

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Nationellt vårdprogram

2019-08-26 Version 4.0

Versionshantering

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

Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan 2019-08-26.

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

Ansvarigt Regionalt cancercentrum: Regionalt cancercentrum Stockholm Gotland

Nationellt vårdprogram Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)
Augusti 2019

Innehållsförteckning

Kapitel 1	
Sammanfattning	7
Kapitel 2	
Inledning	9
2.1	Vårdprogrammets giltighetsområde 9
2.2	Förändringar jämfört med tidigare version 9
2.3	Vårdprogrammets förankring..... 10
2.4	Standardiserat vårdförlopp 10
2.5	Lagstöd..... 10
2.6	Evidensgradering 11
Kapitel 3	
Mål med vårdprogrammet	12
Kapitel 4	
Bakgrund och orsaker	13
4.1	Epidemiologi 13
4.2	Naturalhistoria..... 13
4.3	Etiologi och ärftlighet..... 17
Kapitel 5	
Primär prevention	18
Kapitel 6	
Symtom och tidig utredning	19
6.1	Symtom och kliniska fynd..... 19
Kapitel 7	
Diagnostik	20
7.1	Utredning 20
7.2	Differentialdiagnostik..... 20
7.3	Diagnosbesked 22
Kapitel 8	
Kategorisering av tumören	23
8.1	Basal utredning 23
8.2	Kompletterande utredning inför behandling 23
8.3	Utredning vid misstanke om transformation 24
8.4	Stadieindelning 24
8.4.1	Prognostiska markörer att användas i rutinsjukvård 25

8.4.2	Prognostiska markörer som kan vara av värde men som i första hand bör användas i studier	27
-------	--	----

Kapitel 9		
Multidisciplinär konferens		28

Kapitel 10		
Val av behandling		29

10.1	Första linjens behandling	29
10.1.1	KLL utan del(17p)/TP53-mutation.....	30
10.1.2	KLL med del(17p)/TP53-mutation.....	31
10.2	Responsbedömning	31
10.3	Relapsbehandling	32
10.4	Allogen stamcellstransplantation	33
10.5	Strålbehandling	33
10.6	Splenektomi	33

Kapitel 11		
Understödjande vård		34

11.1	Tumörlyspylax.....	34
11.2	Blodprodukter	34
11.3	Infektionspylax	35
11.3.1	Herpesvirus	35
11.3.2	Pneumocystis jirovecii	35
11.3.3	Profylax mot oropharyngeal candidos	35
11.3.4	Profylax vid genomgången hepatit B	35
11.4	Vaccinationer	35
11.4.1	Influensa.....	36
11.4.2	Pneumokocker.....	36
11.4.3	Vid splenektomi	36
11.4.4	Fästingburen encephalit	36
11.4.5	Kontraindicerade vaccinationer	36
11.5	Tillväxtfaktorer.....	37
11.5.1	G-CSF	37
11.6	Sekundär immunglobulinbrist.....	37

Kapitel 12		
Komplikationer		38

12.1	Immunologiskt betingade cytopenier	38
12.2	Behandling av immunmedierad hemolys och trombocytopeni	38
12.3	Behandling av PRCA	39
12.4	Behandling av autoimmun neutropeni	39
12.5	Sen neutropeni (LON).....	39
12.6	Transformation.....	39
12.7	HLH – hemofagocytisk lymfocytos	39

Kapitel 13		
Omvårdnad och rehabilitering.....		40

13.1	Kontaktsjuksköterska	40
------	----------------------------	----

13.2	Min vårdplan	40
13.3	Aktiva överlämningar.....	41
13.4	Löpande cancerrehabilitering	41
13.4.1	Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående	41
13.5	Infektioner	42
13.6	Psykisk kris	43
13.6.1	Barn som närstående	43
13.7	Fatigue och fysisk svaghet.....	44
13.8	Illamående	44
13.9	Hud	44
13.10	Sexualitet.....	44
13.11	Fertilitet.....	45
Kapitel 14		
Egenvård.....		46
14.1	Nationella riktlinjer.....	46
14.2	Naturläkemedel.....	46
Kapitel 15		
Palliativ vård och insatser		47
Kapitel 16		
Uppföljning		48
Kapitel 17		
Underlag för nivåstrukturering.....		49
Kapitel 18		
Kvalitetsregister		50
Kapitel 19		
Kvalitetsindikatorer och målnivåer		51
19.1	Kvalitetsindikatorer fastställda i samråd med Svensk Förening för Hematologi	51
19.2	Andra kvalitetsindikatorer.....	51
Kapitel 20		
Referenser		52
Kapitel 21		
Vårdprogramgruppen		59
21.1	Vårdprogramgruppens sammansättning	59
21.2	Vårdprogramgruppens medlemmar.....	59
21.3	Adjungerade författare	60
21.4	Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen	60
21.5	Jäv och andra bindningar.....	60
Bilaga 1		
Information till dig som har fått diagnosen kronisk lymfatisk leukemi		61



Bilaga 2	
Information till dig som behandlas för kronisk lymfatisk leukemi.....	62
Bilaga 3	
Behandlingsregimer vid KLL.....	64
Bilaga 4	
Responsbedömning.....	69
Bilaga 5	
Svenska KLL-gruppens nationella biobank för behandlingskrävande patienter.....	71
Bilaga 6	
Definition av tumörlys-syndrom enligt Cairo-Bishop	72

KAPITEL 1

Sammanfattning

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är en kronisk cancersjukdom som utgår från en mogen B-cell i det lymfatiska 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 men över tid behöver cirka 2/3 av alla patienter behandling någon gång under förloppet. KLL uppdrags ofta i samband med insjuknande i, eller kontroll av annan sjukdom. Förloppet varierar från stillsamt och symtomlöst till aggressivt med behandlingsbehov. Avvikelse och symptom vid sjukdomen är lymfocytos, anemi, trombocytopeni, förstoring av lymfkörtel, mjälte och lever, trötthet, feber, viktnedgång samt infektionskänslighet. 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 77 %. Hos patienter med behandlingsbehov är den relativa 5-årsöverlevnaden för de yngre än 65 år 80 % och för de 65 år och äldre endast 52 %, räknat från tidpunkt för behandlingsstart enligt data från det Svenska KLL-registret [1].

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.

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

För behandling av KLL används idag främst kemoimmunterapi, B-cellsreceptorhämmare och bcl2-hämmare. Vid användande av kemoimmunterapi är målsättningen oftast att uppnå god och långvarig remission (normalisering av blodvärden och förstörd lymfvävnad samt tillbakagång av allmänsymtom) medan vid behandling med B-cellsreceptorhämmare är målet i dagsläget oftast symptomfrihet och normaliserande av blodvärden men inte komplett remission. Vid påvisad del(17p) eller *TP53*-mutation, rekommenderas behandling med B-cellsreceptorhämmare, i första hand ibrutinib. Behandling med kemoimmunterapi 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 sjukdomsspecifik behandling inte är möjlig bör palliativ vård ges innefattande allmän symptomlindring, 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 kontaktsjuksköterska. En skriftlig individuell vårdplan ska upprättas.

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.

Det finns ett standardiserat vårdförlopp för KLL.

KAPITEL 2

Inledning

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Vårdprogrammet gäller för alla patienter med KLL.

2.2 Förändringar jämfört med tidigare version

De första svenska riktlinjerna för KLL utgavs 2006-06-01 och har sedan uppdaterats 2008-10-14, 2010-12-13, 2013-01-17 samt 2015-04-30 (behandlingsdelen). Det första Nationella vårdprogrammet publicerades 2016-06-09 och har tidigare reviderats 2018-02-06 och 2018-11-20.

Nytt i denna version är:

- Nomenklaturen är konsekvent ändrad till den internationella benämningen kemoimmunterapi.
- Poängterar betydelsen av att väga in samsjuklighet vid val av terapi (kap 8:2).
- Kompletterande utredning vid behandling bör omfatta IGHV-genmutationsstatus. Obs! Stabilt över tid och analys krävs endast vid ett tillfälle under hela sjukdomsförloppet (kap 8:2). Bör vägas in i den totala bedömningen inför behandlingsval.
- Studier tyder på att vid primärbehandling av omuterade IGHV samt hos patienter med betydande samsjuklighet kommer ibrutinib bli aktuellt. Vid revidering av vårdprogrammet finns dock ingen subventionerad rekommendation för dessa indikationer. Primärbehandling vid KLL utan del(17p)/*TP53*-mutation kvarstår därmed oförändrad (kap 10:1:1).
- Singelbehandling med klorambucil utgår.
- Vid relapsbehandling kap 10.3 rekommenderas nu generellt ibrutinib som andra linjens behandling även vid avsaknad av del 17p/*TP53*.
- Kap 11:1 förtydligande av kriterier vid risk för tumörlyssyndrom, framför allt att beakta vid venetoclaxbehandling.
- Kvalitetsregistret har under 2019 bättre anpassats för löpande registrering av kontinuerliga läkemedelsbehandlingar, för att få fullgod rapportering från alla patienter.
- Tillägg av kvalitetsindikator (kap 19:2): Undersökning avseende IGHV-mutationsstatus inför behandlingsstart. Målvärde >90%.
- Bilaga 3 med överskådliga behandlingsrutiner för varje regim med doser och cykelintervall. Under varje ruta med löpande text finns ”Att tänka på” såsom antibiotikaproylax och tumörlyssprofylax.



