Region Stockholm

16

Yttrande över remiss – Reviderat nationellt vårdprogram för kronisk lymfatisk leukemi från RCC i samverkan

VKN 2021-0194

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd
Hälso- och sjukvårdsförvaltningen
Canceruppföljning och kvalitetsregister
Ralf Segersvärd

TJÄNSTEUTLÅTANDE
2021-11-03

VKN 2021-0194

Vårdens
kunskapsstyrningsnämnd

Yttrande över remiss – Reviderat nationellt vårdprogram för kronisk lymfatisk leukemi från RCC i samverkan

Ärendebeskrivning

Regionala cancercentrum i samverkan har publicerat en remissversion av reviderat nationellt vårdprogram för kronisk lymfatisk leukemi.
Syftet med remissrundan är dels att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i vårdprogrammet eller vårdförloppet, dels att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av ändringarna och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom dem. Detta ärende utgör regionens remissvar till Regionala cancercentrum i samverkan.

Beslutsunderlag

Hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande
Remiss - Nationellt vårdprogram för kronisk lymfatisk leukemi.

Förslag till beslut

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd beslutar följande:

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd antar hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande som nämndens yttrande och överlämnar det till Regionala cancercentrum i samverkan.

Förvaltningens motivering till förslaget

Bakgrund
Regionala cancercentrum i samverkan tar fram nationella vårdprogram och/eller standardiserade vårdförlopp inom cancervården med hjälp av nationella arbetsgrupper som består av professionsrepresentanter utsedda av regionerna. Till arbetsgruppen knyts dels patient- och närståendeföreträdare som ska bidra till att vårdprogrammens innehåll möter deras behov under hela vårdkedjan, dels de experter som behövs för att representera samtliga kompetenser engagerade i patienternas vårdflöden. Gruppen ska också

säkerställa att den Nationella Arbetsgruppen för Cancerläkemedel, som bland annat är rådgivande till rådet för Nya Terapier, ställer sig bakom skrivningar kring nya läkemedel.

De nationella vårdprogrammen och standardiserade vårdförloppen syftar till att bidra till en jämlik och god vård till alla patienter, oavsett bostadsort, kön och socioekonomisk status. Vårdprogrammen ska bygga på bästa medicinska kunskap och ge rekommendationer om utredning, behandling, omvårdnad, rehabilitering samt uppföljning av patienter. De standardiserade vårdförloppen syftar till att alla som utreds för cancermisstanke ska uppleva en välorganiserad, helhetsorienterad professionell vård utan onödig väntetid oavsett var i landet patienten söker vård. De nationella arbetsgrupperna ser över vårdprogram och vårdförlopp årligen och beslutar huruvida dessa behöver revideras. Nya och reviderade vårdprogram och förlopp har fyra fasta remissutskick årligen.

Vårdprogrammens och vårdförloppens rekommendationer baseras på medicinsk evidens snarare än regionernas tillgängliga resurser.
Eftersom behoven åligger varje region att prioritera och resurssätta, ska regionerna inkomma med synpunkter på organisatoriska och ekonomiska konsekvenser, till exempel om det finns ekonomiska möjligheter att erbjuda den vård som rekommenderas. Regionerna kan besluta om regionala tillämpningar av de nationella vårdprogrammen som anger eventuella avvikelser från rekommendationerna.

Aktuell sjukdomsgrupp
I Sverige insjuknar mellan 550-600 personer per år, varav i region Stockholm 100-150. Medianåldern vid diagnos är 72 år, en fjärdedel är under 65 år. Majoriteten av patienterna diagnostiseras i tidigt asymtomatiskt skede men där ett behandlingsbehov utvecklas hos cirka 2/3 av patienterna någon gång under sjukdomsförloppet. I Stockholm är uppskattningsvis omkring 60 patienter årligen aktuella för primärbehandling respektive 80 patienter för återfallsbehandling vilken består av kombinationsbehandling med cellgifter och immunterapi eller målriktad behandling med antikroppar. Således har immuno-genetiska förändringar utöver ålder och samsjuklighet stor inverkan på behandlingsval och prognos. Femårsöverlevnaden för patienter yngre än 65 år är 93 % medan den för gruppen 65 år och äldre är 80 %.

Överväganden
Generellt
Det reviderade vårdprogrammet innebär relativ små förändringar gentemot tidigare version från november 2020 och motsvarar det aktuella omhändertagandet av patientgruppen i region Stockholm.

Utöver ny läkemedelsbehandling, rekommenderas vid tecken till progress eller suboptimal respons under pågående målriktad behandling, att mutationsanalys av specifika målgener kan vara av värde.
Hur många patienter som är aktuella för sådan analys per år är oklart.

Läkemedel
De behandlingsrekommendationer som är nya innefattar perorala läkemedel, har bedömts kostnadseffektiva av Tand- och läkemedelsförmånsverket och omfattas därmed av läkemedelsförmånerna.

Ekonomiska konsekvenser
De ekonomiska konsekvenserna kan inte tydligt bedömas. Konsekvens-analyserna saknar hälsoekonomiskt underlag. Förändringar av läkemedelskostnader ingår i regionens regelbundna prognosarbete och ingår i ordinarie budgetprocess. En ökning av tablettbehandling istället för intravenös terapi innebär ett minskat behov av dagvård och sjukresor.

Konsekvenser för patientsäkerhet
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på patientsäkerheten.

Konsekvenser för jämlik och jämställd vård
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter för jämlik och jämställd vård.

Miljökonsekvenser
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter få för miljön.

Administrativa konsekvenser
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter för administration hos vårdgivarna.

Magnus Thyberg
Avdelningschef

Lena Sharp
Avdelningschef

Beslutet ska skickas till
RCC i samverkan

Godkänd av Magnus Thyberg, 2021-11-03

Remissrunda – Nationellt vårdprogram för kronisk lymfatisk leukemi

Den nationella vårdprogramgruppen för kronisk lymfatisk leukemi har reviderat det nationella vårdprogrammet. RCC är medvetna om att arbetssituationen under covid-19-pandemin är ansträngd för de personer som ska bedöma remissversionen. Vi bedömer att det ändå är angeläget att fortsätta att hålla vårdprogrammen uppdaterade och relevanta. Vi emotser tacksamt synpunkter på innehållet.

Ange vem som står bakom svaret, t.ex.

- regionens formella remissvar
- en klinik
- en förening
- en enskild, sakkunnig person.

Remissvar skickas **senast 15 november 2021**

Skicka svaret till *Malin Bergman* malin.bergman@sll.se

Syftet med remissrundan är följande

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

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

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

På vårdprogramgruppens vägnar,

Maria Strandberg

Ordförande, vårdprogramgruppen för kronisk lymfatisk leukemi

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

Konsekvensbeskrivning – nationellt vårdprogram KLL

Denna nationella konsekvensbeskrivning kan användas som underlag för regionala konsekvensbeskrivningar i samband med remissrundan. Respektive region ansvarar för regional komplettering.

Incidens och prevalens Incidens: 550 - 600 patienter / år Prevalens av KLL är ca 6 000 patienter.
Antal patienter aktuella för behandling och uppföljning Ca 300 patienter är årligen aktuella för primärbehandling, dvs med läkemedel. Recidivbehandling är till största majoriteten läkemedel, en liten andel palliativ behandling. Uppskattningsvis får ca 400 personer årligen recidivbehandling.
Huvudsakliga förändringar Kombination av tidsbegränsad VO i primärbehandlingen är nu även ett behandlingsalternativ till yngre än 65 år med samsjuklighet samt till patienter över 65 år med IGHV-mutation utan del(17p)/TP53-mutation. Akalabrutinib och venetoclax rekommenderas som terapival vid del (17p)/TP53-mutation.
Förändringar av verksamhet och organisation Verksamhet och organisation kommer att förändras om aktuella läkemedelsrekommendationer i vårdprogrammet genomförs. Vid positiva rekommendationer av nya behandlingar, efter hälsoekonomisk utvärdering, förväntas en betydande ökning av tablettbehandling, vilket innebär en minskad belastning av landets dagvårdsenheter och färre sjukresor som följd.
Centralisering och decentralisering Nej.
Ökade kostnader Kan inte värderas
Resursbesparande åtgärder Med mål- och mer precisionsinriktade behandlingsstrategier förväntas mer kostnadseffektiva behandlingar
Etiska aspekter

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

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Nationellt vårdprogram

2021-09-15 Version: Remissversion

Remissversion

Innehållsförteckning

Kapitel 1 ..... **5**
Sammanfattning **5**

Kapitel 2 ..... **7**
Inledning **7**
2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde 7
2.2 Förändringar jämfört med tidigare version 7
2.3 Standardiserat vårdförlopp 8
2.4 Lagstöd 8
2.5 Evidensgradering 9

Kapitel 3 ..... **10**
Mål med vårdprogrammet **10**

Kapitel 4 ..... **11**
Bakgrund och orsaker **11**
4.1 Epidemiologi 11
4.2 Naturalhistoria 11
4.3 Etiologi och ärftlighet 15

Kapitel 5 ..... **16**
Primär prevention **16**

Kapitel 6 ..... **17**
Symtom och tidig utredning **17**
6.1 Symtom och kliniska fynd 17
6.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp 17
6.3 Utredning av patienter sin inte uppfyller kriterierna för välgrundad misstanke 18

Kapitel 7 ..... **19**
Diagnostik **19**
7.1 Utredning 19
7.2 Differentialdiagnostik 19
7.3 Småcelligt lymfocytiskt lymfom (SLL) 20
7.4 Monoklonal B-cellslymfocytos (MBL) 20
7.5 Diagnosbesked 21

Kapitel 8 ..... **22**

Remissversion

Kategorisering av tumören **22**
8.1 Basal utredning 22
8.2 Kompletterande utredning inför behandling 22
8.3 Utredning vid misstanke om transformation 23
8.4 Prognostisering och prediktion 23
8.4.1 Stadieindelning enligt Rai och Binet 23
8.4.2 Prognostiska score och index 24
8.4.3 Blod- och serummarkörer 25
8.4.4 Genetiska avvikelser – FISH och gensekvensering 25
8.4.5 Immunogenetik – IGHV-mutationsstatus 26
8.4.6 Prognostiska markörer som kan vara av värde i vissa situationer, men som i första hand bör användas i kliniska studier 27

Kapitel 9 ..... **29**
Multidisciplinär konferens **29**

Kapitel 10 ..... **30**
Val av behandling **30**
10.1 Första linjens behandling 31
10.1.1 KLL utan del(17p)/*TP53*-mutation 31
10.1.2 KLL med del(17p)/*TP53*-mutation 32
10.2 Responsbedömning 33
10.2.1 Klinisk och radiologisk responsbedömning 33
10.2.2 Minimal residual disease (MRD) 33
10.3 Relaps/refraktär KLL-behandling vid målriktade terapier (Kemofri) (BTK/BCL2-hämmare) alternativt kemoimmunoterapi (CIT) 34
10.4 Allogen stamcellstransplantation 37
10.5 Splenektomi 37

Kapitel 11 ..... **38**
Understödjande vård **38**
11.1 Tumörlysprofylax 38
11.2 Blodprodukter 38
11.3 Infektionsprofylax 39
11.3.1 Herpesvirus 39
11.3.2 Pneumocystis jirovecii 39
11.3.3 Profylax mot oropharyngeal candidos 39
11.3.4 Profylax vid genomgången hepatit B 39
11.4 Vaccinationer 39
11.4.1 Influensa 40
11.4.2 Pneumokocker 40
11.4.3 SARS-CoV-2 40
11.4.4 Levande försvagade vaccin 40
11.4.5 Övriga vaccinationer 40
11.5 Tillväxtfaktorer 41
11.5.1 G-CSF 41
11.6 Sekundär immunglobulinbrist 41

Kapitel 12 ..... **42**
Komplikationer **42**

Remissversion

12.1 Sjukdomsrelaterade komplikationer ... 42
12.1.1 Immunologiskt betingade cytopenier ... 42
12.1.2 Transformation ... 43
12.1.3 HLH – hemofagocytisk lymfohistiocytos ... 44
12.2 Behandlingsrelaterade komplikationer ... 44
12.2.1 Sen neutropeni (LON) ... 44
12.2.2 Kardiovaskulära effekter av BTK-hämmare ... 44
12.2.3 Blödningsrubbning vid behandling med BTK-hämmare ... 45

Kapitel 13 ... 46
Omvårdnad och rehabilitering ... 46
13.1 Kontaktsjuksköterska ... 46
13.2 Min vårdplan ... 47
13.3 Aktiva överlämningar ... 47
13.4 Krisreaktion / psykologiska aspekter ... 47
13.5 Barn som närstående ... 48
13.6 Löpande cancerrehabilitering ... 48
13.6.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående ... 48
13.6.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering ... 48
13.7 Samhälleliga rättigheter ... 49
13.8 Infektioner ... 49
13.9 Fatigue och fysisk svaghet ... 50
13.10 Fysisk aktivitet ... 50
13.11 Illamående ... 51
13.12 Elimination ... 51
13.13 Hud ... 51
13.14 Sexualitet ... 52
13.15 Fertilitet ... 52

Kapitel 14 ... 53
Egenvård ... 53
14.1 Levnadsvanor ... 53
14.1.1 Tobak ... 53
14.1.2 Alkohol ... 54
14.1.3 Fysisk aktivitet ... 54
14.1.4 Matvanor ... 54
14.2 Vaccinationer ... 54
14.3 Nationella riktlinjer ... 54
14.4 Naturläkemedel ... 54
14.5 Kunskap och stöd ... 54

Kapitel 15 ... 56
Palliativ vård och insatser ... 56
15.1 Brytpunktssamtal ... 56
15.2 Närståendepenning ... 56

Remissversion

Kapitel 16 ..... **57**
Uppföljning **57**

Kapitel 17 ..... **58**
Underlag för nivåstrukturering **58**

Kapitel 18 ..... **59**
Kvalitetsregister **59**

Kapitel 19 ..... **60**
Kvalitetsindikatorer och målnivåer **60**
19.1 Kvalitetsindikatorer fastställda i samråd med Svensk Förening för Hematologi 60
19.2 Andra kvalitetsindikatorer 60

Kapitel 20 ..... **61**
Referenser **61**

Kapitel 21 ..... **75**
Vårdprogramgruppen **75**
21.1 Vårdprogramgruppens sammansättning 75
21.2 Vårdprogramgruppens medlemmar 75
21.3 Adjungerade författare 76
21.4 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen 76
21.5 Jäv och andra bindningar 76
21.6 Vårdprogrammets förankring 77

Bilaga 1 ..... **78**
Information till dig som har fått diagnosen kronisk lymfatisk leukemi **78**
Varierande förlopp 78
Påverkat immunförsvar 78
Oro och frågor 79
Vaccination 79

Bilaga 2 ..... **80**
Information till dig som behandlas för kronisk lymfatisk leukemi **80**
Behandling med Cytostatika 80
Andra behandlingar 80
Försämrat immunförsvar 81
Illamående 81
Andra biverkningar 81
Vaccination 82

Bilaga 3 ..... **83**
Behandlingsregimer vid KLL **83**

Remissversion

Immunokemoterapi 83
Målriktade terapier +/- antikropp 86
Referenser 89

Bilaga 4 90
Responsbedömning 90
Referenser 91

Bilaga 5 92
Svenska KLL-gruppens nationella biobank för behandlingskrävande patienter 92
Referenser 93

Bilaga 6 94
Definition av tumörlys-syndrom enligt Cairo-Bishop 94

Remissversion

KAPITEL 1

Sammanfattning

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är en hematologisk malignitet som har sitt ursprung i en klonal expansion av mogna B-lymfocyter. Varje år diagnostiseras cirka 550–600 personer i Sverige med KLL varav hälften av alla patienter är över 72 år (medianålder) när sjukdomen diagnostiseras.

Orsaken till KLL är okänd, men genetisk benägenhet spelar in och familjär anhopning ses i vissa fall. KLL uppdagas ofta i samband med insjuknande i, eller kontroll av, annan sjukdom och vid diagnos är cirka 85 % av patienterna inte behandlingskrävande. Över tid utvecklar dock cirka 2/3 av alla patienter behandlingsbehov, med medianålder 75 år vid behandlingsstart.

Sjukdomsförloppet varierar från stillsamt och symtomlöst till mer aggressivt med snabb progress och behov av behandling. Symtom och fynd vid KLL kan vara lymfocytos, anemi, trombocytopeni, förstoring av lymfkörtlar, mjälte och lever, trötthet, feber, viktnedgång samt infektionskänslighet. Svår anemi och trombocytopeni kan uppträda hastigt och då vara uttryck för en immunologisk reaktion som kräver särskild behandling.

Prognos och överlevnad är starkt kopplad till ålder, kön, samsjuklighet och behandlingsbehov. Kvinnor har en bättre prognos än män. Orsaken till detta är inte känd. Vidare har olika genetiska och immunogenetiska förändringar stor betydelse för prognos och behandlingsval.

För att få en bättre uppfattning om sjukdomens inverkan på livslängden anges ofta relativ överlevnad. Detta innebär överlevnad ställd i relation till normalbefolkningen i samma ålderskategori. Beroende på KLL-sjukdomens långsamma förlopp och relativt lång medianöverlevnad så ger de överlevnadsdata som kan tas ut från det svenska KLL-registret idag en bild av överlevnad efter primärbehandling och recidivbehandlingar baserade på kemoterapi eller kemoimmunoterapi. När långtidsdata efter införandet av målriktade behandlingar som påbörjades 2015 kan analyseras så är förhoppningen att överlevnaden kommer att ha förbättrats, särskilt hos de äldre åldersgrupperna.

Data baserade på alla patienter diagnostiserade 2007–2020 och inrapporterade till det svenska KLL-registret och till största delen behandlade med kemoterapi och kemoimmunoterapi har visat relativ 5-årsöverlevnad för patienter med KLL yngre än 65 år på 93 % medan den för gruppen 65 år och äldre var 80 % [].

Diagnostik av KLL bygger på morfologisk och flödescytometrisk undersökning av lymfocyter i blodet. Vid behandlingskrävande sjukdom bör genomföras riktade genetiska undersökningar med FISH och sekvensering, samt analys av s.k. IGHV-status. Dessa analyser ger prognostisk information och kan styra behandlingsval.

Patienter med symtomgivande sjukdom, vilket även inkluderar dem med infektionsproblematik och immunologiska komplikationer, bör handläggas vid en hematologisk, onkologisk eller internmedicinsk enhet (med hematologisk kompetens).

För behandling av KLL rekommenderas idag kemoimmunterapi eller s.k. målriktade behandlingar med B-cellsreceptorhämmare och BCL2-hämmare, antingen som monoterapi eller i kombination med CD20-antikroppar. Vid användande av kemoimmunterapi och BCL2-hämmare är målsättningen oftast att uppnå god och långvarig remission (normalisering av blodvärden och

Remissversion

förstorad lymfvävnad samt tillbakagång av allmänsymtom) medan vid behandling med B-cellsreceptorhämmare är målet i dagsläget oftast symtomfrihet och normaliserande av blodvärden men inte komplett remission.

Vid påvisad del(17p) eller *TP53*-mutation, rekommenderas behandling med B-cellsreceptorhämmare eller BCL2-hämmare eftersom kemoimmunoterapi inte är effektivt för dessa patienter. Vid omuterad IGHV hos tidigare obehandlad patient görs individuell bedömning om behandling med kemoimmunterapi eller venetoklax+ obinutuzumab. BTK-hämmare (ibrutinib och akalabrutinib) är godkända på denna indikation men inte TLV-godkända.

Vid recidiv- och relapsbehandling är oftast målriktade behandlingar (BCR-hämmare och BCL2-hämmare) förstahandsval. Eftersom behandlingsmöjligheterna ökat med införande av olika behandlingar med olika effekt och biverkningsspektra så är noggrann individuell bedömning inför både primärbehandling och relapsbehandling viktigt.

Behandling med kemoimmunterapi leder till nedsatt immunförsvar och risk för svåra infektioner. Hög beredskap måste finnas för att omhänderta sådana komplikationer. Behandling bör därför endast ges av enheter med sådan kapacitet. Även behandling med målriktade terapier ger en påverkan på immunförsvaret med ökad risk för infektioner men med annat spektrum än för kemoimmunoterapi.

Med dagens terapier så är sjukdomsspecifik behandling oftast möjlig även till äldre och sköra patienter. Om sjukdomsspecifik behandling inte är möjlig bör palliativ vård ges innefattande allmän symtomlindring, infektionsbehandling, blodtransfusioner och psykosocialt stöd. Inför övergång till palliativ vård i livets slutskede bör brytpunktssamtal erbjudas patient och närstående.

Vid misstanke om KLL finns ett standardiserat vårdförlopp (SVF) att följa.

Samtliga patienter med KLL ska anmälas i det nationella kvalitetsregistret för KLL. Patienter som får vård i livets slutskede bör även registreras i det svenska palliativregistret. Samtliga patienter med KLL oavsett behandlingsbehov, bör erbjudas en namngiven kontaktsjuksköterska. En skriftlig individuell vårdplan ska upprättas.

Vårdgivarna bör skapa förutsättningar för patienter att, oavsett bostadsort, delta i kliniska läkemedelsprövningar samt patientnära vårdforskning. Information om pågående relevanta kliniska studier ska därför ges av vårdgivaren när patienten står inför en behandling.

Svenska KLL-gruppen har tidigare rekommenderat att leukemiceller insamlas och nedfryses i den nationella biobanken. För närvarande är nationella biobanken stängd för insamling av nya prover (insamling har gjorts av leukemiceller vid start av första linjens behandling, vid konstaterad sjukdomsprogress samt vid start av andra linjens behandling).

För patienter med KLL finns både lokala föreningar och nationella patientorganisationer. Den ideellt arbetande och rikstäckande patientorganisation Blodcancerförbundet genomför informationsinsatser, arrangerar seminarier och träffar för patienter, närstående och personal inom hematologi.

Remissversion

KAPITEL 2

Inledning

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Vårdprogrammet gäller för alla patienter med KLL.

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgruppen och fastställt av Regionala cancercentrum i samverkan ÅÅÅÅ-MM-DD. Beslut om implementering tas i respektive region i enlighet med överenskomna rutiner. Stödjande Regionalt cancercentrum är Regionalt cancercentrum Stockholm Gotland.

Datum	Beskrivning av förändring
2016-06-09	Version 1.0 fastställd av RCC i samverkan
2018-02-06	Version 2.0 fastställd av RCC i samverkan
2018-11-20	Version 3.0 fastställd av RCC i samverkan
2019-08-26	Version 4.0 fastställd av RCC i samverkan
2020-11-24	Version 5.0 fastställd av RCC i samverkan

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

2.2 Förändringar jämfört med tidigare version

Nytt i denna version är:

- Kap 8.4.4, vid behandling med BTK-hämmare och tecken till progress eller suboptimal respons under pågående behandling, kan analys med NGS av mutationer i generna för BTK och PLC-gamma-2 vara av värde.
  På motsvarande sätt, vid behandling med BCL2-hämmare och tecken till progress eller suboptimal respons under pågående behandling, kan analys med NGS av mutationer i BCL2 genen vara av värde.
- I kap 10.1.1 rekommenderas venetoclax i kombination obinutuzimab som ett behandlingsalternativ till patienter yngre är 65 år med samsjuklighet samt majoriteten av patienter över 65 år, även med muterad IGHV-gen och utan del (17p)/*TP53*-mutation.
- I kap 10.1.2 rekommenderas nu förutom ibrutinib även akalabrutinib och venetoclax som terapival till patienter som ska ges aktiv behandling vid del(17p)/*TP-53*-mutation.
- I kap 10.3 har införts terapiöversikt vid relaps/refraktär KLL-behandling vid tidigare behandlingslinje med kemofri respektive kemoimmunoterapi.
- I kap 11.4.3 har införts rekommendation för SARS-CoV-2 vaccinering, som helst bör göras innan behandlingsstart eller i remission. Sämre vaccinationssvar under eller efter

Remissversion

behandling med BTK- och BCL-2 hämmare samt mest uttalat efter behandling med CD-20-antikropp.

- I kap 12.2.2 beskrivs kardiovaskulära effekter av BTK-hämmare.
- I kap 12.2.3 beskrivs blödningsrubbningar som kan uppkomma vid behandling med BTK-hämmare.
- Kap 13 ”Omvårdnad och rehabilitering” och kap 14 ”Egenvård” har omarbetats för att kunna användas bättre vid den personcentrerade vården med individuell vårdplan.
- I bilaga 3 med behandlingsregimer har länk till nationella regimbiblioteket tillagts.
- I övrigt revidering av samtliga kapitel samt referenslista och bilagor.

2.3 Standardiserat vårdförlopp

KLL ingår i ett standardiserat vårdförlopp tillsammans med lymfom. Det finns ingen konflikt mellan innehållet i vårdprogrammet och det standardiserade vårdförloppet. Vårdförloppet beskriver vad som ska göras medan vårdprogrammet utvecklar hur, samt vilken evidensgrund som finns för åtgärderna i det standardiserade vårdförloppet.

Det standardiserade vårdförloppet finns delvis integrerat med texten i vårdprogrammet men kan också läsas i sin helhet på RCC:s webbplats.

2.4 Lagstöd

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

Patientlagen (2014:821) anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bl.a. diagnosen, möjliga alternativ av vård och rätt till ny medicinsk bedömning så kallad second opinion, risk för biverkningar och förväntade väntetider samt information om möjligheten att själv välja mellan likvärdiga behandlingar (3 kap 1–2 § patientlagen). Vårdgivaren ska enligt samma lag erbjuda fast vårdkontakt samt information om möjlighet till ny medicinsk bedömning, även inom annan region. Vårdgivaren ska också informera om möjligheten att välja vårdgivare i hela landet inom allmän och specialiserad öppenvård. Enligt det s.k. **patientrörlighetsdirektivet** ska vårdgivaren också informera om patientens rättighet att inom hela EU/EES välja och få ersättning för sådan vård som motsvarar vad som skulle kunna erbjudas i Sverige. Praktisk information om detta, t.ex. hur och när ersättning betalas ut, finns hos Försäkringskassan.

Enligt **vårdgarantin** (2010:349) har vårdgivaren en skyldighet att erbjuda patienter kontakt samt åtgärder inom vissa tider. De standardiserade vårdförlopp som RCC har tagit fram och som regionerna har beslutat att följa anger kortare väntetider som dock inte är en del av vårdgarantin.

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

Remissversion

2.5 Evidensgradering

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

GRADE innebär att styrkan i rekommendationerna graderas enligt följande:

- Starkt vetenskapligt underlag (++++)
  Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)
  Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Begränsat vetenskapligt underlag (++)
  Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)
  När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studie har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Läs mer om systemet här:
http://www.sbu.se/upload/ebm/metodbok/SBUsHandbok_Kapitel10.pdf

Remissversion

KAPITEL 3

Mål med vårdprogrammet

Målsättningen är att vårdprogrammet ska definiera utredning, standardbehandling, omvårdnad och rehabilitering av patienter med KLL.

Syftet är att bidra till en nationellt likvärdig behandling av KLL-patienter och att successivt förbättra behandlingsresultat, överlevnad och livskvalitet.

Det svenska KLL-registret ger oss möjlighet att utvärdera såväl behandlingsresultat som följsamhet till detta vårdprogram.

