REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Remissrunda – Nationellt vårdprogram för kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Den nationella vårdprogramgruppen för kronisk lymfatisk leukemi har reviderat det nationella vårdprogrammet. Vi emotser tacksamt synpunkter på innehållet.

Lämna in remissvaren via webbformuläret som hittas här.

Skicka remissvaret senast **2026-06-12**, sedan stängs enkäten.

Vid frågor, kontakta kunskapsstod.rcc.hsf@regionstockholm.se

Syftet med remissrundan är följande

1. Att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i vårdprogrammet. Ge gärna konkreta förslag på ändringar och tillägg, t.ex. om det saknas relevanta behandlingsalternativ, om en rekommendation är svårtolkad eller om vi har värderat den vetenskapliga bakgrunden felaktigt.
2. Att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av ändringarna i vårdprogrammet och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom vårdprogrammet.

Målsättningen med vårdprogrammet är att belysa den diagnostik, behandling, omvårdnad och uppföljning som är specifik och central för cancerformen, vilket innebär att vi inte belyser mer generella åtgärder, t.ex. rehabiliteringsåtgärder som tas upp i vårdprogrammet för rehabilitering.

Den bilagda nationella konsekvensbeskrivningen ger en översiktlig bild av vad som är reviderat och vilka konsekvenser vårdprogramgruppen bedömer att ändringarna kan medföra. Förändringar framgår också i vårdprogrammets inledningskapitel.

På vårdprogramgruppens vägnar,

Magdalena Kättström

Ordförande, vårdprogramgruppen för kronisk lymfatisk leukemi

Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Nationell Konsekvensbeskrivning – vårdprogram KLL

Datum: 260316

Detta är en nationell konsekvensbeskrivning av det nationella vårdprogrammet för kronisk lymfatisk leukemi - KLL. Den kan användas som underlag för regionala konsekvensbeskrivningar i samband med remissrundan.

Incidens och prevalens

Incidens: 550 - 600 patienter/år

Prevalens av KLL är ca 6 000 - 7000 patienter.

Antal patienter aktuella för behandling och uppföljning

Ca 300 patienter är årligen aktuella för primärbehandling med läkemedel. Recidivbehandling är till största majoriteten läkemedel, en liten andel palliativ behandling. Uppskattningsvis får ca 400 personer årligen recidivbehandling.

Huvudsakliga förändringar

1) Samtliga kapitel i vårdprogrammet har reviderats med uppdateringar av text, referenser och behandlingsrekommendationer i enlighet med aktuell evidens.
2) För primärbehandling rekommenderas nu i första hand tidsbegränsade behandlingsregimer för alla patienter utom de med TP53-aberrationer. Detta innebär att enbart en mindre andel patienter förväntas få kontinuerlig behandling med BTK-hämmare. Kemoimmunterapi har samtidigt helt tagits bort från rekommendationsrutorna.
3) Ett flödesschema har lagts till i kapitlet om relapsbehandling som ett förtydligande och stöd till den uppdaterade texten om behandling i senare behandlingslinjer. I kapitlet förs även ett resonemang kring nya icke-kovalenta BTK-hämmare och deras möjliga roll vid behandlingssvikt eller intolerans mot kovalenta BTK-hämmare.
4) Som ett tillägg till avsnittet om behandling av sköra äldre har ett särskilt kapitel om palliativ behandling vid KLL införts.
5) Ny patientinformation om monoklonal B-cellslymfocytos (MBL) har tillkommit i vårdprogrammet.
6) Avsnitt om kardiovaskulär riskvärdering inför start av BTKi samt under pågående BTKi behandling har tillkommit.
7) Vårdprogrammets titel har uppdaterats för att förtydliga att det även omfattar småcelligt lymfocytiskt lymfom (SLL).
8) Information om *Min vårdplan* har inkluderats i vårdprogrammet.

Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Förändringar av verksamhet och organisation

Ändringar bedöms inte påverka verksamhet och organisation

Centralisering och decentralisering

Nej

Ökade kostnader

Fler patienter kommer att erbjudas tidsbegränsad primärbehandling, exempelvis med venetoklax i kombination med obinutuzumab (VO) eller akalabrutinib (AV), där den senare utgör ett helt peroralt behandlingsalternativ. Venetoklaxbaserad behandling innebär ett något ökat behov av laboratoriekontroller och öppenvårdsbesök under upptrappningsfasen samt i samband med behandling med CD20-antikropp. Samtidigt kan en ökad användning av helt perorala behandlingsregimer utan CD20-antikropp minska behovet av infusionsbesök.

Sammantaget bedöms förändringarna inte medföra några betydande ökade kostnader för verksamheten.

Resurs- och kostnadsbesparande åtgärder

De uppdaterade rekommendationerna i primärbehandling innebär en ökad användning av tidsbegränsade behandlingsregimer och i mindre grad kontinuerlig behandling med BTK-hämmare. Detta kan över tid förväntas medföra en kostnadsbesparing avseende läkemedelskostnader.

Etiska aspekter

Vårdprogrammet är uppdaterat enligt senaste vetenskapliga kunskapsläge med nationellt godkända och subventionerade läkemedelskombinationer.

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

inklusive småcelligt lymfocytiskt lymfom (SLL)

Nationellt vårdprogram

2026-04-15 Remissversion: 9.0

Remissversion

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Innehållsförteckning

Kapitel 1
Sammanfattning 8

Kapitel 2
Inledning 9

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde 9
2.2 Förändringar jämfört med tidigare version 10
2.2.1 Förändringar som medför resursbesparing 10
2.3 Värdering av det vetenskapliga underlaget 11
2.4 Förkortningsordlista 11

Kapitel 3
Mål med vårdprogrammet 14

Kapitel 4
Bakgrund och orsaker 15

4.1 Epidemiologi 15
4.2 Naturalförlopp och överlevnad 15
4.3 Orsak och ärftlighet 18

Kapitel 5
Primär prevention 19

Kapitel 6
Symtom och tidig utredning 20

6.1 Symtom och kliniska fynd 20
6.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp 21
6.3 Utredning av patienter som inte uppfyller kriterierna för välgrundad misstanke 21

Kapitel 7
Diagnostik 22

7.1 Diagnoskriterier för KLL och SLL 22
7.2 Småcelligt lymfocytiskt lymfom (SLL) 23
7.3 Monoklonal B-cellslymfocytos (MBL) 23
7.4 Differentialdiagnostik 24
7.5 Diagnosbesked 25

Remissversion

Kapitel 8
Kategorisering av tumören 26

8.1 Basal utredning 26
8.2 Kompletterande utredning inför behandling 27
8.3 Utredning vid misstanke om transformation 28
8.4 Prognostisering och prediktion 28
8.4.1 Stadieindelning enligt Rai och Binet 29
8.4.2 Prognostiska score och index 30
8.4.3 Blod- och serummarkörer 30
8.4.4 Genetiska avvikelser – FISH och gensekvensering 31
8.4.5 Immungenetik – IGHV-mutationsstatus 33
8.4.6 Prognostiska markörer som kan vara av värde i vissa situationer, men som i första hand bör användas i kliniska studier 33

Kapitel 9
Multidisciplinär konferens 36

Kapitel 10
Behandlingsindikation 37

Kapitel 11
Primärbehandling 38

11.1 Val av behandling 38
11.1.1 Kontinuerlig behandling med BTK-hämmare 38
11.1.2 BCL2-hämmare + CD20-antikropp 39
11.1.3 BTK-hämmare + BCL2-hämmare 39
11.1.4 Att beakta vid behandlingsval 40
11.2 Första linjens behandling 41
11.2.1 Behandlingsalternativ för alla utan del(17p) eller *TP53*-mutation 41
11.2.2 Behandlingsalternativ för KLL med del(17p) eller *TP53*-mutation 41

Kapitel 12
Läkemedelsbehandling vid KLL – fördjupad information 42

12.1 BTKi 42
12.1.1 Kardiovaskulära biverkningar vid behandling med BTKi 43
12.1.2 Kardiovaskulär riskvärdering inför behandlingsstart med BTKi 43
12.1.3 Kardiovaskulär monitorering under behandling med BTKi 44
12.1.4 Hypertoni 44
12.1.5 Förmaksflimmer 45
12.1.6 Ventrikulära arytmier 46
12.1.7 Blödningsrubbning 46
12.1.8 Övriga biverkningar 47
12.1.9 Progress vid behandlingsuppehåll och avslut 48
12.1.10 Interaktioner 48
12.1.11 BTKi-resistens 48
12.2 BCL2i 49
12.2.1 Venetoklaxresistens 50

Remissversion

12.3 CD20-antikroppar 50
12.3.1 Late onset neutropenia (LON) 51
12.4 Bendamustin 51
12.5 Idelalisib 52
12.6 Behandling av sköra och äldre 52

Kapitel 13
Responsbedömning 54

13.1 Klinisk och radiologisk responsbedömning 54
13.2 Measurable residual disease (MRD) 55

Kapitel 14
Uppföljning 56

Kapitel 15
Behandling vid återfall eller refraktär KLL 57

15.1 Val av behandling 57
15.1.1 Kovalenta BTKi 57
15.1.2 BCL2i +CD20-antikropp 58
15.1.3 Relaps efter BTKi+BCL2i 59
15.1.4 Icke-kovalenta BTKi 59
15.1.5 Andra behandlingsmöjligheter 59
15.2 Behandling vid återfall eller refraktär KLL 60
15.3 Flödesschema 61
15.4 Allogen stamcellstransplantation 62
15.5 Chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T) och bispecifika antikroppar 63

Kapitel 16
Understödjande vård 64

16.1 Tumörlysprofylax 64
16.2 Infektionsprofylax 65
16.2.1 Herpesvirus 65
16.2.2 Pneumocystis jirovecii 65
16.2.3 Profylax vid genomgången hepatit B 65
16.3 Vaccinationer 66
16.3.1 Influensa 66
16.3.2 Pneumokocker 66
16.3.3 SARS-CoV-2 67
16.3.4 Levande försvagade vaccin 67
16.3.5 Bältrosvaccin, RS samt övriga vaccinationer 67
16.4 Sekundär immunglobulinbrist 68

Kapitel 17
Sjukdomsrelaterade komplikationer 69

Remissversion

17.1 Immunologiskt betingade cytopenier 69
17.1.1 Behandling av immunmedierad hemolys och trombocytopeni....69
17.1.2 Behandling av PRCA....70

Kapitel 18
Transformation 71

Kapitel 19
Omvårdnad och rehabilitering 73

19.1 Kontaktsjuksköterska och Min vårdplan KLL 73
19.1.1 Individuell vårdplan/behandlingsplan....74
19.1.2 Min vårdplan KLL 74
19.2 Cancerrehabilitering....74
19.3 Krisreaktion och psykologiska aspekter....75
19.4 Sjukdomsspecifika och behandlingsrelaterade komplikationer 76
18.4.1 Tumörlyssyndrom (TLS) 76
19.4.1 Infektioner....77
19.4.2 Fatigue och fysisk svaghet 79
19.4.3 Illamående....79
19.4.4 Elimination....79
19.4.5 Hud....80
19.4.6 Sexualitet....80

Kapitel 20
Egenvård 81

20.1 Levnadsvanor 81
20.1.1 Tobak....82
20.1.2 Alkohol....82
20.1.3 Fysisk aktivitet 82
20.1.4 Matvanor 83
20.2 Vaccinationer 83
20.3 Komplementär och alternativ medicin....83
20.4 Kunskap och stöd 83

Kapitel 21
Palliativ vård och insatser 84

21.1 SVAS och brytpunktssamtal 85
21.2 Närståendepenning 86
21.3 Palliativa läkemedel specifika för KLL patienter 86

Kapitel 22
Nivåstrukturering 87

Kapitel 23
Uppföljning av cancervården 88

Remissversion

23.1 Svenska KLL/SLL-registret 88
23.2 Cancerregistret 89

Kapitel 24
Kvalitetsindikatorer och målnivåer 91

24.1 Kvalitetsindikatorer fastställda i samråd med Svensk Förening för Hematologi 91
24.2 Andra kvalitetsindikatorer 91

Kapitel 25
Vårdprogramgruppen 92

25.1 Vårdprogramgruppens sammansättning 92
25.2 Vårdprogramgruppens medlemmar 92
25.3 Adjungerade författare 93
25.4 Jäv och andra bindningar 93
25.5 Vårdprogrammets förankring 94

Kapitel 26
Referenser 95

Bilaga 1
Information till dig som har fått diagnosen kronisk lymfatisk leukemi (KLL) 116

De flesta behöver ingen behandling i början 116
Immunförsvaret kan vara nedsatt 117
Det finns stöd att få om du är orolig 117

Bilaga 2
Information till dig som behandlas för kronisk lymfatisk leukemi (KLL) 119

Behandling 119
Biverkningar 120
Försämrat immunförsvar 120
Blödningsrisk 121
Illamående 121
Om du mår illa och har svårt att få i dig mat kan du prova att välja kalla och lätta rätter och att äta mindre portioner men lite oftare. Prata med din kontaktsjuksköterska eller läkare om har besvär. 122
Levnadsvanor 122

Bilaga 3
Monoklonal B-cellslymfocytos (MBL) 123

Bilaga 4

Remissversion

Responsbedömning 124

Komplett remission (CR) 124
Komplett remission med kvarstående cytopeni (CRi) 124
Partiell remission med lymfocytos (PR-L) 124
Partiell remission (PR) 124
Progressiv sjukdom (PD) 125
Stabil sjukdom (SD) 125
Referenser 126

Bilaga 5
Svenska KLL-gruppens nationella biobank för behandlingskrävande patienter 127

Bilaga 6
Definition av tumörlyssyndrom enligt Cairo-Bishop 129

Remissversion

KAPITEL 1

Sammanfattning

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är en hematologisk malignitet som har sitt ursprung i en klonal expansion av mogna B-lymfocyter. Varje år diagnostiseras cirka 600–650 personer i Sverige med KLL, varav hälften är över 72 år (medianålder). Småcelligt lymfocytiskt lymfom (SLL) betraktas som samma sjukdom som KLL, med nodalt engagemang och/eller benmärgsengagemang, men lägre förekomst av klonala lymfocyter i blodet: $< 5 \times 10^9$/L.

KLL uppdagas ofta i samband med att personen insjuknar i, eller kontrolleras för, annan sjukdom, och vid diagnos är det cirka 90 % av patienterna som inte behöver behandling. Över tid utvecklar dock cirka två tredjedelar av alla patienter behandlingsbehov, och medianåldern är 72 år vid behandlingsstart.

Sjukdomsförloppet varierar från stillsamt och symtomlöst till mer aggressivt med snabb progress och behov av behandling. Symtom och undersökningsfynd vid KLL kan vara lymfocytos, anemi, trombocytopeni, trötthet, feber, viktnedgång, infektionskänslighet och förstoring av lymfkörtlar, mjälte och lever. Svår anemi och trombocytopeni kan uppträda hastigt och då vara uttryck för immunologiskt medierad cytopeni som kräver särskild behandling.

Vid behandlingskrävande sjukdom rekommenderas riktade genetiska undersökningar med FISH och sekvensering, och analys av så kallad IGHV-status. Dessa analyser ger prognostisk information och kan påverka behandlingsvalet.

Målriktade behandlingar med BTK hämmare och BCL2 hämmare, med eller utan CD20 antikroppar, utgör numera standardbehandling. Dessa behandlingar tolereras ofta även av äldre och sköra patienter.

