

# Kronisk Lymfatisk Leukemi (KLL)

Nationellt vårdprogram

## Versionshantering

Datum	Beskrivning av förändring
2015-06-09	Slutlig version

Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan 2016-06-09.

Beslut om implementering tas i respektive region/landsting i enlighet med överenskomna rutiner.

Ansvarigt Regionalt cancercentrum: Regionalt cancercentrum Stockholm Gotland.

Vårdprogrammet publiceras enbart som pdf-dokument och finns att ladda ner på <http://www.cancercentrum.se/samverkan/>

Nationellt vårdprogram Kronisk Lymfatisk Leukemi

ISBN: 978-91-87587-25-2

Juni 2016

# Innehållsförteckning

1. Sammanfattning .....	6
2. Inledning .....	8
2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde .....	8
2.2 Förändringar jämfört med tidigare version.....	8
2.3 Vårdprogrammets förankring.....	8
2.4 Evidensgradering .....	9
3. Mål med vårdprogrammet .....	10
4. Bakgrund och orsaker .....	11
4.1 Epidemiologi.....	11
4.2 Naturalhistoria.....	11
4.3 Etiologi och Ärftlighet .....	14
5. Primär prevention .....	15
5.1 Riskfaktorer.....	15
6. Symtom och tidig utredning.....	16
6.1 Symtom och kliniska fynd .....	16
7. Diagnostik.....	17
7.1 Utredning.....	17
7.2 Differentialdiagnostik.....	17
7.3 Diagnosbesked .....	19
8. Kategoriseringen av tumören.....	20
8.1 Basal utredning.....	20
8.2 Kompletterande utredning inför behandling .....	21
8.3 Utredning vid misstanke om transformation .....	21
8.4 Stadieindelning .....	22
9. Multidisciplinär konferens .....	25
10. Val av behandling.....	26
10.1 Första linjens behandling .....	26
10.2 Responsbedömning .....	28
10.3 Andra linjens behandling .....	31
10.4 Allogen stamcellstransplantation .....	33
10.5 Strålbehandling .....	33
10.6 Splenektomi .....	34
11. Understödjande vård .....	35
11.1 Tumörlyspylax .....	35

11.2	Blodprodukter.....	35
11.3	Infektionsprofylax .....	35
11.4	Vaccinationer.....	36
11.5	G-CSF.....	37
11.6	Epoetin.....	37
11.7	Sekundär immunglobulinbrist .....	37
12.	Komplikationer.....	39
12.1	Immunologiskt betingade cytopenier .....	39
12.2	Behandling av immunmedierad hemolys och trombocytopeni.....	39
12.3	Behandling av PRCA .....	39
12.4	Behandling av autoimmun neutropeni.....	40
12.5	Sen neutropeni (LON) .....	40
12.6	Transformation .....	40
12.7	HLH – hemofagocytisk lymfocytos.....	40
13.	Omvårdnad och rehabilitering .....	41
13.1	Kontaktsjuksköterska .....	41
13.2	Min vårdplan .....	41
13.3	Aktiva överlämningar.....	42
13.4	Löpande cancerrehabilitering .....	42
13.5	Infektioner .....	43
13.6	Psykisk kris .....	44
13.7	Fatigue och fysisk svaghet .....	45
13.8	Illamående.....	45
13.9	Hud.....	45
13.10	Sexualitet .....	45
14.	Egenvård .....	47
14.1	Nationella riktlinjer.....	47
14.2	Naturläkemedel .....	47
15.	Palliativ vård och insatser.....	48
16.	Uppföljning.....	49
17.	Underlag för nivåstrukturering .....	50
17.1	Remissionssyftande behandling.....	50
17.2	Palliativ behandling .....	50
18.	Kvalitetsregister.....	51
19.	Kvalitetsindikatorer och målnivåer.....	52

19.1	Kvalitetsindikatorer fastställda i samråd med Svensk Förening för Hematologi.....	52
19.2	Andra kvalitetsindikatorer .....	52
20.	Referenser .....	53
21.	Vårdprogramgruppen.....	62
21.1	Vårdprogramgruppens sammansättning.....	62
21.2	Adjungerade författare.....	63
21.3	Jäv och andra bindningar .....	63

## **BILAGOR**

Information till dig som har fått diagnosen kronisk lymfatisk leukemi.....	64
Information till dig som behandlas för kronisk lymfatisk leukemi .....	65
Vanliga läkemedel i behandlingen av KLL.....	67
Behandlingsregimer vid KLL.....	71
Svenska KLL-gruppens nationella biobank för tidigare obehandlade patienter vilka ska erhålla remissionssyftande terapi .....	75

# 1. SAMMANFATTNING

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är en kronisk cancersjukdom som utgår från en B-cell i det lymfatiske systemet. Varje år diagnostiseras cirka 500 personer i Sverige med KLL. Orsaken till sjukdomen är okänd. Vid diagnos är cirka 85 % av patienterna i tidigt och icke behandlingskrävande skede av sjukdomen. KLL uppdagas oftast i samband med insjuknande i, eller kontroll av annan sjukdom. Förloppet varierar från stillsamt och symtomlöst till aggressivt med behandlingsbehov. Symtom vid sjukdomen är förstoring av lymfknotor, mjälte och lever, blodbrist, blödning, infektionskänslighet och allmänna symtom såsom trötthet, feber och viktnegång. Svår blod- och trombocytbrist kan uppträda hastigt och då vara uttryck för en immunologisk reaktion som kräver särskild behandling.

Överlevnad är starkt kopplad till ålder, kön och behandlingsbehov. Orsaken till att kvinnor har en bättre prognos än män är inte känd. För att få en bättre uppfattning om sjukdomens inverkan på livslängden anges relativ överlevnad vilket innebär överlevnad ställd i relation till normalbefolkningen i samma ålderskategori.

Den relativa 5-årsöverlevnaden för alla patienter med KLL yngre än 65 år är 92 % medan den för gruppen 65 år och äldre är 73 %. Hos patienter med behandlingsbehov är den relativa 5-årsöverlevnaden för de yngre än 65 år 76 % och för de 65 år och äldre endast 46 % (15).

Diagnostik av KLL bygger på morfologisk och flödescytometrisk undersökning av lymfocyter i blodet. Vid behandlingskrävande sjukdom sker riktad genetisk undersökning av leukemicellerna, vilket kan ge prognostisk information och styra behandlingsval.

Mer än hälften av patienterna är över 70 år när sjukdomen diagnostiseras. De med stillsam sjukdom kan så länge sjukdomen är stabil kontrolleras i primärvården. Patienter med symtomgivande sjukdom, vilket inkluderar dem med infektionsproblematik och immunologiska komplikationer, bör handläggas vid en hematologisk, onkologisk eller internmedicinsk enhet.

Behandling vid KLL ges med målsättningen att uppnå god och långvarig remission (normalisering av blodvärden och förstörd lymfvävnad samt tillbakagång av allmänsymtom). Rekommenderad förstahandsbehandling är immunokemoterapi (monoklonal antikropp och cytostatika). Behandlingen ges vanligen 2–3 dagar per månad i upp till ett halvårs tid. För äldre och patienter med hög samsjuklighet är målsättningen symtomlindring, och till dem rekommenderas mindre intensiv behandling. Genetiska förändringar, 17p-deletion eller TP53-mutation, påvisas hos en liten andel av patienterna vid diagnos. Till dessa rekommenderas behandling med små molekyler: i första hand ibrutinib. Behandling med immunokemoterapi leder till nedsatt immunförsvar och risk för svåra infektioner. Hög beredskap måste finnas för att omhänderta komplikationer, behandling bör därför endast ges av enheter med sådan kapacitet.

Om remissionssyftande 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.

Samtliga patienter med KLL oavsett behandlingsbehov, ska erbjudas en namngiven kontaktsköterska.

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.

Vårdgivarna bör skapa förutsättningar för patienter att, oavsett bostadsort, delta i kliniska läkemedelsprövningar samt patientnära vårdforskning.

Svenska KLL-gruppen rekommenderar att leukemiceller insamlas och nedfrysas i den nationella biobanken. För närvarande pågår projekt med insamling av leukemiceller vid start av första linjens behandling, vid konstaterad sjukdomsprogress samt vid start av andra linjens behandling.

KLL har utsetts till en av de diagnoser för vilken ett standardiserat vårdförlopp skall tas fram under 2016 för att kunna tas i bruk under 2017.

## 2. INLEDNING

### 2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Vårdprogrammet gäller för alla patienter med KLL.

### 2.2 Förändringar jämfört med tidigare version

Det första svenska vårdprogrammet för KLL utgavs 2006-06-01 och har sedan uppdaterats 2008-10-14, 2010-12-13, 2013-01-17 samt 2015-04-30. Vid senaste tillfället uppdaterades enbart behandlingsdelen.

#### Nytt i denna version är

- Mall och struktur enligt RCC har använts
- Principer för nivåstrukturerings finns angivna
- Det finns nyskrivna kapitel om palliativ vård, psykosocialt omhändertagande och omvårdnadsaspekter
- Information riktad till patienter med nydiagnostiserad sjukdom och under behandling finns som bilagor.

### 2.3 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC i samverkan, vilken utsett Karin Karlsson till vårdprogramgruppens ordförande.

I en första remissrunda har nedanstående organisationer lämnat synpunkter på vårdprogrammets innehåll:

- En användarkommission, bestående av kliniskt erfarna hematologer som inte är knutna till KLL-gruppen
  - Rolf Billström, docent, överläkare, Hematologi, Medicin 1, Skaraborgs sjukhus, Skövde
  - Cecilia Isaksson, överläkare, Hematologi-lymfomsektionen, Onkologkliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå
  - Jan Samuelsson, docent, överläkare, Sektionen för hematologi och koagulation, Södersjukhuset, Stockholm
- Hematologisjuksköterskornas organisation (HEMSIS)
- Svenska KLL-gruppen (synpunkter från medlemmar som ej deltar i vårdprogramgruppen)
- Styrelsen för Svensk Förening för Hematologi
- Styrelsen för Svensk Förening för Onkologi
- Styrelsen för Svensk-Norska BMT-gruppen
- Hematopatologisektionen, Svensk Förening för Patologi
- Svensk Förening för Medicinsk Genetik



- Svensk Förening för Palliativ Medicin
- Svensk Förening för Allmänläkare
- Regionala kontaktpersoner på respektive RCC
- Sveriges läkares intresseförening för primär immunbrist
- Blodcancerförbundet

## 2.4 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](http://www.sbu.se/upload/ebm/metodbok/SBUshandbok_Kapitel10.pdf)

### 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.

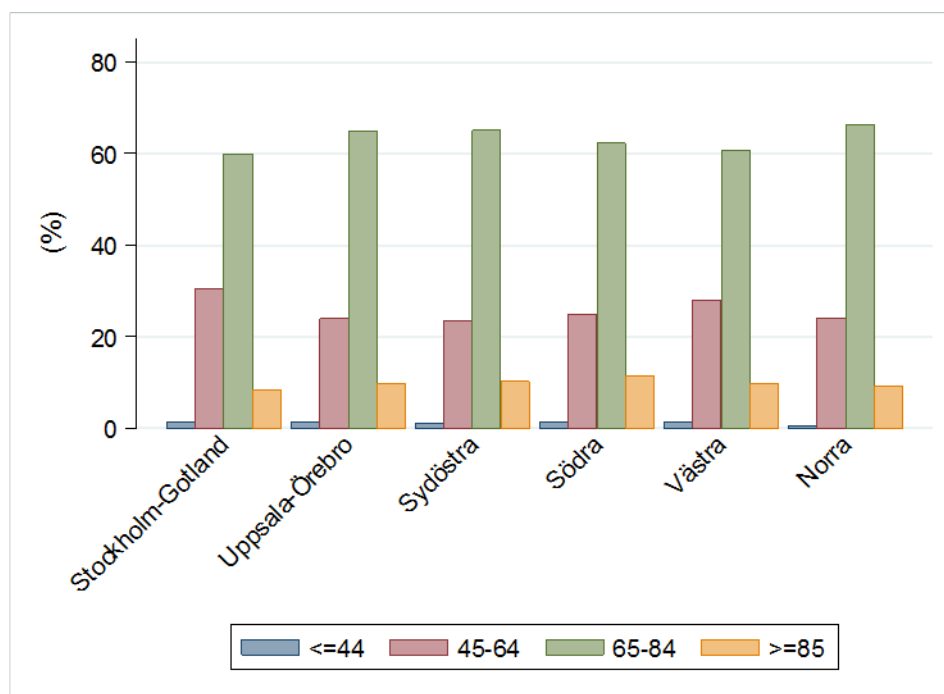
Vårdprogrammet riktar sig i första hand till vårdpersonal som handlägger KLL-patienter. För patienterna finns bilagor med riktad information.

