**Anbefalinger**

* **Det er ikke indisert å behandle asymptomatiske pasienter i Binet stadium A (evidensgrad A).**
* **Det anbefales foreløpig ikke å velge behandling basert på risikofaktorer, fordi evidens for dette er mangelfull, med unntak av 17p-delesjon/*TP53*-mutasjon.**
* **Yngre (<65-70 år) pasienter i god form og uten vesentlig komorbiditet som har behandlingstrengende KLL bør behandles med FCR (fludarabin, syklofosfamid og rituksimab) når behandlingsmålet er livsforlengelse (evidensgrad A).**
* **Eldre (>65-70 år) pasienter og pasienter med betydelig komorbiditet bør også behandles med kjemoimmunterapi som førstelinjebehandling når behandlingsmålet er lengst mulig behandlingsfritt intervall (evidensgrad A). For de med god funksjonstatus er BR (bendamustine og rituksimab) det mest nærliggende alternativet. For de øvrige pasientene er klorambucil kombinert med anti-CD20 antistoff aktuelt (evidensgrad B).**
* **Det anbefales at behandlingen som ble gitt som førstelinjebehandling gjentas hos pasienter som residiverer etter initialt å ha respondert med lang (>12 mnd) progresjonsfri overlevelse og >36 mnd til ny behandlingsindikasjon. Anbefalingen baserer seg på klinisk erfaring og er ikke dokumentert ved kliniske studier (evidensgrad D).**
* **Pasienter som utvikler behandlingstrengende residiv før det er gått 12 måneder etter initial behandling med kjemoimmunterapi, kan behandles med signalveishemmerne ibrutinib eller idelalisib eller BCL-2 hemmeren venetoklaks, enten alene eller kombinert med anti-CD20 antistoff (evidensgrad A).**
* **Pasienter med fludarabin-resistent sykdom kan behandles med signalveishemmerne ibrutinib eller idelalisib eller BCL-2 hemmeren venetoklaks, enten alene eller med anti-CD20 antistoff (evidensgrad A).**
* **Følgende pasienter <70 år bør vurderes for allogen stamcelletransplantasjon:**

**Noen av pasientene med *del(17p)*/*TP53* mutasjon er potensielle kandidater for allogen stamcelletransplantasjon, men det er foreløpig ingen enkel måte å identifisere disse pasientene på før de oppviser svikt på behandling.**

**Pasienter som svikter på behandling med signalveishemmere uavhengig av cytogenetisk eller molekylærgenetisk status kan være aktuelle transplantasjonskandidater.**

**Det er en forutsetning for at godt behandlingsresultat ved allogen stamcelletransplantasjon at pasienten har liten restsykdom. Behandlingsstrategien fram til transplantasjon bør derfor ha som siktemål oppnå svært god sykdomskontroll hos de pasientene hvor allogen stamcelletransplantasjon vurderes som behandlingsalternativ.**

* **Autoimmune cytopenier behandles medPrednisolon 50 mg x 2 (eventuelt 1 mg/kg/d) i en uke, 25 mg x 3 i en uke og deretter avtrappende dosering alt etter effekt (evidensgrad C).**
* **Ved hyppige residiverende bakterielle infeksjoner (infeksjoner med kapselkledde bakterier) kan substitusjonsbehandling med immunglobulin være aktuelt hvis vaksinasjon (pneumokokkvaksine) ikke har ført fram og hypogammaglobulinemi forligger (evidensgrad B).**
* **Det er vanlig å anbefale pasienter med KLL influensavaksinasjon og vaksinasjon mot pneumokokker ved gjentatte pneumonier, men nytten er dårlig dokumentert (evidensgrad D).**
* **PCP-profylakse anbefales under og minst tre måneder etter behandling med fludarabinbaserte kombinasjonsregimer.**
* **Rituksimab eller rituksimab i kombinasjon med syklofosfamid er aktuelle alternativ ved AIHA, erytroaplasi og andre immunmedierte komplikasjoner som ikke responderer på prednisolon (evidensgrad C).**
* **R-CHOP er et vanlig brukt regime ved DLCBL (Richters transformasjon) (evidensgrad C). Dersom lymfomet ikke er klonalt relatert til KLL anbefales behandling som ved *de novo* DLBCL (evidensgrad D), mens det anbefales konsolidering med allogen stamcelletransplantasjon eller HMAS når lymfomet er klonalt relatert (evidensgrad D).**
* **R-CHOP kan også være et alternativ ved prolymfocytt leukemi i likhet med fludarabinbasert kjemoimmunoterapi (evidensgrad D).**

## Forekomst

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) er den hyppigste formen for leukemi i den vestlige verden og utgjør nær halvparten av alle tilfeller av leukemi hos pasienter over 65 år. Det er ca 350 nye tilfeller av KLL i Norge hvert år. Median alder ved diagnosetidspunktet var i perioden 2003-2012 71,8 år i et norsk materiale (134). Om lag 45 % av pasientene var under 70 år, 18% under 60 år og 26% over 80 år ved diagnosetidspunktet. KLL ses hyppigere hos menn enn kvinner, og mann/kvinne ratio var 1,37 i perioden 2003-2012 som er uendret fra perioden 1953-1962 (134).

KLL utvikler seg fra en monoklonal B-lymfocytose som ofte er påvisbar mange år før sykdommen blir klinisk manifest (135). Monoklonal B-lymfocytose kan påvises hos drøyt 3 % av antatt friske over 50 år i den vestlige verden, og transformasjonsraten til KLL er anslått til 1% per år (136). Dette er helt parallelt til monoklonal gammopati og myelomatose både når det gjelder hyppighet og transformasjonsrate.

Det er ingen holdepunkter for at eksposisjon for kjemikalier, stråling, kosthold, røyking, virusinfeksjoner eller autoimmune sykdommer disponerer for KLL. Familiær disposisjon for lymfoproliferativ sykdom er den eneste veldokumenterte risikofaktoren for å få KLL med en relativ risiko på 6-8 når en førstegradsslektning har KLL (134). KLL viser også store etniske forskjeller når det gjelder insidens, og det er særlig høy insidens i Skandinavia.

## Diagnose og utredning

Sikker diagnose krever vedvarende lymfocytose >5,0 x 109/L i blod med karakteristisk immunfenotype dokumentert ved væskestrømscytometrisk undersøkelse eller tilsvarende (se 7.2.1. og 7.2.2.). Ytterligere utredning er ikke nødvendig for å stille diagnosen KLL.

Klonal B-lymfocytose, hvor B-lymfocyttene utgjør <5 x 109/L hos ellers friske personer omtales som monoklonal B-lymfocytose. Småcellet lymfocyttært lymfom (SLL) defineres ved lymfeknutesvulst og/eller splenomegali og klonale B-lymfocytter i blod <5 x 109/L. Diagnosen bør verifiseres ved immunhistokjemisk undersøkelse av lymfeknutebiopsi så sant det er mulig.

Ovenstående diagnostiske kriterier er i tråd med de internasjonale anbefalingene om diagnostikk og behandling av KLL (138;139).

### *Morfologi*

Leukemicellene ved KLL er små eller mellomstore lymfocytter med kondensert kjernekromatin (furubark-preg), ubetydelig eller ingen nukleolus og svært sparsomt cytoplasma (høy kjerne/cytoplasma ratio). Et stort antall kjerneskygger er svært karakteristisk for KLL (Gumprechtske kjerneskygger). Det finnes dog unntak fra morfologien som beskrevet over; for eksempel er lymfocyttene oftest ganske store og har lavere kjerne/cytoplasmaratio ved KLL med trisomi 12. Det er vanlig å finne et mindre antall litt større lymfocytter (<5 %) med lavere kjerne/cytoplasma ratio og tydelig nukleolus (prolymfocytter). Dersom disse cellene utgjør >55 % av lymfocyttene dreier det seg om prolymfocytt leukemi.

