



Kronisk Lymfatisk Leukæmi (CLL)

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

23. november 2019

Administrativ godkendelse

26. november 2019 (Sekretariatet for
Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 01. november 2021

INDEKSERING

Dansk lymfomgruppe, CLL

Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje.....	2
1. Anbefalinger (quick guide).....	3
Udredning og diagnostiske kriterier	3
Prognostiske undersøgelser	5
Indikationer for behandling	5
Førstelinjebehandling	6
Senere linjebehandling	8
Immunglobulin substitution	8
Vaccinationer og antibiotika.....	9
2. Introduktion	10
3. Grundlag	11
Udredning og diagnostiske kriterier	11
Prognostiske undersøgelser	15
Indikationer for behandling	16
Førstelinjebehandling	16
Senere linjebehandling	20
Immunglobulin substitution	21
Vaccinationer og antibiotika.....	21
4. Referencer	24
5. Metode	28
6. Monitorering	29
7. Bilag	30

Om denne kliniske retningslinje

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

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

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

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

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: <http://www.sst.dk/~media/3E5E326CD6E54D609575282C73F9F9F2.ashx> Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde:

<https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser>

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

1. Anbefalinger (quick guide)

Udredning og diagnostiske kriterier

Anamnese

1. Ved anamneseoptagelse i forbindelse med diagnose bør der lægges særlig vægt på familieoplysninger (tilfælde af lymfoproliferativ sygdom) samt ko-morbiditet (evt. som CIRS-score) og performance status score (ECOG). Evt. tidligere leukocytværdier registreres (B).
2. Ved anamneseoptagelse i forbindelse med diagnose og ved opfølgning bør der lægges vægt på: infektionsanamnese, almensymptomer i form af væggtab, nattesved, feber (uforklaret), træthed, tryksymptomer (bulk), anæmisymptomer, blødninger, samt evt. autoimmune manifestationer (B).

Objektiv undersøgelse

3. Ved såvel diagnose som opfølgning bør der foretages objektiv undersøgelse med særlig vægt på inspektion af fauces, og palpation af alle lymfeknuderegioner. Lymfeknuder angives med 2-dimensionel størrelse for største glandel i hver region. Lever og milt udpalperes/udperkuterer med angivelse af cm under kurvatur. Evt. fund af ko-morbiditet noteres (B).

Biokemiske undersøgelser

4. Biokemiske undersøgelser skal følge tabel 1 (B)

Radiologiske undersøgelser

5. Klassisk diagnostik, stadietinddeling, behandling og follow-up af CLL kræver ingen radiologiske undersøgelser (B)
6. CT-scanning af hals, thorax og abdomen bør anvendes, hvis der er symptomgivende sygdom med mistanke om bulk. Hvis bulky sygdom rescannes for bedømmelse af behandlingsrespons (B).
7. PET-CT scanning kan give supplerende information ved mistanke om Richters transformation bl.a. om relevant biopsisted (B).

Radiologiske undersøgelser

8. Diagnose af CLL kan stilles ud fra følgende kriterier:

- **CLL:** persisterende (> 3 mdr.) lymfocytose i perifert blod > 5 mia. monoklonale B-celler/l, med klassisk morfologi på udstrygningspræparat samt CD5/CD19/CD23/CD20 'dim' positiv immunfænotype ved flowcytometri
- **SLL:** Klassisk morfologi og immunfænotype i lymfeknudebiopsi, uden ledsagende lymfocytose (<5 mia./l.)
- **MBL:** Klon <5 mia. monoklonale B-celler/l i det perifere blod uden ledsagende CLL eller SLL diagnostiske kriterier, uden symptomatisk sygdom. Inddeles i CLL-lignende med fænotype som CLL, atypisk CLL lignende med CD20 bright og/eller CD23 negativ samt non-CLL med CD5 negativ lignende billedet ved marginalzonelymfom. Der er næsten altid knoglemarvsinfiltration. Den CLL lignende inddeles i LC(Low Count)-MBL med <500/ml og HC(High Count)-MBL med > 500/ml. Sidstnævnte har en årlig risiko på progression til CLL på ca. 1.1 % (5).

9. CLL diagnosen kan stilles alene på blodprøver med flowcytometri og vurdering af udstrygningspræparat af perifert blod (B).

10. Lymfeknudebiopsi er kun indiceret til diagnostik af SLL uden lymfocytose, eller ved mistanke om Richters transformation (B).

11. Knoglemarvsundersøgelse er ikke nødvendig på diagnosetidspunktet, men er indiceret ved

- Udredning af uforklaret anæmi, trombocytopeni eller neutropeni.
- Før start på behandling for CLL med mistænkt knoglemarvsfortrængning.
- Hvis man ønsker at dokumentere komplet respons (B).

12. Både knoglemarvsbiopsi, lymfeknudebiopsi og billeddiagnostik kan være inkluderet ved differentialdiagnostisk tvivl i forhold til anden lymfomdiagnose (B).

Stadieinddeling

13. Binet- eller Rai stadieinddeling skal anvendes til stadieinddeling (B).

Prognostiske undersøgelser

14. For alle specialundersøgelser anbefales, at der anvendes laboratorier som har opnået europæisk eller international akkreditering for den givne undersøgelse (f.eks. ERICLL.org). Disse undersøgelser tages ved diagnose hvis medbestemmende for kontrolforløb, obligatorisk før behandlingsstart:

- Somatiske hypermutationer i immunglobulingenets tunge kæde (IGHV status).
- Cytogenetiske forandringer ved Fluorescerende in-situ Hybridisering (FISH). Standardundersøgelse er deletion 13q (del(13q)), deletion 11q (del(11q)), deletion 17p (del(17p)) samt trisomi 12, gentages ved hver behandlingskrævende sygdomsprogression, hvis tidligere del17p er negativ (klonal evolution).
- Sekventering for mutationer i TP53 genen, gentages ved hver behandlingskrævende sygdomsprogression, hvis del17p er negativ og hvis tidligere TP53 undersøgelser har været negative (klonal evolution) (B)
- MRD. Det forventes, at MRD bliver en del af rutine monitorering af behandling fremover (B).

Indikationer for behandling

15. Behandling af CLL bør ifølge IWCLL guidelines (5) kun iværksættes, når et eller flere af følgende tegn på aktiv sygdom foreligger:

- Progressivt knoglemarvssvigt i form af ikke-immunbetinget anæmi eller ikke-immunbetinget trombocytopeni.
- Massiv eller progressiv lymfeknudesvulst.
- Massiv eller progressiv splenomegali.
- Progressiv lymfocytose (lymfocytfordoblingstid under 6 måneder), gældende fra lymfocytter er over 30 mia/l.
- B-symptomer i form af vægttab (>10 %) i løbet af 6 måneder, feber af ukendt årsag i mere end 2 uger, nattesved (så sengetøj eller nattøj må skiftes) eller udtalt træthed (så dagligdagsfunktion påvirkes).

- Stigning i lymfocytter med mere end 50% over 2 mdr. hvis anden årsag kan udelukkes. Gældende fra lymfocytter er over 30 mia/l.
- Steroidresistente autoimmune cytopenier.

Førstelinjebehandling

16. Førstelinjebehandling for patienter uden deletion 17p/TP53 mutation med hypermutation i IGHV egnede til standarddosis behandling og under 65 år og EGFR > 70 er R-FC x 6.