## 4. BAKGRUND OCH ORSAKER

### 4.1 Epidemiologi

I Sverige är KLL-incidensen väsentligen stabil med cirka 500 nydiagnostiserade KLL-fall per år. I det svenska KLL-registret inkluderades totalt 4009 fall (cirka 500 per år) under åren 2007–2014. Tidigare incidenssiffror från Socialstyrelsens cancerregister 1994–1998 var cirka 400 patienter per år. En anledning till den i dessa register förändrade incidensen kan vara ökad blodprovstagning och utredning av även marginell ökning av lymfocyter i blod. Risk för underrapportering finns fortfarande då en del asymtomatiska patienter inte får sin diagnos fastställd. Incidensen av sjukdomen ökar kraftigt med ålder.

Figur 1. Ålder vid diagnos fördelat per region, 2007–2014.



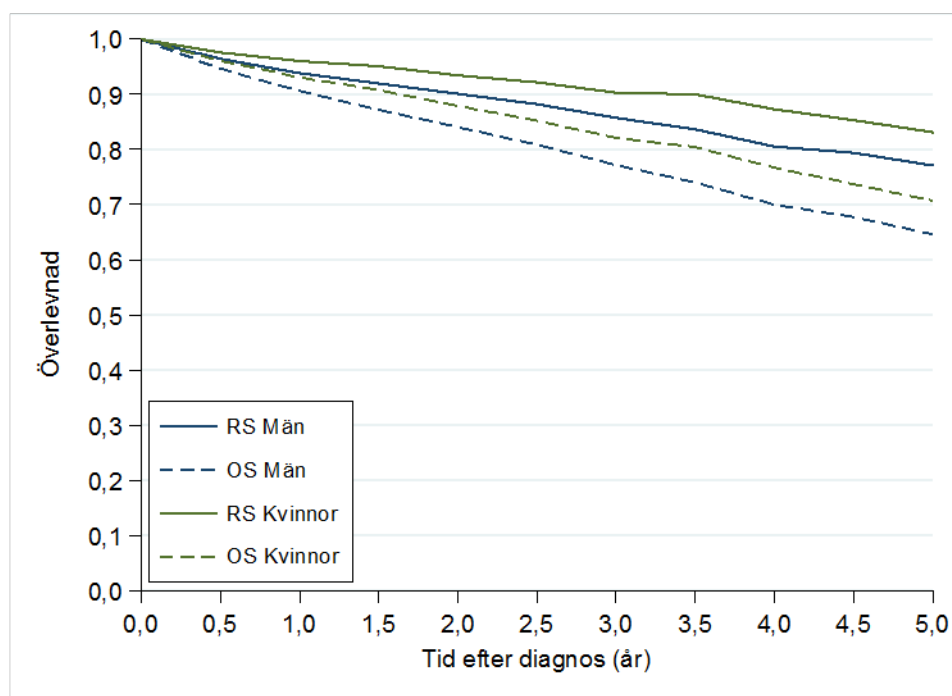
I det svenska KLL-registret anges medianåldern till 71 år. En tredjedel av patienterna är under 65 år och en tiondel av patienterna är under 55 år. Sjukdomen är vanligare hos män.

### 4.2 Naturalhistoria

Majoriteten av patienterna diagnostiseras i tidigt asymtomatiskt stadium. Detta avspeglas i patienternas funktionsstatus. Hos patienter utan behandlingsbehov var 80 % i full daglig aktivitet. Hos dem där behandlingsbehov föreligger rapporteras 40 % vara i full daglig aktivitet. Endast en liten andel av patienterna (cirka 2 %) var helt eller till > 50 % sängliggande vid diagnos enligt svenska KLL-registret.

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.

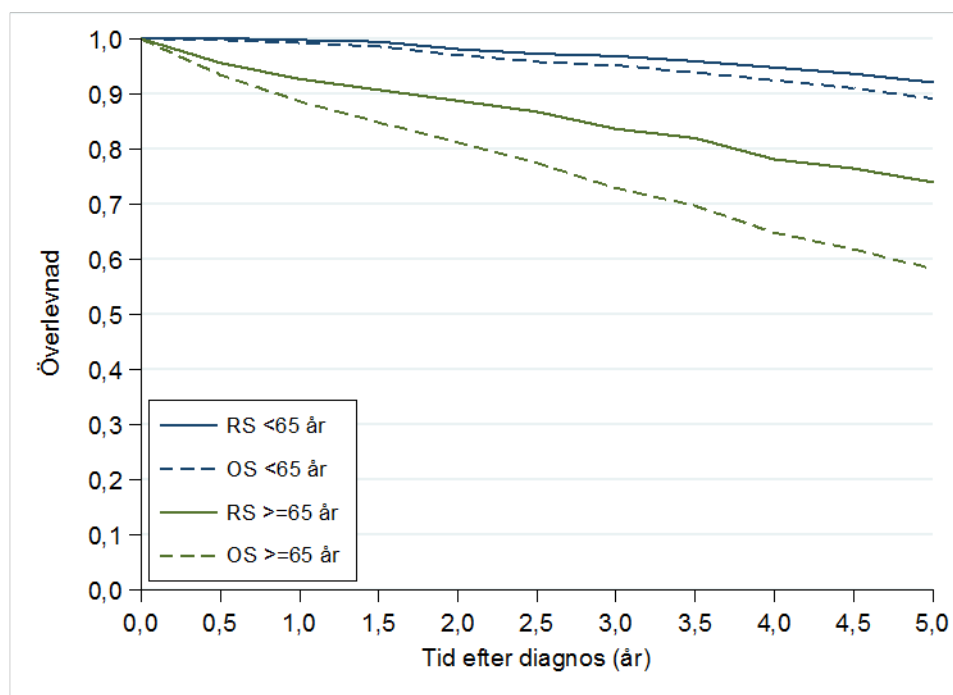
Figur 2. Observerad (OS) och relativ (RS) överlevnad uppdelad på kön.



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

<b>5-års överlevnad</b>						
	<b>Uppföljningstid</b>	<b>Observerad</b>		<b>Relativ</b>		
	<b>(Median)</b>	<b>%</b>	<b>(95 % KI)</b>	<b>%</b>	<b>(95 % KI)</b>	<b>Antal</b>
Män	3,0 år	64,7	(62,2–67,0)	77,1	(74,2–79,9)	2451
Kvinnor	3,2 år	70,7	(67,7–73,5)	83,2	(79,6–86,4)	1554

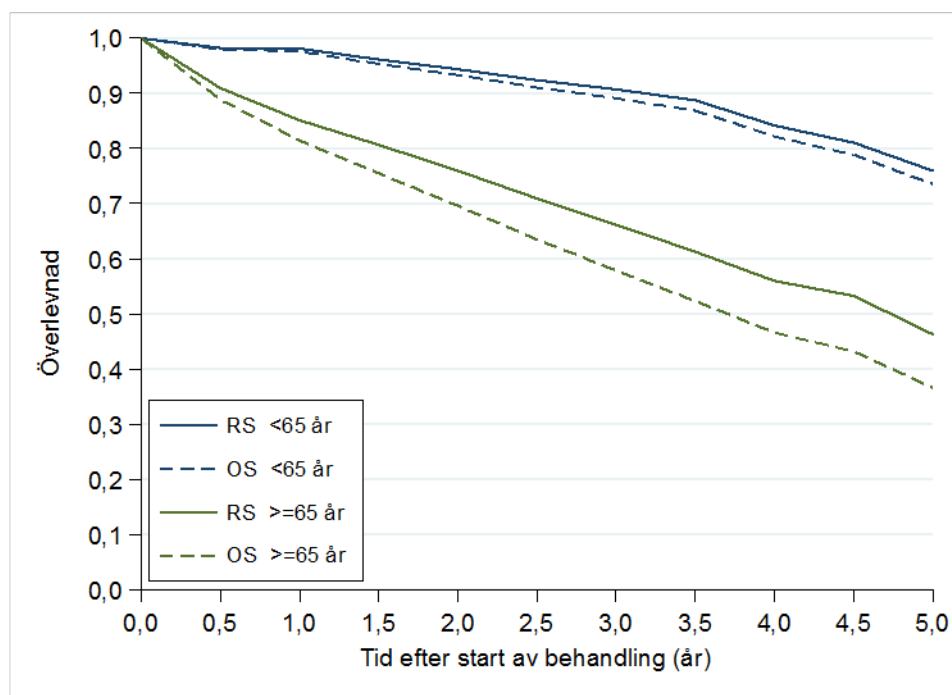
Figur 3. Observerad (OS) och relativ (RS) överlevnad uppdelad på ålder vid diagnos.



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

<b>5-års överlevnad</b>						
	<b>Uppföljningstid</b>	<b>Observerad</b>		<b>Relativ</b>		
	<b>(Median)</b>	<b>%</b>	<b>(95 % KI)</b>	<b>%</b>	<b>(95 % KI)</b>	<b>Antal</b>
<65 år	4,0 år	89,1	(86,5–91,3)	92,0	(89,3–94,2)	1095
>=65 år	2,7 år	58,2	(55,9–60,5)	73,9	(70,9–76,8)	2910

Figur 4. 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.

<b>5-års överlevnad</b>						
	<b>Uppföljningstid</b>	<b>Observerad</b>		<b>Relativ</b>		
	<b>(Median)</b>	<b>%</b>	<b>(95 % KI)</b>	<b>%</b>	<b>(95 % KI)</b>	<b>Antal</b>
<65 år	3,3 år	73,6	(65,5–80,0)	75,9	(67,6–82,6)	301
>=65 år	2,1 år	36,6	(31,7–41,5)	46,3	(40,1–52,5)	776

### 4.3 Etiologi och Ärftlighet

Etiologin till sjukdomen är okänd. Sjukdomen är inte ärftlig men familjär anhopning förekommer. Hos cirka 5 % av alla patienter med KLL finns en eller flera släktingar med KLL eller annan lymfomsjukdom. Klinisk bild eller sjukdomsförlopp skiljer sig inte från sporadisk KLL i dessa fall.

Risken att få KLL hos förstagrads släktingar är cirka sju gånger högre än hos normalbefolkningen men den absoluta risken är ändå låg eftersom sjukdomen är ovanlig. Någon anledning till screening av släktingar till patienter med KLL finns därför inte.

## 5. PRIMÄR PREVENTION

### 5.1 Riskfaktorer

Risken för KLL ökar med stigande ålder och manligt kön. Viss riskökning för KLL har setts efter genomgången hepatit C, vid strålning från magnetfält, hos lantbrukare och frisörer samt vid arbete med bensener inom gummiindustri (16, 17). Rekommendation om preventiva åtgärder kan inte ges då orsaken till sjukdomen inte är känd.

## 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 dag är det sannolikt cirka hälften av patienterna med KLL som upptäcks på detta sätt.

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  $\geq 5 \times 10^9/L$  ett av diagnoskriterierna (se nedan).

KLL är en diagnos som bör misstänkas vid lymfocytos ( $\geq 5 \times 10^9/L$ ), speciellt i kombination med symtom eller undersökningsfynd enligt nedan:

- Anemisyntom – vid KLL orsakat av märgsvikt och/eller autoimmun hemolys. Oftast normokrom, normocytär anemi. Ibland lätt makrocytos
- Blödningssymtom på grund av trombocytopeni orsakad av märgsvikt och/eller autoimmunitet
- Förstorad mjälte. Trycksymtom från mjälten.
- Förstorade lymfknutor. Ofta lymfadenopati på flera lokaler med mjuka, oömma och fritt rörliga lymfknutor
- Infektioner. Oftast pneumonier och sinuiter orsakade av kapslade bakterier
- Allmänsymtom
  - ofrivillig viktminskning
  - uttalad trötthet (WHO performance status  $>2$ )
  - feber  $>38$  grader i mer än 2 veckor utan påvisbar infektion



## 7. DIAGNOSTIK

### 7.1 Utredning

Diagnosen KLL kan oftast ställas med enkla medel varvid följande krävs för diagnos (samtliga punkter bör uppfyllas) (18).