### Immunfenotyping

Immunfenotyping bør som et minimum omfatte undersøkelse av CD5, CD19, CD20, CD23, CD22/CD79β, CD200, kappa og lambda slik at det kan utledes en KLL-skår.

 **Tabell 1. Immunfenotypisk KLL skår**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Markør | Typisk KLL (skår) | Andre B-celle leukemier/lymfomer (skår) |
| Membran Ig (kappa/lambda) | Svak (1) | Moderat/sterk (0) |
| CD5 | Positiv (1) | Negativ (0) |
| CD23 | Positiv (1) | Negativ (0) |
| CD79β eller CD22 | Svak/negativ (1) | Moderat/sterk (0) |
| CD200 | Positiv (1) | Negativ (0) |

Skår vil være 4-5 i ca. 90 % av tilfellene med KLL og 0-1 i en tilsvarende andel andre primære B-celle leukemier/lymfomer. Henholdsvis 6 % og 2% av pasientene med KLL har skår 3 og 1-2.

### Klinisk undersøkelse

En fullstendig klinisk undersøkelse med vekt på om det foreligger lokalisert eller generell lymfeknutesvulst og hepatosplenomegali er obligatorisk. Undersøkelsen bør også dokumentere høyde og vekt.

Anamnesen må avklare om det er dreier seg om asymptomatisk eller symptomatisk KLL og om det foreligger B-symptomer. Hastigheten i sykdomsutviklingen bør forsøkes avdekket ved å innhente tidligere blodprøveresultat hvis slike finnes. Det bør gjøres en grundig infeksjonsanamnese, og forekomst av autoimmune sykdommer bør avdekkes. Anamnesen bør også forsøke å avdekke familiær forekomst av lymfoproliferativ sykdom eller annen hematologisk malignitet.

Anamnesen må avklare om pasienten har komorbiditet som eventuelt kan få betydning for valg av behandlingsmål og behandlingsstrategi.

### Andre undersøkelser

 **Beinmargsaspirat og/eller biopsi** kreves ikke for å stille diagnosen. Beinmargsundersøkelse kan være nyttig ved cytopenier for å avklare årsakene til cytopenien(e), og undersøkelsen vil dermed være veiledende for behandling. Beinmargsundersøkelse og/eller lymfeknutebiopsi kan bidra med diagnostisk informasjon ved atypisk lymfocyttmorfologi, lav KLL-skår (≤3)

 eller ved mistanke om SLL.

**CT eller ultralydundersøkelser** er ikke en nødvendig del av den diagnostiske utredningen ved KLL, og slike undersøkelser bør ikke gjøres annet enn på spesifikk indikasjon.

Andre undersøkelser som kan være nyttige for vurdering av pasienten, men ikke nødvendige for diagnosen:

**Full blodcelletelling** (inkluderer differensialtelling, reticulocytter og erytrocyttindekser)

**Proteinelektroforese** i serum/plasma, kvantitering av Ig og β2-mikroglobulin

**Haptoglobin og direkte antiglobulin test (DAT)**

**Kreatinin og urinsyre**

**Bilirubin, LD og transaminaser**

### Stadieinndeling

Stadieinndeling etter Binet eller Rai (140;141) er en enkel måte å beskrive tumorvolum og prognose ved KLL (tabell 2). Stadium er basert på en kombinasjon av klinisk vurdering av tumorvolum (lymfeknutesvulst og organomegali bedømmes palpatorisk) og graden av leukemisk beinmargaffeksjon (uttrykt som anemi og/eller trombocytopeni). Binets system brukes i Norge og Europa.

**Tabell 2. Stadieinndeling av KLL etter Binet**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Stadium | A | B | C |
| Antall involverte Lymfeknuteregioner | 0-2 | 3-5 | 0-5 |
| Hemoglobin (g/dL) | >10 | >10 | <10 |
| Trombocytter (109/L) | >100 | >100 | <100 |

5 definerte lymfoide regioner: hals (inkludere lymfoide organer i nese-svelgrommet), aksiller, lysker, milt og lever. Lymfeknutesvulst i en region gis vekttall 1 uavhengig av om affeksjonen er ensidig eller dobbeltsidig.

Vi anbefaler at sykdomsstadium eksplisitt beskrives ved diagnose, ved tegn til sykdomsprogresjon og hver gang en ny behandlingsserie startes (konferer behandlingsindikasjoner og responsevaluering). Kun anemi og/eller trombocytopeni som skyldes leukemisk beinmargsaffeksjon inngår i stadieinndelingen. Cytopenier som er immunmedierte som autoimmun hemolytisk anemi, immunmediert trombocytopeni eller immunmediert erytroaplasi teller ikke med. Det kan være vanskelig å avgjøre om cytopenien(e) er sekundær til massiv beinmargsaffeksjon eller er immunmediert. Beinmargsundersøkelse bør gjøres som ledd i avklaringen.

### Differentialdiagnoser

I de aller fleste tilfeller vil vedvarende leukocytose forårsaket av små modne lymfocytter vise seg å være KLL. Nøye vurdering av blodutstryk vil avsløre de fleste tilfeller hvor lymfocytosen skyldes annen sykdom, og i disse tilfellene vil endelig diagnose nesten alltid kunne sikres ved væskestrømscytometrisk immunfenotyping og/eller cytogenetisk/molekylærgenetisk undersøkelse av lymfocytter i blod (142).

**CD5+CD19/20+ kronisk lymfoproliferativ sykdom**

Mantelcelle lymfom med leukemisering

Marginal sone lymfom med leukemisering, spesielt den spleniske varianten

**CD5-CD19/20+ kronisk lymfoproliferativ sykdom**

B-prolymfocytt leukemi

Follikulært lymfom med leukemisering

Lymfoplasmacytisk lymfom med leukemisering

Hårcelle leukemi

**Kronisk lymfoproliferativ sykdom av T-celle type**

T-prolymfocytt leukemi

Storcellet granulær lymfocytt leukemi (NK- eller T-celle type)

Perifert T-celle lymfom med leukemisering

### Prognose

#### Stadieinndeling

Sykdomsstadium har veldokumentert prognostisk betydning, og stadieinndeling etter Binet eller Rai separerer pasientene i tre grupper med forskjellig prognose.(Tabell 2). Som et resultat av langt mer effektiv behandling, har overlevelse for pasienter med behandlingstrengende sykdom blitt vesentlig bedre, slik at stadieinndelingen som et prognostisk instrument har fått mindre betydning. Stadieinndelingen har fortsatt stor betydning for gruppering av pasienter i kliniske studier.

#### Alminnelig tilgjengelige undersøkelser

β2-mikroglobulin er en rutineanalyse ved de fleste laboratorier for medisinsk biokjemi, og høye verdier av β2-mikroglobulin (>3 mg/L) er forbundet med langt dårligere prognose enn lave verdier. Et nomogram basert på β2-mikroglobulin og enkle kliniske parametre skiller godt mellom prognostiske grupper (143). Pasienter som er DAT+ (uavhengig om de har hemolytisk anemi) har dårligere prognose enn de som er DAT- (144).

