



Kronisk Lymfatisk Leukæmi (CLL) og småcellet lymfocytær lymfom (SLL)

Version 2.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

12. november 2021

Administrativ godkendelse

22. november 2021 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 1. december 2023

INDEKSERING

Dansk lymfomgruppe, CLL

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog).....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	2
Udredning og diagnostiske kriterier	2
Prognostiske undersøgelser	4
Indikationer for behandling	5
Førstelinjebehandling	5
Senere linjebehandling	7
Immunglobulin-substitution	8
Vaccinationer og antibiotika	8
2. Introduktion	10
3. Grundlag	11
Udredning og diagnostiske kriterier	11
Prognostiske undersøgelser	16
Indikationer for behandling	16
Førstelinjebehandling	17
Senere linjebehandling	21
Immunglobulin-substitution	22
Vaccinationer og antibiotika	22
4. Referencer	25
5. Metode	29
6. Monitorering	30
7. Bilag	31
8. Om denne kliniske retningslinje.....	32

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Anbefalinger	<p>Anbefaling 6: Tilføjet CT ved targeteret behandling.</p> <p>Anbefaling 21: Rituximab er fjernet.</p> <p>Anbefaling 19, 21 og 23: Acalabrutinib er tilføjet inkl. referencer.</p> <p>Anbefaling 31: Tilføjet afsnit om COVID-19.</p> <p>Tilføjelse af flow skema under 1. linje behandling</p>
Referencer	Referencelisten er opdateret.

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 vægttab, 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 i cm 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, stadieinddeling, 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). Forud for behandling med venetoclax bør der foretages CT-scanning af hals, thorax og abdomen for at vurdere risikoen for TLS (B). Endvidere kan det anbefales at kontrollere nodal respons under targeteret behandling (C).
7. PET-CT scanning kan give supplerende information ved mistanke om Richters transformation bl.a. om relevant biopsisted (B).

Diagnose

8. CLL-diagnosen stilles ud fra følgende kriterier:
 - **CLL:** persisterende (> 3 mdr.) lymfocytose i perifert blod > 5 mia. monoklonale B-celler/l, eller cytopeni som skyldes SLL-infiltration i knoglemarven, 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 % (1).
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, lymfeknudeektirpation eller biopsi og billeddiagnostik kan være nødvendigt ved differentialdiagnostisk tvivl i forhold til anden lymfomdiagnose (B).