Vårdprogrammet riktar sig i första hand till vårdpersonal som handlägger KLL-patienter. För patienterna finns bilagor med riktad information.

Remissversion

KAPITEL 4

Bakgrund och orsaker

4.1 Epidemiologi

Incidensen av KLL har varit väsentligen stabil under större delen av 2000-talet, men med en ökning under senare tid (fr.o.m. 2014), vilket åtminstone till viss del sannolikt har sin bakgrund i förbättrad rapportering från regionerna. Incidensen är f.n. cirka 550–600 nydiagnostiserade KLL-fall per år och i det svenska KLL-registret fanns i mars 2021 inkluderat totalt 7679 fall diagnostiserade mellan 2007–2020, men p.g.a. eftersläpning är rapporteringen för 2019 och 2020 ännu ej komplett. Risk för underrapportering finns fortfarande då en del asymtomatiska patienter inte får sin diagnos fastställd. Incidensen av sjukdomen ökar kraftigt med ålder. Eftersom överlevnaden för KLL-patienter förbättrats över tid så har prevalensen av KLL ökat successivt och idag lever cirka 6000 personer med sjukdomen i Sverige [2].

Medianåldern vid diagnos för patienter rapporterade till det svenska KLL-registret är 72 år. Tjugofem procent av patienterna är under 65 år och en tiondel av patienterna är under 55 år vid diagnos. Sjukdomen är vanligare hos män än hos kvinnor med ett förhållande 1,6:1.

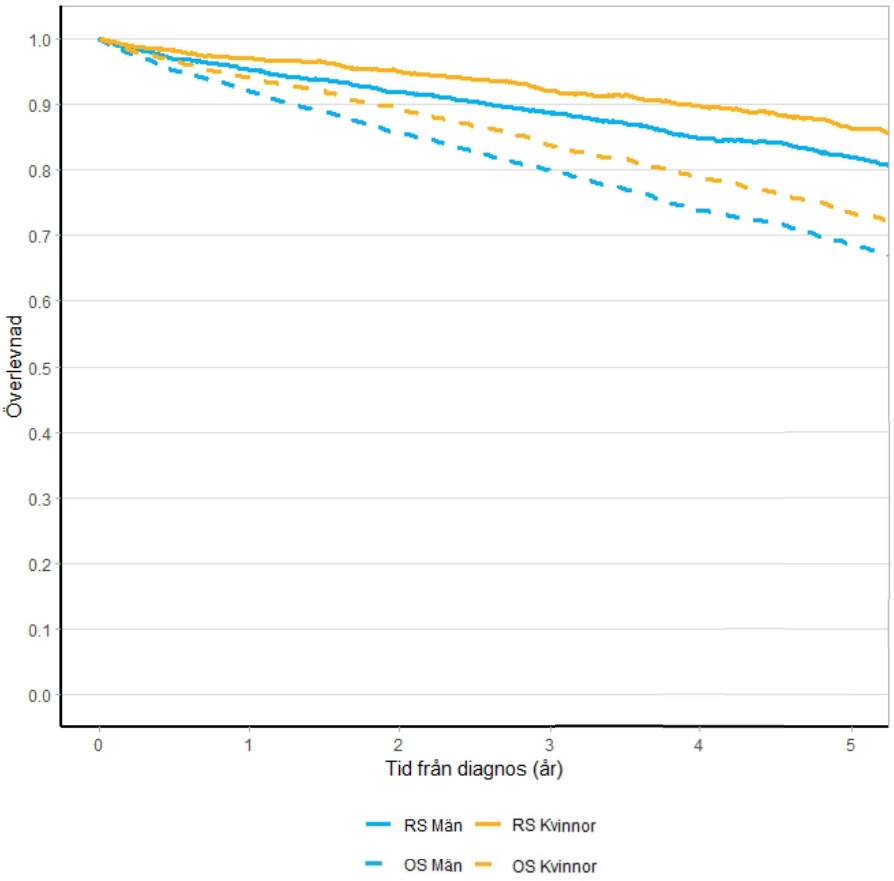
4.2 Naturalhistoria

Data från det svenska KLL-registret visar att majoriteten av patienterna diagnostiseras i tidigt asymtomatiskt stadium. Endast cirka 15 % av patienterna har behov av behandling vid diagnos medan cirka 2/3 utvecklar behandlingsbehov någon gång under sjukdomsförloppet. Hos patienter utan behandlingsbehov är cirka 80 % i full daglig aktivitet vid diagnos. Hos dem där behandlingsbehov föreligger rapporteras 40 % vara i full daglig aktivitet. Endast en liten andel av patienterna (cirka 2 %) rapporterades vara helt eller >50 % sängliggande vid diagnos.

Överlevnadsdata nedan är hämtade ur KLL-registret och anges med både den observerade överlevnaden (OS) och den relativa överlevnaden (RS) där den senare innebär överlevnaden ställd i relation till normalbefolkningen i samma ålderskategori. Överlevnad är starkt kopplad till ålder, kön och behandlingsbehov. Orsaken till den bättre prognosen för kvinnor är inte känd.

Remissversion

Figur 1. Observerad (OS) och relativ (RS) överlevnad efter diagnos, uppdelad på kön.

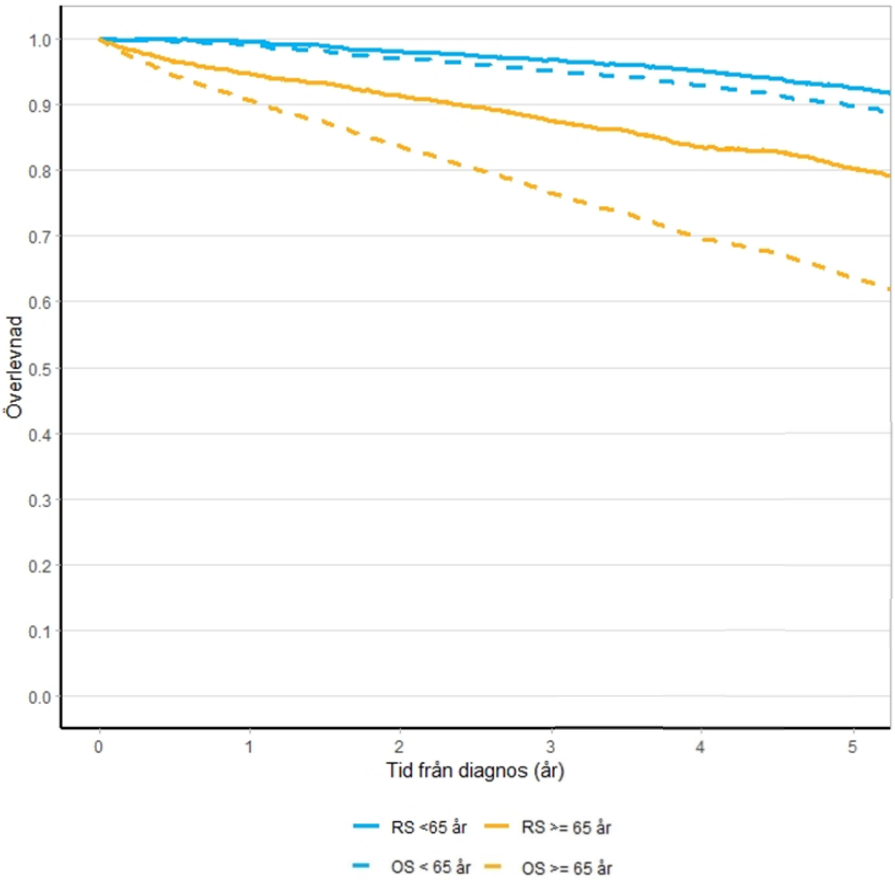


Tabell 1. Observerad (OS) och relativ (RS) överlevnad uppdelad på kön.

	Observerad 3-årsöverlevnad % (95 % KI)	Observerad 5-årsöverlevnad % (95 % KI)	Antal	Antal avlidna inom 3 år	Antal i risk efter 3 år	Antal avlidna inom 5 år	Antal i risk efter 5 år
Man	79,9 (78,7–81,1)	68,8 (67,4–70,3)	4772	886	3083	1268	2070
Kvinna	83,8 (82,4–85,2)	73,4 (71,6–75,2)	2905	435	1999	655	1379
	Relativ 3-årsöverlevnad % (95 % KI)	**Relativ 5-årsöverlevnad % (95 % KI)**	**Antal**	**Antal avlidna inom 3 år**	**Antal i risk efter 3 år**	**Antal avlidna inom 5 år**	**Antal i risk efter 5 år**
Man	88,7 (87,4–90)	82,0 (80,3–83,8)	4772	886	3083	1268	2070
Kvinna	92,1 (90,5–93,6)	86,4 (84,3–88,5)	2905	435	1999	655	1379

Remiss-kon

Figur 2. Observerad (OS) och relativ (RS) överlevnad uppdelad på ålder vid diagnos.

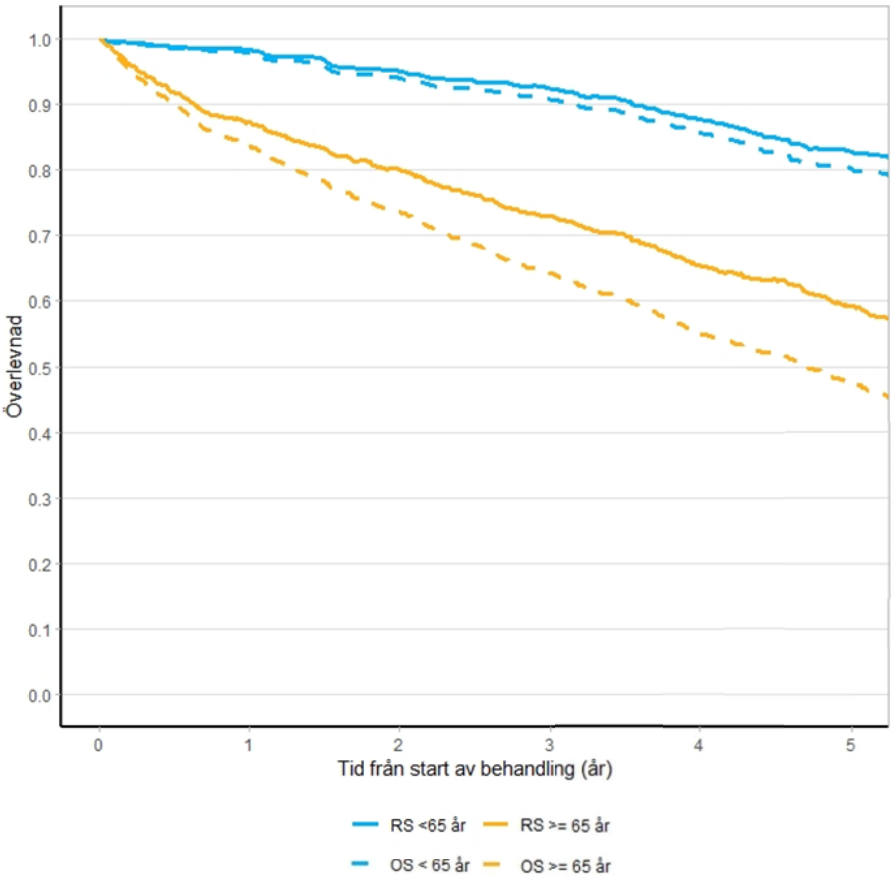


Tabell 2. Observerad (OS) och relativ (RS) 5-årsöverlevnad uppdelad på ålder vid diagnos.

	Observerad 3-årsöverlevnad % (95 % KI)	Observerad *5-årsö*verlevnad % (95 % KI)	Antal	Antal avlidna inom 3 år	Antal i risk efter 3 år	Antal avlidna inom 5 år	Antal i risk efter 5 år
<65 år	95,2 (94,2–96,2)	89,8 (88,3–91,3)	1975	87	1570	166	1194
>= 65 år	76,6 (75,4–77,7)	63,7 (62,3–65,1)	5702	1234	3512	1757	2255
	Relativ 3-årsöverlevnad % (95 % KI)	**Relativ 5-årsöverlevnad % (95 % KI)**	**Antal**	**Antal avlidna inom 3 år**	**Antal i risk efter 3 år**	**Antal avlidna inom 5 år**	**Antal i risk efter 5 år**
<65 år	96,8 (95,8–97,8)	92,6 (91,1–94,1)	1975	87	1570	166	1194
>= 65 år	87,5 (86,2–88,8)	80,3 (78,5–82,0)	5702	1234	3512	1757	2255

Remiss-version

Figur 3. Observerad (OS) och relativ (RS) överlevnad uppdelad på ålder vid start av behandling.



Tabell 3. Observerad (OS) och relativ (RS) överlevnad uppdelad på ålder vid start av behandling.

	Observerad 3-årsöverlevnad % (95 % KI)	Observerad 5-årsöverlevnad % (95 % KI)	Antal	Antal avlidna inom 3 år	Antal i risk efter 3 år	Antal avlidna inom 5 år	Antal i risk efter 5 år
<65 år	90,9 (88,4–93,4)	80,4 (76,9–84,1)	516	46	443	93	331
>= 65 år	64,3 (61,8–66,9)	47,7 (45,0–50,5)	1405	492	841	688	478
	Relativ 3-årsöverlevnad % (95 % KI)	**Relativ 5-årsöverlevnad % (95 % KI)**	**Antal**	**Antal avlidna inom 3 år**	**Antal i risk efter 3 år**	**Antal avlidna inom 5 år**	**Antal i risk efter 5 år**
<65 år	92,4 (89,9–95,0)	82,9 (79,3–86,7)	516	46	443	93	331
>= 65 år	72,9 (70,1–75,8)	59,3 (55,9–62,8)	1405	492	841	688	478

Remiss-version

4.3 Etiologi och ärftlighet

Etiologin till KLL-sjukdomen är okänd. Sjukdomen är inte ärftlig men en familjär anhopning förekommer och sannolikt spelar genetisk predisposition relativt stor
stor roll [3]. Hos cirka 5 % av alla patienter med KLL finns en eller flera släktingar med KLL eller annan lymfomsjukdom. Risken att få KLL hos förstagradssläktingar är cirka sju gånger högre än hos normalbefolkningen men den absoluta risken är ändå låg eftersom sjukdomen är ovanlig [4, 5]. Detta, samt det faktum att tidig behandling innan indikation föreligger inte påverkar sjukdomsförloppet, gör att screening av släktingar till patienter med KLL inte rekommenderas. Klinisk bild eller sjukdomsförlopp skiljer sig inte mellan sporadiska fall och de med familjär anhopning.

Viss riskökning för KLL har setts efter exponering för till exempel strålning, metaller, petroleumprodukter, konstgödsel och bekämpningsmedel. Den riskökning som setts i studier har dock varit låg och svår att reproducera i andra studier [4, 6, 7].

Remissversion

KAPITEL 5

Primär prevention

Rekommendation om primärpreventiva åtgärder kan inte ges då orsaken till sjukdomen är en kombination av genetisk predisposition och exponering för faktorer i omgivningen. Inverkan av exempelvis exogena faktorer går ej att uppskatta hos varje enskild person [4]. Det är därför ytterst svårt att ge förebyggande råd. Som nämnts ovan finns ingen indikation för vare sig allmän eller riktad screening för KLL-sjukdomen.

Remissversion

KAPITEL 6

Symtom och tidig utredning

6.1 Symtom och kliniska fynd

KLL är en i de flesta fall indolent sjukdom med smygande symtomdebut över tid. I en del fall kan debutsymtomen vara mer akuta, och orsakas då ofta av komplikationer till grundsjukdomen. Exempel på detta kan vara uttalad anemi på grund av autoimmun hemolys, blödningar på grund av autoimmun trombocytopeni och infektioner till följd av immundefekt.

Ökad mängd provtagningar och undersökningar inom sjukvården har lett till att allt fler KLL-patienter remitteras och diagnostiseras på grund av avvikande blodvärden – i första hand lymfocytos – utan att ha några symtom av sin sjukdom.

I dessa fall väcks misstanken om KLL av att patienten vid differentialräkning av blod har lymfocytos med morfologiskt mogna lymfocyter. Vid KLL är lymfocytos med klonala B-lymfocyter $\geq 5x10^9$/L ett av diagnoskriterierna (se nedan).

Misstanke om KLL medför utredning enligt SVF lymfom och KLL (i vilken ingångsgränsen för välgrundad misstanke är lymfocyter över $10x10^9$/L).

KLL är en diagnos som bör misstänkas vid lymfocytos ($\geq 5x10^9$/L), speciellt i kombination med symtom eller undersökningsfynd enligt nedan:

- Anemisymtom – vid KLL orsakat av märgsvikt och/eller autoimmun hemolys. Oftast normokrom, normocytär anemi.
- Blödningssymtom på grund av trombocytopeni orsakad av märgsvikt och/eller autoimmunitet.
- Förstorad mjälte. Trycksymtom från mjälten.
- Förstorade lymfkörtlar. Ofta lymfadenopati på flera lokaler med mjuka, oömma och fritt rörliga lymfkörtlar.
- Infektioner. Oftast pneumonier och sinuiter orsakade av kapslade bakterier.
- Allmänsymtom
  – ofrivillig viktminskning, ≥10 % av kroppsvikten på 6 månader
  – uttalad trötthet (WHO performance status >2)
  – feber >38,0°C i mer än 2 veckor utan påvisbar infektion
  – påtaglig nattsvett.

6.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp

Kronisk lymfatisk leukemi, KLL - RCC Kunskapsbanken (cancercentrum.se)

Remissversion

6.3 Utredning av patienter sin inte uppfyller kriterierna för välgrundad misstanke

För patienter som inte uppfyller kriterier för välgrundad misstanke enligt SVF, dvs lymfocyter över $10x10^9$/L, men där den samlade kliniska bilden trots det inger hög misstanke om KLL, se faktaruta under 6.1, rekommenderas utredning enligt de riktlinjer som ges i dessa Nationella riktlinjer, se vidare kapitel 7 i detta vårdprogram.

Remissversion

KAPITEL 7

Diagnostik

7.1 Utredning

Diagnosen KLL kan oftast ställas med enkla medel varvid följande krävs för diagnos (samtliga punkter bör uppfyllas) [8].

- Lymfocytos i blod med **klonala** B-lymfocyter ≥5x10^9/L
- Flödescytometri på blod med följande typiska fenotyp:
  CD5+, CD19+, CD23+, CD200+, CD10- samt svagt uttryck av CD20 och CD22 (alternativt CD79b). Leukemicellsklonen uttrycker antingen kappa- eller lambdakedjor på ytan och detta uttryck är svagt
- Morfologisk bild i blod med övervägande små, mogna lymfocyter. Viss tillblandning kan ses av större, mer aktiverade lymfocyter eller prolymfocyter. Överstiger andelen prolymfocyter 55 % bör diagnosen B-cell prolymfocytleukemi övervägas.

Ovanstående undersökningar utförs i första hand på blod men kan utföras på benmärg. Benmärgsundersökning är indicerad vid cytopeni av oklar genes och inför behandlingsstart – det senare för att värdera orsak till cytopenier, bedöma märginfiltration och som utgångspunkt för eventuellt behandlingsutvärdering (till exempel har patienter behandlade med FCR ökad risk för sekundär myelodysplasi).

Observera att det är nivån av klonala B-celler med KLL-fenotyp som ska vara ≥5x10^9/L – inte totalmängden lymfocyter.

Vid flödescytometrisk diagnostik av KLL ska CD5, CD19, CD20, CD23, kappa och lambda ingå i analysen. Det är också rekommenderat att CD10, CD43, CD79b, CD81 och CD200 ingår. Analys av CD22 kan också vara av värde liksom undersökning av CD45, CD3 och CD38. [9, 10]. Analys av CD52-uttryck bör utföras inför eventuell behandling med alemtuzumab.

Vid eventuell flödescytometri för MRD-analys följs riktlinjerna från ERIC (European Research Initiative on CLL) 2016 [11, 12].

7.2 Differentialdiagnostik

De vanligaste differentialdiagnoserna till KLL är andra indolenta lymfom. Om bilden inte är helt typisk kliniskt, morfologiskt och/eller flödescytometriskt bör en utvidgad differentialdiagnostisk utredning genomföras med inriktning enligt nedan beroende på frågeställning.

- SOX11 och Cyklin D1 (immunhistokemiska undersökningar) alternativt FISH-analys av t(11;14) utförs i fall som är CD23-negativa och CD200-negativa för att utesluta mantelcellslymfom. CD23-positivitet kan förekomma även vid mantelcellslymfom, men CD200 är då oftast negativ.
- Flödescytometrisk analys av CD11c och CD103 görs vid misstanke om hårcellsleukemi.

Remissversion

Lymfocytos (lymfocyter ≥5x10^9/L) ses också ofta vid bakteriella och virala infektioner och autoimmuna tillstånd samt reaktivt till andra tillstånd (splenektomi, stress m.m.) Detta brukar sällan innebära differentialdiagnostiska problem, då man vid eventuell osäkerhet om genes till lymfocytosen med hjälp av flödescytometri oftast kan utesluta eller bekräfta klonalitet och även aberrant fenotyp.

Klonala B-lymfocyter med ovan nämnda typiska KLL-fenotyp kan också ses vid småcelligt lymfocytiskt lymfom (SLL) och monoklonal B-cellslymfocytos (MBL).

7.3 Småcelligt lymfocytiskt lymfom (SLL)

Småcelligt lymfocytiskt lymfom definieras som ett lymfom med ≤5x10^9/L klonala B-lymfocyter i blod, förekomst av splenomegali och/eller lymfadenopati, samt att man vid histopatologisk undersökning påvisat typisk morfologi och immunfenotyp. SLL och KLL har samma fenotyp, lymfocytmorfologi och histologiska bild.

Patienter med SLL ska vid diagnos registreras i lymfomregistret.

7.4 Monoklonal B-cellslymfocytos (MBL)

Med förfinad diagnostik upptäcks idag individer med en liten klonal B-cellspopulation som inte uppfyller kriterierna för KLL eller SLL. Man har därför infört begreppet monoklonal B-cell lymfocytos (MBL) som definieras som en klonal B-cellspopulation med samma immunfenotyp som KLL, eller annan lymfomsjukdom, men med klonala B-lymfocyter ≤5x10^9/L, avsaknad av lymfadenopati eller organomegali och utan hållpunkter för lymfomsjukdom. Patienten ska inte heller ha pågående infektion eller bakomliggande autoimmun sjukdom, och den monoklonala populationen ska vara stabil vid observation över minst 3 månader [13].

De klonala cellerna vid MBL skiljer sig oftast inte från de vid KLL vad gäller immunfenotyp eller genetiska avvikelser. MBL med en atypisk fenotyp förekommer.

Individer med MBL går att dela in i två distinkta grupper, de med klonala B-lymfocyter ≥0,5x10^9/L (högnivå MBL) och de med <0,5x10^9/L (lågnivå MBL). Dessa skiljer sig åt biologiskt och vad gäller kliniskt förlopp. Individer med lågnivå-MBL har mycket låg risk för progress till KLL och behöver därför inte följas upp och kontrolleras [14].

Vid MBL med klonala B-lymfocyter >0,5x10^9/L är däremot risken för progress till KLL 1–2 % per år. Rådet är därför att dessa bör följas upp. Frekvens av uppföljning får värderas beroende på ålder och annan sjuklighet, men grundläggande råd är att de följs med rutinblodprover cirka var sjätte månad och sedan, om kriterierna för MBL kvarstår, med klinisk kontroll och provtagning vart till vartannat år. Individer med MBL kan med fördel följas upp inom primärvården vid stabila värden [13, 15].

Prevalensen av MBL varierar i olika studier beroende på sensitiviteten hos de diagnostiska metoder som använts och vilka populationer som undersökts. Prevalensen ökar också signifikant med stigande ålder. Studier har påvisat en prevalens av lågnivå-MBL hos cirka 5 % av befolkningen >40 års ålder [16].

Remissversion

7.5 Diagnosbesked

Rekommendation

Diagnosbeskedet bör ges vid ett fysiskt besök och om möjligt bör även närstående och kontaktsjuksköterska delta. Det är viktigt framför allt ur ett psykosocialt perspektiv att tiden mellan fastställd diagnos och cancerbesked är så kort som möjligt. Patienter bör efter behov få ett eller flera uppföljande samtal som upprepar och kompletterar informationen från diagnosbeskedet. Vårdgivaren bör informera om att forskningen inom KLL bidragit till stor utveckling inom diagnostik och behandling. Skriftlig vårdplan ska upprättas.

Besked om bekräftad diagnos ska ges så snart som möjligt till patienten i samband med läkarbesök, helst med närstående och kontaktsjuksköterska närvarande. Läkarbesöket behöver inte alltid ske vid hematologisk eller onkologisk verksamhet utan kan i vissa fall, till exempel annan samtidig svår sjukdom hos patienten och om sjukdomen inte är symtomgivande, istället lämnas av internmedicinare eller primärvårdsläkare om dessa initierat diagnostiken. Finns önskemål om specialistbedömning bör detta tillgodoses.

Diagnosbesked, information och uppföljning vid KLL kan ställa speciella krav som skiljer sig från dem vid andra maligna sjukdomar. Minst hälften av patienterna diagnostiseras vid kontakt med sjukvården av andra skäl, och får diagnosen relativt oförberedda. Diagnosen är oftast enkel att ställa men en tillförlitlig bedömning av sjukdomsaktivitet och riskvärdering är inte alltid möjlig initialt. Vid diagnos är cirka 85 % av KLL-patienterna inte i behov av behandling och blir föremål för en så kallad ”watch and wait”-policy vilket innebär att de är under regelbunden uppföljning och kontroll. Sjukdomen KLL är mycket varierande i sitt förlopp.

Patienten bör vid diagnosbeskedet få skriftlig information om sin diagnos samt kompletterande information om uppföljning vid KLL utan behandlingsbehov (se bilaga 1”Information till dig som har fått diagnosen kronisk lymfatisk leukemi”) eller planerad behandling (se bilaga 2 ”Information till dig som behandlas för kronisk lymfatisk leukemi”. Patienten ska också i samband med detta få en skriftlig individuell vårdplan, där det bör framgå vem som är ansvarig läkare och vem som är kontaktsjuksköterska, samt kontaktuppgifter till den uppföljande enheten.

Läkaren eller kontaktsjuksköterskan bör följa upp patienten efter diagnossamtalet för att förhöra sig om ytterligare information eller stöd behövs oavsett om patienten ska ha behandling eller inte.

Patienten bör också erhålla information om Blodcancerförbundet och dess lokalföreningar som ofta vid behov kan erbjuda en stödperson. Berätta även om webbaserad information, såsom www.1177.se.

Remissversion

KAPITEL 8

Kategorisering av tumören

När diagnosen KLL är säkerställd bör en basal utredning genomföras som syftar till att värdera tumörbörda, eventuella symtom, tecken till sjukdomsaktivitet och eventuellt behov av behandling.

