Compound mutations in BCR-ABL1 are not major drivers of primary or secondary resistance to ponatinib in CP-CML patients. *Blood*. 2016;127(6):703-12.
 117. Jabbour E, Kantarjian HM, Jones D, Reddy N, O'Brien S, Garcia-Manero G, et al. Characteristics and outcome of chronic myeloid leukemia patients with F317L BCR-ABL kinase domain mutation after therapy with tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 2008;112(13):4839-42.
 118. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood*. 2011;117(4):1141-5.
 119. Shah NP, Kim DW, Kantarjian H, Rousselot P, Llacer PE, Enrico A, et al. Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. *Haematologica*. 2010;95(2):232-40.
 120. Shah NP, Rousselot P, Schiffer C, Rea D, Cortes JE, Milone J, et al. Dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034. *American journal of hematology*. 2016;91(9):869-74.
 121. Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, Ottmann OG, et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. *Leukemia*. 2013;27(1):107-12.
 122. Branford S, Melo JV, Hughes TP. Selecting optimal second-line tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukemia patients after imatinib failure: does the BCR-ABL mutation status really matter? *Blood*. 2009;114(27):5426-35.
 123. Jabbour E, Kantarjian H, O'Brien S, Shan J, Garcia-Manero G, Wierda W, et al. Predictive factors for outcome and response in patients treated with second-generation tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib failure. *Blood*. 2011;117(6):1822-7.
 124. Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, Palandri F, Rosti G. Treatment recommendations for chronic myeloid leukemia. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2014;6(1):e2014005.
 125. Mathisen MS, Kantarjian HM, Cortes J, Jabbour EJ. Practical issues surrounding the explosion of tyrosine kinase inhibitors for the management of chronic myeloid leukemia. *Blood reviews*. 2014;28(5):179-87.
 126. Hehlmann R. The New ELN Recommendations for Treating CML. *J Clin Med*. 2020;9(11).

127. Hochhaus A, Breccia M, Saglio G, García-Gutiérrez V, Réa D, Janssen J, et al. Expert opinion-management of chronic myeloid leukemia after resistance to second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Leukemia*. 2020;34(6):1495-502.
128. 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.
129. 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.
130. 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.
131. Ohanian M, Kantarjian HM, Quintas-Cardama A, Jabbour E, Abruzzo L, Verstovsek S, et al. Tyrosine kinase inhibitors as initial therapy for patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2014;14(2):155-62 e1.
132. Rea D, Etienne G, Nicolini F, Cony-Makhoul P, Johnson-Ansah H, Legros L, et al. First-line imatinib mesylate in patients with newly diagnosed accelerated phase-chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2012;26(10):2254-9.
133. Ohanian M, Kantarjian HM, Shoukier M, Dellasala S, Musaelyan A, Noguera Gonzalez GM, et al. The clinical impact of time to response in de novo accelerated-phase chronic myeloid leukemia. *American journal of hematology*. 2020.
134. Jiang Q, Xu LP, Liu DH, Liu KY, Chen SS, Jiang B, et al. Imatinib mesylate versus allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with chronic myelogenous leukemia in the accelerated phase. *Blood*. 2011;117(11):3032-40.
135. Jain P, Kantarjian HM, Ghorab A, Sasaki K, Jabbour EJ, Noguera 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.
136. Bonifacio M, Stagno F, Scaffidi L, Krampera M, Di Raimondo F. Management of Chronic Myeloid Leukemia in Advanced Phase. *Front Oncol*. 2019;9:1132.
137. Pavlu J, Apperley JF. Allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Current hematologic malignancy reports*. 2013;8(1):43-51.
138. 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.