Stadieinddeling

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

Prognostiske undersøgelser

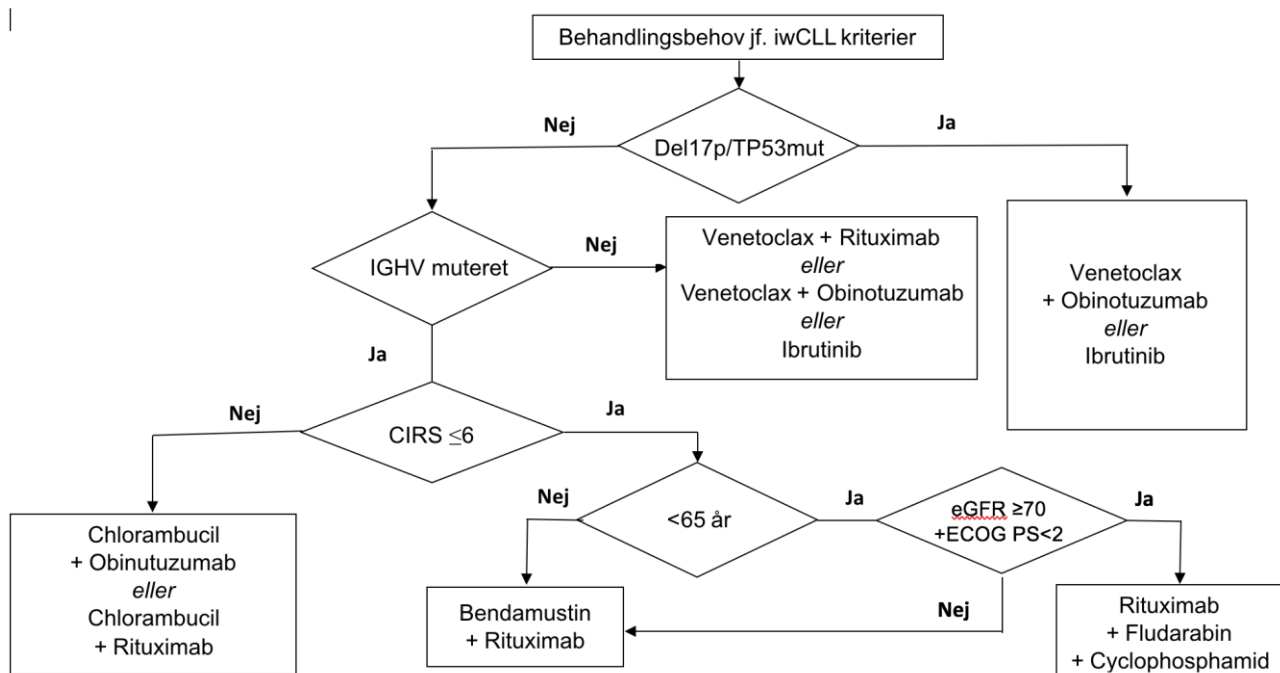
14. For alle specialundersøgelser anbefales, at der anvendes laboratorier som har opnået europæisk eller international akkreditering for den givne undersøgelse (f.eks. ERICLL.org). Disse undersøgelser tages ved diagnose hvis medbestemmende for kontrolforløb, obligatorisk før behandlingsstart:
 - Somatiske hypermutationer i immunglobulingenets tunge kæde (IGHV status).
 - Cytogenetiske forandringer ved Fluorescerende in-situ hybridisering (FISH). Standardundersøgelse er deletion13q(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 genet, 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 (2) 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 eller anden immunkemoterapi (R-bendamustin).
- 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 venetoclax + rituximab/obinutuzumab (A) eller ibrutinib/acalabrutinib (A) første valg og gives som:

- Venetoclax 400 mg x 1 p.o. plus fra uge 6, i 6 serier af 28 dage, CD20 antistof rituximab 375 mg/m² i.v. på dag 1 i serie 1, 500 mg/m² på dag 1 i serie 2-6 eller 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 (3). Venetoclax øges ugentlig fra 20 mg til 400 mg grundet risikoen for Tumor lyse syndrom (TLS). 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 eller monitorering, men ved intermediær/høj-risiko TLS bør tages Time 24 TLS, således behandlingen pauseres indtil TLS er overstået. Behandlingsvarighed i alt 1 år eller
 - Ibrutinib 420 mg x 1 p.o. eller acalabrutinib 100 mg x 2.
 - 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. Førstelindebehandling for patienter med deletion17p/TP53 mutation er ibrutinib/acalabrutinib eller venetoclax + obinutuzumab. Ved kontraindikation til ibrutinib/acalabrutinib og venetoclax + obinutuzumab kan idelalisib + rituximab overvejes (A). Behandlingen gives som:
- Venetoclax 400 mg x 1 p.o. plus fra uge 6, i 6 serier af 28 dage, 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 (24). Venetoclax øges ugentlig fra 20 mg til 400 mg grundet risikoen for Tumor lyse syndrom (TLS). 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 eller monitorering, men ved intermediær/høj-risiko TLS bør tages Time 24 TLS, således behandlingen pauseres indtil TLS er overstået. Behandlingsvarighed i alt 1 år eller
 - Ibrutinib 420 mg x 1 p.o. eller acalabrutinib 100 mg x 2 kontinuerlig.

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
- 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(A). Behandlingsvarighed 2 år eller
 - Ibrutinib 420 mg x 1 p.o. eller acalabrutinib 100 mg x 2(A) kontinuerlig.

Immunglobulin-substitution

24. Patienter med >1 antibiotikakrævende infektion indenfor 3 måneder og IgG under 5 mmol/l tilbydes behandling med:
- 0,1 mg/kg ugentlig s.c eller 200-400 mg/kg hver 4. uge 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. CLL-patienter er immunsvækkede og bør tilbydes gældende vaccinationsprogram.
26. 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).
27. Ved indikation for empirisk antibiotika henvises til lokale guidelines. (C).
28. Årlig influenzavaccination anbefales (B).
29. Pneumokokvaccination med 13-valent vaccine fulgt af 23-valent 8 uger senere anbefales, hvis pt er vaccineret med 23-valent vaccine benyttes 13-valent med minimum 1 år mellemrum (B).