- R-FC givet p.o.
 - Inf. Rituximab 375 mg/m² i.v dag 1 1.serie, Serie 2-6: 500 mg/m² (gives inden kemoterapi)
 - Tbl. Fludarabin 40 mg/m² dag 1-3
 - Tbl. Cyclofosfamid 250 mg/m² dag 1-3
- R-FC givet i.v.
 - Inf. Rituximab 375 mg/m² i.v dag 1 1. serie, Serie 2-6: 500 mg/m² (gives inden kemoterapi)
 - Inf. Fludarabin 25 mg/ m² i.v. dag 1-3
 - Inf. Cyclofosfamid 250 mg/ m² i.v. dag 1-3 (A)

17. Førstelinjebehandling for patienter uden deletion 17p/TP53 mutation med hypermutation i IGHV egnede til standardbehandling men > 65 år eller patienter < 65 år egnede til reduceret behandling (CIRS < 6 og/eller EGFR < 70) er Rituximab-Bendamustin x 6.

- Bendamustin 90 mg/m² dag 1 og 2, Rituximab 375 mg/m² første cyklus derefter 500 mg/m² (A)

18. Førstelinjebehandling for patienter uden deletion 17p-/TP53 mutation med hypermutation i IGHV men ikke egnede for standardbehandling (CIRS > 6), men egnede til reduceret behandling er Chlorambucil + CD20 monoklonalt antistof x 6 givet som:

- Chlorambucil 0,5 mg/kg dag 1+15 hver cyklus plus Obinutuzumab 100 mg dag 1 og 900 mg dag 2, 1000 mg dag 8 + 15, herefter Obinutuzumab 1000 mg dag 1 i de efterfølgende 5 cykler. En cyklus er 28 dage, i alt 6 cykler. Eller
- Chlorambucil 0,5 mg/kg dag 1+15 plus Rituximab 375mg/m² i 1. cyklus, derefter Rituximab 500 mg/m² i de efterfølgende 5 cykler. En cyklus er 28 dage, i alt 6 cykler. (A)

19. Første linjebehandling for patienter som er umuteret i IGHV og uden deletion 17p/TP53 mutation er ibrutinib eller Venetoclax + rituximab første valg og gives som:

- Ibrutinib 420 mg x 1 p.o. kontinuerligt eller
- Venetoclax 400 mg x 1 p.o. plus fra uge 6, i 6 serier af 28 dage, rituximab 375 mg/m² i.v. på dag 1 i serie 1, 500 mg/m² på dag 1 i serie 2-6 (24). Venetoclax øges ugentlig fra 20 mg til 400 mg grundet risikoen for Tumor lysesyndrom (TLS). Der tages blodprøver herfor til tiden 0 og 24 timer efter dosisændring. Følger man Venetoclax ramp-up plan har man kun set sjældent biokemisk TLS og ingen klinisk TLS. Således er der ikke behov for time 6 TLS monitorering, men ved intermediær/høj-risiko TLS bør tages Time 24 TLS, således behandlingen pauseres indtil TLS er overstået. I CLL14 studiet hvor man gav Obinutuzumab forud for Venetoclax var der ingen TLS (hverken klinisk eller biokemisk) ifm. Venetoclax ramp-up, og man kan overveje, at starte med at give antistof ved betydelig risiko for TLS. Rituximab kan erstattes af obinutuzumab 100 mg dag 1 og 900 mg dag 2, 1000 mg dag 8 + 15, herefter obinutuzumab 1000 mg dag 1 i de efterfølgende 5 cykler. Ved brug af obinutuzumab startes optitrering af venetoclax fra d. 22. En cyklus er 28 dage, i alt 6 serier. Behandlingsvarighed i alt 1 år eller
- Kemoimmunterapi svarende til de muterede patienter – se anbefaling 16-18.

20. Valg af behandling afhænger af patientpræference. Man kan overveje, at måle MRD ved behandlingsstart og slut.

21. Førstelinjebehandling for patienter med deletion 17p/TP53 mutation er Ibrutinib eller Venetoclax + rituximab. Ved kontraindikation til ibrutinib og venetoclax + rituximab kan idelalisib + Rituximab overvejes (A). Behandlingen gives som:

- Ibrutinib 420 mg x 1 p.o. kontinuerligt eller

- Venetoclax 400 mg x 1 p.o. plus fra uge 6, i 6 serier af 28 dage, rituximab 375 mg/m² i.v. på dag 1 i serie 1, 500 mg/m² på dag 1 i serie 2-6 (24). Venetoclax øges ugentlig fra 20 mg til 400 mg grundet risikoen for Tumor lyse syndrom. Der tages blodprøver herfor til tiden 0 og 24 timer efter dosis ændring. Følger man Venetoclax ramp-up plan har man kun set sjælden biokemisk TLS og ingen klinisk TLS. Således er der ikke behov for time 6 TLS monitorering, men ved intermediær/høj-risiko TLS bør tages Time 24 TLS, således behandlingen pauseres indtil TLS er overstået. I CLL14 studiet hvor man gav Obinutuzumab forud for Venetoclax var der ingen TLS (hverken klinisk eller biokemisk) ifm. Venetoclax ramp-up, og kan kan overveje, at starte med at give antistof ved betydende risiko for TLS. Rituximab kan erstattes af obinutuzumab 100 mg dag 1 og 900 mg dag 2, 1000 mg dag 8 + 15, herefter obinutuzumab 1000 mg dag 1 i de efterfølgende 5 cykler. Ved brug af obinutuzumab startes optitrering af venetoclax fra d. 22. En cyklus er 28 dage, i alt 6 serier. Behandlingsvarighed i alt 1 år.

Senere linjebehandling

22. Senere linjebehandling uden deletion 17p-/TP53 mutation. Generelt anbefales det ikke, at gentage kemoimmunterapi selv ved lang remissionsvarighed. Dette grundet studier som viser en overlevelsesgevinst ved brug af targeteret behandling. Hvis der skulle være kontraindikationer for targeteret behandling eller patient præference kan førstelinje behandling gentages med mindre der er nyttilkommet deletion 17p eller TP 53 mutation.
23. Ved senere linje behandling og/eller deletion 17p-/TP53 mutation er behandlingen
 - Ibrutinib 420 mg x 1 p.o. kontinuerligt, eller
 - Venetoclax 400 mg x 1 p.o. (20 mg uge 1, 50 mg uge 2, 100 mg uge 3, 200 mg uge 4 og 400 mg uge 5) + Rituximab 375 mg/m² i.v dag 1 1. serie, Serie 2-6: 500 mg/m² dag 1. Behandlingsvarighed 2 år.

Immunglobulin substitution

24. Patienter med >1 antibiotikakrævende infektion indenfor 3 måneder og IgG under 6 mmol/l behandles med:

- 0,1 mg mg/kg ugentligt s.c, eller
- I.V.: 0,5 g/kg i.v. i tre dage (loading), efterfulgt af 0,2-0,4 g/kg i.v. hver 3-4 uge (D)

Vaccinationer og antibiotika

25. Antibiotikabehandling bør ikke automatisk iværksættes. Ved gentagne infektioner fra samme fokus kan for urinvejsinfektioner overvejes lavdosis Sulfamethoxazol med trimethoprim 1x1 daglig eller 1 x 3 ugentligt. For patienter kendt med bronkieektasier og gentagne lungeinfektioner kan azithromycin 250 mg x 3 ugentligt overvejes (C)
26. Ved indikation for empirisk antibiotika henvises til lokale guidelines, det kan overvejes, at tillægge gentamycin til piperacillin/tazobactam ved iv behandling, og at tillægge linezolid til amoxicillin/clavulansyre + ciprofloxacin ved po. behandling (C).
27. Årlig influenza vaccination bør tilbydes (B)
28. Pneumokokvaccination med 13-valent vaccine fulgt af 23- valent 8 uger senere kan tilbydes, hvis antistofniveauet er lavt (B).
29. Levende svækket vaccine må aldrig anvendes. Vaccination institueres normalt ikke under pågående immunsuppressiv behandling, idet antistofsvaret i denne situation er yderligere hæmmet (B).