KLL-sjukdomen och de behandlingar som ges leder ofta till nedsatt immunförsvar och ökad risk för svåra infektioner. Patienterna svarar dessutom sämre på vaccinationer och bör därför vaccineras så tidigt som möjligt i sjukdomsförloppet.

Samtliga patienter med KLL och SLL ska anmälas i det nationella kvalitetsregistret för KLL.

Remissversion

KAPITEL 2

Inledning

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Vårdprogrammet beskriver kronisk lymfatisk leukemi (KLL) och vänder sig framför allt till läkare och annan berörd personal inom vården.

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgruppen och är fastställt av Regionala cancercentrum i samverkan 2026-xx-xx. Stödjande Regionalt cancercentrum är Regionalt cancercentrum Stockholm Gotland.

Beslut om implementering tas i respektive region i enlighet med överenskomna rutiner. En sammanfattning av relevanta lagstöd för att implementera och följa vårdprogram finns på cancercentrum.se.

Tabell 1. Tidigare versioner av vårdprogrammet

Datum	Beskrivning av förändring
2016-06-09	Version 1.0 fastställd av RCC i samverkan
2018-02-06	Version 2.0 fastställd av RCC i samverkan
2018-11-20	Version 3.0 fastställd av RCC i samverkan
2019-08-26	Version 4.0 fastställd av RCC i samverkan
2020-11-24	Version 5.0 fastställd av RCC i samverkan
2022-01-25	Version 6.0 fastställd av RCC i samverkan
2023-09-12	Version 7.0 fastställd av RCC i samverkan
2024-01-23	Version 7.1 fastställd av RCC i samverkan
2024-09-17	Version 8.0 fastställd av RCC i samverkan
2025-10-28	Version 8.1 fastställd av RCC i samverkan

Tidigare vårdprogram publiceras inte men kan begäras ut från Regionala cancercentrum, info@cancercentrum.se.

Remissversion

2.2 Förändringar jämfört med tidigare version

I version 8.1, 8.2 och 9.0 har samtliga kapitel reviderats med uppdateringar av text, referenser och behandlingsrekommendationer i enlighet med aktuell evidens.
I version 8.1 (utan remissrunda) har följande ändringar utförts:

- Ett förtydligande kring BTKi lagts till samt ett antal nya referenser.

I version 8.2 (utan remissrunda) har följande ändringar utförts:

- För primärbehandling rekommenderas nu i första hand tidsbegränsade behandlingsregimer (VO eller AV) för alla patienter utom de med TP53-aberrationer. Detta innebär att enbart en mindre andel patienter förväntas få kontinuerlig behandling med BTK-hämmare. Kemoimmunterapi har samtidigt helt tagits bort från rekommendationsrutorna.

I version 9.0 har följande uppdateringar utförts:

- Vårdprogrammets titel har uppdaterats för att förtydliga att det även omfattar småcelligt lymfocytiskt lymfom (SLL).
- Ny patientinformation om monoklonal B-cellslymfocytos (MBL) har tillkommit i vårdprogrammet.
- Ett nytt avsnitt om kardiovaskulär riskvärdering inför och under behandling med BTKi har tillkommit.
- Som ett tillägg till avsnittet om behandling av sköra äldre har ett särskilt kapitel om palliativ behandling vid KLL införts.
- Ett flödesschema har lagts till i kapitlet om relapsbehandling som ett förtydligande och stöd till den uppdaterade texten om behandling i senare behandlingslinjer. I kapitlet förs även ett resonemang kring nya icke-kovalenta BTK-hämmare och deras möjliga roll vid behandlingssvikt eller intolerans mot kovalenta BTK-hämmare.
- Information om Min vårdplan KLL har inkluderats i vårdprogrammet.
- Information om KLL biobank som nu är återstartad.

2.2.1 Förändringar som medför resursbesparing

Fler patienter kommer att erbjudas tidsbegränsad primärbehandling, exempelvis med venetoklax i kombination med obinutuzumab (VO) eller akalabrutinib (AV), där den senare utgör ett helt peroralt behandlingsalternativ. Venetoklaxbaserad behandling innebär ett något ökat behov av

Remissversion

laboratoriekontroller och öppenvårdsbesök under upptrappningsfasen samt i samband med behandling med CD20-antikropp. Samtidigt kan en ökad användning av helt perorala behandlingsregimer utan CD20-antikropp minska behovet av infusionsbesök. Sammantaget bedöms förändringarna inte medföra några betydande ökade kostnader för verksamheten.

De uppdaterade rekommendationerna i primärbehandling innebär en ökad användning av tidsbegränsade behandlingsregimer och i mindre grad kontinuerlig behandling med BTK-hämmare. Detta kan över tid förväntas medföra en kostnadsbesparing avseende läkemedelskostnader.

2.3 Värdering av det vetenskapliga underlaget

Arbetet har utgått ifrån befintliga internationella och nationella kunskapsstöd och systematiska översikter inom området. Om GRADE:s klassificering har använts för något av underlagen har de lyfts in i vårdprogrammet. Gruppen har inte själv genomfört en komplett GRADE-klassificering men principerna för GRADE:s klassificering har använts i diskussionerna av det vetenskapliga underlaget.

I vissa fall har originalstudier använts som underlag. När vetenskapliga underlag saknas eller vetenskapliga studier har haft låg kvalitet bygger underlaget på gruppens beprövade erfarenhet.

GRADE:s klassificering rör de sammanvägda resultatens tillförlitlighet och klassificeras i fyra nivåer:

- Det sammanvägda resultatet har hög tillförlitlighet (++++)
- Det sammanvägda resultatet har måttlig tillförlitlighet (+++)
- Det sammanvägda resultatet har låg tillförlitlighet (++)
- Det sammanvägda resultatet har mycket låg tillförlitlighet. (Det innebär att det inte går att bedöma om resultatet stämmer.) (+)

Läs mer om systemet i SBU:s metodbok.

2.4 Förkortningsordlista

Förkortning	Förklaring
AIHA	Autoimmun hemolytisk anemi
ASAT	Aspartataminotransferas

Remissversion

ALAT	Alaninaminotransferas
ALP	Alkaliskt fosfatas
AV	Akalabrutinib + venetoklax
BCL-2	B-cellslymfom 2
BCL2i	BCL2-hämmare
BMT	Benmärgstransplantation
BR	Bendamustin + rituximab
BTK	Brutons tyrosinkinas
BTKi	BTK-hämmare
CRS	Cytokinfrisättningssyndrom
DAT	Direkt antiglobulintest
Del	Deletion
DT	Datortomografi
FCR	Fludarabin cyklofosfamid rituximab
FISH	Fluorescence in situ-hybridisering
G-CSF	Granulocyte colony-stimulating factor
GRADE	Grading of recommendations, assessment, development and evaluations
IGHV	Immunoglobulin heavy chain variable region genes
ITP	Immunologisk trombocytopen purpura
IV	Ibrutinib + venetoklax
IwCLL	International workshop on chronic lymphocytic leukemia
KLL	Kronisk lymfatisk leukemi
LD	Laktatdehydrogenas
LDT	Lymfocytdubbleringstid
LON	Late onset neutropenia
MBL	Monoklonal B-cellslymfocytos
M-CLL	KLL med muterad IGHV gen
MRD	Measurable residual disease
NCI	National Cancer Institute
NGS	Next generation sequencing

Remiss

OR	Overall response
PET-DT	Positronemissionstomografi med datortomografi
PFS	Progression free survival
PLC-gamma	Fosfolipas C, gamma
PRCA	Pure red cell aplasia
R-CHOEP	Rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, etoposid, prednisolon
R-CHOP	Rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, oncovin, prednisolon
R/R KLL	Relaps/refraktär KLL
SCT	Stamcellstransplantation
SLL	Småcelligt lymfocytiskt lymfom
TBE	Fästingburen hjärninflammation
TLS	Tumörlyssyndrom
TPK	Trombocyt partikel koncentration = trombocytvärde
U-CLL	KLL med omuterad IGHV gen
V + CD20 antikropp	Venetoklax + CD20 antikropp
VO	Venetoklax + obinutuzumab
VOI	Venetoklax + obinutuzumab + ibrutinib
VR	Venetoklax + rituximab

Remissversion

KAPITEL 3

Mål med vårdprogrammet

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

Syftet är att bidra till en nationellt likvärdig behandling av KLL-patienter och att successivt förbättra behandlingsresultat, överlevnad och livskvalitet. För patienterna finns bilagor med mer riktad information samt hänvisning till Min vårdplan Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) på cancercentrum.se

Det svenska KLL-registret ger oss möjlighet att utvärdera både behandlingsresultatet och följsamheten till detta vårdprogram.

Remissversion

KAPITEL 4

Bakgrund och orsaker

4.1 Epidemiologi

Incidensen av KLL i Sverige är cirka 600–650 fall per år. Den var i stort sett stabil under större delen av 2000-talet, men har ökat något sedan 2014, vilket delvis förklaras av bättre rapportering från regionerna. Incidensen ökar kraftigt med stigande ålder. Eftersom överlevnaden för KLL-patienter blir allt bättre har prevalensen ökat successivt, och i dag lever cirka 6 000 personer med sjukdomen i Sverige [1].

I det svenska KLL-registret fanns 31/12 2025 11 013 patienter registrerade, vilka diagnostiserats 2007–2025, men på grund av eftersläpning är rapporteringen för de senaste åren ännu inte komplett. Det finns också risk för underrapportering eftersom en del asymtomatiska patienter inte får sin diagnos fastställd.

Medianåldern vid diagnos är 72 år, enligt det svenska KLL-registret. Totalt 25 % av patienterna är under 65 år vid diagnos, och 10 % är under 55 år. Sjukdomen är vanligare hos män än hos kvinnor med förhållandet 1,6:1,0.

SLL har tidigare rapporterats till det svenska lymfomregistret. Under perioden 2015–2023 rapporterades där en incidens av ca. 70 nya fall av SLL/år [2].

4.2 Naturalförlopp och överlevnad

Många diagnostiseras i tidigt asymtomatiskt stadium, och endast cirka 10 % av patienterna behöver behandling vid diagnos. Cirka två tredjedelar utvecklar behandlingsbehov någon gång under sjukdomsförloppet. Av patienterna utan behandlingsbehov är cirka 80 % i full daglig aktivitet vid diagnos, medan ca. 40 % av dem som behöver behandling är i full daglig aktivitet vid tidpunkt för start av behandlingen. Endast cirka 2 % rapporterades vara helt eller mestadels sängliggande vid diagnostillfället.

Överlevnadsdata nedan är hämtade ur KLL-registret och anges med både total överlevnad och relativ överlevnad, där den senare innebär överlevnaden i relation till normalbefolkningen i samma åldersgrupp. Överlevnad är starkt

Remissversion

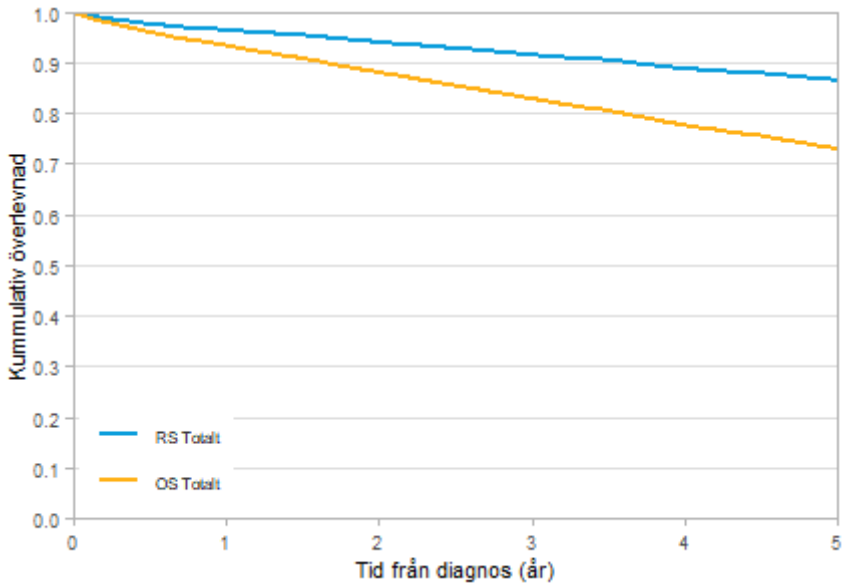
kopplad till ålder, kön, samsjuklighet och behandlingsbehov. Det framgår i data från svenska KLL-registret att kvinnor har bättre prognos än män, men det är ännu inte känt varför.

Redovisade data i figur 1–3 är en sammanställning av hela registerperioden 2007–2024. Både svenska och internationella studier visar att överlevnaden i KLL har blivit signifikant bättre, vilket även kan ses i det svenska KLL-registret (figur 4).

KLL-registrets data för patienter som diagnostiserades 2007–2024 – alltså under en tidsperiod under vilken majoriteten av patienter främst erhållit primärbehandling med cytostatika och kemoimmunterapi – visar att den relativa 5-årsöverlevnaden efter diagnos var 95% för patienter under 65 år, 88% för patienter mellan 65 och 79 år samt 71 % för gruppen 80 år och äldre (figur 1).

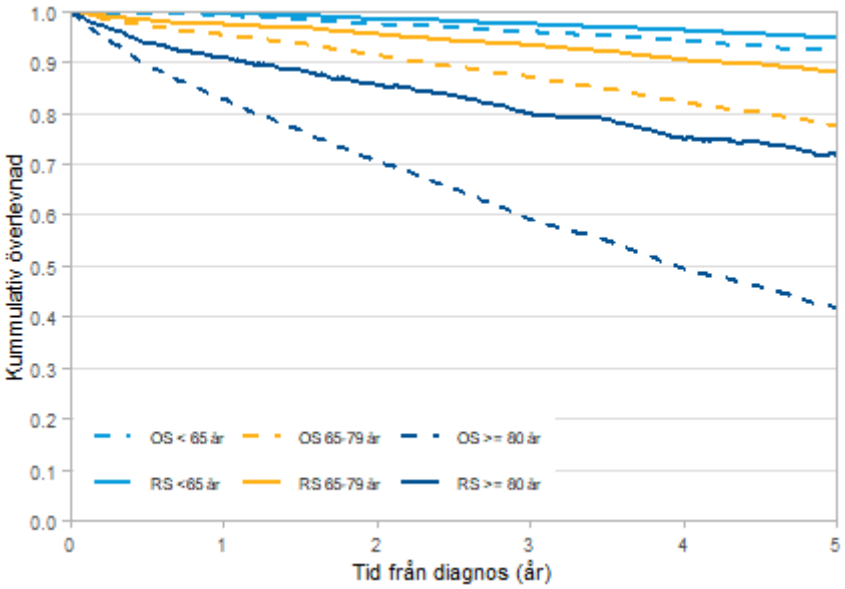
Med införande av målriktade behandlingar har behandlingsresultaten förbättrats, speciellt för äldre patienter. Registerdata från det Svenska KLL-registret för perioden 2007–2014 jämfört med 2017–2024 visar att den relativa 5-årsöverlevnaden efter behandlingsstart (OBS! inte efter diagnos) för de som startat behandling har ökat för hela patientgruppen från 64% till 84%. Detta alltså även inkluderat även de äldsta patienterna. Detta samtidigt som inga andra större signifikanta förändringar har skett, till exempel i understödjande behandling.