2.3 Vårdprogrammets förankring

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

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

- Abbvie AB
- Läkargruppen UAS
- Nationella Arbetsgruppen för Kontaktsjuksköterska och min vårdplan
- Närhälsan
- Janssen – Cilag

2.4 Standardiserat vårdförlopp

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

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

2.5 Lagstöd

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

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

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

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

2.6 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



KAPITEL 3

Mål med vårdprogrammet

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

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

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

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

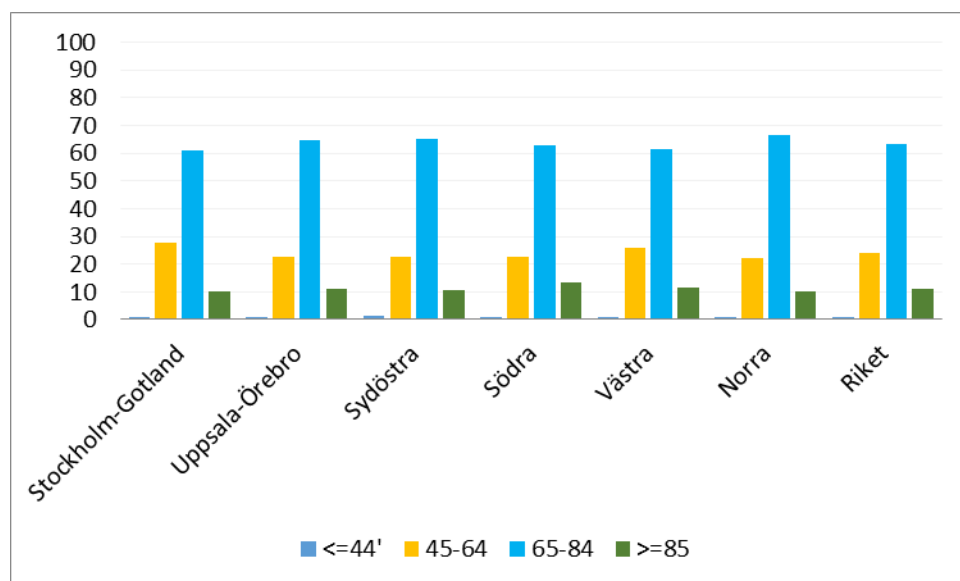
KAPITEL 4

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 5240 fall (cirka 530 per år) under åren 2007–2016. 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 blodprovstagnning 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, 2007–2016, anges i %.



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.

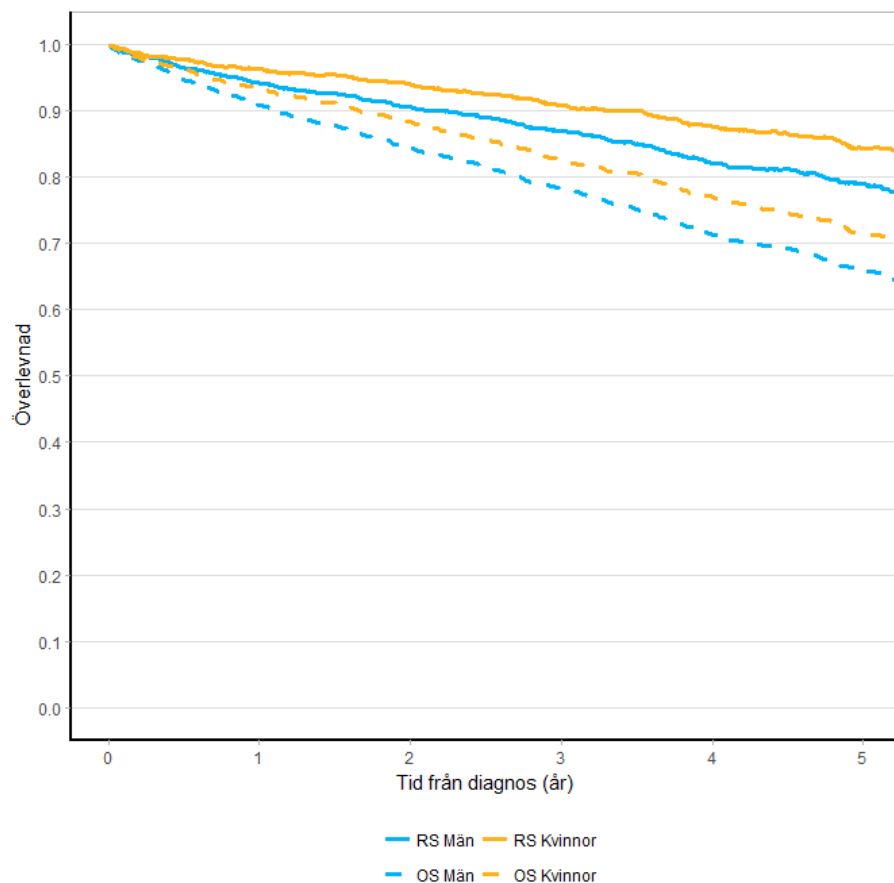
4.2 Naturalhistoria

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 > 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.

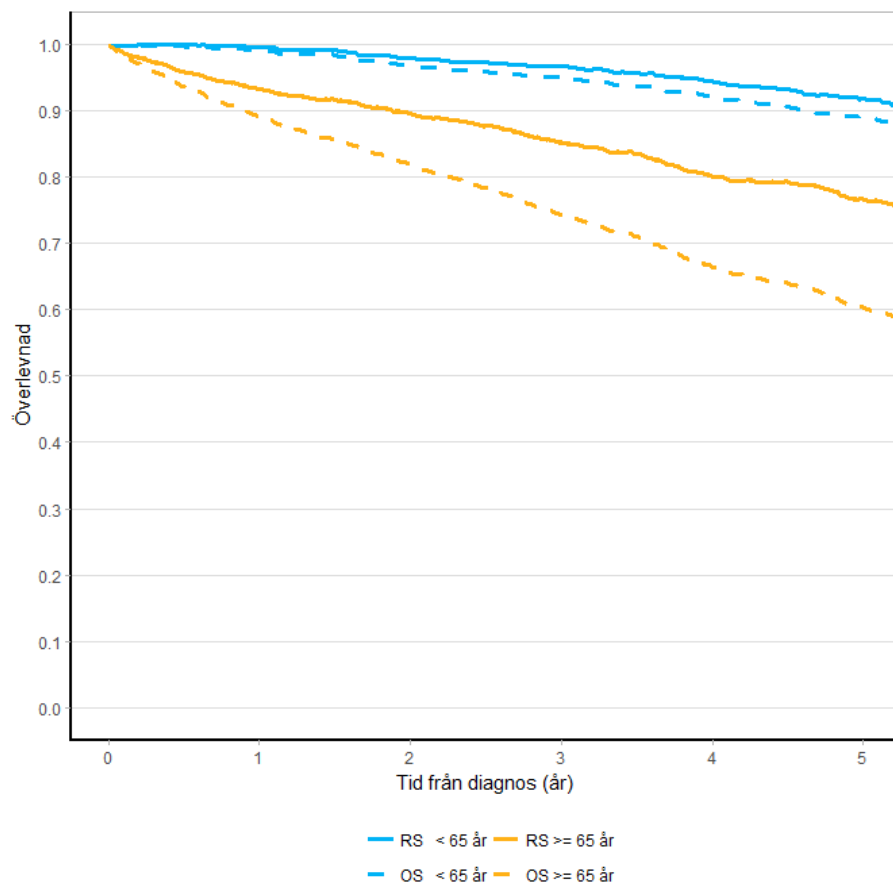


Tabell 1. Observerad (OS) och relativ (RS) överlevnad uppdelad på kön.

	Observerad 3-årsöverlevnad % (95 % KI)	Observerad 5-årsöverlevnad % (95 % KI)	Antal	Antal avlidna inom 3 år	Antal i risk efter 3 år	Antal avlidna inom 5 år	Antal i risk efter 5 år
Man	78,3 (76,8–79,9)	66,3 (64,3–68,2)	3226	603	1717	833	1056
Kvinna	82,7 (81,0–84,6)	71,6 (69,2–74,0)	2014	299	1158	433	713

	Relativ 3-årsöverlevnad % (95 % KI)	Relativ 5-årsöverlevnad % (95 % KI)	Antal	Antal avlidna inom 3 år	Antal i risk efter 3 år	Antal avlidna inom 5 år	Antal i risk efter 5 år
Man	86,9 (85,2–88,7)	79,1 (76,8–81,5)	3226	603	1717	833	1056
Kvinna	90,9 (89,0–92,9)	84,4 (81,7–87,3)	2014	299	1158	433	713

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

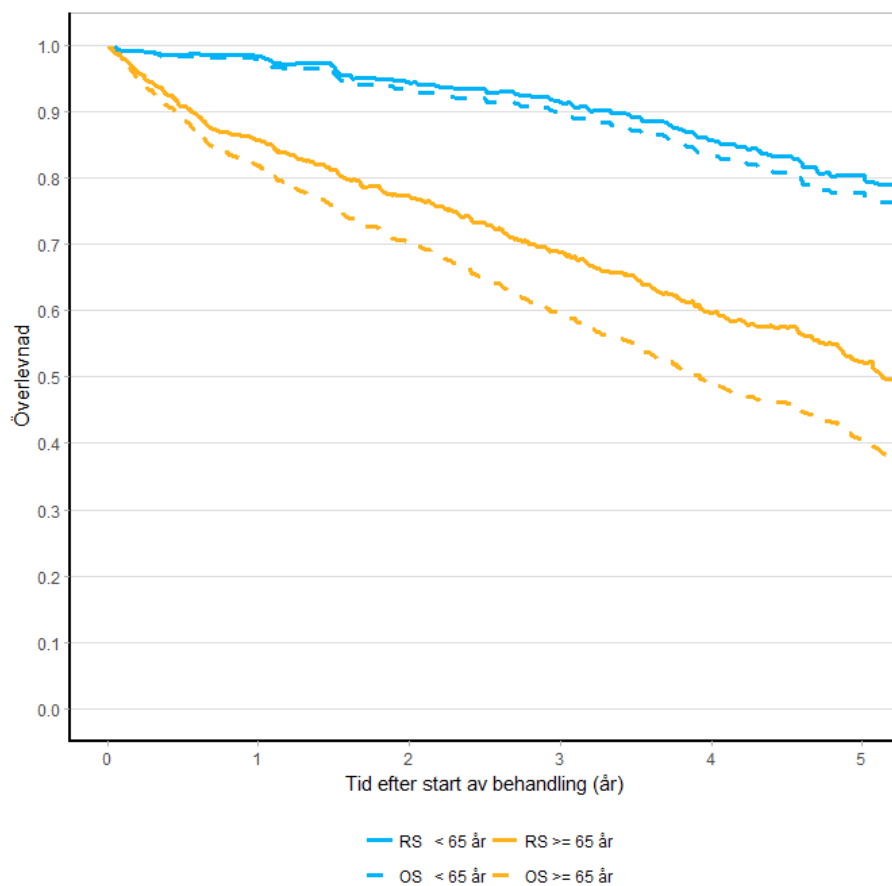




Tabell 2. Observerad (OS) och relativ (RS) 5-årsöverlevnad uppdelad på ålder vid diagnos.

