

Behandling af CML for patienter og pårørende¹

Et tilpasset referat af the European LeukemiaNets anbefalinger (2013) for
behandling af kronisk myeloid leukæmi.



Indhold

Forord	2
CML behandling i dag.....	3
Mål for CML behandling	4
Risikoscore på diagnosetidspunktet.....	5
Milepæle i behandlingen.....	5
Definitioner af respons.....	5
Responsniveau og advarselstegn ved første linje behandling	7
Responsniveau og advarselstegn ved anden linje behandling	8
Behandling i kronisk fase.....	9
Behandling i accelererende fase	10
Afbrydelse af behandling	10
Bivirkningsprofil.....	10
Vær en aktiv patient.....	11
Overvejelser og gode råd	11
Efterskrift.....	12

¹ Oversættelsen af de internationale guidelines (anviste retningslinjer) er tilpasset danske protokoller og standarder i behandling for CML.

Forord

Kronisk myeloid leukæmi (CML) er en sygdom i blod og knoglemarv, der skyldes en fejl i blodets stamceller. Blodets stamceller findes i knoglemarvens bloddannende væv, og fra disse celler kan der udvikles hvide og røde blodlegemer samt blodplader. Ved CML er en erhvervet genetisk ændring i stamcellerne årsag til overproduktion af en bestemt type hvide blodlegemer, der bevæger sig fra knoglemarven og over i blodbanen. Med tiden erstatter de abnorme hvide blodlegemer de normale hvide blodlegemer i knoglemarven og hæmmer dannelsen af nye blodlegemer og -plader. I takt med at sygdommen forværres, falder antallet af normale celler i knoglemarv og blod. I sygdommens faser forekommer der en overproduktion af umodne leukæmiceller, såkaldte blastceller.

I CML celler er en del af kromosom 22 udskiftet med en del af kromosom 9. Det fører til dannelsen af det såkaldte Philadelphia kromosom. Som en konsekvens heraf slutter genet ABL, der normalt findes på kromosom 9, sig til BCR genet, der findes på kromosom 22. Ved fusionen af generne BCR og ABL dannes et abnormt gen, der udløser en forhøjet og uhæmmet tyrosin-kinase-aktivitet. Dette medfører en stigning i antallet af hvide blodlegemer. Behandling med målrettet hæmning af tyrosin-kinase-aktivitet af BCR-ABL genet har revolutioneret CML-behandlingen de seneste 15 år.

The European LeukemiaNet (ELN), der er et forskningsbaseret netværk af eksperter, finansieret af Den Europæiske Union, kom med anbefalinger om behandling i 2006, 2009 og igen i 2013. Disse retningslinjer er baseret på konsensus blandt 32 CML eksperter verden over og er udarbejdet på baggrund af de på daværende tidspunkt tilgængelige videnskabelige data. Anbefalingerne for CML behandling kan være vanskelige at forstå. Derfor er de bearbejdet til et mere jordnært sprog, og målet er at give CML patienter en forenklet sammenfatning af retningslinjerne.

2013-opdateringen af ELN anbefalingerne afspejler, at der er kommet nye lægemidler til behandling af CML. Derudover er der nye parametre til vurdering af behandlingseffekten, ligesom betydningen af diagnostiske undersøgelser også er inkluderet.

Vi håber, at denne sammenfatning kan være et nyttigt redskab i dialogen med lægen – eksempelvis ved at medbringe anbefalingerne til næste kontrol.

Sammenfatningen er udarbejdet af nedenstående arbejdsgruppe:

- **Jan Geissler** (formand for arbejdsgruppen), CML Advocates Network / LeukaNET, Tyskland
- **Felice Bombaci**, Gruppo AIL Pazienti LMC, Italien
- **Mina Daban**, LMC FRANCE, Frankrig
- **Euzebiesz Dziwinski**, Nationwide Association for CML Patients Aid, Polen
- **Tony Gavin**, Leukaemia CARE, Storbritannien
- **Jana Pelouchová**, Diagnóza CML, Tjekkiet
- **Giora Sharf**, CML Advocates Network / Israeli CML Patient's Organisation, Israel
- **Jan de Jong**, Stichting Hematon, Holland

Sammenfatningen er gennemgået af følgende eksperter:

- **Professor Gianantonio Rosti**, St Orsola Universitetshospital, Bologna, Italien
- **Professor Francois-Xavier Mahon**, Universitetet i Bordeaux, Frankrig
- **Professor Giuseppe Saglio**, Universitetet i Torino, Italien
- **Professor Gert J. Ossenkoppele**, VU University Medical Center Amsterdam, Holland
- **Professor Pia Raanani**, Rabin Medical Center, Petach Tikva, Israel

Anbefalingerne tilhører CML Advocates Network og er tilgængelige på flere sprog på: www.cmladvocates.net/cmlsummary.