Lymfocytt-doblingstid er også en enkel biologisk markør som har prognostisk verdi. Tradisjonelt har man benyttet lymfocytt-doblingstid kortere eller lengre enn 12 måneder som ”cut-off”.

#### Cytogenetiske avvik

Ved diagnose har ca. 70 % av alle KLL pasienter cytogenetiske avvik ved FISH-analyser (fluorescens in situ hybridisering), og ca 30 % har normal karyotype (134).

Det er ingen av de cytogenetisk avvikene vi kjenner til ved KLL som er sykdomsspesifikke, og de cytogenetiske avvikene ved KLL oppfattes ikke som primære, men som sekundære avvik. De cytogenetiske avvikene er oftest, men ikke alltid, karakterisert ved tap av genetisk materiale, dvs. delesjoner (134;145).

Delesjon av den lange armen på kromosom 13, *del(13q)* er forbundet med god prognose. Trisomi av kromosom 12 er forbundet med intermediær prognose.

Delesjon av den lange armen på kromosom 11, *del(11q)* medfører ATM-tap/dysfunksjon og er relatert til relativt dårlig prognose.

Delesjon av den lange armen av kromosom 6, *del(6q)* er forbundet med framtredende lymfeknutesvulst og har intermediær prognose.

Delesjon av den korte armen av kromosom 17, *del(17p)* som involverer *TP53*-genet er vanligvis forbundet med defekt *p53*-signalvei, dårlig respons på kjemo(immun)-terapi og kort overlevelse. KLL med *p53*-dysfunksjon svarer vanligvis langt bedre på behandling med signalveishemmere eller BCL-2 hemmer, men avviket er til tross for det forbundet med dårlig prognose.

Normal karyotype er forbundet med relativt god prognose, men ikke fullt så god som hos pasienter med *del(13q)* som eneste cytogenetiske avvik.

Cytogenetiske avvik tilkommer gjerne under sykdomsforløpet som uttrykk for klonal evolusjon.

#### Molekylærgenetiske avvik

*Del(17p)* forekommer vanligvis i heterozygot form, men i ca 75 % av tilfellene foreligger samtidig en mutasjon i det bevarte *TP53*-allelet og samlet gir dette opphav til *p53*-dysfunksjon. Ca halvparten av de KLL pasientene som har *TP53* mutasjon har ikke *del17p.TP53*-mutasjonsanalyse er rutinemessig tilgjengelig i Norge.

Den cytotoksiske effekten av de fleste konvensjonelle medikamentene som benyttes ved behandling av KLL er avhengig av en fungerende *p53*-signalvei.

#### IGHV-genets mutasjonstatus

Somatisk hypermutasjon i KLL-cellenes foretrukne IGHV-gen har betydning for prognosen (146;147). KLL med umutert IGHV-gen (≥98 % homologi med kimbanen) er forbundet med vesentlig dårligere prognose enn KLL med mutert IGHV-gen (≤98% homologi med kimbanen); median overlevelse henholdsvis 95 mnd og 293 mnd (basert på data før kjemoimmunterapi ble standard behandling).

Foretrukket IGHV-gen er også av betydning. KLL hvor leukemicellene benytter IGHV-genet 3-21 er forbundet med dårlig prognose, og prognosen er i dette tilfellet uavhengig av om IGHV-genet 3-21 er mutert eller ikke (148).

#### Immunfenotypiske karakteristika

Umutert IGHV-gen er ofte assosiert med høy ekspresjon av overflatemolekylet CD38 (146). Umutert IGHV-gen er også assosiert med høy ekspresjon av intracytoplasmatisk ZAP-70 (ζ-assosiert protein 70) (149). Høy ekspresjon av CD38 og/eller ZAP-70 har uavhengig prognostisk betydning, men ingen av disse immunfenotypiske markørene er fullgode surrogatmarkører for IGHV-genets mutasjonsstatus. CD38 ekspresjon angis av flere laboratorier ved besvarelse av immunfenotyping ved KLL. Metoden for bestemmelse ZAP-70 ekspresjon er ikke tilfredsstillende standardisert og brukes ikke i rutinediagnostikken.

#### Bruk av prognostiske markører

Nærmere 90% av pasientene presenterer seg i et tidlig sykdomsstadium, og de er vanligvis asymptomatiske og ikke behandlingstrengende. For mange pasienter vil det være av betydning å få informasjon om sannsynligheten for rask progresjon og snarlig behandlingsbehov eller om de kan forvente et mer indolent sykdomsforløp som vil være forløpet hos de fleste pasientene. IGHV-mutasjonsstatus og CD38 ekspresjon ved diagnosetidspunkt har best prognostisk utsagnskraft i denne situasjonen (150). Ikke-publiserte internasjonale erfaringer tilsier at ca 75% av pasienter med mutert KLL aldri trenger behandling, og ca 25% av pasientene med umutert KLL trenger heller aldri behandling. FISH-analyse og *TP53*-mutasjonsanalyse har også prognostisk utsagnskraft, men cytogenetiske avvik kan tilkomme under tiden. Disse undersøkelsen bør derfor bare gjøres ved sykdomsprogresjon og behov for behandling for å avdekke pasientene som har KLL karakterisert ved *del(17p)* og/eller *TP53*-mutasjon, og som bør vurderes for behandling med signalveishemmere eller BCL-2 hemmer.

## Behandling

### Asymptomatiske pasienter

Ved diagnose er de fleste (85-90%) pasientene i Binet stadium A, og diagnosen er oftest stilt ved en tilfeldighet. Tidlig behandling med kjemoterapi fører ikke til bedret overlevelse (151), og vi venter fortsatt på resultatet av kliniske studier med de nye behandlignsalternativene. Standard behandling ved tidlig sykdomsstadium er derfor stadig «watch-and-wait». Det er konsensus om at småcellet lymfocytært lymfom (SLL) handteres på samme måte som KLL.

* **Det er ikke indisert å behandle asymptomatiske pasienter i Binet stadium A (Evidensgrad A).**

### Indikasjon for behandling

The National Cancer Institute (NCI) utarbeidet i 1996 en anbefaling om behandlingsindikasjoner ved KLL (151), og disse anbefalingene har fortsatt gyldighet (139). De fleste pasientene i Binet stadium B og C og noen pasienter i Binet stadium A med progressiv sykdom er behandlingstrengende etter disse internasjonalt anerkjente kriteriene (tabell 3). Det har vært iverksatt studier for å avdekke om høyrisikopasienter i Binet stadium A er tjent med behandling, men ingen resultater fra disse studiene er så langt publisert.

**Tabell 3. Indikasjoner for behandling**

|  |
| --- |
| Progressiv beinmargssvikt Utvikling av eller forverrelse av anemi Utvikling av eller forverrelse av trombocytopeni Hb <10 g/dL eller trombocytter <100x109/L ses vanligvis som behandlingsindikasjon, men trombocytter <100x109/L kan holde seg stabile over en lang periode og krever ikke nødvendigvis  umiddelbar behandling |
| Massiv (>10 cm) eller progressiv lymfeknutesvulst |
| Massiv (>6 cm) eller progressiv splenomegali |
| Progressiv lymfocytose >50 % økning i løpet av 2 måneder Lymfocytt-doblingstid <6 måneder\* |
| Allmenn symptomer Vekttap (>10 %) i løpet av siste 6 måneder Feber >38°C i mer enn 2 uker Uttalt fatique; ikke i stand til å arbeide eller utføre normale  aktiviteter Nattesvette |
| Autoimmune cytopenier resistente for steroidbehandling |

\*Lymfocytt-doblingstid bør vurderes på basis av absolutt antall lymfocytter (ALC) målt med to ukers intervall sammenlignet med to observasjoner med to ukers mellomrom etter 3 måneder.