30. **Levende svækket vaccine må aldrig anvendes. Vaccination institueres normalt ikke under pågående immunsuppressiv behandling, idet antistofsvaret i denne situation er yderligere hæmmet (B).**
31. **CLL patienter anbefales at følge de udmeldte nationale retningslinjer for COVID-19 vaccination og behandling (B).**

2. Introduktion

CLL er den almindeligste leukæmi blandt kaukasere, 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 (2). Førstegrads slægtninge til patienter med CLL har ca. 7 gange forøget risiko for CLL, dobbelt risiko for HL og ca. 1,5 gange øget risiko for NHL (4). Hos ca. 14 % af slægtninge til patienter med CLL kan monoklonal lymfocytpopulation med karakteristisk immunfænotype påvises (5). Der er bedring i overlevelsen for patienter diagnosticeret med CLL over de seneste årtier (6).

Incidensen af SLL er cirka 10-20 % 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 færrest mulige bivirkninger. Denne retningslinje gælder primært den kliniske håndtering ved udredning, risikostratificering, behandling og opfølgning af CLL/SLL. For særlige problemstillinger ang. f.eks. Richters transformation, sjældne varianter, komplikationer, molekulære analyser, cytogenetik etc. refereres til speciallitteratur.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor målgruppen 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 lymfeknuderegioner. Lymfeknuder angives med 2-dimensionel størrelse for største glandel i hver region. Lever og milt udpalperes/udperkuteret 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). Forud for behandling med venetoclax bør der foretages CT-scanning af hals, thorax og abdomen for at vurdere risikoen for TLS (B). Endvidere kan det anbefales at kontrollere nodal respons under targeteret behandling (C).

7. PET-CT scanning kan give supplerende information ved mistanke om Richters transformation bl.a. om relevant biopsisted (B).
8. Diagnose af CLL kan stilles ud fra følgende kriterier:
 - **CLL:** persisterende (> 3 mdr.) lymfocytose i perifert blod > 5 mia. monoklonale B-celler/l, eller cytopeni som skyldes SLL-infiltration i knoglemarven, med klassisk morfologi på udstrygningspræparat samt typisk 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 % (1).
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 stadienddeling skal anvendes til stadienddeling (B).

Litteratur og evidensgennemgang

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

Binet stadienddeling:

- 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 stadienddeling:

- 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 (1, 7) og der findes internationale rekommandationer for stadienddelingen (8-10), 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, leukocytter 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, leukocytter og differentialtælling; trombocytter Creatinin, Na, K, Ca, urat ALAT, LDH, Basiske fosfataser, bilirubin og evt. albumin	Som opfølgning
Hæmolyse	Direkte antiglobulintest haptoglobin. Evt. kuldeagglutinititer	Som diagnose, hvis nyopstået anæmi	Som ved diagnose, hvis nyopstået anæmi
Trombocytopeni	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		Ja, hvis nyttilkommet cytopeni

	negativitet eller usikker CLL diagnose		
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 sterotypi 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. Konfereres med relevant specialist		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	Inden opstart af venetoclax samt for at følge nodal respons under targeteret behandling.

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 deletion13q(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 genet, 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 (11-14) [2b, 2c]. TP53 mutationer og del (17p) har betydning for behandlingsvalg, IGHV mutationsstatus har betydning for tilrettelæggelse af opfølgingsprogram og kan få betydning for behandlingsvalg.

MRD er endnu ikke fast rutine i den almen kliniske hverdag men forventes, at blive det fremover (15-17).

