



Behandling af patienter der lider af akut myeloid leukæmi (AML)

Version 2.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

17. december 2021 (ALG)

Administrativ godkendelse

3. januar 2022 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 30. oktober 2023

INDEKSERING

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

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog).....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
Diagnostik og prognostiske undersøgelser.....	3
Behandling	4
Særlige situationer.....	7
Akutte situationer i AML behandling	7
Behandling af recidiv eller refraktær sygdom.....	8
Opfølgning under og efter behandling	8
2. Introduktion	10
3. Grundlag	11
Diagnostik og prognostiske undersøgelser.....	11
Behandling	17
Særlige situationer.....	26
Akutte situationer i AML behandling	28
Behandling af recidiv eller refraktær sygdom.....	31
Opfølgning under og efter behandling	31
Perspektiver	32
4. Referencer	35
5. Metode	41
6. Monitoreringsplan.....	42
Om denne kliniske retningslinje.....	44

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.0

<i>Retningslinjeafsnit</i>	Beskrivelse af ændring
Anbefalinger	a) Administration af HD Cytosar over 3 i stedet for 5 dage b) Inddeling i prognostisk relevante genetiske risikogrupper følger ELN-AML guidelines fra 2017 c) anbefalinger til fertilitetsbevarende rådgivning og eventuelt behandling tilføjet
Litteratur og evidensgennemgang	Under "perspektiver" er der tilføjet en afsnit med nye lægemidler (Venetoclax, IDH1-/2 hæmmer og Glasdegib), som endnu ikke er godkendt som standardbehandling
Forfattere og habilitet	Information om eventuelle interessekonflikter er tilføjet.
Monitorering	Oplisting af de aktuelle indikatorer er tilføjet under monitoreringsplanen.
Referencer	Referencelisten blev desuden opdateret og relevante referencer i forhold til ovenstående tilføjelser blev tilføjet.

1. Anbefalinger (Quick guide)

Diagnostik og prognostiske undersøgelser

1. **Diagnosen AML stilles ved forekomst af 20% myeloide blaster ved morfologisk undersøgelse af blod eller knoglemarv samt ved vurdering af blod eller knoglemarv med flowcytometri.**
 - a. **Ved den flowcytometriske vurdering anvendes antistofpaneler egnet hertil**
 - a. **I særlige tilfælde er cytogenetiske data nødvendige for at stille diagnosen AML, idet påvisning af t(8;21), inv(16) eller t(15;17) tilsiger diagnosen AML også uden at der kan påvises 20% blaster i knoglemarven eller blod (A).**
2. **Diagnostik af AML subtype udføres, da det kan have relevant behandlingsmæssig konsekvens, og skal sigte mod at identificere følgende subtyper af AML:**
 - a. **Akut promyelocyt leukæmi (se særskilt instruks).**
Diagnostik og behandling af denne subtype kræver mulighed for samme-dags diagnostik af PML-RARA fusionsgen.
 - b. **FLT3 muteret AML (kun patienter der skal modtage kurativt intenderet behandling).**
Diagnostik og behandling af denne subtype kræver udført FLT3-ITD mutationsanalyse senest 12 kalenderdage efter opstartet behandling (A).
 - c. **AML med myelodysplasirelaterede forandringer (Kun patienter der skønnes at kunne gennemgå allogen stamcelletransplantation).**
Identifikation af alle patienter med denne subtype kræver gennemført cytogenetisk undersøgelse før behandlingsstart.
 - d. **Terapi-relateret AML (Kun patienter der skønnes at kunne gennemgå allogen stamcelletransplantation)**
Diagnostik og behandling af denne subtype kræver anamnesticke oplysninger, der kan indhentes før behandlingsstart
 - e. **AML med højrisiko genetik iht. WHO klassifikation samt ELN retningslinjer.**
Diagnostik og behandling af denne subtype kræver udført cytogenetisk og molekylærgenetisk analyse inden behandlingsopstart.
3. **Fuld underinddeling i AML subtyper i henhold til WHO klassifikation samt ELN retningslinjer udføres, såfremt det skønnes indiceret. Dette kræver cytogenetisk undersøgelse samt bestemmelse af eventuelle mutationer i NPM1, CEBPA (biallelisk), RUNX1, TP53 og ASXL1 generne (D).**

4. Prognosen for AML afgøres af: (A)
 - a. Leukæmi-relaterede faktorer:
 - Genetiske faktorer
 - Andre leukæmi-relaterede faktorer
 - b. Patientrelaterede faktorer
 - c. Respons på behandling

5. Prognosen for opnåelse af komplet remission kan have betydning for valget at starte remissionsinducerende kemoterapi ("Induktion"). Beslutningen hviler blandt andet på udført genetisk undersøgelse (cytogenetik og molekylærgenetiske undersøgelser). Genetisk svar før opstart af behandling kan være indiceret hos patienter, hvis leukæmi ikke kræver akut intervention, samt:
 - a. Er over 65 år, eller
 - b. Er under 65 år men lider af signifikant komorbiditet (B)

Behandling

6. Patienter behandles efter studie- eller forsøgsprotokol, såfremt en sådan er tilgængelig. Ved konkurrerende kliniske protokoller prioriteres investigator-initierede protokoller over firma-sponsorerede protokoller (D).

7. Patienten kan behandles ud fra 3 forskellige behandlingsprincipper, beskrevet nedenfor:
 - a. Kurativt intenderet behandling, ofte induktionsbehandling med intensiv kemoterapi og eventuelt tillæg af nyere biologiske midler samt konsolideringsbehandling med yderligere kemoterapi og eventuelt allogen stamcelletransplantation.
 - b. Ikke-kurativ behandling: Kemoterapi administreret med en vis chance for remission men ikke med sigte på varig helbredelse.
 - c. Udelukkende understøttende behandling (D).

Kurativt intenderet behandling

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

a. Induktion:

1. induktionskur: ("3+10"): Cytarabin iv 100 mg/m² 2 gange dagligt i 10 dage. Daunorubicin i.v. 60 mg/m² i tre dage.

2. induktionskur ("3+8") Cytarabin 100 mg/m² i.v. 2 gange dagligt i 8 dage. Daunorubicin i.v. 50 mg/m² i tre dage. Evt tillæg af gemtuzumab ozogamicin 3 mg/m² (max 5 mg) enten efter det franske ALFA regime (1 induktionskur: dag 1, 4 og 7, 2 induktionskur dag 1) eller det engelske MRC regime (1. induktionskur dag 1 og 4).

b. Konsolidering:

Under 60 årige: 2 konsolideringskure: Cytarabin i.v. 3 g/m² administreret 6 gange fordelt over 3 døgn med 12 timers intervaller.

Over 60-årige: En konsolideringskur: Cytarabin 1,5-2 g/m² i.v. administreret 6 gange fordelt over 3 døgn med 12 timers intervaller. Evt. tillæg af gemtuzumab ozogamicin 3 mg/m² (max 5 mg), såfremt det franske ALFA regime følges dag 1 af første konsolideringskur.

c. Eventuel konsolidering i form af allogen stamcelletransplantation.**9. Følgende patienter gives anden behandling end standardbehandling:****a. FLT3-ITD positiv AML:**

Tillæg af kps. midostaurin 50 mg 2 gange dagligt i 14 dage fra 2 dage efter afsluttet induktion/konsolideringsbehandling, samt i yderligere 12 måneder efter afsluttet behandling.

b. Terapirelateret AML eller AML med myelodysplasi-relaterede forandringer:

Kun patienter der skønnes at kunne gennemgå allogen stamcelletransplantation:
1. induktionskur: Liposomalt cytarabin-daunorubicin (Vyxeos®) 100 U/m² iv dag 1, 3 og 5. 2. induktionskur: 100 U/m² iv dag 1 og 3, konsolidering: 65 U/m² iv dag 1 og 3. 1 U indeholder 1 mg cytarabin og 0,44 mg daunorubicin (A).

c. Patienter med højrisiko genetik iht. WHO klassifikation og ELN retningslinjer: Gives standardbehandlingen, men uden tillæg af gemtuzumab ozogamicin (A).*Ikke-kurativt intenderet behandling***10. Som ikke-kurativ behandling kan vælges:****a. Lavdosis cytarabin 20 mg s.c. 2 gange dagligt i 7-10 dage, eventuelt administreret yderligere 7 dage om nødvendigt i første kur for at kontrollere leukocytal.**

Herefter hver 4. til 6. uge. Langvarende godt respons er afhængig af opnåelse af komplet remission, der kan opnås indtil efter 4 behandling. Anbefales ikke ved højrisiko genetik. Behandling gives indtil behandlingssvigt.

b. Azacitidin 75-100 mg/m² s.c. daglig i 5-7 dage, gentaget hver fjerde uge. Mest

effektivt ved under 30% blaster, men kan i udvalgte tilfælde også bruges ved over 30% blaster. Anbefales ikke ved proliferativ AML. Længerevarende respons ikke afhængigt af opnåelse af komplet remission. Respons ses oftest efter 4-6 serier, men kan opnås op til efter 9 serier. Behandling gives indtil behandlingssvigt.

Understøttende behandling

11. Understøttende behandling ved patienter i kurativt intenderet behandling foregår i semiambulant regi, hvor patienter udskrives, men ses af leukæmikyndige læger og sygeplejersker mindst tre gange om ugen, så længe trombocytal er under 15 mia/L:

- a. Blødningsprofylakse: trombocyt pool ved trombocytal under 15 mia/l samt ved klinisk blødning. (B)
- b. Infektionsprofylakse:
 - Antibakteriel profylakse (så længe neutrofilital under 0,5 mia/L), en af følgende:
 - Amoxicillin/clavulansyre 1 stk x 3 og ciprofloxacin 500 mg x 2
 - Levofloxacin 500 mg x 1
 - Movifloxacin 400 mg x 1
 - Antifungal profylakse (så længe neutrofilital under 0,5mia/L):
 - Posaconazol 300 mg x 1 til patienter er ikke er i remission
 - Fluconazol 400 mg x1 til patienter i remission (A)
 - Blodtransfusion ved symptomer, tilbageholdenhed hos patienter, der er kandidater til allogen stamcelletransplantation (A).

12. Understøttende behandling ved patienter i ikke-kurativt intenderet kemoterapeutisk behandling eller kun understøttende behandling:

- a. Trombocyttransfusion ved klinisk blødning.
- b. Infektionsprofylakse kan forsøges ved ophobning af infektioner, men vil ofte være virkningsløs.
- c. Blodtransfusioner gives efter symptomer.
- d. Leukæmikontrollerende behandling: For at kontrollere leukocytal og afhjælpe leukostasesymptomer kan anvendes kps. Hydrea (op til 4-6 g dagligt), eller refrakte doser iv cytarabin, ex 1-2 g i.v.

13. Fertilitetsbevarende foranstaltninger

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

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

Særlige situationer

14. Myeloidt sarkom hos patienter der vurderes egnede til kurativt intenderet kemoterapi behandles som beskrevet under anbefaling 8. Strålebehandling kan være en egnet ikke-kurativt intenderet behandling (C).
15. CNS leukæmi behandles med cytarabin 50 mg i.t. 2 gange ugentligt indtil remission i CNS, herefter x 1 ugentligt 4 gange og x 1 månedligt under resten af behandlingsforløb. Endvidere behandles patienter der er egnede til kurativt intenderet kemoterapi med højdosis cytarabin (3 g/m² administreret 6 gange fordelt over 3 døgn med 12 timers intervaller) og daunorubicin i.v. (60 mg/m² administreret 3 gange fordelt over tre døgn), idet højdosis cytarabin har god CNS penetrans. Som tillæg til intratekal behandling eller ved manglende respons på denne kan CNS bestråling anvendes.
16. Blastisk plasmacytoidt dendritcelleleukæmi behandles ved patienter egnet til kurativt intenderet kemoterapi som AML (se under anbefaling 8) men recidiverer hurtigt og skal konsolideres med allogen stamcelletransplantation (B).