2. Introduktion

CLL er den almindeligste leukæmi i den vestlige hemisfære, hvor diagnosen udgør ca. 30 % af samtlige leukæmier. Incidensen for CLL i DK er ca. 6-7/100.000/år. I den danske hæmatologiske fællesdatabase registreres ca. 400 nye tilfælde/år af CLL. Medianalderen ved diagnose er godt 70 år. Mand/kvinde ratio er ca. 2/1 (1). Førstegrads slægtninge til patienter med B-CLL har ca. 7 gange forøget risiko for B-CLL, dobbelt risiko for HL og ca. 1,5 gange øget risiko for NHL (2). Hos ca. 14 % af slægtninge til patienter med B-CLL kan monoklonal lymfocytpopulation med karakteristisk immunfænotype påvises (3). Der er bedring i overlevelsen for patienter diagnosticeret med CLL over de seneste årtier (4).

Incidensen af SLL er cirka 10 % af CLL incidensen.

Prævalensen for MBL er 3-5 % hos raske personer over 60 år.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Patientgruppe

CLL (ICD DC91.1) og SLL (ICD DC83.0)

CLL/SLL er en kronisk uhelbredelig kræftsygdom. Formålet med behandlingen er at opnå bedring i patientens symptomer og tilstræbe længst mulig overlevelse med acceptable bivirkninger. Denne retningslinje gælder alle aspekter af kronisk lymfatisk leukæmi.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

3. Grundlag

Udredning og diagnostiske kriterier

Anamnese

1. Ved anamneseoptagelse i forbindelse med diagnose bør der lægges særlig vægt på familieoplysninger (tilfælde af lymfoproliferativ sygdom) samt ko-morbiditet (evt. som CIRS-score) og performance status score (ECOG). Evt. tidligere leukocytværdier registreres (B).
2. Ved anamneseoptagelse i forbindelse med diagnose og ved opfølgning bør der lægges vægt på: infektionsanamnese, almensymptomer i form af væggtab, nattesved, feber (uforklaret), træthed, tryksymptomer (bulk), anæmisymptomer, blødninger, samt evt. autoimmune manifestationer (B).

Objektiv undersøgelse

3. Ved såvel diagnose som opfølgning bør der foretages objektiv undersøgelse med særlig vægt på inspektion af fauces, og palpation af alle lymfeknudere regioner. Lymfeknuder angives med 2-dimensionel størrelse for største glandel i hver region. Lever og milt udpalperes/udperkuterer med angivelse af cm under kurvatur. Evt. fund af ko-morbiditet noteres (B).

Biokemiske undersøgelser

4. Biokemiske undersøgelser skal følge tabel 1 (B)

Radiologiske undersøgelser

5. Klassisk diagnostik, stadietinddeling, behandling og follow-up af CLL kræver ingen radiologiske undersøgelser (B)
6. CT-scanning af hals, thorax og abdomen bør anvendes, hvis der er symptomgivende sygdom med mistanke om bulk. Hvis bulky sygdom rescannes for bedømmelse af behandlingsrespons (B).
7. PET-CT scanning kan give supplerende information ved mistanke om Richters transformation bl.a. om relevant biopsisted (B).

Radiologiske undersøgelser

8. Diagnose af CLL kan stilles ud fra følgende kriterier:

- **CLL:** persisterende (> 3 mdr.) lymfocytose i perifert blod > 5 mia. monoklonale B-celler/l, med klassisk morfologi på udstrygningspræparat samt CD5/CD19/CD23/CD20 'dim' positiv immunfænotype ved flowcytometri
- **SLL:** Klassisk morfologi og immunfænotype i lymfeknudebiopsi, uden ledsagende lymfocytose (<5 mia./l.)
- **MBL:** Klon <5 mia. monoklonale B-celler/l i det perifere blod uden ledsagende CLL eller SLL diagnostiske kriterier, uden symptomatisk sygdom. Inddeles i CLL-lignende med fænotype som CLL, atypisk CLL lignende med CD20 bright og/eller CD23 negativ samt non-CLL med CD5 negativ lignende billedet ved marginalzonelymfom. Der er næsten altid knoglemarvsinfiltration. Den CLL lignende inddeles i LC(Low Count)-MBL med <500/ml og HC(High Count)-MBL med > 500/ml. Sidstnævnte har en årlig risiko på progression til CLL på ca. 1.1 % (5).

9. CLL diagnosen kan stilles alene på blodprøver med flowcytometri og vurdering af udstrygningspræparat af perifert blod (B).

10. Lymfeknudebiopsi er kun indiceret til diagnostik af SLL uden lymfocytose, eller ved mistanke om Richters transformation (B).

11. Knoglemarvsundersøgelse er ikke nødvendig på diagnosetidspunktet, men er indiceret ved

- Udredning af uforklaret anæmi, trombocytopeni eller neutropeni.
- Før start på behandling for CLL med mistænkt knoglemarvsfortrængning.
- Hvis man ønsker at dokumentere komplet respons (B).

12. Både knoglemarvsbiopsi, lymfeknudebiopsi og billeddiagnostik kan være inkluderet ved differentialdiagnostisk tvivl i forhold til anden lymfomdiagnose (B).

Stadieinddeling

13. Binet- eller Rai stadieinddeling skal anvendes til stadieinddeling (B).

Litteratur og evidensgennemgang

Der findes to almindeligt anvendte enkle systemer, begge baseret på palpationsfundene ved objektiv undersøgelse, hæmoglobinkoncentration og trombocytantal. Traditionelt har Binet stadier været anvendt i Europa og anbefales som standard i Danmark.

Binet stadieinddeling:

- A: Lymfadenopati og/eller splenomegali og/eller hepatomegali i 0 - 2 regioner^a.
- B: Lymfadenopati og/eller splenomegali og/eller hepatomegali i 3 - 5 regioner^a
- C: Anæmi^b (hgb <100 g/l svarende til ca.6,2 mmol/l) og/eller trombocytopeni^b (<100 mia./l).

Rai stadieinddeling:

- 0 Ingen af nedenstående
- I Lymfadenopati.
- II Splenomegali og/eller hepatomegali.
- III Anæmi^b (hgb <6,2 mmol/l).
- IV Trombocytopeni^b (<100 mia./l).

^a Der regnes med 5 regioner: Hoved-hals inklusive Waldeyers ring, aksiller (bilateral involvering regnes som 1 region, lysker (bilateral involvering regnes som 1 region), milt og lever.

^b Kun cytopenier med baggrund i marvinsufficiens kan definere klinisk stadium.

De diagnostiske kriterier er internationalt besluttet (5,6) og der findes internationale rekommandationer for stadieinddelingen (7,8,9), hvorfra ovenstående anbefalinger stammer. Anbefalingen af blodprøver er primært begrundet i sund fornuft, samt kravene til indtastning i den nationale kvalitetsdatabase LYFO. Anbefalingen af hepatitis screening begrundes i risikoen for reaktivering af hepatitis (B og C) ved tidligere infektion på baggrund af immunsuppression enten ved CLL eller ved behandlingen af CLL.