Indikationer for behandling

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

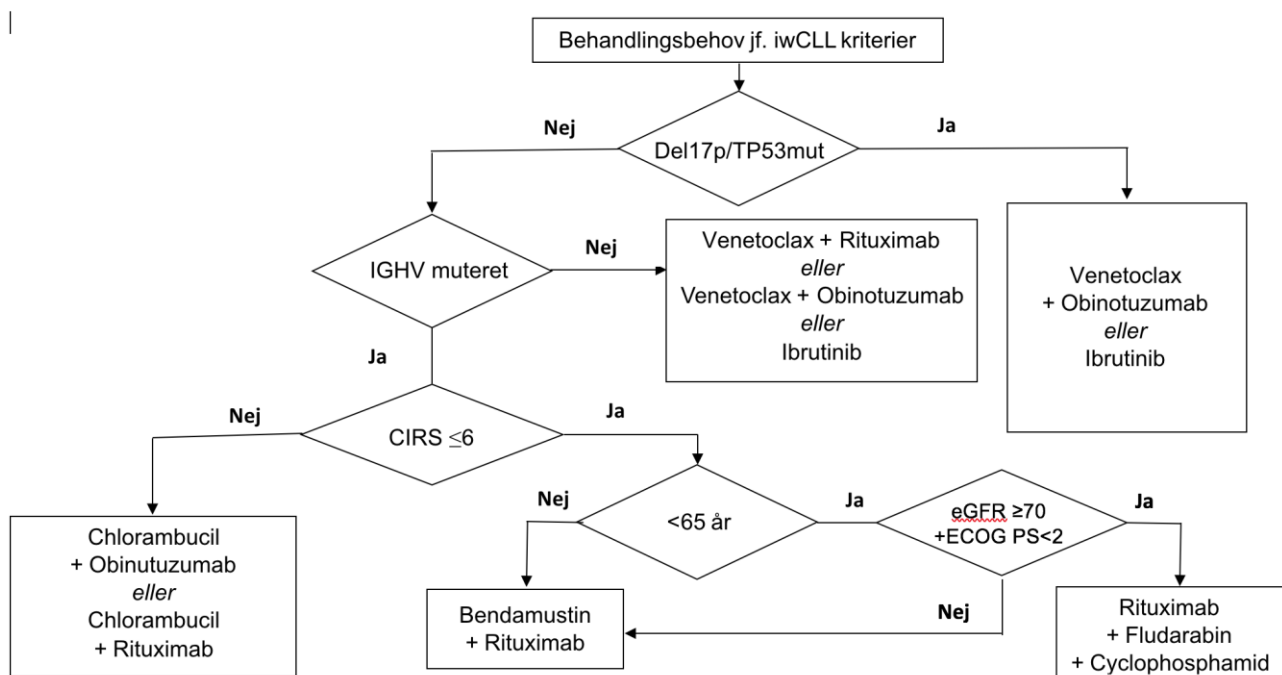
- Progressivt knoglemarvssvigt i form af ikke-immunbetinget anæmi eller ikke-immunbetinget trombocytopeni.

- **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 IwCLL og ESMO guidelines (1, 18) [2b, 2c].

Førstelinjebehandling



16. Førstelinjebehandling for patienter uden deletion17p/TP53 mutation med hypermutation i IGHV egnede til standarddosiss behandling og under 65 år og EGFR > 70 er R-FC x 6 eller anden immunkemoterapi (R-bendamustin).

- **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. Cyclofosamid 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 (19-21) [1b].

Behandlingsstrategi afhænger af både patientspecifikke faktorer, sygdomskaraktetika 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 ≤ 6
2. *Egnet til reduceret behandling* (mindre toksisk behandling). Vejledende: ECOG ≥ 1 , CIRS > 6

Sygdomskaraktetika: 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. Førstelinjehandling 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 (19) [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 (22, 23) [1b]. Complement studiet har vist at tillæg af ofatumumab til chlorambucil giver forlænget PFS (24) [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 venetoclax + rituximab/obinutuzumab(A) eller ibrutinib/acalbrutinib(A) første valg og gives som:

- Venetoclax 400 mg x 1 p.o. plus fra uge 6, i 6 serier af 28 dage, CD20 antistof rituximab 375 mg/m² i.v. på dag 1 i serie 1, 500 mg/m² på dag 1 i serie 2-6 eller 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 (3, 25, 26). Venetoclax øges egentlig fra 20 mg til 400 mg grundet risikoen for Tumor lysesyndrom (TLS). 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 eller monitorering, men ved intermediær/høj-risiko TLS bør tages Time 24 TLS, således behandlingen pauseres indtil TLS er overstået. Behandlingsvarighed i alt 1 år eller
- Ibrutinib 420 mg x 1 p.o. eller acalabrutinib 100 mg x 2 p.o. kontinuerligt (27-32).
- 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 (26, 29, 30, 32). 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.