Akutte situationer i AML behandling

17. Akut promyelocytyleukæmi er en hæmatologisk nødsituation, som kræver særlig årvågenhed og håndtering, se særskilt klinisk retningslinje.
18. Leukostase ses afhængigt af AML subtype ved leukocyttal fra 50-100 mia/l. Behandles med enten leukaferese (sjældent indiceret), omgående initiering af induktionsterapi, engangs dosis iv Cytarabin 1-2 g, eller med kps. Hydrea 4-8 g dgl, afhængigt af symptomer og hvor truet patienten er (A). Der skal udvises tilbageholdenhed med transfusion af SAG-M, idet hgb ikke bør være > 5,5 mM.
19. Tumorlyse diagnosticeres ved aftagende nyrefunktion kombineret med høj urat, lav ioniseret calcium og høj fosfat. Hyppigheden afhænger af subtyper (oftest ved Akut myelomonocytær leukæmi/AMML) og ses næsten kun, men ikke obligat, ved

højt leukocytaltal. Behandles med væsketerapi (mindst 4 l/døgn) og rasburicase 0,2 mg/kg iv som engangsdosis (kan gentages) (A).

20. Dissemineret intravaskulær koagulation er en frygtet komplikation til AML. Ses særligt ved APL (se særskilt klinisk retningslinje), men kan også ses ved AMML. Behandlingen er prompte initiering af kemoterapeutisk behandling (som ved leukostase), men mortaliteten er høj.
21. Neutropen feber foreligger ved leukocytaltal under 1,0 mia/L eller neutrofilital under 0,5mia/L og feber over 38,5°C. Tilstanden kræver omgående initiering af bredspektret antibiotisk behandling, oftest Piperacillin-tazobactam 4g x 4 iv. Gentamycin 5mg/kg x 1 iv (eller Ciprofloxacin 400mg x 2 ved kontraindikation) kan tillægges efter individuel vurdering. Ved penicillinallergi: Meropenem 1-2g x 3 iv uden tillæg af gentamicin (B).

Behandling af recidiv eller refraktær sygdom

22. Recidiv senere end et år efter primærbehandling: primærbehandling kan gentages.
23. Recidiv tidligere end et år efter primærbehandling eller refraktær sygdom: Behandles med kemoterapi indeholdende fludarabin og højdosis cytarabin (ex FLAG-Ida eller Mito-FLAG), alternativt indeholdende højdosis cytarabin, etoposid og mitoxantron (BISHOP).
24. Recidiv efter allogene stamcelletransplantation behandles som hos ikke-transplanterede under hensyntagen til den transplanterede marvs lavere regenerationspotentiale. Azacitidin kan kombineres med donorlymfocytinfusion (DLI) mhp at opnå GVL effekt.
25. Hos særligt udvalgte unge refraktære patienter kan forsøges FLAMSA-RIC (se allogene transplantationsvejledning).
26. Hos patienter, der ikke er egnede til kurativt intenderet re-induktion, kan azacitidin som beskrevet ovenfor forsøges, særligt ved blasttal under 30%.

Opfølgning under og efter behandling

Overvågning under behandling

27. Overvågning udføres i henhold til nedenstående:

- a. Patienter med leukocytose:
 - Biokemisk overvågning indtil leukocytaltal er faldende: monitorering af

- tumorlysetal (kreatinin, urat, kalium, fosfat, ion-ca) 2 x dagligt.
- Ved patienter med DIC: d-dimer og fibrinogen x1 dagligt indtil DIC er under kontrol.
- b. Knoglemarvsprøver ved regeneration efter hver serie kurativt intenderet kemoterapi, ved manglende regeneration fra dag 30 obs refraktær sygdom. Knoglemarvsundersøgelse efter 2. og efterfølgende kure kan udelades ved god CR efter første kur.
- c. Remissionsvurdering under ikke-kurativ behandling efter klinisk skøn, ex efter 4 serier lavdosis cytarabin og efter 4 og 9 serier azacitidin.

Overvågning efter behandling

28. Transplanterede patienter følges i henhold til retningslinjer for allogen stamcelletransplantation. Værdien af måling af MRD efter behandling er endnu kun belyst i mindre studier og således valgfri.
- a. Patienter med egnet molekylær MRD markør (NPM1, fusionstranskripter, WT1 overudtryk (lavere evidens)): Måling i marv hver tredje måned eller i blod hver anden måned de første to år. Hver tredje måned i blod det tredje år. MRD målinger kan i vid udstrækning erstatte kliniske kontroller. Efter 3 år kan kontrol afsluttes (eller fortsættes fjerde og femte år som tredje).
- b. Patienter uden egnet MRD markør eller hvor MRD måling ikke foretages: Kontrol hver måned det første halve år efter afsluttet behandling, hver anden måned frem til 2 år efter afsluttet behandling. Hver tredje måned det tredje år. Efter 3 år kan kontrol afsluttes (eller fortsættes fjerde og femte år som tredje).

2. Introduktion

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

Den europæiske leukæminetværksgruppe, European Leukemia Net (ELN) har to gange udgivet retningslinjer for behandling af AML (1, 2). De danske AML centres behandlingspraksis afspejler i høj grad ELN-retningslinjerne. Derudover bærer den danske AML-behandlingspraksis præg af hele Danmarks mangeårig deltagelse i kliniske studier udgående fra den engelske AML Medical Research Council (MRC) gruppe. Behandlingen af kræft gennemgår store forandringer grundet indregistrering af flere nye lægemidler som i stor grad har forbedret behandling af kræft. Behandling af AML er ikke på den måde gennemgribende ændret siden introduktionen af brugen af en nukleosid analog (cytarabin) og et antracyclin (ida- eller daunorubicin) i starten af 1980'erne. Tre nye stoffer er dog kommet til, nemlig midostaurin til behandling af FLT3 muteret AML, gemtuzumab-ozogamicin (Mylotarg) og liposomalt daunorubicin/cytarabin i fikseret ratio (Vyxeos) (3). Disse er inkluderet i de aktuelle retningslinjer.

Opfølgingsprogrammet for AML, der blev udgivet af sundhedsstyrelsen i februar 2015, bygger i høj grad på ELN retningslinjerne fra 2010 (2). Opfølgingsprogrammet er fortsat gældende, men de nye retningslinjer inkluderer modifikationer udgående fra de opdaterede 2017 ELN retningslinjer (1) samt supplerende 2018 ELN retningslinjer (4).

De aktuelle AML retningslinjer er opdateret i det nye format RKKP fra 2018. Arbejdsgruppens mål har været allerede i 2018, at udgive en klinisk anvendelig retningslinje, der samtidig opfylder formalia. Kapitel 1 indeholder således praktiske fuldt, opdaterede anvisninger til behandling af patienter med AML i Danmark. Derimod er visse emner mere summarisk berørt i kapital 3-5 som vil blive behandlet mere detaljeret ved kommende opdateringer af AML retningslinjerne.

3. Grundlag

Diagnostik og prognostiske undersøgelser

1. **Diagnosen AML stilles ved forekomst af 20% myeloide blaster ved morfologisk undersøgelse af blod eller knoglemarv samt ved vurdering af blod eller knoglemarv med flowcytometri.**
 - a. Ved den flowcytometriske vurdering anvendes antistofpaneler egnet hertil
 - b. I særlige tilfælde er cytogenetiske data nødvendige for at stille diagnosen AML, idet påvisning af t(8;21), inv(16) eller t(15;17) tilsiger diagnosen AML også uden at der kan påvises 20% blaster i knoglemarven (A).

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på den nyeste WHO klassifikation af tumorer i lymfoide og hæmatopoietiske væv (5).

2. **Diagnostik af AML subtype udføres, da det kan have relevant behandlingsmæssig konsekvens, og skal sigte mod at identificere følgende subtyper af AML:**
 - a. **Akut promyelocyt leukæmi (se særskilt instruks).**
Diagnostik og behandling af denne subtype kræver mulighed for samme-dags diagnostik af PML-RARA fusionsgen.
 - b. **FLT3 muteret AML (kun patienter der skal modtage kurativt intenderet behandling).**
Diagnostik og behandling af denne subtype kræver udført FLT3-ITD mutationsanalyse senest 12 kalenderdage efter opstartet behandling (A).
 - c. **AML med myelodysplasi-relaterede forandringer (Kun patienter der skønnes at kunne gennemgå allogen stamcelletransplantation).**
Identifikation af alle patienter med denne subtype kræver gennemført cytogenetisk undersøgelse før behandlingsstart.
 - d. **Terapi-relateret AML (Kun patienter der skønnes at kunne gennemgå allogen stamcelletransplantation).**
Diagnostik og behandling af denne subtype kræver anamnesticke oplysninger, der kan indhentes før behandlingsstart
 - e. **AML med højrisiko genetik iht. WHO klassifikation og ELN retningslinjer.**
Diagnostik og behandling af denne subtype kræver udført genetisk analyse inden behandlingsopstart.

Litteratur og evidensgennemgang

Måltrettet behandling af specifikke genetiske defekter er aktuelt tilgængelig for fire subtyper af AML patienter (Akut promyelocyt leukæmi, AML med muteret FLT3, AML med myelodysplasi-relaterede forandringer og terapi-relateret AML), som kan få kurativ behandling. Derudover er valg af palliativ behandling afhængig af udelukkelse af en subtype af AML, nemlig AML med højrisiko genetik. Det er derfor afgørende, at identificere disse fem subtyper hos patienter, der skal modtage aktiv behandling for AML. Evidensen for særlig kurativ behandling af de respektive subtyper omhandles i afsnit vedrørende evidens for kurativ behandling. Evidensen for særlig ikke-kurativ behandling af de respektive subtyper omhandles i afsnit vedrørende evidens for ikke-kurativ behandling. Nedenfor beskrives rationale for tidsfaktoren ved diagnostik af de forskellige subtyper af AML.

Akut promyelocyt leukæmi (APL)

Se akut promyelocyt leukæmi retningslinjen. Akut promyelocyt leukæmi er en akut hæmatologisk tilstand, som kræver diagnostik inden for 1 døgn.

AML med muteret FLT3

Aktiverende mutationer i FLT3 genet, enten i form af intern tandem duplikation (ITD) eller punktmutationer i tyrosinkinasedomænet (D835 eller I836) kan påvises med specifikke mutationsanalyser. I et randomiseret dobbeltblindet studie har tillæg af tyrosinkinase-hæmmeren midostaurin til standard kemoterapi vist signifikant forlænget overlevelse (overall og event-free) hos AML patienter med FLT3 mutationer (6). Behandling med midostaurin påbegyndes 2 døgn efter afsluttet kemoterapi. Da den danske praksis er, at give 10 døgns induktionskemoterapi, betyder dette at FLT mutationsstatus skal kendes senest 12 kalenderdage efter start på kemoterapi hos AML patienter, egnet til kurativt intenderet behandling, med henblik på mulighed for behandling med midostaurin.

AML med myelodysplasi-relaterede forandringer

I henhold til WHO klassifikationen af tumorer i hæmatopoietiske og lymfoide væv kan diagnosen AML med myelodysplasi-relaterede forandringer stilles enten ved morfologisk multilineær dysplasi, anamnestic tilstedeværelse af MDS eller MDS/MPN tilstand før AML diagnosen, eller tilstedeværelse af MDS definerende cytogenetiske læsioner (5). AML med myelodysplasi-relaterede forandringer kan således kun udelukkes, når sufficient morfologisk undersøgelse samt cytogenetisk analyse foreligger.

Terapi-relateret AML

Terapi-relateret AML optræder per definition ved AML hos patienter der har fået relevant behandling. Behandling, der er anerkendt som kunne udløse terapi-relateret AML, inkluderer alkylende stoffer, stråling mod større områder mod aktiv knoglemarv eller topoisomerase II inhibitorer (5). Dertil er det kendt, at autolog stamcelletransplantation kan udløse senere malignitet. Derimod er purinanaloger, hydroxyurea og radioisotopbehandling samt behandling med mycomofetilphenylat ikke anerkendte årsager til terapi-relateret AML (5). Oplysninger om ovenstående kan som oftest indhentes anamnestic, om end præcise oplysninger om, hvilke kemoterapeutiske stofgrupper og/eller strålefelter der er anvendt, vil kræve adgang til den oprindelige onkologiske eller hæmatologiske journal.

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

Patienter med AML med højrisiko genetik, som er kandidater til kurativ behandling, skal ikke have gemtuzumab ozogamicin (7). Patienter med højrisiko genetik, der er kandidater til ikke-kurativ behandling, skal ikke have lavdosis cytarabin. Genetiksvar skal således foreligge, før disse behandlinger opstartes (8).

3. Fuld underinddeling i AML subtyper i henhold til WHO klassifikation samt ELN retningslinjer kan udføres, såfremt det skønnes indiceret. Dette kræver cytogenetisk undersøgelse samt bestemmelse af tilstedeværelse af mutationer i NPM1, CEBPA (biallelisk), RUNX1, TP53 og ASXL1 generne (D).