Figur 1. Total överlevnad (OS) och relativ överlevnad (RS) efter diagnos. Diagnosår 2007–2024. N = 10 699

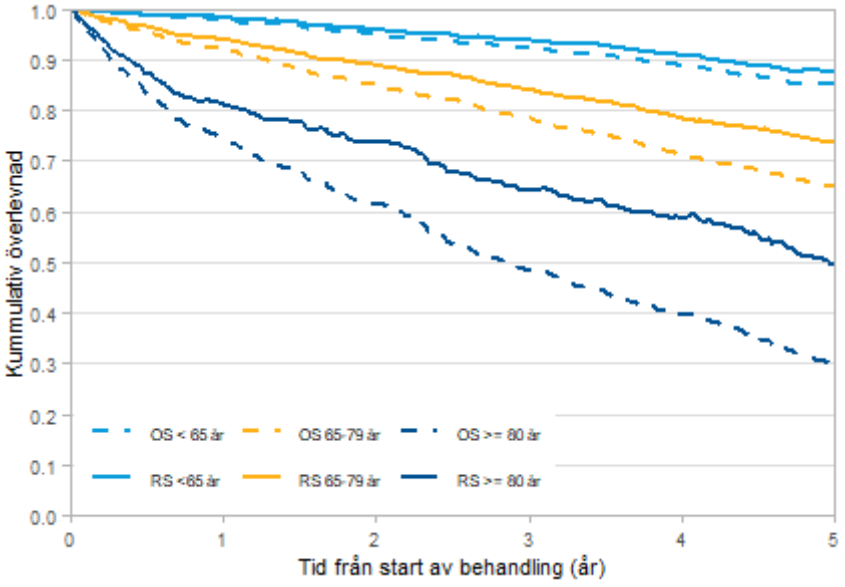


Remissversion

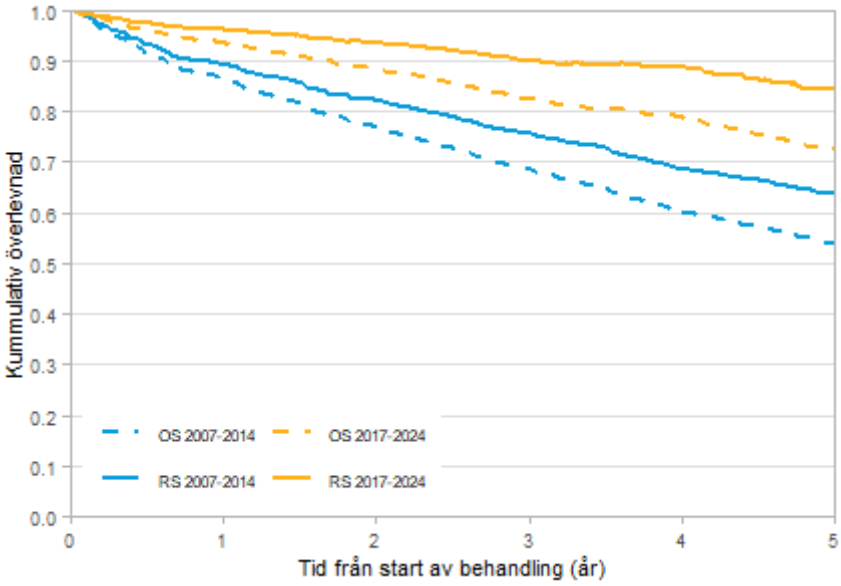
Figur 2. Total överlevnad (OS) och relativ överlevnad (RS) uppdelad på ålder vid diagnos. Diagnosår 2007–2024. N = 10 699



Figur 3. Total överlevnad (OS) och relativ överlevnad (RS) uppdelad på ålder vid start av behandling. Diagnosår 2007–2024. N = 3074



Figur 4. Total överlevnad (OS) och relativ överlevnad (RS) uppdelad på period för start av behandling. Diagnosår 2007–2014 och 2017–2024. N = 2647



4.3 Orsak och ärftlighet

Orsaken till KLL-sjukdomen är okänd och tidig behandling innan det finns indikation har inte visats vara till nytta för patienten. Sjukdomen är inte ärftlig, men familjär anhopning förekommer och sannolikt spelar genetisk predisposition relativt stor roll [3]. Totalt 5 % av alla KLL-patienter har en eller flera släktingar med KLL eller annan lymfomsjukdom. Risken för att få KLL är cirka 7 gånger högre hos förstagradssläktingar jämfört med normalbefolkningen, men den absoluta risken är ändå låg eftersom sjukdomen är ovanlig [4, 5]. Det finns ingen skillnad i klinisk bild eller sjukdomsförlopp mellan sporadiska fall och dem med familjär anhopning. Screening av släktingar till patienter med KLL rekommenderas därför inte.

Viss ökad risk för KLL har setts efter exponering för till exempel strålbehandling, metaller, petroleumprodukter, konstgödsel och bekämpningsmedel. Den riskökning som setts i studier har dock varit liten och svår att reproducera i andra studier [4, 6, 7].

Remissversion

KAPITEL 5

Primär prevention

Några primärpreventiva åtgärder kan inte rekommenderas eftersom orsaken till sjukdomen är okänd. Sannolikt orsakas KLL av en kombination av genetisk predisposition och exponering för faktorer i omgivningen [8].

Remissversion

KAPITEL 6

Symtom och tidig utredning

Rekommendation

- KLL bör misstänkas vid lymfocytos (≥ 5 x 10^9/L), speciellt i kombination med följande symtom eller undersökningsfynd:
- anemisymtom – vid KLL orsakat av märgsvikt och/eller autoimmun hemolys; oftast normokrom, normocytär anemi
- blödningssymtom på grund av trombocytopeni som orsakas av märgsvikt och/eller autoimmunitet
- förstorad mjälte, trycksymtom från mjälten
- förstorade lymfkörtlar; ofta lymfadenopati på flera lokaler med mjuka, oömma och fritt rörliga lymfkörtlar
- ökad infektionsbenägenhet; oftast pneumonier och sinuiter som orsakas av kapslade bakterier

- allmänsymtom ofrivillig viktminskning, ≥ 10 % av kroppsvikten på 6 månader
- uttalad trötthet (WHO/ECOG funktionsstatus> 2)
- feber> 38,0 °C i mer än 2 veckor utan påvisbar infektion
- påtagliga nattsvettningar.

- SLL kan misstänkas vid lymfkörtelförstoring och/eller mjältförstoring men utan lymfocytos (≥ 5 x 10^9/L), även med förekommande av samma symtombild och fynd som beskrivs ovan vid KLL.

Remissversion

6.1 Symtom och kliniska fynd

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

Fler provtagningar och undersökningar inom sjukvården har lett till att allt fler KLL-patienter remitteras och diagnostiseras på grund av avvikande blodvärden – i första hand lymfocytos – utan att ha några symtom av sin sjukdom. I dessa fall väcks misstanken om KLL av att patienten vid differentialräkning av leukocyter har lymfocytos med morfologiskt mogna lymfocyter. Vid KLL är lymfocytos med klonala B-lymfocyter ≥ 5 x 10^9/L ett av diagnoskriterierna (se 7.1 Diagnoskriterier).

SLL upptäcks ofta vid utredning med provtagning och analys av förstorade lymfkörtlar.

6.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp

Det standardiserade vårdförloppet kan laddas ned från RCC:s webbplats:
Standardiserat vårdförlopp maligna lymfom och kronisk lymfatisk leukemi

6.3 Utredning av patienter som inte uppfyller kriterierna för välgrundad misstanke

Diagnostiken som beskrivs i kapitel 7 bör genomföras även för patienter som inte uppfyller kriterierna för välgrundad misstanke enligt SVF, (d.v.s. lymfocyter < 10 x 10^9/L), men vars samlade kliniska bild trots det inger hög misstanke om KLL.

Remissversion

KAPITEL 7

Diagnostik

7.1 Diagnoskriterier för KLL och SLL

Rekommendation

Diagnosen KLL kan ställas om patienten uppvisar följande (samtliga punkter bör uppfyllas) [9]:

- Lymfocytos i blod med klonala B-lymfocyter ≥ 5 x 10^9/L.
- Flödescytometri på blod med följande typiska fenotyp:

CD5+, CD19+, CD23+, CD200+, CD10- samt svagt uttryck av CD20 och CD22 (alternativt CD79b). Leukemicellsklonen uttrycker antingen kappa- eller lambdakedjor på ytan och detta uttryck är svagt.

- Morfologisk bild i blod med övervägande små, mogna lymfocyter. Viss tillblandning kan ses av större, mer aktiverade lymfocyter eller prolymfocyter [10, 11].

SLL (småcelligt lymfocytiskt lymfom) definieras som ett lymfom med < 5 x 10^9/L klonala B-lymfocyter i blod, förekomst av splenomegali och/eller lymfadenopati samt typisk morfologi och immunfenotyp vid histopatologisk undersökning. SLL och KLL har samma fenotyp, lymfocytmorfologi och histologiska bild som beskrivs ovan

Ovanstående undersökningar utförs i första hand på blod men kan även utföras på benmärg och vid misstanke om SLL på lymfkörtelvävnad. Benmärgsundersökning (aspiration och biopsi) är indicerad vid cytopeni av oklar genes och inför behandlingsstart; i det senare fallet för att värdera orsak till cytopenier, bedöma märginfiltration och som utgångspunkt för eventuell behandlingsutvärdering.

> Observera att det för diagnosen KLL är nivån av klonala B-celler med KLL-fenotyp som ska vara ≥ 5 x 10^9/L – inte totalmängden lymfocyter.

Vid flödescytometrisk diagnostik av KLL/SLL ska CD5, CD19, CD20, CD23, kappa och lambda ingå i analysen. Det är också rekommenderat att CD10, CD43, CD79b, CD81 och CD200 ingår. Analys av CD22 kan också vara av värde liksom undersökning av CD45, CD3, CD38 och ROR-1. [12, 13].

Remissversion

Vid eventuell flödescytometri för MRD-analys följs riktlinjerna från European Research Initiative on CLL 2016 [14, 15].

7.2 Småcelligt lymfocytiskt lymfom (SLL)

Småcelligt lymfocytiskt lymfom är en sjukdom där den kliniska bilden domineras av lymfadenopati och/eller splenomegali utan leukemisering (< 5 x 10^9/L klonala B-celler). I övrigt har sjukdomen samma fenotyp, lymfocytmorfologi och histologiska bild som KLL, och bör även behandlingsmässigt hanteras på samma sätt som KLL. Patienter med SLL har tidigare registrerats i det svenska lymfomregistret, men patienter med SLL diagnos ställd efter 1/1 2025 ska nu registreras i det svenska KLL-registret.

7.3 Monoklonal B-cellslymfocytos (MBL)

Med förfinad diagnostik upptäcks i dag individer med en liten klonal B-cellspopulation som inte uppfyller kriterierna för KLL eller SLL. Man har därför infört begreppet monoklonal B-cell lymfocytos (MBL) som definieras som en klonal B-cellspopulation med samma immunfenotyp som KLL, eller annan lymfomsjukdom, men med klonala B-lymfocyter ≤ 5 x 10^9/L, avsaknad av lymfadenopati eller organomegali och utan hållpunkter för lymfomsjukdom. Patienten ska inte heller ha en pågående infektion eller bakomliggande autoimmun sjukdom, och den monoklonala populationen ska vara stabil vid observation i minst 3 månader [16, 17].

De klonala cellerna vid MBL skiljer sig oftast inte från dem vid KLL vad gäller immunfenotyp eller genetiska avvikelser. MBL med en atypisk fenotyp förekommer.

Individer med MBL går att dela in i två distinkta grupper: de med klonala B-lymfocyter ≥ 0,5 x 10^9/L (högnivå-MBL) och de med < 0,5 x 10^9/L (lågnivå-MBL). Dessa skiljer sig åt biologiskt och har olika kliniska förlopp. Individer med lågnivå-MBL har mycket låg risk för progress till KLL och behöver därför inte följas upp eller kontrolleras [18].

Vid MBL med klonala B-lymfocyter > 0,5 x 10^9/L är däremot risken för progress till KLL 1–2 % per år. Det kan därför vara rimligt att dessa patienter följs upp. Hur ofta beror på ålder och annan sjuklighet, men ett förslag är att de följs med rutinblodprover cirka var 6:e månad under första året och sedan, om kriterierna för MBL kvarstår, med klinisk kontroll och provtagning varje eller vartannat år.

Remissversion

Studier har visat på högre risk för allvarliga infektioner, inklusive COVID-19, för patienter med MBL jämfört ”friska” kontroller. Personer med diagnostiserad MBL bör därför rådas att följa nationella riktlinjer vad gäller vaccination mot pneumokocker, influensa och COVID-19 [19].

Individer med MBL kan med fördel följas upp inom primärvården om de har stabila värden. Vid utremittering bör framgå råd om uppföljning och när ny kontakt bör tas med den utremitterande enheten [16, 20].

Prevalensen av MBL varierar i olika studier beroende på sensitiviteten hos de diagnostiska metoder som använts och på vilka populationer som undersökts. Den ökar också signifikant med stigande ålder. När det gäller lågnivå-MBL verkar prevalensen vara cirka 5 % av befolkningen> 40 års ålder [21].

7.4 Differentialdiagnostik

De vanligaste differentialdiagnoserna till KLL är andra indolenta lymfom. Om bilden inte är helt typisk kliniskt, morfologiskt och/eller flödescytometriskt bör en utvidgad differentialdiagnostisk utredning genomföras med inriktning enligt nedan, beroende på frågeställning.

- SOX11 och cyklin D1 (immunhistokemiska undersökningar) alternativt FISH-analys av t(11;14) utförs i fall som är CD23-negativa och CD200-negativa för att utesluta mantelcellslymfom. CD23-positivitet kan förekomma även vid mantelcellslymfom, men CD200 är då oftast negativ.
- Flödescytometrisk analys av CD11c och CD103 görs vid misstanke om hårcellsleukemi.
- Vid hög andel större nukleolförande lymfocyter eller prolymfocyter bör man överväga diagnosen B-cells-prolymfocytleukemi, spleniskt B-cellslymfom/leukemi med prominenta nukleoler.

Lymfocytos (lymfocyter ≥ 5 x 10^9/L) ses också ofta vid bakteriella och virala infektioner och autoimmuna tillstånd samt reaktivt till andra tillstånd (splenektomi, stress m.m.). Detta brukar sällan innebära differentialdiagnostiska problem, eftersom man vid eventuell osäkerhet om genes till lymfocytosen oftast kan använda flödescytometri för att utesluta eller bekräfta klonalitet och även aberrant fenotyp.

Remissversion

7.5 Diagnosbesked

Rekommendation

- Diagnosbeskedet bör ges vid ett fysiskt besök. Inför besöket ska patienten få erbjudande om att ta med någon närstående. På mötet bör både ansvarig läkare och kontaktsjuksköterska närvara.
- Det är viktigt att tiden mellan fastställd diagnos och cancerbesked är så kort som möjligt.
- Vid diagnosbeskedet bör patienten få individuellt anpassad muntlig och skriftlig information bland annat gällande uppföljning, eventuell behandling och förväntat resultat. Patienten bör också erbjudas ett eller flera uppföljande samtal för att upprepa och komplettera informationen från diagnosbeskedet. Skriftlig vårdplan ska upprättas.