CML behandling i dag

Kronisk myeloid leukæmi (CML) var tidligere en livstruende sygdom, men i dag kan de fleste patienter heldigvis behandles. Siden godkendelsen af lægemidlet imatinib i 2001 er der sket betydelige fremskridt. Således overlever patienterne ikke blot sygdommen på længere sigt, men opnår også en god livskvalitet. Det skal dog bemærkes, at enkelte patienters behandling adskiller sig fra ELN anbefalingerne. Det kan skyldes den enkeltes diagnose og helbredstilstand.

Denne sammenfatning kan bruges som udgangspunkt for dialog med lægen - eksempelvis hvis behandlingen ikke følger ELN anbefalingerne.

Medicinsk behandling ved CML ordineres i en bestemt rækkefølge og er defineret som første linje, anden linje og tredje linje behandling. Som patient vil man sandsynligvis få tilbudt en såkaldt BCR-ABL hæmmer. BCR-ABL hæmmere kaldes også tyrosin kinase hæmmere eller TKI'er. Disse lægemidler blokerer aktiviteten af BCR-ABL - det gen, der forårsager CML. Behandlingen gives vedvarende og kan holde sygdommen under kontrol på et minimalt niveau, men det er uvist, om behandlingen i enkelte tilfælde er helbredende.

De seneste år har CML patienter nydt godt af bedre behandlingsmuligheder, hvilket inkluderer nedenstående lægemidler:

1. **Imatinib** (Glivec®)
2. **Dasatinib** (Sprycel®)
3. **Nilotinib** (Tasigna®)
4. **Bosutinib** (Bosulif®)
5. **Ponatinib** (Iclusig®)

1. Imatinib

Imatinib var den første BCR-ABL tyrosin kinase hæmmer til behandling af CML. De fleste patienter responderer godt på behandlingen, og 92-97% er i live efter fem år. Der er imidlertid patienter, der ikke har tilstrækkelig effekt. De betegnes som resistente. Andre kan ikke tåle lægemidlet - de betegnes som intolerante. De fleste resistente eller intolerante patienter tilbydes andre tyrosin kinase hæmmere.

Imatinib bruges generelt som første linje behandling, og kan i særlige tilfælde anvendes som anden eller endda tredje linje behandling. Den typiske dosis er 400 mg dagligt, men andre doser er også anvendt med succes.

2. Dasatinib eller nilotinib

Lægen kan ordinere en anden BCR-ABL tyrosin kinase hæmmer - enten dasatinib eller nilotinib, der ofte omtales som andengenerations tyrosin kinase hæmmere. Årsagen vil oftest være, at patienterne har resistens eller intolerance (se ovenfor). Leukæmiceller kan ændre sig biologisk gennem mutation, hvilket gør dem resistente over for behandlingen. Nogle resistente celler responderer ikke godt på dasatinib og/eller nilotinib.

I nogle lande anvendes Dasatinib og nilotinib også som første linje behandling i stedet for imatinib. De første resultater af kliniske undersøgelser, der er gennemført blandt patienter i første linje behandling med disse lægemidler, tyder på, at der kan opnås hurtigere og bedre respons end med imatinib. Valg af lægemiddel kan afhænge af bivirkningsprofilen ved medicinsk behandling, eller af resistens som følge af mutationer, samt andre sygdomme. Dasatinib eller nilotinib kan anvendes som anden linje behandling ved resistens overfor imatinib, eller hvis imatinib ikke tolereres. I særlige tilfælde kan dasatinib eller nilotinib også bruges som tredje linje behandling.