Litteratur og evidensgennemgang

AML inddeles i forskellige AML subtyper i henhold til WHO's klassifikation for myeloide neoplasier og akut leukæmi fra 2008 og 2016 (5, 9) (se figur 1). WHO-klassifikationen bygger på cytogenetiske og molekylærgenetiske forandringer, tidligere kemo- og stråleterapi og/eller tidligere hæmatologisk sygdom (t.ex. myeloproliferativ neoplasie – MPN, og myelodysplastisk syndrom - MDS, etc.), samt forekomst af dysplasi ved knoglemarvsundersøgelse. De AML patienter, som ikke opfylder kriterier for en bestemt WHO AML subtype, klassificeres ud fra deres morfologiske modningsgrad enligt French American British-klassifikationen (AML FAB M1-M7).

2016 WHO classification of AML & related myeloid neoplasms

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.

<p>AML</p> <p>1. AML with recurrent genetic abnormalities</p> <ul style="list-style-type: none"> -AML with t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 -AML with inv(16)(p13.1;q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 -Acute promyelocytic leukemia with PML-RARA -AML with t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A -AML with t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 -AML with inv(3)(q21.3;q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2.MECOM(EV11) AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.3); RBM15-MKL1 -Provisional entity: AML with BCR-ABL1 -AML with mutated <i>NPM1</i> -AML with biallelic mutations of <i>CEBPA</i> <p>2. AML with myelodysplasia-related changes</p> <p>3. Therapy-related myeloid neoplasms</p> <p>4. AML, NOS (morphology)</p> <ul style="list-style-type: none"> -AML with minimal differentiation -AML without maturation -AML with maturation -Acute myelomonocytic leukemia -Acute monoblastic/monocytic leukemia -Pure erythroid leukemia -Acute megakaryoblastic leukemia -Acute basophilic leukemia -Acute panmyelosis with myelofibrosis <p>6. Myeloid sarcoma</p> <p>7. Myeloid proliferations related to Down syndrome</p> <ul style="list-style-type: none"> -Transient abnormal myelopoiesis -Myeloid leukemia associated with Down syndrome <p>8. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm</p>	<p>Acute leukemias of ambiguous lineage/mixed phenotype acute leukemia (MPAL)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Acute undifferentiated leukemia 2. MPAL with t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 3. MPAL with t(v;11q23.3); KMT2A rearranged 4. MPAL, B/myeloid, NOS 5. MPAL, T/myeloid, NOS
<p>Myeloid neopl. with germ line predisposition</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Myeloid neoplasms with germ line predisposition without a preexisting disorder or organ dysfunction <ul style="list-style-type: none"> -AML with germ line <i>CEBPA</i> mutation -Myeloid neoplasms with germ line <i>DDX41</i> mutation 2. Myeloid neoplasms with germ line predisposition and preexisting platelet disorders <ul style="list-style-type: none"> -Myeloid neoplasms with germ line <i>RUNX1</i> mutation -Myeloid neoplasms with germ line <i>ANKRD26</i> mutation -Myeloid neoplasms with germ line <i>ETV6</i> mutation 3. Myeloid neoplasms with germ line predisposition and other organ dysfunction <ul style="list-style-type: none"> -Myeloid neoplasms with germ line <i>GATA2</i> mutation -Myeloid neoplasms associated with bone marrow failure syndromes -Juvenile myelomonocytic leukemia associated with neurofibromatosis, Noonan syndrome, or Noonan syndrome-like disorders -Myeloid neoplasms associated with Noonan syndrome -Myeloid neoplasms associated with Down syndrome 	

Figur 1. 2016 WHO klassifikation af AML og relaterede myeloide neoplasier (S. H. Swerdlow et al., 2017; S. H. Swerdlow et al., 2008).

4. Prognosen for AML afgøres af: (A)

Skabelon v. 9.2

- a. **Leukæmi-relaterede faktorer:**
 - **Genetiske faktorer**
 - **Andre leukæmi-relaterede faktorer**
- b. **Patientrelaterede faktorer**
- c. **Respons på behandling**

Litteratur og evidensgennemgang

Leukæmi-relaterede faktorer – genetiske faktorer

WHO-klassifikationen for myeloide neoplasier og akut leukæmi fra 2016 udgør sammen med de Europæiske Leukæmi Netværks (ELN) retningslinjer for AML diagnostik og behandling 2017 (1, 5, 9) for opdeling AML patienter i prognostisk relevante genetiske risikogrupper. Risikostratificering af AML patienter på basis af cytogenetiske og molekylærgenetiske forandringer har til formål, at identificere patientgrupper, som adskiller sig mhp. behandlingsrespons, dvs. (i) chancen at opnå komplet remission (CR), (ii) risiko for relaps, eller (iii) behandlingssvigt efter standardkemoterapi behandling. AML patienter kan deles op i 3 genetiske risikogrupper med henholdsvis lav, intermedier, og høj risiko (LR, IR, HR) for dårlig behandlingsrespons ved standard kemoterapi behandling jvf. det Europæiske Leukæmi Netværks (ELN) retningslinjer for AML diagnostik og behandling fra 2017 (1) (Se figur 2).

Overordnet har LR patienter en god chance at opnå CR og langtidsremission efter standard kemoterapi (1). IR og HR patienter har ligeledes relativt gode chancer for at opnå CR, men udviser sammenlignet med LR patienter en højere andel af behandlingsrefraktære patienter (ffa. HR patienter) og generelt høj (IR) respektive meget høj risiko (HR) for relaps efter konventionel kemoterapibehandling. Opdeling af patienter i LR, IR og HR er således afgørende for valget at gennemføre allogen stamcelletransplantation (allo-SCT) hos IR og HR patienter ved kurativ behandlingsintention (se Anbefaling 8 og 9 vedr. AML behandling og danske rekommandationer for allo-SCT).

I den kliniske rutine har cytogenetiske og molekylærgenetiske forandringer endnu ikke afgørende betydning for valg af specifikke lægemidler, med få undtagelser, som hos patienter med (i) t(15,17) akut promyelocyt leukæmi (all-trans retinoic acid - ATRA og Arsenic Trioxid – ATO), (ii) t(8;21) og inv(16) (gemtuzumab-ozogamicin) og FLT3 mutationer (Midostaurin) (se Anbefaling 8 og 9 vedr. AML behandling).

Det er sandsynligt, at cytogenetiske og molekylærgenetiske forandringer ved diagnostetidspunktet i tiltagende grad vil styre valget af AML behandling med nye lægemidler.

2017 ELN - AML genetisk risikostratificering

Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T *et al.* Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129: 424–447.

lav risiko	intermediær risiko	høj risiko
<ul style="list-style-type: none"> - t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> - 7% - t(15;17)(q22;q21); <i>PML-RARA</i> - 13% - inv(16)(p13.1q22); <i>CBFB-MYH11</i> - 5% - biallelic <i>CEBPA</i> mut 4% - <i>NPM1</i> mut/<i>FLT3-ITD</i>neg - 30% 	<ul style="list-style-type: none"> - t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i>± - Cytogenetic abnormalities not classified as low or high risk - <i>NPM1</i> mut/<i>FLT3-ITD</i>high - <i>NPM1</i> wt/<i>FLT3-ITD</i>lo 	<ul style="list-style-type: none"> - inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2,MECOM</i> - 1% - t(v;11q23.3); <i>KMT2A re-arranged</i> – 4% - t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> - 1% - t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> - 1% - Complex Karyotype (>3 chromosomal mut), Monos. Karyotype – 10% -5/del5q2 – 7% -7/del7q2 - 7% -17/del17p (<i>TP53</i>) – 5% - <i>TP53</i> mut - 10% - <i>NPM1</i> wt/<i>FLT3-ITD</i>high - <i>ASXL1</i> mut - <i>SRSF2</i> mut - <i>RUNX1</i> mut

Figur 2. 2017 ELN – genetisk risikostratificering af AML patienter (1)

Leukæmi-relaterede faktorer – andre faktorer

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

1. Tidligere kronisk myeloid sygdom (CML, MPN, MDS, etc.) (10, 11).
2. Terapirelateret AML (t-AML), dvs. AML hos patienter som tidligere har gennemgået behandling med kemoterapi - og/eller strålebehandling for anden sygdom end AML (12). Patienter med t-AML har generelt set en dårligere prognose end patienter med de novo AML, men selv hos t-AML patienter har deres genetiske defekter prognostisk betydning (5, 9).
3. Hyperleukocytose, dvs. højt antal AML blaster i blodet (Leukocytter >100 x 10⁹/L), er pga. øget risiko for klinisk leukostase associeret med høj tidlig morbiditet samt mortalitet og kræver derfor hurtig målerettet behandling (se Anbefaling 8 og 9, AML behandling). Visse studier har indikeret at hyperleukocytose er en uafhængig prognostisk faktor for relaps, hvilket dog ikke støttes af andre studier (13).
4. Ekstramedullær AML, dvs. AML lokaliseret i andre væv end knoglemarv og blod (leukemia cutis, myeloid sarkom). Forekommer hos ca. 3–10% af AML patienter med de novo AML og ses hyppigere hos AML patienter med t(8;21) samt ved 11q-rearrangemang og ved FAB-M4 og FAB-M5 AML. Extramedullær AML er ofte lokaliseret til hud, lunge og lever. AML lokalisering til CNS, frem for alt meningeal engagement, forekommer hos 0,5–2% af alle AML patienter. Ekstramedullær AML anses for at være forbundet med dårligere prognose, men har ikke vist sig at være en uafhængig prognostisk

faktor (14).

5. Multilinje-dysplasi AML. AML patienter med multilinje-dysplasi betegnes i den nye WHO-klassifikation som "Acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes". Begrebet multilinje-dysplasi er både svært at definere og standardisere eksakt. Tidligere studier har vist at multilinje-dysplasi alene er forbundet med dårligere prognose (15), hvorimod andre studier som inkluderer genetik i deres analyse ikke har kunde bekræftet dette (16, 17).

Patientrelaterede prognostiske faktorer – alder, funktionsstatus og ko-morbiditet.

1. Høj alder (>70-75 år) er associeret med lavere CR-rate og større risiko for relaps efter opnået CR. Dette beror på, at ældre AML patienter i højere grad har HR genetik og mindre grad LR genetik end yngre AML patienter (18). Ældre AML patienter har ligeledes hyppigere en kronisk myeloid hæmatologisk sygdom som f. ex. MDS forud for deres AML, og er generel set mere kemoterapiresistente end yngre AML patienter (19). I øvrigt udviser ældre AML patienter en højere grad af terapi-relateret mortalitet, som udgør 10% ved induktionsbehandling med kemoterapi hos patienter i 70-års alderen. Sammenlagt medfører ovennævnte faktorer en CR rate på 50% og en langtidsoverlevelse på 10% hos ældre AML patienter, hvilket skal sammenlignes med en CR rate på 70-90% og en langtidsoverlevelse på 50% hos yngre AML patienter (20).
2. Dårlig funktionsstatus (performance status) er en risikofaktor for tidlig mortalitet og er dermed associeret med dårligere prognose (19). Det er dog vigtigt at vurdere, hvorledes selve AML-relaterede faktorer, dvs. infektion, anæmi og evt. blødning, bidrager til patientens dårlige funktionsstatus og kan være reversible efter behandling.
3. Ko-morbiditet, dvs. forekomst af andre alvorlige sygdomme som svær hjerte-, lunge- og nyresygdom, øger alle risiko for terapi-relaterede komplikationer og tidlig mortalitet. Ko-morbiditet kan evalueres ved brug af "Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index" (HCT-CI), som også omtales som Sorrow score (<http://www.hctci.org/>) (21). Den kliniske værdi af HCT-CI score ved valg af indledende AML behandling er begrænset, men er afgørende for vurdering med henblik på at kunne gennemføre en allo-SCT.

Behandlingsrespons-relaterede prognostiske faktorer.

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

I klinisk rutine samt pågående kliniske AML studier gennemføres knoglemarvsundersøgelser 4-6 uger efter start af kemoterapibehandlingen, for at vurdere behandlingsrespons henholdsvis remissionsstatus.

Knoglemarvsundersøgelsen inkluderer morfologisk kvantificering af AML blaster ved mikroskopi af KM-udstryg og flowcytometrisk og/eller molekylærgenetisk analyse (RT-qPCR) af minimal rest-sygdom (MRD) (for detaljer se Sektion 1+2 vedr. AML diagnostik).