Der foreligger et studie som sammenligner acalabrutinib med chlorambucil-obinutuzumab, et studie som ved relaps sammenligner med R-bendamustin og R-idealisisb. Derudover er der et studie som sammenligner acalabrutinib med ibrutinib. Samlet konklusion er at acalabrutinib klar sig bedre overfor kemoimmunterapi og er sammenlignelig med ibrutinib (27, 28, 31). Der kan være patientgrupper hvor det giver bedre mening at brug acalabrutinib end ibrutinib.

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

- Ibrutinib 420 mg x 1 p.o. eller acalabrutinib 100 mg x 2 kontinuerligt eller
- Venetoclax 400 mg x 1 p.o. plus fra uge 6, i 6 serier af 28 dage, 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 (3). Venetoclax øges ugentlig fra 20 mg til 400 mg grundet risikoen for tumor lyse syndrom. 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. 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 (33) [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 (29, 30, 32) [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 TP53 mutation.

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

- 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(A). Behandlingsvarighed 2 år, eller
- Ibrutinib 420 mg x 1 p.o. eller acalabrutinib 100 mg x 2(A) kontinuerligt.

Litteratur og evidensgennemgang

Ibrutinib vs ofatumumab for RR CLL, fase 3, ublindet, randomiseret, OS og PFS gevinst (34) [1b].

BR + ibrutinib vs BR for RR CLL, fase 3, blindet, placebo-kontrolleret, randomiseret, PFS gevinst, trend for OS gevinst (35) [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 (36) [1b].

R-FC vs FC for RR CLL, fase 3, ublindet, randomiseret, PFS gevinst, ingen OS gevinst (37) [1b].

Ibrutinib monoterapi, RR CLL (del af studie), fase 2, ublindet, single arm, effekt for denne patient population, håndterbar toxicitet (33) [1b].

Ven-R vs R-Benda, fase 3, ublindet, randomiseret, OS og PFS gevinst, dog forskel i behandlingstid (3) [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 negativitet (38) [1a].

R-FC som relapsbehandling, OS i forhold til tid siden førstelinjebehandling, retrospektivt studie (39) [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 (40-51).

Immunglobulin-substitution

24. Patienter med >1 antibiotikakrævende infektion indenfor 3 måneder og IgG under 5 mmol/l behandles med:

- 0,1 mg/kg ugentlig s.c eller 200-400 mg/kg hver 4. uge 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 5 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 (52, 53). 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. CLL-patienter er immunsvækkede og bør tilbydes gældende vaccinationsprogram

26. 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)

27. Ved indikation for empirisk antibiotika henvises til lokale guidelines (C).
28. Årlig influenza vaccination anbefales (B)
29. Pneumokokvaccination med 13-valent vaccine fulgt af 23-valent 8 uger senere anbefales, hvis pt er vaccineret med 23-valent vaccine benyttes 13-valent med minimum 1 år mellemrum (B).
30. Levende svækket vaccine må aldrig anvendes. Vaccination institueres normalt ikke under pågående immunsuppressiv behandling, idet antistofsvaret i denne situation er yderligere hæmmet (B).
31. CLL patienter anbefales at følge de udmeldte nationale retningslinjer for COVID-19 vaccination og behandling (B).

Litteratur og evidensgennemgang

Internationalt anbefales ikke generel brug af antibiotisk behandling, bedst dokumenteret er anvendelse af quinoloner (54) [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 (55) [3a].

I en dansk undersøgelse fra Andersen et al af danske CLL-patienter over en 8-årig periode, fandtes der lige andel af gram positive og gram negative bakterier. Der udover fandtes et stort antal af pseudomonas aeruginosa positive bakteriemier. Der er derfor vigtigt at man ved den empiriske antibiotika behandling tager højde for dette (56).

Der er ikke international konsensus angående rutine-vaccinationer. CLL er karakteriseret af hæmmet antigenpræsentation og nedsat antistofdannelse i forhold til responset hos raske. Ofte anvendes dog pneumokok- og årlig influenzavaccination (57).