Før behandlingsstart bør det utarbeides en individuell behandlingsplan på basis av relevante risikofaktorer, komorbiditet og prognostiske markører. Behandlingsmålet bør være klart formulert i forståelse med pasienten, og en plan for hvordan man vil vurdere behandlingsrespons bør være lagt (se Tabell 4).

**Tabell 4. Responskriterier til bruk i klinisk praksis (139)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Kriterium**  | **Komplett remisjon, KR**  | **Partiell remisjon, PR** | **Progressiv sykdom, PS** |
| Symptomer | Ingen | Ingen |  |
| Lymfeknuter | Ingen lymfeknuter med diameter >1.5 cm | >50 % reduksjon | >50 % økning eller nye manifestasjoner |
| Lever/milt | Ikke palpabel | >50 % reduksjon | >50 % økning eller nye manifestasjoner |
| Hemoglobin | >11 g/dL | >11 g/dL eller 50 % bedring |  |
| Granulocytter | >1.5 x 109/L | >1.5 x 109/L eller 50 % bedring |  |
| Lymfocytter | <4 x 109/L | >50 % reduksjon | >50 % økning |
| Trombocytter | >100 x 109/L | >100 x 109/L eller 50 % bedring |  |
| BM-aspirat | <30 % lymfocytter | BM aspirat ikke relevant |  |
| BM-biopsi | Ingen nodulære KLL-infiltrater i en normo- eller hypocellulær beinmarg | BM biopsi ikke relevant |  |

**Tabell 5. Responskriterier til bruk dersom behandlingsmålet er livsforlengelse (139)**

|  |  |
| --- | --- |
| **CR** | **PR** |
| Ingen klonal lymfocytose i blod | >50 % reduksjon av lymfocytose |
| Ingen lymfeknutesvulst | >50 % reduksjon av lymfeknutesvulst |
| Ingen hepatosplenomegali (klinisk) | >50 % reduksjon av hepatosplenomegali |
| Ingen B-symptomer | Minst en av følgende: |
| Nøytrofile granulocytter >1,5x109/L | Nøytrofile granulocytter >1,5x109/L |
| Tromboytter >100x109/Lβ2  | Trombocytter >100x109/L |
| Hemoglobin >11,0 g/dL | Hemoglobin > 11,0 g/dL |
| BM uten klonale lymfocytter  | eller minst 50 % bedring fra utgangsverdi |
| **CRi** |   |
| Som CR, men ikke hematologisk rekonstitusjon |   |

### Undersøkelser før behandlingsstart

*Klinisk vurdering og undersøkelse* som gir grunnlag for stadieinndeling, funksjonsnivå (ECOG eller WHO) og komorbiditet. Objektiv angivelse av lymfeknutestørrelse og lever- og miltstørrelse i cm basert på klinisk undersøkelse er viktig for å kunne vurdere behandlingseffekt.

*Full blodcelletelling med differensialtelling og reticulocytter*

*Vurdering av blodutstryk*

*Proteinelektroforese i serum/plasma, kvantitering av Ig og β2-mikroglobulin*

*Haptoglobin og direkte antiglobulin test (DAT)*

*Kreatinin og urinsyre*

*Bilirubin, LD og transaminaser*

*Beinmargsundersøkelse* (aspirat og biopsi) anses ikke obligatorisk før behandlingsstart, men undersøkelsen kan bidra med viktig informasjon som veiledning for behandlingen og anbefales hos pasienter hvor behandlingsmålet er komplett remisjon.

*CT- og ultralydundersøkelser* har liten verdi i behandling og oppfølging av pasienter med KLL (152), og disse undersøkelsene bør kun gjøres på spesifikk indikasjon.

*Infeksjonsstatus* med rtg. thorax og serologiske undersøkelser med tanke på HIV, HCV, HBV, EBV og CMV bør utføres hos alle pasienter hvor det er aktuelt med behandling pga risiko for virus-reaktivering.

Hvis det er grunn til å mistenke transformasjon (isolert stor lymfeknutesvulst, allmenn symptomer, høy LD etc) bør det gjøres biopsi for å avklare om det foreligger transformasjon. PET-undersøkelse kan være til hjelp for å identifisere de(n) lymfeknuten(e) som er best egnet for biopsi hvis dette ikke er åpenbart ved klinisk undersøkelse.

**Tabell 6. Undersøkelser før behandlingsstart og ved responsevaluering i klinisk praksis**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Undersøkelse | Før behandling | Ved responsevaluering |
| Sykehistorie/funksjonsnivå | Alltid | Alltid |
| Klinisk undersøkelse | Alltid | Alltid |
| Komplett blodcelletall | Alltid | Alltid |
| Beinmargsundersøkelse | Ønskelig | Alltid |
| Biokjemi (lever/nyre) | Alltid | Alltid |
| Immunglobuliner | Ønskelig |  |
| Direkte antiglobulintest (DAT) | Alltid | Alltid |
| HIV, HCV, HBV, CMV, EBV | Alltid |  |
| Rtg. thorax | Alltid |  |
| Cytogenetikk (FISH) | Alltid |  |
| *TP53* mutasjonsanalyse | Alltid |  |
| IGHV mutasjonsstatus | Alltid, viss ikke allerede gjort |  |
| Bildediagnostikk; CT og/eller ultralydundersøkelser | På spesifikk indikasjon | På spesifikk indikasjon |

### Førstelinjebehandling

* **Det anbefales å velge behandling basert på sykdomsstadium, funksjonsnivå, komorbiditet og prognostiske faktorer som IGHV-mutasjonsstatus og genetiske avvik,spesielt *del(17p)/TP53* mutasjon.**

Det er følgende førstelinjebehandlinger tilgjengelig:

a) Tidsbegrenset kjemoimmunterapi (fludarabin og sykolfosfamid, bendamustine eller klorambucil i kombinasjon med et anti-CD20 antistoff)

b) Kontinuerlig behandling med Bruton kinase hemmer(e) (BTKis) eller

fosfatidylinositol-3 kinase p110δ (PI3Kδ) hemmer inntil progresjon eller bivirkninger som nødvendiggjør seponering

c) Tidsbegrenset behandling med BCL-2 hemmer i kombinasjon med et anti-CD20 antistoff

Ved valg av behandling skal IGHV-mutasjonsstatus og *del(17p)/TP53*-mutasjon status legges til grunn og dessuten pasient-relaterte faktorer som ko-medikasjon, komorbiditet, pasientens preferanser, tilgang på medikamenter og pasientens even til å gjennomføre behandling som planlagt.

CLL8-studien var den første randomiserte studien med god design som viste gevinst av en førstelinjebehandling på totaloverlevelse ved KLL (153). FCR-regimet (fludarabin, syklofosfamid, rituximab) bedret totaloverlevelsen etter tre år med 5 % sammenliknet med FC. Overlevelsesgevinsten var begrenset til pasienter i Binet stadium A og B og til pasienter under 65 år, mens pasienter i Binet stadium C ikke hadde noen sikker overlevelsesgevinst. HOVON 68 CLL-studien som sammenlignet FC med FC+alemtuzumab kom fram til lignende resultater (154).