8.1 Basal utredning

Den basala utredningen bör omfatta:

- Anamnes: efterfråga
  - ärftlighet för hematologisk eller autoimmun sjukdom
  - allmänsymtom
  - infektioner (typ, frekvens, allvarlighetsgrad)
  - autoimmun sjukdom
  - annan tumörsjukdom
  - kardiovaskulär sjuklighet
  - annan medicinering
- Status:
  - lymfkörtlar med mått i två dimensioner
  - palpation av lever och mjälte, med förstoring angiven i cm nedanför arcus
- Blodprover:
  - Hb, LPK, B-celler (diff), TPK, retikulocyter
  - kreatinin, urat, leverstatus, LD
  - elfores/proteinfraktioner
  - DAT
  - Beta-2-mikroglobulin
- Benmärgsundersökning: OBS! Inte obligat vid diagnos
  - vid anemi eller trombocytopeni av oklar genes – både aspiration och biopsi för morfologisk granskning
- I forsknings- och utvecklingssyfte: provtagning enligt lokala och regionala protokoll (till exempel vitalfrysning av celler i DMSO, alternativt cellpellet).

8.2 Kompletterande utredning inför behandling

Om det föreligger behandlingsbehov bör en kompletterande utredning genomföras. Denna innefattar en utvidgad värdering av patientens status och riskprofil:

- Ålder.
- Samsjuklighet (till exempel hjärt-kärlsjuklighet, annan medicinering som kan inverka på behandlingsval m.m.).
- Njurfunktion.
- Hemolysprover

Remissversion

- Grad av immundefekt (neutropeni, hypogammaglobulinemi).
- Tumörbörda (risk för tumörlys).

Kompletterande utredning inför behandling bör omfatta:

- Interfas-FISH för del(11q), del(13q), +12 samt del(17p).
- Om negativ FISH för del(17p) bör sekvensering för att detektera *TP53*-mutation genomföras. Prov för FISH och eventuellt kompletterande *TP53*-mutationsanalyser bör tas vid samma tillfälle. Dessa analyser bör genomföras inför varje ny behandling eftersom klonal evolution är väl beskriven vid KLL [17].
- IGHV-genmutationsstatus. Observera att IGHV-genmutationsstatus är stabilt under sjukdomsförloppet och endast behöver analyseras vid ett tillfälle.
- Benmärgsprov: aspiration och biopsi för morfologisk granskning.
- Datortomografi av thorax-buk.
- HIV-, hepatit B-, C- samt CMV- och EBV-serologi.

En helhetsbedömning enligt ovan bör genomföras både inför start av primärbehandling och inför eventuella senare behandlingar.

8.3 Utredning vid misstanke om transformation

- Exstirpation av lymfkörtel för histopatologi och immunhistokemi (inkluderande EBV) samt flödescytometri.
- Benmärgsbiopsi, aspiration och flödescytometri.
- Eventuell PET för att vägleda provtagning vid misstanke om transformation i svåråtkomlig lokal och vid osäkerhet om vilken lokal man ska biopsera.

8.4 Prognostisering och prediktion

Vid värdering av patientens sjukdom finns ett stort antal prognostiska markörer som ger information om till exempel risk för progress till behandling hos obehandlade eller progressionsfri och total överlevnad vid behov av behandling.

Prediktiva markörer, som ger vägledning inför val av behandling, är betydligt färre. I dagsläget är det främst påvisande av del(17p) och/eller *TP53*-mutation samt analys av IGHV-genmutationsstatus som har visat starkt prediktivt värde.

Inför behandlingsstart bör naturligtvis förutom nedan beskrivna metoder en helhetsbedömning av patienten vad gäller ålder, njurfunktion, hjärt-kärlsjuklighet, annan medicinering m.m. genomföras, vilket beskrivs under behandlingskapitlet.

8.4.1 Stadieindelning enligt Rai och Binet

Stadieindelning är enkel att utföra och är ett etablerat och välstuderat prognostiskt verktyg. Den ger dock begränsad information om risken för sjukdomsprogress och risken att utveckla behandlingskrävande sjukdom.

Klinisk stadieindelning sker enligt Rai eller Binet klassifikationen [18, 19]. Endast palpatorisk lymfadenopati, hepatomegali och splenomegali, inte påvisad via ultraljud eller

Remissversion

datortomografiundersökning, används vid denna stadieindelning. Anemi eller trombocytopeni ska vara orsakad av märgsvikt och inte vara av autoimmun genes.

Fem lymfoida lokaler bedöms: cervikalt, axillärt samt inguinalt, lever och mjälte. Lymfkörtlar på båda sidor inom ett område räknas som en lokal.

Mått på lymfkörtlar anges ej i Binet-klassifikationen, men enligt Rai anges >1 cm som förstorat.

Binetstadium	
A	<3 lymfoida områden engagerade
B	≥3 lymfoida områden engagerade
C	Hb <100 g/L eller TPK <100 x 10^9/L

Raistadium		**Modifierad Rai**
0	Lymfocytos enbart	Lågrisk
I	Lymfadenopati	Intermediärrisk Rai I och II
II	Hepato- och/eller splenomegali +/- lymfadenopati	
III	Hb <110 g/L	Högrisk Rai III och IV
IV	TPK <100 x 10^9/L	

8.4.2 Prognostiska score och index

Ett stort antal prognostiska score för överlevnad vid KLL har utvecklats. Basalt är fortfarande stadieindelning enligt Rai eller Binet vilket bör göras på alla patienter (se ovan)

Det stora flertalet av prognostiska score är utvecklade och validerade för patienter behandlade med kemoterapi och kemoimmunoterapi, vilket idag begränsar användningen efter införandet av målriktade behandlingar.

Cirka 85 % av patienterna är inte i behov av behandling vid diagnos. För denna grupp har utvecklats ett enkelt score för riskvärdering av tid till första behandling, vilket ju är oberoende av senare behandlingsval. Detta s.k. International Prognostic Score for Early-stage CLL (IPS-E) är baserat på 3 variabler: lymfocyter >15x10^9/L (1 poäng), palpabel lymfkörtelförstoring (1 poäng) och U-CLL (1 poäng).

Patienter kan indelas i tre riskgrupper med kumulativ incidens för behov av behandlingsstart efter 5 år på 8 % (0 poäng), 28 % (1 poäng) och 61 % (2–3 poäng). Detta score kan vara av värde vid diskussion och rådgivning för patienter i ”watch and wait” men det är viktigt att påpeka att det inte påverkar indikationen för behandlingsstart (se kapitel 10) eller behandlingsval.

Det nyare prognostiska score inför behandling som varit mest använt är det s.k. CLL - international prognostic index (CLL-IPI).

Remissversion

Detta är baserat på ålder (>65 år, 1 poäng), stadium (Rai I-IV eller Binet B och C, 1 poäng) β_2-mikroglobulin (>3,5 mg/L, 2 poäng), IGHV-status (U-CLL, 2 poäng) samt påvisande av del(17p) och/eller *TP53*-mutation (4 poäng) med indelning i lågrisk (0–1 poäng), intermediärrisk (2–3 poäng), hög risk (4–6 poäng samt mycket hög risk (7–10 poäng) med signifikant separation vad gäller överlevnad vid behandling med kemoimmunoterapi, men inte validerat för patienter med målriktade behandlingar.

8.4.3 Blod- och serummarkörer

8.4.3.1 Lymfocytfördubblingstid (LDT)

LDT ger prognostisk tilläggsinformation hos patienter i låga sjukdomsstadier vad gäller risken att utveckla behandlingskrävande sjukdom och är också ett av de kriterier som används vid beslut om behandlingsstart. Det är viktigt att relatera LDT till nivån av lymfocyter (LDT har inte relevans vid lymfocytnivåer <30x10^9/L) och andra symtom och laboratorieavvikelser och inte enbart basera behandlingsbeslut på LDT [20]. Vid uppkomst av behandlingsbehov ger LDT inte ytterligare prognostisk information.

8.4.3.2 Beta-2-mikroglobulin

Beta-2-mikroglobulin är en serummarkör som visats ha en oberoende prognostisk betydelse (cut-off 3,5 mg/L) och som ingår i det nyligen föreslagna CLL-IPI (CLL – international prognostic index) [21, 22].

8.4.4 Genetiska avvikelser – FISH och gensekvensering

8.4.4.1 Interfas-FISH

Fynd vid FISH analys har prognostiskt stort värde men också prediktivt värde (styr behandlingsval).

Med interfas-FISH kan man påvisa förekomst av specifika genetiska aberrationer i mer än 80 % av patienterna med nydiagnostiserad KLL.

De fyra vanligaste avvikelserna analyseras standardmässigt i en panel och fynd kan hierarkiskt klassificeras i den så kallade Döhner-klassifikationen med rangordning från högrisk till lågrisk: del(17p) > del(11q) > trisomi12 > normal > del(13q) [23].

Del(17p) är en mycket stark negativ prognosmarkör med kort medianöverlevnad, 2,5–4 år vid användande av tidigare tillgängliga behandlingar med kemoterapi och kemoimmunoterapi. Betydligt bättre effekt är visad vid behandling med B-cellreceptorhämmare och BCL2-hämmare varför användande av dessa rekommenderas vid påvisad del(17p)(se kapitel 10) [24, 25]. Prognosen vid behandling med B-cellreceptorhämmare eller BCL2-hämmare hos patienter med påvisad del(17p) är dock sämre än hos de utan denna avvikelse. Observera att vid utförd FISH utan påvisad del(17p) ska sekvensering avseende eventuell *TP53*-mutation genomföras.

Cut-off avseende kliniskt relevant nivå av positivt fynd av del(17p) värderas i förhållande till på vilket lab analysen genomförs.

Del(11q) är ofta associerad med uttalad lymfadenopati, kort remissionsduration efter behandling med kemoimmunterapi och då även sämre prognos [26].

Remissversion

Patienter med trisomi 12 har kortare tid till behandlingskrävande sjukdom, medan något samband med överlevnad inte påvisats och studier tyder på att IGHV-mutationsstatus styr prognosen för dessa patienter [23].

Del(13q) är den vanligaste avvikelsen och ses hos cirka 60 % av alla patienter. Del(13q) som enda påvisade avvikelse, vilket ses hos 35–40 % av patienterna, är associerad med god prognos, speciellt hos patienter med muterade IGHV-gener. [23].

8.4.4.2 Genmutationer påvisade med sekvensering

Förekomst av *TP53*-mutation (utan samtidig del(17p)), påvisat med sekvensering, har i stora retrospektiva analyser visats ha samma negativa inverkan på prognos och behandlingssvar som del(17p) [27]. Isolerad *TP53*-mutation kan påvisas hos cirka 5 % av obehandlade och 12 % av terapirefraktära patienter. Dessa patienter bör handläggas på samma sätt som vid påvisad del(17p).

Denna analys rekommenderas därför på patienter utan påvisad del(17p) inför behandlingsstart. Vid användning av Next Generation Sequencing (NGS) ligger klinisk relevant cut-off på 10 % avseende variant allel frekvensen (VAF) [28, 29]. Vid VAF 5–10 % skall mutationen verifieras med annan metod för att bedöma fyndet. Detta eftersom resultat kan variera med använd metod och tumörrenhet.

Vid behandling med BTK-hämmare och tecken till progress eller suboptimal respons under pågående behandling kan analys med NGS av mutationer i generna för BTK och PLC-gamma-2 vara av värde. Vid normal NGS och stark misstanke om resistens kan analysen kompletteras med digital droplet PCR (ddPCR) av BTK hotspot mutationen (position 481). Vid låg VAF bör resultatet diskuteras med analyserande lab. I studier har dock även resistensmutationer i relativt låg andel av tumörcellerna visats driva relaps [30, 31].

På motsvarande sätt kan, vid behandling med BCL2-hämmare och tecken till progress eller suboptimal respons under pågående behandling, analys med NGS av mutationer i BCL2 genen vara av värde [32, 33].

Vid frågor avseende cut-off, lämplig analysmetod samt var olika analyser genomförs rekommenderas kontakt med det ordinarie laboratorium för klinisk genetik dit prover skickas för diskussion.

8.4.5 Immunogenetik – IGHV-mutationsstatus

Mutationsstatus för den tunga immunglobulingenen (IGHV) ger god prognostisk information även i tidiga sjukdomsstadier. KLL med somatiskt hypermuterad IGHV (M-CLL, 50–60 % av patienterna vid diagnos) är förenat med gynnsam prognos medan KLL med omuterad IGHV (U-CLL, 40–50 % vid diagnos) är förenat med snabb progress och kortare remissioner efter kemoimmunterapi [34, 35].

Viktigt att känna till är att IGHV-mutationsstatus förblir stabilt under sjukdomsförloppet och endast behöver analyseras vid ett tillfälle.

Långtidsuppföljningar av patienter behandlade med FCR tyder på att patienter med M-CLL i många fall har mycket god långtidseffekt av denna behandling vad gäller både PFS och OS, medan patienter med U-CLL har sämre effekt av kemoimmunterapi med relativt kort progressionsfri överlevnad [36, 37]. Data tyder också på att utfallet av behandling med B-

Remissversion

cellsreceptorhämmare och BCL2-hämmare inte verkar skilja sig åt mellan patienter med M-CLL och U-CLL [38-40].

Med anledning av dessa data rekommenderas nu analys av IGHV-genens mutationsstatus även i rutinsjukvård i IwCLL-guidelines uppdaterade 2018 [41] och IGHV-mutationsstatus bör vägas in i den totala bedömningen av patienten inför behandlingsval.

8.4.6 Prognostiska markörer som kan vara av värde i vissa situationer, men som i första hand bör användas i kliniska studier

Det sker en kontinuerlig utveckling av nya prognostiska och prediktiva markörer. De nedan beskrivna är sådana där utvecklingen kommit långt och där deras kliniska användning f.n. utvärderas i studier, men där man ännu inte kan rekommendera användning i rutinsjukvård.

8.4.6.1 Genetiska markörer

Mutationer i generna för *NOTCH1* (transkriptionsfaktor) och *SF3B1* (mRNA-splicing) är oberoende prognosmarkörer där påvisad mutation är förenad med dålig prognos [42]. *NOTCH1*-mutation är karakteriserat av hög risk för transformation samt svagt CD20-uttryck [43]. I en retrospektiv analys av CLL8-studien kunde inte ses tilläggseffekt av Rituximab vid *NOTCH1*-mutation, vilket dock inte har konfirmerats i andra studier prospektivt och därför inte påverkar behandlingsrekommendationer [44].

Med införandet av Next Generation Sequensing (NGS) kan dessa och även andra mutationer med prognostisk betydelse (till exempel *EGR2, RPS15*) analyseras på ett rutinmässigt sätt. Paneler för NGS vid lymfoida maligniteter, inklusive KLL, är för närvarande under utprovning och validering.

8.4.6.2 Subsets baserat på B-cellsreceptorns konfiguration

Cirka 40 % av KLL-patienterna kan på basen av att deras B-cellsreceptor uppvisar identisk eller semi-identisk struktur indelas i olika s.k. ”subsets”, där patienter inom en subset delar biologiska och kliniska karakteristika samt även prognos [45]. De största av dessa är subset #1 (vanligast vid U-CLL) och #2 (ses både vid U-CLL och M-CLL med likvärdig prognos i båda grupperna) där retrospektiva data visat att dessa patienter har en dålig prognos vid behandling med både kemo- och kemoimmunoterapi, och inte heller har haft förbättrad prognos över tid, vilket annars setts generellt vid KLL [46-49]. Subset #8 är även den associerat till dålig prognos samt till hög risk för Richtertransformation, medan subset #4 är associerat med mycket god långtidsprognos och låg risk för utvecklande av behandlingsbehov.

Framtida prospektiva studier kan förhoppningsvis klargöra de implikationer för terapival som subsettillhörighet kan ha.

Analys av subsettillhörighet kan enkelt göras med hjälp av ett online-verktyg baserat på de data som erhålls vid IGHV-mutationsanalys och extra lab. analyser behöver inte genomföras.

8.4.6.3 Komplex karyotyp (CK)

Med användning av mitogen stimulering kan idag karyotypering genomföras på flertalet patienter med KLL. Som alternativ metod för att värdera kopietalsavvikelser kan arraytekniker användas. Denna utveckling har lett till studier på betydelsen av komplex karyotyp (CK) för prognosen vid

Remissversion

KLL. Definitionen av komplex karyotyp har i studier inte varit enhetlig utan man har använt både ≥3 och ≥5 avvikelser som cut-off.
2019 rapporterades retrospektiva data från en kohort på >5000 patienter där man visade att patienter med ≥5 avvikelser har en generellt dålig prognos, vilken är oberoende av andra prognostiska markörer, medan prognosen för patienter med 3 eller 4 avvikelser är starkt associerad till förekomst av p53-aberration [50]. Samma resultat kunde även påvisas i en studie som baserats på användning av Arrays, dock i en mindre kohort [51].

Komplex karyotyp har visats vara associerat med sämre prognos vid behandling med kemoterapi och kemoimmunoterapi i retrospektiva analyser [52].

Vid en retrospektiv analys av ibrutinibbehandlade patienter var CK en starkare prediktor för sämre utfall av behandlingen än förekomst av del(17p) [53].

Vid subgruppsanalys av patienter i CLL14-studien (retrospektiva data, små grupper) sågs ingen skillnad i behandlingsrespons eller överlevnad mellan patienter med eller utan CK behandlade med venetoklax+obinutuzumab medan vid behandling med chlorambucil+obinutuzumab var utfallet sämre för de med CK [54].

För närvarande pågår ett arbete med definition av bäst metod att använda samt lämplig cut-off för antalet avvikelser. Före eventuellt införande av analys av CK i klinisk rutin måste också värdering i prospektiva kliniska studier av det prognostiska och prediktiva värdet av göras, vilket är pågående.

8.4.6.4 Minimal residual disease (MRD)

För beskrivning av användningen av MRD-analys som prognostisk och prediktiv markör se kapitel 10.

Remissversion

KAPITEL 9

Multidisciplinär konferens

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

Majoriteten av patienterna är inte behandlingskrävande vid diagnos. I anslutning till start av behandling bör patienterna diskuteras på enhetens terapikonferens där också kontaktsjuksköterska deltar. Särskilt viktigt blir detta i senare stadier av sjukdomen då behandlingsvalet blir svårare.

Remissversion

KAPITEL 10

Val av behandling

Patienter med KLL bör behandlas först när något av nedanstående kriterier är uppfyllda. Cirka 1/3 av patienterna blir aldrig behandlingskrävande och behandling i tidiga stadier av sjukdomen har inte visat förlängd överlevnad [55].

Behandlingsindikation finns vid aktiv sjukdom, vilket definierats i iwCLL-Guidelines, 2008 [8]. Minst ett av nedanstående kriterier (A–F) ska finnas:

A. Sjukdomsrelaterade symtom definierade som:
   a. viktminskning >10 % under de senaste 6 månaderna
   b. uttalad trötthet (WHO performance status >2)
   c. feber >38,0°C i mer än 2 veckor utan påvisbar infektion
   d. nattsvettningar mer än 1 månad utan påvisbar infektion.
B. Tillkomst av eller förvärrad anemi eller trombocytopeni orsakad av benmärgssvikt.
C. Autoimmun hemolys eller immunologisk trombocytopeni med dåligt behandlingssvar på kortison.
D. Kraftig mjältförstoring definierat som >6 cm under arcus eller progredierande eller symtomgivande förstoring.
E. Kraftig lymfkörtelförstoring med konglomerat >10 cm som största diameter eller progredierande eller symtomgivande förstoring.
F. Snabbt stigande lymfocyttal i blod med ökning av >50 % på 2 månader eller en fördubblingstid på <6 månader*.

Inför en behandling ska vårdgivaren informera om möjliga behandlingsalternativ och pågående relevanta kliniska studier. När fler behandlingsalternativ är tillgängliga ska patienten ges bästa förutsättningar att göra egna val av behandling och även delta i kliniska studier. Vårdgivaren bör också informera om att patienten har rätt till en ny medicinsk bedömning om så önskas

* Enbart detta kriterium räcker inte som behandlingsindikation vid låga lymfocyttal. Patienter med lymfocyter <30 x 10^9/L bör följas längre tid för att värdera lymfocytdubblingstid.

Remissversion

10.1 Första linjens behandling

Inför behandlingsval tas hänsyn till avvikelser i *TP53*-genen, IGHV-mutationsstatus, samsjuklighet och ålder. Det är viktigt att beakta möjligheten att inkludera patienten i **klinisk studie.**

Baserat på vårdprogramgruppens praktiska erfarenheter rekommenderas att i vissa fall reducera cytostatikadoserna och/eller dela upp eller utesluta antikroppsdelen vid den första kuren, alternativt de första kurerna. Syftet är att minska risken för allvarliga biverkningar såsom kraftiga cytokinreaktioner, tumörlyssyndrom och uttalad benmärgssvikt. Risken för tumörlys är framför allt relaterad till tumörbörda och vi rekommenderar att patienten riskbedöms, se tabellen vid kapitel 11.1. Tumörlysprofylax, där venetoklax också diskuteras.

För information om dosering och behandlingsduration, se bilaga 3 ”Behandlingsregimer vid KLL” eller Nationella regimbiblioteket http://regimbiblioteket.cancercentrum.se/.

10.1.1 KLL utan del(17p)/*TP53*-mutation

Rekommenderad behandling

Muterad *IGHV*

Till för övrigt friska patienter upp till 65–70 års ålder.

FCR [56-61] (+++).

Till patienter yngre än 65 år med samsjuklighet samt till majoriteten av patienter över 65 år*.

BR [2, 56, 62] (+++).

VO (+++).

Chl+CD20-antikropp (+++).

Omuterad *IGHV*

Till för övrigt friska patienter upp till 65–70 års ålder*.

VO (+) (12 månader).

FCR (+++).

Till patienter yngre än 65 år med samsjuklighet samt till majoriteten av patienter över 65 år*.

VO (+++) (12 månader).

BR (++).

*Ibrutinib (+++) har bra effekt hos dessa patienter i ett flertal studier. God effekt har även visats i en studie med akalabrutinib (+++) hos patienter äldre än 65 år, eller yngre med komorbiditet. Ibrutinib och akalabrutinib är för närvarande inte subventionerat vid denna situation och de kan inte rekommenderas generellt inom ramen för ett nationellt vårdprogram.

Tidigare har FCR rekommenderats för alla yngre (65–70 år) i övrigt friska patienter medan de friska äldre behandlats med BR [2, 57, 63], oavsett *IGHV*-mutationsstatus. De senaste åren har

Remissversion

dock flera studier visat att patienter med omuterad *IGHV* förmodligen har fördel av annan behandling. En studie hos övrigt friska patienter ≤ 70 år där man jämförde FCR mot ibrutinib-rituximab (IR) visade förbättrad OS till fördel för IR (OS 98,8 % vs. 91,5 % efter 3 års uppföljningstid). En subgruppsanalys relaterat till IGHV-mutationsstatus visade att patienter med omuterad *IGHV* hade en betydande förlängd PFS med IR jämfört med FCR medan det inte verkar vara någon PFS-skillnad för patienter med muterat *IGHV* [64].

En annan trearmad studie som jämförde ibrutinib, IR och BR vid primärbehandling av KLL-patienter äldre än 65 år [65] visade en längre PFS för ibrutinib vs. BR, dock sågs ingen ytterligare tilläggseffekt av rituximab och det var ingen skillnad i total överlevnad. Den förbättrade effekten med ibrutinib sågs huvudsakligen hos patienter med omuterad *IGHV*. Ytterligare en studie hos äldre patienter (>65 år) eller yngre med betydande komorbiditet där man jämförde ibrutinib-obinutuzumab (IO) med chlorambucil-obinutuzumab (ChlO) [39], har visat förlängd PFS med IO. Även i denna studie sågs den största effekten hos patienter med omuterad *IGHV*, däremot sågs ingen skillnad på total överlevnad.

Dessa studier tyder således starkt på att ibrutinib har en bättre effekt än FCR, BR och ChlO som primärbehandling hos patienter med omuterad *IGHV*. Emellertid är ibrutinib för närvarande inte subventionerat vid primärbehandling hos KLL-patienter som saknar del(17p)/*TP53*-mutation och kan därför inte rekommenderas generellt och data talar även för att ibrutinib inte är kostnadseffektivt i denna situation [66].

Andra generationens BTK-hämmare, akalabrutinib (A), har i en randomiserad studie med patienter ≥65 år alternativt yngre med komorbiditet, efter medianuppföljning på 28,3 månader, visat att median PFS ej ännu uppnåtts med A, med eller utan O, jämfört med ChlO med PFS på 22,6 månader. Ingen skillnad sågs i OS [67]. Akalabrutinib är godkänt med eller utan Obinutuzumab som första linjen behandling av KLL, men bara subventionerat som monoterapi hos patienter med del17/*TP53* KLL.

En publicerad studie som jämförde 12 månaders behandling med venetoklax- obinutuzumab (VO) med ChlO hos patienter över 18 år med betydande komorbiditet fann en klart förbättrad PFS för VO [68], men utan skillnad i OS. Resultatet bör tolkas med försiktighet för friska patienter <65–70 år på grund av att det inte finns någon jämförelse med standardbehandling (FCR/BR), kort uppföljningstid samt okunskap om seneffekter. På liknande sätt som vid ibrutinib-behandling i denna situation, ses effekten i huvudsak hos patienter med omuterad *IGHV*. Det finns inga jämförande studier mot BR men för VO-behandlade patienter med omuterad *IGHV* var PFS vid 3 år cirka 90 % [69], vilket hos BR-behandlade patienter med omuterad *IGHV* visat sig vara cirka 40 % [63]. Venetoklax i kombination med obinutuzumab är subventionerat för primärbehandling av KLL-patienter som saknar del(17p)/*TP53*-mutation.

10.1.2 KLL med del(17p)/*TP53*-mutation

Rekommenderad behandling

För alla, utom för de patienter där endast symtomlindrande behandling är aktuell.

BTK-hämmare: Ibrutinib (+++) [24, 70] eller akalabrutinib (+++) [67].

BCL2-hämmare: Venetoklax (++) [69, 71, 72].

I första hand rekommenderas tillsvidare behandling med venetoklax, men vid toxicitet/patientens önskemål kan man ge 12–24 månaders behandling med VO [69, 71, 72].

Remissversion

Om BTK-hämmare eller venetoklax är intolerabla, kan man överväga att ge idelalisib i kombination med rituximab (++)[73].

Introduktionen av nya läkemedel har minskat behovet av allogen stamcellstransplantation (allo-SCT) i anslutning till första linjens behandling. Men man bör fortfarande, för potentiella transplantationskandidater (ålder ≤65–70 år), definiera en strategi för allo-SCT, SCT se kapitel 10.4.

10.2 Responsbedömning

10.2.1 Klinisk och radiologisk responsbedömning

Responsvärdering sker enligt riktlinjer från iwCLL 2008 vilka är en uppdatering av NCI-Guidelines från 1996 [8]. Responsvärderingen i dessa riktlinjer bygger på en klinisk utvärdering med sammanställning av palpationsfynd, blodvärden och benmärgsundersökning (se bilaga 4 ”Responsbedömning”).

I ett skede då alltmer data talar för vikten av att uppnå en så god remission som möjligt, är det i många fall väsentligt att mer noggrant utvärdera patientens svar på given behandling. Detta har även stor betydelse för framtida utvärderingar av KLL-vården i Sverige.

Hos de patienter som kan ha uppnått en komplett remission enligt iwCLL:s kriterier bör en fördjupad remissionsbedömning övervägas. Detta kan innefatta flödescytometri av blod, benmärgsprov och datortomografi av buk och thorax. Vid KLL-manifestationer som inte kan följas kliniskt kan en datortomografiundersökning ha ett värde även om underlag för att misstänka komplett remission saknas. Detta då bilderna kan identifiera en diskordant behandlingseffekt samt fungera som referens vid senare undersökningar, initierade av olika symtom alternativt inför beslut om förnyad behandling.