Läkarbesöket behöver inte alltid ske vid en hematologisk eller onkologisk verksamhet. Diagnosbeskedet kan i stället ges av den läkare som initierade diagnostiken, till exempel om patienten har en annan samtidig svår sjukdom och KLL utan symtom. Finns önskemål om specialistbedömning bör detta tillgodoses.

Diagnosbesked, information och uppföljning vid KLL kan ställa andra krav än vid andra maligna sjukdomar. En stor andel av patienterna diagnostiseras vid kontakt med sjukvården av andra skäl, och är relativt oförberedda på beskedet. Diagnosen är oftast enkel att ställa men en tillförlitlig bedömning av sjukdomsaktivitet och riskvärdering är inte alltid möjlig initialt. Vid diagnos är det cirka 90 % av KLL-patienterna som inte behöver behandling. De blir i stället föremål för en så kallad ”watch and wait”-policy, vilket innebär att de regelbundet följs upp och kontrolleras. Sjukdomen KLL är mycket varierande i sitt förlopp.

Patienten bör vid diagnosbeskedet få skriftlig information om sin diagnos samt kompletterande information om uppföljning av KLL utan behandlingsbehov (se bilaga 1, Information till dig som har fått diagnosen kronisk lymfatisk leukemi) eller information om den planerade behandlingen (se bilaga 2, Information till dig som behandlas för kronisk lymfatisk leukemi). Patienten bör också i samband med detta få en skriftlig individuell vårdplan, med information om vem som är ansvarig läkare och vem som är kontaktsjuksköterska samt kontaktuppgifter till den uppföljande enheten. Patienten bör också få information om patientföreningar och dess lokalföreningar som vid behov ofta kan erbjuda en stödperson samt om den information som finns på internet, såsom www.1177.se.

Remissversion

KAPITEL 8

Kategorisering av tumören

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

8.1 Basal utredning

Den basala utredningen bör omfatta:

- anamnes: efterfråga
  - ärftlighet för hematologisk eller autoimmun sjukdom
  - allmänsymtom
  - infektioner (typ, frekvens och allvarlighetsgrad)
  - autoimmun sjukdom
  - annan tumörsjukdom
  - kardiovaskulär sjuklighet
  - annan medicinering
- status:
  - lymfkörtlar med mått i två dimensioner
  - palpation av lever och mjälte, med förstoring angiven i cm nedanför arcus
- blodprover:
  - Hb, LPK, B-Diff. (differentialräkning av leukocyter), TPK, retikulocyter
  - kreatinin, urat, leverstatus (ASAT, ALAT, albumin, bilirubin, ALP), LD
  - elfores/proteinfraktioner
  - DAT
  - benmärgsundersökning: detta är inte obligatoriskt vid diagnos men bör genomföras om behandlingsindikation finns eller vid anemi eller trombocytopeni av oklar genes – både aspiration och biopsi för morfologisk granskning

Remissversion

- i forsknings- och utvecklingssyfte: provtagning enligt lokala och regionala protokoll (till exempel vitalfrysning av celler).

8.2 Kompletterande utredning inför behandling

Om patienten behöver behandling bör en kompletterande utredning genomföras, med en utvidgad värdering av patientens status och riskprofil:

- ålder
- samsjuklighet
- kardiell riskvärdering (se avsnitt 11.1.2)
- värdering av njurfunktion
- hemolysprover (retikulocyter, LD, haptoglobin, bilirubin och DAT)
- grad av immundefekt (neutropeni eller hypogammaglobulinemi)
- tumörbörda (risk för tumörlys), se bilaga 6 Definition av tumörlyssyndrom enligt Cairo-Bishop.

Kompletterande utredning inför behandling bör omfatta:

- interfas-FISH alternativt sekvensering för att påvisa ev. del(11q), del(13q), +12 och del(17p)*
  Dessa 4 avvikelser analyseras oftast standardmässigt i panel vid FISH-analys och ger prognostisk och prediktiv information. Det är dock endast förekomst av del(17p) och del(11q) som är prediktiva (styr behandlingsval) varför man kan analysera endast dessa två om lokal rutin finns för detta.
- Vid negativ FISH för del(17p) bör sekvensering för att upptäcka *TP53*-mutation genomföras*. Prov för FISH och sekvensering bör tas vid samma tillfälle. Dessa analyser bör genomföras inför varje ny behandling om det påverkar behandlingsvalet, eftersom klonal evolution är väl beskriven vid KLL [22].
- IGHV-genmutationsstatus*; observera att IGHV-genmutationsstatus är stabilt under sjukdomsförloppet och endast behöver analyseras vid ett tillfälle
- benmärgsprov: aspiration och biopsi för morfologisk granskning
- DT hals-thorax-buk, med angivande av mått av största lymfkörtlar i olika lymfkörtelstationer samt mått på mjältstorlek
- serologier för hiv och hepatit B och C
- eventuella prover till biobank.

Remissversion

*Dessa analyser kan genomföras på provmaterial från blod eller benmärg.

Vid behandling med risk för tumörlyssyndrom (TLS) bör TLS-prover tas: natrium, kalium, kreatinin, fosfat, kalcium och urat.

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

8.3 Utredning vid misstanke om transformation

Vid misstanke om transformation bör utredningen omfatta:

- i första hand exstirpation av lymfkörtel för histopatologi och immunhistokemi (inkluderande Epstein-Barr-virus) samt flödescytometri; om det inte går med exstirpation genomförs mellannålsbiopsi
- benmärgsbiopsi, aspiration och flödescytometri
- ev. PET-DT för att vägleda provtagning vid misstanke om transformation i svåråtkomlig lokal och vid osäkerhet om vilken lokal man ska biopsera. Viktigt att diskutera svar med erfaren radiolog då SUVmax kan påverkas av eventuell given behandling [23]. Se kapitel 17 Sjukdomsrelaterade komplikationer - Transformation.
- Vid påvisad transformation bör klonalitetsanalys (Ig-rearrangemang) genomföras då det är av värde för att bedöma om transformation är klonalt relaterad till KLL-sjukdomen eller om de novo DLBCL föreligger. Se kapitel 17 Sjukdomsrelaterade komplikationer - Transformation.

8.4 Prognostisering och prediktion

Vid värdering av patientens sjukdom finns ett stort antal prognostiska markörer som ger information om till exempel risken för progress till behandlingsbehov hos obehandlade och om progressionsfri och total överlevnad vid behov av behandling.

De prediktiva markörerna, som ger vägledning inför val av behandling, är betydligt färre. I dagsläget är det främst påvisande av del(17p) och/eller *TP53*-mutation samt analys av IGHV-genmutationsstatus som har visat starkt prediktivt värde.

Remissversion

8.4.1 Stadieindelning enligt Rai och Binet

Stadieindelning är enkel att utföra och är ett etablerat och välstuderat prognostiskt verktyg. Det ger dock begränsad information om risken för sjukdomsprogress och risken för att utveckla behandlingskrävande sjukdom. . Då stadieindelning baseras på analys av Hb, TPK och klinisk undersökning av patienten, vilket genomförs på i princip alla patienter, så är det av värde att fortfarande ange stadium enligt Rai och/eller Binet. Detta som basal sjukdomsbedömning men också för att till exempel i register kunna följa upp KLL-populationen jämfört med äldre data.

Klinisk stadieindelning sker enligt Rai- eller Binet-klassifikationen [24, 25]. Endast palpatorisk lymfadenopati, hepatomegali och splenomegali, inte påvisad via ultraljud eller datortomografiundersökning, används vid denna stadieindelning. Anemi eller trombocytopeni ska vara orsakad av märgsvikt och inte ha autoimmun genes.

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

Mått på lymfkörtlar anges inte i Binet-klassifikationen, men enligt Rai anges > 1 cm som förstorat.

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

Raistadium		**Modifierad Rai**
0	Lymfocytos enbart	Låg risk
I	Lymfadenopati	Intermediär risk Rai I och II
II	Hepatomegali och/eller splenomegali +/- lymfadenopati	
III	Hb < 110 g/L	Hög risk Rai III och IV
IV	TPK < 100 x 10^9/L	

Remissversion

8.4.2 Prognostiska score och index

Ett stort antal prognostiska score för överlevnad vid KLL har utvecklats. Stadieindelningen enligt Rai eller Binet är fortfarande grundläggande och bör göras på alla patienter (se ovan).

De allra flesta prognostiska score är utvecklade och validerade för patienter som behandlats med cytostatikabehandling och kemoimmunterapi, vilket i dag begränsar användningen eftersom målriktade behandlingar har införts.

Cirka 90 % av patienterna behöver inte behandling vid diagnos. För denna grupp finns ett enkelt score för att värdera tid till första behandling, vilket ju är oberoende av senare behandlingsval. Det kallas för International Prognostic Score for Early-stage CLL (IPS-E) och är baserat på 3 kriterier: lymfocyter > 15 x 10^9/L (1 poäng), palpabel lymfkörtelförstoring (1 poäng) och U-CLL (1 poäng) [26].

Patienter kan indelas i tre riskgrupper med kumulativ incidens för behov av behandling efter 5 år: 8 % (0 poäng), 28 % (1 poäng) och 61 % (2–3 poäng). Detta score kan vara värdefullt vid diskussion och rådgivning för patienter i ”watch and wait” men det påverkar inte indikationen för behandlingsstart (se **Fel! Hittar inte referenskälla.** Behandlingsindikation) eller behandlingsvalet. IPS-E kan inte rekommenderas generellt, men kan alltså vara av värde för enskilda patienter där man vill kunna ge så utförlig information som möjligt om risken för progress till behandlingskrävande sjukdom. Om detta ska kalkyleras måste alltså IGHV-status analyseras, vilket annars rekommenderas att göras inför behandlingsstart.

8.4.3 Blod- och serummarkörer

8.4.3.1 Lymfocytfördubblingstid (LDT)

LDT ger prognostisk tilläggsinformation för patienter i låga sjukdomsstadier när det gäller risken för att utveckla behandlingskrävande sjukdom, och är också ett av de kriterier som används vid beslut om behandlingsstart. Det är viktigt att sätta LDT i relation till nivån av lymfocyter (LDT bör tolkas med försiktighet vid lymfocytnivåer < 30 x 10^9/L) samt andra symtom och laboratorieavvikelser; behandlingsbeslutet ska alltså inte enbart bygga på LDT [27].

Remissversion

8.4.4 Genetiska avvikelser – FISH och gensekvensering

8.4.4.1 Interfas-FISH eller sekvensering

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

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

De fyra vanligaste avvikelserna analyseras oftast standardmässigt i en panel (se punkt 8.2.) och fynden kan ordnas i den så kallade Döhner-klassifikationen från hög risk till låg risk: del(17p) > del(11q) > trisomi12 > normal > del(13q) [28].

Del(17p) är en mycket stark negativ prognosmarkör vid användande av tidigare tillgängliga behandlingar med cytostatika och kemoimmunterapi, då med kort medianöverlevnad på 2,5–4 år. Betydligt bättre effekt är visad vid behandling med B-cellreceptorhämmare och BCL2-hämmare (se **Fel! Hittar inte referenskälla.** Val av behandling) [29, 30]. Prognosen vid behandling med B-cellreceptorhämmare eller BCL2-hämmare hos patienter med påvisad del(17p) är dock sämre än hos dem utan denna avvikelse [31, 32]. Observera att sekvensering av eventuell *TP53*-mutation ska genomföras vid utförd FISH utan påvisad del(17p).

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

Del(11q) är ofta associerad med uttalad lymfadenopati och kort remissionsduration efter behandling med kemoimmunterapi, och då även sämre prognos [33].

Patienter med trisomi 12 har kortare tid till behandlingskrävande sjukdom, men något samband med överlevnad har inte påvisats och studier tyder på att IGHV-mutationsstatus styr prognosen för dessa patienter [28].

Del(13q) är den vanligaste avvikelsen och ses hos cirka 60 % av alla patienter. Hos 35–40 % av patienterna är del(13q) den enda påvisade avvikelsen, vilket är associerat med god prognos, speciellt hos patienter med M-CLL [28].

Remissversion

8.4.4.2 *TP53*-mutationer påvisade med sekvensering

Förekomst av *TP53*-mutation utan samtidig del(17p), påvisat med sekvensering, har enligt stora retrospektiva analyser samma negativa inverkan på prognos och behandlingssvar som del(17p) [34]. Isolerad *TP53*-mutation påvisas hos cirka 5 % av obehandlade patienter och 12 % av behandlingsrefraktära patienter. Dessa bör handläggas på samma sätt som vid påvisad del(17p).

Analys av *TP53*-mutation bör genomföras för patienter utan påvisad del(17p) inför behandlingsstart. Vid användning av Next Generation Sequencing (NGS) varierar detektionsgräns mellan olika laboratorier och även resultat med låg VAF < 10% bör värderas som kliniskt relevanta. Vid VAF < 5 % bör man dock diskutera med ansvarigt laboratorium avseende behov av verifiering med annan metod. Detta för att undvika risken för feltolkning av eventuella artefakter [35].

8.4.4.3 Resistensmutationer påvisade med sekvensering

Vid behandling med BTKi och misstanke om progress eller suboptimal respons under pågående behandling, alternativt vid recidiv efter kombinationsbehandling med BTKi och BCL2-hämmare kan analys med NGS av mutationer i generna för BTK och PLCG2 vara av värde för att planera behandlingsbyte. Om mutationer inte påvisas och stark misstanke om resistens föreligger kan analysen kompletteras med ”digital droplet PCR” (ddPCR) av BTK hotspot-mutationen (aminosyraposition 481). Vid låg VAF (< 10 %) bör resultatet diskuteras med det analyserande laboratoriet. I studier har dock även resistensmutationer i relativt låg andel av tumörcellerna visats driva återfall [36, 37]. Om resistensmutation påvisas är inte behandling med annan kovalent BTK-hämmare aktuellt.

På motsvarande sätt kan NGS-analys av mutationer i *BCL2*-genen vara av värde vid behandling med BCL2-hämmare och patienten får tecken på progress eller suboptimal respons under pågående behandling [38, 39]. Resistensmekanismerna vid venetoklaxbehandling är dock mer komplexa och varierande än vid BTKi-behandling.

Vid frågor avseende cut-off och lämplig analysmetod samt var olika analyser genomförs rekommenderas kontakt med det ordinarie laboratoriet för klinisk genetik för diskussion.

Remissversion

8.4.5 Immungenetik – IGHV-mutationsstatus

Mutationsstatus för den tunga immunglobulingenen (IGHV) ger god prognostisk information även i tidiga sjukdomsstadier. KLL med somatiskt hypermuterad IGHV (M-CLL) förekommer hos 50–60 % av patienterna vid diagnos och är förenat med gynnsam prognos. Omuterad IGHV (U-CLL) förekommer hos 40–50 % vid diagnos och är förenat med snabb progress och kortare remissioner efter kemoimmunterapi [40, 41].

IGHV-mutationsstatus förblir stabilt under sjukdomsförloppet och behöver endast analyseras vid ett tillfälle, vilket är viktigt att känna till.

Med dagens målriktade behandlingar har IGHV-genens mutationsstatus inverkan på behandlingsvalet (se avsnitt 10.2 Första linjens behandling), vilket inte var fallet tidigare. Därför rekommenderas nu analys av IGHV-genens mutationsstatus inför behandlingsstart inom rutinsjukvård.