3. Bosutinib

Ved utilstrækkelig effekt, resistens eller intolerance ved en eller flere af de ovennævnte BCR-ABL tyrosin kinase hæmmere, kan du blive tilbudt bosutinib (en andengenerations tyrosin kinase hæmmer). Bosutinib kan ordineres som anden linje behandling, når imatinib, nilotinib og dasatinib ikke er hensigtsmæssige muligheder.

4. Ponatinib

Ponatinib er en anden generations tyrosin kinase hæmmer. Ponatinib kan vælges som tredje linje behandling. Helt specifikt kan en genetisk mutation kaldet T315I forårsage resistens over for alle andre lægemidler med undtagelse af ponatinib. Har du hjertesygdom, vurderer lægen, om behandling med ponatinib er hensigtsmæssigt.

5. Transplantation af stamceller

Hvis ingen af ovenstående lægemidler virker tilfredsstillende, kan stamcelletransplantation være en mulighed for CML patienter i den kroniske fase, der har udviklet resistens eller ikke tåler andengenerations tyrosin kinase hæmmere. For CML patienter i accelereret fase er stamcelletransplantation en mulighed, når der ikke er optimal respons på den hidtidige behandling. Patienter i såkaldt blastfase bør kun gennemgå en stamcelletransplantation, hvis tilstanden inden transplantationen kan bedres med intensiv behandling.

Transplantation af stamceller indebærer, at man får raske stamceller fra en donor - det kaldes allogene stamcelletransplantation. De nye stamceller kan hjælpe organismen med at producere tilstrækkelig med raske røde og hvide blodlegemer samt blodplader. Hvis transplantationen er vellykket, kan sygdommen helbredes. En transplantation kan imidlertid også medføre alvorlige komplikationer og i værste fald død. Derfor anvendes transplantation ikke som første behandlingsmulighed.

Der findes endnu ikke tilstrækkelig dokumentation for brugen af tyrosin kinase hæmmere før og/eller efter stamcelletransplantation til CML patienter. Der behandles med tyrosin kinase hæmmere før og/eller efter stamcelletransplantation, når det vurderes, at risikoen for tilbagefald er høj.

6. Interferon alfa

Inden imatinib blev introduceret for 15 år siden, var interferon alfa den foretrukne medicinske behandling, hvis stamcelletransplantation ikke var en mulighed. Interferon alfa forårsager celledød i CML celler. Når det gives som enkeltstofbehandling i høje doser, opnås kun god respons hos få patienter. Desuden er bivirkninger almindeligt forekommende ved de høje doser, der kræves for enkeltstofbehandling. Tyrosin kinase hæmmere bør ikke anvendes af gravide, da de kan skade det ufødte barn. Derfor kan interferon alfa være hensigtsmæssigt, indtil barnet er født.

7. Hydroxyurea

Hydroxyurea kan anvendes i en kortere periode, inden behandling med tyrosin kinase hæmmere påbegyndes. For eksempel indtil diagnosen CML er bekræftet, eller når blodværdierne er meget høje på diagnosetidspunktet. Hydroxyurea mindsker antallet af hvide blodlegemer.

Mål for CML behandling

Personer med CML reagerer forskelligt på behandlingen. Der kan opstilles generelle mål og delmål, som kan vise, om medicinen virker efter hensigten. Dette kunne være:

- Blodværdier normaliseres (hæmatologisk respons).
- Eliminering eller reduktion af antal leukæmiceller. Det vurderes ved, at celler med Philadelphia-kromosomet forsvinder (komplet cytogenetisk respons) eller ved fald i BCR-ABL niveauet (forskellige grader af molekylært respons).

Behandlingsmålene kan ændre sig over tid baseret på patientens aktuelle tilstand ved diagnosen, patientens alder, forekomst af bivirkninger, hvordan man reagerer på behandlingen samt den generelle helbredstilstand. Gennem hele behandlingsforløbet vil lægen tage blod- og knoglemarvsprøver. Herved kan det bedre vurderes, om behandlingsmålene nås. Nedenstående tabeller kan være en hjælp til at forstå prøveresultater og valget af behandling.