En utvärdering av behandlingssvar och toxicitet bör göras efter 2–3 kurer vid kemoimmunterapi och slutgiltig responsbedömning bör göras cirka 2 månader efter avslutad behandling (se bilaga 4 ”Responsbedömning”).

10.2.2 Minimal residual disease (MRD)

MRD-analys av blod och benmärg har ett starkt prognostiskt värde vid KLL. Ett flertal prospektiva studier med både kemoimmunoterapi och målriktad behandling med BCL2-hämmare har visat att MRD-negativa patienter, där MRD-negativ definierats som KLL-celler <0,01 % av alla leukocyter, har längre responsduration och överlevnad än MRD-positiva [74-76].

Med införande av nya behandlingar måste analys av MRD värderas i förhållande till vilken typ av behandling som används. Betydelsen av MRD skiljer sig mycket åt beroende på vilken typ av behandling som ges. Behandling med till exempel BTK-hämmare leder sällan till MRD-negativitet, trots god och bestående behandlingseffekt, medan uppnådd MRD-negativitet är hög efter behandling med venetoklax+CD20 antikropp eller kemoimmunoterapi. Det är då starkt kopplat till prognos som beskrivet ovan. Även provlokal spelar roll då till exempel CD20-antikroppar snabbt leder till MRD-negativitet i blod men inte är lika effektiva att eradikera sjukdom på andra lokaler.

Om MRD-analys utförs kan analys på blod genomföras initialt, och om positivitet behöver inte benmärgsprov utföras. Vid MRD-negativitet i blod så bör det konfirmeras med analys på

Remissversion

benmärg. MRD-analys med flödescytometri bör ske enligt rekommendationer från ERIC (European Research Initiative on CLL) 2016 [12].

Eftersom MRD-analys idag ännu inte har ett visat prediktivt värde, och styr behandling, så rekommenderas inte rutinmässig MRD-analys efter behandling, annat än efter allogen stamcellstransplantation [74].

10.3 Relaps/refraktär KLL-behandling vid målriktade terapier (Kemofri) (BTK/BCL2-hämmare) alternativt kemoimmunoterapi (CIT)

Rekommendationer

- Vid behandlingskrävande sjukdomsprogress överväg möjligheten till inklusion i klinisk studie.
- Tidig kontakt med transplantationscentrum rekommenderas för patienter där Allo-SCT kan vara indicerat.
- Ny genetisk analys rekommenderas med FISH och sekvensering för kartläggning av aktuellt TP53-status.
- Värdera samsjuklighet och TP53-status då detta har betydelse för preparatval. Ta särskilt hänsyn till blödningsbenägenhet, kardiovaskulära riskfaktorer vid val av BTK hämmare (sidan 86-87) respektive njurfunktion och risk för tumörlys syndrom vid behandling med BCL2-hämmare (se sidan 88).

Relaps eller refraktär sjukdom efter första linjens behandling:

- Vid refraktär sjukdom eller tidig relaps efter kemoimmunoterapi (CIT) rekommenderas behandling med Ibrutinib eller Akalabrutinib (+++) [77-79] alternativt Venetoclax (24 månader) med/utan CD20-antikropp (+++) [80].
- Om mycket långt primärt svar (>36 mån) på FCR eller BR kan BR upprepas, förutsatt att ny FISH/mutationsanalys inte påvisar del(17p)/TP53-mutation (++) [71-73, 81] (ta även hänsyn till IGHV-genmutationsstatus). Dosreduktion rekommenderas i så fall.
- Vid terapisvikt på BTK-hämmare (Ibrutinib, Akalabrutinib) bör BTK- samt PLC2-gamma-mutationsanalys utföras. Överväg i första hand byte (utan glapp) till Venetoklax (24 månader) med/utan CD20 antikropp (+) [82-86]. I andra hand överväg behandling med Idelalisib (PI3-kinashämmare) i kombination med CD20-antikropp [82, 87].
- Vid intolerans mot Ibrutinib kan byte till Akalabrutinib övervägas. Vid intolerans mot flera BTK-hämmare rekommenderas byte till Venetoklax +/- CD20-antikropp (++) [82, 86, 88].

Remissversion

Behandling vid relaps eller refraktär sjukdom efter flera behandlingslinjer

- Vid tidigare behandling med CIT följt av svikt på BTK-hämmare ges i första hand Venetoklax +/- CD 20-antikropp. I andra hand kan Idelalisib i kombination med Rituximab ges.
- Vid tidigare behandling med CIT följt av tidsbegränsad behandling med BCL2-hämmare och sent recidiv kan ny behandling med venetoklax +/- CD 20 antikropp ges alternativt behandling med BTK-hämmare. Behandlingsvalet bör styras av ev. komorbiditet hos patienten (se ovan).
- Vid svikt, resistens eller intolerans mot venetoklax har byte till ibrutinib alternativt akalabrutinib visat sig vara effektivt (++) [82, 89, 90].

När KLL-patienten sviktar på behandling, återfaller (<6 mån, refraktär) alternativt blir behandlingskrävande >6 månader efter senaste behandling (relaps) finns flera faktorer att beakta vid val av terapi. Grundutredning och behandlingsindikationer i övrigt är desamma som inför första linjens behandling.

Att tänka på:

- Ålder och samsjuklighet.
- Tid från första linjens behandling.
- Eventuell toxicitet och komplikationer till tidigare behandling.
- Förnyad analys avseende nytillkommen del(17p)/*TP53*-mutation, om ej påvisat tidigare
- IGHV-mutationsanalys om provet inte tagits tidigare.
- Transformation.

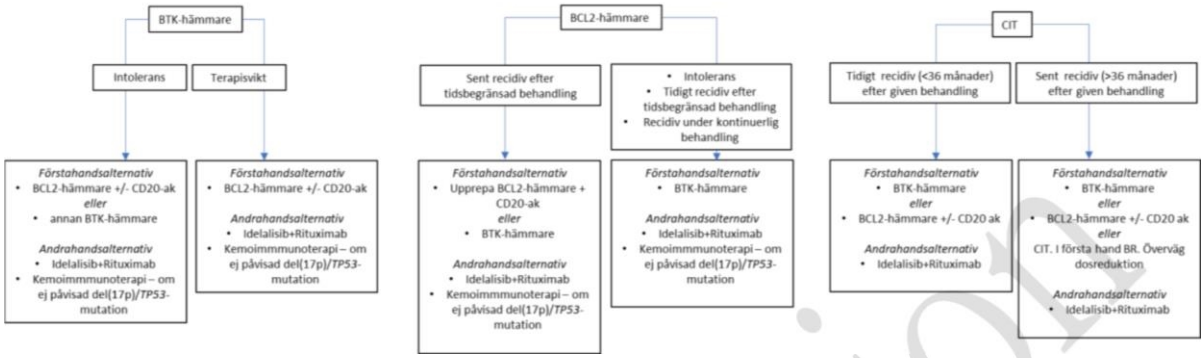
BTK-hämmarna, Ibrutinib och Akalabrutinib, och BCL2-hämmaren Venetoklax är nu en del av standardbehandlingen för patienter med KLL [91, 92].

Patienter med p53-dysfunktion (17p-deletion/*TP53*-mutation) kan betraktas vara refraktära mot konventionell kemoimmunoterapi. BTK-hämmare med förbättrad selektivitet, såsom nyligen godkända Akalabrutinib, kan vara ett behandlingsalternativ som med förbättrad tolerabilitet och effekt jämfört med Ibrutinib [86]. Med utvecklingen av tredje generationens icke-kovalenta BTK-hämmare med effekt även vid BTK-mutation är förhoppningen att i framtiden kunna byta till sådan om resistens uppstår på grund av förvärvade mutationer i BTK-genen.

Remissversion

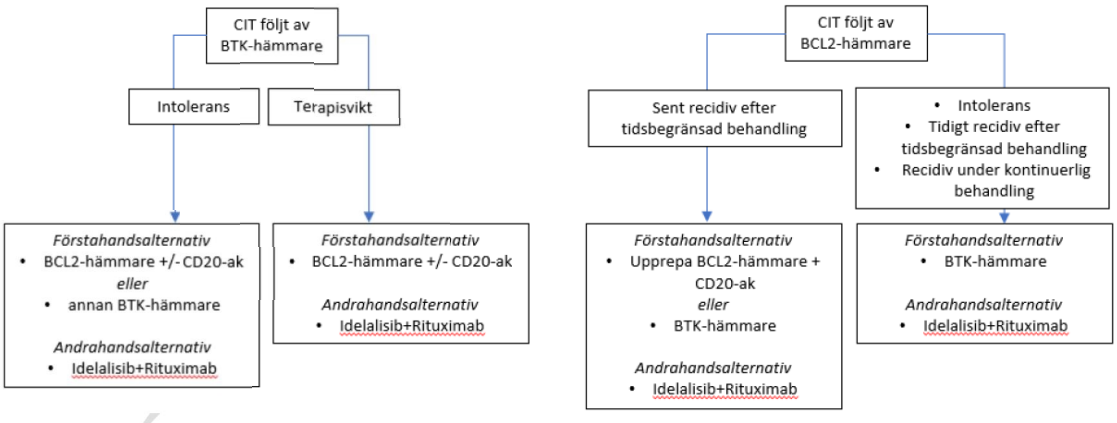
Behandling vid relaps eller refraktär sjukdom efter första linjens behandling

1: Överväg möjligheten till inklusion i klinisk studie
2: Värdera om ev. allo-SCT kan bli aktuellt. Om så är fallet diskutera tidigt med transplantationscentrum
3: Värdera samsjuklighet och p53-status



Behandling vid relaps eller refraktär sjukdom efter tidigare behandling med CIT följt av målriktad behandling (BTK-hämmare eller BCL2-hämmare)

1: Överväg möjligheten till inklusion i klinisk studie
2: Värdera om ev. allo-SCT kan bli aktuellt. Om så är fallet diskutera med transplantationscentrum
3: Värdera samsjuklighet och p53-status



10.4 Allogen stamcellstransplantation

Tillgång till målriktade behandlingar med alltfler behandlingslinjer med ibrutinib, akalabrutinib, idelalisib och venetoklax har förändrat indikationen för allogen stamcellstransplantation (allo-SCT) vid KLL. Som en följd har andelen patienter som genomgår allo-SCT p.g.a. KLL minskat dramatiskt sedan 2015.

Allo-SCT vid KLL har en kurativ potential med visad graft-versus-leukemia(GVL)-effekt och med likvärdiga resultat oavsett eventuellt påvisad p53-aberration eller ej [93].

Nyligen publicerade retrospektiva data visar att riskerna vid allo-SCT inte verkar påverkas negativt av tidigare givna målriktade behandlingar i en eller flera linjer [94, 95].

Nackdelarna med allo-SCT är risk för tidig mortalitet och relaps, samt en hög andel patienter som utvecklar allvarlig kronisk graft-versus-host-disease (GVHD) [93, 96-98]. Eftersom KLL är en sjukdom med medianålder vid diagnos på 72 år och medianålder vid behandlingsstart 75 år är majoriteten av patienterna heller inte aktuella för allo-SCT p.g.a. hög ålder och samsjuklighet.

Vid värdering för eventuell allo-SCT bör vägas in given behandling och svar på dessa, möjliga återstående behandlingslinjer, genetisk riskprofil (p53-aberration, komplex karyotyp), risk för transformation, patientens ålder och samsjuklighet samt tillgång till donator.

Med bakgrund i detta kan inte några definitiva rekommendationer om vilka patienter som ska genomgå allo-SCT ges.

För följande patientgrupper bör allo-SCT diskuteras: [96, 99, 100].

- Patienter med svikt på behandling med B-cellsreceptorhämmare (akalabrutinib/ibrutinib/idelalisib) eller BCL2-hämmare (venetoklax), där byte genomförs till annan målriktad behandling.

Speciellt viktigt att värdera indikation för allo-SCT för dessa patienter vid påvisad del(17p)/*TP53*-mutation och om tidigare resistens/relaps vid behandling med kemoimmunoterapi.

Det är väsentligt att patienten får ta del av senaste rön både avseende KLL-behandling och allo-SCT och görs delaktig i beslutsprocessen. I de fall allo-SCT övervägs bör kontakt tas med KLL-expertis och transplantationscentrum tidigt i förloppet för att möjliggöra en samordnad planering. Man bör ha hög beredskap för allo-SCT vid tecken till begynnande svikt på givna behandlingar. Vid beslut om allo-SCT så talar data för användande av reducerade konditionering (RIC) [101] även om inga randomiserade studier mellan RIC och transplantation med myeloablativ konditionering är genomförda. Den svenska BMT-gruppen har för detta ändamål tagit fram ett konsensusförslag för konditionering baserat på användande av fludarabin+busulfan.

10.5 Splenektomi

Det finns inga prospektiva, randomiserade studier som utvärderar rollen av splenektomi vid KLL. Splenektomi kan övervägas vid autoimmun anemi och/eller trombocytopeni vid uteblivet svar, eller snabbt recidiv efter behandling med kortison, rituximab eller sjukdomsspecifik behandling liksom vid frekvent återkommande skov.

Största risken efter splenektomi är infektioner med kapslade bakterier. För vaccination och profylax, se kapitel 11.

Remissversion

KAPITEL 11

Understödjande vård

11.1 Tumörlysprofylax

Tumörlyssyndrom (TLS) beror på snabbt sönderfall av leukemiceller och uppträder vanligen i inledningskedet av behandling. Störst risk löper de med högt antal celler i blod, uttalad lymfadenopati och nedsatt njurfunktion. Vid tumörlys ses uratstegring, hyperkalemi, hyperfosfatemi och hypokalcemi, och i svåra fall akut njurinsufficiens. För definition av laboratoriemässig respektive klinisk TLS (Cairo-Bishop criteria), se bilaga 6 ”Definition av tumörlys-syndrom enligt Cairo-Bishop”.

Riskkategorier för tumörlys:

	Låg risk	**Mellanrisk**	**Hög risk**	
Lymfkörtelstorlek (röntgenologiskt)	Ingen körtel >5 cm i diameter	Minst en körtel >5 cm men <10 cm i diameter	Minst en körtel >5 cm i diameter	Minst en körtel >10 cm i diameter
	och	eller	och	
Absolut lymfocytantal	<25 x 10^9/L	>25 x 10^9/L	>25 x 10^9/L	

Hydrering och behandling med allopurinol bör ges inför behandlingsstart. Patienter med hög tumörbörda och som erhåller fulldoserad kemoimmunterapi eller venetoklax bör monitoreras med laboratorieanalyser enligt ovan. Rasburikas ska övervägas före behandling om Hög risk TLS eller om TLS utvecklas. Vid behandling med venetoklax, se specifika rekommendationer i FASS.se

Allopurinol bör minimeras vid behandling med bendamustin (förslagsvis 5 dagar efter bendamustinbehandling och endast de 2 första kurerna) på grund av en, vid denna kombination, förhöjd risk för Steven-Johnsons syndrom [102].

11.2 Blodprodukter

Transfusionsassocierad Graft Versus Host sjukdom (TA-GVHD) är en sällsynt komplikation med hög sjuklighet och dödlighet som kan uppstå efter transfusion med blodprodukter som innehåller viabla lymfocyter och där det finns en skillnad mellan donatorns och mottagarens HLA-typ. TA-GVHD har rapporterats efter behandling med purinanaloger (fludarabin och kladribin). Om bendamustin ökar risken för TA-GVHD är oklart.

Bestrålade blodprodukter bör ges till patienter som behandlas med fludarabin och till patienter med avancerad sjukdom där fludarabin tidigare ingått i behandlingen [103]. Rekommendationen gäller så länge patienten är transfusionskrävande, och annars i 6–12 månader efter avslutad behandling.

Remissversion

För handläggning av transplanterade patienter hänvisas till lokala transplantationsriktlinjer.

11.3 Infektionsprofylax

I samband med behandling av KLL med purinanaloger, steroider i höga doser eller idelalisib ökar risken för opportunistiska infektioner. Patienter som fått **flera behandlingslinjer** och är i sent stadium av sjukdomen är också i riskzonen, och där **bör infektionsprofylax ges mer liberalt.**

11.3.1 Herpesvirus

Vid behandling med FCR eller BR rekommenderas profylax med aciklovir 400 mg x2 eller valaciklovir 250–500 mg x2 i 6 månader efter avslutad behandling.

Har patienten tidigare haft herpesinfektioner rekommenderas profylax oavsett vilken KLL-behandling som ges.

11.3.2 Pneumocystis jirovecii

Vid behandling med FCR, BR och idelalisib rekommenderas profylax med trimetoprim/sulfametoxazol 160 + 800 mg 1x1, tre dagar i veckan eller trimetoprim/sulfametoxazol 80 + 400 mg 1x1.

Behandling bör fortgå i sex månader efter avslutad behandling. Vid överkänslighet mot trimetoprim eller sulfa är inhalation med Pentacarinat® ett alternativ. Wellvone® har inte samma dokumentation för profylaxindikation men bör, om det ändå ges, ordineras i behandlingsdos.

11.3.3 Profylax mot oropharyngeal candidos

Vid behandling med steroider eller vid långvarig neutropeni kan flukonazol 100 mg x1 ges som profylax mot oropharyngeal candidos.

11.3.4 Profylax vid genomgången hepatit B

Vid tecken på genomgången hepatit B (HBsAg+ alternativt HBsAg neg/anti-HBc+) bör – vid planerad behandling med CD20-antikropp och akalabrutinib – profylax startas en vecka innan den immunsupprimerande behandlingen och ges i form av tenofovirdisoproxilfumarat (TDF) alternativt entecavir (ETV) (vid nedsatt njurfunktion GFR<50ml/min) i kombination med monitorering av HBV-DNA var tredje månad. Behandlingen och monitoreringen bör pågå 18 månader efter avslutad behandling (+++). Profylaktisk behandling kan med fördel initieras i samråd med hepatitspecialist [104-106].

11.4 Vaccinationer

Patienter med KLL har nedsatt svar vid vaccination [107]. Immunresponsen kan ytterligare försämras av KLL-specifika behandlingar och nedsatt vaccinationssvar ses exempelvis minst 6–12 månader efter behandling med CD20-antikroppar [108, 109]. Begränsad kunskap finns om immunrespons efter vaccination under pågående behandling med BTK och BCL2 hämmare men studier finns som tyder på nedsatt vaccinationssvar [110-114]. Om möjligt bör hänsyn till ovanstående faktorer tas vid planering av vaccination. Vaccination tidigt under sjukdomsförloppet ger bättre svar [115, 116]. Folkhälsomyndigheten rekommenderar vaccination

Remissversion

mot influensa, pneumokocker och SARS-Cov-2 till vuxna som tillhör medicinska riskgrupper, vilket inkluderar patienter med hematologiska maligniteter [117].

11.4.1 Influensa

Årlig vaccination mot influensa rekommenderas. Även närstående bör uppmanas att vaccinera sig [118].

11.4.2 Pneumokocker

Pneumokockvaccination rekommenderas både med 13-valent konjugatvaccin (Prevenar, PCV13) och 23-valent polysackaridvaccin (Pneumovax, PPV23). Vaccination bör påbörjas i tidigt sjukdomsskede, helst i anslutning till diagnos. Revaccination med PPV23 kan övervägas när det gått minst fem år sedan den första dosen. I nuläget finns ingen evidens för revaccination med PCV13 i denna patientgrupp.

Till tidigare ovaccinerad

- En dos PCV13 ges först, följt av en dos PPV23 tidigast efter åtta veckor.

Till person tidigare vaccinerad med PPV23

- En dos PCV13 ges tidigast ett år efter senaste dosen av PPV23

Till person tidigare vaccinerad med PCV13

- En dos PPV23 ges tidigast åtta veckor efter PCV13 injektionen.

11.4.3 SARS-CoV-2

Aktiv immunisering för att förebygga covid-19 rekommenderas. De få studier som i dagsläget finns när det gäller immunrespons efter vaccination mot SARS-CoV-2 bland KLL patienter visar ett tydligt sämre svar jämfört med friska kontroller. Svarsfrekvensen vid indolent KLL förväntas vara ca 70%, data finns som tyder på något bättre immunrespons efter vaccination hos tidigare behandlade patienter i remission. Vid pågående behandling med BTK- och BCL2 hämmare är svaret betydligt lägre, under 25%. För patienter som fått CD20 antikroppar inom de senaste 12 månaderna kan serokonversion efter vaccination inte förväntas. Patienter bör informeras om risken för sämre vaccinationssvar och förhålla sig till andra rekommendationer för att minska risken för smitta [113, 119-122].

11.4.4 Levande försvagade vaccin

Levande försvagade vaccin såsom de mot vattkoppor, mässling, röda hund, påssjuka, BCG, gula febern och tyfoid skall ej ges till immunsupprimerade patienter på grund av risken för att vaccinet ska orsaka sjukdom. En individuell nytta/riskbedömning bör göras i samråd med infektionsläkare gällande indikation för vaccination samt grad av immunsuppression för patienter med KLL.

11.4.5 Övriga vaccinationer

Ett nytt antigenvaccin, Shingrix, har visat god förebyggande effekt av herpes zoster och postherpetisk neuralgi. Studier har visat god effekt även hos patienter med hematologiska

Remissversion

maligniteter men långtidsdata saknas [123]. För närvarande rekommenderas vaccination efter individuell bedömning utan särskilda rekommendationer för medicinska riskgrupper.

Indikationer för vaccination med övriga vaccin skiljer sig ej för KLL patienter. Med tanke på det ofta bristande immunsvaret efter vaccinationer hos KLL patienter kan den skyddande effekten variera.

11.5 Tillväxtfaktorer

11.5.1 G-CSF

Primär profylax med G-CSF i samband med cytostatikabehandling rekommenderas inte. Sekundär profylax av G-CSF bör övervägas efter signifikant neutropeni där ålder, sjukdomsstadium, tidigare behandling, dosreduktion och behandlingsmål får vägas in [124].

Filgrastimbiosimilarer som är godkända i Sverige bedöms vara likvärdiga och rekommenderas i första hand av kostnadsskäl.

11.6 Sekundär immunglobulinbrist

Patienter med KLL har en översjuklighet i infektionssjukdomar och i 25–50 % av dödsfallen vid KLL är infektion direkt eller bidragande orsak [125, 126]. Den ökade infektionssjukligheten beror delvis på immundefekter som är direkt kopplade till KLL, men den är också sekundär till behandlingen vid KLL [127, 128]. Hypogammaglobulinemi ses i upp till 85 % av patienterna med KLL [129, 130] . Generell rekommendation om immunglobulinbehandling kan inte ges utan en individuell bedömning får göras i varje enskilt fall. Behandlingen kan övervägas vid svåra bakteriella infektioner, upprepade antibiotikakrävande luftvägsinfektioner och dålig utläkning trots adekvat antibiotikabehandling. Föreligger annan lungsjukdom stärks behandlingsindikationen. Sänkta immunglobuliner ses efter behandling med CD20-antikroppar och även i dessa fall kan substitution övervägas om bristen uppfattas vara symtomgivande.

För utredning och behandlingsförslag hänvisas till Riktlinjer för utredning, diagnostik och behandling av immunbrist, utgivna av Sveriges intresseförening för primär immunbrist (SLIPI) www.slipi.nu.

Remissversion

KAPITEL 12

Komplikationer

12.1 Sjukdomsrelaterade komplikationer

12.1.1 Immunologiskt betingade cytopenier

Autoimmuna cytopenier kan komplicera det kliniska förloppet vid KLL. De ses vanligen i avancerade stadier av sjukdomen men kan uppstå tidigt och till och med vara debutsymtom. Förekomsten hos KLL-patienter av autoimmun hemolytisk anemi (AIHA) och immunologisk trombocytopen purpura (ITP) anges till 5–11 % respektive 2–5 % [131, 132]. Pure red cell aplasia (PRCA) och autoimmun neutropeni är sällsynt, <1 %, men tillstånden kan vara underskattade då de är svåra att särskilja från cytopeni som är orsakad av benmärgsinfiltration av KLL eller efter cytostatikabehandling.

När fludarabin introducerades i KLL-behandlingen sågs AIHA i ökad omfattning och rapporterades hos upp till 20 % av patienterna [133]. Gemensamt för dessa studier var att patienterna hade avancerad sjukdom och att fludarabin gavs som monoterapi. I de stora randomiserade studierna med tidigare obehandlade patienter, där fludarabin kombinerats med cyklofosfamid med eller utan rituximab, var incidensen av autoimmuna komplikationer inte ökad jämfört med den generella KLL-populationen [134].

Nya data tyder på att användning av BTK- och BCL2-hämmare är säkert hos KLL-patienter med tidigare känd autoimmun komplikation. Incidensen av nya immunologiska penier verkar generellt också vara mycket låg vid användning av BTK-hämmare och låg vid användning av BCL2-hämmare, och i bägge fallen verkar svaret på given tilläggsbehandling mot autoimmuniteten vara gott [135].

12.1.1.1 Behandling av immunmedierad hemolys och trombocytopeni

Det finns inga prospektiva studier av behandling av AIHA eller ITP vid KLL. Rekommenderad primärbehandling vid samtidig KLL utan sjukdomsaktivitet är densamma som vid de idiopatiska formerna, det vill säga prednisolon 1 mg/kg kroppsvikt med successiv nedtrappning efter hematologiskt svar.

Vid uteblivet svar eller behov av kvarstående höga steroiddoser rekommenderas rituximab ensamt, eller vid AIHA behandling, med rituximab i kombination med dexametason och cyklofosfamid (DRC), där respons på 90 % och medianduration av respons på 24 månader rapporterats [136]. Behandlingen tolereras väl och ger inte svår neutropeni.

Om inte tillräcklig effekt av dessa terapier uppnås rekommenderas KLL-specifik behandling.

Splenektomi kan övervägas om ovanstående inte gett effekt och vid upprepade episoder av AIHA och ITP. Gammaglobulin i hög dos har ofta god men kortvarig effekt vid ITP och bör reserveras för fall med livshotande blödning samt inför splenektomi. Dokumentationen för trombopoetinanaloger vid KLL-relaterad ITP är begränsad [137].

Remissversion

Vid samtidig hemolys och behandlingskrävande KLL-sjukdom ges i första hand KLL-specifik behandling enligt riktlinjer. Ett alternativ är att behandlingen inleds med DRC, och vid stabilisering av hemolysen skifta till den KLL-behandling som värderas vara bäst för den enskilde patienten utifrån beskrivna kriterier för val av terapi (kemoimmunoterapi, BCR-hämmare, BCL2-hämmare). Ett tredje alternativ är att ger BR initialt vilket rapporterats som framgångsrik behandling till patienter med progressiv KLL och AIHA med respons av AIHA på 81 % och KLL på 77 % [138]. Mediantid till ny behandling av AIHA var 28 månader.

12.1.1.2 Behandling av PRCA

Innan behandling av PRCA inleds bör utredning av eventuell utlösande orsak göras. Prover avseende viral genes (parvo-B19, CMV och EBV) bör tas. Radiologi för att utesluta thymom rekommenderas.

Rekommendation av behandling av PRCA vid KLL grundas på fallrapporter och expert opinion [139]. Baserat på dessa är rådet att starta behandling med steroider samt IVIG. Om dålig effekt kan behandling med Cyklosporin A vara av värde. Patientens allmäntillstånd, samsjuklighet och aktivitet i KLL-sjukdomen bör vägas in i valet av behandling.