139. 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.
140. Cortes J, Kim DW, Raffoux E, Martinelli G, Ritchie E, Roy L, et al. Efficacy and safety of dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blast phase. *Leukemia*. 2008;22(12):2176-83.
141. Giles FJ, Kantarjian HM, le Coutre PD, Baccarani M, Mahon FX, Blakesley RE, et al. Nilotinib is effective in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blastic phase. *Leukemia*. 2012;26(5):959-62.
142. Cortes JE, Talpaz M, Kantarjian H. Ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *The New England journal of medicine*. 2014;370(6):577.
143. Fruehauf S, Topaly J, Buss EC, Fischer T, Ottmann OG, Emmerich B, et al. Imatinib combined with mitoxantrone/etoposide and cytarabine is an effective induction therapy for patients with chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis. *Cancer*. 2007;109(8):1543-9.
144. Verma D, Kantarjian HM, Jones D, Luthra R, Borthakur G, Verstovsek S, et al. Chronic myeloid leukemia (CML) with P190 BCR-ABL: analysis of characteristics, outcomes, and prognostic significance. *Blood*. 2009;114(11):2232-5.
145. Kawano N, Okuda S, Yoshida S, Kugimiya H, Ito M, Horikawa N, et al. Successful treatment of lymphoid blastic crisis in chronic myelogenous leukemia with the additional bcr/abl transcript using imatinib-combined chemotherapy and high-dose chemotherapy with allogeneic bone marrow stem cell transplantation. *International journal of hematology*. 2011;94(6):561-6.
146. Strati P, Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Konoplev S, Jorgensen JL, et al. HCVAD plus imatinib or dasatinib in lymphoid blastic phase chronic myeloid leukemia. *Cancer*. 2014;120(3):373-80.
147. Deau B, Nicolini FE, Guilhot J, Huguet F, Guerci A, Legros L, et al. The addition of daunorubicin to imatinib mesylate in combination with cytarabine improves the response rate and the survival of patients with myeloid blast crisis chronic myelogenous leukemia (AFR01 study). *Leukemia research*. 2011;35(6):777-82.
148. Milojkovic D, Ibrahim A, Reid A, Foroni L, Apperley J, Marin D. Efficacy of combining dasatinib and FLAG-IDA for patients with chronic myeloid leukemia in blastic transformation. *Haematologica*. 2012;97(3):473-4.
149. 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.

150. 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.
151. Hehlmann R. How I treat CML blast crisis. *Blood*. 2012;120(4):737-47.
152. 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.
153. 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.
154. 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.
155. 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.
156. 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.
157. 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.
158. Robinson SE, Harrison CN. How we manage Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms in pregnancy. *British journal of haematology*. 2020;189(4):625-34.
159. Abruzzese E, Trawinska MM, Perrotti AP, De Fabritiis P. Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2014;6(1):e2014028.
160. 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.
161. Robertson HF, Apperley JF. Treatment of CML in pregnancy. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2022;2022(1):123-8.
162. Apperley J. CML in pregnancy and childhood. *Best practice & research Clinical haematology*. 2009;22(3):455-74.
163. Remberger M, Ackefors M, Berglund S, Blennow O, Dahllöf G, Dlugosz A, et al. Improved survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in recent years. A single-center study. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2011;17(11):1688-97.

164. Saussele S, Lauseker M, Gratwohl A, Beelen DW, Bunjes D, Schwerdtfeger R, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML Study IV. *Blood*. 2010;115(10):1880-5.
165. Oyekunle A, Zander AR, Binder M, Ayuk F, Zabelina T, Christopheit M, et al. Outcome of allogeneic SCT in patients with chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Annals of hematology*. 2013;92(4):487-96.
166. Lee SE, Choi SY, Kim SH, Jang EJ, Bang JH, Byeun JY, et al. Prognostic factors for outcomes of allogeneic stem cell transplantation in chronic phase chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Hematology*. 2014;19(2):63-72.
167. 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.
168. Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, Basak GW, Chabannon C, de la Camara R, et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone marrow transplantation*. 2022;57(8):1217-39.
169. 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.
170. Gratwohl A, Brand R, Apperley J, Crawley C, Ruutu T, Corradini P, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica*. 2006;91(4):513-21.
171. 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.
172. Elsayw M, Sorrow ML. Up-to-date tools for risk assessment before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2016;51(10):1283-300.
173. Sorrow M, Storer B, Sandmaier BM, Maloney DG, Chauncey TR, Langston A, et al. Hematopoietic cell transplantation-comorbidity index and Karnofsky performance status are independent predictors of morbidity and mortality after allogeneic nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Cancer*. 2008;112(9):1992-2001.
174. Sorrow ML, Giralt S, Sandmaier BM, De Lima M, Shahjahan M, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation specific