Følgende behandlingsrespons bedømt ved morfologisk kvantificering af blaster er associeret med dårlig prognose henholdsvis HR (22, 23):

1. over 15% blaster i knoglemarv eller blod ved morfologisk analyse efter 1. kemoterapiserie.

2. CR opnås efter mere end 2 kemoterapiserier.

AML patienter med dårlig behandlingsrespons enligt pkt. 1 og pkt. 2 bør betragtes som HR patienter selvom de har genetiske forandringer som klassificeres som LR eller IR.

OBS! Patienter med genetisk LR og IR profil og >5% og <15% blaster efter 1. kemoterapiserie og opnået CR efter 2. kemoterapiserie klassificeres ikke som HR.

Følgende behandlingsrespons bedømt ved flowcytometrisk og/eller molekylærgenetisk analyse af MRD er associeret med dårlig prognose henholdsvis HR (12, 24-26) :

1. MRD >0,1% efter 2 kemoterapiserier målt ved flowcytometrisk analyse.
2. MRD positivitet målt ved molekylærgenetisk analyse (RT-qPCR) efter 2 kemoterapiserier.
3. Konvertering fra MRD-negativ til MRD-positiv med stigende MRD-niveauer er en tidlig markør for recidiv.

5. Prognosen for opnåelse af komplet remission kan have betydning for valget at starte remissionsinducerende kemoterapi ("Induktion"). Beslutningen hviler blandt andet på udført genetiske undersøgelser (cytogenetik og molekylærgenetiske undersøgelser). Genetisk svar før opstart af behandling kan være indiceret hos patienter, hvis leukæmi ikke kræver akut intervention, samt:

- a. Er over 65 år, eller
- b. Er under 65 år men lider af signifikant komorbiditet (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Et dansk epidemiologisk studie (27) understøtter, at opstart af behandling kan udskydes i op til 10 dage uden det har betydning for prognosen. Man så en overdødelighed hos patienter hvor behandlingen blev startet indenfor det første døgn, sandsynligvis fordi dette inkluderede patienter med leukocytose, dissemineret intravaskulær koagulation med videre. Anbefalingen er på den baggrund, at ved patienter hvor der er tvivl om hvorvidt de har gavn af intensiv behandling, og hvor der ikke er akut behandlingsbehov, kan man tillade sig at afvente cytogenetik før endelig stillingtagen til behandling.

Behandling

6. Patienter behandles efter klinisk studie- eller forsøgsprotokol, såfremt en sådan er tilgængelig. Ved konkurrerende kliniske behandlingsprotokoller prioriteres investigator-initierede protokoller over firma-sponsorerede protokoller (D).

Litteratur og evidensgennemgang

I Danmark behandles AML udelukkende på universitetshospitaler med høj klinisk forskningsaktivitet. De engelske investigator-initierede protokoller er af høj videnskabelig kvalitet og har på flere områder været definerende for den aktuelle håndtering af AML (8, 25, 29-33). Der er indledt et samarbejde med den tyske-

østrigske akut leukæmi studie gruppe (AMSLG) med forventet deltagelse i flere forsøgsprotokoller i løbet af 2022.

7. Patienten kan behandles ud fra 3 forskellige behandlingsprincipper, beskrevet nedenfor:
- Kurativt intenderet behandling, ofte induktionsbehandling med intensiv kemoterapi og eventuelt tillæg af nyere biologiske midler samt eventuelt konsolideringsbehandling med yderligere kemoterapi og eventuelt allogen stamcelletransplantation.
 - Ikke-kurativ behandling: Kemoterapi administreret med en vis chance for remission men ikke med sigte på varig helbredelse.
 - Udelukkende understøttende behandling (D).

Litteratur og evidensgennemgang

Dette er blot en opsummering af praksis (1).

Kurativt intenderet behandling

8. Standardbehandlingen gives til alle AML patienter der vurderes egnede til intensiv kemoterapi (A). Behandlingen tilpasses alder og komorbiditet. Visse AML subtyper skal have en anden behandling eller tillæg til standardbehandlingen (se nedenfor). Standardbehandlingen består af:
- Induktion:**
 - induktionskur: ("3+10"): Cytarabin iv 100 mg/m² 2 gange dagligt i 10 dage. Daunorubicin iv 60 mg/m² i tre dage.
 - induktionskur ("3+8") Cytarabin 100 mg/m² iv 2 gange dagligt i 8 dage. Daunorubicin iv 50 mg/m² i tre dage. Evt tillæg af gemtuzumab ozogamicin 3 mg/m² (max 5 mg) enten efter det franske ALFA regime (1 induktionskur: dag 1, 4 og 7, 2 induktionskur dag 1) eller det engelske MRC regime (1 induktionskur dag 1 og 4).
 - Konsolidering:**

Under 60 årige: 2 konsolideringskure: Cytarabin iv 3 g/m² administreret 6 gange fordelt over 3 døgn med 12 timers intervaller.

Over 60-årige: En konsolideringskur: Cytarabin iv 1,5-2 g/m² administreret 6 gange fordelt over 3 døgn med 12 timers intervaller. Evt. tillæg af gemtuzumab ozogamicin 3 mg/m² (max 5 mg), såfremt det franske ALFA regime følges dag 1 af første konsolideringskur.
 - Eventuel konsolidering i form af allogen stamcelletransplantation.

9. Følgende patienter gives anden behandling end standardbehandling:

- a. **FLT3-ITD positiv AML: Tillæg af midostaurin 50 mg 2 gange dagligt i 14 dage fra 2 dage efter afsluttet induktion/konsolideringsbehandling, samt i yderligere 12 måneder efter afsluttet behandling. Kan ikke gives til patienter, der har fået gemtuzumab ozogamicin (A).**
- b. **Terapirelateret AML eller AML med myelodysplasi-relaterede forandringer: Kun patienter der skønnes at kunne gennemgå allogent tamcelletransplantation: 1. induktionskur: Liposomt cytarabin-daunorubicin (Vyxeos®) 100 U/m² dag 1, 3 og 5. 2. induktionskur: 100 U/m² dag 1 og 3, konsolidering: 65 U/m² dag 1 og 3. 1 U indeholder 1 mg cytarabin og 0,44 mg daunorubicin (A).**
- c. **Patienter med højrisiko genetik iht. WHO klassifikation samt ELN retningslinjer: Gives standardbehandlingen, men uden tillæg af gemtuzumab ozogamicin (A).**

Behandling tilpasses alder og komorbiditet

Litteratur og evidensgennemgang

Der er ikke randomiserede studier, der undersøger netop dette spørgsmål. Det er en klinisk erfaring, at intensiv behandling tåles af nogle patienter og ikke af andre. Klepin (34) beskriver 5 studier, hvor prædiktionsmodeller for ældre med AML inkluderer forskellige patient-specifikke variable, oftest alder. Dertil beskriver Klepin 3 studier, hvor en geriatrisk vurdering kan hjælpe med prædiktions af udfald ved ældre AML patienter og konkluderer, at vurdering af kognitiv og fysisk funktion giver vigtig information, der kan bruges i vurderingen af, om patienten er egnet til intensiv kemoterapi eller ej. I de nyeste ELN guidelines anbefales, at alder ikke alene bruges til at afgøre om patienter skal have intensiv kemoterapi, men at også komorbiditet og leukæmispecifikke faktorer som cytogenetik og mutationsprofil inkluderes (1).

Patientværdier og – præferencer

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

Rationale

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

Standard induktionsbehandling

Litteratur og evidensgennemgang

Induktionsbehandling ved AML er uændret siden fremkomsten af kombinationen af tre dages antracyclin og syv dages cytarabin i starten af 80'erne (36). Princippet er gennemgået af et internationalt ekspertpanel i

ELN regi i 2010 (2) og igen i 2017 (1). I den nyeste ELN guidelines (2017) (1) citeres 5 randomiserede studier og et systematisk review vedrørende antracyclindosis og 3 randomiserede studier og et systematisk review vedrørende cytarabindosis. Dosis af antracyclin og cytarabin er kun ændret lidt siden de primære studier. Fernandez et al (37) fandt, at dosis af antracyclin (daunorubicin) med fordel kunne øges fra 45 mg/m² i tre dage til 90 mg/m² i tre dage. Fundet blev bekræftet af Løwenberg et al (38) og Lee et al (39). Burnett et al (40) fandt ingen gevinst mellem daunorubicin 60 mg/m² og 90 mg/m². Burnett-studiet adskilte sig fra de øvrige tre studier ved, at patienterne selv når de havde opnået komplet remission efter 1. serie kemoterapi, i Burnett-studiet fik yderligere daunorubicin 50 mg/m² i tre dage i 2. serie kemoterapi. Konsensus er, at man mindst skal administrere 60 mg daunorubicin/m² i første kemoterapikur (1).

Dosis af cytarabin i induktionsbehandlingen er nyligst testet i det engelske AML 15 studie (41) (3251 yngre patienter) og Løwenberg et al (42) (431 yngre patienter). I begge studier findes, at remissionsraten er højere ved højere cytarabindosis, men det er raten af behandlingsinduceret død også, og at der ikke er nogen fordel ved højere dosis cytarabin i induktionskuren for hele populationen af yngre voksne op til 60 år. I AML15 studiet sås ved en subgruppeanalyse mulig gavn af FLAG-Ida ved højrisikosygdom, idet flere kom i remission efter første induktionsbehandling, men der var ingen overlevelsesgevinst.

Tillæg af gemtuzumab ozogamicin bygger på metaanalysen foretaget af Hills et al (7). Heri behandles fem studier, der har undersøgt tillæg af gemtuzumab ozogamicin til induktionskemoterapi ved voksne patienter med AML. I AML15 studiet (43) fandt man, at ved 1113 yngre voksne (under 60-årige) var der effekt af tillæg af gemtuzumab ozogamicin 3 mg/m² ved patienter med favorabel og intermediær cytogenetik, men ikke ved ugunstig cytogenetik og i gruppen som helhed. I AML 16 fandt man, at ved over 60-årige, tjænlig til intensiv kemoterapi (i alt 1115 patienter), var der en overlevelsesgevinst ved tillæg af gemtuzumab ozogamicin 3 mg/m² i første induktionskemoterapeutiske kur uanset subgruppe (44). I det franske ALFA studie (45) og (46) blev gemtuzumab ozogamicin administreret anderledes, nemlig 3 mg/m² tre gange i løbet af første induktionskur og en gang i løbet af anden kur. Den maksimale dosis sv. t. hver administration var dog 5 mg. Studiet inkluderede 280 patienter mellem 50-70 år. Også her sås en overlevelsesgevinst på tværs af subgrupper i den første analyse, hvorimod effekten på overlevelse ikke kunne genfindes ved den endelige analyse med 20 måneders længere follow-up (46). De øvrige studier, der blev inkluderet, var det franske GOELAMS studie (ikke publiceret men inkluderet i metaanalysen) og det amerikanske SWOG 0106-studie (47), der begge brugte en dosis på 6 mg gemtuzumab ozogamicin/m². Denne dosis blev også undersøgt i AML15 studiet og ikke fundet bedre end 3 mg/m², til gengæld var der flere tilfælde af levervenetrombose ved dosis 6mg/m² (7). Gemtuzumab ozogamicin er i Danmark godkendt til dosering i ALFA doser. Dog er der ikke set forskel i effekten imellem ALFA- og MRC-doser i de subgrupper, hvor gemtuzumab ozogamicin har effekt samtidig med at der er inkluderet signifikant flere patienter i MRC studierne. Derfor anses ALFA doseringen ikke for at være overlegen ift. MRC doseringen.

Patientværdier og præferencer

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

Rationale

Gennem årene er antracyclin og cytarabindoser optimeret, så anbefalingen nu er 3 dage med ikke mindre end 60 mg daunorubicin pr m² og under 1000 mg cytarabin/m² pr dag i syv dage. De i Danmark anvendte doser er

afpasset, så de er identiske med dem, der bruges i de engelske MRC protokoller, af hensyn til at rygraden i AML behandling er identisk for patienter i og uden for protokol.

EMA godkendelsen for gemtuzumab ozogamicin bygger på ALFA studiet (45) og (46) og stoffet er godkendt til alle voksne der får intensiv behandling. I Danmark anvendes ALFA doseringen eller den dosering, der har været anvendt i de engelske protokoller. Der er ikke erfaringer i at kombinere gemtuzumab ozogamicin med Midostaurin, hvor dette frarådes udenfor protokoller.