12.1.1.3 Behandling av autoimmun neutropeni

Autoimmun neutropeni (AIN) är sällsynt och studier på detta tillstånd vid KLL saknas. Föreligger AIN som bedöms kräva behandling kan rekommenderas steroider och/eller G-CSF. Det finns också fallrapporter där man använt Cyklosporin A.

12.1.2 Transformation

Transformation av KLL (också benämnt Richtertransformation) definieras som utvecklande av ett högmalignt lymfom hos patient med KLL. Vanligast är transformation till diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) (90 %), men även Hodgkins lymfom (HL) (10 %) förekommer [140].

I majoriteten av fallen rör det sig om en malign transformation (klonal evolution) från den ursprungliga KLL-klonen (cirka 80 % av DLBCL) och klonalt samband kan säkerställas genom IGHV-analys av den ursprungliga KLL-sjukdomen jämfört med den transformerade tumören [141].

DLBCL som transformerat från KLL skiljer sig molekylärgenetiskt och fenotypiskt från *de novo* DLBCL med en betydligt sämre prognos för patienter med Richtertransformation (8–16 månader jämfört med >5 år) [141, 142]. Undersökning avseende eventuell EBV som kan driva lymfomutvecklingen är också viktig och är vanligare förekommande vid *de novo* DLBCL.

Risken för transformation har angivits till 0,5–1 %/år [140]. Data tyder inte på en annorlunda risk för transformation vid behandling med målriktade behandlingar jämfört med kemoimmunoterapi [143]. Risken för transformation är kopplad till genetiska och immunogenetiska avvikelser med hög risk vid p53-aberration, *NOTCH1*-mutation och för patienter i subset #8.

Misstanke om transformation ska väckas vid snabbt tillväxande lymfkörtlar på en eller flera lokaler, uttalade allmänsymtom och/eller kraftig LD-stegring.

Diagnostiken baseras på lymfkörtelbiopsi. PET-CT kan vara av värde för att hitta lämplig lokal att biopsera.

Remissversion

Behandlingen av transformation baseras i dagsläget på de behandlingsriktlinjer som gäller för den typ av lymfom som har utvecklats.

Med anledning av den allvarliga prognosen bör möjligheten till konsolidering av lymfombehandlingen med högdosbehandling med autologt stamcellsstöd, alternativt allogen stamcellstransplantation, övervägas vid diagnos av transformation [144-146].

F.n. pågår ett antal studier med olika kombinationer av målriktade behandlingar för att om möjligt förbättra prognosen vid transformation.

12.1.3 HLH – hemofagocytisk lymfohistiocytos

Förvärvad HLH förekommer sekundärt till infektion, immundefekter eller malignitet. Säkra data avseende förekomst vid KLL föreligger inte, men fallrapporter finns [147-149] och förekomsten av HLH vid KLL kan vara underskattat. I vissa fall kan insjuknandet ha ett dramatiskt förlopp och HLH bör misstänkas vid oklar feber, pancytopeni, nydebuterad hepato- och/eller splenomegali samt ferritinstegring.

Underliggande infektion, till exempel EBV eller CMV kan vara den drivande faktorn och bör eftersökas.

För utredningsgång, diagnoskriterier samt behandlingsrekommendationer hänvisas till den sammanställning som finns i Nationellt vårdprogram för Aggressiva B-cellslymfom.

12.2 Behandlingsrelaterade komplikationer

12.2.1 Sen neutropeni (LON)

Sent uppträdande neutropeni (Late onset neutropenia – LON) med neutrofila <1,0x10^9/L har rapporterats vid behandling med rituximab för lymfoproliferativa sjukdomar med en incidens på 6–27 %. Detsamma har rapporterats vid behandling med obinutuzumab (2,4–8,7 %) [150, 151]. LON debuterar oftast mellan 2–6 månader efter avslutad behandling, med en medianduration på 1–10 veckor [152]. LON är oftast ofarligt och spontant övergående [153]. Om grav neutropeni (<0,2x10^9/L) uppträder hos individer med förväntad hög infektionskänslighet rekommenderas enstaka doser med G-CSF och eventuellt insättande av antibiotikaprofylax.

12.2.2 Kardiovaskulära effekter av BTK-hämmare

Vid behandling med ibrutinib, som är den BTK-hämmare med störst användning över längst tid, har visats en ökad risk för kardiovaskulära händelser. Detta sannolikt orsakat av s.k. ”off-target”-effekter på andra tyrosinkinaser såsom TEC- och HER-kinaser [154]. Vid längre tids uppföljning i studier har visats en 3 gånger ökad risk för utvecklande av hypertoni (med åtföljande förhöjd risk för sekundära hjärt-kärlhändelser) och en 4 gånger ökad risk för förmaksflimmer jämfört med kontrollarmarna [155]. Även enstaka fall (case-reports) med ventrikulära arytmier har rapporterats.

Risken för hjärt-kärlbiverkningar är speciellt hög hos patienter med tidigare hjärt-kärlsjuklighet, vilket är viktigt att ta hänsyn till, eftersom förekomsten av detta har visats vara hög i KLL-populationen [156-159].

Remissversion

Andra generationens BTK-hämmare (akalabrutinib och zanubrutinib) har utvecklats, där ett av målen har varit att de ska vara mer specifika och ge mindre effekter på hjärta-kärlsystemet. En sammanställning av data från ett flertal studier med akalabrutinib tyder på signifikant lägre risk för hypertoni och förmaksflimmer jämfört med ibrutinib.

I en nyligen publicerad fas-3 studie vid R/R KLL med högriskfaktorer i form av del(17p) eller del(11q) där man randomiserade patienterna mellan ibrutinib och akalabrutinib sågs efter 41 månaders uppföljning ingen skillnad i utfall (PFS som primärt effektmått) [160]
Däremot sågs signifikant lägre andel patienter med förmaksflimmer och/eller hypertoni i gruppen behandlad med akalabrutinib. Detta talar för användande av akalabrutinib, speciellt till patienter med kända kardiovaskulära riskfaktorer.

12.2.3 Blödningsrubbning vid behandling med BTK-hämmare

BTK-hämmare har relativt potent trombocytaggregationshämmande effekt orsakad av hämning av kollageninducerad trombocytaggregation, där sannolikt flera mekanismer bidrar [154]. Blödningsrisken är störst under första tiden av behandlingen, sannolikt orsakat av dels trombocytopeni och dels av annan sjukdomsorsakad blödningsbenägenhet [161].

Mildare blödningssymtom (främst hudblödningar) ses hos upp till 40 % av patienterna medan allvarligare blödning är ovanligare (1–4 %) [162]. Vid en sammanställning av studiedata så verkar inte blödningsrisken skilja sig åt mellan ibrutinib och akalabrutinib [162].

I tidiga studier sågs allvarliga blödningar vid kombination av ibrutinib och warfarin. Detta har medfört att warfarinbehandling sedan varit ett exklusionskriterium i studier med BTK-hämmare och behandling med denna kombination avrådes.

DOAKs har använts i studier med BTK-hämmare, och interaktionsriskerna har värderats som små för apixaban och rivaroxaban, men högre för dabigatran. Interaktion vid behandling med lågmolekylärt heparin har inte setts.

Vid behov av antikoagulationsbehandling måste noggrann individuell värdering göras. Eftersom KLL-populationen har hög medelålder och ibrutinib leder till ökad risk för förmaksflimmer är frågeställningen relativt vanlig. En sammanvägning av riskfaktorer för blödning (ålder, tidigare blödning, trombocytnivåer) måste vägas mot risk för tromboemboliska händelser (CHAD-VASc score).

Vid indikation för antikoagulation rekommenderas i första hand DOAK och beroende på riskvärdering kan dosreduktion (till exempel apixaban 2,5 mgx2) göras.

Vid indikation för behandling med dubbel trombocythämning bör diskussion med kardiolog föras, och man bör överväga att sätta ut ett av dessa preparat vid samtidig behandling med BTK-hämmare.

Inför planerade kirurgiska ingrepp med blödningsrisk så bör BTK-hämmare utsättas 5–7 dagar preoperativt och återinsättas så snart postoperativ blödningsrisk bedöms som låg. Efter längre tids behandling är detta som regel oproblematiskt, men vid utsättning kort tid efter behandlingsstart finns risk för rebound-fenomen.

Remissversion

KAPITEL 13

Omvårdnad och rehabilitering

En viktig del av vårdens uppdrag är att göra patienten delaktig i sin egen vård och få information om sitt tillstånd och behandlingars biverkningar, samt rätten till en förnyad medicinsk bedömning, se Patientlag. Sjukvårdteamets uppgift är att stödja patienten genom dennes sjukdom, att finnas till hands, lyssna och ge adekvat information. Även anhöriga och andra närstående till patienten bör i möjligaste mån vara delaktig, se Patientlag. Utöver teamet av läkare och sjuksköterskor är det nödvändigt att patienten vid behov har tillgång till hälsoprofessioner så som fysioterapeut, kurator, dietist och arbetsterapeut.

Val av behandlingsintensitet sker beroende på patientens allmäntillstånd och samsjuklighet. Framför allt behandlingarna med kemoimmunterapi innebär risk för toxicitet med illamående, fatigue och infektioner, med risk för en negativ inverkan på patienternas livskvalitet [163] Denna påverkan kan vara av övergående karaktär, och ett gott behandlingsresultat där en god remission uppnås kan ge en varaktig stabilisering eller förbättring av livskvaliteten på grund av hematologisk återhämtning [164].

13.1 Kontaktsjuksköterska

Rekommendation

Samtliga patienter med KLL, oavsett behandlingsbehov, bör erbjudas en fast namngiven kontaktsjuksköterska [165].

Den nationella cancerstrategin styrker att varje patient vid diagnostillfället ska erbjudas en kontaktperson på den cancervårdande kliniken. Syftet är att förbättra informationen och kommunikationen mellan patienten och vårdenheten och att stärka patientens möjligheter till delaktighet i vården (SOU 2009:11) [166]. Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt, se Patientlagen.

Staten och Sveriges Kommuner och Regioner har enats om en gemensam generell beskrivning av kontaktsjuksköterskans roll och funktion. Den finns att läsa på http://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/kontaktsjukskoterska/

Att patienten har erbjudits en namngiven kontaktsjuksköterska ska dokumenteras i patientens journal och om möjligt registreras i kvalitetsregister.

För mer information om kontaktsjuksköterskans uppdrag, se länk http://www.cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/kontaktsjukskoterska/

Remissversion

13.2 Min vårdplan

Rekommendation

Alla cancerpatienter ska få en skriftlig individuell vårdplan där rehabiliteringsåtgärder bör ingå.

En individuell skriftlig vårdplan, kallad Min vårdplan, ska tas fram för varje patient med cancer direkt efter fastställande av diagnos. Det framgår i den nationella cancerstrategin för framtiden (SOU 2009:11) [166] och i de patientcentrerade kriterierna som ska utmärka ett regionalt cancercentrum (Socialdepartementet: 2011). För mer information om Min Vårdplan, se länk

http://www.cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/min-vardplan/

13.3 Aktiva överlämningar

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

Aktiv överlämning innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt med nästa instans, både muntligt och skriftligt. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att den mottagande instansen bekräftat att de tagit kontakt med patienten. Påbörjade åtgärder och insatser inom omvårdnad, palliation och cancerrehabilitering ska följas upp, utvärderas och dokumenteras i Min vårdplan.

13.4 Krisreaktion / psykologiska aspekter

Rekommendation

Patienter med KLL som får en krisreaktion på grund av sin sjukdom, i samband med diagnos eller vid senare tillfällen under sin sjukdom, bör erbjudas psykosocialt stöd.

I samband med ett besked om cancersjukdom är oro och rädsla naturliga reaktioner. Ordet leukemi har för många en stark laddning och kan väcka stor oro. Studier har visat att det psykologiskt kan vara extra svårt, jämfört med både en matchad normalbefolkning och andra med annan cancersjukdom, att hantera cancerbeskedet i de fall sjukdomen inte kräver behandling direkt [167-171]. Detta betyder att KLL, även hos dem med sjukdom utan symtom och behandlingsbehov, kan innebära en avsevärd psykosocial belastning och leda till en krisreaktion där också existentiella frågor ingår. Många patienter har en konstant oro och tänker på sin sjukdom dagligen vilket leder till försämrad livskvalitet [172, 173]. De patienter som har hög initial stress mår oftare psykiskt sämre längre fram också [174]. Patienterna önskar få tydlig information om sjukdomen och om hur den kan påverkar dem i framtiden [167]. För att kunna bearbeta, normalisera och medvetandegöra situationen så patienten kan hantera denna behövs ofta stödsamtal med inriktning på krishantering. Det primära psykosociala omhändertagandet bör ske på diagnostiserande enhet med kontaktsjuksköterska och behandlande läkare. Vid behov bör patienten remitteras till kurator/socionom, psykolog eller till personal inom sjukhuskyrkan eller annat samfund. Även närstående kan hamna i en krissituation och behöva stödsamtal tillsammans med patienten eller enskilt.

Remissversion

13.5 Barn som närstående

Minderåriga barn och ungdomar som är närstående till patienter med allvarlig sjukdom har lagstadgad rätt enligt HSL 5kap 7§ till stöd och information från sjukvården. Det är därför viktigt att tidigt ta reda på om patienten har mindre barn som närstående. Barns delaktighet och kunskap under sjukdomstiden är viktig, och sjukvården ska erbjuda och ordna informationssamtal och besök på till exempel berörd vårdavdelning eller mottagning. Patienten och eventuell ytterligare vårdnadshavare bör erbjudas kontakt med kurator för råd och stöd. Barn har rätt till information och bemötande som är anpassad efter deras ålder och ofta är föräldrarna de som bäst kan tala med sitt barn om sjukdomen. Nära cancer startsida (naracancer.se) har informationsmaterial både för föräldrar, vårdpersonal samt direkt till barnet/ungdomen., som även ges möjlighet att prata med andra i samma situation via forum. Länk till näracancer och andra liknande webbplatser finns i Nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering

Se även Socialstyrelsens ”Barn som anhöriga” [175].

13.6 Löpande cancerrehabilitering

Cancerrehabilitering syftar till att förebygga och reducera de fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna av en cancersjukdom och dess behandling. Insatserna ska ge patienten och de närstående stöd och förutsättningar att leva ett så bra liv som möjligt. Alla patienter och deras närstående bör få information om cancerrehabilitering. Vid behov bör kontakt med rehabiliteringsprofessioner förmedlas.

Behov av cancerrehabilitering bör återkommande bedömas av vårdgivare. ”Hälsoskattning för cancerrehabilitering” samt ”Hantering av ångest” NCCN (före detta Distresstermometern) är validerade övergripande diagnostiska hjälpmedel som kan rekommenderas för strukturerad bedömning av rehabiliteringsbehov. För åtkomst till formulären samt ytterligare information om cancerrehabilitering, se länk Bedömning av rehabiliteringsbehov - RCC (cancercentrum.se).

13.6.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående

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

Såväl patienter som närstående kan omfattas av rehabiliteringsinsatser. Närstående kan vara exempelvis partner, barn, förälder, syskon eller annan person som patienten anser sig ha nära relation till. Barn som närstående har en särställning då hälso- och sjukvården enligt Hälso- och sjukvårdslagen (2017:30) 5 kap, 7 § [176] har en skyldighet att ge dem information, råd och stöd.

Läs mer i Nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering

13.6.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering

All personal inom hälso- och sjukvården ska göra grundläggande behovsbedömningar och ge grundläggande insatser inom cancerrehabilitering. Vid mer avancerade behov ska patienten alltid erbjudas insatser från professioner med specialkompetens inom rehabilitering, exempelvis

Remissversion

kurator, fysioterapeut, psykolog, arbetsterapeut och dietist. Även andra professioner som sjuksköterska, läkare och tandläkare kan arbeta specialiserat med cancerrehabilitering.

13.7 Samhälleliga rättigheter

I samband med svår sjukdom kan påverkan socialt och ekonomiskt drabba både patienten och närstående. Om patienten p.g.a. sjukdomen inte kan arbeta eller endast arbeta deltid finns förutom sjukpenning även andra ersättningar som kan vara aktuella. Kontakt bör då vidareförmedlas med kurator som kan ge information och social rådgivning angående patientens rättigheter utifrån sociallagstiftningen. Kuratorn och sjukvårdens rehabiliteringskoordinator kan samordna olika resurser i samhället. Även Försäkringskassans rehabiliteringskoordinator kan också kopplas in.

För mera info om samhälleliga rättigheter, se länk: Nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering, https://www.1177.se/Vastra-Gotaland/sa-fungerar-varden/

13.8 Infektioner

Rekommendation

Patienter med KLL behöver få information om risk för en ökad infektionskänslighet framför allt i samband med kemoimmunterapi. Informationen måste balanseras och individualiseras så att patienter och närstående inte isolerar sig.

KLL-sjukdom kan ge ett nedsatt immunförsvar vilket innebär att även patienter som inte fått behandling kan ha en ökad infektionsrisk. Patienter som behandlas med kemoimmunterapi, FCR, i mindre omfattning BR eller klorambucil i kombination med monoklonal antikropp löper risk att drabbas av allvarliga infektioner. Behandlingen nedsätter immunförsvaret och ger ökad risk för virusinfektioner (till exempel herpes), svampinfektioner (pneumocystis jirovecii) samt bakterieinfektioner, särskilt om patienten har samtidig neutropeni. Patienter under behandling med kemoimmunterapi är extra mottagliga för infektioner under behandling och även 3–6 månader efter avslutad behandling. Efter behandling med monoklonala antikroppar kan neutropeni ibland uppkomma veckor till månader avslutad behandling. Den är oftast ofarlig och spontant övergående. Ökad mottaglighet för infektioner förekommer också vid höga kortisondoser. Infektionerna kan vara orsakade av såväl endogena som exogena patogener, och drabbar bland annat ofta luftvägarna. Risk finns även för reaktivering av latenta virus. Om infektionsprofylax används är det viktigt att följa upp följsamheten, samt eventuella biverkningar eller andra svårigheter att följa ordinationen. Detsamma gäller även om G-CSF-stöd ges i samband med eller mellan behandlingarna [177].

All information och rådgivning om infektionsrisk måste individualiseras utifrån den enskilde patientens förutsättningar.

Patient med signifikant ökad infektionskänslighet bör få information om att:

- ha noggrann handhygien, framför allt i samband med måltider och efter toalettbesök
- var noggrann vid tillagning (upphettning) av kött och kyckling, för att minska risken för smitta
- undvika att umgås med personer med pågående infektion
- undvika att vistas i större folksamlingar

Remissversion

- vara extra noggrann med munhygien, speciellt tiden närmast efter cytostatikabehandlingen. Då bör en mjuk tandborste med mild tandkräm användas och man bör rengöra mellan tänderna varje dag
- skyndsamt, under behandling med cytostatika och antikroppar eller vid neutropeni ta kontakt med vårdpersonal vid infektionssymtom såsom feber över 38,0°C, hosta, andfåddhet, blödningar, blåsor i huden (bältros) eller andra nya sjukdomssymtom
- vid gravt nedsatt immunförsvar få information om att avstå från opastöriserade mjölkprodukter.

Information måste balanseras så att patienterna inte isolerar sig. Så god livskvalitet som möjligt är ett viktigt mål. De bör ha tydliga och lättillgängliga kontaktvägar till kliniken dit de kan vända sig vid symtom såsom feber, hosta, urinträngningar eller diarré, för att skyndsamt få råd. Vid allmänpåverkan bör akutsjukvård sökas utan fördröjning. Uppgift om vart de bör vända sig dokumenteras i vårdplanen eller på ett kort som ges till patienten.

Patienten bör bedömas inför varje behandlingscykel för att säkerställa att hen har ett tillfredställande allmäntillstånd och inte bär på någon infektion. Vid infektion eller misstanke om sådan kan det vara aktuellt att skjuta upp behandlingen.

Vid sjukvårdskontakter bör vårdpersonalen undvika att utsätta patienten för smitta och tillämpa basala hygienrutiner, se Vårdhandboken http://www.vardhandboken.se/

Uppmana patienterna att vaccinera sig mot säsongsinfluensa, pneumokocker och covid-19 enligt ovanstående rekommendationer. Rekommendera även närstående att vaccinera sig mot säsongsinfluensa och covid-19.

13.9 Fatigue och fysisk svaghet

Rekommendation

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

13.10 Fysisk aktivitet

Rekommendation

Patienter bör, oavsett om behandling pågår eller inte, uppmuntras till fysisk aktivitet och att fortsätta med dagliga aktiviteter.

Fysisk aktivitet under och efter cytostatikabehandling är viktig för att förbättra livskvaliteten, och det får positiva effekter i form av minskad fatigue, depression och minskat illamående [178-180]. Fysisk aktivitet är också viktig för att minska risken för inaktivitetsrelaterade komplikationer såsom förlust av muskelmassa. Detta är särskilt viktigt att tänka på under högdos steroidbehandling. En av fysioterapeutens och sjuksköterskans viktigaste uppgifter är att motivera patienten till fysisk aktivitet, där målsättningarna främst är att minska risken för inaktivitetskomplikationer, minska reduktionen av muskelstyrka och behålla rörligheten [181].

Remissversion

Vid behov kan man också ta kontakt med en arbetsterapeut. Ett viktigt område för arbetsterapeuten handlar om personens aktivitetsförmåga och vardagens meningsfulla aktiviteter. Arbetsterapeuten arbetar med att stödja personen att kunna vara fysiskt aktiv i de dagliga aktiviteterna på ett skonsamt sätt.

Läs mer i Nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering

13.11 Illamående

> Rekommendation
>
> Illamående vid cytostatikabehandling bör bedömas kontinuerligt och förebyggas med antiemetika. Vid nutritionsproblem kontakta dietist

Illamående kan förekomma vid cytostatikabehandling. Det viktigaste är att förebygga detta med antiemetika. Patienten bör även få förebyggande kostråd för att reducera risken för illamående. En individuell bedömning av den enskilde patientens risk för cytostatikainducerat illamående bör alltid göras. Vi hänvisar här också till nationella riktlinjer som är utarbetade av Nationellt Nätverk för cancerrelaterat illamående. Det nationella Nätverket för cancerrelaterat illamående har tagit fram svenska riktlinjer för bedömning, och utvärdering enligt European Society for Medical Oncology (ESMO) [182].

Cytostatika inducerat illamående och kräkningar är ett av de symtom som besvärar patienten mest och påverkan på patientens välbefinnande och livskvalitet. Inför varje cytostatikabehandling bör en individuell riskbedömning av riskfaktorer utföras för att förebygga illamående och kräkningar- och val av antiemetika bör baseras på denna riskbedömning.

Läs mer i Nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering

13.12 Elimination

> Rekommendation
>
> Diarré och förstoppning vid behandling bör bedömas kontinuerligt samt initiera behandling med tarmreglerande läkemedel.

Behandling med olika läkemedel till exempel antiemetika, cytostatika och/eller BCR/ BCL 2 hämmare kan ge diarré eller förstoppning. Patienten bör få information samt kostråd angående detta och det kan vara aktuellt att initiera behandling med tarmreglerande läkemedel [163].

13.13 Hud

> **Rekommendation**
>
> Patienter bör vara uppmärksamma på nytillkomna hudförändringar på grund av ökad risk för hudcancer.

Nya hudförändringar bör visas upp för läkare då risken för hudcancer ökar när man har KLL. Försiktighet med vistelse i starkt solljus rekommenderas i samband med cytostatikabehandling då det föreligger en ökad känslighet i huden för solljus efter cytostatikabehandling.

Remissversion

13.14 Sexualitet

Rekommendation

Patienter bör få information om att sexualiteten kan påverkas av cancerbehandlingen.

Cytostatikabehandling kan ge sköra och torra slemhinnor och hos män ökar risken för erektil dysfunktion. Behandling med glidmedel kan hjälpa kvinnor och potenshöjande läkemedel kan ofta ha god effekt hos män [183]. Män bör informeras om att använda kondom i anslutning till att cytostatikabehandling ges eftersom utsöndring till sperma kan ske. Även biverkningar såsom illamående, trötthet och eventuellt håravfall kan påverka intimitet, sexualitet och kroppsuppfattning. Patienten bör informeras om ovanstående biverkningar, och få möjlighet att prata om sexuella problem innan, under och efter behandling [184] eftersom de ofta inte löser sig av sig självt. Ibland kan biverkningarna till och med förvärras om de inte tas om hand [183]. Vid behov remittera till gynekolog, androlog eller sexolog.

13.15 Fertilitet

Önskemål om fertilitetsbevarande åtgärder bör diskuteras med behandlande läkare och därefter kan kontakt tas med reproduktionsmedicinskt centrum. I samband med behandling av sjukdomen kan det vara aktuellt att undvika graviditet. Patienten bör då informeras om detta.

Läs mer i Nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering

Remissversion

KAPITEL 14

Egenvård

Rekommendation

Information om egenvård bör ges till patienten muntligt och skriftligt.

Information om egenvård vid KLL-sjukdom utan behandlingsbehov och information om egenvård vid planerad behandling finns som bilagor (bilaga 1 ”Information till dig som har fått diagnosen kronisk lymfatisk leukemi” och bilaga 2 ”Information till dig som behandlas för kronisk lymfatisk leukemi”).

14.1 Levnadsvanor

Rekommendation

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

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

Socialstyrelsens nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor är användbara även under cancerbehandlingen. De innehåller kunskaps- och beslutsstöd i mötet med patienten och rekommenderar olika typer av rådgivning. Alla verksamheter inom hälso- och sjukvård bör ha rutiner för hur man erbjuder stöd till patienter som vill förändra sina levnadsvanor (Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor) [185]. De levnadsvanor som tas upp här är tobaksbruk, riskbruk av alkohol, otillräcklig fysisk aktivitet och ohälsosamma matvanor.

Se Svensk Sjuksköterskeförenings broschyr Samtal om hälsofrämjande levnadsvanor vid cancer. För mera info om levnadsvanor, se länk: Nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering
Se Svensk Sjuksköterskeförenings broschyr Samtal om hälsofrämjande levnadsvanor vid cancer.pdf (swenurse.se).

14.1.1 Tobak

Om patienten är rökare bör kontaktsjuksköterska och läkare informera om rökningens negativa effekter vid behandling, och uppmuntra till rökstopp. Vid behov kan patienten hänvisas till rökavvänjning via primärvården eller den specialiserade vården som kan ge hjälp med rökstopp. Patienterna kan ringa den nationella Sluta röka-linjen 020-84 00 00 Se även länkar: http://slutarokalinjen.org/, Nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering samt Svensk Sjuksköterskeförenings broschyr Samtal om hälsofrämjande levnadsvanor vid cancer

Remissversion

14.1.2 Alkohol

Alkohol kan ge ökad risk för biverkningar, i form av ökad blödnings- och infektionsrisk, under behandling. Flera cancerläkemedel metaboliseras i levern och interaktioner med alkohol kan medföra antingen sämre effekt av läkemedlet eller ökad biverkningsrisk. Kontaktsjuksköterska och läkare bör därför rekommendera patienten att avstå från alkohol under pågående behandling (Nationellt vårdprogram för Cancerrehabilitering).