	Observerad 3-årsöverlevnad % (95 % KI)	Observerad 5-årsöverlevnad % (95 % KI)	Antal	Antal avlidna inom 3 år	Antal i risk efter 3 år	Antal avlidna inom 5 år	Antal i risk efter 5 år
<65 år	95,1 (93,9–96,3)	88,9 (87,0–90,9)	1396	58	951	112	672
>= 65 år	74,4 (72,9–75,9)	60,4 (58,6–62,3)	3844	844	1924	1154	1097
	Relativ 3-årsöverlevnad % (95 % KI)	Relativ 5-årsöverlevnad % (95 % KI)	Antal	Antal avlidna inom 3 år	Antal i risk efter 3 år	Antal avlidna inom 5 år	Antal i risk efter 5 år
<65 år	96,8 (95,5–98,0)	91,8 (89,8–93,9)	1396	58	951	112	672
>= 65 år	85,2 (83,5–87,0)	76,8 (74,4–79,2)	3844	844	1924	1154	1097

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.

	Observerad 3-årsöverlevnad % (95 % KI)	Observerad 5-årsöverlevnad % (95 % KI)	Antal	Antal avlidna inom 3 år	Antal i risk efter 3 år	Antal avlidna inom 5 år	Antal i risk efter 5 år
<65 år	90,0 (86,9–93,1)	77,8 (73,1–82,7)	390	36	281	68	164
≥65 år	59,8 (56,8–63,1)	40,7 (37,2–44,4)	1045	387	476	509	187
	Relativ 3-årsöverlevnad % (95 % KI)	Relativ 5-årsöverlevnad % (95 % KI)	Antal	Antal avlidna inom 3 år	Antal i risk efter 3 år	Antal avlidna inom 5 år	Antal i risk efter 5 år
<65 år	91,7 (88,6–94,9)	80,4 (75,6–85,5)	390	36	281	68	164
≥65 år	69,0 (65,4–72,7)	52,4 (47,9–57,2)	1045	387	476	509	187

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. Risken att få KLL hos förstegradssläktingar 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. Klinisk bild eller sjukdomsförlopp skiljer sig inte från sporadisk KLL i dessa fall.

Viss riskökning för KLL har setts efter exponering för till exempel strålning, metaller, petroleumprodukter, konstgödsel och bekämpningsmedel. Den riskökning som setts i studier har varit låg och svår att reproducera i andra studier [2-4].



KAPITEL 5

Primär prevention

Rekommendation om primärpreventiva åtgärder kan inte ges då orsaken till sjukdomen är en kombination av genetisk predisposition och exponering för faktorer i omgivningen. Inverkan av exempelvis exogena faktorer går ej att uppskatta hos varje enskild person [2]. Det är därför ytterst svårt att ge förebyggande råd.

KAPITEL 6

Symtom och tidig utredning

6.1 Symtom och kliniska fynd

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

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

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

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.
- Blödningssymtom på grund av trombocytopeni orsakad av märgsvikt och/eller autoimmunitet.
- Förstorad mjälte. Trycksymtom från mjälten.
- Förstorade lymfkörtlar. Ofta lymfadenopati på flera lokaler med mjuka, oömma och fritt rörliga lymfkörtlar.
- Infektioner. Oftast pneumonier och sinuiter orsakade av kapslade bakterier.
- Allmänsymtom
 - ofrivillig viktnedgång, $\geq 10\%$ av kroppsvikten på 6 månader
 - uttalad trötthet (WHO performance status > 2)
 - feber $> 38,0^\circ C$ i mer än 2 veckor utan påvisbar infektion
 - påtaglig nattsvett.

KAPITEL 7

Diagnostik

7.1 Utredning

Diagnosen KLL kan oftast ställas med enkla medel varvid följande krävs för diagnos (samtliga punkter bör uppfyllas) [5].

- 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 lambda-kedjor 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 prolymfocyt leukemi övervägas.

Ovanstående undersökningar utförs i första hand på blod men kan utföras på benmärg. Benmärgsundersökning är indicerad vid cytopeni av oklar genese 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 [6].

Vid eventuell flödescytometri för MRD-analys (ej rekommenderad i rutinsjukvård) följs riktlinjerna från ERIC (European Research Initiative on CLL) 2016 [7, 8].

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 $\leq 5 \times 10^9/L$ 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 klonala B-lymfocyter $\leq 5 \times 10^9/L$, 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 [9].

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 $\geq 0,5 \times 10^9/L$ (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 följas upp. Frekvens av uppföljning får värderas beroende på ålder och annan sjuklighet, men råd är att de följs med rutinblodprover cirka var sjätte månad och sedan, om kriterierna för MBL kvarstår, med klinisk kontroll och provtagning vart till vartannat år. Individer med MBL kan med fördel följas upp inom primärvården vid stabila värden [9, 10].

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 [11].



7.3 Diagnosbesked

Rekommendation

I samband med diagnosbeskedet bör om möjligt även närstående och kontaktsjuksköterska delta. Patienter bör efter behov få ett eller flera uppföljande samtal som upprepar och kompletterar informationen från diagnosbeskedet. Skriftlig vårdplan bör upprättas.

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

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

Patienten bör vid diagnosbeskedet få skriftlig information om sin diagnos samt kompletterande information om uppföljning vid KLL utan behandlingsbehov (se bilaga 1 ”Information till dig som har fått diagnosen kronisk lymfatisk leukemi”) eller planerad behandling (se bilaga 2 ”Information till dig som behandlas för kronisk lymfatisk leukemi”). Patientens bör också i samband med detta få en skriftlig individuell vårdplan, där det bör framgå vem som är ansvarig läkare och vem som är kontaktsjuksköterska, samt kontaktuppgifter till den uppföljande enheten. Läkaren eller kontaktsjuksköterskan bör följa upp patienten efter diagnossamtalet för att förhöra sig om ytterligare information eller stöd behövs oavsett om patienten ska ha behandling eller inte. Patientens bör också erhålla information om lokal patientförening och om webbaserad information, såsom www.1177.se.

KAPITEL 8

Kategorisering av tumören

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

8.1 Basal utredning

Den basala utredningen bör omfatta:

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

8.2 Kompletterande utredning inför behandling

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

- Ålder.
- Samsjuklighet (t.ex hjärt-kärlsjuklighet, annan medicinering som kan inverka på behandlingsval m.m.).
- Njurfunktion.
- Hemolysprover.
- Grad av immundefekt (neutropeni, hypogammaglobulinemi).
- Tumörbörda (risk för tumörlys).



Kompletterande utredning inför behandling bör omfatta:

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

Prov till Nationell biobank för KLL (se bilaga 5 ”Svenska KLL-gruppens nationella biobank för behandlingskrävande patienter ”).

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

8.3 Utredning vid misstanke om transformation

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

8.4 Stadieindelning

Klinisk stadieindelning sker enligt Rai eller Binet klassifikationen [13, 14]. Endast palpatorisk lymfadenopati, hepatomegali och splenomegali, inte påvisad via ultraljud eller datortomografiundersökning, används vid denna stadieindelning. Anemi eller trombocytopeni ska vara orsakad av mörghsvikt och inte vara av autoimmun genes.

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

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

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

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

8.4.1 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 nivån av lymfocyter (LDT har inte relevans vid lymfocytnivåer <30 x 10⁹/L) och andra symtom och laboratorieavvikelse och inte enbart basera behandlingsbeslut på LDT [15]. Vid uppkommet behandlingsbehov ger LDT inte ytterligare prognostisk information till nyare prognosmarkörer.

Interfas-FISH

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

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

De fyra vanligaste avvikelserna analyseras standardmässigt i en panel och fynd kan hierarkiskt klassificeras i den så kallade Döhner-klassifikationen med rangordning från högrisk till lågrisk: del(17p) > del(11q) > trisomi12 > normal > del(13q) [16].

Del(17p) är en mycket stark negativ prognosmarkör med kort medianöverlevnad, 2,5–4 år med tidigare tillgängliga behandlingar (innan B-celleceptor signalhämmare varit tillgängliga). Svaret på konventionell cytostatikabehandling är dåligt men bättre svar ses vid behandling med B-celleceptorhämmare och bcl2-hämmare (se kapitel 10) [17, 18].

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

Del(11q) är ofta associerad med uttalad lymfadenopati, kort remissionsduration på kemoimmunterapi och då även sämre prognos [19].

Patienter med trisomi 12 har kortare tid till behandlingskrävande sjukdom, medan något samband med överlevnad inte påvisats [16].



Del(13q) är vanligast och associerad med god prognos om den ses som enda avvikelse, speciellt hos patienter med muterad IGHV-gen [16].

Genmutationer

Förekomst av *TP53*-mutation (utan samtidig del(17p)), påvisat med sekvensering, har i stora retrospektiva analyser visats ha samma negativa inverkan på prognos och behandlingssvar som del(17p) [20]. 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 del(17p). Denna analys rekommenderas därför på patienter utan påvisad del(17p) inför behandlingsstart. Vid användning av Next Generation Sequencing (NGS) ligger klinisk relevant cut-off på 10 % avseende variant allel frekvensen (VAF). Vid VAF 5–10 % skall mutationen verifieras med annan metod för att bedöma den kliniska relevansen av fyndet.