Flere studier har vist at patienter med CLL responderer dårligt på COVID-19 vaccination og har en øget dødelighed. Det har resulteret i en national dansk anbefaling med tidlig behandling af CLL patienter med monoklonal antistoffer (58).

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

4. Referencer

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131(25):2745-60.
2. de Nully Brown P, El-Galaly T, Jørgensen J, Dessau-Arp A, Christensen JH, Poulsen CB, et al. Årsrapport for Den landsdækkende LYFO Database og Dansk Kronisk Lymfatisk Leukæmi Database 2017. 2017.
3. 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.
4. 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.
5. 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. *Br J Haematol*. 2006;133(1):59-61.
6. 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 J*. 2016;6(11):e499.
7. SH S, E C, NL H, ES J, SA P, H S, et al. WHO Classification of Tumours og HaematoPoietic and Lymphoid Tissues 2017 [
8. 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.
9. International CLLIPIwg. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):779-90.
10. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975;46(2):219-34.
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. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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*. 2013;27(1):142-9.
16. 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.

17. Wierda WG, Rawstron A, Cymbalista F, Badoux X, Rossi D, Brown JR, et al. Measurable residual disease in chronic lymphocytic leukemia: expert review and consensus recommendations. *Leukemia*. 2021;35(11):3059-72.
18. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(1):23-33.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Goede V, Fischer K, Engelke A, Schlag R, Lepretre S, Montero LF, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia*. 2015;29(7):1602-4.
24. 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.
25. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, Sinha A, Fink AM, Robrecht S, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(9):1188-200.
26. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med*. 2019;380(23):2225-36.
27. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(31):3441-52.
28. Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Simkovic M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2020;38(25):2849-61.
29. 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.
30. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, Hanson CA, O'Brien S, Barrientos J, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2019;381(5):432-43.
31. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10232):1278-91.
32. 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.

33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Kater A, Seymour J, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak A, Owen C, et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. *Journal of Clinical Oncology.* 2018;37:JCO.18.01580.
39. Fornecker LM, Aurrán-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.
40. 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.
41. Chanan-Khan AA, Zaritskey 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. *Lancet Haematol.* 2017;4(11):e534-e43.
42. 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. *Lancet Haematol.* 2017;4(10):e475-e86.
43. 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. *Lancet Haematol.* 2016;3(7):e317-29.
44. 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.
45. 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. *Lancet Haematol.* 2017;4(3):e114-e26.
46. 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.
47. Lepretre S, Aurrán 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.

48. 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.
49. Osterborg A, Udvardy M, Zaritskey 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.
50. 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.
51. Hansson L, Askid A, Diels J, Eketorp-Sylvan S, Repits J, Soltoft 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.
52. Hamblin AD, Hamblin TJ. The immunodeficiency of chronic lymphocytic leukaemia. *Br Med Bull*. 2008;87:49-62.
53. 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.
54. Neumann S, Krause SW, Maschmeyer G, Schiel X, von Lilienfeld-Toal M, Infectious Diseases Working P, et al. Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematological malignancies and solid tumors : guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2013;92(4):433-42.
55. Haworth CS, Bilton D, Elborn JS. Long-term macrolide maintenance therapy in non-CF bronchiectasis: evidence and questions. *Respir Med*. 2014;108(10):1397-408.
56. Andersen MA, Moser CE, Lundgren J, Niemann CU. Epidemiology of bloodstream infections in patients with chronic lymphocytic leukemia: a longitudinal nation-wide cohort study. *Leukemia*. 2019;33(3):662-70.
57. 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.
58. Dansk Selskab for Infektionsmedicin. Retningslinje til behandling af voksne patienter med COVID-19. 2020.

5. Metode

Litteratursøgning

Der er benyttet søgning og udvælgelse af relevante studier fra RADS rapporten for CLL dækkende perioden til og med 2015. Fra 1. januar 2016 og frem er samme søgestreng brugt i pubmed (udført 1. september 2021). Relevante artikler er gennemgået af alle i den nationale CLL gruppe.

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, CUN og MRC, 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 og habilitet

- 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.

- Michael Ross Clausen, Hæmatologi: intern medicin, overlæge, Vejle sygehus
Ingen interessekonflikter.