- comorbidity index as an outcome predictor for patients with acute myeloid leukemia in first remission: combined FHCRC and MDACC experiences. *Blood*. 2007;110(13):4606-13.
175. Schmidt-Hieber M, Labopin M, Beelen D, Volin L, Ehninger G, Finke J, et al. CMV serostatus still has an important prognostic impact in de novo acute leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation: a report from the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Blood*. 2013;122(19):3359-64.
176. Ljungman P, Brand R, Hoek J, de la Camara R, Cordonnier C, Einsele H, et al. Donor cytomegalovirus status influences the outcome of allogeneic stem cell transplant: a study by the European group for blood and marrow transplantation. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;59(4):473-81.
177. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *The New England journal of medicine*. 2017;377(25):2433-44.
178. Su Y, Stern A, Karantoni E, Nawar T, Han G, Zavras P, et al. Impact of letermovir primary Cytomegalovirus (CMV) prophylaxis on 1-year mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT): a retrospective cohort study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2022.
179. Gratwohl A, Stern M, Brand R, Apperley J, Baldomero H, de Witte T, et al. Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. *Cancer*. 2009;115(20):4715-26.
180. Gratwohl A. The EBMT risk score. *Bone marrow transplantation*. 2012;47(6):749-56.
181. 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.
182. Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, Waller EK, Weisdorf DJ, Wingard JR, et al. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *The New England journal of medicine*. 2012;367(16):1487-96.
183. Eapen M, Logan BR, Confer DL, Haagenson M, Wagner JE, Weisdorf DJ, et al. Peripheral blood grafts from unrelated donors are associated with increased acute and chronic graft-versus-host disease without improved survival. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2007;13(12):1461-8.
184. Pidala J, Anasetti C, Kharfan-Dabaja MA, Cutler C, Sheldon A, Djulbegovic B. Decision analysis of peripheral blood versus bone marrow hematopoietic stem cells for allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15(11):1415-21.

185. 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.
186. 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.
187. 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.
188. 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.
189. 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.
190. Cortes J, O'Brien S, Quintas A, Giles F, Shan J, Rios MB, et al. Erythropoietin is effective in improving the anemia induced by imatinib mesylate therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Cancer*. 2004;100(11):2396-402.
191. 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.
192. 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.
193. 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.
194. 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.

195. 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.
196. Cancercentrum i samverkan. Nationellt vårdprogram Palliativ vård i livets slutskede: Regionala cancercentrum i samverkan; [updated 2021]. Available from: <https://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/palliativ-varld/vardprogram/>.
197. Socialdepartementet. Hälsa- och sjukvårdslag (2017:30) 2017.
198. 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.
199. 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.
200. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor 2018 [Cited 220617]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/riktlinjer-och-utvarderingar/levnadsvanor/>.
201. 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.
202. 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-varldprogram-fran-hematologisektionen/>.

KAPITEL 28

Förslag på fördjupningslitteratur

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. Första upplagan. Redaktörer G Gahrton och G Juliusson. Kapitel 20, Myeloiska maligniteter, Kronisk myeloisk leukemi. 2012, Studentlitteratur.

Harrison´s Principles of Internal Medicine. 20th Edition, Editors: L Jameson et al. Chapter 101, Chronic Myeloid Leukemia. Editors H Kantarjian and J Cortes. 2018, McGrawHill.



KAPITEL 29

Vårdprogramgruppen

29.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

De regionala läkarrepresentanterna i vårdprogramgruppen, som samtliga även är medlemmar i Svenska KML-gruppen (<http://www.sfhem.se/kml-gruppen>), är kliniskt erfarna specialister i hematologi, utsedda av sina respektive sjukvårdsregioner. I gruppen har även ingått specialister i klinisk genetik, angiologi och kardiologi. Därutöver har också en erfaren hematologisjuksköterska och en representant för patientföreningen Blodcancerförbundet deltagit i vårdprogramgruppens arbete.