IGHV-mutationsstatus

Mutationsstatus för den tunga immunglobulingenen (IGHV) ger god prognostisk information även i tidiga sjukdomsstadier. KLL med somatiskt hypermuterad IGHV (M-CLL, 50–60 % av patienterna) är förenat med gynnsam prognos medan KLL med omuterad IGHV (U-CLL, 40–50 %) är förenat med snabb progress och kortare remissioner efter kemoimmunterapi [21, 22]. Viktigt att känna till är att IGHV-mutationsstatus förblir stabilt under sjukdomsförloppet och endast behöver analyseras vid ett tillfälle.

Långtidsuppföljningar av patienter behandlade med FCR tyder på att patienter med M-CLL i många fall har mycket god långtidseffekt av denna behandling vad gäller både PFS och OS, speciellt om det är kopplat till förekomst av isolerad del(13q) medan patienter med U-CLL har sämre effekt av kemoimmunterapi med relativt kort progressionsfri överlevnad [23, 24]. Data tyder också på att utfallet av behandling med B-cellsreceptorhämmare inte verkar skilja sig åt mellan patienter med M-CLL och U-CLL [25, 26].

Med anledning av dessa data rekommenderas nu analys av IGHV-gens mutationsstatus även i rutinsjukvård i IwCLL-guidelines uppdaterade 2018 [27] och IGHV-mutationsstatus bör vägas in i den totala bedömningen av patienten inför behandlingsval.

Indelning av IGHV-generna baserat på B-cellsreceptorns konfiguration kan göras i olika ”subsets” för cirka 30 % av patienterna. Olika subsets har sinsemellan skilda biologiska och kliniska karakteristika och prognos, där det till exempel är visat att patienter som hör till subset #2 har dålig prognos oavsett om de har muterad eller omuterad KLL. Den praktiska betydelsen av indelning i subsets är dock inte klarlagd varför detta inte rekommenderas att användas i rutinsjukvård. [28, 29].

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 i första hand bör användas i studier

Genetiska markörer

NOTCH1 (transkriptionsfaktor) och *SF3B1* (mRNA-splicing) är nya oberoende prognosmarkörer där påvisad mutation är förenad med dålig prognos [32]. Intressant är också att *NOTCH1*-mutation är associerad med hög risk för transformation [33].

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).



KAPITEL 9

Multidisciplinär konferens

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

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

KAPITEL 10

Val av behandling

Patienter med KLL bör behandlas först när något av nedanstående kriterier är uppfyllda. Cirka 1/3 av patienterna blir aldrig behandlingskrävande och behandling i tidiga stadier av sjukdomen har inte visat förlängd överlevnad [34].

Behandlingsindikation finns vid aktiv sjukdom, vilket definierats i iwCLL Guidelines, 2008 [5]. Minst ett av nedanstående kriterier (A–F) ska finnas:

- A. Sjukdomsrelaterade symtom definierade som:
 - a. viktminskning > 10 % under de senaste 6 månaderna
 - b. uttalad trötthet (WHO performance status > 2)
 - c. feber > 38,0°C i mer än 2 veckor utan påvisbar infektion
 - d. nattsvettningar mer än 1 månad utan påvisbar infektion.
- B. Tillkomst av eller förvärrad anemi eller trombocytopeni orsakad av benmärgssvikt.
- C. Autoimmun hemolys eller immunologisk trombocytopeni med dåligt behandlingssvar på kortison.
- D. Kraftig mjältförstoring definierat som > 6 cm under arcus eller progredierande eller symtomgivande förstoring.
- E. Kraftig lymfkörtelförstoring med konglomerat > 10 cm som största diameter eller progredierande eller symtomgivande förstoring.
- F. Snabbt stigande lymfocytal 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, tumörlyssyndrom och uttalad benmärgssvikt. Risken för tumörlys är framför allt relaterad till tumörbörda och vi rekommenderar att patienten riskbedöms, se tabellen vid kapitel 11.1. Tumörlyssprofylax.

För information om dosering och behandlingsduration, se bilaga 3 eller Nationella regimbiblioteket <http://regimbiblioteket.cancercentrum.se/>.

* Enbart detta kriterium räcker inte som behandlingsindikation vid låga lymfocytal. Patienter med lymfocyter < 30 x 10⁹/L bör följas längre tid för att värdera lymfocytdubblingstid.



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

En nyligen publicerad trearmad studie som jämförde ibrutinib, ibrutinib+rituximab (IR) och BR vid primärbehandling av KLL-patienter äldre än 65 år [35] visade att ibrutinib var mer effektivt än BR (förlängd progressionsfri överlevnad). Dock sågs ingen ytterligare tilläggs effekt av rituximab och det var ingen skillnad i total överlevnad. Den förbättrade effekten med ibrutinib sågs huvudsakligen hos patienter med omuterad IGHV. En annan studie, som presenterades på ASH 2018 [36] och som jämförde IR mot FCR hos i övrigt friska patienter ≤ 70 år, visade att IR gav både en förlängd progressionsfri och förbättrad total överlevnad. Även i denna studie sågs huvudeffekten hos patienter med omuterad IGHV. Dessa två studier tyder på att ibrutinib har en bättre effekt än FCR och BR som primärbehandling, och då i första hand hos patienter med omuterad IGHV. Emellertid är ibrutinib för närvarande inte subventionerat vid primärbehandling hos patienter med KLL som saknar del(17p)/TP53-mutation och därför bör preparatet, i denna situation, användas inom ramen för kliniska studier. Det innebär således att nedanstående rekommendation avseende primärbehandling vid KLL, från föregående version av vårdprogrammet, kvarstår.

Rekommenderad behandling

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

FCR [37-42] (+++).

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

BR [37, 43] (++)

FCR och BR har jämförts i en randomiserad studie [37]. 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 [44] samt att det saknas publicerade jämförande studier mellan BR och klorambucil kombinerat med CD20-antikropp.

Rekommenderad behandling**Till äldre och yngre med betydande samsjuklighet.**

Klorambucil i kombination med CD20-antikropp [45, 46] (+++)

I en nyligen publicerad studie som jämförde klorambucil+obinutuzumab med ibrutinib+obinutuzumab hos denna grupp av patienter sågs en fördel för ibrutinib med förlängd progressionsfri överlevnad. Effekten var, i samstämmighet med ovan nämnda studier, tydligast hos patienter med omuterad IGHV [26]. Tidigare har ibrutinib visat sig ha en överlägsen effekt jämfört med klorambucil ensamt [47]. Ibrutinib bedöms ha en bättre effekt hos dessa patienter (+++) men då, som tidigare nämnts, ibrutinib för närvarande inte är subventionerat vid denna situation bör preparatet endast användas inom ramen för kliniska studier. Analogt med tidigare resonemang kvarstår således ovanstående rekommendation.

10.1.2 KLL med del(17p)/TP53-mutation**Rekommenderad behandling****För alla, utom för de patienter där endast symtomlindrande behandling är aktuell.**

Ibrutinib [17, 48]. Om ibrutinib anses olämpligt rekommenderas venetoklax alternativt idelalisib i kombination med rituximab [49] (++)

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

10.2 Responsbedömning

Responsvärdering sker enligt riktlinjer från iwCLL 2008 vilka är en uppdatering av NCI-Guidelines från 1996 [5]. Responsvärderingen i dessa riktlinjer bygger på en klinisk utvärdering med sammanställning av palpationsfynd, blodvärden och benmärgsundersökning (se bilaga 4 ”Responsbedömning”).

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

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

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

MRD-analys av benmärg 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.

Utanför studier rekommenderas inte MRD-analys efter behandling annat än efter allogen stamcellstransplantation [50].

Om MRD-analys utförs bör det ske på benmärgsprov enligt rekommendationer från ERIC (European Research Initiative on CLL) 2016 [8].

10.3 Relapsbehandling

När KLL-patienten åter blir behandlingskrävande finns flera faktorer att beakta vid val av terapi. Grundutredning och behandlingsindikationer i övrigt är desamma som inför första linjens behandling.

Att tänka på:

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

Överväg inklusion i klinisk studie!

Rekommendationer

Vid behandlingskrävande sjukdomsprogress efter första linjens behandling:

- Behandla i första hand inom klinisk studie, annars med ibrutinib (17, 58) (++)
- Om mycket långt primärt svar på FCR eller BR, kan BR upprepas, förutsatt att ny FISH/array analys inte påvisar 17p deletion/TP53-mutation [51-53] (++)
- Vid intolerans mot ibrutinib, överväg i första hand byte till venetoclax [54]. Kontakta KLL-expertis och Transplantationscentrum för diskussion om Allo-SCT.
- Vid svikt på ibrutinib, skicka prov för BTK mutationsanalys och överväg sedan sömlöst byte (dvs utan glapp) till venetoclax [55-57] (+). Kontakta KLL-expertis och Transplantationscentrum för diskussion om Allo-SCT.

En av förändringarna i vårdprogrammet är att ibrutinib nu rekommenderas som första val vid andra linjens behandling även vid avsaknad av 17p deletion/TP53-mutation. Rekommendationen grundas på följande faktorer:

Ibrutinib har i studier visat god effekt vid tidigare behandlade KLL-patienter och läkemedlet har få allvarliga biverkningar (17, 58).

Tilllägg av ibrutinib eller idelalisib till BR har visats mer effektivt än BR, både avseende progressionsfri och total överlevnad [58, 59] och effekten är likvärdig oavsett IGHV-mutationsstatus.

Vid vårdprogrammets revidering finns ingen studie av ibrutinib eller idelalisib som singelbehandling jämfört med BR som relapsbehandling. Det är därmed inte klarlagt att BR + ibrutinib/idelalisib är bättre än enbart ibrutinib/idelalisib. I Sverige är vid revideringen sådan kombinationsterapi inte subventionerad vid den indikationen och därmed kan KLL-gruppen inte rekommendera dessa kombinationer.