	Diagnose	Opfølgning (minimum)	Ved behandlingsbehov/ Under behandling
Rutineblodprøver	Hæmoglobin, EVF, MCV, MCHC; reticulocytter, leucocytter og differentialtælling; trombocytter Folat, cobalamin, jern, transferrin, ferritin og evt. Jernmætning Beta-2-mikroglobulin Creatinin, Na, K, Ca, urat ALAT, LDH, Basiske fosfataser, bilirubin og evt. albumin TSH, T3, T4 Blodglukose	Hæmoglobin, reticulocytter, leucocytter og differentialtælling; trombocytter Creatinin, Na, K, Ca, urat ALAT, LDH, Basiske fosfataser, bilirubin og evt. albumin	Som opfølgning
Hæmolyse	Direkte antiglobulintest haptoglobin. Evt. kuldeagglutinintiter	Som diagnose, hvis nyopstået anæmi	Som ved diagnose, hvis nyopstået anæmi
Trombopeni	RNA-holdige trombocytter Trombocytantistoffer	Som diagnose, hvis nyopstået	Som ved diagnose hvis nyopstået
Immunglobuliner	IgG, IgA, IgM M-komponent		IgG gentages efter antistofbehandling, specielt hvis infektioner
Knoglemarv (KM)	Ikke obligat, men anbefales hvis cytopeni for at ekskludere konkurrerende lidelser samt ved CD23 negativitet eller usikker CLL diagnose		Ja, hvis nytillkommet cytopeni
Flowcytometri	Ja, blod eller KM		
IGHV Mutation	Tages hvis medstemmende for opfølgning. Ved IGHV muteret status hvor der forekommer 3-21 rearrangement, anbefales det at analysere for stereotypi subset #2, som ser ud til, at medføre en forværret prognose svarende til for patienter med IGHV umuteret status.		Obligat før behandling, hvis ikke tidligere undersøgt.
FISH	Ikke obligat, men tages hvis medstemmende for opfølgning		Obligat før behandling, hvis ikke tidligere undersøgt eller tidligere undersøgelse mere end 6 mdr. gammel
TP 53 mutation	Ikke obligat men tages hvis medbestemmende for kontrolforløb		Obligat før behandling, hvis ikke undersøgt indenfor de sidste 6 mdr. med mindre positiv for del(17p) eller kendt

			17p/TP53 mutation
Hepatitis B og C serologi	Serologi kontrolleres, såfremt indikation suppleres med PCR		Serologi gentages før behandling, hvis ikke undersøgt indenfor de sidste 6 mdr., såfremt indikation suppleres med PCR
Pneumocyster og PCR for EBV og CMV			Ved infektioner under og efter behandling i hvert fald indenfor de første 6 mdr.
Radiologiske undersøgelser	Nej, dog CT hvis symptomatisk og mistanke om bulk	Som ved diagnose og PET-CT hvis mistanke om Richters transformation	Som ved diagnose og opfølgning
Minimal residual disease (MRD)			Kun i kliniske forsøg

Prognostiske undersøgelser

14. For alle specialundersøgelser anbefales, at der anvendes laboratorier som har opnået europæisk eller international akkreditering for den givne undersøgelse (f.eks. ERICLL.org). Disse undersøgelser tages ved diagnose hvis medbestemmende for kontrolforløb, obligatorisk før behandlingsstart:

- **Somatiske hypermutationer i immunglobulingenets tunge kæde (IGHV status).**
- **Cytogenetiske forandringer ved Fluorescerende in-situ Hybridisering (FISH). Standardundersøgelse er deletion 13q (del(13q)), deletion 11q (del(11q)), deletion 17p (del(17p)) samt trisomi 12, gentages ved hver behandlingskrævende sygdomsprogression, hvis tidligere del17p er negativ (klonal evolution).**
- **Sekventering for mutationer i TP53 genen, gentages ved hver behandlingskrævende sygdomsprogression, hvis del17p er negativ og hvis tidligere TP53 undersøgelser har været negative (klonal evolution) (B)**
- **MRD. Det forventes, at MRD bliver en del af rutine monitorering af behandling fremover (B).**

Litteratur og evidensgennemgang

Ovenstående anbefalinger stammer fra internationale beslutninger som ligger til grund for tidligere databasestudier og retrospektive kohortestudier (10-13) [2b, 2c]. TP53 mutationer og del (17p) har betydning for behandlingsvalg, IGHV mutationsstatus har betydning for tilrettelæggelse af opfølgningsprogram og kan få betydning for behandlingsvalg.

MRD er endnu ikke fast rutine i den almen kliniske hverdag men forventes, at blive det fremover (47,48).

Indikationer for behandling

15. Behandling af CLL bør ifølge IWCLL guidelines (5) kun iværksættes, når et eller flere af følgende tegn på aktiv sygdom foreligger:

- Progressivt knoglemarvssvigt i form af ikke-immunbetinget anæmi eller ikke-immunbetinget trombocytopeni.
- Massiv eller progressiv lymfeknudesvulst.
- Massiv eller progressiv splenomegali.
- Progressiv lymfocytose (lymfocytfordoblingstid under 6 måneder), gældende fra lymfocytter er over 30 mia/l.
- B-symptomer i form af vægttab (>10 %) i løbet af 6 måneder, feber af ukendt årsag i mere end 2 uger, nattesved (så sengetøj eller nattøj må skiftes) eller udtalt træthed (så dagligdagsfunktion påvirkes).
- Stigning i lymfocytter med mere end 50% over 2 mdr. hvis anden årsag kan udelukkes. Gældende fra lymfocytter er over 30 mia/l.
- Steroidresistente autoimmune cytopenier.

Litteratur og evidensgennemgang

Ovenstående er begrundet i manglende overlevelsesgevinst ved tidligere behandling og er beskrevet i lwCLL guidelines (5) [2b, 2c].

Førstelinjebehandling

16. Førstelinjebehandling for patienter uden deletion17p/TP53 mutation med hypermutation i IGHV egnede til standarddosis behandling og under 65 år og EGFR> 70 er R-FC x 6.

- R-FC givet p.o.
 - Inf. Rituximab 375 mg/m² i.v dag 1 1.serie, Serie 2-6: 500 mg/m² (gives inden kemoterapi)
 - Tbl. Fludarabin 40 mg/m² dag 1-3
 - Tbl. Cyclofosfamid 250 mg/m² dag 1-3
- R-FC givet i.v.

- **Inf. Rituximab 375 mg/m² i.v dag 1 1. serie, Serie 2-6: 500 mg/m² (gives inden kemoterapi)**
- **Inf. Fludarabin 25 mg/ m² i.v. dag 1-3**
- **Inf. Cyclofosamid 250 mg/ m² i.v. dag 1-3 (A)**

Litteratur og evidensgennemgang

Flere store fase 3 randomiserede, ublindede studier har vist en bedring både i PFS men også i OS, når ubehandlet yngre patienter i god performance behandles med RFC (14-16) [1b].

Behandlingsstrategi afhænger af både patientspecifikke faktorer, sygdomskaraktistika og behandlingsmuligheder.

Patientspecifikke faktorer: performance status (ECOG), ko-morbiditet (CIRS), alder, patientpræferencer.

På baggrund heraf kan patienten vurderes at tilhøre en af flg. 2 grupper:

1. *Egnet til standard behandling*: Vejledende: ECOG 0-1, CIRS \leq 6
2. *Egnet til reduceret behandling* (mindre toksisk behandling). Vejledende: ECOG \geq 1, CIRS >6

Sygdomskaraktistika: Tumorbyrde inkl. stadium, risikoprofil i henhold til FISH, mutationsstatus og andre prognostika

For patienter med IGHV muteret status men stereotypi subset #2, bør det overvejes om de skal behandles som patienter med IGHV umuteret status.

17. Førstelinjebehandling for patienter uden deletion 17p/TP53 mutation med hypermutation i IGHV egnede til standardbehandling men > 65 år eller patienter <65 år egnede til reduceret behandling (CIRS < 6 og/eller EGFR < 70) er Rituximab-Bendamustin x 6.

- **Bendamustin 90 mg/m² dag 1 og 2, Rituximab 375 mg/m² første cyklus derefter 500 mg/m² (A)**

Litteratur og evidensgennemgang

I det tyske CLL10 studie var der en bedre PFS (55 mdr. vs. 41 mdr.) med RFC vs. R-Bendamustin, men der sås langt flere alvorlige neutropenier og infektioner, især hos patienter over 65 år (16) [1b].