Den nationella arbetsgruppen består av 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.

29.2 Vårdprogramgruppens medlemmar

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

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

Carina Bergvall, forskningssjuksköterska, hematologisektionen, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Lucia Cavalier, Klinisk Genetik, Karolinska, Stockholm

Torsten Dahlén*, specialistläkare, ME hematologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Signe Danielsson, specialistläkare, hematologisektionen, VO medicin, Universitetssjukhuset, Örebro

Stefan Deneberg, överläkare, ME hematologi, Karolinska
Universitetssjukhuset, Solna

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

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

Elena Holm, överläkare, med.dr., VO hematologi, onkologi och
strålningsfysik, Skånes universitetssjukhus, Malmö

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

Kristina Myhr-Eriksson, överläkare, VO internmedicin och geriatrik,
hematologsektionen, Sunderby sjukhus

Agneta Månsson Broberg, överläkare, med.dr., tema hjärta och kärl,
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge

Karin Olsson, koordinator, sjuksköterska, RCC Mellansverige

Ulla Olsson-Strömberg*, överläkare, docent, ordförande i
vårdprogramgruppen; hematologisektionen, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Annica Onsjö, Stockholm, patientrepresentant, Blodcancerförbundet

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

Anders Sjölander*, överläkare, professor, regional representant Norr;
medicinkliniken, Sundsvalls sjukhus och Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Leif Stenke, överläkare, professor, PO hematologi, Karolinska
Universitetssjukhuset, Solna



Stina Söderlund*, specialistläkare, med.dr, regional representant Mellansverige; hematologisektionen, Akademiska sjukhuset, Uppsala

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

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

Ulla Olsson Strömberg 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.

29.3 Adjungerade författare

Per Ljungman, överläkare, professor; cellterapi och allogen stamcellstransplantation, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge

29.4 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen

Per Anders Broliden, överläkare, PO Hematologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge

Magnus Bäck, bitr. överläkare, professor, tema hjärta och kärl, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Hans Ehrencrona, överläkare, docent, VO klinisk genetik och patologi, labmedicin, Region Skåne, Lund

Martin Höglund, överläkare, docent, hematologisektionen, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Peter Johansson*, överläkare, docent, regional representant Väst; sektionen för hematologi och koagulation, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Per Ljungman, överläkare, professor, cellterapi och allogen stamcellstransplantation, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge

Kourosch Lotfi, överläkare, docent, hematologen, Linköpings universitetssjukhus

Lotta Ohm*, överläkare, med.dr, regional representant Stockholm; PO hematologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

29.5 Jäv och andra bindningar

Vårdprogramarbetet har bedrivits utan stöd från läkemedelsindustrin eller andra externa parter. Samtliga medlemmar i vårdprogramgruppen 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 i Mellansverige.

29.6 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC:s samverkansgrupp, vilken utsett Ulla Olsson Strömberg till vårdprogramgruppens ordförande.

Remissversionen av vårdprogrammet 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 kliniker och enskilda företrädare för patienter och profession.

BOT Akademiska sjukhuset
 eHälsomyndigheten
 Nationellt Primärvårdsråd
 NAG Cancerprevention
 NPO Medicinsk Diagnostik
 Paramedicin region Sörmland
 Sjuksköterskor i Cancervård
 Specialistfysioterapeuter i Stockholm
 Svenska BMT-gruppen
 Svensk förening för palliativ medicin
 Svensk förening för hematologi
 Sveriges Arbetsterapeuter
 Region Halland
 Region Kronoberg



Region Skåne
Region Stockholm
Region Uppsala
Region Värmland
Region Väst
Region Västmanland
Region Örebro
Sydöstra sjukvårdsregionen
Södra Älvsborgssjukhus
Region Stockholm, Kunskapsstyrningsnämnden
NAC
SFAM
SBU
TLV
PNR Region Norr
PNR Region Väst
Incyte Bioscience Nordic AB
Novartis
Pfizer AB

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.