10.4 Allogen stamcellstransplantation

Tillgång till behandling med ibrutinib, idelalisib och venetoclax samt andra kommande läkemedel har förändrat synen på allotransplantation.

För följande patientgrupper bör allo-SCT diskuteras [60].

- Patienter med svikt på ibrutinib och/eller idelalisib.
- Patienter med del(17p)/*TP53*-mutation under behandling med B-cellsreceptorhämmare eller bcl-2-hämmare.

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 del(17p)/*TP53*-mutation än övriga patienter [61].

10.5 Strålbehandling

Strålbehandling kan vara ett värdefullt tillskott i behandlingen till de fåtal patienter som inte tål systemisk behandling och/eller har lokala symtom av sin sjukdom [62].

10.6 Splenektomi

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

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

KAPITEL 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. För definition av laboratoriemässig respektive klinisk TLS (Cairo-Bishop criteria), se bilaga 6 ”Definition av tumörlyssyndrom enligt Cairo-Bishop”.

Riskkategorier för tumörlyss:

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

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

Allopurinol bör minimeras vid behandling med bendamustin (förslagsvis 5 dagar efter bendamustinbehandling och endast de 2 första kurerna) på grund av en, vid denna kombination, förhöjd risk för Steven-Johnsons syndrom [63].

11.2 Blodprodukter

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

Bestrålad blodprodukter bör ges till patienter som behandlas med fludarabin och till patienter med avancerad sjukdom där fludarabin tidigare ingått i behandlingen [64]. 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 purinanaloger, steroider i höga doser eller idelalisib ökar risken för opportunistiska infektioner. Patienter som fått flera behandlingslinjer och är i sent stadium av sjukdomen är också i riskzonen, och där bör infektionsprofylax ges mer liberalt.

11.3.1 Herpesvirus

Vid behandling med FCR eller BR rekommenderas profylax med aciklovir 400 mg x 2 eller valaciklovir 250–500 mg x 2 i 6 månader efter avslutad behandling.

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

11.3.2 Pneumocystis jirovecii

Vid behandling med FCR, BR och idelalisib rekommenderas profylax med trimetoprim/sulfametoxazol 160 + 800 mg 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.

11.3.4 Profylax vid genomgången hepatit B

Vid tecken på genomgången hepatit B (HBsAg+ alt HBsAg neg/anti-HBc+) bör - vid planerad behandling med CD20-antikropp - profylax startas en vecka innan den immunsupprimerande behandlingen och ges i form av tenofoviridisoproxilfumarat (TDF) alt entecavir (ETV) (vid nedsatt njurfunktion GFR<50ml/min) i kombination med monitorering av HBV-DNA var tredje månad. Behandlingen och monitoreringen bör pågå 18 månader efter avslutad behandling (+++). Profylaktisk behandling kan med fördel initieras i samråd med hepatitspecialist [65-67].

11.4 Vaccinationer

Patienter med KLL har nedsatt svar vid vaccination. Det kan ytterligare försämrats efter behandling med CD20-antikroppar [68] eller annan immunsupprimerande behandling. Om möjligt bör hänsyn till detta tas vid planering av vaccination. Vaccination tidigt under sjukdomsförloppet ger bättre svar [69].



11.4.1 Influensa

Årlig vaccination mot influensa rekommenderas av Läkemedelsverket och Socialstyrelsen till alla med nedsatt immunförsvar. Även närstående bör uppmanas att vaccinera sig [70].

11.4.2 Pneumokocker

Pneumockvaccination rekommenderas generellt till personer 65 år eller äldre samt till definierade riskgrupper dit patienter med hematologisk cancer hör [71]. Vaccination bör påbörjas i tidigt sjukdomsskede, helst i anslutning till diagnos.

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 VI 2017, utgivna av Sveriges intresseförening för primär immunbrist (SLIPI) 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 Fästingburen encephalit

Vaccination kan ges (inaktiverat virus) men vid nedsatt immunförsvar kan en skyddande effekt inte garanteras.

11.4.5 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 Tillväxtfaktorer

11.5.1 G-CSF

Primär profylax med G-CSF i samband med cytostatikabehandling rekommenderas inte. Sekundär profylax av G-CSF bör övervägas efter signifikant neutropeni där ålder, sjukdomsstadium, tidigare behandling, dosreduktion och behandlingsmål får vägas in [72].

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

11.6 Sekundär immunglobulinbrist

Patienter med KLL har en översjuklighet i infektionssjukdomar och i 25–50 % av dödsfallen vid KLL är infektion direkt eller bidragande orsak [73]. 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 [74]. Generell rekommendation om immunglobulinbehandling kan inte ges utan en individuell bedömning får göras i varje enskilt fall. Behandlingen kan övervägas vid svåra bakteriella infektioner, upprepade antibiotikakrävande luftvägsinfektioner och dålig utläkning trots adekvat antibiotikabehandling. Föreligger annan lungsjukdom stärks behandlingsindikationen. Sänkta immunglobuliner ses efter behandling med CD20-antikroppar och även i dessa fall kan substitution övervägas om bristen uppfattas vara symtomgivande.

För utredning och behandlingsförslag hänvisas till Riktlinjer för utredning, diagnostik och behandling av immunbrist, version VI 2017, utgivna av Sveriges intresseförening för primär immunbrist (SLIPI) www.slipi.nu.

KAPITEL 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 uteblivet svar eller behov av kvarstående höga steroiddoser rekommenderas rituximab ensamt, eller i kombination med dexametason och cyklofosfamid (DRC), där respons på 90 % och medianturation av respons på 24 månader rapporterats vid autoimmuna cytopenier [75]. Behandlingen tolereras väl och ger inte svår neutropeni. Splenektomi bör övervägas om ovanstående inte gett effekt och vid upprepade episoder av AIHA och ITP. Gammaglobulin i hög dos har ofta god men kortvarig effekt vid ITP och bör reserveras för fall med livshotande blödning samt inför splenektomi. Dokumentationen för trombopoetinanaloger vid KLL-relaterad ITP är begränsad.

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. Ett alternativ är att ge BR initialt vilket rapporterats som framgångsrik behandling till patienter med progressiv KLL och AIHA med respons av AIHA på 81 % och KLL på 77 % [76]. 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 [77]. 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 prolymfocytleukemi förekommer också.

Cirka 75 % av transformationerna uppstår genom klonal expansion från den ursprungliga KLL-populationen och resten orsakas av nya tumörcellslinjer [78]. Som differentialdiagnos är det viktigt att tänka på EpsteinBarr-virus-lymfom. 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 lymfohistiocytos

Förvärvad HLH förekommer sekundärt till infektion, immundefekter eller malignitet. Några säkra data avseende förekomst vid KLL föreligger inte men fallrapporter finns [79, 80]. 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.

För diagnoskriterier och rekommendationer om behandling se [Nationellt vårdprogram för Aggressiva B-cellslymfom](#).

KAPITEL 13

Omvårdnad och rehabilitering

En viktig del av vårdens uppdrag är att göra patienten delaktig i sin egen vård och få information om sitt tillstånd och behandlingars biverkningar, samt rätten till en förnyad medicinsk bedömning. 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 kemoimmunterapi innebär risk för toxicitet med illamående, fatigue och infektioner, med risk för en negativ inverkan på patienternas livskvalitet [81]. 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 [82].

13.1 Kontaktsjuksköterska

Rekommendation

Samtliga patienter med KLL, oavsett behandlingsbehov, ska erbjudas en namngiven kontaktsjuksköterska [83].

Den nationella cancerstrategin styrker att varje patient vid diagnostillfället ska erbjudas en kontaktperson på den cancervårdande kliniken. Syftet är att förbättra informationen och kommunikationen mellan patienten och vårdenheten och att stärka patientens möjligheter till delaktighet i vården (SOU 2009:11) [84]. Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt (hälso- och sjukvårdslagen 1982:763) [85].

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

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

13.2 Min vårdplan

Rekommendation

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

En individuell skriftlig vårdplan, kallad Min vårdplan, ska tas fram för varje patient med cancer direkt efter fastställande av diagnos. Det framgår i den nationella cancerstrategin för framtiden (SOU 2009:11) [84] och i de patientcentrerade kriterierna som ska utmärka ett regionalt cancercentrum (Socialdepartementet: 2011). För mer information om Min Vårdplan, se länk

<http://www.cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/min-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 eller Hälsoskattningen är ett enkelt hjälpmedel vid bedömning av rehabiliteringsbehov (se länk nedan). Vid behov bör kontakt med rehabiliteringsprofessioner förmedlas. För mer information om cancerrehabilitering, se länk

<https://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/cancerrehabilitering/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. Barn som närstående har en särställning då hälso- och sjukvården enligt Hälso- och sjukvårdslagen (2017:30) 5 kap, 7 § [86] har en skyldighet att ge dem information, råd och stöd.

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 kemoimmunterapi. Informationen måste balanseras och individualiseras så att patienter och närstående inte isolerar sig.

KLL-sjukdom kan ge ett nedsatt immunförsvar vilket innebär att även patienter som inte fått behandling kan ha en ökad infektionsrisk. Patienter som behandlas med kemoimmunterapi, FCR, i mindre omfattning BR eller klorambucil i kombination med monoklonal antikropp löper risk att drabbas av allvarliga infektioner. Behandlingen nedsätter immunförsvaret och ger ökad risk för virusinfektioner (till exempel herpes), svampinfektioner (pneumocystis jirovecii) samt bakterieinfektioner, särskilt om patienten har samtidig neutropeni. Patienter under behandling med kemoimmunterapi är extra mottagliga för infektioner under behandling och även 3–6 månader efter avslutad behandling. Efter behandling med monoklonala antikroppar kan neutropeni ibland uppkomma veckor till månader avslutad behandling. Den är oftast ofarlig och spontant övergående. Ökad mottaglighet för infektioner förekommer också vid höga kortisondoser. Infektionerna kan vara orsakade av såväl endogena som exogena patogener, och drabbar bland annat ofta luftvägarna. Risk finns även för reaktivering av 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 [87].