Risikoscore på diagnosetidspunktet

Adskillige karakteristika såsom alder, milt-størrelse eller specifikke niveauer af blodlegemerne kan have indflydelse på, hvordan man reagerer på behandling med tyrosin kinase hæmmere. Disse karakteristika, kaldet baseline prognostiske faktorer, skal vurderes, inden behandlingen påbegyndes. Værdierne bruges til at beregne den såkaldte relative risikoscore. Scoren kan give viden om prognosen. Vurdering af risikoen hjælper til at vælge den rette behandling.

Der findes tre prognostiske systemer til at beregne din risikoscore: Sokal, Hasford og EUTOS. De anses for at være ligeværdige.

Andre faktorer kan på tidspunktet for diagnosen tyde på en mindre gunstig prognose. Eksempelvis yderligere kromosomale forandringer i celler med Philadelphia-kromosomet, såsom trisomi 8 og 19.

Milepæle i behandlingen

Definitioner af respons

Respons beskriver, hvordan behandlingen indvirker på sygdommen.

Optimal respons

betyder, at behandlingen sandsynligvis vil medføre, at patienten lever lige så længe som den øvrige befolkning generelt. Der er ikke tegn på, at behandlingen bør ændres.

Svigt

betyder, at en bestemt behandling ikke virker på længere sigt. Derfor bør behandlingen ændres.

Advarsler

er tegn på, at behandlingen ikke virker fuldt ud som ønsket. Lægen kan bruge disse advarselstegn til at beslutte, om patienten vil have bedre gavn af anden behandling.

Målsætningen for CML behandling er at opnå remission. Remission defineret ved:

- **Komplet hæmatologisk respons (CHR)** – Blodværdierne er normaliseret, og der kan ikke længere påvises umodne hvide blodlegemer. Desuden har milten igen normal størrelse - hvis den har været forstørret.
- **Komplet cytogenetisk respons (CCyR)** - Der er ingen celler med Philadelphia-kromosomet ved en cytogenetisk undersøgelse af knoglemarvsceller.
- **Major molekylært respons (MMR)** - PCR (en blodprøve, der gør det muligt at påvise og måle meget små mængder af bestemte dele af et gen) kan stadig påvise BCR-ABL genforandringer, men på et lavt niveau (BCR-ABL-niveauer under 0,1%). Dette vurderes som et fint respons.
- **Dybt molekylært respons (MR4 eller MR4.5)** - PCR-testen kan stadig påvise CML, men på et niveau, der er så lavt, at det er tæt på grænsen for, hvad der er muligt at måle (BCR-ABL niveauer under 0,01% for MR4 og under 0,0032% for MR4.5).
- **Ikke målbar molekylær sygdom** - PCR-testen kan ikke påvise BCR-ABL genforandringer i blod eller knoglemarv. Imidlertid kan de fleste med CML stadig have en lille mængde af BCR-ABL-genet, som dog ikke er målbar.

I modsætning til andre kræftpatienter er CML patienter ikke helbredt, når de er i remission, og med den nuværende viden kan det generelt ikke anbefales at stoppe behandlingen. Der er dog enkelte undtagelser. Selv hvis der ikke kan påvises CML i cellerne, kan sygdommen resultere i et tilbagefald.

Gennem forløbet vil sygdom og behandling løbende blive kontrolleret. Af tabel 1 fremgår undersøgelsesresultaterne, hvis sygdommen er i remission, og hvor ofte der bør testes. Kontrollen kan udføres ved hjælp af en molekylær og/eller cytogenetisk test.