Det er formandens opfattelse og vurdering, at ovenstående samarbejdsrelationer ikke har indflydelse på retningslinjearbejdet.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.2 af skabelonen.

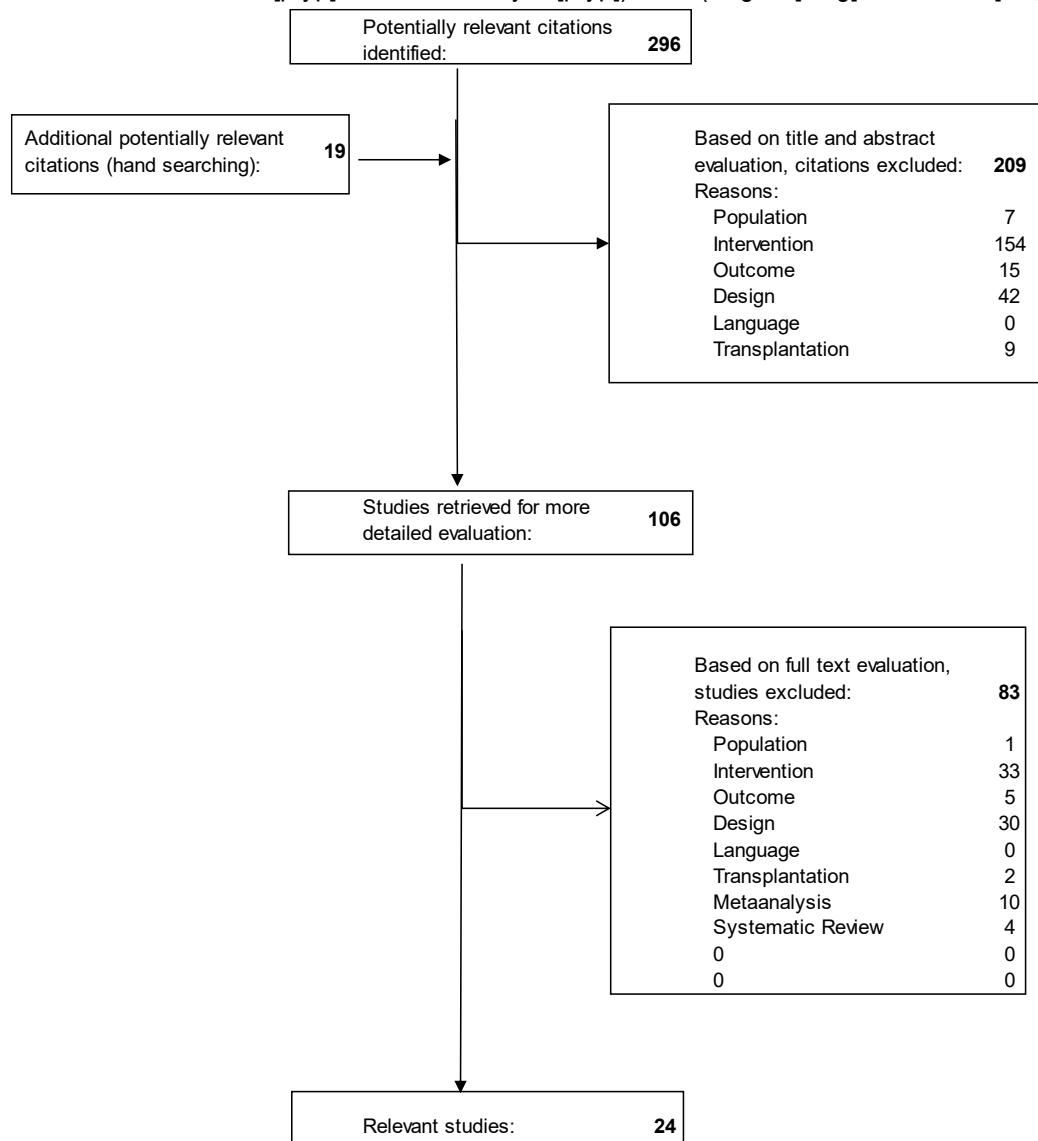
6. Monitorering

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 01. september 2021):

((("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 16 relevante studier som er inkluderet i referencelisten.

8. 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.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvielse 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/>

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