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

Patient med signifikant ökad infektionskänslighet bör få information om att:

- ha noggrann handhygien, framför allt i samband med måltider och efter toalettbesök
- var noggrann vid tillagning (upphettning) av kött och kyckling, för att minska risken för smitta
- undvika att umgås med personer med pågående infektion
- undvika att vistas i större folksamlingar
- vara extra noggrann med munhygien, speciellt tiden närmast efter cytostatikabehandlingen. Då bör en mjuk tandborste med mild tandkräm användas och man bör rengöra mellan tänderna varje dag
- skyndsamt, under behandling med cytostatika och antikroppar eller vid neutropeni ta kontakt med vårdpersonal vid infektionssymtom såsom feber över 38,0°C, hosta, andfäddhet, 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.varldhandboken.se/>

Uppmana patienterna att vaccinera sig mot säsongsinfluensa och pneumokocker enligt ovanstående rekommendationer. 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, ska 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 [81, 88-90]. 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. De patienter som har hög initial stress mår oftare psykiskt sämre längre fram också [91]. 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.

13.6.1 Barn som närstående

Minderåriga barn och ungdomar som är närstående till patienter med allvarlig sjukdom har lagstadgad rätt enligt HSL 5kap 7§ till stöd och information från sjukvården. Det är därför viktigt att tidigt ta reda på om patienten har mindre barn som närstående. Barns delaktighet och kunskap under sjukdomstiden är viktig, och sjukvården ska erbjuda och ordna informationsamtal och besök på till exempel berörd vårdavdelning eller mottagning. Patienten och eventuell ytterligare vårdnadshavare bör erbjudas kontakt med kurator för råd och stöd. Barn har rätt till information och bemötande som är anpassad efter deras ålder och ofta är föräldrarna de som bäst kan tala med sitt barn om sjukdomen. Se även Socialstyrelsens ”Barn som anhöriga” [92].



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. Kontakt med arbetsterapeut och/eller fysioterapeut tas vid behov.

Läs mer i [Nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering](#)

13.8 Illamående

Rekommendation

Illamående vid cytostatikabehandling bör bedömas kontinuerligt och förebyggas 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 [93]. Män bör informeras om att använda kondom i anslutning till att cytostatikabehandling ges eftersom utsöndring till sperma kan ske. Även biverkningar såsom illamående, trötthet och eventuellt håravfall kan påverka intimitet, sexualitet och kroppsuppfattning. Patienten bör informeras om ovanstående biverkningar, och få möjlighet att prata om sexuella problem innan, under och efter behandling [94] eftersom de ofta inte löser sig av sig självt. Ibland kan biverkningarna till och med förvärras om de inte tas om hand [93]. Vid behov remittera till gynekolog, androlog eller sexolog.

13.11 Fertilitet

Om önskemål om fertilitetsbevarande åtgärder, rekommenderas kontakt med reproduktionsmedicinskt centrum

Läs mer i [Nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering](#)

KAPITEL 14

Egenvård

Rekommendation

Information om egenvård bör ges till patienten muntligt och skriftligt.

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

14.1 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 [95] och hänvisa till läkare för diskussion om lämpligheten i samband med behandling.

KAPITEL 15

Palliativ vård och insatser

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

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

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

KAPITEL 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, LD och krea
- palpation av lymfkörtlar, lever och mjälte
- allmänsymtom.

Kontrollintervall från 3 till 12 månader rekommenderas beroende på aktiviteten i sjukdomen. Patienter med ”stillsam” KLL, det vill säga stabilt låga lymfocytter, $< 20\text{--}30 \times 10^9/\text{L}$, i övrigt normala blodvärden och avsaknad av lymfadenopati kan följas var 12:e månad. Beroende på patientens komorbiditet och sjukdomens stabilitet, kan dessa patienter även följas inom primärvården. Klara riktlinjer ska ges när patienten bör återremitteras och alltid vid symtomatisk sjukdom. Var observant på allmänsymtom, det vill säga viktne­dgång, feber och nattsvettningar, samt sjunkande Hb och/eller trombocyter. Speciell uppmärksamhet bör läggas vid uppkomst av autoimmuna cytopenier samt hjärt-kärlbiverkningar som till exempel hypertoni och förmaksflimmer.

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

Ökad förekomst av sekundära cancrar bidrar till sjuklighet och ökad dödlighet hos patienter med KLL [96, 97]. 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 [98]. Även malignt melanom är vanligare och har då sämre prognos. Patienterna bör instrueras att regelbundet kontrollera sin hud. Vid oklara hudförändringar, remittera till hudläkare. Var även observant på symtom och fynd som kan tyda på annan sekundär malignitet.

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

KAPITEL 17

Underlag för nivåstrukturering

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.

KAPITEL 18

Kvalitetsregister

Svenska KLL-registret startade 1 januari, 2007 med successivt införande av web-baserad rapportering samma år. Under åren 2007–2016 har totalt 5240 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. Registret har under 2019 bättre anpassats för löpande registrering av läkemedelsanvändning för att få en fullgod rapportering även av kontinuerliga behandlingar. Dessa bör fyllas i för att den enskilda kliniken ska kunna följa sina patientdata och bedriva utvecklings- och förbättringsarbete, samt för att man på nationell nivå ska kunna följa handläggningen av patienter med KLL. 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 med mera efter eget önskemål.

KAPITEL 19

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

19.1 Kvalitetsindikatorer fastställda i samråd med Svensk Förening för Hematologi

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

19.2 Andra kvalitetsindikatorer

- Andel patienter undersökta med avseende på del(17p)/p53-mutation inför primär behandlingsstart. Målvärde >90 %.
- Andel patienter undersökta avseende IGHV-mutationsstatus inför behandlingsstart. Målvärde >90%
- Tid från diagnos till beslut om behandling högst 22 dagar. Målvärde >80 %.

Ledtider för standardiserat vårdförlopp (SVF) – se under följande länk:

<https://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/vardforlopp/>

KAPITEL 20

Referenser

1. Kronisk Lymfatisk Leukemi. Nationell kvalitetsregister Årsrapport nr 3, 2007–2016 Stockholm: Regionalt Cancercentrum Stockholm Gotland; 2016. Available from: <http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/kronisk-lymfatisk-leukemi-kl/kvalitetsregister/>.
2. 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.
3. 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.
4. Karakosta M, Delicha EM, Kouraklis G, Manola KN. Association of various risk factors with chronic lymphocytic leukemia and its cytogenetic characteristics. *Archives of environmental & occupational health*. 2016;71(6):317-29.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Marti GE, Rawstron AC, Ghia P, Hillmen P, Houlston RS, Kay N, et al. Diagnostic criteria for monoclonal B-cell lymphocytosis. *Br J Haematol*. 2005;130(3):325-32.
10. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, Kwok M, Fenton JA, Plummer M, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2008;359(6):575-83.
11. 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.
12. Shanafelt TD, Witzig TE, Fink SR, Jenkins RB, Paternoster SF, Smoley SA, et al. Prospective evaluation of clonal evolution during long-term follow-up of patients with untreated early-stage chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2006;24(28):4634-41.

13. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975;46(2):219-34.
14. 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.
15. Montserrat E, Sanchez-Bisono J, Vinolas N, Rozman C. Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukaemia: analysis of its prognostic significance. *Br J Haematol*. 1986;62(3):567-75.
16. Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Krober A, Bullinger L, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000;343(26):1910-6.
17. 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.
18. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014;370(11):997-1007.
19. 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.
20. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, Denzel T, Habe S, Winkler D, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(29):4473-9.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, Wierda WG, Stingo F, Plunkett W, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016;127(3):303-9.
25. Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy NM, Coutre SE, et al. Extended follow-up and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously treated CLL/SLL. *Leukemia*. 2018;32(1):83-91.
26. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(1):43-56.
27. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131(25):2745-60.
28. Agathangelidis A, Vardi A, Baliakas P, Stamatopoulos K. Stereotyped B-cell receptors in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(10):2252-61.

29. Baliakas P, Agathangelidis A, Hadzidimitriou A, Sutton LA, Minga E, Tsanousa A, et al. Not all IGHV3-21 chronic lymphocytic leukemias are equal: prognostic considerations. *Blood*. 2015;125(5):856-9.
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. *Leuk Lymphoma*. 1996;22(5-6):439-47.
32. 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.
33. Rossi D, Rasi S, Spina V, Fangazio M, Monti S, Greco M, et al. Different impact of NOTCH1 and SF3B1 mutations on the risk of chronic lymphocytic leukemia transformation to Richter syndrome. *Br J Haematol*. 2012;158(3):426-9.
34. Dighiero G, Maloum K, Desablens B, Cazin B, Navarro M, Leblay R, et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 1998;338(21):1506-14.
35. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2517-28.
36. Tait D, Shanafelt T, Wang V, Kay N, Hanson C, O'Brien S, Barrientos J, et al. A Randomized Phase III Study of Ibrutinib (PCI-32765)-Based Therapy Vs. Standard Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR) Chemoimmunotherapy in Untreated Younger Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E1912).132(Suppl 1):LBA-4.
37. Eichhorst B, et al. ASH Annual Meeting Abstract 2014; San Francisco 2014.
38. 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.
39. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1756-65.
40. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, Lerner S, Plunkett W, Giles F, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2005;23(18):4079-88.
41. 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.
42. 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.
43. Fischer K, Cramer P, Busch R, Bottcher S, Bahlo J, Schubert J, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic

- leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(26):3209-16.
44. 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. *J Clin Oncol*. 2009;27(26):4378-84.
 45. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014;370(12):1101-10.
 46. 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.
 47. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2425-37.
 48. 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.
 49. O'Brien SM, Lamanna N, Kipps TJ, Flinn I, Zelenetz AD, Burger JA, et al. A phase 2 study of idelalisib plus rituximab in treatment-naïve older patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2015;126(25):2686-94.
 50. Bottcher S, Ritgen M, Fischer K, Stilgenbauer S, Busch RM, Fingerle-Rowson G, et al. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):980-8.
 51. 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.
 52. Kath R, Blumenstengel K, Fricke HJ, Hoffken K. Bendamustine monotherapy in advanced and refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2001;127(1):48-54.
 53. 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. *J Clin Oncol*. 2011;29(26):3559-66.
 54. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2016;17(6):768-78.
 55. Wierda WG, Seymour JF, Roberts AW, Puvvada S, Davids MS, Wong S, et al. A phase 2 open-label study of the efficacy of ABT-199 (GDC-0199) in patients with relapsed or refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL) harboring 17p deletion. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(15_suppl):TPS7121-TPS.
 56. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Hillmen P, Seymour JF, Coutre S, et al. Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion: Results From the Full Population of a Phase II Pivotal Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(19):1973-80.