Tabel 1

	Remission	Undersøgelse
Komplet hæmatologisk respons (CHR)	<ul style="list-style-type: none"> • Antal blodplader < 450,000/μl • Hvide blodlegemer < 10,000/μl • Differential tælling uden forekomst af umodne granulocytter og mindre end 5% basofile granulocytter • Milten ikke forstørret 	<p>Blodprøve ved diagnosticering. Herefter hver 15. dag indtil komplet hæmatologisk respons</p> <p>Test minimum hver tredje måned eller efter behov</p>
Cytogenetisk respons (CyR)		Cytogenetisk undersøgelse af knoglemarv ved diagnosticering samt efter tre, seks og 12 måneder indtil komplet cytotogenetisk respons. Efter 12 måneder, hvis molekylært respons er opnået ved molekylærundersøgelse, er cytotogenetisk undersøgelse af knoglemarv
Ingen	>95% celler med Philadelphia kromosom	
Minimal	66-95% af celler med Philadelphia kromosom	
Mindre	36-65% af celler med Philadelphia kromosom	I tilfælde af mistanke om tilbagefald gentages alle cytotogenetiske og molekylære undersøgelser - ofte hver måned
Partiel (PCyR)	1-35% af celler med Philadelphia kromosom	Ved behandlingssvigt eller forværring til accelereret fase eller blastkrise skal cytotogenetisk undersøgelse af knoglemarvsceller samt molekylærundersøgelse (PCR) og mutationsanalyse foretages
Komplet (CCyR)*	Ingen celler med Philadelphia kromosom (mindst 20 celler undersøgt)	
Molekylært respons (MR)	\leq 0,1% BCR-ABL på en international skala	Molekylær undersøgelse (PCR): Hver tredje måned indtil MMR (BCR-ABL \leq 0,1%) er bekræftet. Derefter mindst hver tredje til sjette måned
Major (MR)		
Dyb molekylær remission MR ^{4.0}	Enten målelig sygdom med < 0,01% BCR-ABL eller ikke målelig sygdom med >10.000 ABL genkopier i en prøve	
MR ^{4.5}	Enten målelig sygdom med <0,0032% BCR-ABL eller ikke målelig sygdom med >32.000 ABL genkopier i en prøve	
Ikke muligt at måle	Der kan ikke påvises BCR-ABL gener i blodet ved PCR undersøgelse	
Mutations analyse	Ingen påviste mutationer	Mutations analyse ved Sanger sekventering (en specifik teknik til påvisning af mutationer) anbefales ved forværring, behandlingssvigt eller mistanke om tilbagefald

\leq : mindre end eller lig med; >: mere end: < mindre end.

*Dette kan også påvises ved Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) – en anden metode til at påvise Philadelphia kromosom i blodlegemer.

Responsniveau og advarselstegn ved første linje behandling

Læs tabel 2 og se definitionerne på behandlingsmålene, hvis du er i den kroniske fase af CML og behandles med imatinib (400 mg dagligt) eller dasatinib (100 mg dagligt) eller nilotinib (300 mg to gange dagligt) som første tyrosin kinase hæmmer behandling efter diagnosen er stillet.

Tabel 2.

Tidspunkt	Optimalt respons	Advarselstegn	Svigt af behandling
Ved diagnose		Høj risiko ved Sokal/EUTOS/ Hasford score, samt større kromosomforandringer i celler med Philadelphia kromosom*	
Efter tre måneder	BCR-ABL \leq 10% ved PCR test, og/eller celler med Philadelphia kromosom \leq 35% ved cytogenetisk undersøgelse	BCR-ABL >10% ved PCR-undersøgelse, og eller 36-95% celler med Philadelphia kromosom ved cytogenetisk undersøgelse	Ikke komplet hæmatologisk respons, og/eller >95% celler med Philadelphia kromosom i cytogenetisk undersøgelse
Efter seks måneder	BCR-ABL <1% ved PCR test, og/eller celler med Philadelphia kromosom i cytogenetisk undersøgelse	BCR-ABL 1-10% ved PCR-undersøgelse, og/eller 1-35% celler med Philadelphia kromosom ved cytogenetisk undersøgelse	BCR-ABL >10% ved PCR-undersøgelse, og/eller >35% celler med Philadelphia kromosom ved cytogenetisk undersøgelse
Efter 12 måneder	BCR-ABL \leq 0,1% i PCR undersøgelse	BCR-ABL 0,1-1% ved PCR undersøgelse	BCR-ABL >1% ved PCR-undersøgelse og/eller mindst én celle med Philadelphia kromosom ved cytogenetisk undersøgelse
Senere i forløbet	BCR-ABL \leq 0,1% i PCR test	Yderligere større kromosomændringer i celler, som ikke har Philadelphia kromosom (eksempelvis abnorme forandringer i kromosom 7 uden ændringer i kromosom 9 og 22).	<ul style="list-style-type: none"> • Tab af komplet hæmatologisk respons, komplet cytogenetisk respons eller MMR • Mutationer • Yderligere større kromosomforandringer i celler med Philadelphia kromosom

* Celler med Philadelphia kromosom benævnes også Ph positive celler eller Ph+ celler; Celler uden Philadelphia kromosom kaldes også for Ph negative celler eller Ph- celler.