- Lymfocytos i blod med klonala B-lymfocyter  $\geq 5 \times 10^9/L$
- Flödescytometri på blod med följande typiska fenotyp: CD5+, CD19+, CD23+, CD200+, CD10- samt svagt uttryck av CD20 och CD22 (alt. 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 prolymfocytyleukemi 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 senare värderingar (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  $\geq 5 \times 10^9/L$  – inte totalmängden lymfocyter.

Rekommenderad grundpanel vid flödescytometrisk diagnostik av KLL: CD3, CD4, CD5, CD8, CD10, CD14, CD19, CD20, CD22 alt. CD79b, CD23, CD38, CD45, CD52, CD200, CD43, kappa och lambda (19).

Vid eventuellt flödescytometri för MRD-analys (ej rekommenderad i rutinsjukvård) rekommenderas tillägg av CD81 (kan göras med fyra- eller sexfärgsflöde enligt rekommendationer från ERIC (European Research Initiative on CLL) 2012 (20).

### 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.

Lymfocytos (lymfocyter  $\geq 5 \times 10^9/L$ ) 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).

**Småcelligt lymfocytiskt lymfom** definieras som ett lymfom med  $< 5 \times 10^9/L$  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.

**Monoklonal B-cell lymfocytos.** 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 B-lymfocyter  $< 5 \times 10^9/L$ , 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 (21).

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  $> 0,5 \times 10^9/L$  (högnivå MBL) och de med  $< 0,5 \times 10^9/L$  (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. Vid MBL med klonala B-lymfocyter  $> 0,5 \times 10^9/L$  är däremot risken för progress till KLL 1–2 % per år. Dessa bör initialt följas upp 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 (21, 22).

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 (23).

## 7.3 Diagnosbesked

### **Rekommendation**

Patienter ska av läkare få saklig information om sjukdomen och eventuell behandling. Vid diagnosbeskedet bör om möjligt även de närstående informeras och kontaktsjuksköterska närvara. Patienter bör efter behov få ett eller flera uppföljande samtal som upprepar och kompletterar informationen från diagnosbeskedet.

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. 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 ”Information till dig som har fått diagnosen kronisk lymfatisk leukemi”) eller planerad behandling (se bilaga ”Information till dig som behandlas för kronisk lymfatisk leukemi”). Patientens bör också i samband med detta få en 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. Patientens bör också erhålla information om lokal patientförening och om webbaserad information, såsom 1177.se.

## 8. KATEGORISERINGEN 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
  - autoimmun sjukdom
  - annan tumörsjukdom
- Status:
  - lymfknotor 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:
  - vid anemi eller trombocytopeni av oklar genes – både aspiration och biopsi för morfologisk granskning
  - inte obligat vid diagnos
- 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
- Njurfunktion
- DAT-positivitet – hemolys
- Grad av immundefekt (neutropeni, hypogammaglobulinemi)
- Tumörbörda (risk för tumörlys).

Kompletterande utredning inför behandling bör omfatta;

- Benmärgsprov: aspiration och biopsi för morfologisk granskning
- Datortomografi av thorax-buk
- HIV-, hepatit B-, C- samt CMV- och EBV-serologi
- Interfas-FISH för del(11q), del(13q), +12 samt del(17p)
- TP53-mutationsanalys, om negativ FISH för del(17p)
- Prov till Nationell biobank för KLL (se bilaga ” Svenska KLL-gruppens nationella biobank för tidigare obehandlade patienter vilka ska erhålla remissionssyftande terapi”).

IGHV-mutationsstatus kan övervägas, till exempel för att få kompletterande information inför eventuellt beslut om allogen SCT.

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 lymfknuta för histopatologi och immunhistokemi (inkluderande EBV) samt flödescytometri
- Benmärgsbiopsi, aspiration och flödescytometri
- EBV-PCR i blod
- Eventuell PET för att vägleda provtagning vid misstanke om transformation i svåråtkomlig lokal och vid osäkerhet om vilken lokal man ska biopsa
- Eventuell IGHV-mutationsstatus för att värdera om det är ursprunglig KLL-klon eller ej som transformerat, vilket har prognostisk betydelse.

## 8.4 Stadiindelning

Klinisk stadiindelning sker enligt Rai eller Binet klassifikationen (24, 25). Endast palpatorisk lymfadenopati, hepatomegali och splenomegali, inte påvisad via ultraljud eller datortomografiundersökning, används vid denna stadiindelning. 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. Lymfknotor på båda sidor inom ett område räknas som en lokal.

Mått på lymfknotor anges ej i Binet-klassifikationen, men enligt Rai krävs palpabel knuta >1 cm.

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

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

### 8.4.1 Prognostiska markörer att användas i rutinsjukvård

#### Stadieindelning enligt Rai eller Binet

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

## 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 andra symtom och laboratorieavvikelser och inte enbart basera behandlingsbeslut på LDT (26). Vid uppkommet behandlingsbehov ger LDT inte ytterligare prognostisk information till nyare prognosmarkörer såsom FISH.

## 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 mutationerna 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) (27).

Deletion av 17p är en mycket stark negativ prognosmarkör med kort medianöverlevnad, 2,5–4 år med tidigare tillgängliga behandlingar (innan B-cell receptor signalthämmare varit tillgängliga). Svaret på konventionell cytostatikabehandling är dåligt men bättre svar ses på de nyintroducerade B-cell receptor signalthämmarna (se kapitel 10) (9, 10, 28).

Deletion av 11q är ofta associerad med uttalad lymfadenopati, kort remissionsduration och sämre prognos (29).

Patienter med trisomi 12 har kortare tid till behandlingskrävande sjukdom, medan något samband med överlevnad inte påvisats (27).

13q-deletion är vanligast och associerad med god prognos om den ses som enda avvikelse, speciellt hos patienter med muterad IGHV-gen (27).

## Genmutationer

Förekomst av TP53-mutation (utan samtidig 17p-deletion), påvisat med sekvensering, har i stora retrospektiva analyser visats ha samma negativa inverkan på prognos och behandlingssvar som 17p-deletion (28). Isolerad TP53-mutation kan påvisas hos cirka 5 % av obehandlade och 12 % av terapirefraktära patienter. Dessa patienter bör handläggas på samma sätt som de med 17p-deletion. Denna analys rekommenderas därför på patienter utan påvisad 17p-deletion inför behandlingsstart.

## Serummarkörer

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) (30, 31).

## 8.4.2 Prognostiska markörer som kan vara av värde men som enbart ska användas i studier

### IGHV-mutationsstatus

Den tunga immunglobulingenens mutationsstatus ger god prognostisk information även i tidiga sjukdomsstadier (32, 33). Även utnyttjande av olika IGHV-gener har betydelse; till exempel är VH3-21- genen associerad med dålig prognos även i muterade fall (34). Också indelning av IGHV-generna baserat på genrearrangemanget kan göras i olika ”subsets”, som sinsemellan har olika prognos (35). Analys av IGHV-mutationsstatus ger dock i dagsläget inte vägledning vid val av behandling. Nyligen publicerad långtidsuppföljning av patienter behandlade med FCR tyder på att de med muterad IGHV i många fall har mycket god långtidseffekt av denna behandling, speciellt om det är kopplat till förekomst av 13q deletion. Dessa data ger dock i dagsläget ingen ytterligare information vid behandlingsval (36).

### Cellytemarkörer

CD38-uttryck är en prognosmarkör, där ett starkt uttryck är prognostiskt ogynnsamt, med stark koppling till progress till behandlingskrävande sjukdom. Studier har dock visat att CD38-uttrycket kan variera under sjukdomsförloppet hos den enskilde patienten. Cut-off för CD38-positivitet har också varierat mellan 7 % och 30 % i olika studier (37). CD49d är en cellytemarkör associerad till ”homing” i benmärgen och den har visats ha oberoende prognostiskt värde (38).

ZAP-70 analyserat med hjälp av flödescytometri eller immunhistokemi är en stark prognostisk faktor men analysen utförs i liten omfattning. Standardisering av metoden pågår via ERIC (European Research Initiative on CLL) (39).

### Genetiska markörer

NOTCH1 (transkriptionsfaktor) och SF3B1 (mRNA-splicing) är nya oberoende prognosmarkörer där påvisad mutation är förenad med dålig prognos (40). Intressant är också att NOTCH1-mutation är associerad med hög risk för transformation (41).

Med införandet av Next generation sequencing (NGS) kommer dessa och även andra mutationer att kunna analyseras på ett rutinmässigt sätt. Paneler för NGS vid lymfoida maligniteter, inklusive KLL, är för närvarande under utprovning och validering.

### Minimal residual disease (MRD)

För beskrivning av MRD-analys (se kapitel 10).



## 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 kontaktsköterska deltar. Särskilt viktigt blir detta i senare stadier av sjukdomen då behandlingsvalet blir svårare.

## 10. VAL AV BEHANDLING

Patienter med KLL bör inte behandlas innan det finns indikation. Cirka 1/3 av patienterna blir aldrig behandlingskrävande och behandling i tidiga stadier av sjukdomen har inte visat förlängd överlevnad (42).

Behandlingsindikation finns vid aktiv sjukdom, vilket definierats i iwCLL Guidelines, 2008 (18) enligt följande:

- Minst ett av följande KLL-relaterade symtom ska finnas:
  - viktminskning > 10 % under de senaste 6 månaderna
  - uttalad trötthet (WHO performance status > 2)
  - feber > 38 grader i mer än 2 veckor utan påvisbar infektion
  - nattsvettningar mer än 1 månad utan påvisbar infektion
- Tillkomst av eller förvärrad anemi eller trombocytopeni orsakad av benmärgssvikt
- Autoimmun hemolys eller immunologisk trombocytopeni med dåligt behandlingssvar på kortison
- Kraftig mjältförstoring definierat som > 6 cm under arcus eller progredierande eller symtomgivande förstoring
- Kraftig lymfknuteförstoring med konglomerat > 10 cm som största diameter eller progredierande eller symtomgivande förstoring
- Snabbt stigande lymfocytantal i blod med ökning av > 50 % på 2 månader eller en fördubblingstid på < 6 månader\*.

### 10.1 Första linjens behandling

Inför behandlingsval tas hänsyn till avvikelser i TP53-genen, samsjuklighet och ålder. Det är viktigt att beakta möjligheten att inkludera patienten i klinisk studie och att ta prover till Svenska KLL-gruppens nationella biobank.

Baserat på vårdprogramgruppens praktiska erfarenheter rekommenderas att i vissa fall reducera cytostatikadoserna och/eller dela upp eller utesluta antikroppsdelarna vid den första kuren, alternativt de första kurerna. Syftet är att minska risken för allvarliga biverkningar såsom kraftiga cytokinreaktioner, tumörllyssyndrom och uttalad benmärgssvikt.

För information om dosering och behandlingsduration (se bilaga ”Behandlingsregimer vid KLL”).

---

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

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

**Rekommenderad behandling:**

FCR (3, 43-47)

(+++).

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

**Rekommenderad behandling:**

BR (43, 48)

(++).

FCR och BR har jämförts i en randomiserad studie (43). FCR visade sig vara effektivare men orsakade mer problem med neutropenier och infektioner. Likaså är det vårdprogramsgruppens samlade erfarenhet att äldre patienter, även med viss samsjuklighet, tolererar BR väl. Detta är bakgrunden till att BR rekommenderas till ovanstående patientgrupper.

Till patienter vilka initialt inte bedöms tåla BR kan man överväga att starta med bendamustin som singelbehandling för att senare, efter en eller flera kurer, ta ställning till att lägga till rituximab. Skälen är att bendamustin visats effektivare än klorambucil (49) samt att det saknas publicerade jämförande studier mellan BR och klorambucil kombinerat med CD20-antikropp.

*För äldre patienter där BR eller bendamustin som singelbehandling anses vara olämpligt, men där mer effektiv behandling än enbart klorambucil bedöms, efter beaktande av samsjuklighet, som genomförbar.*

**Rekommenderad behandling:**

Klorambucil i kombination med CD20-antikropp (1, 2)

(+++).

*Äldre patienter med hög samsjuklighet där enbart symtomlindring är målet.*

**Rekommenderad behandling:**

Klorambucil (50-52)

(+).