Konsolideringsbehandling

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

Litteratur og evidensgennemgang

6 store (>500 patienter) randomiserede studier vedrørende konsoliderende kemoterapi er nævnt i de nyeste ELN guidelines (1). I det engelske AML15 studie testedes 3 forskellige konsolideringsskemaer, nemlig 2 versus 3 serier konsoliderende kemoterapi, doseringen af 1,5g/m² cytarabin versus 3,0g/m² cytarabin, og kombinationsbehandling af amsakrin, mitoxantron og etoposid (MACE) efterfulgt af én serie intermediær dosis cytarabin (41). Overordnet var der ingen forskel i effekten af de 3 konsolideringsregimer, med undtagelse af HR AML, som havde større effekt af MACE end højdosis cytarabin. Lignende resultater sås i det tyske AML 96 studie, hvor intermediær dosis cytarabin (i alt 12 g/m²) plus mitoxantron var ligeværdigt med højdosis cytarabin (i alt 36 g/m²) plus mitoxantron (48), eller det japanske AML201 studie hvor højdosis cytarabin (10 g/m²) alene i tre serier ikke var bedre end 4 serier med flerstofs kemoterapi, heriblandt cytarabin i lavere dosis, i alt 1 g/m² i hver serie (49).

Rationale

I Danmark anvendes fortsat en ret høj dosering af cytarabin som konsolidering, dog reduceret ved ældre og kun 2 serier ved yngre og en ved ældre. For de yngre bygger denne beslutning på resultaterne af det engelske AML15 studie, som ELN guidelines også citerer (50). I dette studie sås ingen gavn af tre serier konsolidering i forhold til 2 serier og selvom 6 doser 1500 mg/m² sås at være lige så godt som 6 doser 3 g/m², er den sidste dosis valgt idet antallet af konsoliderende serier samtidig er reduceret fra 3 til 2.

FLT3 muteret AML

Litteratur og evidensgennemgang

Brugen af Midostaurin ved FLT3 muteret AML bygger på Stone et al (6), et randomiseret dobbeltblindet studie. Studiet inkluderede 717 patienter der blev randomiseret til kemoterapi + midostaurin (dag 8 til 22) samt midostaurin vedligehold i 1 år efter afsluttet behandling. Kun under 60-årige patienter blev inkluderet. Der sås en overlevelsesgevinst med en forskel i 4 års overlevelse på 8%. Studiet var et multicenterstudie, hvor i alt 3277 patienter blev screenet for FLT3-ITD eller FLT3 D835. Kun patienter, som havde én af disse to

mutationer, kunne gå videre i studiet. Patienter stoppede midostaurin vedligeholdelsesbehandling, hvis de blev allogent transplanteret.

Trods allogen stamcelletransplantation har AML patienter med FLT3-ITD mutation øget recidiv risiko. I en randomiseret, dobbelt blindet fase II forsøg (SORMAIN studie) (28) blev 83 FLT3-ITD muterede AML patienter i 1. CR randomiseret til enten 24 måneder TKI hæmmeren Sorafenib eller placebo som vedligeholdelsesbehandling. Med en median follow-up på 41,8 måneder var risikoen for relaps eller død signifikant reduceret om 61% i Sorafenib gruppen (HR 0,39; 95% CI, 0.18-0.85; p=0.013). Flere studier har fundet lignende positive resultater (72, 73), og behandlingen er nu implementeret i klinisk praksis.

Rationale

EMA godkendelsen dækker alle patienter uafhængig af alderen, der kan behandles med intensiv kemoterapi. Det danske Medicinråds godkendelse læner sig op at EMAs, dog med det forbehold, at patienter skal have en genetisk profil, der er ækvivalent med yngre AML patienters, hvis patienter over 60 år skal tilbydes midostaurin. Hvad dette dækker over, er ikke nærmere præciseret (3).

I princippet er to behandlinger godkendt til FLT3 muteret AML: 3+10 med midostaurin i peniperioden og 3+10+gemtuzumab ozogamicin. Studierne med gemtuzumab ozogamicin inddrager ikke FLT3 mutationsstatus, fraset ALFA studiet, der imidlertid ikke har power til at sige noget om denne gruppe (45) og (46). Behandlingerne er ikke testet over for hinanden og toksiciteten ved at give begge behandlinger er ikke beskrevet. Da effekten i midostaurin-studiet (8% langtidsoverlevelsesgevinst) er større end den beskrevet for gemtuzumab ozogamicin i den intermedieære cytogenetiske gruppe (5,7%), foretrækkes denne behandling til disse patienter.

Grundet de positive respons- og overlevelsesdata ved brug af Sorafenib vedligeholdelsesbehandling efter allogen stamcelletransplantation for FLT3-muteret AML er der iværksat ansøgningsproces (se også rekommendationer for KMT).

Terapirelateret AML eller AML med myelodysplasi-relaterede forandringer

Litteratur og evidensgennemgang

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

Rationale

Terapirelateret AML kræver at patienten tidligere har fået behandling med topoisomerase II inhiberende stoffer som antracykliner, med alkylende stoffer eller har fået strålebehandling på en større del af den røde knoglemarv (5). Diagnosen AML med myelodysplasi-relaterede forandringer kan stilles hvis (i) patienten tidligere har haft MDS eller MDS/MPN, (ii) patienten har MDS relaterede cytogenetiske forandringer, eller (iii) hvis der morfologisk observeres trilineær dysplasi. Denne definition inkluderer AML udgået fra MDS/MPN, hvoraf strengt taget kun MDS udgået fra CMML var med i det oprindelige studie (51).

AML med adwers cytogenetik

Litteratur og evidensgennemgang

Ud fra gemtuzumab ozogamicin metaanalysen (7) ses, at patienter med adwers cytogenetik ikke har gavnlig effekt af tillæg af gemtuzumab ozogamicin til standard induktionskemoterapi. Disse cytogenetiske forandringer er næsten identiske med de cytogenetiske forandringer der kan stille diagnosen AML med myelodysplasi-relaterede forandringer. Kun patienter med AML med t(6;9) er ikke inkluderet i disse.

Rationale

Da patienter med adwers cytogenetik ikke skal tilbydes gemtuzumab ozogamicin, men til gengæld for næsten alles tilfælde liposomalt cytarabin og daunorubicin, bør cytogenetik foreligge inden opstart af behandling ved disse patienter.

Ikke-kurativt intenderet behandling

10. Som ikke kurativ behandling kan vælges:

- a. Lavdosis cytarabin 20 mg s.c. 2 gange dagligt i 7-10 dage, eventuelt administreret yderligere 7 dage om nødvendigt i første kur for at kontrollere leukocyttal. Herefter hver 4. til 6. uge. Langvarende godt respons er afhængig af opnåelse af komplet remission, der kan opnås indtil efter 4 behandling. Anbefales ikke ved højrisiko genetik. Behandling gives indtil behandlingssvigt.
- b. Azacitidin 75-100 mg/m² s.c. daglig i 5-7 dage gentaget hver fjerde uge. Mest effektivt ved under 30% blaster, men kan i udvalgte tilfælde bruges ved over 30% blaster også. Anbefales ikke ved proliferativ AML. Længerevarende respons ikke afhængigt af opnåelse af komplet remission. Respons kan opnås op til efter 9 serie, men ses oftest efter 4-6 serier. Behandling gives indtil behandlingssvigt.

Litteratur og evidensgennemgang

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

Understøttende behandling

11. Understøttende behandling ved patienter behandlet med kurativt intenderet behandling foregår i semiambulant regi, hvor patienter udskrives, men ses af leukæmikyndige læger og sygeplejersker mindst tre gange om ugen så længe trombocytal er under 15 mia/L:

- a. Blødningsprofylakse: trombocyt pool ved trombocytal under 15 mia/l samt ved klinisk blødning. (B)
- b. Infektionsprofylakse:
 - Antibakteriel profylakse (så længe neutrofilal under 0,5 mia/L), en af følgende:
 - Amoxicillin/clavulansyre 1 stk x 3 og ciprofloxacin 500 mg x 2

- Levofloxacin 500 mg x 1
- Movifloxacin 400 mg x 1
- Antifungal profylakse (så længe neutrofilital under 0,5 mia/L):
 - Posaconazol 300 mg x 1 til patienter der ikke er i remission
 - Fluconazol 400 mg x1 til patienter i remission (A)
- Blodtransfusion ved symptomer, tilbageholdenhed hos patienter, der er kandidater til allogen stamcelletransplantation (A).

12. Understøttende behandling ved patienter i ikke-kurativt intenderet kemoterapeutisk behandling eller kun understøttende behandling:

- a. Trombocyttransfusion ved klinisk blødning
- b. Infektionsprofylakse kan forsøges ved ophobning af infektioner men vil ofte være virkningsløs
- c. Blodtransfusioner gives efter symptomer
- d. Leukæmikontrollerende behandling: For at kontrollere leukocytal og afhjælpe leukostasesymptomer kan anvendes Tbl. Hydrea op til 4-6 g dagligt eller refrakte doser iv cytarabin, ex 1-2 g i.v.

13. Fertilitetsbevarende foranstaltninger

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

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

Trombocyttransfusion

Litteratur og evidensgennemgang

Et systematisk Cochrane review fra 2015 af GL Crighton et al (52) inkluderede 6 randomiserede forsøg med i alt 1195 hæmatologiske patienter hvor profylaktisk versus blødningsreguleret trombocyttransfusion blev undersøgt. Pga heterogenitet imellem studierne (forskellige opgørelser af klinisk signifikant blødning) kunne der ikke udføres metaanalyse på materialet. I 2 af studierne omhandlende AML patienter var der signifikant øget blødningsrisiko i gruppen, der ikke modtog profylaktisk trombocyttransfusion. Der var i opgørelsen ingen øget mortalitet i de to grupper (ifølge forfatterne vil det kræve større undersøgelser pga generel lav mortalitet i studierne).

Et systematisk Cochrane review fra 2015 af LJ Estcourt et al (53) inkluderede 3 klinisk randomiserede forsøg med i alt 499 patienter (primært hæmatologiske), omhandlende klinisk signifikant blødning ved sammenligning af trombocytgrænse på 10 mia/L contra 20 mia/L. Der var ingen signifikant forskel imellem de 2 grupper (RR 1,35 (CI 95%; 0,95-1,90).

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

Patientværdier og – præferencer

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

Infektionsprofylakse

Litteratur og evidensgennemgang

Et systematisk Cochrane review fra 2012 af Gafter-Gvili A et al (35) inkluderende 109 klinisk randomiserede studier eller quasi klinisk randomiserede studier vurderede effekt af antibiotika profylakse til afebrile neutropene patienter efter kemoterapi (i alt 13579 patienter). Patientmaterialet var heterogent, men de fleste publikationer indeholdt hæmatologiske patienter. Blandt hæmatologiske patienter og patienter der gennemgik stamcelletransplantation reducerede quinolonprofylakse mortalitetsrisikoen signifikant (13 forsøg med 1818 patienter; RR (relative risiko) 0,57 95% konfidensintervaller (0,4-0,82).

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

Patientværdier og – præferencer

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

Antifungal profylakse til patienter der får induktionskemoterapi

Litteratur og evidensgennemgang

Et systematisk review fra 2015 af Anna B. Halpern (54) inkluderede 62 klinisk randomiserede forsøg (6 blindede og 20 dobbelt blindede) samt 16 metaanalyser. Analyserne viste at fluconazol var bedre end placebo, men uden effekt imod aspergillus spp. Posaconazol viste signifikant effekt på overall survival sammenlignet med fluconazol og itraconazol.

Antifungal profylakse til patienter der er i remission: Studierne inkluderet af Halpern et al (54) behandler kun situationen, hvor patienterne får induktionskemoterapi for en aktiv leukæmi. Den nationale konsensus vedrørende svampeprofylakse er, at man enten kan ekstrapolere disse data til også at omhandle patienter der får konsoliderende kemoterapi men har god knoglemarvsfunktion inden start på kemoterapi, eller, idet skimmelsvampeinfektioner er sjældnere ved disse patienter, anvende Fluconazol 400 mg x1 ud fra en pris/effekt betragtning.

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

Patientværdier og – præferencer

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

Blodtransfusion

Litteratur og evidensgennemgang

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

Fertilitetsbevarende foranstaltninger

Litteratur og evidensgennemgang

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

Særlige situationer

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

Litteratur og evidensgennemgang

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

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

I en opgørelse fra 2002 af Yamauchi et al (55) blev rapporteret 2 tilfælde samt 72 yderligere fra litteraturen med isoleret myeloidt sarkom. Patienterne blev opdelt i 3 grupper (kirurgisk behandling, radioterapi, systemisk kemoterapi (evt. i kombination med radio og kirurgisk behandling)). Gruppen der modtog systemisk kemoterapi og specielt AML lignende kemoterapi havde længere non-leukæmisk overlevelse.