Flere observasjonsstudier og en nylig publisert meta-analyse viser at det er KLL-pasienter med mutert IGHV-gen som har spesielt god nytte av FCR-behandling. Mange pasienter når komplett remisjon med MRD-negativitet, og disse pasientene har svært langvarig sykdomsfri overlevelse. Overlevelseskurvene indikerer at et platå nås hos disse pasientene som for praktiske formål blir å betrakte som kurerte.

Behandling med ibrutinib inntil progresjon enten som monoterapi eller i kombinasjon med anti-CD20 antistoff har resultert i lengre progresjonsfri overlevelse (PFS) enn kjemoimmunterapi (fludarabin og syklofosfamid, bendamustin eller klorambucil i kombinasjon med anti-CD20 antistoff) (155-157). Det er nå rimelig godt dokumentert at anti-CD20 antistoff ikke gir noen ekstra behandlingsgevinst i kombinasjon med ibrutinib (158). Derimot er det ikke klarlagt hva som er optimal behandlingslengde ved behandling med ibrutinib.

En nylig publisert fase III studie som sammenlignet ibrutinib i kombinasjon med rituksimab med FCR hos yngre pasienter i god form antyder at det er en overlevelsesgevisnt (OS) hos pasientene som ble behandlet med ibrutinib (155), mens to tilsvarende studier som tillot cross-over for pasienter med progresjon etter kjemoimmunterapi ikke viste bedret OS. Men disse studiene hvor kjemoimmunbehandling var henholdsvis bendamustin + rituksimab og klorambucil + obinutuzumab viste at behandling med ibrutinib ga en betydelig og statistisk signifikant bedret PFS (156-157). Dette var pasienter som ikke ble funnet egnet for FCR pga. alder, funskjosnnivå og komorbiditet. Tilsvarende forskjeller så man også i en studie der 2. generasjons BTKi’en acalabrutinib med og uten obinutuzumab ble sammen lignet med klorambucil + obinutuzumab. Subgruppe-analyse fra disse studiene viser at det særlig er pasientene med umutert KLL som har utbytte av behandling med BTKis.

Studier med BCL-2 hemmeren venetoklaks i kombinasjon med obinutuzumab (tidsbegrenset) sammenlignet med bendamustin + rituksimab hos komorbide pasienter har også vist betydelig gevinst når det gjelder PFS for pasientene som ble behandlet med venetoklaks + rituksimab (159). Det er tilsvarende resultater fra en studie som har sammenlignet klorambucil + obinutuzumab og venetoklaks + obinutuzumab (160). Det er ikke gjort studier med venetoklaks i sammenligning med FCR hos yngre pasienter, og det er heller ikke gjort studier for å avklare kombinasjonsbehandling med anti-CD20 antistoff gir en tilleggsgevinst sammenlignet med venetoklaks monoterapi.

Det er foreløpig ikke publisert studier som sammenligner venetoklaks-basert behandling med BTKi-basert behandling, så valget mellom det ene eller andre behandlingsregimet må basere seg på forhold som tidsbegrenset behandling, bivirkningsprofil, administrasjonsmåte for medikasjonen, kontrollintensieten og kontrollengden.

Pasienter med KLL med *TP53* mutasjon eller *del(17p)* bør ha behandling med BTKis. Kjemoimmunterapi er ikke en behandlingsopsjon pga. dårlig prognose ved kjemoimmunterapi uavhengig av IGHV mutasjonsstatus. BCL-2 hemmeren venetoklaks er et alternativ til BTKIs hos disse pasientene. Kardiovaskulær sykdom, samtidig antikoagulasjonsbehandling, samtidig behandling med platehemmere og/eller behandling med sterke CYP3A4-hemmere er av betydning for valget mellom dise to behandlingsalternativene. Enn så lenge er erfaringen større med venetoklaks som behandling ved svikt på behandling med BTKis enn erfaringen med BTKis ved svikt av venetoklaks. Fosfatidylinositol 3 kinase (PI3K) hemmeren idelalisib er et alterantiv når verken BTKis eller BCL-2 hemmer kan benyttes.

* **Yngre (<65-70 år) pasienter i god form og uten vesentlig komorbiditet som har behandlingstrengende mutert KLL bør behandles med FCR (fludarabin, syklofosfamid og rituximab) når behandlingsmålet er livsforlengelse (evidensgrad A).**
* **Yngre (<65-70 år) pasienter i god form og uten vesentlig komorbiditet som har behandlingstrengende umutert KLL bør behandles med ibrutinib,** **men inntil det foreligger et vedtak hos Beslutningsforum som gir åpning for slik behandling er FCR behandlingsvalget (evidensgrad A).**
* **Eldre (>65-70 år) med god funksjonstatus og mutert KLL; BR (bendamustin og rituksimab) er et godt behandlingsalternativ (evidensgrad A).**
* **Eldre (>65-70 år) pasienter og pasienter med betydelig komorbiditet bør behandles med behandles med BTKIs eller BCL-2 hemmer, men inntil det foreligger et vedtak hos Beslutningsforum som gir åpning for slik behandling er kjemoimmunterapi (klorambucil + anti-CD20 antistoff) behandlingsvalget (evidensgrad A).**
* **Pasienter med *del(17p)TP53-mutasjon* og behandlingsindikasjon bør vurderes for behandling med BTKIs eller BCL-2 hemmer uavhengig av alder (evidensgrad A).**

Basert utelukkende på medisinske vurderinger synes kjemoimmunterapi (FCR) bare å være indisert som førstelinjebehandling hos yngre pasienter uten komorbiditet og mutert KLL. Mens det ved de fleste andre situasjoner er en gevinst å velge enn annen førstelinjebehandling enn kjemoimmunterapi. Kostnader utforderer en slik anbefaling. En nylig analyse konkludert med at det må en ganske betydelig prisreduksjon til for at førstelinjebehandling med BTKIs skal være kostnadseffektiv førstelinjebehandling (162).

### Andrelinjebehandling og seinere behandling

Ved residiv bør behandling først startes når pasienten har symptomer. Mange pasienter med residiv kan følges i en lengre periode uten å trenge behandling. Sjøl stopp av BTKis eller venetoklaks pga. bivirkninger medfører ikke et umiddelbart behov for alternativ behandling. Saken stiller seg naturligvis annerledes om behandlingen med BTKIs eller venetoklaks stoppes pga. progresjon.

Før valg av andrelinje og seinere behandling bør man få oversikt over tidligere gitt behandling, repons på tidligere behandling og remisjonsvarighet. Unngå å gjenta tidligere behandling dersom behandlingen ikke har gitt tilfredstillende respons. Cytogenetisk undersøkelse (karyotypering/FISH) med tanke på *del(17p)* og molekylærgenetisk undersøkelse med tanke på *TP53*-mutasjon bør gjøres før hver ny behandlingslinje. Andelen pasienter som *del(17p)* og/eller *TP53*-mutasjon øker for hver behandlingslinje, og disse pasientene trenger annen behandling enn kjeomimmunterapi. Behandlingsmulighetene er:

a) Venetoklaks + anti-CD20 antistoff inntil KR, MRD negativ eller inntil 24 måneder

b) Kontinuerlig behandling med BTKIs (per i dag er kun ibrutinib aktuell) eller PI3KI

Fornyet behandling med kjemoimmunterapi hos pasienter hvor det ikke er påvist *del(17p)/TP53* mutasjon er bare aktuelt viss behandlingsrepsonsen har vart minst 3 år. Det bør utvises forsiktighet ved rebehandling med FCR pga. økt risiko for toksisitet og sekundær myeloid malignitet (evidensgrad B).