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

14.1.3 Fysisk aktivitet

Fysisk aktivitet kan minska biverkningar i samband med behandling på både kort och lång sikt. Under behandlingen ger fysisk aktivitet minskad trötthet, fatigue och oro samt bättre sömn och livskvalitet. (Nationellt vårdprogram för Cancerrehabilitering). Det är dock viktigt att ta hänsyn till behandlingsintensitet, infektionskänslighet och blodvärden.

14.1.4 Matvanor

Hälsosamma matvanor gör att patienten bättre klarar av de biverkningar som orsakas av behandlingen. Det är viktigt att patienten får i sig tillräckligt med energi och näringsämnen, och de kostrekommendationer som gäller hela befolkningen är tillämpliga även inom cancerrehabilitering, så länge patienten inte har några nutritionsproblem (Nationellt vårdprogram för Cancerrehabilitering)

14.2 Vaccinationer

Uppmana patienterna att vaccinera sig mot säsongsinfluensa, pneumokocker och covid-19 enligt ovanstående rekommendationer. Rekommendera även närstående att vaccinera sig mot säsongsinfluensa och covid-19.

14.3 Nationella riktlinjer

Socialstyrelsens nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder är användbara även under cancerbehandlingen. De innehåller kunskaps- och beslutsstöd i mötet med patienten och rekommenderar olika typer av rådgivning.

14.4 Naturläkemedel

Sjuksköterska bör informera patienten om att naturläkemedel kan påverka effekterna av cancerläkemedel [186] och hänvisa till läkare för diskussion om lämpligheten i samband med behandling.

14.5 Kunskap och stöd

Informera patient och närstående om patientföreningen, Blodcancerförbundet och

Cancerfonden. Här finns aktuell och saklig information om bl.a. diagnos, sex och cancer, cytostatikabehandling, att vara närstående och vad som händer efter cancerbeskedet.

Remissversion

Det finns även på Blodcancerförbundet informationsfilmer om KLL. Genom patientföreningen kan man även få en stödperson.

Blodcancerförbundets stödpersonsverksamhet riktar sig till patienter och närstående.

https://blodcancerforbundet.se/info-lasvart/informationsfilmer/

Remissversion

KAPITEL 15

Palliativ vård och insatser

Här anges endast de insatser som är speciella för patienter med symtomgivande KLL-sjukdom. I övrigt hänvisar vi till Nationellt vårdprogram för palliativ vård

Patienter som inte anses tåla remissionssyftande behandling rekommenderas palliativ vård [187, 188]. I denna ingår bromsande behandling för att lindra sjukdomssymtom, infektionsbehandling, blodprodukter och psykosocialt stöd med syfte att förlänga liv och främja livskvalitet. Palliativ vård i livets slutskede bör erbjudas när döden anses oundviklig inom en överskådlig framtid. Inför övergång till palliativ vård i livets slutskede bör patient och närstående erbjudas brytpunktssamtal.

Vården kan ges via hematolog- eller medicinmottagning, hemsjukvård eller avancerad sjukvård i hemmet. Lokala rutiner får gälla.

15.1 Brytpunktssamtal

Ett brytpunktssamtal med patienten och de närstående är aktuellt om läkaren identifierar palliativa vårdbehov och bedömer att det huvudsakliga målet med vården har ändrats från att vara kurativt till att vara lindrande. Vid samtalet bör innehållet i vården diskuteras utifrån patientens tillstånd, behov och önskemål. Brytpunktssamtal kan hållas vid ett eller flera tillfällen och det är viktigt att involvera kontaktsjuksköterska. Samtalet är viktigt eftersom det ger patienten en möjlighet att besluta hur hon eller han vill ha det under den sista tiden. Brytpunktssamtalet ska dokumenteras i journalen av den behandlande läkaren.

15.2 Närståendepenning

Om patienten är svårt sjuk kan närstående vara berättigad närståendepenning för att kunna vara tillsammans med patienten. Närstående personer kan få närståendepenning om de avstår från arbete för att vara ett stöd för patienten, vid svår sjukdom. Med svår sjukdom menas sådana sjukdomstillstånd som innebär ett påtagligt hot mot patientens liv.

Information om hur man ansöker om närståendepenning finns på Försäkringskassans hemsida:

Hjälp till dig som tar hand om en svårt sjuk person (forsakringskassan.se)

Remissversion

KAPITEL 16

Uppföljning

KLL är en kronisk sjukdom och livslång uppföljning krävs.

Uppföljning av asymtomatiska patienter som tidigare inte krävt behandling:

- Hb, LPK, B-celler (diff), TPK, LD och krea
- palpation av lymfkörtlar, lever och mjälte
- allmänsymtom.

Kontrollintervall från 3 till 12 månader rekommenderas beroende på aktiviteten i sjukdomen. Patienter med ”stillsam” KLL, det vill säga stabilt låga lymfocyttal, <20–30x10^9/L, i övrigt normala blodvärden och avsaknad av lymfadenopati kan följas var 12:e månad. Beroende på patientens komorbiditet och sjukdomens stabilitet, kan dessa patienter även följas inom primärvården. Klara riktlinjer ska ges när patienten bör återremitteras och alltid vid symtomatisk sjukdom. Var observant på allmänsymtom, det vill säga viktnedgång, feber och nattsvettningar, samt sjunkande Hb och/eller trombocyter. Speciell uppmärksamhet bör läggas vid uppkomst av autoimmuna cytopenier samt hjärt-kärlbiverkningar som till exempel hypertoni och förmaksflimmer.

Patienter som erhållit behandling följs som regel vid behandlande klinik och uppföljning anpassas efter sjukdomens aktivitet.

Ökad förekomst av sekundära cancrar bidrar till sjuklighet och ökad dödlighet hos patienter med KLL [189-192]. Hudcancer ses i ökad omfattning hos patienter med KLL. Skivepitelcancer och basalcellscancer är 5–10 gånger vanligare och ofta mer lokalt aggressiva och benägna att sprida sig [193]. Även malignt melanom är vanligare och har då sämre prognos. Patienterna bör instrueras att regelbundet kontrollera sin hud. Vid oklara hudförändringar, remittera till hudläkare. Var även observant på symtom och fynd som kan tyda på annan sekundär malignitet.
Patienter med KLL har en ökad risk för andra lymfomsjukdomar. Vanligast är diffust storcelligt B-cellslymfom och Hodgkins sjukdom. Sekundärt ses också myelodysplastiskt syndrom eller akut myeloisk leukemi.

Remissversion

KAPITEL 17

Underlag för nivåstrukturering

Listan nedan anger det vi ser som viktiga förutsättningar för att diagnostisera och behandla patienter med KLL. Enheten ska ha:

- minst en specialist i hematologi eller lymfomonkologi
- möjlighet att ge transfusioner av erytrocyter och trombocyter även under helger
- organisation för omhändertagande av patienter med neutropen feber på vårdavdelning utan dröjsmål, dygnet runt, veckans alla dagar; dessa patienter ska kunna vårdas i isoleringsrum
- tillgång till intensivvård
- etablerad samverkan med infektionsspecialist och tandläkare med erfarenhet av patienter som genomgår cytostatikabehandling
- resurser för rapportering till kvalitetsregister och uppföljning av den egna vårdkvaliteten
- hög andel sjuksköterskor med längre erfarenhet av cytostatikabehandling
- tillgång till rehabiliteringsteam
- möjlighet till diagnostisk konferens med hematopatolog
- resurser för att kunna delta i kliniska läkemedelsprövningar, patientnära vårdforskning samt medverka i nationell biobank.

Remissversion

KAPITEL 18

Kvalitetsregister

Svenska KLL-registret startade 1 januari 2007 med successivt införande av web-baserad rapportering samma år. Under åren 2007–2020 har totalt cirka 7700 patienter inrapporterats till registret.

Samtliga fall med nyupptäckt KLL ska anmälas till KLL-registret som är ett nationellt kvalitetsregister som ingår i Blodcancerregistret. Rapporteringen görs elektroniskt till RCC:s INCA-databas (http://www.cancercentrum.se/INCA) så snart diagnosen är fastställd.

Kvalitetsregisteranmälan ersätter den lagstadgade anmälan till Cancerregistret.

I samband med diagnos registreras även diagnostiska metoder och klinisk stadieindelning. Förutom anmälningsformuläret finns uppföljningsblanketter för uppföljning vartannat år för obehandlade och en gång årligen för behandlade patienter. Registret har under 2019 bättre anpassats för löpande registrering av läkemedelsanvändning för att få en fullgod rapportering även av kontinuerliga behandlingar. Dessa bör fyllas i för att den enskilda kliniken ska kunna följa sina patientdata och bedriva utvecklings- och förbättringsarbete, samt för att man på nationell nivå ska kunna följa handläggningen av patienter med KLL.

KLL-registret har tidigare publicerat rapporter med data från registret, dessa finns tillgängliga via http://cancercentrum.se/stockholm-gotland/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/kronisk-lymfatisk-leukemi-kll/kvalitetsregister/ samt via Svensk förening för hematologi http://www.sfhem.se/rapporter-blodcancerregistret. Den första rapporten publicerades maj 2014, andra rapporten i februari 2016 och tredje rapporten i januari 2019.

Sedan tidigare (maj 2016) finns inloggningsskyddade onlinerapporter tillgängliga i INCA. Där kan inrapportörer få ut sökbara data i realtid för sin klinik, regionen samt hela riket. Man kan själv begränsa sin sökning avseende tid, åldersgrupper med mera efter eget önskemål.

Sedan september 2020 finns dessutom öppet (utan inloggning) via RCCs hemsida tillgängligt en interaktiv årsrapport för KLL. Detta är en årsrapport med en mängd data vad gäller bl.a. täckningsgrad, population, diagnostik, uppföljning, givna behandlingar och överlevnad. Data uppdateras 2 gånger/år och kompletteras med en PDF-rapport skriven av registerhållaren för hjälp med tolkning av data.

Remissversion

KAPITEL 19

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

19.1 Kvalitetsindikatorer fastställda i samråd med Svensk Förening för Hematologi

- Andel patienter registrerade i INCA inom 3 respektive 12 månader efter diagnos. Målvärden: >70 % respektive >95 %.

19.2 Andra kvalitetsindikatorer

- Andel patienter undersökta med avseende på del(17p)/p53-mutation inför primär behandlingsstart. Målvärde >90 %.
- Andel patienter undersökta avseende IGHV-mutationsstatus inför behandlingsstart. Målvärde >90 %
- Tid från diagnos till beslut om aktiv expektans 26 dagar respektive till behandlingsstart högst 35 dagar. Målvärde >80 %.

Ledtider för standardiserat vårdförlopp (SVF) – se under följande länk:
https://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/vardforlopp/

Remissversion

KAPITEL 20

Referenser

1. Nationellt kvalitetsregister för Kronisk lymfatisk leukemi. Kronisk Lymfatisk Leukemi. Nationell kvalitetsregister Årsrapport nr 3, 2007–2016 Stockholm: Regionalt Cancercentrum i Samverkan; 2016 [2020-09-29]. Available from: http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/kronisk-lymfatisk-leukemi-kll/kvalitetsregister/.
2. Mattsson M, Sandin F, Kimby E, Höglund M, Glimelius I. Increasing prevalence of chronic lymphocytic leukemia with an estimated future rise: A nationwide population-based study. American journal of hematology. 2020;95(2):E36-e8.
3. Speedy HE, Kinnersley B, Chubb D, Broderick P, Law PJ, Litchfield K, et al. Germ line mutations in shelterin complex genes are associated with familial chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2016;128(19):2319-26.
4. Slager SL, Benavente Y, Blair A, Vermeulen R, Cerhan JR, Costantini AS, et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. Journal of the National Cancer Institute Monographs. 2014;2014(48):41-51.
5. Goldin LR, Björkholm M, Kristinsson SY, Turesson I, Landgren O. Elevated risk of chronic lymphocytic leukemia and other indolent non-Hodgkin's lymphomas among relatives of patients with chronic lymphocytic leukemia. Haematologica. 2009;94(5):647-53.
6. Linet M, Devesa, S., Morgan, G. The Leukemias. In Schottenfeld, D., Fraumeni, J.f., Jr editors. Cancer Epidemiology and Prevention. Oxford University Press. 2006:841-71.
7. Karakosta M, Delicha EM, Kouraklis G, Manola KN. Association of various risk factors with chronic lymphocytic leukemia and its cytogenetic characteristics. Archives of environmental & occupational health. 2016;71(6):317-29.
8. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood. 2008;111(12):5446-56.
9. van Dongen JJ, Lhermitte L, Bottcher S, Almeida J, van der Velden VH, Flores-Montero J, et al. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. Leukemia. 2012;26(9):1908-75.
10. Rawstron AC, Kreuzer KA, Soosapilla A, Spacek M, Stehlikova O, Gambell P, et al. Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: An European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) Harmonisation project. Cytometry B Clin Cytom. 2018;94(1):121-8.
11. Rawstron AC, Bottcher S, Letestu R, Villamor N, Fazi C, Kartsios H, et al. Improving efficiency and sensitivity: European Research Initiative in CLL (ERIC) update on the international harmonised approach for flow cytometric residual disease monitoring in CLL. Leukemia. 2012;27(1):142-9.
12. Rawstron AC, Fazi C, Agathangelidis A, Villamor N, Letestu R, Nomdedeu J, et al. A complementary role of multiparameter flow cytometry and high-throughput sequencing for

Remissversion

minimal residual disease detection in chronic lymphocytic leukemia: an European Research Initiative on CLL study. Leukemia. 2016;30(4):929-36.
13. Marti GE, Rawstron AC, Ghia P, Hillmen P, Houlston RS, Kay N, et al. Diagnostic criteria for monoclonal B-cell lymphocytosis. Br J Haematol. 2005;130(3):325-32.
14. Slager SL, Lanasa MC, Marti GE, Achenbach SJ, Camp NJ, Abbasi F, et al. Natural history of monoclonal B-cell lymphocytosis among relatives in CLL families. Blood. 2021;137(15):2046-56.
15. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, Kwok M, Fenton JA, Plummer M, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2008;359(6):575-83.
16. Nieto WG, Almeida J, Romero A, Teodosio C, Lopez A, Henriques AF, et al. Increased frequency (12%) of circulating chronic lymphocytic leukemia-like B-cell clones in healthy subjects using a highly sensitive multicolor flow cytometry approach. Blood. 2009;114(1):33-7.
17. Shanafelt TD, Witzig TE, Fink SR, Jenkins RB, Paternoster SF, Smoley SA, et al. Prospective evaluation of clonal evolution during long-term follow-up of patients with untreated early-stage chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2006;24(28):4634-41.
18. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1975;46(2):219-34.
19. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguet H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer. 1981;48(1):198-206.
20. Montserrat E, Sanchez-Bisono J, Vinolas N, Rozman C. Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukaemia: analysis of its prognostic significance. Br J Haematol. 1986;62(3):567-75.
21. Kutsch N, Bahlo, J., Byrd, J. C., et al. The international prognostic index for patients with CLL (CLL-IPI): An international meta-analysis. Abstract #7002. Presented at the American Society of Clinical Oncology 2015 Annual Meeting, Chicago, Illinois, May 30, 2015. .
22. Hallek M, Wanders L, Ostwald M, Busch R, Senekowitsch R, Stern S, et al. Serum beta(2)-microglobulin and serum thymidine kinase are independent predictors of progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia and immunocytoma. Leuk Lymphoma. 1996;22(5-6):439-47.
23. Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Krober A, Bullinger L, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2000;343(26):1910-6.
24. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Burger JA, Blum KA, Coleman M, et al. Three-year follow-up of treatment-naive and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. Blood. 2015;125(16):2497-506.
25. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2014;370(11):997-1007.
26. Dohner H, Stilgenbauer S, James MR, Benner A, Weilguni T, Bentz M, et al. 11q deletions identify a new subset of B-cell chronic lymphocytic leukemia characterized by extensive nodal involvement and inferior prognosis. Blood. 1997;89(7):2516-22.
27. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, Denzel T, Habe S, Winkler D, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2010;28(29):4473-9.
28. Pospisilova S, Gonzalez D, Malcikova J, Trbusek M, Rossi D, Kater AP, et al. ERIC recommendations on TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia. Leukemia. 2012;26(7):1458-61.

Revision

29. Malcikova J, Tausch E, Rossi D, Sutton LA, Soussi T, Zenz T, et al. ERIC recommendations for TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia-update on methodological approaches and results interpretation. Leukemia. 2018;32(5):1070-80.
30. Landau DA, Sun C, Rosebrock D, Herman SEM, Fein J, Sivina M, et al. The evolutionary landscape of chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib targeted therapy. Nature communications. 2017;8(1):2185.
31. Burger JA, Landau DA, Taylor-Weiner A, Bozic I, Zhang H, Sarosiek K, et al. Clonal evolution in patients with chronic lymphocytic leukaemia developing resistance to BTK inhibition. Nature communications. 2016;7:11589.
32. Blombery P, Anderson MA, Gong JN, Thijssen R, Birkinshaw RW, Thompson ER, et al. Acquisition of the Recurrent Gly101Val Mutation in BCL2 Confers Resistance to Venetoclax in Patients with Progressive Chronic Lymphocytic Leukemia. Cancer discovery. 2019;9(3):342-53.
33. Blombery P, Thompson ER, Nguyen T, Birkinshaw RW, Gong JN, Chen X, et al. Multiple BCL2 mutations cooccurring with Gly101Val emerge in chronic lymphocytic leukemia progression on venetoclax. Blood. 2020;135(10):773-7.
34. Damle RN, Wasil T, Fais F, Ghiotto F, Valetto A, Allen SL, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1999;94(6):1840-7.
35. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1999;94(6):1848-54.
36. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. Blood. 2016;127(2):208-15.
37. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, Wierda WG, Stingo F, Plunkett W, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2016;127(3):303-9.
38. Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy NM, Coutre SE, et al. Extended follow-up and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously treated CLL/SLL. Leukemia. 2018;32(1):83-91.
39. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2019;20(1):43-56.
40. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. N Engl J Med. 2019;380(23):2225-36.
41. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 2018;131(25):2745-60.
42. Mansouri L, Cahill N, Gunnarsson R, Smedby KE, Tjonnfjord E, Hjalgrim H, et al. NOTCH1 and SF3B1 mutations can be added to the hierarchical prognostic classification in chronic lymphocytic leukemia. Leukemia. 2013;27(2):512-4.
43. Rossi D, Rasi S, Spina V, Fangazio M, Monti S, Greco M, et al. Different impact of NOTCH1 and SF3B1 mutations on the risk of chronic lymphocytic leukemia transformation to Richter syndrome. Br J Haematol. 2012;158(3):426-9.

Revision

44. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, Zenz T, Rossi M, Dohner K, et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. Blood. 2014;123(21):3247-54.
45. Agathangelidis A, Chatzidimitriou A, Gemenetzi K, Giudicelli V, Karypidou M, Plevova K, et al. Higher-order connections between stereotyped subsets: implications for improved patient classification in CLL. Blood. 2021;137(10):1365-76.
46. Baliakas P, Mattsson M, Hadzidimitriou A, Minga E, Agathangelidis A, Sutton LA, et al. No improvement in long-term survival over time for chronic lymphocytic leukemia patients in stereotyped subsets #1 and #2 treated with chemo(immuno)therapy. Haematologica. 2018;103(4):e158-e61.
47. Jaramillo S, Agathangelidis A, Schneider C, Bahlo J, Robrecht S, Tausch E, et al. Prognostic impact of prevalent chronic lymphocytic leukemia stereotyped subsets: analysis within prospective clinical trials of the German CLL Study Group (GCLLSG). Haematologica. 2020;105(11):2598-607.
48. Agathangelidis A, Vardi A, Baliakas P, Stamatopoulos K. Stereotyped B-cell receptors in chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma. 2014;55(10):2252-61.
49. Baliakas P, Agathangelidis A, Hadzidimitriou A, Sutton LA, Minga E, Tsanousa A, et al. Not all IGHV3-21 chronic lymphocytic leukemias are equal: prognostic considerations. Blood. 2015;125(5):856-9.
50. Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, Puiggros A, Plevova K, Nguyen-Khac F, et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact. Blood. 2019;133(11):1205-16.
51. Leeksma AC, Baliakas P, Moysiadis T, Puiggros A, Plevova K, Van der Kevie-Kersemaekers AM, et al. Genomic arrays identify high-risk chronic lymphocytic leukemia with genomic complexity: a multi-center study. Haematologica. 2021;106(1):87-97.
52. Herling CD, Klaumünzer M, Rocha CK, Altmüller J, Thiele H, Bahlo J, et al. Complex karyotypes and KRAS and POT1 mutations impact outcome in CLL after chlorambucil-based chemotherapy or chemoimmunotherapy. Blood. 2016;128(3):395-404.
53. Thompson PA, O'Brien SM, Wierda WG, Ferrajoli A, Stingo F, Smith SC, et al. Complex karyotype is a stronger predictor than del(17p) for an inferior outcome in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia patients treated with ibrutinib-based regimens. Cancer. 2015;121(20):3612-21.
54. Al-Sawaf O, Lilienweiss E, Bahlo J, Robrecht S, Fink AM, Patz M, et al. High efficacy of venetoclax plus obinutuzumab in patients with complex karyotype and chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2020;135(11):866-70.
55. Dighiero G, Maloum K, Desablens B, Cazin B, Navarro M, Leblay R, et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 1998;338(21):1506-14.
56. Eichhorst B, *et al.* ASH Annual Meeting Abstract 2014; San Francisco2014.
57. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2010;376(9747):1164-74.
58. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2010;28(10):1756-65.

Revision

59. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, Lerner S, Plunkett W, Giles F, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2005;23(18):4079-88.
60. Tam CS, O'Brien S, Plunkett W, Wierda W, Ferrajoli A, Wang X, et al. Long-term results of first salvage treatment in CLL patients treated initially with FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab). Blood. 2014;124(20):3059-64.
61. Tam CS, O'Brien S, Wierda W, Kantarjian H, Wen S, Do KA, et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2008;112(4):975-80.
62. Fischer K, Cramer P, Busch R, Bottcher S, Bahlo J, Schubert J, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol. 2012;30(26):3209-16.
63. Eichhorst B, Fink A-M, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. The Lancet Oncology. 2016;17(7):928-42.
64. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, Hanson CA, O'Brien S, Barrientos J, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2019;381(5):432-43.
65. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. N Engl J Med. 2018;379(26):2517-28.
66. Patel K, Isufi I, Kothari S, Davidoff AJ, Gross CP, Huntington SF. Cost-Effectiveness of First-Line Ibrutinib versus Third-Line in Patients with Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. Blood. 2020.
67. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzmab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020;395(10232):1278-91.
68. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, Sinha A, Fink A-M, Robrecht S, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2020;21(9):1188-200.
69. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, Sinha A, Fink AM, Robrecht S, et al. Fixed-duration venetoclax-obinutuzumab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: Follow-up of efficacy and safety results from the multicenter, open-label, randomized, phase III CLL14 trial. Journal of Clinical Oncology. 2020;38(15_suppl):8027-.
70. Farooqui MZ, Valdez J, Martyr S, Aue G, Saba N, Niemann CU, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. The Lancet Oncology. 2015;16(2):169-76.
71. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. The Lancet Oncology. 2016;17(6):768-78.
72. Lew TE, Anderson MA, Lin VS, Handunnetti SM, Came NA, Blombery P, et al. Undetectable peripheral blood MRD should be the goal of venetoclax in CLL, but attainment plateaus after 24 months. Blood advances. 2020;4(1):165-73.

Revised version

73. O'Brien SM, Lamanna N, Kipps TJ, Flinn I, Zelenetz AD, Burger JA, et al. A phase 2 study of idelalisib plus rituximab in treatment-naive older patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2015;126(25):2686-94.
74. Bottcher S, Ritgen M, Fischer K, Stilgenbauer S, Busch RM, Fingerle-Rowson G, et al. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. J Clin Oncol. 2012;30(9):980-8.
75. Moreton P, Kennedy B, Lucas G, Leach M, Rassam SM, Haynes A, et al. Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival. J Clin Oncol. 2005;23(13):2971-9.
76. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, Owen C, et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. J Clin Oncol. 2019;37(4):269-77.
77. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med. 2014;371(3):213-23.
78. Munir T, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. American journal of hematology. 2019;94(12):1353-63.
79. O'Brien S, Jones JA, Coutre SE, Mato AR, Hillmen P, Tam C, et al. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. The Lancet Oncology. 2016;17(10):1409-18.
80. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2018;378(12):1107-20.
81. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2021;32(1):23-33.
82. Mato AR, Hill BT, Lamanna N, Barr PM, Ujjani CS, Brander DM, et al. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2017;28(5):1050-6.
83. Wierda WG, Seymour JF, Roberts AW, Puvvada S, Davids MS, Wong S, et al. A phase 2 open-label study of the efficacy of ABT-199 (GDC-0199) in patients with relapsed or refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL) harboring 17p deletion. Journal of Clinical Oncology. 2014;32(15_suppl):TPS7121-TPS.
84. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Hillmen P, Seymour JF, Coutre S, et al. Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion: Results From the Full Population of a Phase II Pivotal Trial. J Clin Oncol. 2018;36(19):1973-80.
85. Eyre TA, Kirkwood AA, Gohill S, Follows G, Walewska R, Walter H, et al. Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed chronic lymphocytic leukaemia in the post-BCR inhibitor setting: a UK wide analysis. Br J Haematol. 2019;185(4):656-69.
86. Rogers KA, Thompson PA, Allan JN, Coleman M, Sharman JP, Cheson BD, et al. Phase 2 study of acalabrutinib in ibrutinib-intolerant patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. Haematologica. 2021.