18. Førstelinjebehandling for patienter uden deletion 17p-/TP53 mutation med hypermutation i IGHV men ikke egnede for standardbehandling (CIRS >6), men egnede til reduceret behandling er Chlorambucil + CD20 monoklonalt antistof x 6 givet som:

- **Chlorambucil 0,5 mg/kg dag 1+15 hver cyklus plus Obinutuzumab 100 mg dag 1 og 900 mg dag 2, 1000 mg dag 8 + 15, herefter Obinutuzumab 1000 mg dag 1 i de efterfølgende 5 cykler. En cyklus er 28 dage, i alt 6 cykler. Eller**
- **Chlorambucil 0,5 mg/kg dag 1+15 plus Rituximab 375mg/m² i 1. cyklus, derefter Rituximab 500 mg/m² i de efterfølgende 5 cykler. En cyklus er 28 dage, i alt 6 cykler. (A)**

Litteratur og evidensgennemgang

For patienter med CIRS score 7 eller mere har CLL-11 studiet vist såvel forlænget PFS som OS, når Chlorambucil gives med tillæg af enten Rituximab eller Obinutuzumab i forhold til Chlorambucil alene. PFS er betydeligt længere med Obinutuzumab, mediant 28 mdr. medens PFS med Rituximab er ca. 15. mdr (17,18) [1b]. Complement studiet har vist at tillæg af Ofatumumab til Chlorambucil giver forlænget PFS (19) [1b]. PFS er noget kortere end med Chlorambucil plus Obinutuzumab, men om dette er en signifikant forskel vides ikke, da der ikke er lavet direkte sammenlignelige studier. Uden at der foreligger randomiserede data mellem Rituximab og Ofatumumab antyder Complement studiet længere PFS med Ofatumumab end med Rituximab, men om forskellen er betinget af en betydeligt højere dosis Chlorambucil i dobbelt så lang tid i Complement studiet i forhold til CLL-11 studiet eller af forskelle mellem de 2 anti-CD20 antistoffer er uvist. Man skal være opmærksom på, at Ofatumumab er afregisteret i 2019 men kan søges på for enkelte patienter.

Der er forskel på såvel virkningsmekanisme som toksicitetsprofil for de tre antistoffer. Obinutuzumab er et type II antistof med primær effekt i form af direkte celledød og ADCC effekt, medens både Ofatumumab og Rituximab er type I antistoffer med primært komplement medieret effekt. På baggrund af ovenstående ræsonnement om de to randomiserede studier (CLL11 og Complement) anbefales som førstevalg Chlorambucil plus Obinutuzumab, og ligestilling mellem Chlorambucil plus Ofatumumab eller plus Rituximab. Men valget af Obinutuzumab og Chlorambucil kan ikke anses for obligat på nuværende tidspunkt og kan derfor vælges et af de to øvrige alternativer som præference.

19. Første linjebehandling for patienter som er umuteret i IGHV og uden deletion 17p/TP53 mutation er ibrutinib eller Venetoclax + rituximab første valg og gives som:

- **Ibrutinib 420 mg x 1 p.o. kontinuerligt eller**
- **Venetoclax 400 mg x 1 p.o. plus fra uge 6, i 6 serier af 28 dage, rituximab 375 mg/m² i.v. på dag 1 i serie 1, 500 mg/m² på dag 1 i serie 2-6 (24). Venetoclax øges ugentlig fra 20 mg til 400 mg grundet risikoen for Tumor lysesyndrom (TLS). Der tages blodprøver herfor til tiden 0 og 24 timer efter dosisændring. Følger man Venetoclax ramp-up plan har man kun set sjældent biokemisk TLS og ingen klinisk TLS. Således er der ikke behov for time 6 TLS**

- **monitorering, men ved intermediær/høj-risiko TLS bør tages Time 24 TLS, således behandlingen pauseres indtil TLS er overstået. I CLL14 studiet hvor man gav Obinutuzumab forud for Venetoclax var der ingen TLS (hverken klinisk eller biokemisk) ifm. Venetoclax ramp-up, og kan kan overveje, at starte med at give antistof ved betydende risiko for TLS. Rituximab kan erstattes af obinutuzumab 100 mg dag 1 og 900 mg dag 2, 1000 mg dag 8 + 15, herefter obinutuzumab 1000 mg dag 1 i de efterfølgende 5 cykler. Ved brug af obinutuzumab startes optitrering af venetoclax fra d. 22. En cyklus er 28 dage, i alt 6 serier. Behandlingsvarighed i alt 1 år eller**
- **Kemoimmunterapi svarende til de muterede patienter – se anbefaling 16-18.**

20. Valg af behandling afhænger af patientpræference. Man kan overveje, at måle MRD ved behandlingsstart og slut.

Litteratur og evidensgennemgang

Der foreligger tre studier som sammenligner ibrutinib førstelinje behandling med hhv. R-FC, R-bendamustin og obinutuzumab-chlorambucil, tillige et studie af obinutuzumab-venetoclax førstelinje behandling med obinutuzumab-chlorambucil som sammenligning (21,22,45). Den største signifikante forskel i PFS så hos ibrutinib behandlet patienter med umuteret CLL ligegyldigt hvilken immunterapi de havde modtaget. I CLL14 studiet var det også især patienter med umuteret CLL som havde en signifikant forskel i PFS. Behandlingslængden i CLL14 var 1 år.

21. Førstelinjebehandling for patienter med deletion17p/TP53 mutation er Ibrutinib eller Venetoclax + rituximab. Ved kontraindikation til ibrutinib og venetoclax + rituximab kan idelalisib + Rituximab overvejes (A). Behandlingen gives som:

- **Ibrutinib 420 mg x 1 p.o. kontinuerligt eller**
- **Venetoclax 400 mg x 1 p.o. plus fra uge 6, i 6 serier af 28 dage, rituximab 375 mg/m² i.v. på dag 1 i serie 1, 500 mg/m² på dag 1 i serie 2-6 (24). Venetoclax øges ugentlig fra 20 mg til 400 mg grundet risikoen for Tumor lyse syndrom. Der tages blodprøver herfor til tiden 0 og 24 timer efter dosis ændring. Følger man Venetoclax ramp-up plan har man kun set sjælden biokemisk TLS og ingen klinisk TLS. Således er der ikke behov for time 6 TLS monitorering, men ved intermediær/høj-risiko TLS bør tages Time 24 TLS, således behandlingen pauseres indtil TLS er overstået. I CLL14 studiet hvor man gav Obinutuzumab forud for Venetoclax var der ingen TLS (hverken klinisk eller biokemisk) ifm. Venetoclax ramp-up, og kan kan overveje, at starte med at give antistof ved betydende risiko for TLS. Rituximab kan erstattes af**

obimutuxumab 100 mg dag 1 og 900 mg dag 2, 1000 mg dag 8 + 15, herefter obinutuzumab 1000 mg dag 1 i de efterfølgende 5 cykler. Ved brug af obinutuzumab startes optitrering af venetoclax fra d. 22. En cyklus er 28 dage, i alt 6 serier. Behandlingsvarighed i alt 1 år.

Litteratur og evidensgennemgang

Patienter med deletion 17p/TP53 mutation responderer dårligt på kemo-immunterapi. Farooqui et al viste i et fase 2 studie, at en overvejende del af patienter responderer på ibrutinib behandling (20) [1b]. Det er senere blevet bekræftet i randomiserede, ublindede fase 3 studier med en klart længere PFS både over for chlorambucil og over for Bendamustin samt med klart længere PFS og OS overfor R-FC (21,22,29) [1b].