I en opgørelse fra 2012 af Bakst et al (56) blev 22 patienter med myeloidt sarkom (relapspatienter) opgjort. De modtog radioterapi alene og der blev opnået lokal kontrol i 97% af tilfældene. Derimod var langtidsoverlevelsen i denne gruppe dårligere end sammenlignet med kemoterapi gruppen, hvorfor radioterapi alene vil have en plads i palliativ behandling eller i kombination med kemoterapi.

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

Patientværdier og – præferencer

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

15. CNS leukæmi behandles med cytarabin 50 mg i.t. 2 gange ugentligt indtil remission i CNS, herefter x 1 ugentligt 4 gange og x 1 månedligt under resten af behandlingsforløb. Endvidere behandles patienter der er egnede til kurativt intenderet kemoterapi med højdosis cytarabin (3 g/m² administreret 6 gange fordelt over 3 døgn med 12 timers intervaller) og daunorubicin i.v. (60 mg/m² administreret 3 gange fordelt over tre døgn), idet højdosis cytarabin har god CNS penetrans. Som tillæg til intratekal behandling eller ved manglende respons på denne kan CNS bestråling anvendes.

Litteratur og evidensgennemgang

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

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

I et studie fra 1986 af J.K.H Rees et al (57) er patienter i kurativt intenderet behandling blevet randomiseret til CNS profylakse eller ej. Der var ingen forskel på risikoen for CNS relaps i de 2 grupper.

Rationale

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

Patientværdier og – præferencer

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

16. Blastisk plasmacytoidt dendritcelleleukæmi behandles ved patienter egnet til

kurativt intenderet kemoterapi som AML (se under anbefaling 8) men recidiverer hurtigt og skal konsolideres med allogen stamcelletransplantation (B).

Litteratur og evidensgennemgang

Blastisk plasmacytoidt dendritcelle leukæmi er en sjælden og aggressiv hæmatologisk malignitet. Kutant involvering ses ofte, CNS involvering er beskrevet i ca. 10% af tilfælde ved diagnose (58). Den optimale behandling for BPDCL er ukendt, og anbefalingerne baserer sig primær på retrospektive studier, som gennemgås i en review artikel fra 2015 af Shapiro et al (59). Det største studie undersøger i alt 43 patienter behandlet i 28 centre i Italien (median alder 68 år) (60) [2b]. Median OS var 9mnd, med 28% og 7% overlevelse efter 12 og 24 mnd. Patienter som blev behandlet med ALL (n=15) eller aggressiv NHL-lignende regimer (fx Hyper-CVAD, CHOP) havde større sandsynlighed for at opnå CR (67%) og havde en længere OS (12,3 mnd) end patienter behandlet med AML-regimer (n=26; CR=27%, OS=7,1 mnd).

De fleste patienter, som opnår CR eller PR, vil dog få relaps indenfor 2 år, og allogen stamcelletransplantation anbefales til patienter som er kandidat til det. Den største retrospektive studie efter allogen transplantation inkluderer i alt 34 patienter (median alder 41 år) (61) [2b] OS=41% efter 3 år, DFS=33% efter 3 år.

En ny targeteret behandling, rettet mod interleukin-3-receptor-alfa (CD123), Tagraxofusp (SL-401), har i en nylig publiceret fase-2-studie vist lovende resultater (62) [4]. Af i alt 29 tidligere ubehandlede BPDCL-patienter opnåede 90% ORR, 72% CR+CRc+Cri, og 45% af patienterne blev bridget til allogen stamcelletransplantation. Behandlingen er dog endnu ikke tilgængelig udenfor protokoller.

Patientværdier og -præferencer

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

Akutte situationer i AML behandling

17. Akut promyelocytteukæmi er en hæmatologisk nødsituation, som kræver særlig årvågenhed og håndtering, se særskilt klinisk retningslinie.

Litteratur og evidensgennemgang

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

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

Litteratur og evidensgennemgang

Leukostase er karakteriseret ved intravaskulær akkumulation af blaster, med eller uden tilstedeværelse af fibrin. Diagnosen stilles primær klinisk og er ofte baseret på fravær af anden ætiologi. CNS (inkluderet øjnene) og lungerne er hyppigst påvirket af vaskulær obstruktion, men andre organer såsom nyrerne eller hjerte kan også være involveret (63, 64).

I en systematisk review og meta-analyse fra 2014 viste Oberoi et al, at hverken leukaferese ($p=0,67$) eller Hydrea/lavdosis kemoterapi ($p=0,23$) reducerede den tidlige mortalitet af AML patienter med en initialt leukocyttal $\geq 100 \times 10^9/L$. I alt blev 21 studier inkluderet. Den gennemsnitlige tidlige dødsrate (under induktions behandling) lå ved 20,1% (20 studier, 1354 patienter). Cytoreduktiv behandling skal indledes, så snart diagnosen er stillet, og helst med den planlagte induktions kemoterapi (65) [1a].

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

Litteratur og evidensgennemgang

Tumorlyse syndromet (TLS) kan inddeles i en biokemisk og klinisk TLS. Biokemisk TLS er defineret ved tilstedeværelse af mindst 2 abnorme laboratorieprøver af urat, kalium, fosfat eller ion. calcium ved diagnose eller en 25%-ændring efter opstart af behandlingen. Klinisk TLS foreligger ved biokemisk TLS og påvirket nyrefunktion, kramper, hjertearytmier, eller død grundet multiorgan svigt (64, 66).

Forebyggelsen og behandlingen af TLS er baseret på aggressiv hydrering, korrektion af elektrolytforstyrrelser og reduktion af forhøjet s-urat. Så vidt muligt skal hydreringen med 4-5 L iv væske startes 24-48 timer før opstart af induktions kemoterapi og med en tilstræbt timediuere svarende til mindst 80-100mL/m². Patienter med mindre timediuere eller tegn til væskeophobning behandles med diuretika (furix) (67) [1a].

Hyperkaliæmi behandles efter vanlig instruks, calcium tilskud gives ved TLS kun ved symptomatisk hypocalciæmi grundet øgning af calcium-fosfat-produktet og dermed risikoen for nefrogen calcium-fosfat krystallisering (64, 67) [1a].

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

En metaanalyse fra 2013 viste desuden ved gennemgang af 8 retrospektive og 2 prospektive studier, at effekten af en engangsdosis rasburicase (≥ 6 mg) ikke var inferior sammenlignet med daglige doser af rasburicase (0,2mg/kg) i 5 dage (88,15% vs 90,18%, $p=0,542$) (69) [1b].

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

Litteratur og evidensgennemgang

Se ELN guidelines (1).

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

Litteratur og evidensgennemgang

Klustersky et al publicerede i 2007 en observations studie med i alt 2142 patienter med febril neutropeni efter kemoterapi. I alt 499 patienter udviklede bakteræmi, 43% af dem var i behandling for akut leukæmi. Hyppigst var grampositive bakteræmier (57%, versus gramnegative 34% og polymikrobielle 10%), men mortaliteten var højest for gramnegative bakteræmier (18%, versus gram-pos. 5% og polymikrobielle 13%). Profylaktisk antibiotika men ikke G-CSF var associeret med lavere forekomst af gramnegativ bakteræmi, men havde ingen indflydelse på komplikationsraterne ved bakterielle Infektioner (70) [2b].

I en systematisk review artikel fra 2017, som er grundlag til de tyske rekommandationer for diagnostik og behandling af neutropen feber, gennemgås i alt 147 publikationer (71) [1a]. Empirisk førstelinje antibiotisk behandling skal inkludere dække for gramnegative enterobakterier, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staph. aureus* og streptokokker, og gælder bl.a. Piperacillin-tazobactam (Tazocin) eller Meropenem. Antibakteriel kombinations terapi har ikke vist øget effekt sammenlignet med monoterapi, men kan være indiceret ved høj prævalens af multiresistente bakterier. I så fald anbefales kombination af beta-lactam (med dække for *pseudomonas*) i kombination med enten aminoglykosid (Gentamycin) eller fluoroquinolon (Ciprofloxacin). Kombinationsbehandling inkluderende Vancomycin (eller Linezolid) kun ved tegn til svær mukositis, mistanke om infektion ved hud- og bløddele eller kateterinfektion.

Patientværdier og -præferencer

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

Behandling af recidiv eller refraktær sygdom

22. Recidiv senere end et år efter primærbehandling: primærbehandling kan gentages.
23. Recidiv tidligere end et år efter primærbehandling eller refraktær sygdom:
Behandles med kemoterapi indeholdende fludarabin og højdosis cytarabin (ex FLAG-Ida eller Mito-FLAG), alternativt indeholdende højdosis cytarabin, etoposid og mitoxantron (BISHOP).
24. Recidiv efter allogene stamcelletransplantation behandles som hos ikke-transplanterede under hensyntagen til den transplanterede marvs lavere regenerationspotentiale. Azacitidin kan kombineres med donorlymfocytinfusion (DLI) mhp at opnå GVL effekt.
25. Hos særligt udvalgte unge refraktære patienter kan forsøges FLAMSA-RIC (se allogene transplantationsvejledning).
26. Hos patienter, der ikke er egnede til kurativt intenderet reinduktion, kan azacitidin som beskrevet ovenfor forsøges, særligt ved blasttal under 30%.

Litteratur og evidensgennemgang

Se ELN guidelines (1).

Opfølgning under og efter behandling

Overvågning under behandling

27. Overvågning udføres i henhold til nedenstående:

- a. Patienter med leukocytose:
 - Biokemisk overvågning indtil leukocyttal er faldende: monitorering af tumorlysetal (kreatinin, urat, kalium, fosfat, ion-ca) 2 x dagligt.
 - Ved patienter med DIC: d-dimer og fibrinogen x1 dagligt indtil DIC er under kontrol.
- b. Knoglemarvsprøver ved regeneration efter hver serie kurativt intenderet kemoterapi, ved manglende regeneration fra dag 30 obs refraktær sygdom. Knoglemarvsundersøgelse efter 2. og efterfølgende kure kan udelades ved god CR efter første kur.
- c. Remissionsvurdering under ikke-kurativ behandling efter klinisk skøn, ex efter 4 serier lavdosis cytarabin og efter 4 og 9 serier azacitidin.

Litteratur og evidensgennemgang

Se ELN guidelines (1).

Overvågning efter behandling

28. Transplanterede patienter følges i henhold til retningslinjer for allogene stamcelletransplantation. Værdien af måling af MRD efter behandling er endnu kun belyst i mindre studier og således valgfri.

- a. **Patienter med egnet molekylær MRD markør (NPM1, fusionstranskripter, WT1 overudtryk (lavere evidens)): Måling i marv hver tredje måned eller i blod hver anden måned de første to år. Hver tredje måned i blod det tredje år. MRD målinger kan i vid udstrækning erstatte kliniske kontroller. Efter 3 år kan kontrolforløbet afsluttes (eller fortsættes fjerde og femte år som tredje)**
- b. **Patienter uden egnet MRD markør eller hvor MRD målinger ikke foretages: Kontrol hver måned det første halve år efter afsluttet behandling, hver anden måned frem til 2 år efter afsluttet behandling. Hver tredje måned det tredje år. Efter 3 år kan kontrol afsluttes (eller fortsættes fjerde og femte år som tredje).**

Litteratur og evidensgennemgang

Området er dækket af Sundhedsstyrelsen opfølgingsprogram for akut leukæmi. Ovenstående anbefaling inkluderer dog nyeste internationale rekommandationer fra ELN (1, 4).

Perspektiver

- **Venetoclax**

Venetoclax er en "small molecule", som hæmmer det antiapoptotiske protein BCL-2, og er godkendt ved behandling af patienter med CLL.

To studier har vist, at Venetoclax i kombination med Azacitidin/Decitabine også er effektive i behandling af patienter med AML. I 2018 blev Venetoclax FDA-godkendt som primærbehandling til AML patienter som ikke er kandidater til intensiv kemoterapi. FDA-godkendelsen baserer sig på følgende studier: 1) én ikke-randomiseret fase-II studie kombinerer Venetoclax med Azacitidin/Decitabine (n=145) med CR/CRi 67% og en median OS 17,5 måneder (74). 2) én ikke-randomiseret studie, hvor Venetoclax kombineres med lav-dosis cytarabin (n=82) med CR/CRi 54% og en median OS af 10,1 måneder (75).