Bakgrunden till den låga evidensstyrkan är att de svårt sjuka patienterna i denna grupp är underrepresenterade i genomförda kliniska studier.

## KLL med 17p-deletion/TP53-mutation

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

### Rekommenderad behandling:

Ibrutinib (9, 53)  
(++).

Ibrutinib kan komma att påverka indikationen för allo-gen stamcellstransplantation (allo-SCT), men man bör fortfarande överväga allo-SCT (ålder  $\leq$  65–70 år) som del i första linjens behandling.

I FASS har idelalisib, i kombination med rituximab, indikationen fortsatt behandling hos patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation som inte var lämpliga för kemoimmunterapi och som redan har påbörjat idelalisib som första linjens behandling. 2016-03-11 skickade ansvarigt företag (Gilead) ut en läkemedelsvarning där det framkom att man noterat en ökad risk för dödlighet och allvarliga biverkningar hos tidigare obehandlade KLL-patienter som fått preparatet som del i kombinationsbehandling. Vidare meddelades att man på grund av dessa observationer även har avbrutit flera studier, bland annat en fas II-studie med tidigare obehandlade patienter med 17p-deletion (Important drug warning, Gilead, 2016-03-11). Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) har på grund av varningen initierat en granskning ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)). Företaget har därför dragit tillbaka indikationen för första linjens behandling vid 17p-deletion eller TP53-mutation.

För patienter med pågående behandling som initierats innan den förändrade indikationen rekommenderas skärpt övervakning. Profylax mot pneumocystis jirovecii bör ges och risk för CMV-infektion bör beaktas.

## 10.2 Responsbedömning

Responsvärdering sker enligt riktlinjer från iwCLL 2008 vilka är en uppdatering av NCI-Guidelines från 1996 (18). Responsvärderingen i dessa riktlinjer bygger på en klinisk utvärdering med sammanställning av palpationsfynd, blodvärden och benmärgsundersökning.

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. Hos de patienter som uppnår en klinisk komplett remission enligt iwCLL:s kriterier kan ytterligare utvärdering med flödescytometri av blod eller benmärg samt datortomografi av buk och thorax övervägas.

En utvärdering av behandlingssvar och toxicitet bör göras efter 2–3 kurer vid immunokemoterapi och slutgiltig responsbedömning bör göras cirka 2 månader efter avslutad behandling.

MRD-analys med 4-färgsflöde har ett starkt prognostiskt värde. MRD-negativ patient, där MRD-negativ definierats som KLL-celler  $<0,01$  % av alla leukocyter, har längre responsduration och överlevnad. Övriga kliniska

konsekvenser av MRD-positivitet är oklara förutom efter allogen stamcellstransplantation. Immundämpande behandling bör då reduceras vid MRD-positivitet.

Eventuellt flödescytometri för MRD-analys utförs enligt rekommendationer från ERIC (European Research Initiative on CLL) 2016) (54).

Utanför studier rekommenderas inte MRD-analys efter behandling annat än efter allogen stamcellstransplantation (55).

### **CR – komplett remission**

För CR krävs att alla nedanstående kriterier (se tabell) 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 – partiell remission**

För PR krävs åtminstone ett av kriterierna för Hb, B-neutrofila och B-TPK, samt att alla övriga nedanstående kriterier (se tabell) 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.

Tabell 4. Kriterier för responsbedömning.

Kriterier	Komplett remission	Partiell remission	Progressiv sjukdom
B-symtom	Inga	Kan finnas	Kan finnas
Lymfknutor	Inga > 1,5 cm	> 50 % minskning	> 50 % ökning eller nyttillkommen knuta > 1,5 cm
Lever/Mjälte	Ej palpabla	> 50 % minskning	> 50 % ökning eller nyttillkommen förstoring om tidigare ej palpabel
Hb	> 110 g/L	> 110 g/L eller 50 % ökning	Se text PD sid 29
B-neutrofila	> 1,5 x 10 <sup>9</sup> /L	> 1,5 x 10 <sup>9</sup> /L eller 50 % ökning	Se text PD sid 29
B-Trombocyter	> 100 x 10 <sup>9</sup> /L	> 100 x 10 <sup>9</sup> /l eller 50 % ökning	Se text PD sid 29
B-Lymfocyter* (56)	< 4 x 10 <sup>9</sup> /L	> 50 % minskning	> 50 % ökning, minst med 5 x 10 <sup>9</sup> /L
Benmärgspirat	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.

\* 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 (56).

## 10.3 Andra linjens behandling

Denna del rör andra linjens behandling, det vill säga när KLL-patienten efter första linjens behandling åter blir behandlingskrävande. Vid behov av tredje linjens behandling (eller därutöver) är det svårt att ge generella rekommendationer.

När KLL-patienten för andra gången blir behandlingskrävande finns flera faktorer att beakta vid val av terapi. I övrigt är utredning och behandlingsindikationer desamma som inför första linjens behandling.

- Ålder och samsjuklighet
- Tid från första linjens behandling
- Eventuella komplikationer till KLL-sjukdomen (kvarvarande benmärgstoxicitet, autoimmuna fenomen)
- Typ av tidigare behandling
- Prognostiska markörer – tidigare eller nytillkommen 17p-deletion/TP53mut
- Transformation.

## Rekommendationer

### *Överväg inklusion i klinisk studie!*

**Vid sjukdomsprogress senare än 2–3 år efter första linjens behandling:**

#### *Patient < 65 år*

- Upprepa tidigare behandling såvida inte patienten har kvarstående benmargssvikt på grund av tidigare FCR. I så fall kan BR övervägas (3). (+)

#### *Patient > 65 år eller med samsjuklighet*

- Behandla i första hand med bendamustin kombinerat med rituximab (BR) (4-6). (++)

Om tidigare FCR i första linjen måste B dosreduceras.

**Vid behandlingskrävande sjukdomsprogress tidigare än 2–3 år efter första linjens behandling:**

- Kontakta KLL-expertis och Transplantationscentrum för diskussion om allo-SCT.
- Försök att inkludera patienten i en klinisk studie.
- Behandla med ibrutinib om immunokemoterapi anses olämplig (8, 9) (++) . Om ibrutinib ej är lämplig, överväg idelalisib i kombination med rituximab (10) (+)\*.

#### **Känd eller nyttillkommen 17p-deletion/TP53-mutation**

- Kontakta KLL-expertis och Transplantationscentrum för diskussion om allo-SCT.
- Behandla med ibrutinib (8, 9) (++) .
- Vid svikt eller intolerans för ibrutinib.
  - Inkludera om möjligt i klinisk studie.
  - Överväg byte till idelalisib i kombination med rituximab (10) (+) (11) (+)\*.
  - Alemtuzumab kan övervägas framför allt vid kraftig mærginfiltration (12-14) (++) .



\* Idelalisib i kombination med rituximab har i FASS indikationen KLL-patienter som haft minst en tidigare behandling.

Idelalisib rekommenderas för närvarande inte som behandling till tidigare obehandlade KLL-patienter pga att man i studier sett ökad risk för dödlighet och allvarliga biverkningar hos patienter med tidigare obehandlad KLL som erhållit idelalisib (var god se avsnitt om primärbehandling). Ansvarigt företag (Gilead) har analyserat säkerhetsdata i tre fas III-studier där patienter med tidigare behandlad/refraktär KLL erhöll idelalisib i kombination med rituximab. I dessa studier såg man ingen ökad risk för dödlighet hos patienter som erhöll idelalisib jämfört med kontrollarmen.

Om man överväger att starta behandling med idelalisib ska patienten informeras om ovanstående. För patienter med pågående eller planerad behandling rekommenderas skärpt övervakning. Profylax mot pneumocystis jirovecii bör ges och risk för CMV-infektion bör beaktas.

## 10.4 Allogen stamcellstransplantation

Allogen stamcellstransplantation (allo-SCT) har i enlighet med tidigare European Blood and Marrow Transplantation (EBMT)-konsensus rekommenderats som ett alternativ till yngre patienter med högrisksjukdom definierat som förekomst av 17pdel/TP53mut eller behandlingskrävande sjukdom inom 2 år efter immunokemoterapi. Behandlingen kan vara botande men risken för tidig transplantationsrelaterad mortalitet är 10–15 % (Svensk-Norska BMT-gruppen opublicerade data). Tillgång till behandling med ibrutinib och idelalisib har förändrat synen på allotransplantation.

För följande patientgrupper bör allo-SCT övervägas (57).

- Patienter med 17pdel/TP53mut under behandling med små molekyler
- Patienter med svikt på B-cell receptorsignalhämmare eller BCL2 inhibitor

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. Svenska KLL-gruppens så kallade CUP-studie visar signifikant kortare progressionsfri överlevnad och överlevnad under ibrutinibbehandling för patienter med 17pdel/TP53 mutation än övriga FISH subgrupper (58).

## 10.5 Strålbehandling

Strålbehandling kan vara ett värdefullt tillskott i behandlingen till de patienter som inte tål systemisk behandling och/eller har lokala symtom av sin sjukdom (59).

Mjältbestrålning är ett alternativ för patienter med symtomatisk splenomegali där kirurgi inte anses lämplig. Flera rapporter finns där lokal strålbehandling mot mjälten gett storleksminskning och förbättring av lokala buksymtom (60).

## 10.6 Splenektomi

Det finns inga prospektiva, randomiserade studier som utvärderar rollen av splenektomi vid KLL. De indikationer då splenektomi kan övervägas är:

- Autoimmun anemi och/eller trombocytopeni som ej svarat på, eller får snabbt recidiv efter, initial behandling med kortison och sjukdomsspecifik behandling.
- Anemi och/eller trombocytopeni hos patient med avancerad sjukdom och samtidig hypersplenism eller vid anemi/trombocytopeni där hypersplenism och ej benmärgsvikt bedöms vara den huvudsakliga orsaken.
- Uttalad, symtomatisk splenomegali som inte påverkas av systemisk behandling.

Största risken efter splenektomi är infektioner med kapslade bakterier. För vaccination och profylax (se avsnitt 11.4.3).

## 11. UNDERSTÖDJANDE VÅRD

### 11.1 Tumörlyssprofylax

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 tumörlyss ses uratstegring, hyperkalemi, hyperfosfatemi och hypokalcemi, och i svåra fall akut njurinsufficiens.

Hydrering och behandling med allopurinol bör ges inför behandlingsstart. Patienter med hög tumörbörda och som erhåller fulldoserad immunokemoterapi bör monitoreras med laboratorieanalyser enligt ovan och beredskap att behandla med rasburikas bör finnas om TLS utvecklas.

Allopurinol bör minimeras vid behandling med bendamustin på grund av en, vid denna kombination, förhöjd risk för Steven-Johnsons syndrom (61).

### 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) och alemtuzumab. Om bendamustin ökar risken för TA-GVHD är oklart.

Bestrålade blodprodukter bör ges till patienter som behandlas med fludarabin eller alemtuzumab och till patienter med avancerad sjukdom där fludarabin eller alemtuzumab tidigare ingått i behandlingen (62). Rekommendationen gäller så länge patienten är transfusionskrävande, och annars i 6–12 månader efter avslutad behandling.

För patienter som behandlas med bendamustin kan ingen generell rekommendation lämnas.

För handläggning av transplanterade patienter hänvisas till lokala transplantationsriktlinjer.

### 11.3 Infektionsprofylax

I samband med behandling av KLL med immunsupprimerande medel såsom purinanaloger, och steroider i höga doser, 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 x 2 eller valaciklovir 250–500 mg x 2 i 3–6 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 och idelalisib rekommenderas profylax med trimetoprim/sulfametoxazol 160 + 800 mg 1 x 1, tre dagar i veckan eller trimetoprim/sulfametoxazol 80 + 400 mg 1 x 1.

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 x 1 ges som profylax mot oropharyngeal candidos.

## **11.4 Vaccinationer**

Patienter med KLL har nedsatt svar vid vaccination. Det kan ytterligare försämrats efter behandling med CD20-antikroppar (63), alemtuzumab eller annan immunsupprimerande behandling. Om möjligt bör hänsyn till detta tas vid planering av vaccination. Vaccination tidigt under sjukdomsförloppet ger bättre svar (64).

### **11.4.1 Influensa**

Årlig vaccination mot influensa rekommenderas till alla med nedsatt immunförsvar av Läkemedelsverket och Socialstyrelsen. Även närstående bör uppmanas att vaccinera sig (65).