BCR inhibitoren Ibrutinib er at foretrække på baggrund af betydende autoimmune komplikationer som colitis, pneumonitis m.v. ved brug af Idelalisib. Venetoclax er formentligt ligeværdigt med Ibrutinib. For patienter, hvor der er kontraindikation mod Ibrutinib frem for alt p.g.a. hjertesygdom og med behov for antikoagulation med Warfarin kan Venetoclax anvendes. Hvis begge præparater er kontraindicerede kan Idelalisib plus Rituximab overvejes. Pneumocysteprofylakse bør institueres ved denne behandling ligesom der skal være skærpet fokus på evt. CMV-reakivering. For patienter, som er kandidater til mini-allogen KMT iværksættes donorsøgning ved behandlingsstart med henblik på transplantation i god PR eller CR. For patienter som ikke er kandidater for allogen mini-KMT gives behandlingen indtil sygdomsprogression.

Senere linjebehandling

22. Senere linjebehandling uden deletion 17p-/TP53 mutation. Generelt anbefales det ikke, at gentage kemoimmunterapi selv ved lang remissionsvarighed. Dette grundet studier som viser en overlevelsesgevinst ved brug af targeteret behandling. Hvis der skulle være kontraindikationer for targeteret behandling eller patient præference kan førstelinje behandling gentages med mindre der er nyttilkommet deletion 17p eller TP 53 mutation.

23. Ved senere linje behandling og/eller deletion 17p-/TP53 mutation er behandlingen

- Ibrutinib 420 mg x 1 p.o. kontinuerligt, eller
- Venetoclax 400 mg x 1 p.o. (20 mg uge 1, 50 mg uge 2, 100 mg uge 3, 200 mg uge 4 og 400 mg uge 5) + Rituximab 375 mg/m² i.v dag 1 1. serie, Serie 2-6: 500 mg/m² dag 1. Behandlingsvarighed 2 år.

Litteratur og evidensgennemgang

Ibrutinib vs ofatumumab for RR CLL, fase 3, ublindet, randomiseret, OS og PFS gevinst (26) [1b].

BR + Ibrutinib vs BR for RR CLL, fase 3, blindet, placebo-kontrolleret, randomiseret, PFS gevinst, trend for OS gevinst (25) [1b].

Idelalisib + rituximab vs rituximab for RR CLL, fase 3, blindet, placebo-kontrolleret, randomiseret, OS og PFS gevinst, betydende toxicitet og tegn til kortere remissionsvarighed har begrænset brug (27) [1b].

R-FC vs FC for RR CLL, fase 3, ublindet, randomiseret, PFS gevinst, ingen OS gevinst (28) [1b].

Ibrutinib monoterapi, RR CLL (del af studie), fase 2, ublindet, single arm, effekt for denne patient population, håndterbar toxicitet (20) [1b].

Ven-R vs R-Benda, fase 3, ublindet, randomiseret, OS og PFS gevinst, dog forskel i behandlingstid (24) [2c].

Murano studiet har vist en bedre PFS og OS ved behandling med 2 års Venetoclax + rituximab vs. R-bendamustin. Derudover var der flere der opnåede MRD (51)[1a].

R-FC som relapsbehandling, OS i forhold til tid siden førstelinjebehandling, retrospektivt studie (23) [2c].

En række andre studier har testet forskellige vedligeholdelsesregimer og kombinationsbehandlinger, som primært grundet toxicitet ikke findes anbefalelsesværdige, disse studier fremgår af referencelisten, men er ikke nøjere gennemgået her (30-41).

Immunglobulin substitution

24. Patienter med >1 antibiotikakrævende infektion indenfor 3 måneder og IgG under 6 mmol/l behandles med:

- **0,1 mg mg/kg ugentligt s.c, eller**
- **I.V.: 0,5 g/kg i.v. i tre dage (loading), efterfulgt af 0,2-0,4 g/kg i.v. hver 3-4 uge (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

IgG under 6 g/l er ikke i sig selv behandlingsindikation. Patienter med nedsatte IgG niveauer og tegn på humoral immundefekt (recidiverende luftvejsinfektioner, gentagne antibiotikakure eller gentagne indlæggelse med feber af ukendt årsag/fokus) kan imidlertid have gavn af immunglobulin substitutionsterapi (42,49). For patienter med hypogammaglobulinæmi og to antibiotikakrævende infektioner uden kendt fokus indenfor 3 måneder kan overvejes at give behandlingen i 6-12 måneder, og hold herefter pause. Ofte kan der holdes pause i sommerhalvåret. Ved recidiv af infektionerne kan der være indikation for livslang behandling.

Vaccinationer og antibiotika

25. Antibiotikabehandling bør ikke automatisk iværksættes. Ved gentagne infektioner fra samme fokus kan for urinvejsinfektioner overvejes lavdosis Sulfamethoxazol med trimethoprim 1x1 daglig eller 1 x 3 ugentligt. For patienter kendt med bronkiektasier og gentagne lungeinfektioner kan azithromycin 250 mg x 3 ugentligt overvejes (C)

26. Ved indikation for empirisk antibiotika henvises til lokale guidelines, det kan overvejes, at tillægge gentamycin til piperacillin/tazobactam ved iv behandling, og at tillægge linezolid til amoxicillin/clavulansyre + ciprofloxacin ved po. behandling (C).
27. Årlig influenza vaccination bør tilbydes (B)
28. Pneumokokvaccination med 13-valent vaccine fulgt af 23- valent 8 uger senere kan tilbydes, hvis antistofniveauet er lavt (B).
29. Levende svækket vaccine må aldrig anvendes. Vaccination institueres normalt ikke under pågående immunsuppressiv behandling, idet antistofsvaret i denne situation er yderligere hæmmet (B).

Litteratur og evidensgennemgang

Internationalt anbefales ikke generel brug af antibiotisk behandling, bedst dokumenteret er anvendelse af quinoloner (43) [3a]. Ved gentagne infektioner fra samme fokus kan for urinvejsinfektioner overvejes lavdosis Sulfamethoxazol med trimethoprim. For patienter kendt med bronkieektasier og gentagne lungeinfektioner kan azithromycin overvejes (44) [3a].

I en dansk undersøgelse fra Andersen et al af danske CLL patienter over en 8 årig periode, fandtes der lige antal af gram positive og gram negative bakterier. Der udover fandtes et stort antal af pseudomonas aeruginosa positive bakterier. Der er derfor vigtigt at man ved den empiriske antibiotika behandling tager højde for dette (46).

Der er ikke international konsensus angående rutine vaccination af CLL. Sygdommen er karakteriseret af hæmmet antigenpræsentation og nedsat antistofdannelse i forhold til responset hos raske. Ofte anvendes dog pneumokok- og årlig influenzavaccination (50).

Patientværdier og – præferencer

Da der primært er vurderet effekt på PFS og OS, er der ikke vurderet behov for vurdering af patienternes præferencer.

Rationale

Der er fundet OS og PFS gevinst for de anførte behandlinger. Der er forskel i bivirkningsprofil og behandlingsvarighed mellem de anførte behandlinger, hvilket må tages med i overvejelserne i forhold til behandlingsvalg, men der er ikke på denne baggrund mulighed for yderligere generelle præferencer.

Bemærkninger og overvejelser

Der bør tages hensyn til de 5 ugers ramp up med hyppige (x3/uge) blodprøver og klinisk opfølgning ved opstart af venetoclax, hvilket både har betydning for patients og afdelings planlægning. Der bør tages hensyn til de forskellige bivirkningsprofiler af mulige behandlinger, både hvad angår kardielle, blødnings, tumorlyse og infektions bivirkninger.