Revised version

87. Mato AR, Nabhan C, Barr PM, Ujjani CS, Hill BT, Lamanna N, et al. Outcomes of CLL patients treated with sequential kinase inhibitor therapy: a real world experience. Blood. 2016;128(18):2199-205.
88. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, Davids MS, Choi M, Cheson BD, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. The Lancet Oncology. 2018;19(1):65-75.
89. Mato AR, Roeker LE, Jacobs R, Hill BT, Lamanna N, Brander D, et al. Assessment of the Efficacy of Therapies Following Venetoclax Discontinuation in CLL Reveals BTK Inhibition as an Effective Strategy. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2020;26(14):3589-96.
90. Lin VS, Lew TE, Handunnetti SM, Blombery P, Nguyen T, Westerman DA, et al. BTK inhibitor therapy is effective in patients with CLL resistant to venetoclax. Blood. 2020;135(25):2266-70.
91. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. The Lancet Oncology. 2016;17(2):200-11.
92. Zelenetz AD, Barrientos JC, Brown JR, Coiffier B, Delgado J, Egyed M, et al. Idelalisib or placebo in combination with bendamustine and rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: interim results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet Oncology. 2017;18(3):297-311.
93. Dreger P, Döhner H, Ritgen M, Böttcher S, Busch R, Dietrich S, et al. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial. Blood. 2010;116(14):2438-47.
94. Roeker LE, Dreger P, Brown JR, Lahoud OB, Eyre TA, Brander DM, et al. Allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia in the era of novel agents. Blood advances. 2020;4(16):3977-89.
95. Kim HT, Shaughnessy CJ, Rai SC, Reynolds C, Ho VT, Cutler C, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation after prior targeted therapy for high-risk chronic lymphocytic leukemia. Blood advances. 2020;4(17):4113-23.
96. Gribben JG. How and when I do allogeneic transplant in CLL. Blood. 2018;132(1):31-9.
97. Sorror ML, Storer BE, Maloney DG, Sandmaier BM, Martin PJ, Storb R. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative or myeloablative conditioning regimens for treatment of lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2008;111(1):446-52.
98. Brown JR, Kim HT, Armand P, Cutler C, Fisher DC, Ho V, et al. Long-term follow-up of reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: prognostic model to predict outcome. Leukemia. 2013;27(2):362-9.
99. Dreger P, Schetelig J, Andersen N, Corradini P, van Gelder M, Gribben J, et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? Blood. 2014;124(26):3841-9.
100. Jain N, O'Brien S. Targeted therapies for CLL: Practical issues with the changing treatment paradigm. Blood reviews. 2015.
101. Dreger P, Brand R, Milligan D, Corradini P, Finke J, Lambertenghi Deliliers G, et al. Reduced-intensity conditioning lowers treatment-related mortality of allogeneic stem cell

Revision

transplantation for chronic lymphocytic leukemia: a population-matched analysis. Leukemia. 2005;19(6):1029-33.
102. Fallon MJ, Heck JN. Fatal Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis induced by allopurinol-rituximab-bendamustine therapy. Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners. 2015;21(5):388-92.
103. Treleaven J, Gennery A, Marsh J, Norfolk D, Page L, Parker A, et al. Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force. Br J Haematol. 2011;152(1):35-51.
104. Su YC, Lin PC, Yu HC, Wu CC. Hepatitis B virus reactivation in patients with resolved hepatitis B virus infection receiving chemotherapy or immunosuppressive therapy. European journal of gastroenterology & hepatology. 2018;30(8):925-9.
105. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B Reactivation Associated With Immune Suppressive and Biological Modifier Therapies: Current Concepts, Management Strategies, and Future Directions. Gastroenterology. 2017;152(6):1297-309.
106. Referensgruppen för Antiviral Terapi (RAV). Behandling av kronisk hepatit B-infektion hos vuxna och barn – Rekommendation 2019 Stockholm 2019 [Cited 2021-06-02]. Available from: https://www.sls.se/rav/rekommendationer/hepatit-b-virus/.
107. Mikulska M, Cesaro S, de Lavallade H, Di Blasi R, Einarsdottir S, Gallo G, et al. Vaccination of patients with haematological malignancies who did not have transplantations: guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). The Lancet Infectious diseases. 2019;19(6):e188-e99.
108. Yri OE, Torfoss D, Hungnes O, Tierens A, Waalen K, Nordoy T, et al. Rituximab blocks protective serologic response to influenza A (H1N1) 2009 vaccination in lymphoma patients during or within 6 months after treatment. Blood. 2011;118(26):6769-71.
109. Svensson M, Dahlin U, Kimby E. Better response with conjugate vaccine than with polysaccaride vaccine 12 months after rituximab treatment in lymphoma patients. Br J Haematol. 2012;156(3):407-9.
110. Douglas AP, Trubiano JA, Barr I, Leung V, Slavin MA, Tam CS. Ibrutinib may impair serological responses to influenza vaccination. Haematologica. 2017;102(10):e397-e9.
111. Andrick B, Alwhaibi A, DeRemer DL, Quershi S, Khan R, Bryan LJ, et al. Lack of adequate pneumococcal vaccination response in chronic lymphocytic leukaemia patients receiving ibrutinib. Br J Haematol. 2018;182(5):712-4.
112. Pleyer C, Ali MA, Cohen JI, Tian X, Soto S, Ahn IE, et al. Effect of Bruton tyrosine kinase inhibitor on efficacy of adjuvanted recombinant hepatitis B and zoster vaccines. Blood. 2021;137(2):185-9.
113. Herishanu Y, Avivi I, Aharon A, Shefer G, Levi S, Bronstein Y, et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. Blood. 2021.
114. Mauro FR, Giannarelli D, Galluzzo CM, Vitale C, Visentin A, Riemma C, et al. Response to the conjugate pneumococcal vaccine (PCV13) in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). Leukemia. 2021;35(3):737-46.
115. Hartkamp A, Mulder AH, Rijkers GT, van Velzen-Blad H, Biesma DH. Antibody responses to pneumococcal and haemophilus vaccinations in patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia. Vaccine. 2001;19(13-14):1671-7.
116. Svensson T, Kättström M, Hammarlund Y, Roth D, Andersson PO, Svensson M, et al. Pneumococcal conjugate vaccine triggers a better immune response than pneumococcal

PROVISIONAL VERSION

polysaccharide vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia A randomized study by the Swedish CLL group. Vaccine. 2018;36(25):3701-7.
117. Folkhälsomyndigheten. Rekommendationer om pneumkockvaccinationer till riskgrupper Stockholm2019 [updated Augusti 20202021-05-10]. Available from: https://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/r/rekommendationer-om-pneumokockvaccination-/.
118. Folkhälsomyndigheten. Rekommendationer om influensavaccination till riskgrupper Stockholm2020 [Cited 2021-06-10]. Available from: https://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/r/rekommendationer-om-influensavaccination-till-riskgrupper/.
119. Agha M, Blake M, Chilleo C, Wells A, Haidar G. Suboptimal response to COVID-19 mRNA vaccines in hematologic malignancies patients. medRxiv : the preprint server for health sciences. 2021.
120. Benjamini O, Rokach L, Itchaki G, Braester A, Shvidel L, Goldschmidt N, et al. Safety and efficacy of BNT162b mRNA Covid19 Vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. Haematologica. 2021.
121. Parry H, McIlroy G, Bruton R, Ali M, Stephens C, Damery S, et al. Antibody responses after first and second Covid-19 vaccination in patients with chronic lymphocytic leukaemia. Blood cancer journal. 2021;11(7):136.
122. Roeker LE, Knorr DA, Thompson MC, Nivar M, Lebowitz S, Peters N, et al. COVID-19 vaccine efficacy in patients with chronic lymphocytic leukemia. Leukemia. 2021:1-3.
123. Dagnew AF, Ilhan O, Lee WS, Woszczyk D, Kwak JY, Bowcock S, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. The Lancet Infectious diseases. 2019;19(9):988-1000.
124. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2015;33(28):3199-212.
125. Hamblin AD, Hamblin TJ. The immunodeficiency of chronic lymphocytic leukaemia. British medical bulletin. 2008;87:49-62.
126. Andersen MA, Moser CE, Lundgren J, Niemann CU. Epidemiology of bloodstream infections in patients with chronic lymphocytic leukemia: a longitudinal nation-wide cohort study. Leukemia. 2019;33(3):662-70.
127. Hilal T, Gea-Banacloche JC, Leis JF. Chronic lymphocytic leukemia and infection risk in the era of targeted therapies: Linking mechanisms with infections. Blood reviews. 2018;32(5):387-99.
128. Forconi F, Moss P. Perturbation of the normal immune system in patients with CLL. Blood. 2015;126(5):573-81.
129. Grywalska E, Zaborek M, Łyczba J, Hrynkiewicz R, Bębnowska D, Becht R, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia-Induced Humoral Immunosuppression: A Systematic Review. Cells. 2020;9(11).
130. Freeman JA, Crassini KR, Best OG, Forsyth CJ, Mackinlay NJ, Han P, et al. Immunoglobulin G subclass deficiency and infection risk in 150 patients with chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma. 2013;54(1):99-104.
131. Hodgson K, Ferrer G, Montserrat E, Moreno C. Chronic lymphocytic leukemia and autoimmunity: a systematic review. Haematologica. 2011;96(5):752-61.

Remiss version

132. Moreno C, Hodgson K, Ferrer G, Elena M, Filella X, Pereira A, et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance. Blood. 2010;116(23):4771-6.
133. Myint H, Copplestone JA, Orchard J, Craig V, Curtis D, Prentice AG, et al. Fludarabine-related autoimmune haemolytic anaemia in patients with chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol. 1995;91(2):341-4.
134. Borthakur G, O'Brien S, Wierda WG, Thomas DA, Cortes JE, Giles FJ, et al. Immune anaemias in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab--incidence and predictors. Br J Haematol. 2007;136(6):800-5.
135. Vitale C, Salvetti C, Griggio V, Porrazzo M, Schiattone L, Zamprogna G, et al. Pre-existing and treatment-emergent autoimmune cytopenias in patients with CLL treated with targeted drugs. Blood. 2021.
136. Rossignol J, Michallet AS, Oberic L, Picard M, Garon A, Willekens C, et al. Rituximab-cyclophosphamide-dexamethasone combination in the management of autoimmune cytopenias associated with chronic lymphocytic leukemia. Leukemia. 2011;25(3):473-8.
137. Paul S, Jain N, Ferrajoli A, O'Brien S, Burger J, Keating M, et al. A phase II trial of eltrombopag for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) and thrombocytopenia. Br J Haematol. 2019;185(3):606-8.
138. Quinquenel A, Willekens C, Dupuis J, Royer B, Ysebaert L, De Guibert S, et al. Bendamustine and rituximab combination in the management of chronic lymphocytic leukemia-associated autoimmune hemolytic anemia: a multicentric retrospective study of the French CLL intergroup (GCFLLC/MW and GOELAMS). American journal of hematology. 2015;90(3):204-7.
139. De Back TR, Kater AP, Tonino SH. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia: a concise review and treatment recommendations. Expert Rev Hematol. 2018;11(8):613-24.
140. Parikh SA, Rabe KG, Call TG, Zent CS, Habermann TM, Ding W, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (Richter syndrome) in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL): a cohort study of newly diagnosed patients. Br J Haematol. 2013;162(6):774-82.
141. Rossi D, Spina V, Deambrogi C, Rasi S, Laurenti L, Stamatopoulos K, et al. The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation. Blood. 2011;117(12):3391-401.
142. Abrisqueta P, Delgado J, Alcoceba M, Oliveira AC, Loscertales J, Hernández-Rivas JA, et al. Clinical outcome and prognostic factors of patients with Richter syndrome: real-world study of the Spanish Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group (GELLC). Br J Haematol. 2020;190(6):854-63.
143. Kadri S, Lee J, Fitzpatrick C, Galanina N, Sukhanova M, Venkataraman G, et al. Clonal evolution underlying leukemia progression and Richter transformation in patients with ibrutinib-relapsed CLL. Blood advances. 2017;1(12):715-27.
144. Cwynarski K, van Biezen A, de Wreede L, Stilgenbauer S, Bunjes D, Metzner B, et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for transformed chronic lymphocytic leukemia (Richter's syndrome): A retrospective analysis from the chronic lymphocytic leukemia subcommittee of the chronic leukemia working party and lymphoma working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol. 2012;30(18):2211-7.

Accepted version

145. Al-Sawaf O, Robrecht S, Bahlo J, Fink AM, Cramer P, J VT, et al. Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia (CLL)-a pooled analysis of German CLL Study Group (GCLLSG) front line treatment trials. Leukemia. 2021;35(1):169-76.
146. Aulakh S, Reljic T, Yassine F, Ayala E, Chavez JC, Chanan-Khan A, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation is an effective treatment for patients with Richter syndrome: A systematic review and meta-analysis. Hematology/oncology and stem cell therapy. 2021;14(1):33-40.
147. Kilari D, Venci N, Friedberg J, Bennett JM. Hemophagocytic lymphohistiocytosis masquerading as progressive chronic lymphocytic leukemia. Leukemia research reports. 2013;2(1):4-6.
148. Meki A, O'Connor D, Roberts C, Murray J. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2011;29(24):e685-7.
149. Bailey C, Dearden C, Ardeshna K. Haemophagocytic lymphohistiocytosis as a consequence of untreated B-cell chronic lymphocytic leukaemia. BMJ case reports. 2017;2017.
150. Leblond V, Aktan M, Ferra Coll CM, Dartigeas C, Kisro J, Montillo M, et al. Safety of obinutuzumab alone or combined with chemotherapy for previously untreated or relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia in the phase IIIb GREEN study. Haematologica. 2018;103(11):1889-98.
151. Sehn LH, Martelli M, Trněný M, Liu W, Bolen CR, Knapp A, et al. A randomized, open-label, Phase III study of obinutuzumab or rituximab plus CHOP in patients with previously untreated diffuse large B-Cell lymphoma: final analysis of GOYA. Journal of hematology & oncology. 2020;13(1):71.
152. Tesfa D, Palmblad J. Late-onset neutropenia following rituximab therapy: incidence, clinical features and possible mechanisms. Expert Rev Hematol. 2011;4(6):619-25.
153. Lai GG, Lim ST, Tao M, Chan A, Li H, Quek R. Late-onset neutropenia following RCHOP chemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma. American journal of hematology. 2009;84(7):414-7.
154. Estupinan HY, Berglof A, Zain R, Smith CIE. Comparative Analysis of BTK Inhibitors and Mechanisms Underlying Adverse Effects. Front Cell Dev Biol. 2021;9:630942.
155. Caldeira D, Alves D, Costa J, Ferreira JJ, Pinto FJ. Ibrutinib increases the risk of hypertension and atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. PloS one. 2019;14(2):e0211228.
156. Brown JR, Moslehi J, O'Brien S, Ghia P, Hillmen P, Cymbalista F, et al. Characterization of atrial fibrillation adverse events reported in ibrutinib randomized controlled registration trials. Haematologica. 2017;102(10):1796-805.
157. Dickerson T, Wiczer T, Waller A, Philippon J, Porter K, Haddad D, et al. Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation. Blood. 2019;134(22):1919-28.
158. Reda G, Fattizzo B, Cassin R, Mattiello V, Tonella T, Giannarelli D, et al. Predictors of atrial fibrillation in ibrutinib-treated CLL patients: a prospective study. Journal of hematology & oncology. 2018;11(1):79.
159. Larsson K, Mattsson M, Ebrahim F, Glimelius I, Höglund M. High prevalence and incidence of cardiovascular disease in chronic lymphocytic leukaemia: a nationwide population-based study. Br J Haematol. 2020;190(4):e245-e8.
160. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol. 2021:JCO2101210.

Revision

161. Brown JR, Moslehi J, Ewer MS, O'Brien SM, Ghia P, Cymbalista F, et al. Incidence of and risk factors for major haemorrhage in patients treated with ibrutinib: An integrated analysis. Br J Haematol. 2019;184(4):558-69.
162. von Hundelshausen P, Siess W. Bleeding by Bruton Tyrosine Kinase-Inhibitors: Dependency on Drug Type and Disease. Cancers (Basel). 2021;13(5).
163. Youron P, Singh C, Jindal N, Malhotra P, Khadwal A, Jain A, et al. Quality of life in patients of chronic lymphocytic leukemia using the EORTC QLQ-C30 and QLQ-CLL17 questionnaire. European journal of haematology. 2020;105(6):755-62.
164. Else M, Cocks K, Crofts S, Wade R, Richards SM, Catovsky D, et al. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: 5-year results from the multicenter randomized LRF CLL4 trial. Leuk Lymphoma. 2012;53(7):1289-98.
165. Ännu bättre cancervård - delrapport 8. Insatser för fler kontaktsjuksköterskor inom cancervården. : Sveriges Kommuner och Landsting (SKR); 2012 [2020-09-29]. Available from: https://www.cancercentrum.se/globalassets/patient-och-narstaende/samverkan/delrapport-8_kontaktsjukskoterskor_1310131.pdf.
166. Socialdepartementet. SOU 2009:11, En nationell cancerstrategi för framtiden. 2009.
167. Evans J, Ziebland S, Pettitt AR. Incurable, invisible and inconclusive: watchful waiting for chronic lymphocytic leukaemia and implications for doctor-patient communication. European journal of cancer care. 2012;21(1):67-77.
168. Holzner B, Kemmler G, Kopp M, Nguyen-Van-Tam D, Sperner-Unterweger B, Greil R. Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukemia: results of a longitudinal investigation over 1 yr. European journal of haematology. 2004;72(6):381-9.
169. Shanafelt TD, Bowen D, Venkat C, Slager SL, Zent CS, Kay NE, et al. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: an international survey of 1482 patients. Br J Haematol. 2007;139(2):255-64.
170. Shanafelt TD, Kay NE. Comprehensive management of the CLL patient: a holistic approach. Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program. 2007:324-31.
171. Morrison EJ, Flynn JM, Jones J, Byrd JC, Andersen BL. Individual differences in physical symptom burden and psychological responses in individuals with chronic lymphocytic leukemia. Annals of hematology. 2016;95(12):1989-97.
172. Shanafelt TD, Bowen DA, Venkat C, Slager SL, Zent CS, Kay NE, et al. The physician-patient relationship and quality of life: lessons from chronic lymphocytic leukemia. Leuk Res. 2009;33(2):263-70.
173. Bell R. Developing a Clinical Program Based on the Needs of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: Preparing for Illness Episodes. Journal of the advanced practitioner in oncology. 2017;8(5):462-73.
174. Goyal NG, Maddocks KJ, Johnson AJ, Byrd JC, Westbrook TD, Andersen BL. Cancer-Specific Stress and Trajectories of Psychological and Physical Functioning in Patients With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine. 2018;52(4):287-98.
175. Socialstyrelsen. Barn som anhöriga: konsekvenser och behov när föräldrar har allvarliga svårigheter, eller avlider. Stockholm2013.
176. Socialdepartementet. Hälso- och sjukvårdslag (2017:30) 5 kap 7 § [Available from: https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/halso--och-sjukvardslag_sfs-2017-30.

Remiss version

177. Moran M, Browning M, Buckby E. Nursing guidelines for managing infections in patients with chronic lymphocytic leukemia. Clinical journal of oncology nursing. 2007;11(6):914-24.
178. Alibhai SM, O'Neill S, Fisher-Schlombs K, Breunis H, Brandwein JM, Timilshina N, et al. A clinical trial of supervised exercise for adult inpatients with acute myeloid leukemia (AML) undergoing induction chemotherapy. Leuk Res. 2012;36(10):1255-61.
179. Chang PH, Lai YH, Shun SC, Lin LY, Chen ML, Yang Y, et al. Effects of a walking intervention on fatigue-related experiences of hospitalized acute myelogenous leukemia patients undergoing chemotherapy: a randomized controlled trial. Journal of pain and symptom management. 2008;35(5):524-34.
180. Knips L, Bergenthal N, Streckmann F, Monsef I, Elter T, Skoetz N. Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies. The Cochrane database of systematic reviews. 2019;1(1):Cd009075.
181. Fysioterapeuterna. Nytt vårdprogram från hematologisektionen. Sektionen för onkologisk och palliativ fysioterapi 2017 [2021-06-10]. Available from: https://www.fysioterapeuterna.se/Om-forbundet/Sektioner/Onkologi-och-palliativ-medicin/Aktuellt/Nyheter/nytt-vardprogram-fran-hematologisektionen/.
182. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Bruera E, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2016;27(suppl 5):v119-v33.
183. Sanchez Varela V, Zhou ES, Bober SL. Management of sexual problems in cancer patients and survivors. Current problems in cancer. 2013;37(6):319-52.
184. Olsson C, Sandin-Bojo AK, Bjuresater K, Larsson M. Patients treated for hematologic malignancies: affected sexuality and health-related quality of life. Cancer nursing. 2015;38(2):99-110.
185. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor Stockholm [Cited 2021-05-10]. Available from: https://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/riktlinjer-och-utvarderingar/levnadsvanor/.
186. Peterson C. Naturläkemedel - egenvård på egen risk! Fara för okända biverkningar och interaktioner med "vanliga" läkemedel. . Läkartidningen. 2005;44:3201-2.
187. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer - Utvärdering 2016 - Palliativ vård i livets slutskede Stockholm2016 [Cited 2021-06-10]. Available from: https://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/riktlinjer-och-utvarderingar/palliativ-vard/.
188. Socialstyrelsen. Nationellt kunskapsstöd för god palliativ vård i livets slutskede – Vägledning, rekommendationer och indikatorer – Stöd för styrning och ledning Stockholm2013 [Cited 2021-06-10]. Available from: https://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/riktlinjer-och-utvarderingar/palliativ-vard/.
189. Kumar V, Ailawadhi S, Bojanini L, Mehta A, Biswas S, Sher T, et al. Trends in the risk of second primary malignancies among survivors of chronic lymphocytic leukemia. Blood cancer journal. 2019;9(10):75.
190. Bond DA, Huang Y, Fisher JL, Ruppert AS, Owen DH, Bertino EM, et al. Second cancer incidence in CLL patients receiving BTK inhibitors. Leukemia. 2020;34(12):3197-205.
191. Tsimberidou AM, Wen S, McLaughlin P, O'Brien S, Wierda WG, Lerner S, et al. Other malignancies in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. J Clin Oncol. 2009;27(6):904-10.

Remissversion

192. Royle JA, Baade PD, Joske D, Girschik J, Fritschi L. Second cancer incidence and cancer mortality among chronic lymphocytic leukaemia patients: a population-based study. British journal of cancer. 2011;105(7):1076-81.
193. Brewer JD, Habermann TM, Shanafelt TD. Lymphoma-associated skin cancer: incidence, natural history, and clinical management. International journal of dermatology. 2014;53(3):267-74.

Remissversion

KAPITEL 21

Vårdprogramgruppen

21.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

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

21.2 Vårdprogramgruppens medlemmar

Ordförande
Maria Strandberg, överläkare, Hematologisektionen, Sundsvalls sjukhus, Sundsvall

Region Stockholm Gotland
Jeanette Lundin, överläkare, Hematologisk Centrum, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Region Uppsala Örebro
Mattias Mattsson, överläkare, Hematologen, Akademiska Sjukhuset, Uppsala

Region Norr
Birgitta Lauri, överläkare, Hematologen, Sunderby Sjukhus, Luleå

Region Sydöst
Kourosh Lotfi, docent, överläkare, Hematologen, Linköpings Universitetssjukhus, Linköping

Region Väst
Hallgerdur Kristjansdottir, Specialist internmedicin och hematologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset Göteborg

Region Syd
Jenny Klintman, Specialistläkare hematologi, VO Hematologi, Onkologi och Strålningsfysik, Skånes Universitetssjukhus, Lund

Omvårdnadsrepresentanter

Kerstin Hamberg Levedal, specialistsjuksköterska, Hematologen, Akademiska Sjukhuset, Uppsala

Seija Brundin, specialistsjuksköterska, Hematologimottagningen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset Göteborg

Remissversion

Patologrepresentant
Magnus Hultdin, docent, överläkare, Inst. För Medicinsk Biovetenskap, patologi, Umeå Universitet, Klinisk patologi, Laboratoriemedicin, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Patientföreträdare
Lise-lott Eriksson, Blodcancerförbundet
Lennart Ivarsson, Blodcancerförbundet

21.3 Adjungerade författare

Panagiotis Baliakas, hematolog/klinisk genetiker, Klinisk Genetik, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Magdalena Kättström, överläkare, sektionen för hematologi, Medicinska kliniken, Universitetssjukhuset Örebro

Anna Bergendahl Sandstedt, överläkare, Hematologen, Linköpings Universitetssjukhus, Linköping

21.4 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen

Följande personer har medverkat till tidigare versioner av vårdprogrammet:

Per-Ola Andersson, överläkare, Hematologen, Södra Älvsborgs sjukhus, Borås

Daniel Roth, specialistläkare, VO Hematologi, Onkologi och Strålningsfysik, Skånes Universitetssjukhus, Lund

Gustaf Jansson, leg. sjuksköterska, Hematologen, Linköpings Universitetssjukhus, Linköping

Jeanette Winterling, med. Dr. och psykosocial sjuksköterska, Hematologiskt Centrum, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Anders Österborg, professor, överläkare, Hematologiskt Centrum, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Claes Karlsson, överläkare, Hematologisk Centrum, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Karin Karlsson, överläkare, VO Hematologi, Onkologi och Strålningsfysik, Skånes Universitetssjukhus, Lund

21.5 Jäv och andra bindningar

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

Hallgerdur Kristjansdottir har haft tidsbegränsade uppdrag för läkemedelsföretagen Abbvie (2019, 2020) och Janssen Cilag (2020). RCC:s samverkansgrupp har bedömt att uppdragen inte påverkar arbetet med vårdprogrammet. Övriga medlemmar i den nationella vårdprogramgruppen har inga pågående uppdrag som skulle kunna innebära jäv. Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer inklusive föreläsaruppdrag går att få från Regionalt cancercentrum Stockholm-Gotland.

Remissversion

21.6 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC i samverkan vilken utsett Maria Strandberg till vårdprogramgruppens ordförande.

Remissversionen av vårdprogrammet har publicerats öppet på cancercentrum.se. Under remissrundan har nedan listade organisationer lämnat synpunkter på vårdprogrammets innehåll. Utöver dessa har svar inkommit från enskilda kliniker och företrädare för patienter och profession.

- ….
- …

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

Remissversion

BILAGA 1

Information till dig som har fått diagnosen kronisk lymfatisk leukemi

Remissversion

Varje år diagnostiseras 550–600 personer i Sverige med kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Orsaken till sjukdomen är okänd men genetisk benägenhet kan spela in, och familjär anhopning ses i vissa fall.

Många har inte haft några symtom innan diagnos utan sjukdomen upptäcks ofta i samband med blodprovstagning, som tas av en annan anledning, eller vid fynd av förstorade lymfkörtlar.

Varierande förlopp

KLL har ett varierande förlopp och de flesta – cirka 85 procent – behöver inte behandlas vid diagnostillfället, förutsatt att sjukdomen inte ger några besvärande symtom och om kroppslig undersökning och blodprover är tillfredställande. En för tidigt insatt behandling är inte, enligt flera omfattande vetenskapliga studier, till någon nytta för patienten. Istället ska sjukdomen följas upp med regelbundna provtagningar och läkarbesök.

Över tid utvecklar 65–70 procent av alla patienter ett behandlingsbehov. Medianålder vid behandlingsstart är cirka 75 år.

Är du patient med KLL och inte står under behandling bör du ändå ta kontakt med den klinik som sköter dina kontroller om du upplever något eller några av följande besvär: tilltagande trötthet som inte har någon naturlig förklaring, kraftiga nattliga svettningar som håller i sig i flera veckor, fyllnadskänsla i buken och /eller förstorade lymfkörtlar, ofrivillig viktnedgång och upprepade feberepisoder utan andra infektionssymtom.

Påverkat immunförsvar

Sjukdomen i sig kan ge ökad mottaglighet för infektioner. Detta skiljer sig åt från patient till patient, och hur mottaglig för infektioner just du är kan du ta upp med din behandlande läkare eller kontaktsjuksköterska.

Om du har ett nedsatt immunförsvar bör du - för att minska infektionsrisken - tänka på att hålla en god handhygien, framför allt i samband med måltider och efter toalettbesök. Undvik att umgås med personer som har pågående infektioner när du är som mest mottaglig för infektioner.

Risken för hudcancer är ökad när man har KLL. Om du får nya hudförändringar visa upp dem för din läkare.

Oro och frågor

Att ha en kronisk sjukdom som inte behandlas kan väcka stor oro och många frågor, både hos patient och anhöriga. Du kan närsomhelst vända dig till din läkare eller kontaktsjuksköterska om du har funderingar eller frågor kring din sjukdom. Ibland kan det också vara bra att prata med någon annan om tankar och känslor kring sjukdomen, kanske en nära anhörig eller någon helt utomstående, exempelvis en kurator.