### **11.4.2 Pneumococker**

Pneumocockvaccination rekommenderas generellt till personer 65 år eller äldre samt till definierade riskgrupper dit patienter med hematologiska sjukdomar hör.

Kombinationen av polysackaridvaccin (PPV23) och polysackarid/proteinkonjugatvaccin (PCV13) till immunsupprimerade är i enlighet med riktlinjer från Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) (66) och rekommenderas också av läkemedelsråd i Sverige.

#### **Till tidigare ovaccinerad**

- En dos (0,5 ml) av Prevenar13 (PCV13) ges intramuskulärt följt av en dos Pneumovax (PPV23) tidigast efter åtta veckor. PPV23 kan upprepas en gång när det gått minst fem år sedan den första dosen med PPV23.

#### **Till person tidigare vaccinerad med Pneumovax (PPV23)**

- En dos Prevenar13 (PCV13) ges tidigast ett år efter senaste dosen av PPV23. PPV23 kan upprepas en gång när det gått minst fem år sedan föregående dos av PPV23.

### **Till person tidigare vaccinerad med konjugatvaccin (Prevenar, Prevenar13 eller Synflorix)**

- En dos av polysackaridvaccinet Pneumovax (PPV23) ges tidigast åtta veckor efter den senaste dosen av konjugatvaccinet. PPV23 kan upprepas en gång när det gått minst fem år sedan den första dosen med PPV23.

#### **11.4.3 Vid splenektomi**

För vaccination vid splenektomi hänvisas till Riktlinjer för utredning, diagnostik och behandling av immunbrist, version V 2015, utgivna av Sveriges intresseförening för primär immunbrist (SLIPI) [www.slipi.nu](http://www.slipi.nu).

Man bör vara liberal med PcV vid luftvägsinfektioner hos patienter som genomgått splenektomi. Patienterna bör utrustas med PcV-recept med flera uttag och informeras om att tidigt ta kontakt med sjukvården vid infektionssymtom.

#### **11.4.4 Kontraindicerade vaccinationer**

Patienter med KLL ska inte vaccineras med levande försvagade vaccin såsom de mot vattkoppor, mässling, röda hund, påssjuka, BCG, gula febern och tyfoid.

### **11.5 G-CSF**

Primär profylax med G-CSF i samband med cytostatikabehandling rekommenderas inte. Sekundär profylax av G-CSF bör övervägas i efterföljande cykler efter en episod av febril neutropeni där ålder, sjukdomsstadium, tidigare behandling, dosreduktion och behandlingsmål får vägas in (67).

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

### **11.6 Epoetin**

Epoetin ersätter inte KLL-specifik behandling. Andra påverkbara orsaker till anemi (brister, hemolys och blödning) bör uteslutas. Effekt av sjukdomsspecifik behandling bör inväntas innan beslut om epoetinbehandling tas. Behandling kan övervägas till patienter som inte bedöms tåla sjukdomsspecifik behandling.

Utgångsvärdet på s-erythropoetin är den starkaste prediktorn för svar på epoetinbehandling.

Före och under epoetinbehandling bör järnstatus kontrolleras (68). Järnsubstitution intravenöst kan ges vid tecken till funktionell järnbrist (Fe-mättnad <20 %) som annars kan begränsa effekten i början av epoetinbehandling. Biosimilarer är likvärdiga.

### **11.7 Sekundär immunglobulinbrist**

Patienter med KLL har en översjuklighet i infektionssjukdomar, och i 25–

50 % av dödsfallen vid KLL är infektion direkt eller bidragande orsak (69). Den ökade infektionssjukligheten beror delvis på immundefekter som är direkt kopplade till KLL, men den är också sekundär till behandlingen vid KLL. Hypogammaglobulinemi ses i upp till 85 % av patienterna med KLL (70). 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 symptomgivande.

För utredning och behandlingsförslag hänvisas till Riktlinjer för utredning, diagnostik och behandling av immunbrist, version V 2015, utgivna av Sveriges intresseförening för primär immunbrist (SLIPI) [www.slipi.nu](http://www.slipi.nu).

## 12. KOMPLIKATIONER

### 12.1 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. Frekvensen hos KLL-patienter av autoimmun hemolytisk anemi (AIHA) och immunologisk trombocytopen purpura (ITP) anges till 5–11 % respektive 2–5 %. 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 eller efter cytostatikabehandling.

När fludarabin introducerades i KLL-behandling sågs AIHA i ökad omfattning och rapporterades hos upp till 20 % av patienterna. 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, förekommer AIHA endast hos enstaka procent.

### 12.2 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 teraporefraktär AIHA eller ITP eller behov av kvarstående höga steroiddoser rekommenderas kombinationsbehandling med dexametason, rituximab och cyklofosfamid (DRC), där respons på 90 % och medianduration av respons på 24 månader rapporterats vid autoimmuna cytopenier (71). Behandlingen tolereras väl och ger inte svår neutropeni. Splenektomi bör övervägas vid upprepade episoder av AIHA och ITP. Gamma globulin 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.

Vid samtidig hemolys och behandlingskrävande KLL-sjukdom kan behandling inledas med DRC, och vid stabilisering av hemolysen kan skifte ske till FCR eller BR för att optimera KLL-behandlingen. Behandling med BR har nyligen rapporterats som framgångsrik behandling till patienter med progressiv KLL och AIHA med respons av AIHA på 81 % och KLL på 77 % (72). Mediantid till ny behandling av AIHA var 28 månader.

### 12.3 Behandling av PRCA

Innan behandling av PRCA inleds bör viral genes (parvovirus, CMV och EBV) liksom thymom uteslutas.

Rekommendation av behandling grundas på fallrapporter. Respons finns beskrivet på steroider, cyklosporin, rituximab, alemtuzumab och DRC. Patientens allmäntillstånd, samsjuklighet och KLL-aktivitet får vägas in i valet av behandling.

## 12.4 Behandling av autoimmun neutropeni

Om tillståndet autoimmun neutropeni bedöms kräva behandling rekommenderas steroider eller G-CSF.

## 12.5 Sen neutropeni (LON)

Efter behandling med rituximab har sena neutropenier, ”late onset neutropenia” (LON), uppmärksammats. LON (neutrofiler  $< 1,0 \times 10^9/L$ ) har diagnostiserats hos 10–20 % av behandlade patienter. Mediantiden för debut av LON är 3 månader (1–9 månader) efter avslutad behandling. LON är oftast ofarligt och spontant övergående (73). Om grav neutropeni ( $< 0,2 \times 10^9/L$ ) uppträder hos individer med förväntad hög infektionskänslighet rekommenderas enstaka doser med G-CSF.

## 12.6 Transformation

Vid transformation drabbas en patient med KLL av en annan lymfomsjukdom, vanligen diffust storcelligt B-cellslymfom men Hodgkins sjukdom eller prolymfocyt leukemi förekommer också.

Cirka 75 % av transformationerna uppstår genom klonal expansion från den ursprungliga KLL-populationen och resten orsakas av nya tumörcellslinjer (74). Som differentialdiagnos är det viktigt att tänka på EpsteinBarr-viruslymfom. Patienter som drabbas av en transformation har en dålig prognos. För behandling hänvisas till riktlinjer för den diagnos som transformationen skett till.

## 12.7 HLH – hemofagocytisk lymfocytos

Förvärvad HLH förekommer sekundärt till infektion, immundefekter eller malignitet. Några säkra data avseende förekomst vid KLL föreligger inte men fallrapporter finns (75, 76).

Tillståndet kan vara underskattat och bör övervägas vid oklar feber och pancytopeni. En underliggande infektion som till exempel EBV eller CMV kan vara den drivande faktorn och bör eftersökas.



## 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. Sjukvårdsteamets uppgift är att stödja patienten genom dennes sjukdom, att finnas till hands, lyssna och ge adekvat information. 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 immunokemoterapi innebär risk för toxicitet med illamående, fatigue och infektioner, med risk för en negativ inverkan på patienternas livskvalitet (77). 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 (78).

### 13.1 Kontaktsjuksköterska

#### **Rekommendation**

Samtliga patienter med KLL, oavsett behandlingsbehov ska erbjudas en namngiven kontaktsjuksköterska (7).

Den nationella cancerstrategin styrker att varje patient 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) (7). Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt (hälso- och sjukvårdslagen 1982:763) (79).

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

<http://www.cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/kontaktsjukskoterska/>

Läs mer i [Nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering](#) och [Kortversion Cancerrehabilitering](#)

### 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. Det framgår i den nationella cancerstrategin för framtiden (SOU 2009:11) (7) och i de patientcentrerade kriterierna som ska utmärka ett regionalt cancercentrum (Socialdepartementet: 2011).

Läs mer på: <http://www.cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/min-varldplan/>

### 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 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. Behov av cancerrehabilitering bör återkommande bedömas av vårdgivare. Distresstermometern är ett enkelt hjälpmedel vid bedömning av rehabiliteringsbehov (se länk nedan). Vid behov bör kontakt med rehabiliteringsprofessioner förmedlas.

<http://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/rehabilitering-och-palliativ-varld/rehabilitering/bedomning-av-rehabiliteringsbehov/>

#### 13.4.1 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, ska 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. Minderåriga barn som närstående har en särställning då hälso- och sjukvården har en lagstadgad skyldighet att ge dem information, råd och stöd (SFS 2009:979).

Läs mer i [Nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering](#)

## 13.5 Infektioner

### **Rekommendation**

Patienter med KLL behöver få information om risk för en ökad infektionskänslighet framför allt i samband med immunokemoterapi. 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 immunokemoterapi, 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 immunokemoterapi 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 latent 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 (80).

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

Patient med ökad infektionskänslighet bör få information om att:

- ha noggrann handhygien, framför allt i samband med måltider och efter toalettbesök
- undvika att umgås med personer med pågående infektion
- undvika att vistas i större folksamlingar
- 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 38,5 °C, hosta, andfåddhet, blödningar, blåsor i huden (bältros) eller andra nya sjukdomssymtom
- vid gravt nedsatt immunförsvar få information om att avstå från opastöriserade mjölkprodukter, rå fisk och rått kött.

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 och pneumokocker enligt rekommendation från Socialstyrelsen och Läkemedelsverket. Föreslå även närstående att vaccinera sig mot säsongsinfluensa.

## 13.6 Psykisk kris

### **Rekommendation**

Patienter med KLL som får en psykologisk kris 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 (77, 81, 82). 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. 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.

## 13.7 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.

Läs mer i [Nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering](#)

## 13.8 Illamående

### **Rekommendation**

Illamående vid cytostatikabehandling bör bedömas kontinuerligt och åtgärdas med antiemetika. Vid nutritionsproblem kontakta dietist.

Läs mer i [Nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering](#)

## 13.9 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.

## 13.10 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 (83). 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 hårfall 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 (84) eftersom de ofta inte löser sig av sig självt. Ibland kan biverkningarna till och med förvärras om de inte tas om hand (83). Vid behov remittera till gynekolog, androlog eller sexolog.

Läs mer i [Nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering](#)

## 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.

### 14.1 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.

### 14.2 Naturläkemedel

Sjuksköterska bör informera patienten om att naturläkemedel kan påverka effekterna av cancerläkemedel (85) och hänvisa till läkare för diskussion om lämpligheten i samband med behandling.

## 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

<http://cancercentrum.se/sv/Vardprogram/Palliativ-varld/>

Patienter som inte anses tåla remissionssyftande behandling bör erbjudas palliativ vård. I denna ingår bromsande behandling för att lindra sjukdomssymptom, 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.



## 16. UPPFÖLJNING

KLL är en kronisk sjukdom och livslång uppföljning rekommenderas.

Uppföljning av asymtomatiska patienter som tidigare inte krävt behandling

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

Kontrollintervall från 3 till 12 månader rekommenderas beroende på aktiviteten i sjukdomen. Patienter med stabilt låga lymfocytter,  $< 20\text{-}30 \times 10^9/\text{L}$ , i övrigt normala blodvärden och avsaknad av lymfadenopati kan följas var 12:e månad. 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.

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 (86, 87). 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 (88). 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 symptom och fynd som kan tyda på annan sekundär malignitet.

Patienter med KLL har en ökad risk för andra lymfomsjukdomar. Vanligast är diffust storcelligt B-lymfom och Hodgkins sjukdom. Sekundärt ses också myelodysplastiskt syndrom eller akut myeloisk leukemi.