** Tab af MMR skal bekræftes i to efterfølgende molekyllære undersøgelser, hver med et BCR-ABL niveau > 0,1%.

Responsniveau og advarselstegn ved anden linje behandling

Af tabel 3 fremgår definitioner for behandlingsmål for dasatinib, nilotinib, bosutinib eller ponatinib som anden linje behandling. Disse definitioner baseres hovedsagelig på data for nilotinib og dasatinib.

Tabel 3.

Tidspunkt	Optimalt respons	Advarselstegn	Svigt af behandling
Ved behandlingens påbegyndelse		Tab af komplet hæmatologisk respons, eller tab af komplet cytogenetisk respons ved behandling med første linie tyrosin kinase hæmmere, eller høj risiko vurderet ved Sokal/EUTOS/Hasford score	
Efter tre måneder	BCR-ABL \leq 10% ved PCR-undersøgelse, og/eller \leq 65% celler med Philadelphia kromosom ved cytogenetisk undersøgelse	BCR-ABL >10% ved PCR-undersøgelse, og/eller 66-95% af cellerne med Philadelphia kromosom ved cytogenetisk test	Ikke fuldstændigt hæmatologisk respons eller >95% celler med Philadelphia kromosom ved cytogenetisk test, eller nye mutationer
Efter seks måneder	BCR-ABL \leq 10% ved PCR-undersøgelse, og/eller <35% celler med Philadelphia kromosom ved cytogenetisk undersøgelse	35-65% af cellerne har Philadelphia kromosom ved cytogenetisk test	BCR-ABL >10% ved PCR-undersøgelse og/eller >65% celler med Philadelphia kromosom ved cytogenetisk undersøgelse og/eller nye mutationer
Efter 12 måneder	BCR-ABL <1% ved PCR-undersøgelse, og/eller ingen celler med Philadelphia kromosom ved cytogenetisk undersøgelse	BCR-ABL 1-10% ved PCR-undersøgelse og/eller 1-35% af celler med Philadelphia kromosom ved cytogenetisk test	BCR-ABL >10% ved PCR-undersøgelser og/eller >35% celler med Philadelphia kromosom ved cytogenetisk test og/eller nye mutationer
Senere i forløbet	BCR-ABL \leq 0,1% ved PCR-undersøgelse	Yderligere større kromosomforandringer i celler, som ikke har Philadelphia kromosom (eksempelvis abnormitet i kromosom 7) eller BCR-ABL >0,1% ved PCR-undersøgelse	<ul style="list-style-type: none"> • Tab af komplet hæmatologisk respons • Tab af komplet/partielt cytogenetisk respons • Nye mutationer • Tab af MMR* • Yderligere større kromosomforandringer i celler med Philadelphia kromosom

* Tab af MMR (Major Molekylær respons) skal bekræftes i to efterfølgende molekylære undersøgelser, hvoraf én skal vise BCR-ABL niveau >0,1%.

Behandling i kronisk fase

Af tabel 4 fremgår mulighederne for første, anden og tredje linje behandling, herunder stamcelletransplantation. Valg af behandling afhænger af sygdoms karakteristika, vurdering af patientens helbredstilstand, typiske bivirkninger for hvert lægemiddel samt og andre faktorer.

Tabel 4.

Behandlingslinjer	Hvilke patienter?	Hvilken behandling?
Første linje	Alle patienter	Imatinib (400 mg én gang daglig) Bestemmelse af patientens HLA vævstype*. Søskende bør kun undersøges, hvis der er mistanke om høj-risiko sygdom (høj risiko, yderligere kromosomforandringer i celler med Philadelphia kromosom)
Anden linje (efter imatinib)	Patienter med intolerance eller resistens	<i>Ved intolerance:</i> Skift til anden tyrosin kinase hæmmer godkendt til første linje behandling i standarddosis. <i>Ved resistente patienter:</i> En højere dosis (imatinib 400 mg to gange dagligt, nilotinib 400 mg to gange dagligt, dasatinib 70 mg to gange dagligt eller 140 mg en gang dagligt), hensyntagen til eventuelle mutationer, bivirkninger ved tidligere behandling, og sekundær sygdom. Skift af lægemiddel er at foretrække frem for øget dosis af imatinib.
Anden linje (efter imatinib)	Patienter med behandlingssvigt	Dasatinib, nilotinib, bosutinib (500 mg en gang dagligt) Bestemmelse af HLA-vævstype hos patienter og slægtninge.
Tredje linje (efter to tyrosin kinase hæmmere)	Patienter med behandlingssvigt og/eller intolerance overfor to tyrosin kinase hæmmere	Alle øvrige tyrosin kinase hæmmere. Hvis det er muligt, anbefales stamcelletransplantation
Alle linjer	Patienter med T315I mutation	Ponatinib. Bestemmelse af HLA-type hos patienter og slægtninge. Overvej stamcelletransplantation.