I vissa fall, om fördjupad information om risken för progress till behandlingskrävande sjukdom önskas, kan IGHV-status analyseras för att kalkylera IPS-E, hos patienter utan behandlingsbehov (se 8.4.2). Om så gjorts behöver analysen inte tas om inför behandlingsstart om behandling blir aktuell.

8.4.6 Prognostiska markörer som kan vara av värde i vissa situationer, men som i första hand bör användas i kliniska studier

Nya prognostiska och prediktiva markörer utvecklas kontinuerligt. Nedan beskrivs sådana där utvecklingen kommit långt; deras kliniska användning håller på att utvärderas i studier, men som ännu inte rekommenderas i rutinsjukvård.

8.4.6.1 Genetiska markörer

Mutationer i generna för NOTCH1 (transkriptionsfaktor) och SF3B1 (mRNA-splicing) är oberoende prognosmarkörer och påvisad mutation är förenad med dålig prognos [42]. NOTCH1-mutation förknippas med hög risk för transformation och svagt CD20-uttryck [43].

Med NGS kan dessa och även andra mutationer med prognostisk betydelse (till exempel EGR2 och RPS15) analyseras på ett rutinmässigt sätt. Paneler för NGS vid lymfoida maligniteter, inklusive KLL, håller på att provas ut och valideras.

Remissversion

Inom Sverige utvecklas för närvarande inom ramen för Genomics Medicine Sweden (GMS) en bred, nationellt utvecklad lymfatisk genpanel som inkluderar ett stort antal kända genetiska avvikelser. Detta är under utveckling och ännu inte något som rekommenderas i klinisk rutin.

8.4.6.2 Subsets baserat på B-cellsreceptorns konfiguration

Cirka 40 % av KLL-patienterna kan, genom att deras B-cellsreceptor uppvisar identisk eller semi-identisk struktur, indelas i olika så kallade ”subsets”, där patienter inom en subset har samma biologiska och kliniska karakteristika samt prognos [44]. De största av dessa är subset #1 (vanligast vid U-CLL) och #2 (ses vid både vid U-CLL och M-CLL med likvärdig prognos i båda grupperna) och retrospektiva data har visat att dessa patienter har en dålig prognos vid behandling med både cytostatikabehandling och kemoimmunterapi. KLL-patienter generellt har historiskt sett fått allt bättre prognos över tid vid behandling med kemo- och kemoimmunterapi, vilket dock inte gäller patienter i subset #1 och #2. [45-48]. Även subset #8 är associerat med dålig prognos och hög risk för transformation, medan subset #4 är associerat med mycket god långtidsprognos och låg risk för att utveckla behandlingsbehov.

Framtida prospektiva studier kan förhoppningsvis klargöra subsettillhörighetens betydelse vid användning av målriktade behandlingar och eventuella implikationer för behandlingsval.

Analys av subsettillhörighet kan enkelt göras av diagnostiskt laboratorium med hjälp av ett online-verktyg. Analysen baseras på sekvensdata från en IGHV-mutationsanalys och några extra labbanalyser behöver inte göras.

8.4.6.3 Komplex karyotyp

Karyotypering kan göras för de flesta patienter med KLL med hjälp av mitogen stimulering. Arrayteknik är en alternativ metod för att värdera kopietalsavvikelser. Denna utveckling har lett till studier av vilken betydelse komplex karyotyp har för prognosen vid KLL. Definitionen av komplex karyotyp har varierat i studier, och man har använt både ≥ 3 och ≥ 5 avvikelser som cut-off. År 2022 publicerade European Research Initiative on CLL rekommendationer för analys och rapportering av komplex karyotyp [49].

År 2019 rapporterades retrospektiva data från en kohort på > 5 000 patienter där man visade att patienter med ≥ 5 avvikelser har en generellt dålig prognos, oberoende av andra prognostiska markörer, medan prognosen för patienter med 3 eller 4 avvikelser är starkt associerad med förekomst av p53-aberration

Remissversion

[50]. Samma resultat kunde även påvisas i en studie som baserats på användning av arrayteknik, dock i en mindre kohort [51].

Komplex karyotyp förknippas med sämre prognos vid cytostatikabehandling och kemoimmunterapi, enligt retrospektiva analyser [52].

Undantaget från associationen mellan komplex karyotyp och dålig prognos är patienter med komplex karyotyp innefattande både trisomi 12 och trisomi 19 (cirka 10 % av alla med ≥ 3 avvikelser), vilka i retrospektiva analyser har ett indolent sjukdomsförlopp [49].

I en retrospektiv analys av ibrutinibbehandlade patienter var komplex karyotyp en starkare prediktor för sämre utfall av behandlingen än förekomst av del(17p) [53].

Vid analys av data från CLL13 studien kunde man visa att förekomst av komplex karyotyp var förenat med sämre prognos vid venetoklaxbaserade behandlingar oberoende av p53-status [54].

För närvarande pågår ett arbete med att definiera bästa metod att använda och lämpligt cut-off för antalet avvikelser. Innan analys av komplex karyotyp kan införas i klinisk rutin är det också viktigt att värdera prospektiva kliniska studier av analysens prognostiska och prediktiva värde.

8.4.6.4 Measurable residual disease (MRD)

Användningen av MRD-analys som prognostisk och prediktiv markör beskrivs i avsnitt 12.2 Measurable residual disease (MRD) **Fel! Hittar inte referenskälla.**.

Remissversion

KAPITEL 9

Multidisciplinär konferens

Patienter med KLL utreds och behandlas vanligen inom en och samma enhet varför multidisciplinära konferenser sällan är nödvändiga. Diagnosen är som regel lätt att ställa, men vid tveksamheter är konferens med en hematopatolog av värde. Diskussion med regional KLL-expertis uppmuntras, särskilt i senare stadier av sjukdomen då behandlingsvalet blir svårare.

Inför såväl primärbehandling som recidivbehandling bör möjligheten till deltagande i klinisk studie övervägas. Vid behov rekommenderas kontakt med regionalt ansvarig KLL-expert eller representant i Svenska KLL-gruppen samt sökning efter aktuella studier i Sverige. Uppdaterad information om behandlingsstudier i Sverige för KLL patienter finns på svensk föreningen för hematologis (SFH) webbplats: Kliniska KLL-studier öppna för inklusion, eller kommande, i Sverige - Sfhem

Remissversion

KAPITEL 10

Behandlingsindikation

Cirka en tredjedel av patienterna behöver aldrig behandling, och behandling i tidiga stadier av sjukdomen har inte lett till förlängd överlevnad [55]. Behandlingsindikation finns vid aktiv sjukdom, vilket i IwCLL:s riktlinjer 2018 [56] definieras som att patienten har minst ett av nedanstående kriterier (A–G):

A. Sjukdomsrelaterade symtom definierade som:
   a. viktminskning > 10 % under de senaste 6 månaderna
   b. uttalad trötthet (WHO funktionsstatus > 2)
   c. feber > 38,0 °C i mer än 2 veckor utan påvisbar infektion
   d. nattsvettningar i mer än 1 månad utan påvisbar infektion.
B. Tillkomst av eller förvärrad anemi eller trombocytopeni som orsakas av benmärgssvikt.
C. Autoimmun hemolys eller immunologisk trombocytopeni med dåligt behandlingssvar på kortison.
D. Kraftig mjältförstoring definierat som > 6 cm under arcus eller progredierande eller symtomgivande förstoring.
E. Kraftig lymfkörtelförstoring med konglomerat > 10 cm som största diameter eller progredierande eller symtomgivande förstoring.
F. Snabbt stigande lymfocyttal i blod med ökning av > 50 % på 2 månader eller en fördubblingstid på < 6 månader.*
G. Extranodala KLL-manifestationer som är symtomgivande eller orsakar funktionspåverkan (exempelvis KLL-infiltration i njurar, hud, lungor etc.). Det är viktigt att bedöma om det är KLL-infiltration som orsakar symtomen eller funktionspåverkan. I många fall (t.ex. inflammationer och annan malignitet) rekryteras KLL-celler ospecifikt och är inte del i patologin (så kallade ”innocent by-stander”), och det är inte behandlingsindikation för KLL.

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

Remissversion

KAPITEL 11

Primärbehandling

11.1 Val av behandling

Samsjuklighet, samtidig medicinering och funktionsstatus spelar stor roll i behandlingsvalet, liksom patientens önskemål. Inför valet av behandling tar man även hänsyn till genetiska avvikelser såsom del(17p), del(11q) och *TP53*-mutationer samt mutationsstatus i IGHV-genen (U-CLL eller M-CLL). Det är också viktigt att beakta möjligheten att inkludera patienten i någon klinisk studie.

Målriktade behandlingar +/- CD20-antikropp har numera ersatt kemoimmunterapi för den absoluta majoriteten av patienterna baserat på data som i de flesta situationer visar bättre effekt, lägre toxicitet samt sannolikt minskad risk för klonal evolution [57]. I rekommendationerna för primärbehandling ingår därför inte längre kemoimmunterapi. Hos enstaka patienter med M-CLL kan BR efter individuell bedömning dock fortfarande övervägas som behandlingsalternativ.

11.1.1 Kontinuerlig behandling med BTK-hämmare

Flera randomiserade studier som jämför BTKi med kemoimmunterapi har visat förbättrade behandlingsresultat med BTKi i första linjen[58-64]. Fördelen är särskilt tydlig vid del(17p) eller TP53-mutation men har även visats i andra subgrupper, inklusive patienter med U-CLL samt i vissa studier även hos patienter med M-CLL [65, 66].Vid del(17p) eller *TP53*-mutation talar studier för fördel med kontinuerlig behandling med BTKi med djupare respons över tid [67, 68]. Begränsad tilläggseffekt ses med CD20-antikropp till BTKi och är inte heller subventionerat i Sverige [59, 69]. Del(11q) är en negativ prognostisk faktor vid behandling med kemoimmunterapi men poolade analyser från flera randomiserade studier har inte visat någon negativ prognostisk betydelse vid behandling med ibrutinib [64]. En nackdel med kontinuerlig behandling med BTKi är den kumulativa risken för kardiovaskulär och infektionsrelaterad toxicitet [69].

Remissversion

11.1.2 BCL2-hämmare + CD20-antikropp

Tidsbegränsad behandling i första linjen med BCL2i + CD20-antikropp (12 månader) hos patienter med samsjuklighet har visat bättre sjukdomsfri överlevnad än kemoimmunterapi i CLL14-studien [70]. Vidare har CLL13-studien jämfört olika venetoklaxbaserade kombinationer med kemoimmunterapi i första linjen hos patienter utan TP53-aberrationer. Venetoklax + obinutuzumab (VO) samt VO+ ibrutinib (VOI) visade signifikant bättre resultat när det gäller MRD-respons och sjukdomsfri överlevnad jämfört med kemoimmunterapi eller VR [71]. Trippelbehandling (VOI) gav högre andel uMRD och längre remissioner än dubbelbehandling men var förenad med ökad infektionsrelaterad toxicitet [72-74]. VOI utgör i nuläget inte en subventionerad behandlingsregim.

I den nyligen publicerade CLL17-studien jämförs tidsbegränsade venetoklaxbaserade terapier i första linjen (VO eller IV) med kontinuerlig behandling med ibrutinib. De tidsbegränsade regimerna var non-inferiora jämfört med kontinuerlig ibrutinibbehandling med likvärdig treårig progressionsfri överlevnad kring 80%. Resultaten stödjer användning av tidsbegränsade behandlingsstrategier i första hand för en majoritet av patienterna [75] (+++). Subgruppsanalyser för patienter med TP53-aberration är svåra att tolka i denna studie på grund av få patienter och relativt kort uppföljningstid, varför rekommendationen om tidsbegränsad förstahandsbehandling inte omfattar denna grupp.

11.1.3 BTK-hämmare + BCL2-hämmare

Kombinationen BTKi + BCL2i är ett peroralt tidsbegränsat alternativ som är godkänt och subventionerat i Sverige som första linjens behandling oavsett mutationsstatus. Godkännande och subvention i första linjen finns för ibrutinib + venetoklax (IV) (+++) och akalabrutinib + venetoklax (AV) (+++). Båda kombinationerna, IV och AV, har visat goda resultat som är jämförbara med VO, men direkt jämförande studier mellan IV och AV saknas [62, 73, 76]. I den fas III studie som delvis ligger till grund för IV godkännandet sågs en ökad risk för allvarliga kardiella biverkningar, framför allt hos äldre patienter med hög samsjuklighet [77]. PFS var 84,4 % vid 24 månader och 74,6 % vid 42 månader, vilket är jämförbart med resultaten i den studie som utvärderade AV [73].

I en stor fas III studie (FLAIR) jämfördes venetoklax + ibrutinib med FCR [78] . Behandlingstiden för venetoklax + ibrutinib var MRD-styrd och efter tre

Remissversion

år hade 58% uppnått MRD negativitet och avslutat behandlingen. Studien visar bättre PFS och OS för IV och att kombinationen möjliggör djupa remissioner och tidsbegränsad behandling.

11.1.4 Att beakta vid behandlingsval

Vid val av tidsbegränsad peroral behandling rekommenderar vårdprogramgruppen kombinationen med andra generationens BTKi i första hand (d.v.s. AV), mot bakgrund av en mer gynnsam kardiovaskulär biverkningsprofil.

Vid behandling som inkluderar BTKi tas särskild hänsyn till blödningsrisk och risk för kardiovaskulära biverkningar. Vid behandling som inkluderar BCL2i tas särskild hänsyn till risk för TLS framför allt vid nedsatt njurfunktion (se avsnitt 15.1 Tumörlysprofylax). Behandling med BTKi innebär vanligtvis inte samma risk för TLS. Vid behandling med CD20-antikropp beaktas risken för allvarliga infusionsrelaterade biverkningar.

Baserat på vårdprogramgruppens praktiska erfarenheter ger rituximab generellt mindre komplikationer och är att föredra till sköra patienter. Obinutuzumab är en mer effektiv behandling än rituximab och ger djupare behandlingsrespons men kan orsaka cytokinfrisättningssyndrom (CRS) vid start, särskilt vid hög tumörbörda. Regimen VO är registrerad med start av obinutuzumab och därefter tillägg av venetoklax. För att undvika kraftiga reaktioner rekommenderas, baserat på klinisk erfarenhet, omvänd start: först upptrappning av venetoklax och därefter tillägg av obinutuzumab. I **Fel! Hittar inte referenskälla.** Läkemedelsbehandling vid KLL – fördjupad information och Nationella regimbibliotektet för KLL finns detaljerad information om de olika behandlingarna och vad som är viktigt att tänka på inför val av preparat, rekommendationer om uppföljning och sätt att hantera eventuella komplikationer på.

Glöm inte möjligheten att inkludera patienter i behandlingsstudier, mer info finns på Kliniska KLL-studier öppna för inklusion, eller kommande, i Sverige - Sfhem

För information om ordnat införande av läkemedel hänvisas till texten om cancerläkemedel på cancercentrum.se.