## 17. UNDERLAG FÖR NIVÅSTRUKTURERING

### 17.1 Remissionssyftande behandling

Remissionssyftande behandling av KLL ska bedrivas vid specialiserade hematologi- eller onkologienheter. Där finns tillräcklig kunskap och resurser dygnet runt och året runt för att hantera komplikationer till behandlingen.

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

- minst en specialist i hematologi eller lymfomkologi
- möjlighet att ge transfusioner av erythrocyter 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.

### 17.2 Palliativ behandling

För patienter med primärt palliativ inriktning, där mer intensiv eller avancerad behandling inte planeras, ter sig ovanstående krav alltför höga. Vi avstår dock från att specificera anvisningar om nivåstrukturering för dessa patienter – sådana frågor ska kunna lösas regionalt eller lokalt.

## 18. KVALITETSREGISTER

Svenska KLL-registret startade 1 januari, 2007 med successivt införande av web-baserad rapportering samma år. Under åren 2007–2014 har totalt 4009 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 stadiindelning. Förutom anmälningsformuläret finns uppföljningsblanketter för uppföljning vart annat år för obehandlade och en gång årligen för behandlade patienter. 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. Vid behandlingsstart samt vid andra linjens behandling ifylls ett specifikt formulär för respektive behandling.

KLL-registret publicerar rapporter med data från registret, tillgängligt 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 och andra rapporten i februari 2016.

Sedan maj 2016 finns i INCA tillgängligt onlinerapporter. 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 m.m. efter eget önskemål. Vid start innefattar denna 12 rapporter med data från anmälningsblanketten, med en planering att successivt komplettera med data från övriga blanketter.

## 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 p53-mutation inför primär behandlingsstart. Målvärde >90 %
- Tid från diagnos till beslut om behandling/exspektans högst 28 dagar. Målvärde >80 %.

## 20. REFERENSER

1. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *The New England journal of medicine*. 2014;370(12):1101-10.
2. Hillmen P, Robak T, Janssens A, Babu KG, Kloczko J, Grosicki S, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385(9980):1873-83.
3. 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.
4. 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.
5. Kath R, Blumenstengel K, Fricke HJ, Hoffken K. Bendamustine monotherapy in advanced and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2001;127(1):48-54.
6. Fischer K, Cramer P, Busch R, Stilgenbauer S, Bahlo J, Schweighofer CD, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(26):3559-66.
7. Socialdepartementet. SOU 2009:11, En nationell cancerstrategi för framtiden. 2009.
8. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *The New England journal of medicine*. 2014;371(3):213-23.
9. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Burger JA, Blum KA, Coleman M, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood*. 2015;125(16):2497-506.
10. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *The New England journal of medicine*. 2014;370(11):997-1007.
11. Mato ea, editor Favorable Outcomes in CLL Pts with Alternate Kinase Inhibitors Following Ibrutinib or Idelalisib Discontinuation: Results from a Large Multi-Center Study. Abstract 719. . ASH Annual Meeting; 2015; Orlando.
12. Osuji NC, Del Giudice I, Matutes E, Wotherspoon AC, Dearden C, Catovsky D. The efficacy of alemtuzumab for refractory chronic

- lymphocytic leukemia in relation to cytogenetic abnormalities of p53. *Haematologica*. 2005;90(10):1435-6.
13. Stilgenbauer S, Dohner H. Campath-1H-induced complete remission of chronic lymphocytic leukemia despite p53 gene mutation and resistance to chemotherapy. *The New England journal of medicine*. 2002;347(6):452-3.
  14. Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, Smith L, Harbison J, Webb J, et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood*. 2004;103(9):3278-81.
  15. Kronisk Lymfatisk Leukemi. Nationell kvalitetsregister Årsrapport nr 2, 2007–2014 Stockholm: Regionalt cancercentrum Stockholm Gotland; 2016. Available from: [http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/kl/kl\\_natkvalregrapp2016.pdf](http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/kl/kl_natkvalregrapp2016.pdf).
  16. 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.
  17. 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.
  18. 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.
  19. 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.
  20. 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.
  21. Marti GE, Rawstron AC, Ghia P, Hillmen P, Houlston RS, Kay N, et al. Diagnostic criteria for monoclonal B-cell lymphocytosis. *British journal of haematology*. 2005;130(3):325-32.
  22. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, Kwok M, Fenton JA, Plummer M, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *The New England journal of medicine*. 2008;359(6):575-83.
  23. 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.

24. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975;46(2):219-34.
25. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët 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.
26. Montserrat E, Sanchez-Bisono J, Vinolas N, Rozman C. Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukaemia: analysis of its prognostic significance. *British journal of haematology*. 1986;62(3):567-75.
27. Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Krober A, Bullinger L, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *The New England journal of medicine*. 2000;343(26):1910-6.
28. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, Denzel T, Habe S, Winkler D, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(29):4473-9.
29. 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.
30. 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
31. 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. *Leukemia & lymphoma*. 1996;22(5-6):439-47.
32. 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.
33. 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.
34. Tobin G, Thunberg U, Johnson A, Thorn I, Soderberg O, Hultdin M, et al. Somatically mutated Ig V(H)3-21 genes characterize a new subset of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2002;99(6):2262-4.
35. Agathangelidis A, Vardi A, Baliakas P, Stamatopoulos K. Stereotyped B-cell receptors in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & lymphoma*. 2014;55(10):2252-61.
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. Hamblin TJ, Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z, Thomas PW, Stevenson FK, et al. CD38 expression and immunoglobulin variable region mutations are independent prognostic variables in chronic

- lymphocytic leukemia, but CD38 expression may vary during the course of the disease. *Blood*. 2002;99(3):1023-9.
38. Bulian P, Shanafelt TD, Fegan C, Zucchetto A, Cro L, Nuckel H, et al. CD49d is the strongest flow cytometry-based predictor of overall survival in chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(9):897-904.
  39. Wiestner A, Rosenwald A, Barry TS, Wright G, Davis RE, Henrickson SE, et al. ZAP-70 expression identifies a chronic lymphocytic leukemia subtype with unmutated immunoglobulin genes, inferior clinical outcome, and distinct gene expression profile. *Blood*. 2003;101(12):4944-51.
  40. 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.
  41. 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. *British journal of haematology*. 2012;158(3):426-9.
  42. 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. The New England journal of medicine*. 1998;338(21):1506-14.
  43. Eichhorst B, et al. ASH Annual Meeting Abstract 2014; San Francisco 2014.
  44. 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.
  45. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(10):1756-65.
  46. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(18):4079-88.
  47. 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.
  48. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(26):3209-16.



49. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati A, Loscertales J, Herbrecht R, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(26):4378-84.
50. Han T, Ezdinli EZ, Shimaoka K, Desai DV. Chlorambucil vs. combined chlorambucil-corticosteroid therapy in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 1973;31(3):502-8.
51. Knospe WH, Loeb V, Jr. Biweekly chlorambucil treatment of lymphocytic lymphoma. *Cancer clinical trials*. 1980;3(4):329-36.
52. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, Stauch M, Bergmann MA, Ritgen M, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2009;114(16):3382-91.
53. 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.
54. 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 minimal residual disease detection in chronic lymphocytic leukemia: an European Research Initiative on CLL study. *Leukemia*. 2016;30(4):929-36.
55. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(9):980-8.
56. Cheson BD, Byrd JC, Rai KR, Kay NE, O'Brien SM, Flinn IW, et al. Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(23):2820-2.
57. Jain N, O'Brien S. Targeted therapies for CLL: Practical issues with the changing treatment paradigm. *Blood Rev*. 2015.
58. Hansson L, et al, editor Real-World Results on Ibrutinib in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Data from 97 Swedish Patients Treated in a Compassionate Use Program. Abstract 1745. . ASH Annual Meeting; 2015; Orlando.
59. Lowry L, Smith P, Qian W, Falk S, Benstead K, Illidge T, et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2011;100(1):86-92.
60. Weinmann M, Becker G, Einsele H, Bamberg M. Clinical indications and biological mechanisms of splenic irradiation in chronic leukaemias and myeloproliferative disorders. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2001;58(3):235-46.

61. 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.
62. 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. *British journal of haematology*. 2011;152(1):35-51.
63. 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.
64. 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.
65. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;58(3):e44-100.
66. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2012;61(40):816-9.
67. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(28):3199-212.
68. Osterborg A, Boogaerts MA, Cimino R, Essers U, Holowiecki J, Juliusson G, et al. Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma--a randomized multicenter study. The European Study Group of Erythropoietin (Epoetin Beta) Treatment in Multiple Myeloma and Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood*. 1996;87(7):2675-82.
69. Hamblin AD, Hamblin TJ. The immunodeficiency of chronic lymphocytic leukaemia. *British medical bulletin*. 2008;87:49-62.
70. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: systematic review and meta-analysis. *Leukemia & lymphoma*. 2009;50(5):764-72.
71. 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 Mar;25(3):473-8.
72. 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). *Am J Hematol*. 2015;90(3):204-7.
73. Lai GG, Lim ST, Tao M, Chan A, Li H, Quek R. Late-onset neutropenia following RCHOP chemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol*. 2009;84(7):414-7.
  74. Tsimberidou AM, O'Brien S, Khouri I, Giles FJ, Kantarjian HM, Champlin R, et al. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with Richter's syndrome treated with chemotherapy or chemoimmunotherapy with or without stem-cell transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(15):2343-51.
  75. Kilari D, Venci N, Friedberg J, Bennett JM. Hemophagocytic lymphohistiocytosis masquerading as progressive chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia research reports*. 2013;2(1):4-6.
  76. Meki A, O'Connor D, Roberts C, Murray J. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(24):e685-7.
  77. Shanafelt TD, Kay NE. Comprehensive management of the CLL patient: a holistic approach. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007:324-31.
  78. 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. *Leukemia & lymphoma*. 2012;53(7):1289-98.
  79. Lagen om ändring i Hälso- och sjukvårdslagen (1982;763). SFS 12010:243.
  80. 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.
  81. 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. *Eur J Haematol*. 2004;72(6):381-9.
  82. 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. *British journal of haematology*. 2007;139(2):255-64.
  83. 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.
  84. 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.
  85. Peterson C. Naturläkemedel - egenvård på egen risk! Fara för okända biverkningar och interaktioner med "vanliga" läkemedel. *Lakartidningen*. 2005;102 (44):3201-2.
  86. Tsimberidou AM, Wen S, McLaughlin P, O'Brien S, Wierda WG, Lerner S, et al. Other malignancies in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Journal of clinical oncology :*

- official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(6):904-10.
87. 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.
  88. 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.
  89. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, Shepherd L, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *The New England journal of medicine*. 2000;343(24):1750-7.
  90. Johnson S, Smith AG, Loffler H, Osby E, Juliusson G, Emmerich B, et al. Multicentre prospective randomised trial of fludarabine versus cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (CAP) for treatment of advanced-stage chronic lymphocytic leukaemia. *The French Cooperative Group on CLL. Lancet*. 1996;347(9013):1432-8.
  91. Leporrier M, Chevret S, Cazin B, Boudjerra N, Feugier P, Desablens B, et al. Randomized comparison of fludarabine, CAP, and ChOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood*. 2001;98(8):2319-25.
  92. Hainsworth JD, Litchy S, Barton JH, Houston GA, Hermann RC, Bradof JE, et al. Single-agent rituximab as first-line and maintenance treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(9):1746-51.
  93. Huhn D, von Schilling C, Wilhelm M, Ho AD, Hallek M, Kuse R, et al. Rituximab therapy of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2001;98(5):1326-31.
  94. Itala M, Geisler CH, Kimby E, Juvonen E, Tjonnfjord G, Karlsson K, et al. Standard-dose anti-CD20 antibody rituximab has efficacy in chronic lymphocytic leukaemia: results from a Nordic multicentre study. *Eur J Haematol*. 2002;69(3):129-34.
  95. O'Brien SM, Kantarjian H, Thomas DA, Giles FJ, Freireich EJ, Cortes J, et al. Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(8):2165-70.
  96. Coiffier B, Lepage S, Pedersen LM, Gadeberg O, Fredriksen H, van Oers MH, et al. Safety and efficacy of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: a phase 1-2 study. *Blood*. 2008;111(3):1094-100.
  97. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, Stilgenbauer S, Williams CD, Hellmann A, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(10):1749-55.
  98. Keating MJ, Flinn I, Jain V, Binet JL, Hillmen P, Byrd J, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have

- failed fludarabine: results of a large international study. *Blood*. 2002;99(10):3554-61.
99. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, Jaksic B, Dmoszynska A, Wu J, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(35):5616-23.
  100. Catovsky D, Richards S, Matutes E, Oscier D, Dyer MJ, Bezares RF, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9583):230-9.
  101. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, Pasold R, Hensel M, Steinbrecher C, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2006;107(3):885-91.
  102. Flinn IW, Neuberg DS, Grever MR, Dewald GW, Bennett JM, Paietta EM, et al. Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(7):793-8.
  103. 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. *Leukemia & lymphoma*. 2015:1-20.