* Ved stamcelletransplantation skal donoren have samme HLA vævstype som modtageren

Behandling i accelererende fase

Af tabel 5 fremgår behandlingsmuligheder ved CML i accelereret fase eller blastkrise.

Tabel 5.

Accelereret fase og blastkrise	Hvilke patienter?	Hvilken behandling?
Accelereret fase og blastkrise - nyligt diagnosticerede	Patienter der aldrig har været behandlet med en BCR-ABL hæmmer	<ul style="list-style-type: none"> • Imatinib (400 mg to gange dagligt), dasatinib (70 mg to gange dagligt) eller 140 mg (én gang dagligt) • Stamcelletransplantation til alle i blastkrise eller accelereret fase, som ikke har opnået optimalt respons • Kemoterapi kan være nødvendigt inden stamcelletransplantation
Accelereret fase og blastkrise - som progression fra kronisk fase	Patienter, der tidligere har været behandlet med en BCR-ABL hæmmer, men hvor sygdommen er progredieret	<ul style="list-style-type: none"> • Alle tyrosin kinase hæmmere, der ikke har været anvendt inden progression (ponatinib i tilfælde af T315I mutation), med/uden samtidig kemoterapi, eventuelt efterfulgt af stamcelletransplantation • Allogen stamcelletransplantation anbefales ikke i ukontrolleret resistent blastkrise. Her kan kemoterapi og/eller palliativ behandling være mere egnet.

Afbrydelse af behandling

The European LeukemiaNet (ELN) anbefaler, at patienter med CML, der responderer optimalt på behandlingen, fortsætter med den ordinerede dosis på ubestemt tid. Der foregår for tiden flere videnskabelige forsøg, der prøver at afklare, om og hvordan patienter i nogle tilfælde kan afbryde behandling. Dette betegnes behandlingsfri remission. Der er endnu ikke videnskabeligt grundlag for at anbefale patienter at afbryde behandlingen. Som noget nyt afprøves imatinib som "on and off-behandling", hvilket vil sige, at perioder med behandling erstattes af behandlingsfri perioder.

Ophør af behandlingen kan i enkelte tilfælde overvejes hos patienter, hvis specielle omstændigheder taler herfor. Ophør af behandlingen er af særlig betydning for kvinder, der ønsker at få børn, da behandling med tyrosin kinase hæmmere frarådes under graviditet på grund af risiko for fosterskade.

Bivirkningsprofil

Lægemidler har forskellig bivirkningsprofil. Dette gælder også tyrosin kinase hæmmere. Lægen vil tage højde for dette ved valg af behandling, ligesom lægen vil vurdere patientens CML sygdom og generelle helbredstilstand.

Bivirkninger ved tyrosin kinase hæmmere kan inddeles i tre grupper:

1. Den første gruppe omfatter væsentlige bivirkninger, som typisk forekommer i den første fase af behandlingen. Disse bivirkninger gør, at man måske er nødt til at afbryde behandlingen eller reducere dosis midlertidig. Én ud af ti patienter er nødt til at afbryde behandlingen permanent.
2. Den anden gruppe omfatter mindre bivirkninger, som forekommer tidligt i behandlingsforløbet - og ikke nødvendigvis forsvinder igen. Disse bivirkninger kan forringe livskvaliteten og kan være årsag til at patienterne ikke tager medicinen som ordineret, hvilket er den væsentligste årsag til behandlingssvigt. Mange af bivirkningerne er

almindeligt forekommende ved alle tyrosin kinase hæmmere, men med forskel i hyppighed og sværhedsgrad. Det kan således være en fordel for nogle at skifte fra én tyrosin kinase hæmmer til en anden.