KAPITEL 30

Relevanta länkar

Länkar i första hand avsedda för vårdgivare:

KML-riskgruppering i kronisk fas

https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/euro_and_sokal_score/index_eng.html

RCC:s nationella webbplats (inkl. information om INCA)

<http://www.cancercentrum.se>

Svenska KML-gruppens webbplats

<http://www.sfhem.se/kml-gruppen>

Nordiska KML-gruppens webbplats

<http://www.nordiccml.org/>

National Comprehensive Cancer Networks (NCCN:s) webbplats

<http://www.nccn.org/>

Via denna kommer man åt NCCN:s KML-riktlinjer som uppdateras flera gånger per år.

European Leukemia Net

<http://www.leukemia-net.org>

SKL:s webbplats för nationella kvalitetsregister

<http://www.kvalitetsregister.se>

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket information

https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac33440/1529581582100/Kunskapsunderlag_forskrivare.pdf

Läkemedelsverket information

https://lakemedelsverket.se/upload/apotek-och-handel/Folder_patienter_A4.pdf

**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>

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/>

Friends by choice, sisters by blood

<https://www.facebook.com/search/top/?q=Friends%20by%20choice%2C%20sisters%20by%20blood>

Stödgrupp för KML och kronisk lymfatisk leukemi (KLL) på Facebook i Blodcancerförbundets regi.

<https://www.facebook.com/groups/stodgruppkml/>

BILAGA 1

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/provtafningsanvisningar	ABL1	Irina Golovleva Anna Norberg
Uppsala	Klinisk genetik https://www.akademiska.se/for- vardgivare/verksamhetso mraden/akademiska-laboratoriet/provtafningsanvisningar2/remisser/	GUSB	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 https://vardgivare.regionor.ebrolan.se/globalassets/media/dokument/halso-och-sjukvard/laboratoriemedicinska-kliniken/provtagningsinformation/remisser-och-blanketter-for-utskrift/remisser/remiss---molekylarpatologi-hematologi.pdf	ABL1	Rickard Einefors Johannes Göthe
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

BILAGA 2

Definitioner av respons

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

*) För ytterligare detaljer om kvalitetskrav och svarsrutiner, se publicerade europeiska riktlinjer [24].

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:

$$\text{BCR::ABL1IS \%} = (\text{kopieantalet BCR::ABL1}) / (\text{kopieantalet kontrollgen}) * 100 * \text{CF}$$

Graden av molekyllär respons

Graden av molekyllär respons (MR) anges som logaritmisk reduktion från ett värde om 100 % BCR::ABL1IS.

Detta innebär kortfattat:

- MR³ (MMR, major molecular response) är uppnått vid
 - detekterbar nivå $\text{BCR::ABL1}^{\text{IS}} \leq 0,1 \%$.
- MR⁴ är uppnått vid
 - detekterbar nivå $\text{BCR::ABL1}^{\text{IS}} \leq 0,01 \%$
eller
 - icke detekterbart BCR::ABL1
i bägge fallen i cDNA där summan av kopieantalet $\text{ABL1} > 10\,000$ eller $\text{GUSB} > 24\,000$.
- MR^{4.5} är uppnått vid
 - detekterbar nivå $\text{BCR::ABL1}^{\text{IS}} \leq 0,0032 \%$
eller

- icke detekterbart *BCR::ABL1*
i bägge fallen i cDNA där summan av kopicantalet *ABL1* > 32 000 eller *GUSB* > 77 000.
- MR⁵ är uppnått vid
 - detekterbar nivå *BCR::ABL1*^{IS} ≤ 0,001 %
eller
 - icke detekterbart *BCR::ABL1*
i bägge fallen i cDNA där summan av kopicantalet *ABL1* > 100 000 eller *GUSB* > 240 000.

Definition av cytogenetisk respons

Tabell 2. 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 interfase-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.



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