## 21. VÅRDPROGRAMGRUPPEN

### 21.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

De regionala representanterna i vårdprogramgruppen är kliniskt erfarna specialister i hematologi/onkologi utsedda av respektive sjukvårdsregioner. I gruppen finns läkare från såväl universitets- som länsenheter. Utöver detta har två erfarna sjuksköterskor deltagit i vårdprogramgruppens arbete. Patientföreningen (Blodcancerförbundet) har valt att avstå från representation i vårdprogramgruppen och har i stället deltagit i den första remissrundan.

#### Vårdprogramgruppens medlemmar

##### **Ordförande**

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

##### **Region Stockholm Gotland**

Claes Karlsson, 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**

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

##### **Region Väst**

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

##### **Region Syd**

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

##### **Omvårdnadsrepresentanter**

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

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

## 21.2 Adjungerade författare

Panagiotis Baliakas, leg. läkare, Klinisk Genetik, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Birger Christensson, överläkare, Avdelningen för patologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge

Maria Strandberg, överläkare, Hematologen, Sundsvalls sjukhus

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

## 21.3 Jäv och andra bindningar

Vårdprogramarbetet har bedrivits utan stöd från läkemedelsindustrin eller andra externa parter. Samtliga medlemmar i vårdprogramgruppen har lämnat jävsdeklarationer. Dessa har granskats av RCC.

## Information till dig som har fått diagnosen kronisk lymfatisk leukemi

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är en sjukdom med ett mycket varierande förlopp. Många har inte haft symtom av sjukdomen före diagnos. Sjukdomen upptäcks ofta av en slump då man i blodprover, som tagits av en annan anledning, hittat ett förhöjt antal vita blodkroppar, vilket leder till en vidare utredning. Andra gånger upptäcks sjukdomen på grund av att man upptäckt en förstora lymfknota.

Om sjukdomen inte ger några besvärande symtom och kroppslig undersökning samt övriga blodprover är bra ska sjukdomen inte behandlas. Stora undersökningar har visat att detta inte är till någon nytta för patienten. Istället bör sjukdomen följas regelbundet med provtagningar och läkarbesök. Att ha en kronisk sjukdom som inte behandlas kan väcka oro och frågor både hos patient och anhöriga. Det är viktigt att man som patient diskuterar detta med sin läkare och kontaktsjuksköterska. Ibland kan det också vara skönt att få prata med någon utomstående om sina tankar och känslor kring sjukdomen, antingen med någon som står dig nära eller med någon utomstående, exempelvis en kurator.

Du som är patient med KLL utan behandling bör ta kontakt med den klinik som sköter kontroller av din sjukdom om du upplever följande besvär: tilltagande trötthet som inte har någon naturlig förklaring, kraftiga nattliga svettningar som håller i sig i flera veckor, fyllnadskänsla i buken och förstora lymfknotor, ofrivillig viktning och upprepade feberepisoder utan andra infektionssymtom.

Sjukdomen i sig kan ge en ökad mottaglighet för infektioner. Detta skiljer sig dock åt från patient till patient, och hur mottaglig för infektioner just du är måste du höra med din behandlande läkare och sjuksköterska. Det kan även vara önskvärt att du och dina närstående vaccinerar er mot säsongsinfluensa. 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.

Har du några funderingar kring din behandling eller din sjukdom är det viktigt att du berättar detta för din läkare eller sjuksköterska.



## Information till dig som behandlas för kronisk lymfatisk leukemi

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är en sjukdom som har olika förlopp hos olika individer, och behandlas olika beroende på patientens riskfaktorer och allmäntillstånd. Det vanligaste är dock att ge en behandling som består av en kombination av en eller två olika cytostatika tillsammans med en sorts antikropp.

Cytostatika ger biverkningar i benmärgens funktion, så att kroppen producerar lägre antal röda och vita blodkroppar samt lägre antal trombocyter (de som gör att blodet stelnar vid blödning). Detta innebär ofta att man upplever en ökad trötthet, blir mer infektionskänslig och lättare får blåmärken eller blöder lättare. Om påverkan blir uttalad kan det vara aktuellt att ge blod, både koncentrat av erythrocyter (röda blodkroppar) och/eller trombocyter.

Sjukdomen i sig och behandlingen kan försämra kroppens immunförsvar. Ju starkare behandlingens desto mer försämras immunförsvaret. Det skiljer sig åt från patient till patient hur mottaglig man är för infektioner, så hör 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, rå fisk och rått kött under en tid. Känsligast är du generellt en tid efter din behandling. Du bör också hålla en god munhygien, genom att använd en mjuk tandborste med mild tandkräm och försiktigt rengöra mellan tänderna varje dag. Du bör vaccinera sig mot säsongsinfluensa och pneumokocker, och även föreslå dina närmaste närstående att vaccinera sig mot säsongsinfluensa. Din läkare kan ge dig råd om du känner dig tveksam.

Om du är under behandling med cytostatika och antikroppar eller har låga vita blodkroppar är det viktigt att du omedelbart hör av dig till ditt sjukhus om du får feber över 38,5 °C, hosta, andfäddhet, blödningar, blåsor i huden (bältros) eller andra nya sjukdomssymtom. Kontaktuppgifter finns i din vårdplan. Då görs en bedömning av hur du mår, och ibland tas prover, odlingar och antibiotika sätts in snabbt.

Cytostatika kan även ge andra biverkningar utöver de på benmärgsfunktionen. Cytostatika som används vid KLL ger vanligtvis inte håravfall. Däremot förekommer illamående. Därför kommer du att få förebyggande läkemedel mot detta i samband med dina behandlingar, samt tabletter eller recept att hämta ut som du kan ta hemma efteråt. Det är viktigt att du följer de rekommendationer du får angående dina läkemedel mot illamående, då det är lättare att förebygga än att komma åt ett illamående som redan har uppstått. Om du upplever att du ändå mår illa, har svårt att ta tabletterna, eller får svårt att få i dig mat och dryck är det viktigt att du berättar detta för din vårdpersonal. Ibland kan det vara enklare att få i sig kalla, lätta rätter i mindre portioner, men att istället äta lite oftare.

Du kan av flera olika orsaker uppleva att du blir tröttare än vanligt. Dels på grund av sjukdomen, men också på grund av din behandling och att dina röda blodkroppar är färre än normalt. Det kan vara bra att prioritera vilka aktiviteter du gör, om du inte känner att du orkar allt du vill eller behöver göra. När man är trött kan en tupplur på dagen och regelbunden fysisk aktivitet rekommenderas.

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

Har du några funderingar kring din behandling eller din sjukdom är det viktigt att du berättar detta för din läkare eller sjuksköterska.

## Vanliga läkemedel i behandlingen av KLL

### **Klorambucil**

Klorambucil är en alkylterare som sedan 60-talet använts för behandling av KLL. Under lång tid var det förstahandsmedel men används idag som monoterapi endast som palliation till patienter med hög samsjuklighet för att lindra sjukdomssymtomen av KLL. Mycket få kompletta remissioner uppnås och remissonsdurationen är kort (49, 52, 89). Speciellt vid upprepad behandling finns risk för myelosuppression. Om målet är remissionsyftande behandling så bör tillägg av CD20-antikropp ges (se nedan under immunokemoterapi).

### **Bendamustin**

Bendamustin är en hybrid med liknande strukturella och farmakologiska egenskaper som både alkylterare och purinanalogue. Den beskrevs på 60-talet och har haft utbredd användning i Östtyskland. I Västtyskland blev det tillgängligt på 90-talet. Läkemedlet godkändes 2011 i Sverige för behandling av KLL.

Högre respons, längre progressionsfri överlevnad men ökad toxicitet sågs med bendamustin i jämförelse med klorambucil hos tidigare obehandlade KLL-patienter (49). Någon skillnad avseende överlevnad förelåg inte. Användningsområdet idag är framför allt i kombination med rituximab (se nedan under immunokemoterapi), men i viss mån som singelbehandling vid hög samsjuklighet om kombination med CD20-antikropp inte anses lämpligt. Det finns ingen jämförande studie mellan bendamustin singelbehandling mot klorambucil med CD20-antikropp.

### **Purinanaloger**

Behandling med purinanaloger introducerades under 1980-talet. Till denna grupp hör fludarabin, kladribin och pentostatin. Fludarabin är mest studerat och mest använt. Monoterapi med fludarabin är överlägset alkylatorbaserad behandling (90, 91). Användningsområde idag är i kombination med cyklofosfamid och rituximab (se nedan kombinationsbehandling och immunokemoterapi).

### **CD20-antikroppar**

#### ***Rituximab***

Rituximab är en chimär mus/human monoklonal CD20-antikropp. Rituximab har begränsad egen effekt vid KLL (92-95) men kan användas som monoterapi vid skov av autoimmun hemolys och ITP. God effekt är väldokumenterad i kombination med kemoterapi (se nedan under immunokemoterapi).

#### ***Ofatumumab***

Ofatumumab är en humaniserad monoklonal CD20-antikropp. Den binder till en annan epitop på CD20-molekylen än rituximab och uppvisar jämfört med rituximab en ökad komplementberoende cytotoxicitet. Patienter med fludarabin- och alemtuzumabrefraktär sjukdom eller patienter med bulky disease i relaps/svikt svarar i ungefär 50 % på behandlingen men få med

komplett remission och responsdurationen är kort (5-6 mån) (96, 97). I kombination med klorambucil kan den ges till tidigare obehandlade KLL-patienter med samsjuklighet (se nedan under immunokemoterapi).

### ***Obinutuzumab***

Obinutuzumab är en rekombinant humaniserad CD20-antikropp med glykomodifierad Fc-del. Den orsakar direkt celldöd, har hög antikroppsberoende cellmedierad cytotoxicitet men i mindre grad en komplementmedierad cytoxicitet. Den är i kombination med klorambucil avsedd för obehandlade KLL-patienter med samsjuklighet (se nedan under immunokemoterapi).

### **CD52-antikropp**

#### ***Alemtuzumab***

Alemtuzumabs användningsområde har framför allt varit fludarabinrefraktär sjukdom samt KLL med påvisad 17pdel/TP53mutation (98). I fall där fludarabinbaserad behandling bedömts som olämplig såsom vid nedsatt njurfunktion eller grav cytopeni har alemtuzumab också varit ett möjligt behandlingsval (99). Risk för opportunistiska infektioner är hög speciellt hos patienter med avancerad sjukdom och tidigare tung behandling.

Antikroppen har dragits tillbaka från marknaden, på grund av registrering på ny indikation, men går att få kostnadsfri tillgång till via ett ”compassionate use” program. Användandet av alemtuzumab bör idag begränsas till utvalda fall då B-cell receptor signalthämmare nu anses vara förstahandsval vid 17pdel/TP53mutation.

### **Kombinationskemoterapi**

Fludarabin och cyklofosfamid (FC) är en välstuderad kombination (100-102) som vi inte längre rekommenderar annat än i kombination med rituximab som remissionssyftande behandling till i övrigt friska patienter upp till 65 – 70 år. Högre upp i ålder är BR en bättre tolererad regim. Dosjustering av fludarabin måste göras vid nedsatt njurfunktion och då rekommenderas i första hand BR istället (se nedan under immunokemoterapi).

### **Immunokemoterapi**

Fludarabin, cyklofosfamid och rituximab (FCR) är första behandlingsval till yngre, i övrigt väsentligen friska patienter med KLL utan 17pdel/TP53mut (44).