* **Ved symptomatisk residiv innen 3 år etter tidsbegrenset behandling eller non-respons på behandling bør behandlingsregimet endres uavhengig av førstelinje behandling (evidensgrad A).**
* **Ved symptomatisk residiv mer enn 3 år etter tidsbegrenset behandling kan det være aktuelt å gjenta primærbehandling gitt at fornyet utredning ikke har avdekket *del(17p)* eller *TP53*-mutasjon (evidensgrad B).**
* **Pasienter som utvikler behandlingstrengende residiv før det er gått 3 år etter initial behandling med kjemoterapi bør behandles med BTKIs, PI3KI eller venetoklaks eventuelt med tillegg av anti-CD20 antistoff (evidensgrad A).**
* **Yngre pasienter som responderer på behandlingen bør vurderes for allogen stamcelletransplantasjon ved alder <70 år dersom de hadde primært resistent sykdom eller kort tid (<12 måneder) til andrelinje behandling (evidensgrad B).**

### Allogen stamcelletransplantasjon

Allogen stamcelletransplantasjon anses som etablert behandling hos utvalgte pasienter med KLL, og man kan forvente 40-50 % 5 års sykdomsfri overlevelse og 60-65 % 5 års totaloverlevelse hos pasienter transplantert pga. KLL med svært dårlig prognose (165). Behandlingsresultatene, som alle er fra ikke-randomiserte studier, viser at progresjonsfri overlevelse og total overlevelse ikke skiller seg særlig mye fra hverandre om transplantasjonen etterfølger myeloablativ kondisjonering eller doseredusert kondisjonering, men årsaken til behandlingssvikt er ulik.

Den europeiske blod- og beinmargstransplantasjonsgruppen (EBMT) utarbeidet konsensusretningslinjer for allogen stamcelletransplantasjon (166), og disse ble adaptert av det norske transplantasjonsmiljøet. Disse retningslinjene var basert på de behandlingsalgoritmene vi hadde før introduksjonen av BTKIs og BCL-2 hemmere. Nå er svært mange av den oppfatning at allogen stamcelletransplantasjon har en mer beskjeden plass ved KLL. Det knytter seg stor usikkerhet til hvordan vi skal identifisere de få pasientene som er kandiater for allogen stamcelletransplantasjon.

* **Følgende pasienter <70 år kan vurderes for allogen stamcelletransplantasjon:**
1. **Pasienter med *del(17p)*/*TP53*-mutasjon med tegn til behandlingssvikt på førstelinjebehandling med signalveishemmer (evidensgrad B).**
2. **Pasienter i seinere behandlingslinjer med tegn til behandlingssvikt på behandling med signalveishemmere uavhengig av *del(17p)*- eller *TP53*-mutasjonsstatus (evidensgrad B)**
3. **Pasienter med klonalt relatert Richters transformasjon og som kan bringes i remisjon med R-CHOP eller lignende behandling (evidensgrad D).**

De viktigste grunnene til dårlig behandlingsresultat ved allogen stamcelletransplantasjon er manglende sykdomskontroll ved transplantasjonstidspunktet. Det er derfor viktig at potensielle transplantasjonskandidater identifiseres på et tidlig tidspunkt og at transplantasjonen gjennomføres mens sykdommen fortsatt er behandlingsfølsom. Nødvendig cytoreduktiv behandling kan da gjennomføres i forkant av transplantasjonen.

### Strålebehandling

KLL er en systemisk sykdom, og kjemoimmunterapi er den viktigste behandlingsmodaliteten. Lymfoproliferative sykdommer er imidlertid svært følsomme for strålebehandling.

Miltbestråling tolereres vanligvis godt, og behandlingen gir god symptomatisk effekt hos 50-90% av pasientene (167). Miltbestråling er svært lite i bruk.

Strålebehandling gir også oftest effektiv palliasjon hos pasienter med plagsomme ”bulky” lymfeknutemasser, og det kan være tilstrekkelig med lavere doser enn hva som konvensjonelt gis for å kontrollere lokale tumor masser (168).

### Splenektomi

Splenektomi har aldri vært sammenlignet i randomiserte studier med annen behandling ved KLL. Dersom indikasjonen er anemi eller trombocytopeni kan en forvente effekt hos henholdsvis 50-77 % og 61-88 % av pasientene (169;170).

De aksepterte indikasjonene for splenektomi er symtomgivende massiv splenomegali og refraktære cytopenier.

### Behandlingsregimer

**Klorambucil** varstandard førstelinjebehandling ved KLL i mange år. Responsraten er doseavhengig og har vært rapportert mellom 45-86 %. Tillegg av prednisolon til klorambucil gir ingen gevinst på overlevelsen og anbefales kun på indikasjonen samtidig autoimmun sykdom. Tillegg av rituksimab i doser som angitt under FCR eller obinutuzumab øker responsraten, responsvarigheten og totaloverlevelsen.

 -Intermitterende klorambucil: 15 mg/m2 p.o. i 4 dager hver 28. dag til maksimalrespons er mest brukt.

-Kontinuerlig klorambucil: 3 mg/m2 p.o daglig (ca 6 mg /dag som startdose) justert slik at det oppnås moderat neutropeni/trombopeni, brukes noen steder. Gir mindre kvalme enn intermitterende behandling.

Det er viktig at det gis tilstrekkelig høy dose med klorambucil, og at dosen justeres etter den toksiske effekten på beinmargen. Ta prøver etter ca 2 uker ved intermitterende behandling. Reduser dosen med 25 % ved granulocytopeni/trombocytopeni (granulocytter <0,5 x 109/L og/eller trombocytter <50 x 109/L, grad 3 toksisitet) ved nadir. Øk dosen med 25 % hvis det ikke kommer fall i granulocytter/trombocytter ved nadir.

Behandling fortsettes til det ikke lenger kommer bedring av responsen vurdert etter objektive responskriterier (Tabell 5) og seponeres deretter. 4-6 måneders behandling er vanlig. Fortsatt behandling når maksimal respons er oppnådd utsetter pasienten for bivirkninger og bør unngås.

**Bendamustin** brukes både som førstelinjebehandling og som annenlinjebehandling.

 -Bendamustin: 90 mg/m2 iv dag 1 og 2 som førstelinjebehandling.

Ved kombinasjon med rituksimab gis 90 mg/ m2 dag 1 og 2.

 -Bendamustin 70 mg/m2 dag 1 og 2 ved residivbehandling, med ny kur hver 28. dag. Dosereduksjon ved nøytropeni/trombopeni, se Felleskatalogen. Det er ikke nødvendig med dosereduksjon ved nyresvikt.

**Fludarabin og syklofosfamid (FC)** gir høyere responsrate og lengre progresjonsfri overlevelse enn fludarabin monoterapi**.** Fludarabin monoterapi har ikke lenger noen plass i behadlingen av KLL.

 **-**Fludarabin 40 mg /m2 p.o. eller 25 mg/m2 i.v. (i 100 mL NaCl 0,9 % over 30 minutter) eller 40 mg/m2 dag 1-3

 -Syklofosfamid 250 mg/m2 p.o. eller 250 mg/m2 i 100 mL 5 % Glucose over 30 minutter dag 1-3 som gjentas hver 28. dag.

Dersom det er indikasjon for fludarabin-basert behandling bør den alltid gis som FCR-kurer; dvs. rituksimab eller annet anti-CD20 antistoff sammen med FC.