I maj 2021 blev Venetoclax kombinationsbehandling også godkendt af EMA, afgørelsen er baseret på to fase-III forsøg, Viale-A og Viale-C. Viale-A (76), en randomiseret, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret studie, kombinerer Azacitidin med Venetoclax eller Placebo til ældre AML-patienter som ikke er egnet til intensiv kemoterapi (n=431) i en 2:1 randomisering. OS og EFS var signifikant længere i Venetoclax armen med respektive 14,7 og 9,8 måneder versus 9,6 og 7,0 måneder i Placebo armen (p<0,01), og CR/CRi 66,4% versus 28,3% (p<0,01).

I Viale-C (77) blev 211 patienter randomiseret enten til lavdosis Cytarabine+Venetoclax (n=143) eller lavdosis Cytarabine+Placebo(n=68), efter median follow-up af 17,5 måneder var OS 8,4 måneder i Venetoclax+LDAC versus 4,1 måneder i LDAC alene (HR 0,7, p=0,04).

I oven nævnte studier doseres Venetoclax med 400mg dag 1-28, ved opnået CR (vanlig efter 1./2. serie) reduceres til 400mg dag 1-21. Venetoclax dosiseskaleres dag 1-3 med dosis 100-200-400mg grundet risiko for tumorlyse. Trombocytopeni og neutropeni samt neutropen feber ses hyppig (42-45% i Viale-A), hvorfor der ofte er behov for infektions- og svampeprofylakse i peniperioden. Dog skal der være opmærksomme på CYP3-A-hæmmers interaktion med Venetoclax, som -azoler og især Posaconazol og Voriconazol, hvorfor der er behov for dosisreduktion af Venetoclax til ca. 25%, svarende til max-dosis 100mg Venetoclax.

Venetoclax i kombinationsbehandling har også vist sig effektive i patienter med relaps eller refraktær AML, og kan ved ny opnåelse af CR være en bro til allogen stamcelletransplantation (78).

Venetoclax er endnu ikke godkendt i Danmark, men kan ansøges om ved Medicinrådets task force.

- **IDH-hæmmer**

IDH-hæmmer er endnu ikke godkendt af EMA eller i Danmark.

IDH1- og IDH2-mutationer forekommer hhv i 6-10% og 12-15% af AML-patienter.

Ivosidenib, en IDH1-hæmmer, blev FDA-godkendt som monoterapi i 2018 for IDH1-mut. AML-patienter med relaps eller refraktær sygdom, og i 2019 for patienter med nydiagnosticeret IDH-muteret AML som er over 75år og ikke egnet til intensiv kemoterapi.

Godkendelsen er baseret på en fase-I studie af DiNardo (79), inkluderet 125pt. med RR AML, behandlet med Ivosidenib 500mgx1 daglig p.o. og CR 22% (CR+CRh 30%) samt median OS 8,8 måneder. I sammen studie blev der også behandlet 34 patienter med nydiagnosticeret AML med CR 30% (CR+CRh 42%) samt median OS af 12,6 måneder (80). De vigtigste specifikke bivirkninger er differentieringssyndrom, QTc-forlængelse og leukocytose. Bivirkninger kunne håndteres ved steroidbehandling ved differentieringssyndrom, Hydrea ved leukocytose og medicinjustering ved QTc-forlængelse.

Enasidenib, en IDH2-hæmmer, blev FDA-godkendt i 2017 for patienter med RR AML og IDH2-mutation, baseret på en fase 1/2-studie med 176 patienter, behandlet med Enasidenib 100mg x 1 p.o. (81). CR blev konstateret ved 20% at patienterne med en median overlevelse af 9,3 måneder.

En fase-1-studie fra EM Stein et al, publiceret i Blood i 2021, viste at kombinationsbehandling af IDH1-/IDH2-hæmmer med intensiv kemoterapi var veltolereret, hhv 80% af Ivosidenib og 63% af Evasidenib patienter blev MRD-negativ ved flowcytometri (83). Der er flere fase-3-forsøg på vej.

- **Glasdegib**

Glasdegib er en såkaldt Hegehoginhibitor, som blev godkendt af EMA i 2020. En fase-II randomiseret studie (83) med 132 patienter med AML eller HR MDS, som ikke var kandidater til intensiv kemoterapi, blev i en 2:1 randomisering behandlet med lavdosis Cytarabine (20mgs.c. x 2 dag 1-10) med/uden tillæg af Glasdegib (100mg dagl. dag 1-28). Median OS var 8,8mnd i Glasdegib armen vs 4,9mnd i

LDAC monoterapi armen ($p=0,004$). BRIGHT AML 1003 studiet af Glasdegib + LDAC viste lignende resultater efter 4-års follow-up (84).

4. Referencer

1. Dohner H, Estey EGD, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424.
2. Dohner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115(3):453-74.
3. Medicinrådet. Medicinrådets hjemmeside.
4. Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, Bene MC, Buccisano F, Cloos J, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. 2018;131(12):1275-91.
5. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues (Revised 4th Edition ed.). Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2017.
6. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *The New England journal of medicine*. 2017;377(5):454-64.
7. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, Delaunay J, Petersdorf S, Othus M, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *The LancetOncology*. 2014;15(9):986-96.
8. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, Goldstone AH, McMullin MF, Hills RK, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer*. 2007;109(6):1114-24.
9. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (4.th ed.). Lyon: International Agency for Research on Cancer IARC. 2008.
10. Granfeldt Ostgard LS, Medeiros BC, Sengelov H, Norgaard M, Andersen MK, Dufva IH, et al. Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(31):3641-9.
11. Hulegardh E, Nilsson C, Lazarevic V, Garelius H, Antunovic P, Rangert Derolf A, et al. Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: a report from the Swedish Acute Leukemia Registry. *American Journal of Hematology*. 2015;90(3):208-14.
12. Tierens A, Bjorklund E, Siitonen S, Marquart HV, Wulff-Juergensen G, Pelliniemi TT, et al. Residual disease detected by flow cytometry is an independent predictor of survival in childhood acute myeloid leukaemia; results of the NOPHO-AML 2004 study. *British journal of haematology*. 2016;174(4):600-9.
13. Wahlin A, Billstrom R, Bjor O, Ahlgren T, Hedenus M, Hoglund M, et al. Results of risk-adapted therapy in acute myeloid leukaemia. A long-term population-based follow-up study. *European journal of haematology*.

2009;83(2):99-107.

14. Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood*. 2011;118(14):3785-93.
15. Arber DA, Stein AS, Carter NH, Ikle D, Forman SJ, Slovak ML. Prognostic impact of acute myeloid leukemia classification. Importance of detection of recurring cytogenetic abnormalities and multilineage dysplasia on survival. *American Journal of Clinical Pathology*. 2003;119(5):672-80.
16. Falini B, Maciejewski K, Weiss T, Bacher U, Schnittger S, Kern W, et al. Multilineage dysplasia has no impact on biologic, clinicopathologic, and prognostic features of AML with mutated nucleophosmin (NPM1). *Blood*. 2010;115(18):3776-86.
17. Miesner M, Haferlach C, Bacher U, Weiss T, Maciejewski K, Kohlmann A, et al. Multilineage dysplasia (MLD) in acute myeloid leukemia (AML) correlates with MDS-related cytogenetic abnormalities and a prior history of MDS or MDS/MPN but has no independent prognostic relevance: a comparison of 408 cases classified as "AML not otherwise specified" (AML-NOS) or "AML with myelodysplasia-related changes" (AML-MRC). *Blood*. 2010;116(15):2742-51.
18. Lazarevic V, Horstedt AS, Johansson B, Antunovic P, Billstrom R, Derolf A, et al. Incidence and prognostic significance of karyotypic subgroups in older patients with acute myeloid leukemia: the Swedish population-based experience. *Blood cancer journal*. 2014;4(2):e188-e.
19. Leith CP, Kopecky KJ, Godwin J, McConnell T, Slovak ML, Chen IM, et al. Acute myeloid leukemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy. A Southwest Oncology Group study. *Blood*. 1997;89(9):3323-9.
20. Craig CM, Schiller GJ. Acute myeloid leukemia in the elderly: conventional and novel treatment approaches. *Blood reviews*. 2008;22(4):221-34.
21. Sorror ML, Sandmaier BM, Storer BE, Maris MB, Baron F, Maloney DG, et al. Comorbidity and disease status based risk stratification of outcomes among patients with acute myeloid leukemia or myelodysplasia receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(27):4246-54.
22. Rowe JM, Kim HT, Cassileth PA, Lazarus HM, Litzow MR, Wiernik PH, et al. Adult patients with acute myeloid leukemia who achieve complete remission after 1 or 2 cycles of induction have a similar prognosis: a report on 1980 patients registered to 6 studies conducted by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer*. 2010;116(21):5012-21.
23. Wheatley K, Burnett AK, Goldstone AH, Gray RG, Hann IM, Harrison CJ, et al. A simple, robust, validated and highly predictive index for the determination of risk-directed therapy in acute myeloid leukaemia derived from the MRC AML 10 trial. United Kingdom Medical Research Council's Adult and Childhood Leukaemia Working Parties. *British journal of haematology*. 1999;107(1):69-79.
24. Hokland P, Ommen HB. Towards individualized follow-up in adult acute myeloid leukemia in remission. *Blood*. 2011;117(9):2577-84.
25. Ivey A, Hills RK, Simpson MA, Jovanovic JV, Gilkes A, Grech A, et al. Assessment of Minimal Residual Disease in Standard-Risk AML. *The New England journal of medicine*. 2016;374(5):422-33.
26. Terwijn M, van Putten WL, Kelder A, van der Velden VH, Brooimans RA, Pabst T, et al. High prognostic impact of flow cytometric minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia: data from the

- HOVON/SAKK AML 42A study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(31):3889-97.
27. Ostgard LS, Norgaard JM, Sengelov H, Holm MS, Jensen MK, Kallenbach M, et al. Impact of chemotherapy delay on short- and long-term survival in younger and older AML patients: a Danish population-based cohort study. *Leukemia*. 2014;28(9):1926-9.
 28. Burchert A, Bug G, Fritz L et al. Sorafenib Maintenance After Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia With FLT3-Internal Tandem Duplication Mutation (SORMAIN). *J Clin Oncol*. 2020;38:2993-3002.
 29. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Hunter AE, Kjeldsen L, Yin J, et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(27):3360-8.
 30. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Kell J, Freeman S, Kjeldsen L, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy improves survival in older patients with acute myeloid leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(32):3924-31.
 31. Freeman SD, Virgo P, Couzens S, Grimwade D, Russell N, Hills RK, et al. Prognostic relevance of treatment response measured by flow cytometric residual disease detection in older patients with acute myeloid leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(32):4123-31.
 32. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, Walker H, Chatters S, Goldstone AH, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*. 2010;116(3):354-65.
 33. Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood*. 1998;92(7):2322-33.
 34. Klepin HD. Geriatric perspective: how to assess fitness for chemotherapy in acute myeloid leukemia. *HematologyAmerican Society of HematologyEducation Program*. 2014;2014(1):8-13.
 35. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Vidal L, Lawrie TA, van de Wetering MD, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;1:CD004386.
 36. Yates J, Glidewell O, Wiernik P, Cooper MR, Steinberg D, Dosik H, et al. Cytosine arabinoside with daunorubicin or adriamycin for therapy of acute myelocytic leukemia: a CALGB study. *Blood*. 1982;60(2):454-62.
 37. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, Litzow MR, Luger SM, Paietta EM, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2009;361(13):1249-59.
 38. Lowenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, Schouten HC, Graux C, Ferrant A, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2009;361(13):1235-48.
 39. Lee JH, Joo YD, Kim H, Bae SH, Kim MK, Zang DY, et al. A randomized trial comparing standard versus high-dose daunorubicin induction in patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2011;118(14):3832-41.
 40. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Kell J, Cavenagh J, Kjeldsen L, et al. A randomized comparison of