57. Eyre TA, Kirkwood AA, Gohill S, Follows G, Walewska R, Walter H, et al. Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed chronic lymphocytic leukaemia in the post-BCR inhibitor setting: a UK wide analysis. *Br J Haematol*. 2019;185(4):656-69.
58. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2016;17(2):200-11.
59. Zelenetz AD, Barrientos JC, Brown JR, Coiffier B, Delgado J, Egyed M, et al. Idelalisib or placebo in combination with bendamustine and rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: interim results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(3):297-311.
60. Jain N, O'Brien S. Targeted therapies for CLL: Practical issues with the changing treatment paradigm. *Blood reviews*. 2015.
61. 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.
62. 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. *Radiother Oncol*. 2011;100(1):86-92.
63. 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.
64. Treleaven J, Gennery A, Marsh J, Norfolk D, Page L, Parker A, et al. Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force. *Br J Haematol*. 2011;152(1):35-51.
65. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. 2015;148(1):215-9; quiz e16-7.
66. Mozessohn L, Chan KK, Feld JJ, Hicks LK. Hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients receiving rituximab for lymphoma: a meta-analysis. *Journal of viral hepatitis*. 2015;22(10):842-9.
67. Huang YH, Hsiao LT, Hong YC, Chiou TJ, Yu YB, Gau JP, et al. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B. *J Clin Oncol*. 2013;31(22):2765-72.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. Folkhälsomyndigheten. Rekommendationer om pneumokockvaccinationer till riskgrupper 2016. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/r/rekommendationer-om-pneumokockvaccination-till-riskgrupper/>.
 72. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2015;33(28):3199-212.
 73. Hamblin AD, Hamblin TJ. The immunodeficiency of chronic lymphocytic leukaemia. *British medical bulletin*. 2008;87:49-62.
 74. 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. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(5):764-72.
 75. Rossignol J, Michallet AS, Oberic L, Picard M, Garon A, Willekens C, et al. Rituximab-cyclophosphamide-dexamethasone combination in the management of autoimmune cytopenias associated with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2011;25(3):473-8.
 76. Quinquenel A, Willekens C, Dupuis J, Royer B, Ysebaert L, De Guibert S, et al. Bendamustine and rituximab combination in the management of chronic lymphocytic leukemia-associated autoimmune hemolytic anemia: a multicentric retrospective study of the French CLL intergroup (GCFLLC/MW and GOELAMS). *American journal of hematology*. 2015;90(3):204-7.
 77. Lai GG, Lim ST, Tao M, Chan A, Li H, Quek R. Late-onset neutropenia following RCHOP chemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma. *American journal of hematology*. 2009;84(7):414-7.
 78. 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. *J Clin Oncol*. 2006;24(15):2343-51.
 79. Kilari D, Venci N, Friedberg J, Bennett JM. Hemophagocytic lymphohistiocytosis masquerading as progressive chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia research reports*. 2013;2(1):4-6.
 80. Meki A, O'Connor D, Roberts C, Murray J. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2011;29(24):e685-7.
 81. Shanafelt TD, Kay NE. Comprehensive management of the CLL patient: a holistic approach. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2007:324-31.
 82. Else M, Cocks K, Crofts S, Wade R, Richards SM, Catovsky D, et al. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: 5-year results from the multicenter randomized LRF CLL4 trial. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(7):1289-98.
 83. Insatser för fler kontaktsjuksköterskor inom cancervården. Ännu bättre cancervård - delrapport 8 2012. Available from: https://www.cancercentrum.se/globalassets/patient-och-narstaende/samverkan/delrapport-8_kontaktsjukskoterskor_1310131.pdf.
 84. Socialdepartementet. SOU 2009:11, En nationell cancerstrategi för framtiden. 2009.
 85. Socialdepartementet. Hälso- och sjukvårdslag (1982:763) Available from: https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/halso--och-sjukvardslag-1982763_sfs-1982-763.

86. Socialdepartementet. Hälso- och sjukvårdslag (2017:30) 5 kap 7 §. Available from: https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/halso--och-sjukvardslag_sfs-2017-30.
87. 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.
88. Holzner B, Kemmler G, Kopp M, Nguyen-Van-Tam D, Sperner-Unterweger B, Greil R. Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukemia: results of a longitudinal investigation over 1 yr. *European journal of haematology*. 2004;72(6):381-9.
89. Shanafelt TD, Bowen D, Venkat C, Slager SL, Zent CS, Kay NE, et al. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: an international survey of 1482 patients. *Br J Haematol*. 2007;139(2):255-64.
90. Morrison EJ, Flynn JM, Jones J, Byrd JC, Andersen BL. Individual differences in physical symptom burden and psychological responses in individuals with chronic lymphocytic leukemia. *Annals of hematology*. 2016;95(12):1989-97.
91. Goyal NG, Maddocks KJ, Johnson AJ, Byrd JC, Westbrook TD, Andersen BL. Cancer-Specific Stress and Trajectories of Psychological and Physical Functioning in Patients With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine*. 2018;52(4):287-98.
92. Barn som anhöriga : konsekvenser och behov när föräldrar har allvarliga svårigheter, eller avlider. Stockholm: Socialstyrelsen; 2013.
93. 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.
94. Olsson C, Sandin-Bojo AK, Bjuresäter K, Larsson M. Patients treated for hematologic malignancies: affected sexuality and health-related quality of life. *Cancer nursing*. 2015;38(2):99-110.
95. Peterson C. Naturläkemedel - egenvård på egen risk! Fara för okända biverkningar och interaktioner med "vanliga" läkemedel. . *Läkartidningen*. 2005;44:3201-2.
96. Tsimberidou AM, Wen S, McLaughlin P, O'Brien S, Wierda WG, Lerner S, et al. Other malignancies in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(6):904-10.
97. 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.
98. 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.
99. Stephens DM, Byrd JC. How we manage ibrutinib intolerance and complications in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2019.
100. Coutre SE, Barrientos JC, Brown JR, de Vos S, Furman RR, Keating MJ, et al. Management of adverse events associated with idelalisib treatment - expert panel opinion. *Leuk Lymphoma*. 2015:1-20.
101. Gupta N, Kavuru S, Patel D, Janson D, Driscoll N, Ahmed S, et al. Rituximab-based chemotherapy for steroid-refractory autoimmune hemolytic anemia of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2002;16(10):2092-5.

KAPITEL 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.

21.2 Vårdprogramgruppens medlemmar

Ordförande

Maria Strandberg, överläkare, Hematologen, Sundsvalls sjukhus

Region Stockholm Gotland

Jeanette Lundin, överläkare, Hematologisk Centrum, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Region Uppsala Örebro

Mattias Mattsson, överläkare, Hematologen, Akademiska Sjukhuset, Uppsala

Region Norr

Birgitta Lauri, överläkare, Hematologen, Sunderby Sjukhus, Luleå

Region Sydöst

Kourosch Lotfi, docent, 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

Patologrepresentant

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

Patientföreträdare

Annette Persson, Blodcancerförbundet



21.3 Adjungerade författare

Hallgerdur Kristjansdottir, Specialist internmedicin och hematologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset Göteborg

Jenny Klintman, ST-läkare hematologi, VO Hematologi, Onkologi och Strålningsfysik, Skånes Universitetssjukhus, Lund

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

21.4 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen

Följande personer har medverkat till tidigare versioner av vårdprogrammet:

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

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

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

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

21.5 Jäv och andra bindningar

Vårdprogramarbetet har bedrivits utan stöd från läkemedelsindustrin eller andra externa parter. Samtliga medlemmar i vårdprogramgruppen har lämnat jävsdeklarationer. Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer går att få från Regionalt cancercentrum Stockholm-Gotland.

BILAGA 1

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 förstörd lymfkörtel.

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 förstörade lymfkörtlar, ofrivillig viktnedgång 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.

BILAGA 2

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.

Alternativ till behandling med cytostatika och antikroppar är kontinuerlig tablettbehandling med så kallade så kallade B-cellsreceptorhämmare (Imbruvica[®] eller Zydelig[®]) och i vissa fall bcl2-hämmare (Venclxyto[®]).

Vid behandling med B-cellsreceptorhämmare kan dessa under den första behandlingstiden ge en ökning av antalet lymfocyter i blodet, vilket inte skall ses som tecken på ökad sjukdomsaktivitet. Andra vanliga biverkningar är diarré (vanligen mild och övergående) samt ökad blödningsbenägenhet (lättare att få blåmärken). Detta innebär att läkemedlet kan behöva sättas ut några dagar före samt efter eventuella operationer. Den vanligaste biverkan av bcl2-hämmare är sänkta blodvärden, vilket följs av behandlande läkare.

Sjukdomen i sig samt även behandlingen kan försämra kroppens immunförsvar. Det skiljer sig åt från patient till patient och över tid 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. 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 och speciellt om du har låga vita blodkroppar är det viktigt att du omedelbart hör av dig till ditt sjukhus om du får feber över 38,0°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, om prover och odlingar behöver tas och om antibiotika behövs sättas in.