Remissversion

11.2 Första linjens behandling

11.2.1 Behandlingsalternativ för alla utan del(17p) eller *TP53*-mutation

Rekommendation

- Tidsbegränsad behandling med VO i 12 månader (+++) eller AV i 14 månader (+++) rekommenderas i första hand **
- BTKi* tillsvidare kan övervägas vid U-CLL eller del(11q)

11.2.2 Behandlingsalternativ för KLL med del(17p) eller *TP53*-mutation

Rekommendation

- Kontinuerlig behandling med BTKi* (+++) rekommenderas i första hand.
- VO i 12 månader (+++)
- AV i 14 månader (+++)

Remissversion

* för val av BTKi, se avsnitt 12.1
**BR kan övervägas om M-CLL utan högriskgenetik

KAPITEL 12

Läkemedelsbehandling vid KLL – fördjupad information

12.1 BTKi

För närvarande är tre BTK-hämmare (BTKi) registrerade för behandling av KLL (ibrutinib, akalabrutinib och zanubrutinib). Alla dessa är s.k. kovalenta BTKi. Första generationens BTKi, ibrutinib, registrerades 2015, medan andra generationens, akalabrutinib och zanubrutinib, godkändes 2020 respektive 2023. Icke-kovalenta BTKi är under utveckling. Pirtobrutinib är en icke-kovalent BTKi godkänt av EMA för behandling av R/R KLL [79]. Läkemedlet är ännu ej subventionerat för denna indikation i Sverige, men utredning pågår.

Vid val mellan olika BTK-hämmare bör andra generationens BTKi väljas i första hand.. I en direkt jämförande fas-III studie mellan ibrutinib och zanubrutinib vid R/R KLL sågs en signifikant bättre PFS och lägre frekvens av kardiella biverkningar i zanubrutinib-armen (+++) [80]. I en annan direkt jämförande studie där ibrutinib jämfördes med akalabrutinib sågs likartad effekt av preparaten, men en mer gynnsam biverkningsprofil för akalabrutinib (+++) [81]. Direkt jämförande studier mellan akalabrutinib och zanubruitinib saknas, men i en s.k. matching-adjusted indirect comparison samt vid nätverksmetaanalyser har zanubrutinib visat signifikant längre PFS och högre andel kompletta remissioner jämfört med de andra BTKi (++) [82, 83].

BTKi kan användas både som singelbehandling och i kombinationer, se **Fel! Hittar inte referenskälla.Fel! Hittar inte referenskälla.** samt Fass för rekommendationer och aktuella godkännanden.

En fördel med BTKi-behandling är dess enkelhet. Den kan initieras poliklinisk och patienten behöver inte behandling på mottagningsenhet. Riskerna för TLS är generellt sett små och speciella åtgärder för TLS-profylax behövs inte, förutom i undantagsfall.

Remissversion

Efter behandlingsstart med BTKi ses som regel lymfocytos i blodet samtidigt med minskning av lymfadenopati och splenomegali. Denna lymfocytos är mest uttalad vid behandling med ibrutinib men ses också vid övriga BTKi. Lymfocytosen beror på redistribution av KLL-cellerna och är som mest uttalad efter cirka 1 månad, för att sedan successivt avta. Vid behandling med ibrutinib har upp till 25 % av patienterna kvarstående lymfocytos efter 1 år, vilket inte är kopplat till sämre behandlingseffekt [84].

12.1.1 Kardiovaskulära biverkningar vid behandling med BTKi

Vid behandling med BTKi ses en ökad risk för kardiovaskulära händelser i form av förmaksflimmer och hypertoni samt i sällsynta fall även ventrikulära arytmier[63, 85-87]. Detta är sannolikt orsakat av så kallade ”off-target”-effekter på andra tyrosinkinaser såsom TEC- och HER-kinaser [88]. Risken för hjärt- och kärlbiverkningar är speciellt hög hos patienter med tidigare hjärt- och kärlsjuklighet, vilket är viktigt att ta hänsyn till, eftersom sådan sjuklighet är vanlig bland patienter med KLL [89-92].

Rekommendationerna nedan bygger på att tidig upptäckt och behandling av kardiovaskulära riskfaktorer kan minska risken för kardiovaskulära komplikationer under behandling. Råden om hur kardiovaskulär risk och kardiovaskulära händelser ska hanteras vid BTKi-behandling bygger till stor del på ”expert opinion” [93-95] [96].

Hur, och av vem, uppföljning av kardiell risk och sjukdom genomförs, bör anpassas efter lokala förutsättningar och patientens övriga vårdkontakter. Vid sedan tidigare kända riskfaktorer och/eller hjärt-kärlsjuklighet som följs av annan vårdgivare än den som sköter patientens KLL, så bör denne informeras vid start av behandling med BTK-hämmare så att hänsyn till detta ska kunna tas vid uppföljningen och behandlingen.

12.1.2 Kardiovaskulär riskvärdering inför behandlingsstart med BTKi

- Anamnes (kardiella symtom, tidigare kardiovaskulär sjukdom, hereditet, aktuell medicinering, tidigare exponering för kardiotoxiska terapier, livsstilsfaktorer såsom rökning och fysisk aktivitet).
- Status: längd, vikt, BMI, hjärt-status och blodtrycksmätning.
- EKG rekommenderas inför behandlingsstart.

Remissversion

- Kardiella biomarkörer. För patienter med hög kardiovaskulär riskprofil (känd hjärt-kärlsjukdom eller flera kardiovaskulära riskfaktorer) kan kontroll av troponin och proBNP övervägas för att värdera behov av ytterligare bilddiagnostik och/eller optimerad medicinsk behandling innan start av BTKi.
- Ekokardiografi är förstahandsval för bilddiagnostisk utvärdering av hjärtfunktion.
- Behovet av att identifiera obehandlade kardiovaskulära riskfaktorer bör värderas för att möjliggöra preventiva åtgärder i utvalda fall. Utredning och uppföljning sker oftast via primärvården och kan inkludera kontroll av lipidstatus, HbA1c samt stöd till rökstopp. Detta är inte nödvändigt att utföra innan behandlingsstart men kan vara aktuellt att initiera för att minska risken för kardiovaskulära komplikationer under behandlingen.

12.1.3 Kardiovaskulär monitorering under behandling med BTKi

Vid återbesök:

- Anamnes (nytillkomna kardiella symtom, aktuella blodtrycksmätningar i hemmet eller primärvård samt aktuell medicinering).
- Status: hjärt-status och blodtrycksmätning.
- Blodtrycksmonitorering: patienten bör instrueras att mäta sitt blodtryck hemma eller via primärvården minst en gång i månaden efter behandlingsstart. Hypertoni kan uppträda tidigt efter insättning av BTKi och ibland bli uttalad. Tätare kontroller de första tre månaderna kan därför vara motiverat, särskilt om hemmätning är möjligt (ex 1 gång/vecka). Vid stabilt blodtryck kan kontrollerna glesas ut men bör fortsätta regelbundet under hela BTK behandlingens längd.
- EKG vid återbesöken (ca. 1 gång/år som bas) rekommenderas.
- Annan uppföljning, exempelvis optimering av riskfaktorer eller behandlingar av kardiovaskulära sjukdomar görs efter individuella bedömningar utifrån riskprofil och eventuella andra pågående uppföljningar (t.ex. i primärvården eller annan klinik).

12.1.4 Hypertoni

Hypertoni definieras som blodtryck överstigande 140/90 mmHg. Vid hemmättningar är gränserna lägre (> 130/80 mmHg). Nydebuterad hypertoni och förvärring av känd hypertoni är vanligt vid behandling med BTKi. Längre

Remissversion

tids uppföljning i studier med ibrutinib visar en trefaldigt ökad risk för att utveckla hypertoni, med åtföljande förhöjd risk för sekundära hjärt- och kärlhändelser [95, 97].

Risken för hypertoni var lägre för akalabrutinib jämfört med ibrutinib i den direkt jämförande studien ELEVATE RR. I den jämförande ALPINE-studien hade zanubrutinib samma ökade risk för hypertoni som ibrutinib. [80, 81]. Uppföljningen är dock relativt sett kort och data ännu osäkra.

Manifest hypertoni är ingen kontraindikation för BTKi, men blodtrycket bör vara välkontrollerat vid behandlingsstart. Vid mycket högt blodtryck (> 180/110 mm Hg) bör man handlägga patienten akut och pausa BTKi-behandlingen.

Ingen specifik hypertonibehandling kan rekommenderas men CYP3A4-hämmare bör undvikas. Blodtrycksmediciner som är CYP3A4-hämmare är nästan uteslutande kalciumflödeshämmare diltiazem och verapamil, med amlodipin som en svagare hämmare. Redan insatt behandling, exempelvis med amlodipin eller felodipin, behöver inte bytas ut.

12.1.5 Förmaksflimmer

Längre tids uppföljning i studier med ibrutinib visar en fyrfaldigt ökad risk för förmaksflimmer jämfört med kontrollarmarna [98]. I de ovan nämnda jämförande studierna med akalabrutinib och zanubrutinib ses en signifikant lägre risk (40–45 % reduktion) för dessa jämfört med ibrutinib, men ändå en ökad risk för förmaksflimmer än förväntat, vilket tyder på en klasseffekt.

Vid nyinsjuknande i förmaksflimmer under BTKi-behandling kan man överväga ett kortvarigt behandlingsuppehåll tills adekvat behandling av förmaksflimret är genomförd. Byte från ibrutinib till andra generationens BTKi kan övervägas. Om förmaksflimret är välreglerat och patienten inte har hjärtsvikt kan ofta BTKi-behandlingen fortsätta.

Manifest förmaksflimmer är som regel ingen kontraindikation för att starta BTKi-behandling, men kardiell risk och blödningsrisk bör vägas in i behandlingsvalet.

Vad gäller antikoagulation vid BTKi-behandling, se avsnitt 11.1.7 Blödningsrubbning.

Remissversion

12.1.6 Ventrikulära arytmier

Retrospektiva analyser av kliniska studier tyder på en ökad risk för ventrikulära arytmier vid användning av ibrutinib [85, 86]. Den absoluta risken är låg (6–8 fall per 1 000 personår) men ändå klart förhöjd jämfört med förväntat. Även behandling med akalabrutinib och zanubrutinib tycks vara associerat med viss ökad risk. Ventrikulära arytmier innebär kontraindikation för fortsatt BTKi-behandling. Riskfaktorerna är inte utredda. BTKi leder inte i sig till QTc-tidförlängning, så annan genes ligger sannolikt bakom [85, 86]. Vid misstanke om arytmi, bör man ta EKG och eventuellt remittera patienten för långtids EKG-registrering (HOLTER).

12.1.7 Blödningsrubbning

BTKi har relativt potent trombocytaggregationshämmande effekt genom att hämma kollageninducerad trombocytaggregation, och det är sannolikt flera mekanismer som bidrar [88]. Blödningsrisken är störst under första tiden av behandlingen, sannolikt på grund av både trombocytopeni och annan sjukdomsorsakad blödningsbenägenhet [99].

Mildare blödningssymtom (främst hudblödningar) ses hos upp till 40 % av patienterna medan allvarligare blödning är ovanligare (1–4 %) [100]. En sammanställning av studiedata tyder på samma risk för allvarlig blödning med ibrutinib, akalabrutinib och zanubrutinib [100, 101].

I tidiga studier sågs allvarliga blödningar vid kombination av ibrutinib och warfarin. Därför är warfarinbehandling ett exklusionskriterium i studier med BTKi, och man avråder från behandling med denna kombination.

Direktverkande perorala antikoagulantia (DOAK) har använts i studier med BTKi, och interaktionsriskerna har värderats som små för apixaban och rivaroxaban, men högre för dabigatran. Någon interaktion vid behandling med lågmolekylärt heparin har inte setts.

Vid indikation för behandling med dubbel trombocythämning bör patienten diskuteras med en kardiolog, och man bör överväga att sätta ut ett av dessa preparat vid samtidig behandling med BTKi.

Vid behov av antikoagulationsbehandling måste en noggrann individuell värdering göras. Eftersom KLL-populationen har hög medelålder och BTKi leder till ökad risk för förmaksflimmer är frågeställningen relativt vanlig. De sammantagna riskfaktorerna för blödning (ålder, tidigare blödning och trombocytnivåer) måste vägas mot risken för tromboemboliska händelser.

Remissversion

Risken för emboli och stroke kan värderas med skattningsskalor, till exempel den nyligen reviderade CHA_2DS_2-VA-score. Risk för blödning kan värderas med skattningsskalan HASBLED. Dessa är dock inte validerade för patienter med cancersjukdom.

Vid indikation för antikoagulation rekommenderas i första hand DOAK, och beroende på riskvärdering kan dosen reduceras (till exempel apixaban 2,5 mg x 2). Baserat på expert konsensus och beprövad erfarenhet kan man även börja med en reducerad dos DOAK och om patienten tolererar behandlingen väl under de första 2-3 månader, utan tillkomst av allvarliga blödningar, öka till fulldos.

Inför planerade kirurgiska ingrepp med blödningsrisk bör BTKi sättas ut 3–7 dagar preoperativt och återinsättas så snart den postoperativa blödningsrisken bedöms som låg. Efter längre tids behandling är detta som regel oproblematiskt, men vid utsättning kort tid efter behandlingsstart finns risk för ”rebound”-fenomen.

12.1.8 Övriga biverkningar

Vid behandlingsstart med BTKi kan en del patienter uppleva besvär av huvudvärk. Detta är mest beskrivet med behandling med akalabrutinib. Besvären är sällan svåra, behöver sällan behandlas och är oftast övergående.

Diarré som biverkan av BTKi finns beskrivet. Den är sällan svår men kan vid behov behandlas med t.ex. loperamid om annan orsak uteslutits.

Myalgi och artralgi är relativt vanliga rapporterade biverkningar vid behandling med BTKi, och de är sannolikt vanligare med ibrutinib än med akalabrutinib och zanubrutinib. I många fall är besvären övergående, men vissa behöver dosreduktion eller behandlingsbyte.

Hår-, hud- och nagelförändringar beskrivs som relativt vanligt förkommande (10–20 %) och kan i vissa fall vara besvärande och kräva dosreduktion eller behandlingsbyte [102].

Vid besvärande biverkan av en BTKi finns data som visar att en hög andel av patienterna tolererar annan BTKi, rådet är därför att man kan pröva att byta behandling inom gruppen innan patienten eventuellt byter till annan typ av behandling [103, 104].

Remissversion

12.1.9 Progress vid behandlingsuppehåll och avslut

Vid uppehåll av BTKi-behandling kan det ibland ses en försämring av symtom med feber, återkomst av lymfadenopati, trötthet och nattsvett [105]. Denna s.k. ”tumor-flare” är vanligast vid tidiga behandlingsuppehåll, medan behandlingsuppehåll efter längre tids behandling där man uppnått god behandlingseffekt sällan är problematiska. Symtomen går oftast i snabb regress när BTKi-behandlingen återstartas. Om detta inte är möjligt kan steroidbehandling användas temporärt.

Patienter med avancerad KLL kan i sällsynta fall få mycket snabb progress vid behandlingsuppehåll, med en klinisk och histologisk bild som är förenlig med transformation [106, 107], ibland kallat ”Pseudo-Richter”. Vid återstart av BTKi har, i de fallbeskrivningar som finns, transformationsbilden gått i regress.

Vid byte av behandling, t. ex. från BTKi till BCL2i vid progress, bör man undvika glapp mellan behandlingarna. Man kan också överväga ett kortvarigt överlapp med BTKi och BCL2i. Syftet är att minska risken för snabb sjukdomsprogress, som annars kan ske vid glapp i behandlingen.