Dosen justeres etter følgende retningslinjer: Dersom pasienten på dag 1 av enhver kur (unntatt kur 1) har granulocytter <1,0 x109/L og/eller trombocytter <50 x 109/L (hematologisk toksisitet grad 3), utsettes kuren i opptil 2 uker og gis med 25 % dosereduksjon. Dersom lignende beinmargstoksistet oppstår til tross for 25 % dosereduksjon anbefales dosereduksjon til 50 % av utgangsdosen.

Fludarabin utskilles for en stor del gjennom nyrene. Dersom kreatinin-clearance er redusert til 30-60 mL/min anbefales en halvering av dosen. Hos pasienter med kreatinin-clearance < 30 mL/min bør alternativ behandling vurderes.

Det anbefales PCP-profylakse og transfusjon med bestrålte blodprodukter, men ikke rutinemessig virus-profylakse, se 7.4.1.4.

Det er teoretiske grunner til å gi fludarabin først; hemme reparasjon av syklofosfamidinduserte DNA-skader i tumorceller.

Dosejusteringer pga. redusert nyrefunksjon eller hematologisk toksisitet bør gjøres som anført i avsnittet om fludarabin.

**Monoklonale anti-CD20 antistoffer**

**Rituksimab** er et kimært mus-humant monoklonalt antistoff med spesifisitet for CD20. Det har vært brukt i kombinasjon med kjemoterapi med fludarabin (F), klorambucil, syklofosfamid (C), FC eller Bendamustin, og øker responsrate og progresjonsfri overlevelse i forhold til kjemoterapi alene i de undersøkelser der slik sammenlikning er mulig.

Ved kombinasjon med kjemoterapi gis rituksimab oftest en gang hver 4.uke sammen med kjemoterapien.

Infusjonsrelaterte bivirkninger er influenzaliknende symptomer, hypotensjon og bronchospasmer. Risiko for infusjonsrelaterte bivirkninger er størst ved første infusjon, ved stor tumormasse og høye lymfocyttall. Premedikasjon med iv kortikosteroid, paracetamol og antihistamin anbefales før første infusjon. Senere infusjoner går vanligvis greit. Se Felleskatalogen for forholdsregler.

**Fludarabin, syklofosfamid, og rituksimab (FCR)**

Ved første kur gir noen rituksimab dagen før cytostatika (dag 0) eller fordeler dosen på to dager. Ved senere kurer gis rituksimab på dag 1.

 -Rituksimab gis i dose 375 mg/m2 ved første kur og 500 mg/m2 ved senere kurer.

 -Fludarabin og syklofosfamid gis som anført ovenfor for FC. Gjentas hver 28. dag.

Det er vanlig å gi rituksimab før fludarabin og syklofosfamid til slutt.

Ved cytopenier anbefales justering av syklofosfamid og fludarabindosene som anført ovenfor. Det er ikke nødvendig å justere rituksimabdosen ved cytopenier.

Det anbefales PCP-profylakse og transfusjon med bestrålte blodprodukter men ikke rutinemessig virus-profylakse, se 7.4.1.4.

**Obinutuzumab** er et annen generasjons anti-CD20 antistoff godkjent i Europa for behandling av KLL i første linje kombinert med klorambucil. Beslutningsforum har gitt sin tilslutning til at obinutuzumab kan benyttes i Norge.

 -Obinutuzumab gis i dose fast dose på 1000 mg. Ved første behandling er det anbefalt å gi en testdose på 100 mg og dessuten premedikasjon som skissert for rituksimab.

**Ofatumumab** er ikke lenger tilgjengelig.

**Kortikosteroider**

Ved immunmedierte cytopenier (anemi, trombocytopeni og/eller nøytropeni) er prednisolon peroralt førstevalg; vanligvis 1-2 mg/kg initialt. Nedtrapping skjer etter respons og må individualiseres. Se 7.5.

Ved beinmargssvikt forsøker noen

-Høydose metylprednisolon (1 g/m2 iv i tre dager) gitt med 4 ukers intervall, evt kombinert med

 -Rituksimab (375 mg/m2 iv dag 1, 8, 15 og 22)

**Signalveishemmere**

To kinasehemmere som hemmer signalering gjennom B-cellereseptoren er nylig markedsført i Norge.

**Ibrutinib** hemmer Brutons tyrosin kinase (BTKI). Det administreres p.o. i startdose 420 mg x 1 som kontinuerlig behandling og tåles vanligvis godt. Diare, tretthet og infeksjoner er de hyppigste bivirkningene. De fleste får økende lymfocytose den første tiden samtidig som glandelsvulst reduseres.

**Acalabrutinib** er annen generasjons BTKI. Det administrerers p.o. som kontinuerlig behandling; kapsler 100 mg 2 ganger dalig. Acalabrutinib forventes å få markedsførignstillatelse i Norge i 2021, og Metodevurdering forventes ferdigstillet i juni 2021.

**Idelalisib** er en PI3K hemmer som administreres p.o. 150 mg x 2 som kontinuerlig behandling med liknende effekt og bivirkningsprofil som ibrutinib, men inkluderer også leverpåvirkning og pneumonitt. Bivirkninger ses noe hyppigere ved idelalisib enn ibrutinib.

**BCL-2 hemmer**

**Venetoklaks** er en selektiv *BCL-2*-hemmer som administreres per oralt. Venetoklaks har effekt ved maligniteter med overekspresjon av *BCL-2* slik som KLL.

Medikamentet tolereres realtivt godt. Den største utfordringen er utvikling av tumorlyse-syndrom ved oppstart og/eller doseøkning. Det anbefales derfor en gradvis opptrapping av dosen fra 20 mg daglig til 400 mg daglig over en 5 ukers periode og samtidig må man sørge for at pasientene har et høyt væskesinntak (2-2,5 L/daglig) og benytter urikosuriske medikamenter i hele opptrappingsfasen.

## Komplikasjoner

### Infeksjoner

#### Infeksjonsbehandling

Infeksjoner er den dominerende komplikasjonen ved KLL og den hyppigste KLL-relaterte dødsårsaken. Høy infeksjonsrisiko er relatert til nøytropeni som ledd i beinmargssvikt, behandling med kortikosteroider, hypogammaglobulinemi og defekt T-cellefunksjon.

Raskt innsatt empirisk antibiotikabehandling er avgjørende for prognosen ved bakterielle infeksjoner, og man bør starte intravenøs synergistisk bakterisid behandling (1. linjebehandling: betalaktam + aminoglycosid; 2. linjebehandling: karbapenem) hos enhver høyfebril/medtatt pasient uansett om patogenet er påvist eller ikke. Med økende bruk av purinanaloger, høydosert meylprednisolon, idelalisib og ibrutinib bør man også ta høyde for at opportunistiske infeksjoner kan foreligge (Pneumocystis jirovecii, HSV, CMV, EBV, Listeria monocytogenes og muggsopp). Virus-reaktivering er også rapportert ved behandling med ibrutinib (HBV), og det er også kommet rapporter om muggsopp-infeksjoner ved ibrutinib spesielt i kombinasjon med kortikosteroider (163, 164). Profylaktisk antibiotikabehandling ved residiverende bakterielle infeksjoner anbefales ikke i Norge, først og framst av hensyn til resistensutvikling. Effekten av slik behandling er ikke undersøkt i prospektive kliniske studier.