Bendamustin och rituximab (BR) har visat god effekt och varit väl tolererbart både som primärbehandling och vid relaps (6, 48). FCR och BR har jämförts i en stor randomiserad studie där patienter med tidigare obehandlad KLL, med ingen eller låg samsjuklighet och med väsentligen normal njurfunktion inkluderades (43). Fler kompletta remissioner och längre progressionsfri överlevnad sågs med FCR än BR i ålder upp till 65 år. Vid högre ålder sågs ingen signifikant skillnad avseende effekt men däremot en mer än dubblad risk för infektion vid behandling med FCR.

Även hos äldre med samsjuklighet har immunokemoterapi studerats (1, 2).

I den tyska CLL 11 studien jämfördes 3 behandlingsalternativ, enbart klorambucil, klorambucil+rituximab och klorambucil+obinutuzumab. Båda kombinationsarmarna gav bättre respons, progressionsfri överlevnad och även överlevnad än med enbart klorambucil. Bäst resultat uppnåddes med klorambucil+obinutuzumab även om doserna rituximab och obinutuzumab sannolikt inte var ekvipotenta. Infusionsrelaterade biverkningar var vanligare med obinutuzumab.

I COMPLEMENT 1 studien jämfördes klorambucil med och utan ofatumumab och även här sågs bättre respons och förlängd progressionsfri överlevnad i kombinationsarmen.

Det går inte att avgöra om någon av obinutuzumab eller ofatumumab är bättre än den andra i kombination med klorambucil. Doseringen av klorambucil skilde sig också åt i de båda studierna.

Det finns ännu inga publicerade studier som talar för att klorambucil i kombination med en CD20- antikropp är bättre än BR eller B singelbehandling varför klorambucil och CD20-antikropps-kombinationerna tills vidare bedöms ha en smal klinisk indikation.

### **Ibrutinib**

Ibrutinib verkar genom att hämma Bruton´s tyrosinkinase. I den första fas III-studien jämfördes kontinuerlig ibrutinib-terapi med 24 veckors ofatumumabbehandling hos patienter med tidigare behandlad sjukdom (8). Siffrorna för OR, PFS och OS var till de ibrutinib-behandlades fördel; 42,6 mot 4,1 %, ej uppnådd mot 8,1 månader samt 90 mot 81 %.

Uppföljningstiden var kort (median 9,4 månader) men en uppföljning med tre-års data, där ovanstående patienter ingick och utgjorde majoriteten av studiepopulationen, kunde konstatera att effekten förbättrades över tid samt att biverkningarna successivt minskade. Man kunde även redovisa den längsta tiden för progressionsfrihet för patienter med 17pdel/TP53mut som publicerats (median 28 månader) (9)

Biverkningsprofilen är generellt gynnsam men drog-specifika allvarliga biverkningar såsom blödningar och förmaksflimmer förekommer. Diarré utgjorde den vanligaste biverkan men den var oftast mild och spontant övergående.

### **Idelalisib**

Idelalisib verkar genom att hämma enzymet fosfatidylinositol-3-kinase p110delta (PI3delta). Den kliniska dokumentation som ligger till grund för preparatets godkännande baseras på data från en fas III-studie (10) med tidigare behandlade patienter ej lämpliga för cytostatikabehandling. Studien, vilken på grund av betydande effektivitetsskillnader bröts vid den första interimsanalysen, visade att idelalisib i kombination med rituximab var signifikant bättre än enbart rituximab. Mycket kritik har riktats mot valet av enbart rituximab i kontrollarmen. Studiens data kan därför snarast betraktas som en stor fas 2 studie. Effektdata i kombinationsarmen påvisade en ORR

på 81 % (alla PR) samt en PFS på 93 % vid vecka 24. Mediantiden för PFS var inte uppnådd vid vecka 48. OS var 92 % vid 12 månader. För subgruppen av patienter med 17pdeletion/TP53 mutation (42 %) var ORR 78 %, mediantiden för PFS uppnåddes ej. Samtliga här redovisade effektdata var signifikant bättre än i kontrollarmen.

I ovanstående studie förelåg ingen signifikant skillnad vad gäller förekomsten av allvarliga biverkningar men uppföljningstiden var för kort för att kunna utvärdera detta. Allvarliga senbiverkningar av idelalisib är kolit, pneumonit och leverpåverkan. Rekommendationer för hantering av dessa finns utgivna av en expertpanel (103).

## Behandlingsregimer vid KLL

### FCR – Fludarabin/Cyklofosfamid/Rituximab

Vid hög tumörbörda med risk för tumörlyssyndrom kan rituximab uteslutas vid cykel 1

Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> iv infusion dag 0 cykel 1, följande cykler 500 mg/m<sup>2</sup> dag 1 (behandlingen ges som iv infusion)  
Fludarabin 25 mg/m<sup>2</sup> iv infusion 30 min dag 1–3 alt. 40 mg/m<sup>2</sup> po dag 1–3  
Cyklofosfamid 250 mg/m<sup>2</sup> iv infusion 30 min dag 1–3 alt. 250 mg/m<sup>2</sup> 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.

### BR- Bendamustin/Rituximab

Vid hög tumörbörda med risk för tumörlyssyndrom kan rituximab uteslutas vid cykel 1

Dosering vid primärbehandling

Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> iv inf. Dag 0 cykel 1, följande cykler 500 mg/m<sup>2</sup> dag 1 (behandlingen ges som iv infusion)  
Bendamustin 90 mg/m<sup>2</sup> iv inf. Dag 1–2

Cykelintervall 28 dagar

Dosering vid relaps

Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> iv inf. Dag 0 cykel 1, följande cykler 500 mg/m<sup>2</sup> dag 1 (behandlingen ges som iv infusion)  
Bendamustin 70 mg/m<sup>2</sup> iv inf. Dag 1–2

Cykelintervall 28 dagar

Behandlingslängd

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

### Klorambucil/Obinutuzumab

Hög risk för infusionsrelaterade biverkningar vid cykel 1 och för rekommendationer om premedicinering och infusionshastighet se FASS. Vid hög tumörbörda även risk för tumörlys.

Klorambucil	0.5 mg/kg dag 1 och 15
Obinutuzumab	100 mg dag 1, 900 mg dag 2, 1000 mg dag 8 och 15 i cykel 1 följande cykler 1000 mg dag 1

Cykelintervall 28 dagar

Behandling upp till 6 cykler

Allvarliga infusionsrelaterade biverkningar kan förekomma i samband med den första obinutuzumabdosen, vilket föranleder noggrann övervakning.

## **Klorambucil/Ofatumumab**

Klorambucil 10 mg/m<sup>2</sup> dag 1-7  
Ofatumumab 300 mg dag 1 och 1000 mg dag 8 i cykel 1  
följande cykler 1000 mg dag 1

Cykelintervall 28 dagar  
Behandling 3 till 12 cykler

## **Klorambucil**

Klorambucil enligt Knospe (utan steroider)  
Klorambucil 0.4-0.5 mg/kg po dag 1  
Cykelintervall 14 dagar  
Sträva efter dosökning till 0.8–1 mg/kg po dag 1  
Om patienten är ”skör” kan startdosen klorambucil vara 0.3 mg/kg po  
Behandling ges till tumörsvar eller toxicitet, oftast 8–12 cykler

## **Ibrutinib**

3 x 140 mg daglig peroral dosering (för utförlig information se FASS)

Observera särskilt förekomsten av ökad blödningsbenägenhet och att preparatet ska sättas ut 3-7 före respektive 3-7 efter kirurgiskt ingrepp beroende på ingreppets storlek. Waran eller andra K-vitaminantagonister ska inte ges tillsammans med ibrutinib. Patienter med dessa läkemedel har varit exkluderade i studier. Läkemedel som kraftigt eller måttligt hämmar CYP3A4 kan öka exponeringen för ibrutinib och bör undvikas.

## **Idelalisib**

150 mg x 2 daglig peroral dosering (för utförlig information se FASS)

Behandlingen kombineras med rituximab en dos med 375 mg/m<sup>2</sup> följt av 500 mg/m<sup>2</sup> givet varannan vecka, 4 doser, och var fjärde vecka, 3 doser (totalt 8 doser).

Observera särskilt risken för leverpåverkan(transaminasstegring), pneumonit och colit. Diarré av lindrig grad är en vanlig biverkan men vid ökande besvär måste uppkomst av colit övervägas. Denna kan komma sent, mer än ett halvår efter start av behandling. Interaktion kan ske med ett flertal läkemedel, se FASS.

## **Alemtuzumab – monoterapi och steroidkombinationer**

Alemtuzumab 30 mg (totaldos) sc 3 ggr/vecka (förslagsvis må, ons, fre)

Behandlingslängd:

Om remission eftersträvas, normalt upp till 12 veckor. Kortare behandlingstid kan övervägas om markant regress i benmärg noterats redan efter 6–8 veckors behandling.

Behandling i symtomlindrande syfte ges till behandlingssvar eller toxicitet.

Profylax mot injektionsrelaterade biverkningar:



30–60 minuter före injektionen ges antihistamin till exempel cetirizidin 10 mg po, paracetamol 1 g po, steroider till exempel betapred 8 mg po (steroider endast första veckan, sedan utsättning). Övriga uttrappas stegvis när behandlingen tolereras väl. Patienten kvarstannar på sjukhuset i 2 timmar efter varje injektion tills en dos på 30 mg getts utan besvärande biverkningar. Därefter kan patienten gå hem efter direkt efter varje injektion.

Kontroller under behandlingsperioden:

B-Hb, B-TPK, B-LPK och B-neutrofila följs en gång per vecka. Gör behandlingspaus 3–5 dagar om neutrofilvärdet går under  $0.5 \times 10^9/L$ . Om upprepade episoder eller långdragen neutropeni ges G-CSF.

CAM-Pred

- Alemtuzumab 30 mg (totaldos) sc 3 ggr/vecka (må, ons, fre) under hela cykeln
- Metylprednisolon 1 g/dag (totaldos) iv dag 1–5

Cykelintervall 28 dagar

Alternativt

- Alemtuzumab 30 mg (totaldos) sc 3 ggr/vecka (må, ons, fre) under hela cykeln
- Prednisolon 50 mg, 20 x 1 po dag 1–4 resp. 15–18

Cykelintervall 28 dagar

Behandlingslängd:

Upp till 3 cykler

CAM-Dex

- Alemtuzumab 30 mg (totaldos) sc 3 ggr/vecka (må, ons, fre) under hela cykeln
- Dexametason 40 mg/dag (totaldos) po dag 1–4 resp. 15–18

Cykelintervall 28 dagar

Behandlingslängd:

Upp till 3 cykler.

Åtgärder relaterade till behandling med alemtuzumab se ovan.  
Observera att det föreligger hög risk för infektioner.

**DRC - Dexametason/Rituximab/Cyklofosfamid** vid autoimmun hemolytisk anemi (71).

*2 dosscheman med likvärdiga resultat finns*

rituximab iv  $375 \text{ mg/m}^2$  dag 1 (behandlingen ges som iv infusion)

cyklofosfamid iv  $750 \text{ mg/m}^2$  dag 1

dexametason po 12 mg x 1 dag 1-7

Cykelintervall 28 dagar

Behandlingslängd upp till 4-6 cykler beroende på respons

*Alternativt*

rituximab iv 375mg/m<sup>2</sup> dag 1 (behandlingen ges som iv infusion)

cyklofosamid iv 1000mg (fix dos)

dexametason po 40 mg dag 1

Cykelintervall 14 dagar

Behandlingslängd upp till 4-6 cykler beroende på respons

## **Svenska KLL-gruppens nationella biobank för tidigare obehandlade patienter vilka ska erhålla remissionssyftande terapi**

Biobankens målsättning är att skapa 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 remissionssyftande terapi såsom; FCR, FC, FCA, BR, Alemtuzumab och nya behandlingar inom och utanför studie.

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.

Tidpunkten för PD definieras enligt iwCLL kriterierna (18). 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  $10 \times 10^9/L$  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.

Det utgår en ekonomisk ersättning på 500 SEK per inlämnat prov där det även föreligger en fullständigt ifylld INCA-rapport. Det räcker alltså inte att endast skicka in provet för att få betalt. På respektive klinik får man besluta om till vilket konto pengarna ska betalas ut. En god idé är att öppna ett forskningskonto där personal som sköter provtagningen kan få pengar till fortbildning. Vid årets slut kommer jag att kontrollera hur mycket pengar som varje klinik ska ha och efter detta sker utbetalningarna.

Kerstin Hamberg Levedahl

Nationell samordnare för Svenska KLL-gruppens biobanksprojekt



Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan 2016-06-09.