Det skal indskræpes at TP53 mutationer og del(17p) bør testes forud for hver ny behandlingslinje.

4. Referencer

1. de Nully Brown P, El-Galaly T, Jørgensen J, Dessau-Arp A, Christensen JH, Poulsen CB, Josefsson P, Pedersen M, Starklint J. Årsrapport for Den landsdækkende LYFO Database og Dansk Kronisk Lymfatisk Leukæmi Database 2017.
2. Goldin LR, Pfeiffer RM, Li X, Hemminki K. Familial risk of lymphoproliferative tumors in families of patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the Swedish Family-Cancer Database. *Blood* 2004;104(6):1850-4.
3. Ng D, Marti GE, Fontaine L, Toro JR, Caporaso N, Goldin LR. High-density mapping and follow-up studies on chromosomal regions 1, 3, 6, 12, 13 and 17 in 28 families with chronic lymphocytic leukaemia. *BJH* 2006; 133 59-61.
4. da Cunha-Bang C, Simonsen J, Rostgaard K, Geisler C, Hjalgrim H, Niemann CU. Improved survival for patients diagnosed with chronic lymphocytic leukemia in the era of chemo-immunotherapy: a Danish population-based study of 10455 patients. *Blood cancer journal* 2016;6(11):e499.
5. 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.
6. Swerflow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Arber DA, Hasserjian RP, Le Beau MM, Orazi A, Siebert R. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues 2017.
7. Rai JL, Sawitsky A, Cronkite EP et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975; 46: 219-234.
8. Binet JL, Auquier A, Dighiero G et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48: 198-206.
9. Bahlo et al. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual data. *Lancet oncol* 2016; 17 (6): 779-790.
10. 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.
11. 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.
12. Döhner 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.
13. Malcikova J, Tausch E, Rossi D, Sutton LA, Soussi T, Zenz T, et al. ERIC recommendations for TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia-update on methodological approaches and results interpretation. *Leukemia* 2018; 32(5): 1070-80.
14. Hallek M, Fisher 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.

15. 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.
16. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(7): 928-42.
17. 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.
18. Goede V, Fischer K, Bosch F, Follows G, Frederiksen H, Cuneo A, et al. Updated Survival Analysis from the CLL11 Study: Obinutuzumab Versus Rituximab in Chemoimmunotherapy-Treated Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood* 2015; 126(23): 1733-.
19. 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.
20. 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. *Lancet Oncol* 2015; 16(2): 169-76.
21. 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.
22. 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. *Lancet Oncol* 2019; 20(1): 43-56.
23. Fornecker LM, Aurran-Schleinitz T, Michallet AS, Cazin B, Guieze R, Dilhuydy MS, et al. Salvage outcomes in patients with first relapse after fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for chronic lymphocytic leukemia: the French intergroup experience. *Am J Hematol* 2015; 90(6): 511-4.
24. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378(12): 1107-20.
25. 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. *Lancet Oncol* 2016; 17(2): 200-11.
26. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371(3): 213-23.
27. 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: 997-1007.
28. 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.
29. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, Hanson CA, O'Brien S, Barrientos J, Jelinek DF, Braggio E, Leis JF, Zhang CC, Coutre SE, Barr PM, Cashen AF, Mato AR, Singh AK, Mullane MP, Little RF, Erbo H, Stone RM, Litzow M, Tallman M. *N Engl J Med* 2019; 381: 432-443.
 30. Lepretre S, Aurrant T, Mahe B, Cazin B, Tournilhac O, Maisonneuve H, et al. Excess mortality after treatment with fludarabine and cyclophosphamide in combination with alemtuzumab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia in a randomized phase 3 trial. *Blood* 2012; 119(22): 5104-10.
 31. Knauf WU, Lissitchkov T, Aldaoud A, Liberati AM, Loscertales J, Herbrecht R, et al. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial. *Br J Haematol* 2012; 159(1): 67-77.
 32. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, Davids MS, Choi M, Cheson BD, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(1): 65-75.
 33. Chanan-Khan AA, Zaritsky A, Egyed M, Vokurka S, Semochkin S, Schuh A, et al. Lenalidomide maintenance therapy in previously treated chronic lymphocytic leukaemia (CONTINUUM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Haematology* 2017; 4(11): e534-e43.
 34. Hansson L, Askild A, Diels J, Eketorp-Sylvan S, Repits J, Soltoff F, et al. Ibrutinib versus previous standard of care: an adjusted comparison in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia. *Ann Hematol* 2017; 96(10): 1681-91.
 35. Fink AM, Bahlo J, Robrecht S, Al-Sawaf O, Aldaoud A, Hebart H, et al. Lenalidomide maintenance after first-line therapy for high-risk chronic lymphocytic leukaemia (CLLM1): final results from a randomised, double-blind, phase 3 study. *The Lancet Haematology* 2017; 4(10): e475-e86.
 36. Munir T, Howard DR, McParland L, Pocock C, Rawstron AC, Hockaday A, et al. Results of the randomized phase IIB ADMIRE trial of FCR with or without mitoxantrone in previously untreated CLL. *Leukemia* 2017; 31(10): 2085-93.
 37. Chanan-Khan A, Egyed M, Robak T, Martinelli de Oliveira FA, Echeveste MA, Dolan S, et al. Randomized phase 3 study of lenalidomide versus chlorambucil as first-line therapy for older patients with chronic lymphocytic leukemia (the ORIGIN trial). *Leukemia* 2017; 31(5): 1240-3.
 38. Jones JA, Robak T, Brown JR, Awan FT, Badoux X, Coutre S, et al. Efficacy and safety of idelalisib in combination with ofatumumab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia: an open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Haematology* 2017; 4(3): e114-e26.
 39. 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. *Lancet Oncol* 2017; 18(3): 297-311.
 40. Osterborg A, Udvardy M, Zaritsky A, Andersson PO, Grosicki S, Mazur G, et al. Phase III, randomized study of ofatumumab versus physicians' choice of therapy and standard versus extended-length ofatumumab in patients with bulky fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2016; 57(9): 2037-46.
 41. Greil R, Obrtlíkova P, Smolej L, Kozak T, Steurer M, Andel J, et al. Rituximab maintenance versus observation alone in patients with chronic lymphocytic leukaemia who respond to first-line or second-line

- rituximab-containing chemoimmunotherapy: final results of the AGMT CLL-8a Maintenance randomised trial. *The Lancet Haematology* 2016; 3(7): e317-29.
42. Hamblin A. D. and Hamblin T. J.: The immunodeficiency of chronic lymphocytic leukaemia. *British Medical Bulletin* (2008) 87: 49–62.
 43. Infectious diseases working party: Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematological malignancies and solid tumors. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party. *Ann Hematol* 2013 Apr; 92(4): 433–442.
 44. Haworth CS, Bilton D, Elborn JS. Long-term macrolide maintenance therapy in non-CF bronchiectasis: evidence and questions. *Respir Med* 2014 ; 108: 1397-408.
 45. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, Robrecht S, Warburton S, Humphrey K, Samoylova O, Liberati AM, Pinilla-Ibarz J, Opat S, Sivcheva L, Le Dû K, Fogliatto LM, Niemann CU, Weinkove R, Robinson S, Kipps TJ, Boettcher S, Tausch E, Humerickhouse R, Eichhorst B, Wendtner CM, Langerak AW, Kreuzer KA, Ritgen M, Goede V, Stilgenbauer S, Mobasher M, Hallek M: Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med* 2019 Jun 6;380(23): 2225-2236. doi: 10.1056/NEJMoa1815281. Epub 2019 Jun 4.
 46. Andersen MA, Moser CE, Lundgren CE and Niemann CU. Epidemiology of bloodstream infections in patients with chronic lymphocytic leukemia: a longitudinal nation-wide cohort study. *Leukemia* 2019; 33(3): 662-670.
 47. 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* 2015; 30: 929-36.
 48. Rawstron AC, Böttcher 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: 142.
 49. Raanani P, Gafter-Gvii A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovic L, Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: systematic review and meta-analysis. *Leuk lymphoma* 2009; 50(5): 764-72.
 50. Tadmor T, Welslau M, Hus I. A review of the infection pathogenesis and prophylaxis recommendations in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Hematol* 2018; 11(1): 57-70.
 51. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B et al. Fixed duration of Venetoclax-Rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia eradicates minimal residual disease and prolongs survival: Post-treatment follow-up of the Murano Phase III study. *J Clin Oncol* 2019; 37:269-277.