- daunorubicin 90 mg/m² vs 60 mg/m² in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. *Blood*. 2015;125(25):3878-85.
41. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Hunter AE, Kjeldsen L, Yin J, et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(27):3360-8.
 42. Lowenberg B, Pabst T, Vellenga E, van Putten W, Schouten HC, Graux C, et al. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1027-36.
 43. Burnett AK, Hills RK, Milligan D, Kjeldsen L, Kell J, Russell NH, et al. Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: results of the MRC AML15 trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(4):369-77.
 44. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Kell J, Freeman S, Kjeldsen L, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy improves survival in older patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2012;30(32):3924-31.
 45. Castaigne S, Pautas C, Terre C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie JN, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2012;379(9825):1508-16.
 46. Lambert J, Pautas C, Terre C, Raffoux E, Turlure P, Caillot D, et al. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. *Haematologica*. 2019;104(1):113-9.
 47. Petersdorf SH, Kopecky KJ, Slovak M, Willman C, Nevill T, Brandwein J, et al. A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013;121(24):4854-60.
 48. Schaich M, Rollig C, Soucek S, Kramer M, Thiede C, Mohr B, et al. Cytarabine Dose of 36 g/m² Compared With 12 g/m² Within First Consolidation in Acute Myeloid Leukemia: Results of Patients Enrolled Onto the Prospective Randomized AML96 Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(19):2696-702.
 49. Miyawaki S, Ohtake S, Fujisawa S, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, et al. A randomized comparison of 4 courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus 3 courses of high-dose cytarabine alone in postremission therapy for acute myeloid leukemia in adults: the JALSG AML201 Study. *Blood*. 2011;117(8):2366-72.
 50. Thiede C, Steudel C, Mohr B, Schaich M, Schakel U, Platzbecker U, et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood*. 2002;99(12):4326-35.
 51. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(26):2684-+.
 52. Crichton GL, Estcourt LJ, Wood EM, Trivella M, Doree C, Stanworth S. A therapeutic-only versus prophylactic platelet transfusion strategy for preventing bleeding in patients with haematological disorders after myelosuppressive chemotherapy or stem cell transplantation. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;(9):CD010981. doi(9):CD010981.
 53. Estcourt LJ, Stanworth SJ, Doree C, Hopewell S, Trivella M, Murphy MF. Comparison of different platelet

- count thresholds to guide administration of prophylactic platelet transfusion for preventing bleeding in people with haematological disorders after myelosuppressive chemotherapy or stem cell transplantation. The Cochrane database of systematic reviews. 2015;(11):CD010983. doi(11):CD010983.
54. Halpern AB, Lyman GH, Walsh TJ, Kontoyiannis DP, Walter RB. Primary antifungal prophylaxis during curative-intent therapy for acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015;126(26):2790-7.
 55. Yamauchi K, Yasuda M. Comparison in treatments of nonleukemic granulocytic sarcoma: report of two cases and a review of 72 cases in the literature. *Cancer*. 2002;94(6):1739-46.
 56. Bakst R, Wolden S, Yahalom J. Radiation therapy for chloroma (granulocytic sarcoma). *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;82(5):1816-22.
 57. Rees JK, Gray RG, Swirsky D, Hayhoe FG. Principal results of the Medical Research Council's 8th acute myeloid leukaemia trial. *Lancet (London, England)*. 1986;2(8518):1236-41.
 58. Julia F, Petrella T, Beylot-Barry M, Bagot M, Lipsker D, Machet L, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: clinical features in 90 patients. *The British journal of dermatology*. 2013;169(3):579-86.
 59. Shapiro R, Sangle N, Keeney M, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: A review of diagnosis, pathology, and therapy. *J Cell Sci there*. 2015.
 60. Pagano L, Valentini CG, Pulsoni A, Fisogni S, Carluccio P, Mannelli F, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an Italian multicenter study. *Haematologica*. 2013;98(2):239-46.
 61. Roos-Weil D, Dietrich S, Boumendil A, Polge E, Bron D, Carreras E, et al. Stem cell transplantation can provide durable disease control in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2013;121(3):440-6.
 62. Pemmaraju N, Lane A, Sweet K. (ASH 2018 abstract 765). [Abstract]. .
 63. Porcu P, Cripe LD, Ng EW, Bhatia S, Danielson CM, Orazi A, et al. Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: a review of pathophysiology, clinical presentation and management. *Leukemia & lymphoma*. 2000;39(1-2):1-18.
 64. Zuckerman T, Ganzel C, Tallman MS, Rowe JM. How I treat hematologic emergencies in adults with acute leukemia. *Blood*. 2012;120(10):1993-2002.
 65. Oberoi S, Lehrnbecher T, Phillips B, Hitzler J, Ethier MC, Beyene J, et al. Leukapheresis and low-dose chemotherapy do not reduce early mortality in acute myeloid leukemia hyperleukocytosis: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia research*. 2014;38(4):460-8.
 66. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *British journal of haematology*. 2004;127(1):3-11.
 67. Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *The New England journal of medicine*. 2011;364(19):1844-54.
 68. Cortes J, Moore JO, Maziarz RT, Wetzler M, Craig M, Matous J, et al. Control of plasma uric acid in adults at risk for tumor Lysis syndrome: efficacy and safety of rasburicase alone and rasburicase followed by allopurinol compared with allopurinol alone--results of a multicenter phase III study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(27):4207-13.
 69. Feng X, Dong K, Pham D, Pence S, Inciardi J, Bhutada NS. Efficacy and cost of single-dose rasburicase in

- prevention and treatment of adult tumour lysis syndrome: a meta-analysis. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2013;38(4):301-8.
70. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *International journal of antimicrobial agents*. 2007;30 Suppl 1:S51-9.
 71. Heinz WJ, Buchheidt D, Christopeit M, von Lilienfeld-Toal M, Cornely OA, Einsele H, et al. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of Hematology*. 2017;96(11):1775-92.
 72. Xuan L, Wang Y, Huang F, Fan Z, Xu Y, Sun J, et al. Sorafenib maintenance in patients with FLT3-ITD acute leukemia undergoing allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation: an open-label, multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21:1201-1212.
 73. Chappell G, Geer M, Gatz E, Braun T, Churay T, Brisson J, et al. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54:1518-1520.
 74. DiNardo CD, Prath K, Pullarkat V, Jonas BA, Arellano M, Becker PS, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019;133(1):7-17
 75. Wei AH, Strickland SA, Hou JZ, Fiedler W, Lin TL, Walter RB, et al. Venetoclax Combined With Low-dose Cytarabine For Previously Untreated Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results From a Phase Ib/II Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(15):1277-1284.
 76. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *NEJM*. 2020;383(7):617-629.
 77. Wei AH, Panayiotidis P, Montesinos P, Laribi K, Ivanov V, Kim I, et al. *Blood Cancer Journal*. 2021;11:163
 78. Tenold ME, Moskoff BN, Benjamin DJ, Hoeg RT, Rosenberg AS, Abedi M, et al. Outcomes of Adults With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia Treated With Venetoclax Plus Hypomethylating Agents at a Comprehensive Cancer Center. *Front Oncol*. 2021;11:649209.
 79. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, Roboz GJ, Altman JK, Mims AS, et al. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *NEJM*. 2018;378(25):2386-2398.
 80. Roboz GJ, DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, Mims AS, Prince GT, et al. Ivosidenib induces deep durable remissions in patients with newly diagnosed IDH1-mutant acute myeloid leukemia. *Blood*. 2020;135(7):463-71.
 81. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, Fathi AT, Roboz GJ, Altman JK, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 2017;130(6):722-31.
 82. Stein EM, DiNardo CD, Fathi AT, Mims AS, Pratz KW, Savona MR, et al. Ivosidenib or enasidenib combined with intensive chemotherapy in patients with newly diagnosed AML: a phase 1 study. *Blood*. 2021;137(13):1792-1803.
 83. Heuser M, Smith BD, Fiedler M, Sekeres MA, Montesinos P, Leber B, et al. Clinical benefit of Glasdegib plus low-dose cytarabine in patients with de novo and secondary acute myeloid leukemia: long-term analysis of a phase II randomized trial. *Ann Hematol*. 2021;100(5):1181-94.

5. Metode

Litteratursøgning

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

Litteraturgennemgang

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

Interessentinvolvering

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

Høring og godkendelse

Nedenstående forfattergruppe har alle læst og godkendt indholdet i retningslinjen.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

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

Forfattere og habilitet

- Claudia Schöllkopf, overlæge, ph.d., Rigshospitalet (formand)
- Claus Werenberg Marcher, overlæge, ph.d., Odense Universitetshospital
- Hans Beier Ommen, overlæge, ph.d., Aarhus Universitetshospital
- Kim Theilgaard-Mønch, overlæge, dr.med., Rigshospitalet
- Morten, Krogh-Jensen, overlæge, dr.med., Roskilde Sygehus
- Marianne Severinsen, overlæge, ph.d., Aalborg Universitetshospital
- Mette Klarskov Andersen, overlæge, dr.med., Rigshospitalet
- Henrik Sengeløv, overlæge, dr.med., Rigshospitalet

For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til deklARATION via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside:

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

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

6. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer

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

Indikatoroversigt

Indikator	Type	Format	Standard
Indikator 1a: Andelen af registrerede tilfælde af akut leukæmi i databasen ud af alle registrerede i LPR+databasen	Struktur	Andel	≥ 90 %
Indikator 1b: Overordnet datakomplethed, andel af reg. patienter med indleveret behandlingsskema - AML og ALL-patienter	Proces	Andel	≥ 80 %
Indikator 1c: Andel patienter med indleveret recidivskema	Proces	Andel	≥ 70 %
Indikator 2a: 30 dages overlevelse blandt AML-patienter med behandling iværksat eller planlagt	Resultat	Andel	
Indikator 2b: 30 dages overlevelse blandt AML-patienter ≤ 60 år med behandling iværksat eller planlagt	Resultat	Andel	
Indikator 2c: 30 dages overlevelse blandt AML-patienter > 60 år i remissionsinducerende behandling	Resultat	Andel	
Indikator 3a: 180 dages overlevelse blandt AML-patienter med behandling iværksat eller planlagt	Resultat	Andel	
Indikator 3b: 180 dages overlevelse blandt AML-patienter ≤ 60 år med behandling iværksat eller planlagt	Resultat	Andel	
Indikator 3c: 180 dages overlevelse blandt AML-patienter > 60 år i remissionsinducerende behandling	Resultat	Andel	
Indikator 4: Andel med komplet remission - AML-patienter	Resultat	Andel	
Indikator 6a: Kaplan-Meier estimeret 1-års overlevelse beregnet for alle AML patienter	Resultat	Andel	
Indikator 6b: Kaplan-Meier estimeret 1-års overlevelse beregnet for alle AML patienter ≤ 60 år	Resultat	Andel	

Indikator	Type	Format	Standard
Indikator 6c: Kaplan-Meier estimeret 1-års overlevelse beregnet for alle AML patienter > 60 år og i remissionsinducerende behandling	Resultat	Andel	
Indikator 7a: Kaplan-Meier estimeret 3-års overlevelse beregnet for alle AML patienter	Resultat	Andel	
Indikator 7b: Kaplan-Meier estimeret 3-års overlevelse beregnet for alle AML patienter ≤ 60 år	Resultat	Andel	
Indikator 7c: Kaplan-Meier estimeret 3-års overlevelse beregnet for alle AML patienter > 60 år og i remissionsinducerende behandling	Resultat	Andel	
Indikator 8a: Kaplan-Meier estimeret 5-års overlevelse beregnet for alle AML patienter	Resultat	Andel	
Indikator 8b: Kaplan-Meier estimeret 5-års overlevelse beregnet for alle AML patienter ≤ 60 år	Resultat	Andel	
Indikator 8c: Kaplan-Meier estimeret 5-års overlevelse beregnet for alle AML patienter > 60 år og i remissionsinducerende behandling	Resultat	Andel	
Indikator 9: Median antal dage fra diagnose til behandlingsstart blandt AML-patienter med behandling iværksat eller planlagt	Proces	Median	≤ 10 dage
Indikator 10: Patienter med udført cytogenetisk specialundersøgelse - AML-patienter	Proces	Andel	≥ 90 %
Indikator 11: Andel AML-patienter, som er inkluderet i klinisk behandlingsprotokol	Proces	Andel	≥ 30 %
Indikator 12: Andel patienter, som er i behandling med allogene KMT, alle AML+ALL patienter	Proces	Andel	
Indikator 13a: Andel AML-patienter > 60 år i remissionsinducerende behandling	Proces	Andel	
Indikator 13b: Andel AML-patienter 61-70 år i remissionsinducerende behandling	Proces	Andel	
Indikator 13c: Andel AML-patienter 71-80 år i remissionsinducerende behandling	Proces	Andel	

Plan for audit og feedback

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

Om denne kliniske retningslinje

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

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

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

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

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer--skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

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

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

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