#### Immunglobulinbehandling

Hypogammaglobulinemi sees hos et stort flertall av pasientene (opptil 70% i uselekterte materialer) og prevalensen øker med sykdomsvarigheten.

* **Ved hyppige residiverende bakterielle infeksjoner (infeksjoner med kapselkledde bakterier) kan substitusjonsbehandling med immunglobulin være aktuelt hvis vaksinasjon (pneumokokkvaksine) ikke har ført fram og hypogammaglobulinemi foreligger (evidensgrad B).**

 Intavenøst humant immunglobulin (IVIG) 0,4g/kg hver 3. uke er vist å ha effekt (171;172). Dosen bør justeres på bakgrunn av Ig-kvantitering etter at substitusjonsbehandlingen er iverksatt. Lavere IVIG-dose 10 g/3.uke er rapportert å være effektivt (173). Subcutan administrasjon kan være et godt alternativ, og slik behandling kan administreres av pasienten sjøl etter opplæring.

På rett indikasjon reduserer IVIG hyppigheten av bakterielle luftveisinfeksjoner hos pasienter med KLL og hypogammaglobulinemi, men det diskuteres stadig om behandlingen kan anses kostnadseffektiv.

#### Vaksinasjon

Pasienter med KLL får suboptimal respons vurdert som stigning av antistofftiter etter vaksinasjon mot difteri, tyfus, parotitt, influenza, pneumokokker og haemophilus influenzae (174).

* **Det er vanlig å anbefale pasienter med KLL influensa-vaksinasjon og vaksinasjon mot pneumokokker ved gjentatte pneumonier (evidensgrad D)**

Nytten av en slik behandling hos pasienter med KLL er dårlig dokumentert (175). Systematisk vaksinering av pasienter med KLL hvor infeksjoner ikke er eller har vært noe klinisk problem anbefales ikke. Det kan være hensiktsmessig å avklare den enkelte pasientens evne til å respondere på vaksinasjon ved å bestemme anti-pneumokokk-antistoff titer før og 8 uker etter vaksinasjon.

#### Infeksjonsprofylakse

* **T-celledefekten som skyldes behandling med fludarabin gjør at profylaktisk behandling mot Pneumocystis jirovecii pneumoni (PCP) med trimetoprim-sulfametoxazol 1tbl daglig (eller 6-8 tabletter/uke fordelt på annen måte) anbefales under og minst seks måneder etter slik behandling, eventuelt til CD4+ celletallet i blod >0,4 x 109/L (evidensgrad D).**
* **PCP-profylakse anbefales også ved behandling med idelalisib.**

Ved behandling med fludarabin og ibrutinib må en også være oppmerksom på muligheten for infeksjoner med virus (reaktivering) og for sopp-infeksjoner.

Profylakse mot soppinfeksjoner anbefales ikke rutinemessig pga. risikoen for resistensutvikling.

## Autoimmune cytopenier

Autoimmune cytopenier forekommer langt hyppigere hos pasienter med KLL enn i en aldersjustert normalbefolkning. Autoimmun hemolytisk anemi (AIHA), immunmediert trombocytopeni (ITP) og erytroaplasi (Pure red cell aplasia, PRCA) forekommer med en insidens på henholdsvis 4-40 %, 1-2 % og <1 % (176). Omtrent dobbelt så mange pasienter har en positiv DAT under sykdomsforløpet enn de som utvikler AIHA. AIHA kan forekomme ved ubehandlet KLL, men det er velkjent at insidensen øker etter behandling både med fludarabin og klorambucil. Tillegg av syklofosfamid reduserer risiko for AIHA (144;159). AIHA etter behandling kan oppstå uavhengig av DAT status før behandling, men ses hyppigere hos DAT+ pasienter.

* **Autoimmune cytopenier behandles medPrednisolon 50 mg x 2 (eventuelt 1 mg/kg/d) i en uke, 25 mg x 3 i en uke og deretter avtrappende dosering alt etter effekt (evidensgrad C).**

Når hemolysen er under kontroll trappes prednisolon langsomt ned over et par måneder. Ved manglende respons eller residiv av hemolysen under nedtrapping av prednisolon er det aktuelt å starte antileukemisk behandling.

Ved hemolyse som inntreffer under behandling seponeres behandlingen omgående, og det gis prednisolon som anført over. Dersom steroider ikke er tilstrekkelig for å kontrollere hemolysen kan kombinasjon med ciklosporin prøves, men i en slik situasjon vil det som regel være aktuelt å starte alternativ antileukemisk behandling.

Autoimmune cytopenier som opptrer etter behandling med fludarabin kan ofte være svært alvorlig og ende fatalt (177;178). De aller fleste pasienter som utvikler AIHA etter fludarabin får på nytt hemolyse ved reeksposisjon for fludarabin. Rebehandling med fludarabin hos pasienter som har hatt AIHA etter fludarabinbehandling frarådes derfor.

* **Rituksimab og rituksimab i kombinasjon med syklofosfamid er et aktuelt alternativ ved AIHA, erytroaplasi og andre immunmedierte komplikasjoner som ikke responderer på prednisolon (evidensgrad C).**

Dokumentasjonen er basert på små studier (179-181).

## Transformasjon til høymalignt lymfom

Richters transformasjon eller Richters syndrom er en klinisk patologisk betegnelse på rask utvikling av histologisk verifisert aggressivt lymfom hos en pasient med KLL. Det vanligste lymfomet ved Richters transformasjon er diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL), men andre varianter av lymfom er også beskrevet; spesielt Hodgkin lymfom (165). Studier har vist at DLBCL ved Richters transformasjon kan være klonalt relatert til pasients opprinnelige KLL (ca 80%) eller ikke klonalt relatert til KLL (ca 20%); dvs. *de novo* DLBCL (182;183). Overlevelse etter Richters transformasjon varierer mellom noen få uker til 15 år i ulike rapporter, men det synes å være enighet om at prognosen er dårligst i de tilfellene hvor DLBCL er klonalt relatert til KLL (165). Når DLBCL ikke er klonalt relatert til KLL er prognosen som ved *de novo* DLBCL, og behandlingen bør være som ved *de novo* DLBCL.

Endret sykdomsbilde i form av rasktvoksende lymfeknutesvulst, kraftig økning av LD, B-symptomer, abdominal symptomer og/eller ekstranodale manifestasjoner bør gi mistanke om transformasjon. Prolymfocytt-transformasjon karakteriseres av økende lymfocytose med karakteristisk morfologi og immunfenotype, splenomegali og beinmargssvikt. Diagnosen må verifiseres ved biopsi, immunfenotyping og eventuelt også cytogenetikk. PET-undersøkelse kan være til hjelp for å identifisere hvilke(n) lesjon(er) som er best egnet for biopsi.

Det anbefales at pasientene behandles etter de samme retningslinjene som gjelder for tilsvarende sykdommene uten assosiasjon til KLL.

* **R-CHOP er et vanlig brukt regime ved DLCBL (evidensgrad C). EPOCH-(F)R er et alternativ (evidensgrad C). Dersom lymfomet ikke er klonalt relatert til KLL anbefales behandling som ved *de novo* DLBCL (evidensgrad D), mens det anbefales konsolidering med allogen stamcelletransplantasjon når lymfomet er klonalt relatert (evidensgrad D).**
* **R-CHOP kan også være et alternativ ved prolymfocytt leukemi i likhet med fludarabinbasert kjemoimmunoterapi (evidensgrad D).**

Prognosen er dårlig ved transformasjon og rent palliativ behandling kan ofte være aktuelt.