Cytostatika kan även ge andra biverkningar utöver de på benmärgsfunktionen. Cytostatika som används vid KLL ger vanligtvis inte hårfall. 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.

Vid behandling med ibrutinib ses en viss ökad risk för s.k. förmaksflimmer. Upplever du snabb och/eller oregelbunden hjärtrytm bör du diskutera det med din behandlande läkare. Ibrutinib påverkar också trombocytfunktionen vilket kan leda till en ökad tendens till att få blåmärken och ibland andra blödningssymtom. Ska du genomgå kirurgi är det viktigt att du informerar om att du behandlas med ibrutinib med anledning av detta.

Under behandling kan du 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.

BILAGA 3

Behandlingsregimer vid KLL**FCR – Fludarabin/Cyklofosamid/Rituximab**

Rituximab 375 mg/m² iv infusion dag 1 cykel 1. Följande cykler 500 mg/m² iv dag 1.
 Från andra dosen kan rituximab ges sc i dosen 1600 mg.
 Fludarabin 25 mg/m² iv infusion 30 min dag 1–3 alt. 40 mg/m² po dag 1–3.
 Cyklofosamid 250 mg/m² iv infusion 30 min dag 1–3 alt. 250 mg/m² po dag 1–3.
 Cykelintervall 28 dagar.

Behandlingslängd

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

Att tänka på

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

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

Dosreduktion vid nedsatt njurfunktion (se FASS).

BR- Bendamustin/Rituximab***Dosering vid primärbehandling***

Rituximab 375 mg/m² iv infusion dag 1 cykel 1, följande cykler 500 mg/m² iv dag 1.
 Från andra dosen kan rituximab ges sc i dosen 1600 mg.
 Bendamustin 90 mg/m² iv infusion dag 1–2.

Cykelintervall 28 dagar.

Dosering vid relaps

Rituximab 375 mg/m² iv infusion dag 1 cykel 1, följande cykler 500 mg/m² iv dag 1.
 Från andra dosen kan rituximab ges sc i dosen 1600 mg.
 Bendamustin 70 mg/m² iv infusion dag 1–2.

Cykelintervall 28 dagar.

Behandlingslängd

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

Att tänka på

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

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

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

Går att använda även vid kraftigt nedsatt njurfunktion.

Ibrutinib

Tablettbehandling

140 mg 3x1, daglig peroral dosering.

Behandlingslängd

Kontinuerlig behandling

Att tänka på

Blödningsrisk: Ibrutinib hämmar trombocytfunktionen och leder till ökad blödningsbenägenhet. Ska sättas ut 3–7 dagar före kirurgiskt ingrepp beroende på ingreppets storlek. Waran eller andra K-vitaminantagonister ska inte ges tillsammans med ibrutinib (bör dokumenteras som övrig antikoagulantia beh i journalen). Patienter med dessa läkemedel har varit exkluderade i studier. Individuell bedömning vad gäller ev. annan antikoagulationsbehandling. Vid allvarlig blödning ge trombocyttransfusion.

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

Hjärt-kärl-effekter: Patienter behandlade med Ibrutinib har i studier en ökad risk att utveckla förmaksflimmer jämfört med kontrollbehandlingen. Risken inom cirka 2 år har varit mellan 4–17 % [35, 99] Risken för förmaksflimmer verkar kopplad till tidigare hjärt-kärlsjuklighet.

Eventuell antikoagulationsbehandling vid förmaksflimmer måste värderas individuellt med hänsyn till bl.a. CHAD-VASc-score, blödningsrisk och KLL-sjukdomen.

Ibrutinibbehandlade har också ökad risk att utveckla hypertoni varför blodtrycket bör följas regelbundet [99].

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

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



Vid misstanke om progress, diskutera med KLL-expertis. Analys av ev. BTK-mutation och PLCY2-mutation kan vara av värde.

Idelalisib/Rituximab

Tablettbehandling (Idelalisib) + antikropp

150 mg x 2 daglig peroral dosering.

Kombineras med rituximab en dos med 375 mg/m² iv infusion följt av 500 mg/m² iv infusion givet varannan vecka, 4 doser, och var fjärde vecka, 3 doser (totalt 8 doser), från andra dosen kan rituximab ges sc i dosen 1600 mg.

Behandlingslängd

Kontinuerlig behandling (Idelalisib).

Att tänka på

Autoimmunitet: Idelalisib har visats leda till ökad risk för autoimmuna komplikationer, med störst risk hos tidigare obehandlade patienter [[100](#)].

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

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

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

Venetoclax

Tablettbehandling med måldos 400 mg x 1

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

Behandlingslängd

Kontinuerlig behandling

Att tänka på

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

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

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

Klorambucil/Obinutuzumab

Klorambucil 0.5 mg/kg po dag 1 och 15.

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

Cykelintervall 28 dagar.

Behandlingslängd

Behandling upp till 6 cykler.

Att tänka på

Hög risk för infusionsrelaterade biverkningar vid cykel 1. För rekommendationer om premedicinering och infusionshastighet se FASS.

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

Klorambucil/Rituximab

Klorambucil 0.5 mg/kg po dag 1 och 15.

Rituximab 375 mg/m² iv infusion dag 1 cykel 1, följande cykler 500 mg/m² iv dag 1. Från andra dosen kan rituximab ges sc i dosen 1600 mg.

Cykelintervall 28 dagar.

Behandlingslängd

Behandling upp till 6 cykler.



DRC – Dexametason/Rituximab/Cyklofosfamid vid autoimmun hemolytisk anemi [75, 101].

2 behandlingsscheman med likvärdiga resultat.

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

Rituximab iv 375 mg/m² dag 1 (behandlingen ges som iv infusion). Från andra dosen kan Rituximab ges sc i dosen 1600 mg alternativt iv. i dosen 500 mg/m².

Cyklofosfamid iv 750 mg/m² dag 1.

Dexametason po 12 mg x 1 dag 1–7.

Cykelintervall 28 dagar.

Behandlingslängd

Behandlingslängd upp till 4–6 cykler beroende på respons.

Alternativt

Rituximab iv 375mg/m² dag 1 (behandlingen ges som iv infusion). Från andra dosen kan rituximab ges sc i dosen 1600 mg.

Cyklofosfamid iv 1000 mg (fix dos).

Dexametason po 40 mg dag 1.

Cykelintervall 14 dagar.

Behandlingslängd

Behandlingslängd upp till 4–6 cykler beroende på respons.

BILAGA 4

Responsbedömning

CR – komplett remission

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

CRi – komplett remission med kvarstående cytopeni

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

nPR – nodulär partiell remission

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

PR-L – partiell remission med lymfocytos

Vid behandling med ibrutinib eller idelalisib (eller motsvarande preparat) Används begreppet partiell remission med lymfocytos (PR-L) trots förekomsten av kvarvarande lymfocytos förutsatt att övriga parametrar uppfyller kriterierna för PR [\[51\]](#).

PR – partiell remission

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

PD – progressiv sjukdom

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

SD – stabil sjukdom

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



Tabell 4. Kriterier för responsbedömning [5].

Kriterier	Komplett remission	Partiell remission	Progressiv sjukdom
B-symtom	Inga	Kan finnas	Kan finnas
Lymfkörtlar	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 73
B-neutrofila	> 1,5 x 10 ⁹ /L	> 1,5 x 10 ⁹ /L eller 50 % ökning	Se text PD sid 73
B-Trombocyter	> 100 x 10 ⁹ /L	> 100 x 10 ⁹ /L eller 50 % ökning	Se text PD sid 73
B-Lymfocyter	< 4 x 10 ⁹ /L	> 50 % minskning	> 50 % ökning, minst med 5 x 10 ⁹ /L
Benmärgsaspirat	Normocellulär < 30 % lymfocyter		
Benmärgsbiopsi	Normocellulär < 30 % lymfocyter Inga lymfoida noduli	> 50 % minskning av mörginfiltrat eller lymfoida noduli	

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

BILAGA 5

Svenska KLL-gruppens nationella biobank för behandlingskrävande patienter

Denna biobanksverksamhet startade 2014 och skapar förutsättningar för identifiering av nya prognostiska och prediktiva markörer samt framtida terapeutiska angreppspunkter. Därför krävs även en koppling till kvalitetsregistret, INCA.

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

Prover tas vid tre tidpunkter:

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

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

Tidpunkten för PD definieras enligt iwCLL kriterierna (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. För patienter som fått diagnos innan 2007, så behöver endast behandlingsformuläret i INCA fyllas i. Detta på grund av att KLL registret i INCA startade 2007. Men detta påverkar inte den ekonomiska ersättningen, utan den kommer att betalas ut även för dessa patienter. På respektive klinik får man besluta om till vilket konto som pengarna ska betalas ut. En god idé är att öppna ett forskningskonto där personal som sköter provtagningen kan få pengar till fortbildning. Pengarna betalas ut terminsvis.

Kerstin Hamberg Levedahl

Nationell samordnare för Svenska KLL-gruppens biobanksprojekt

BILAGA 6

Definition av tumörlys-syndrom enligt Cairo-Bishop

Kriterier för laboratoriemässigt tumörlyssyndrom.

P-urat	≥ 476 µmol/L eller 25 % ökning från utgångsvärdet
P-kalium	≥ 6.0 mmol/L eller 25 % ökning från utgångsvärdet
P-fosfat	≥ 1.45 mmol/L eller 25 % ökning från utgångsvärdet
P-calcium	≤ 1.75 mmol/L eller 25 % minskning från utgångsvärdet

Laboratoriemässigt tumörlyssyndrom (LTLS) definieras som

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

Kriterier för kliniskt tumörlyssyndrom (KTLS)

- P-kreatinin* ≥ 1.5 gånger över övre normalvärdesgränsen
- Hjärtarytmi/Plötslig död*
- Kramper*

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

*Inte direkt relaterat till ett läkemedel



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