5. Metode

Litteratursøgning

Der er benyttet søgning og udvælgelse af relevante studier fra RADS rapporten for CLL dækkende perioden til og med 2015.

Litteraturgennemgang

Litteratur er gennemgået dels af RADS udvalg svt. 2016 RADS anbefalinger, dels af RSP, IC og CUN for perioden for 2016 og frem. Der er lagt vægt på randomiserede studier med betydning for behandlingsvalg. Der er hentet inspiration fra europæiske og amerikanske guidelines. Se søgestrategi i bilag 1.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er formuleret af den danske nationale CLL gruppe, opdateret til nuværende guidelines af RSP, IC og CUN, tiltrådt i nuværende form af den danske nationale CLL gruppe. Der er ud fra den angivne evidens vurderet fordele og ulemper ved de forskellige behandlinger.

Interessentinvolvering

Patientrepræsentanter og 2016 RADS udvalget har været involveret i udarbejdelsen af guidelines, der efterfølgende er opdateret af den danske nationale CLL gruppe uden andres inddragelse.

Høring og godkendelse

Den kliniske retningslinje har været forelagt den nationale CLL gruppe, hvor alle danske hæmatologiske afdelinger er repræsenteret.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen anbefalinger i denne retningslinje syntes at udløse betydelig merudgift.

Forfattere

- Robert Schou Pedersen, Hæmatologi: intern medicin, overlæge Regionshospitalet Holstebro.
Ingen interessekonflikter.
- Carsten Utoft Niemann, Hæmatologi: intern medicin, overlæge, Rigshospitalet
Interessekonflikter: Forskningsstøtte fra Novo Nordisk Foundation NNF16OC0019302 consultancy fees, rejselegater og/eller forskningsstøtte fra Abbvie, Gilead, Janssen, Roche, CSL Behring, Acerta, Genmab, Sunesis og Astra Zeneca
- Ilse Christiansen, Hæmatologi: intern medicin, overlæge Aalborg Universitetshospital.
Ingen Interessekonflikter.

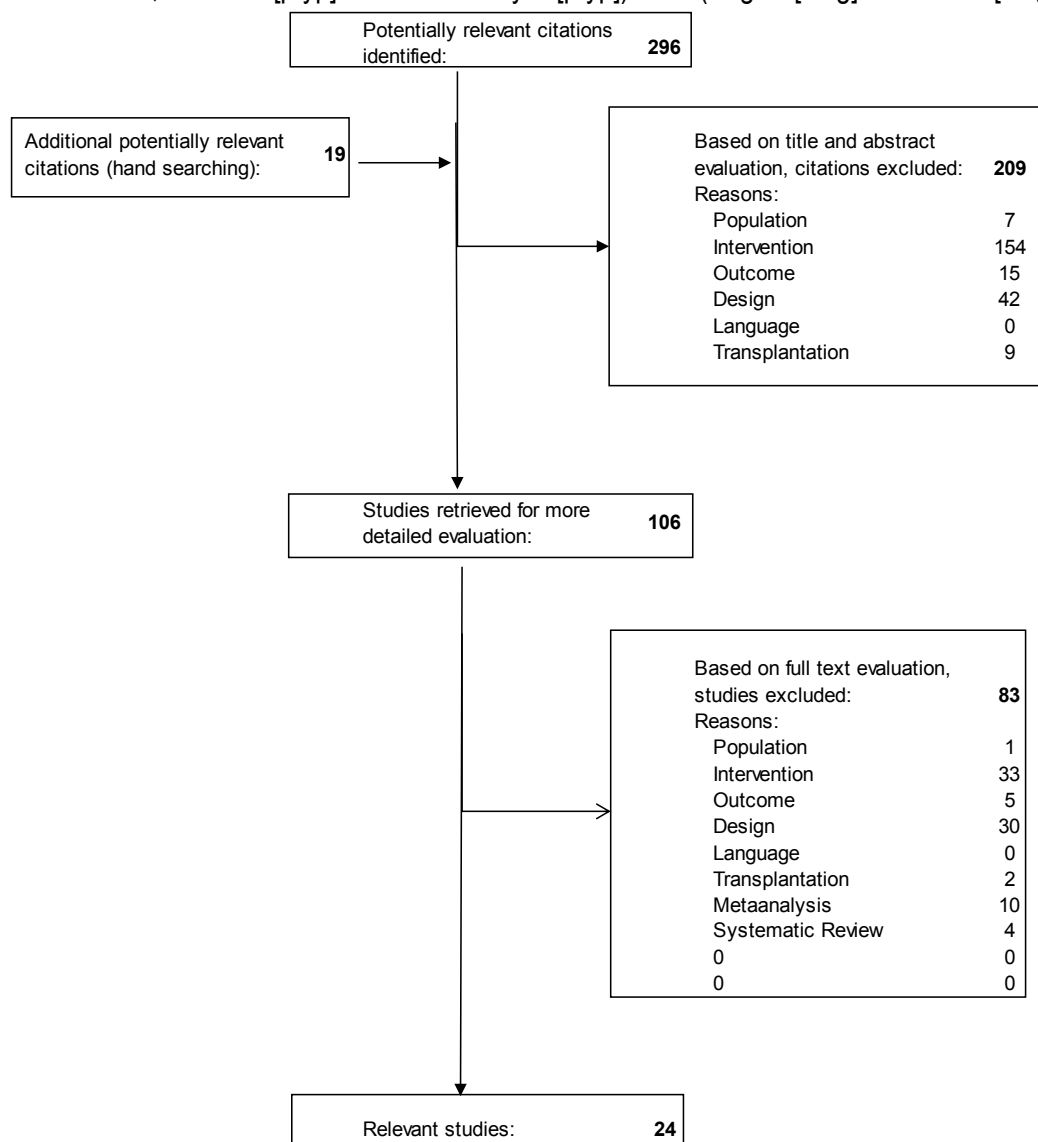
6. Monitorering

Da behandling af Kronisk lymfatisk leukæmi afhænger af mutationsstatus og/eller del 17p/TP53 vil vi monitorerer målingen af disse parametre før hver behandlingslinje. Dette kan gøres via udtræk fra den Danske CLL database.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

Der er benyttet søgning og udvælgelse af relevante studier fra RADS rapporten for CLL dækkende perioden til og med 2015 med følgende søgestreng: ("Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh] OR "Chronic Lymphocytic Leukemia"[ti] OR "CLL"[ti] AND ((Clinical Trial, Phase II[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND (English[lang] OR Danish[lang]))):



For perioden fra 1. januar 2016 og frem er følgende søgestreng benyttet i pubmed (udført 28. januar 2019):

((("2016/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) AND ("Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell" [Mesh] OR "Chronic Lymphocytic Leukemia" [ti] OR "CLL" [ti] AND "Clinical Trial" [ptyp]))

Denne søgning resulterede i 152 yderligere referencer, som er gennemgået af 3 personer uafhængigt: Dette resulterede i yderligere 12 relevante studier som er inkluderet i referencelisten.