3. Den tredje gruppe omfatter komplikationer, der opstår sent i forløbet, og som på længere sigt kan påvirke hjerte og blodkar, vejtrækning samt organer som lever og bugspytkirtel, samt immunforsvar og stofskifte.

Alle tyrosin kinase hæmmere kan påvirke hjertet og skal anvendes med forsigtighed hos patienter med dårligt hjerte. Du bør derfor informere lægen, hvis du tidligere har haft hjerteproblemer.

Behandling med nilotinib kan medføre sygdomme i blodkar, mens dasatinib kan påvirke lunger- og lungehinder. Da ELN-anbefalingerne udkom i 2013, var der kun begrænset viden om bivirkninger ved bosutinib- og ponatinib behandling. Bivirkninger på længere sigt samt forekomst af komplikationer er endnu ikke fuldt ud belyst. Alle patienter bør derfor følges kontinuerligt under behandlingen.

Vær en aktiv patient

Overvejelser og gode råd

Anbefalingerne fra The European LeukemiaNet kan ikke erstatte lægens anbefalinger, men er et supplement til bedre forståelse af CML behandling.

1. **Kend dine behandlingsmål.** Skriv noter om behandlingsforløb og undersøgelser.
2. **Spring ikke dine regelmæssige kontroller over.** CML er en livstruende sygdom, hvis den ikke er under kontrol.
3. **Forekomst af bivirkninger?** Skriv eventuelle bivirkninger ned og fortæl lægen om dem ved næste konsultation. Lægen kan hjælpe dig med at håndtere bivirkningerne.
4. **Deltag i kliniske studier.** Det er ikke blot en fordel for dig, men også for fremtidige CML patienter.
5. **Behandlingen skal have tid til at virke.** Et eventuelt skift til ny behandling skal baseres på solide videnskabelige data. Hvis testresultaterne giver et uklart billede af din situation, kan det være fornuftigt at blive undersøgt igen.
6. **Et lægemiddel virker kun, hvis man tager det.** Vær sikker på at du tager medicinen, som ordineret. Der er videnskabelig dokumentation for, at behandlingen svækkes, hvis man ikke tager medicinen som foreskrevet. Ved bekymringer er det vigtigt at tale med lægen, hvis du overvejer at ophøre eller springe en behandling over.
7. **Få støtte og del erfaringerne.** Få kontakt til andre, der lever med CML og med støttegrupper for CML patienter. Der er støttegrupper for CML patienter i mere end 70 lande. Du kan se en liste med støttegrupper verden over via websitet for CML Advocates Network: www.cmladvocates.net/members
8. **Fortæl familie og venner, hvordan de kan hjælpe.** Overvej at tage et familiemedlem eller en ven med, når du skal til undersøgelse. Det kan være en hjælp i forhold til at huske lægens budskaber. Husk – du behøver ikke være alene om din sygdom.

Overvejer du en CML patientstøttegruppe?

Patientstøttegrupper kan hjælpe dig med at komme i kontakt med andre, der har CML, lære mere om sygdommen, udveksle erfaringer eller til at få kontakt til en erfaren læge med henblik på en ny vurdering (second opinion). Gennem CML Advocates Network gruppeoversigt kan du se, om der er en støttegruppe, hvor du bor:

www.cmladvocates.net/members

Efterskrift

Anbefalingerne fra The European LeukemiaNet er et referat fra CML Advocates Network og baseret på artiklen European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Den blev publiceret i det medicinske tidsskrift Blood i 2013 (Baccarani M, et al: Blood, 2013; Vol. 122: 872-84).

Ansvar for det redaktionelle indhold påhviler CML Advocates Network (www.cmladvocates.net/), Leukemia Patient Advocates Foundation, Münzgraben 6, 3000 Bern, Schweiz. Projektledelse, oversættelse og tryk finansieres gennem en fri uddannelsesfond fra Bristol-Myers Squibb til the CML Advocates Network.

Version: 19 Sep 2014 (v3.4/2014)

Oversættelsen af de internationale guidelines (anviste retningslinjer) er tilpasset danske protokoller og standarder i behandling for CML.