12.1.10 Interaktioner

Alla godkända BTKi metaboliseras via cytokrom P450-systemet (CYP3A4) och interaktionsproblem är vanliga. Användning av CYP3A4-hämmare riskerar att leda till ökad exposition för BTKi med risk för biverkningar, medan CYP3A4-inducerare kan leda till försämrad effekt av läkemedlet. Se Fass för detaljerad information om dessa läkemedel.

12.1.11 BTKi-resistens

Resistens mot kovalenta BTKi är väl beskrivet. I 80 % av fallen orsakas det av antingen en mutation i kinasdomänen på BTK-enzymet (C481) som leder till försämrad bindning av BTKi till enzymet, eller en aktiverande mutation i PLC-gamma-2. Även mutationer med låg andel KLL-celler med resistensmutation (låg VAF) kan driva resistensutveckling. Vid påvisad resistens mot en kovalent BTKi bör det bedömas föreligga resistens även mot övriga kovalenta BTKi [108, 109]. Analys av BTK eller PLC-gamma-2 mutation bör övervägas om det är kliniskt svårt att bedöma om patienten har utvecklat behandlingsresistens. Vid behandlingssvikt hos en högriskpatient, där fler behandlingslinjer eller framtida allogen stamcellstransplantation kan vara aktuellt, kan det vara av värde att kartlägga eventuell BTK-resistens.

Remissversion

12.2 BCL2i

Venetoklax är i dag den enda BCL2-hämmare (BCL2i) som är godkänd för användning vid KLL [110]. Substansen är ett BH3-mimetikum som blockerar effekten av BCL2 och leder till apoptos. Venetoklax är godkänt att användas både som singelbehandling och i kombination med CD20-antikropp samt med ibrutinib eller akalabrutinib,, se **Fel! Hittar inte referenskälla. Fel! Hittar inte referenskälla.** och **Fel! Hittar inte referenskälla.** Behandling vid återfall eller refraktär KLL.

Venetoklax ger en snabb och potent antitumöreffekt. I tidiga studier ledde detta till problem med allvarligt TLS, och därför är rekommendationen att successivt trappa upp dosen under 5 veckor, från startdos 20 mg till måldosen 400 mg, s.k. ”ramp-up” [111].

Inför behandlingsstart bör man bedöma risken för TLS, där man väger in tumörbördan i form av nivå av lymfocytos, lymfadenopati (även DT torax-buk) och LD- och uratnivåer. Vidare bör man väga in patientens allmäntillstånd, ålder och njurfunktion. Detaljerade råd om riskvärdering och TLS-profylax finns i avsnitt 15.1 Tumörlysprofylax.

Råd om TLS-profylax samt tät provtagning under dosupptrappningen innebär att behandlingsstarten är mer resurskrävande och kräver mer av patienten jämfört med start av BTKi.

Andra biverkningar vid behandling med venetoklax är neutropeni och gastrointestinala besvär.

I studier med venetoklax har neutropeni grad 3–4 observerats hos cirka 40 % av patienterna. Den uppträder ofta tidigt under behandlingen och är oftast övergående. I många fall kan kortvarigt stöd med G-CSF användas, men det kan även behövas dosreduktion eller temporärt behandlingsuppehåll.

Gastrointestinala biverkningar i form av diarré och lätt illamående är också vanligt vid venetoklaxbehandling och ses hos cirka 40 % av patienterna. Symtomatisk behandling kan behövas.

Venetoklax metaboliseras via cytokrom P450-systemet (CYP3A4) och interaktionsproblem är vanliga. Användning av CYP3A4-hämmare kan öka expositionen för venetoklax med risk för biverkningar, medan CYP3A4-inducerare kan leda till försämrad effekt av läkemedlet. Se Fass för detaljerad information om behov av dosförändringar.

Remissversion

12.2.1 Venetoklaxresistens

Resistens mot venetoklax är beskrivet men verkar ha mer komplexa orsaker än resistens mot BTKi [112, 113]. Det finns bl.a. beskrivet mutationer i BCL2 (G101V), BAX, uppreglering av MCL samt förändringar i mikromiljön som orsaker.

12.3 CD20-antikroppar

Vid KLL används CD20-antikroppar främst i kombination med annan behandling. I kombination med cytostatikabehandling (s.k. kemoimmunterapi) och med venetoklax finns tydliga synergieffekter. I kombination med BTKi har behandlingen dock inga övertygande synergieffekter av kliniskt värde.

Singelbehandling med CD20-antikropp vid KLL är i första hand indicerat som en del av behandlingen av autoimmuna komplikationer såsom autoimmun hemolytisk anemi (AIHA) och immunologisk trombocytopen purpura (ITP).

För närvarande finns två CD20-antikroppar som är registrerade för användning vid KLL.

Rituximab är en chimär mus/human CD20-antikropp som är registrerad för användning i kombination med bendamustin, venetoklax eller BTKi. Vid behandlingsstart är risken för CRS ofta relativt hög, och man bör sätta in profylaktiska åtgärder med hydrering och premedicinering enligt lokala rutiner och/eller information i Fass. Vid hög tumörbörda finns även risk för TLS.

Obinutuzumab är en humaniserad CD20-antikropp med högre förmåga till antikroppsberoende cellulär cytotoxicitet än rituximab, och med mer potent effekt [114]. Obinutuzumab används i dag främst i kombination med venetoklax. Eftersom preparatet ger snabb och mycket potent effekt startas behandlingen med låg dos och trappas sedan upp (se Fass). Risken för CRS och TLS är ännu högre än för rituximab vid start av behandling, och det är viktigt med profylaktiska åtgärder. I klinisk rutin rekommenderas därför att starta med venetoklax i upptrappning, för att sedan lägga till obinutuzumab när måldosen av venetoklax har uppnåtts, se Nationella regimbiblioteket.

Vid obinutuzumabbehandling finns risk för snabbt uppträdande och djup trombocytopeni med åtföljande blödningsrisk [115]. Därför rekommenderas att monitorera trombocytvärde (TPK) och informera patienten om att kontakta vården vid blödningssymtom.

Remissversion

Som beskrivet under punkt 11.1 är vårdprogramgruppens praktiska erfarenheter att rituximab generellt ger mindre komplikationer och är att föredra till sköra patienter medan obinutuzumab är en mer effektiv behandling än rituximab och ger djupare behandlingsrespons.

Behandling med CD20-antikroppar leder till en långvarig B-cellsdepletion med risk för infektioner, inklusive reaktivering av latenta infektioner, därför bör status för hepatit B och C samt hiv kontrolleras inför behandlingsstart. Det finns även rapporter om progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) efter CD20-antikroppsbehandling. Som en följd av B-cellsdepletionen har också patienter som behandlats med CD20-antikropp ett mycket dåligt serologiskt svar på vaccinationer i 6 - 12 månader efter avslutad behandling.

12.3.1 Late onset neutropenia (LON)

Sent uppträdande neutropeni (late onset neutropenia – LON) med neutrofila granulocyter < 1,0 x 10^9/L har rapporterats vid behandling med rituximab för lymfoproliferativa sjukdomar, hos 6–27 % av patienterna. LON har också rapporterats med samma förekomst efter behandling med obinutuzumab [116-118]. Tillståndet debuterar oftast 2–6 månader efter avslutad behandling, med en medianduration på 1–10 veckor [119]. Det är oftast ofarligt och spontant övergående [120], men vid grav neutropeni (< 0,2 x 10^9/L) hos individer med förväntad hög infektionskänslighet rekommenderas enstaka doser med G-CSF och eventuellt antibiotikaprofylax.

12.4 Bendamustin

Bendamustin är ett cytostatikum med både alkylerar- och purinanalogeffekt. Det har visat god effekt och tolerabilitet vid KLL även hos äldre, då i kombination med rituximab [121]. I dag är rekommendationen att BR i vissa utvalda fall kan användas hos äldre eller sköra patienter med M-CLL utan högriskgenetik.

Bendamustin ges intravenöst, men behöver inte administreras via central infart. Det finns fall av allvarliga hudreaktioner vid kombinationen av bendamustin och allopurinol, så rekommendationen är att inte administrera allopurinol samtidigt med bendamustin och att använda allopurinol i begränsad tid , förslagsvis dag 3-7 (första BR-dagen är dag 1) och endast de 2 första kurerna. Bendamustin kan även användas till patienter med nedsatt njurfunktion.

Den vanligaste biverkningen är myelosuppression med risk för neutropeni och infektioner.

Remissversion

12.5 Idelalisib

Idelalisib är en hämmare av PI3K-delta som i kombination godkändes för behandling av KLL 2015. Det har visat effekt även vid högrisk-KLL men användningen har begränsats, dels beroende på data som visar på sämre effekt än BTKi, dels på problematisk toxicitet [122].

Idelalisib kan ge upphov till autoimmuna komplikationer i form av hepatit, kolit och pneumonit, och risken är särskilt hög i primärbehandling. Dessutom leder behandlingen till en immundefekt med risk för opportunistiska infektioner såsom pneumocystis jirovecii och cytomegalovirus.

Resistensutveckling mot idelalisib är beskrivet. Mekanismerna är dock i de flesta fall oklara, men bl.a. mutationer i MAPK-genen har påvisats.

Idelalisib är i dag ett andrahandspreparat vid behandlingen av KLL.

12.6 Behandling av sköra och äldre

Tidigare versioner av det nationella vårdprogrammet lade relativt stor vikt vid samsjuklighet och ålder vid råd om behandlingsval, eftersom toxiciteten vid kemoimmunterapi i form av FCR [121] hos sköra och äldre var så hög att det övervägde vinsten med bättre behandlingseffekt än med BR.

De nya målriktade behandlingarna är betydligt mer tolerabla även hos äldre och patienter med samsjuklighet, så i denna version görs inga sådana tydliga distinktioner. Även de äldsta äldre och patienter med hög samsjuklighet har oftast nytta av, och tolererar, målriktade behandlingar. Patientens nedsatta funktion kan i många fall också vara en effekt av KLL-sjukdomen så att allmäntillståndet blir bättre av effektiv behandling.

Vid behandlingsval hos äldre och personer med hög samsjuklighet bör man väga in samma faktorer som hos yngre och friskare patienter: KLL-sjukdomens riskprofil när det gäller del(17p) eller *TP53*-mutation och del(11q), IGHV-mutationsstatus, tumörbörda, njurfunktion, hjärt- och kärlsjuklighet och annan medicinering samt, vid senare linjers behandling, effekt och biverkningar av tidigare behandlingar.

BTK-hämmare har en relativt potent trombocytaggregationshämmande effekt. Många äldre kan få rikligt med hudblödningar, speciellt på extremiteter, men allvarliga blödningar är ovanliga. Dosreduktion kan ibland behövas. Polyfarmaci är vanligt hos äldre och man måste ta hänsyn till risken för

Remissversion

interaktioner. Även hög kardiovaskulär samsjuklighet med risk för förmaksflimmer och hypertoni är betydligt vanligare än hos yngre. ”Real-world”-analyser av reducerad dos av ibrutinib är svårtolkade, men flera sådana analyser har inte kunnat påvisa sämre utfall hos de som behövt dosreduktion [123, 124]. Studier med systematisk dosreduktion av BTKi saknas, förutom en liten pilotstudie från MD Anderson 2018 som studerade behandling med ibrutinib 420 mg i 1 månad, följt av 280 mg i 1 månad, och sedan 140 mg dagligen. Vid dosen 140 mg sågs fortfarande hög mättnad av Brutons tyrosinkinas. Tyvärr har inga uppföljande studier genomförts för att studera kliniskt korrelat [125].

Vid venetoklaxbaserad behandling hos äldre och sköra måste man noggrant bedöma risken för TLS, och förebyggande åtgärder är viktiga. Neutropeni är relativt vanligt men kan ofta hanteras med G-CSF och/eller dosreduktion. Hänsyn till interaktionsrisker måste tas. I studier har kombinationen med obinutuzumab varit tolerabel även hos äldre, men detta gäller utvalda populationer och risken för adderad toxicitet med obinutuzumab måste beaktas. Det finns intressanta data från en nyligen publicerad studie där HOVON-gruppen visade att VO förbättrade livskvalitet och funktionsnedsättning hos KLL-patienter som bedömts vara för sköra för behandling med FCR [126].

Behandling med BR kan vara aktuellt för en mindre grupp patienter (M-CLL utan högriskgenetik), då kan det vara bra att ge den första behandlingscykeln utan rituximab, för att sedan lägga till detta från cykel 2. Syftet är att minska risken för infusionsreaktioner. En fördel med bendamustin är att det kan användas även till patienter med nedsatt njurfunktion.

Remissversion

KAPITEL 13

Responsbedömning

13.1 Klinisk och radiologisk responsbedömning

Responsvärdering görs enligt riktlinjer från IwCLL 2018 [56]. Värderingen i dessa riktlinjer bygger på en klinisk utvärdering med sammanställning av palpationsfynd, blodvärden och benmärgsundersökning (se bilaga 4 Responsbedömning).

För att patienten ska ha komplett remission enligt definitionen ska man ha gjort ett benmärgsprov, och det är viktigt i t.ex. kliniska studier.

I vardaglig uppföljning av patienter avstår man dock ofta från benmärgsprov vid remissionsbedömning. I det svenska KLL-registret registreras därför så kallad klinisk komplett remission, (klinisk CR) vilket definieras som att patienten uppfyller kriterierna för komplett remission men att benmärgsundersökning inte är genomförd. I kliniska studier klassificeras dock dessa patienter som partiell remission (PR).

Data talar allt mer för vikten av att uppnå så god remission som möjligt, och då är det i många fall väsentligt att mer noggrant utvärdera patientens svar på behandlingen. Detta har även stor betydelse för framtida utvärderingar av KLL-vården i Sverige.

För patienter som har uppnått klinisk komplett remission kan man överväga en fördjupad remissionsbedömning enligt IwCLL, innefattande flödescytometri av blod, benmärgsprov och DT buk-torax. Vid KLL-manifestationer som inte kan följas kliniskt kan DT-undersökning ha ett värde om det saknas underlag för att bedöma komplett remission. Bilderna kan nämligen identifiera en diskordant behandlingseffekt samt fungera som referens vid senare undersökningar som initieras på grund av olika symtom, alternativt inför beslut om förnyad behandling.

Remissversion

13.2 Measurable residual disease (MRD)

MRD-analys av blod och benmärg har ett starkt prognostiskt värde vid KLL. Det finns flera prospektiva studier med både kemoimmunterapi och målriktad behandling med BCL2-hämmare som har visat längre responsduration och överlevnad bland MRD-negativa patienter än MRD-positiva, där MRD-negativ definierats som KLL-celler < 0,01 % av alla leukocyter [127-129].

Med dagens nya behandlingar måste MRD-analyser värderas i förhållande till den aktuella behandlingen, eftersom betydelsen beror mycket på vilken typ av behandling som ges. Behandling med BTKi ensamt leder sällan till MRD-negativitet, trots god och bestående behandlingseffekt, medan andelen med uppnådd MRD-negativitet är hög efter behandling med venetoklax + CD20-antikropp, venetoklax + BTK-hämmare eller kemoimmunterapi. MRD är då starkt kopplat till prognos som beskrivet ovan. Även provlokal spelar roll eftersom till exempel CD20-antikroppar snabbt leder till MRD-negativitet i blod men är inte lika effektiva när det gäller att eradikera sjukdom på andra lokaler.