Vaccination

Det är rekommenderat att du tar vaccinationer mot exempelvis säsongsinfluensa, lunginflammation och Covid-19. Närstående rekommenderas också att vaccinera sig mot säsongsinfluensa och Covid-19.

Remissversion

BILAGA 2

Information till dig som behandlas för kronisk lymfatisk leukemi

Remissversion

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är en sjukdom som har olika förlopp hos olika individer, och behandlas olika beroende på patientens riskfaktorer och allmäntillstånd. En noggrann undersökning görs inför val av behandling för att bedöma vilken typ av behandling som passar den enskilde patienten bäst. Rådgör därför med din läkare när du ska behandlas om vilka alternativ som är aktuella.

Ett behandlingsalternativ är att kombinera ett eller två olika cytostatika (cellgifter) tillsammans med en antikropp (s.k. CD20-antikropp). Ett annat alternativ är så kallade målriktade behandlingar, vilka ges i tablettform, ibland i kombination med CD20-antikropp.

Det finns också möjlighet att behandlas i en klinisk studie där nya läkemedel och behandlingsmetoder utvecklas. Om du är intresserad av att ingå i en studie, fråga din behandlande läkare om det finns pågående studier som kan passa dig och din sjukdomsbild.

Har du andra funderingar kring behandlingar eller din sjukdom kan du alltid kontakta din läkare eller kontaktsjuksköterska.

Behandling med Cytostatika

Cytostatika påverkar benmärgens funktion. Detta kan leda till att kroppen producerar ett mindre antal röda(erytrocyter) och vita blodkroppar samt blodplättar (trombocyter – bidrar till att blodet stelnar vid blödning). Detta innebär i många fall att man kan uppleva en ökad trötthet, bli mer infektionskänslig och lättare få blåmärken eller andra typer av blödningar. Om denna benmärgspåverkan blir uttalad kan det vara aktuellt att få transfusion, både koncentrat av erytrocyter (röda blodkroppar) och/eller trombocyter.

Andra behandlingar

Det finns flera olika sorters målriktade behandlingar med olika verkningsmekanismer. De idag godkända och använda är så kallade B-cellsreceptorhämmare ibrutinib (Imbruvica®), akalabrutinib (Calquence®) och idelalisib (Zydelig®). En annan typ av målriktad behandling är BCL2-hämmaren venetoklax (Venoclyxto®). Dessa läkemedel ges i tablettform, antingen som kontinuerlig behandling, eller under en begränsad tidsperiod. De kan ges ensamt eller i kombination med antikroppsbehandling.

Vid behandling med ibrutinib och akalabrutinib kan dessa öka antalet lymfocyter i blodet under den första behandlingstiden. Det behöver dock inte vara tecken på ökad sjukdomsaktivitet. En vanlig biverkning är diarré (vanligen mild och övergående). Vid behandling med ibrutinib och

akalabrutinib ses också en viss ökad risk för så kallat förmaksflimmer. Upplever du snabb och/eller oregelbunden hjärtrytm ska du diskutera det med din behandlande läkare. Dessa preparat påverkar också trombocytfunktionen, vilket kan leda till en ökad tendens till att få blåmärken och ibland andra blödningssymtom.

Ska du genomgå kirurgi är det viktigt att du informerar om att du behandlas med ibrutinib eller akalabrutinib.

Den vanligaste biverkan av BCL2-hämmare är sänkta blodvärden och infektioner, vilket följs och vid behov åtgärdas av behandlande läkare.

Försämrat immunförsvar

KLL-sjukdomen i sig, samt även behandlingen kan försämra kroppens immunförsvar. Hur mottaglig man är för infektioner skiljer sig från patient till patient och över tid. Prata med din behandlande läkare och sjuksköterska vad som gäller för just dig.

För att minska risken att få infektioner bör du hålla en god handhygien, framför allt i samband med måltider och efter toalettbesök. Undvik att umgås med personer som har pågående infektioner och - om möjligt - större folksamlingar när du är som mest mottaglig för infektioner. Det kan även vara så att du rekommenderas att undvika vissa livsmedel, exempelvis opastöriserade mjölkprodukter under en tid. Du bör också hålla en god munhygien, genom att använd en mjuk tandborste med mild tandkräm och försiktigt rengöra mellan tänderna varje dag.

Illamående

Cytostatika som används vid KLL ger vanligtvis inte håravfall, men kan ge andra biverkningar utöver de på benmärgsfunktionen. Ofta förekommande är illamående. Därför ges i många fall förebyggande läkemedel mot detta i samband med dina behandlingar. Det är viktigt att du följer de rekommendationer du får angående dina läkemedel, då det är effektivare och lättare att sätta in förebyggande åtgärder än att behandla ett illamående som redan har uppstått.

Om du mår illa och har svårt att få i dig mat, prova kalla och lätta rätter och fördela gärna måltiderna genom att äta mindre portioner, och lite oftare. Om du upplever att du ändå mår illa, har svårt att ta tabletter, eller inte får i dig tillräckligt med mat och dryck bör du ta upp det med din vårdpersonal.

Ibland kan behandlingen även ge biverkningar från tarmen i form av diarré eller förstoppning. Det kan påverka livskvaliteten och om du får någon av dessa biverkningar ska du kontakta din vårdpersonal eftersom det kan bli aktuellt att behandla med tarmreglerande läkemedel och i vissa fall genomföra kompletterande utredningar

Andra biverkningar

Under eller efter en behandling mot KLL, och speciellt om du har låga vita blodkroppar, ska du omedelbart höra av dig till ditt sjukhus om du får feber över 38,0°C, hosta, andfåddhet, blödningar, blåsor i huden (bältros) eller andra nya sjukdomssymtom. Där görs en bedömning av hur du mår, och om prover och odlingar ska tas samt om antibiotika behöver sättas in.

Under behandlingen kan du av flera olika orsaker uppleva att du blir tröttare än vanligt, dels på grund av sjukdomen men också för att din behandling kan påverka antalet röda blodkroppar som

Remissversion

blir färre än normalt. Det kan därför vara bra att du prioriterar din egen vardag, exempelvis om du känner med dig att du inte orkar med allt som du vill eller måste göra. Regelbunden fysisk aktivitet rekommenderas, men det kan också vara effektivt och återhämtande att ta en extra tupplur på dagen om man känner sig trött.

Risken för hudcancer ökar när man har KLL. Om du får nya hudförändringar visa upp dem för din läkare.

Vaccination

Du rekommenderas att vaccinera dig mot säsongsinfluensa, lunginflammation, och Covid-19. Du bör också rekommendera dina närmaste och närstående att vaccinera sig mot säsongsinfluensa och Covid-19. Din läkare kan ge dig råd om du känner dig tveksam.

Remissversion

BILAGA 3

Behandlingsregimer vid KLL

Länk till Nationella Regimbiblioteket

Immunokemoterapi

FCR – Fludarabin/Cyklofosfamid/Rituximab

Rituximab 375 mg/m^2 iv infusion dag 1 cykel 1. Följande cykler 500 mg/m^2 iv dag 1.
Från andra dosen kan rituximab ges sc i dosen 1600 mg.
Fludarabin 25 mg/m^2 iv infusion 30 min dag 1–3 alternativt 40 mg/m^2 po dag 1–3.
Cyklofosfamid 250 mg/m^2 iv infusion 30 min dag 1–3 alternativt 250 mg/m^2 po dag 1–3.

Cykelintervall 28 dagar.

Behandlingslängd
Behandlingseffekten värderas efter 2–3 kurer. Vid sensitiv sjukdom och acceptabel toxicitet ges totalt 4–6 cykler.

Att tänka på
Vid hög tumörbörda med risk för tumörlyssyndrom kan rituximab uteslutas vid cykel 1.
Observera att innan behandling med rituximab subcutant inleds måste en cykel med fullständig dos av rituximab intravenöst ha givits.

Infektionsprofylax mot Pneumocystis jirovecii och Herpes zoster samt användande av bestrålade blodprodukter (se kapitel 11).

Dosreduktion vid nedsatt njurfunktion (se FASS).

BR – Bendamustin/Rituximab

Dosering vid primärbehandling
Rituximab 375 mg/m^2 iv infusion dag 1 cykel 1, följande cykler 500 mg/m^2 iv dag 1.
Från andra dosen kan rituximab ges sc i dosen 1600 mg.
Bendamustin 90 mg/m^2 iv infusion dag 1–2.

Cykelintervall 28 dagar.

Dosering vid relaps
Rituximab 375 mg/m^2 iv infusion dag 1 cykel 1, följande cykler 500 mg/m^2 iv dag 1.

Remissversion

Från andra dosen kan rituximab ges sc i dosen 1600 mg.
Bendamustin 70 mg/m^2 iv infusion dag 1–2.

Cykelintervall 28 dagar.

Behandlingslängd
Behandlingseffekten värderas efter 2–3 kurer. Vid sensitiv sjukdom och acceptabel toxicitet ges totalt 4–6 cykler.

Att tänka på
Vid hög tumörbörda med risk för tumörlyssyndrom kan rituximab uteslutas vid cykel 1. Observera att innan behandling med rituximab subcutant inleds måste en cykel med fullständig dos av rituximab intravenöst ha givits.

Infektionsprofylax mot Pneumocystis jirovecii och Herpes zoster (se kapitel 11).

Kombination med allopurinol har visats ge ökad risk för hudbiverkningar inklusive allvarliga sådana varför det rekommenderas kortare behandling med allopurinol (5 dagar) i samband med behandling.

Går att använda även vid kraftigt nedsatt njurfunktion.

Klorambucil/Obinutuzumab

Klorambucil 0,5 mg/kg po dag 1 och 15.

Obinutuzumab iv infusion 100 mg dag 1, 900 mg dag 2, 1000 mg dag 8 och 15 i cykel 1. Följande cykler 1000 mg dag 1.

Alternativt om första dosen på dag 1 ges utan förändringar av infusionshastighet eller avbrott, kan den andra påsen administreras på samma dag (ingen dosfördröjning är nödvändig, ingen upprepning av premedicinering).

Cykelintervall 28 dagar.

Behandlingslängd
Behandling upp till 6 cykler.

Att tänka på
Hög risk för infusionsrelaterade biverkningar vid cykel 1. För rekommendationer om premedicinering och infusionshastighet se FASS eller nationella regimbiblioteket.

Vid hög tumörbörda även risk för tumörlys (se kapitel 11).

Remissversion

Klorambucil/Rituximab

Klorambucil 0,5 mg/kg po dag 1 och 15.

Rituximab 375 mg/m^2 iv infusion dag 1 cykel 1, följande cykler 500 mg/m^2 iv dag 1.
Från andra dosen kan rituximab ges sc i dosen 1600 mg.

Cykelintervall 28 dagar.

Behandlingslängd
Behandling upp till 6 cykler.

DRC – Dexametason/Rituximab/Cyklofosfamid vid autoimmun hemolytisk anemi [1, 2].
2 behandlingsscheman med likvärdiga resultat.

OBS! Dessa behandlingsscheman skiljer sig vad gäller dosering från DRC och CDR rekommenderat för behandling av Mb. Waldenström.

Rituximab iv 375 mg/m^2 dag 1 (behandlingen ges som iv infusion). Från andra dosen kan Rituximab ges sc i dosen 1600 mg alternativt iv. i dosen 500 mg/m^2.

Cyklofosfamid iv 750 mg/m^2 dag 1.

Dexametason po 12 mg x 1 dag 1–7.

Cykelintervall 28 dagar.

Behandlingslängd
Behandlingslängd upp till 4–6 cykler beroende på respons.

Alternativt

Rituximab iv 375 mg/m^2 dag 1 (behandlingen ges som iv infusion). Från andra dosen kan rituximab ges sc i dosen 1600 mg.

Cyklofosfamid iv 1000 mg (fix dos).

Dexametason po 40 mg dag 1.

Cykelintervall 14 dagar.

Behandlingslängd
Behandlingslängd upp till 4–6 cykler beroende på respons.

Remissversion

Målriktade terapier +/- antikropp

Ibrutinib

Tablettbehandling

140 mg 3x1, daglig peroral dosering.

Alt

420 mg x1, daglig peroral dosering

Behandlingslängd
Kontinuerlig behandling

Att tänka på
Blödningsrisk: ibrutinib hämmar trombocytfunktionen och leder till ökad blödningsbenägenhet. Ska sättas ut 3–7 dagar före kirurgiskt ingrepp beroende på ingreppets storlek. Waran eller andra K-vitaminantagonister ska inte ges tillsammans med ibrutinib (bör dokumenteras som övrig antikoagulantiabehandling i journalen). Patienter med dessa läkemedel har varit exkluderade i studier. Individuell bedömning vad gäller eventuell annan antikoagulationsbehandling. Vid allvarlig blödning ge trombocyttransfusion. Se kapitel 12.2.2 om behandlingsrelaterade komplikationer av BTK hämmare och vidare resonemang kring samtidig behandling med antikoagulantia.

Hjärt-kärl-effekter: Patienter behandlade med ibrutinib har i studier en ökad risk att utveckla förmaksflimmer och hypertoni, v.g. se kapitel 12.2.3. Blodtrycket bör kontrolleras regelbundet. Om patienten utvecklar dessa biverkningar kan behandlingen fortgå om adekvat frekvensreglering och antihypertensiv behandling uppnås.

Interaktioner: Läkemedel som kraftigt eller måttligt hämmar CYP3A4 kan öka exponeringen för ibrutinib och bör undvikas (se FASS) alternativt bör dosen justeras.

Led- och hudbiverkningar är relativt vanliga (se FASS).

Diarré relativt vanligt vid behandlingsstart men ofta godartad och spontant övergående.

Dosreduktion eller behandlingsuppehåll på grund av biverkningar har i en del studier visat försämrat PFS och eller OS medan andra studier inte har kunnat visa någon skillnad. Påverkan av dosreduktion eller behandlingsuppehåll på behandlingsresultatet är fortsatt oklar även om det förefaller som om patienter som av något skäl inte kan få fulldos ibrutinib, har sämre effekt av behandlingen. Om detta beror på patientkaraktäristika eller dosreduktion/behandlingsuppehåll kräver ytterligare forskning. Vid nedsatt leverfunktion och om patienten behöver CYP3A4-hämmare bör dosen reduceras enligt FASS.

Vid misstanke om progress, diskutera med KLL-expertis. Analys av eventuell BTK-mutation och PLCγ2-mutation kan vara av värde.

Remissversion

Akalabrutinib

Tablettbehandling 100 mg 1x2, daglig per oral dosering.

Behandlingslängd
Kontinuerlig behandling

Att tänka på
Akalabrutinib tillhör andra generationens BTK hämmare med en mer selektiv bindning. Detta bidrar sannolikt till en bättre biverkningsprofil när det gäller hjärt-kärlkomplikationer jämfört med Ibrutinib. Sammanställning av biverkningsdata har inte visat mindre blödningskomplikationer. Var god se kapital 12.2 angående behandlingsrelaterade komplikationer med BTK hämmare. Biverkningsprofilen liknar annars den vid ibrutinib (se ovan). Samtidig användning av starka CYP3A-hämmare ska undvikas. Vid intolerans mot ibrutinib kan behandlingsförsök göras med akalabrutinib som kan ha en annan biverkningsprofil.
Samtidig behandling med PPI bör undvikas på grund av risk för minskad biotillgänglighet av läkemedlet.
(se FASS angående rekommendationer för läkemedel som reducerar magsyra)
Fall av viral reaktivering har rapporterats varför hepatitstatus bör kontrolleras innan insättning. Vid positiv hepatit B-serologi skall behandling mot reaktivering övervägas.

Akalabrutinib/Obinutuzumab

Akalabrutinib 100 mg 1x2 fr.o.m. dag 1 cykel 1.
Tillägg med Obinutuzumab administreras på dag 1 och 2 (100 mg dag 1 och 900 mg dag 2), 8 (1000 mg) och 15 (1000 mg) i cykel 2 följt av 1 000 mg dag 1 i cykel 3 upp till 7.

Cykelintervall
28 dagar

Behandlingslängd
Akalabrutinib ges tills progress eller oacceptabel toxicitet. Tillägg av obinutuzumab ges cykel 2-7.

Att tänka på
Se ovan under akalabrutinib

Venetoklax

Tablettbehandling med måldos 400 mg x1

Startdos 20 mg 1 gång dagligen under 7 dagar. Upptrappning sker enligt schema i FASS till 50 mg vecka 2, 100 mg vecka 3, 200 mg vecka 4 och från och med vecka 5 och framåt: 400 mg dagligen.

Behandlingslängd
Kontinuerlig behandling

Remissversion

Att tänka på
Tumörlyssyndrom (TLS): Risk för allvarligt TLS vid behandlingsstart. Viktigt att värdera TLS-risk (se kapitel 11.1) och noggrant följa råd avseende profylax, upptitreringsschema samt laboratoriemonitorering före och efter doshöjning enligt schema i FASS.

Myelosuppression: Vanligt med neutropeni. Se FASS gällande eventuellt behandlingsuppehåll. G-CSF kan användas för att kunna genomföra behandling.

Interaktioner: Starka CYP3A-hämmare ska undvikas under upptitreringsfasen. Kan användas i stabil fas men då dosreduktion av venetoklax enligt FASS.

Venetoklax/Obinutuzumab

Obinutuzumab iv infusion 100 mg dag 1, 900 mg dag 2, 1000 mg dag 8 och 15 i cykel 1.
Följande cykler 1000 mg dag 1 cykel 2–6

Venetoklax med måldos 400 mg x1

Start d 22 cykel 1 med upptrappning varje vecka. Startdos 20 mg 1 gång dagligen v1.
Upptrappning sker enligt schema i FASS till 50 mg vecka 2, 100 mg vecka 3, 200 mg vecka 4 och från och med vecka 5 och framåt: 400 mg dagligen till och med cykel 12 avslutas.

Cykelintervall 28 dagar

Behandlingslängd
Behandling upp till 12 cykler

Att tänka på
Se ovan under venetoklax

Venetoklax/Rituximab

Startdos venetoklax 20 mg 1 gång dagligen vecka 1. Upptrappning sker enligt schema i FASS till 50 mg vecka 2, 100 mg vecka 3, 200 mg vecka 4 och från och med vecka 5 och framåt: 400 mg dagligen.

Kombineras med rituximab efter genomförd dostitrering med Venetoklax.
Rituximab dag 1 i cykel 1 iv infusion med 375 mg/m2 följt av 500 mg/m2 iv infusion dag 1 i cykel 2-5. Venetoklax-Rituximab ges totalt i 6 kurer (1 med startdos och 5 med underhållsdos). Därefter ges endast venetoklax.

Cykelintervall 28 dagar

Behandlingslängd
Behandling upp till 24 cykler

Att tänka på
Se ovan under venetoklax

Remissversion

Idelalisib/Rituximab

Tablettbehandling (idelalisib) + antikropp 150 mg x 2 daglig peroral dosering. Kombineras med rituximab en dos med 375 mg/m^2 iv infusion följt av 500 mg/m^2 iv infusion givet varannan vecka, 4 doser, och var fjärde vecka, 3 doser (totalt 8 doser), från andra dosen kan rituximab ges sc i dosen 1600 mg.

Behandlingslängd
Kontinuerlig behandling (idelalisib).

Att tänka på
Autoimmunitet: idelalisib har visats leda till ökad risk för autoimmuna komplikationer, med störst risk hos tidigare obehandlade patienter [3].

Man bör därför vara observant avseende symtom eller tecken på hepatit (transaminasstegring), pneumonit och kolit. Diarré av lindrig grad är en vanlig biverkan men vid ökande besvär måste uppkomst av kolit övervägas. Autoimmuna biverkningar kan även debutera sent under behandlingen.

Infektionsprofylax mot pneumocystis jirovecii rekommenderas under behandling och upp till 6 månader efter avslutad behandling. Risk för CMV-reaktivering varför CMV-PCR bör tas vid feber av oklar genes.

Interaktioner: Läkemedel som kraftigt eller måttligt hämmar CYP3A4 kan öka exponeringen för idelalisib och bör undvikas (se FASS).

Referenser

1. Rossignol J, Michallet AS, Oberic L, Picard M, Garon A, Willekens C, et al. Rituximab-cyclophosphamide-dexamethasone combination in the management of autoimmune cytopenias associated with chronic lymphocytic leukemia. Leukemia. 2011;25(3):473-8.
2. Gupta N, Kavuru S, Patel D, Janson D, Driscoll N, Ahmed S, et al. Rituximab-based chemotherapy for steroid-refractory autoimmune hemolytic anemia of chronic lymphocytic leukemia. Leukemia. 2002;16(10):2092-5.
3. Coutre SE, Barrientos JC, Brown JR, de Vos S, Furman RR, Keating MJ, et al. Management of adverse events associated with idelalisib treatment - expert panel opinion. Leuk Lymphoma. 2015:1-20.

Remissversion

BILAGA 4

Responsbedömning

CR – komplett remission

För CR krävs att alla nedanstående kriterier (se tabell 4) är uppfyllda och utvärderade minst 2 månader efter avslutad behandling.

CRi – komplett remission med kvarstående cytopeni

Inkomplett återhämtning. Alla kriterier för CR är utvärderade och uppfyllda förutom kvarstående anemi, neutropeni eller trombocytopeni som inte är relaterad till KLL utan bedöms vara orsakad av läkemedelstoxicitet.

nPR – nodulär partiell remission

Patienten uppfyller kriterierna för CR men i benmärgsbiopsi ses lymfatiska noduli. Immunhistokemisk undersökning bör utföras för att värdera om det rör sig om B-celler eller T-celler.

PR-L – partiell remission med lymfocytos

Vid behandling med ibrutinib eller idelalisib (eller motsvarande preparat) Används begreppet partiell remission med lymfocytos (PR-L) trots förekomsten av kvarvarande lymfocytos förutsatt att övriga parametrar uppfyller kriterierna för PR [1].

PR – partiell remission

För PR krävs åtminstone ett av kriterierna för Hb, B-neutrofila och B-TPK, samt att alla övriga nedanstående kriterier (se tabell 4) är uppfyllda med en varaktighet av minst 2 månader.

PD – progressiv sjukdom

PD definieras enligt nedan. Observera att transformation till högmalignt lymfom samt uppträdande av anemi eller neutropeni eller trombocytopeni orsakad av KLL räknas som progressiv sjukdom. Under pågående behandling kan inte cytopenier användas för att definiera progressiv sjukdom.

SD – stabil sjukdom

Sjukdomen räknas som stabil om varken kriterier för PR eller PD är uppfyllda.

Remissversion

Tabell 4. Kriterier för responsbedömning [2].

Kriterier	Komplett remission	Partiell remission	Progressiv sjukdom
B-symtom	Inga	Kan finnas	Kan finnas
Lymfkörtlar	Inga >1,5 cm	>50 % minskning	>50 % ökning eller nytillkommen knuta >1,5 cm
Lever/Mjälte	Ej palpabla	>50 % minskning	>50 % ökning eller nytillkommen förstoring om tidigare ej palpabel
Hb	>110 g/L	>110 g/L eller 50 % ökning	Se text PD sid 73
B-neutrofila	>1,5 x 10^9/L	>1,5 x 10^9/L eller 50 % ökning	Se text PD sid 73
B-Trombocyter	>100 x 10^9/L	>100 x 10^9/L eller 50 % ökning	Se text PD sid 73
B-Lymfocyter	<4 x 10^9/L	>50 % minskning	>50 % ökning, minst med 5 x 10^9/L
Benmärgsaspirat	Normocellulär <30 % lymfocyter		
Benmärgsbiopsi	Normocellulär <30 % lymfocyter Inga lymfoida noduli	>50 % minskning av märginfiltrat eller lymfoida noduli	

Benmärgundersökning krävs efter avslutad behandling för att bekräfta en komplett remission eller vid kvarvarande cytopeni.

Referenser

1. Bergmann MA, Goebeler ME, Herold M, Emmerich B, Wilhelm M, Ruelfs C, et al. Efficacy of bendamustine in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase I/II study of the German CLL Study Group. Haematologica. 2005;90(10):1357-64.
2. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood. 2008;111(12):5446-56.

Remissexemplar

BILAGA 5

Svenska KLL-gruppens nationella biobank för behandlingskrävande patienter

Remissversion

OBS! Biobanken är för närvarande inte öppen för inklusion av nya prover.

Den svenska KLL-biobanken startade 2014 och skapar förutsättningar för identifiering av nya prognostiska och prediktiva markörer samt framtida terapeutiska angreppspunkter. Därför krävs även en koppling till kvalitetsregistret, INCA.

Aktuell patientgrupp är tidigare obehandlade KLL-patienter vilka ska erhålla terapi inom och utanför studier.

Prover tas vid tre tidpunkter:

- I anslutning till start av första linjens behandling.
- Vid progressiv sjukdom (PD) (se nedan).
- I anslutning till start av andra linjens behandling.

OBS! Det är lätt att missa prov två och tre. Lokala bevakningsrutiner behövs.

Tidpunkten för PD definieras enligt iwCLL kriterierna [1]. Denna tidpunkt kan vara svår att definiera i klinisk rutinsjukvård. Därför gäller följande modifiering: Provet tas när patienten uppfyller kriterierna för PD och har ett lymfocytvärde överstigande $10x10^9$/L samt där en eventuell infektionsepisod ej bedöms utgöra huvudorsaken till lymfocytstegringen.

De prover som ska tas är blodprover, salivprov samt benmärgsprov. Viktigt att poängtera att benmärg endast ska skickas in till biobanken om provtagning är motiverad utifrån ett kliniskt perspektiv, *det vill säga* i praktiken i samband med start av första och andra linjens behandling.

Provtagningsanvisningar, patientinformation, remiss samt KI biobanks öppettider finns i färdiggjorda provtagningsset. I dessa finns också samtliga blodprovsrör, benmärgsrör samt salivrör. Kuvertet är förfrankerat och skickas med reguljär post. Observera att patienten lämnar sitt samtycke genom att skriva under på själva remissen.

Förnyad information avseende rutiner kommer att meddelas vid återstart av inklusion i biobanken.

Referenser

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 2018;131(25):2745-60.

Remissversion

BILAGA 6

Definition av tumörlys-syndrom enligt Cairo-Bishop

Kriterier för laboratoriemässigt tumörlyssyndrom.

P-urat	**≥476 µmol/L eller 25 % ökning från utgångsvärdet**
P-kalium	≥6,0 mmol/L eller 25 % ökning från utgångsvärdet
P-fosfat	≥1,45 mmol/L eller 25 % ökning från utgångsvärdet
P-calcium	≤1,75 mmol/L eller 25 % minskning från utgångsvärdet

Laboratoriemässigt tumörlyssyndrom (LTLS) definieras som

- 25-procentig förändring eller nivå över eller under värden enligt ovanstående tabell
- för 2 eller flera av värdena i plasma för urat, kalium, fosfat eller calcium inom 3 dagar före och 7 dagar efter start av behandling

Kriterier för kliniskt tumörlyssyndrom (KTLS)

- P-kreatinin* ≥1,5 gånger över övre normalvärdesgränsen
- Hjärtarytmi/Plötslig död*
- Kramper*

Kliniskt tumörlyssyndrom förutsätter metabola avvikelser och signifikant klinisk toxicitet som kräver intervention. KTLS definieras som LTLS och förekomst av en eller flera av kriterierna ovan.

*Inte direkt relaterat till ett läkemedel

Remissversion

Remissversion

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

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