Om MRD-analys utförs kan man börja med analys av blod, och om resultatet är positivt behövs inget benmärgsprov. Om blodprovet visar MRD-negativitet bör det bekräftas med analys på benmärg. MRD-analys med flödescytometri bör göras enligt rekommendationer från European Research Initiative on CLL 2016 [15].

MRD-analys har ännu inte ett visat prediktivt värde, och styr inte behandlingen, och därför rekommenderas inte rutinmässig MRD-analys efter behandling, annat än efter allogen stamcellstransplantation [127].

Remissversion

KAPITEL 14
Uppföljning

KLL är en kronisk sjukdom och patienterna behöver livslång uppföljning. De flesta följs på en internmedicinsk eller hematologisk enhet.

Uppföljning av asymtomatiska patienter som tidigare inte krävt behandling:

- Hb, LPK, B-Diff. (differentialräkning leukocyter), TPK, LD och kreatinin
- palpation av lymfkörtlar, lever och mjälte
- allmänsymtom.

Rekommenderat kontrollintervall är 3–12 månader beroende på sjukdomsaktiviteten. Patienter med ”stillsam” KLL kan följas var 12:e månad, det vill säga patienter med stabilt låga lymfocyttal, < 20–30 x 10^9/L, i övrigt normala blodvärden och avsaknad av lymfadenopati. Beroende på samsjuklighet och sjukdomens stabilitet, kan utvalda patienter även följas inom primärvården. Då ska klara riktlinjer ges om när patienten ska återremitteras, vilket bör ske vid symtomatisk sjukdom. Var observant på allmänsymtom, det vill säga viktnedgång, feber och nattsvettningar, samt sjunkande Hb och/eller trombocyter. Speciell uppmärksamhet bör läggas vid uppkomst av autoimmuna cytopenier.

Sekundär cancersjukdom bidrar till ökad sjuklighet och dödlighet hos patienter med KLL [130-133]. I populationsbaserade studier ses hudcancer i ökad omfattning hos patienter med KLL. Skivepitelcancer och basalcellscancer är 5–10 gånger vanligare och ofta mer lokalt aggressiva och benägna att sprida sig [134]. Även malignt melanom är vanligare och har då sämre prognos. Patienterna bör instrueras att regelbundet kontrollera sin hud, och vid oklara hudförändringar ska de remitteras till hudläkare. Var även observant på symtom och fynd som kan tyda på annan sekundär malignitet. Patienter med KLL har ökad risk för andra lymfomsjukdomar, främst diffust storcelligt B-cellslymfom och Hodgkins sjukdom. Sekundärt ses också myelodysplastiskt syndrom eller akut myeloisk leukemi.

Remissversion

KAPITEL 15

Behandling vid återfall eller refraktär KLL

15.1 Val av behandling

Sjukdomsprogress under pågående behandling eller återfall < 6 månader efter senaste behandling bedöms som refraktär sjukdom. Progress och behandlingsbehov > 6 månader efter senaste behandling bedöms som återfall (relaps). Behandlingsindikationerna är desamma som inför första linjens behandling, se **Fel! Hittar inte referenskälla.** Behandlingsindikation. Behandlingsbyte kan även vara indicerat vid intolerans mot ett preparat.

Inför relapsbehandling bör FISH-analys/sekvensering upprepas för att påvisa eventuellt tillkomna högriskaberrationer om det påverkar behandlingsval. IGHV-mutationsstatus är stabil över tid och analys behöver därför inte upprepas. Ställningstagande bör även göras till analys av resistensmutationer (se kapitel 8.4.4.3), beroende på tidpunkt och hastighet för progression/relaps, tidigare behandlingslinjer samt om resultatet bedöms påverka valet av fortsatt behandling.

I **Fel! Hittar inte referenskälla.** Läkemedelsbehandling vid KLL – fördjupad information och Nationella regimbibliotektet för KLL finns detaljerad information om de olika behandlingarna och rekommendationer om uppföljning, samt information om vad som är viktigt att tänka på inför val av preparat och hur eventuella komplikationer kan hanteras. Se över möjligheten att inkludera patienten i behandlingsstudier (Kliniska KLL-studier - Svensk förening för hematologi)

15.1.1 Kovalenta BTKi

Andra generationens kovalenta BTKi (akalabrutinib och zanubrutinib) har utvärderats mot ibrutinib vid R/R KLL. Akalabrutinib har visat en likvärdig effekt jämfört med ibrutinib men med bättre profil när det gäller hjärt- och kärlbiverkningar [81, 135]. Även zanubrutinib har jämförts med ibrutinib i en randomiserad fas 3-studie där man fann att patienter behandlade med

Remissversion

zanubrutinib hade bättre OR och PFS samt en mer gynnsam biverkningsprofil [80]. Långtidsuppföljning visar bibehållen behandlingseffekt och konsekvent säkerhetsprofil upp till sex år vid R/R KLL/SLL [136].

> Flera studier har visat att patienter med intolerans mot en BTKi kan ha nytta av byte till annan BTKi med bättre biverkningsprofil **[**103**,** 137**,** 138**].**

För patienter med sjukdomsprogress under BTKi-behandling rekommenderas byte till BCL2i-baserad behandling utan glapp [139, 140].

15.1.2 BCL2i +CD20-antikropp

Kombinationsbehandling med venetoklax under 24 månader i kombination med CD20-antikropp i 6 månader är godkänd för relapsbehandling, baserat på resultat från den s.k. MURANO-studien. I studien jämfördes tidsbegränsad behandling med BCL2-hämmare i kombination med rituximab (VR) med kemoimmunterapi Bendamustin–Rituximab (BR) hos patienter med recidiverande eller refraktär kronisk lymfatisk leukemi (R/R KLL). Behandling med VR resulterade i signifikant bättre progressionsfri överlevnad (PFS) jämfört med BR (median 53,6 respektive 17 månader) samt förbättrad total överlevnad (OS; 82,1 % respektive 62,2 % efter 5 år). Det finns även evidens som talar för att nyare CD20-antikroppar (t.ex obinutuzumab) kan ha bättre effekt än rituximab vid relaps, även om det inte genomförts studier med direkta jämförelser [141-146]

Vid progress efter avslutad behandling med BCL2i i första linjen kan behandling med BCL2i + CD20-antikropp upprepas [144, 147-149]. Hänsyn tas till remissionslängd, tidigare toxicitet, samsjuklighet och patientens önskemål. Remissionslängd på cirka 36 månader kan vara ett ungefärligt riktmärke när upprepad BCL2i behandling övervägs.

God effekt av återbehandling med både venetoklaxbaserade regimer och BTK-hämmarbehandling vid KLL utan del(17p)/TP53-mutation efter venetoklaxbaserad primärbehandling har setts i 4-årsuppföljningen av CLL13/GAIA [150].

Vid återfall efter tidigare venetoklaxbaserad behandling har BTKi visats vara ett effektivt alternativ [151-153].

Remissversion

15.1.3 Relaps efter BTKi+BCL2i

För patienter som får återfall efter primärbehandling med kombinationen BTK-hämmare och BCL2-hämmare (t.ex. ibrutinib + venetoklax eller akalabrutinib + venetoklax) saknas för närvarande evidens från prospektiva studier med efterföljande behandling. Vid återfall kan antingen tidsbegränsad behandling med BCL2-hämmare i kombination med CD20-antikropp, eller kontinuerlig behandling med BTK-hämmare övervägas. Vid påvisad del(17p)/TP53-mutation rekommenderas i första hand kontinuerlig behandling med BTK-hämmare. Vid påvisad resistensmutation mot BTK-hämmare bör i stället behandling med BCL2-hämmare i kombination med CD20-antikropp övervägas.

I CAPTIVATE-studien analyserades resistensassocierade mutationer i *BTK*, *PLCG2* och *BCL2* hos patienter med KLL som progredierat efter förstalinjebehandling med venetoklax i kombination med ibrutinib. Inga mutationer i *BTK* eller *PLCG2* påvisades och endast en *BCL2*-mutation av oklar betydelse identifierades. Återbehandling med ibrutinib i monoterapi eller i kombination med venetoklax resulterade i hög responsfrekvens (86 % respektive 83 %). Studien talar för att tidsbegränsad behandling med kovalent BTK-hämmare i kombination med BCL2-hämmare inte utesluter möjlighet till återbehandling vid återfall [154].

15.1.4 Icke-kovalenta BTKi

Tredje generationens icke-kovalenta BTKi (t.ex. pirtobrutinib och nemtabrutinib), har visat god effekt hos patienter med återfall efter tidigare behandling med BTKi eller BCL2i, inklusive patienter med BTK-mutation. I BRUIN-studien hos patienter med recidiverande/refraktär KLL som behandlades med Pirtobrutinib, uppnåddes en ORR på 82,2 % hos patienter efter tidigare behandling med kovalenta BTKi, och längre PFS hos venetoklax-naiva patienter. Effekt har även visats i den pivotala fas III-studien BRUIN321 hos kraftigt förbehandlade patienter. Pirtobrutinib är godkänt av EMA för behandling av R/R KLL och är för närvarande under utredning för subvention i Sverige [79, 155].

15.1.5 Andra behandlingsmöjligheter

Om varken BCL2i eller BTKi är möjliga i senare linjer rekommenderas i första hand inklusion i behandlingsstudier. En ny generation av BCL2i, s.k. ”BTK degraders” samt bispecifika antikroppar utvärderas för närvarande i kliniska

Remissversion

studier i Sverige (Kliniska KLL-studier - Svensk förening för hematologi). Behandlingsalternativ finns även med PI3K-hämmaren idelalisib + CD20-antikropp som är godkänt för patienter med R/R KLL, och kan användas under noggrann monitorering av immunmedierade biverkningar och infektioner [122, 156]. Allogen stamcellstransplantation kan fortfarande vara ett alternativ för utvalda patientgrupper, v.g. se avsnitt 14.4

15.2 Behandling vid återfall eller refraktär KLL

Rekommendation
Återfall efter kemoimmunterapi

- V i 24 månader + CD20-antikropp i 6 månader (+++) eller BTKi tillsvidare (+++).
- Vid påvisad del(17p) eller TP53-mutation rekommenderas BTKi i första hand (+++).

Rekommendation
Återfall efter venetoklax (V) + BTKi

- Tidsbegränsad behandling med V i 24 månader + CD20-antikropp i 6 månader eller BTKi tillsvidare
- Vid påvisad del(17p)/TP53 rekommenderas BTKi i första hand

Rekommendation
Behandlingssvikt under BTKi-behandling

- Byte (utan glapp) till V i 24 månader + CD20-antikropp i 6 månader (++).
- V i singelbehandling tillsvidare kan övervägas (++) om ovanstående behandlingsalternativ inte anses vara lämpliga.
- Vid intolerans mot en typ av BTKi bör byte till annan BTKi övervägas. Vid intolerans mot flera BTKi rekommenderas byte till V + CD20-antikropp (++).

Remissversion

Rekommendation
Återfall efter V + CD20-antikropp:

- Vid återfall efter lång remission efter behandling med V + CD20-antikropp kan behandlingen upprepas (+++).
- BTKi-behandling tillsvidare (+++).

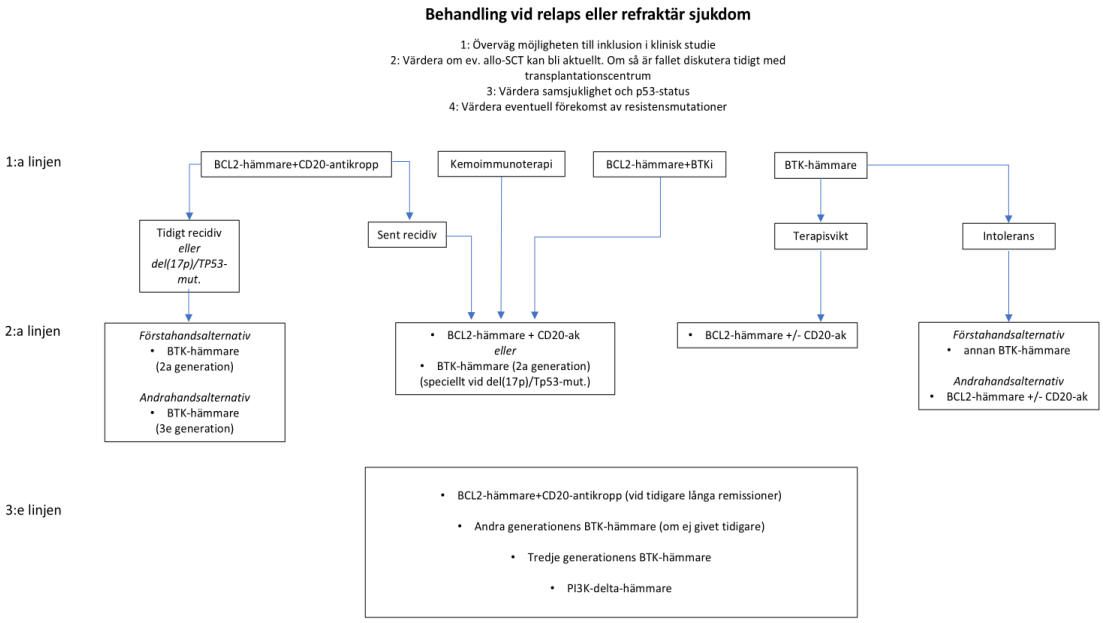
Rekommendation
Återfall eller refraktär sjukdom efter flera behandlingslinjer:

- Vid tidigare behandling med kemoimmunterapi, följt av svikt på BTKi, ges tidsbegränsad kombination av V + CD20-antikropp (++).
- Vid tidigare behandling med kemoimmunterapi, följt av tidsbegränsad behandling med V + CD20-antikropp:

- Vid sent återfall kan tidsbegränsad behandling med V + CD20-antikropp upprepas, alternativt BTKi tillsvidare.
- Vid kort remission, svikt eller intolerans mot V + CD20-antikropp rekommenderas BTKi tillsvidare (++).

- Idelalisib i kombination med rituximab (++).
- Venetoklax i singelbehandling tillsvidare kan övervägas (+).

15.3 Flödesschema



Remissversion

15.4 Allogen stamcellstransplantation

Tillgången till målriktade behandlingar har förändrat indikationen för allogen stamcellstransplantation (allo-SCT) vid KLL, och andelen patienter som genomgår allo-SCT pga. KLL har minskat dramatiskt sedan 2015.

Allo-SCT vid KLL har en kurativ potential med visad graft-versus-leukemia-effekt och med likvärdiga resultat oavsett eventuell påvisad p53-aberration [157].

Retrospektiva data visar att riskerna vid allo-SCT inte ökar av tidigare givna målriktade behandlingar i en eller flera linjer [158, 159].

Nackdelarna med allo-SCT är risk för tidig dödlighet och återfall samt att en hög andel patienter utvecklar allvarlig kronisk graft-versus-host-reaktion [157, 160-162]. Vid värdering inför eventuell allo-SCT bör man väga in given behandling och svar på den, möjliga återstående behandlingslinjer, genetisk riskprofil, risk för transformation, patientens ålder och samsjuklighet samt tillgång till donator. Mot bakgrund av detta går det inte att ge några definitiva rekommendationer om vilka patienter som ska genomgå allo-SCT.

För följande patientgrupper bör allo-SCT diskuteras [160, 163, 164]:

- Patienter med svikt på behandling med B-cellsreceptorhämmare (ibrutinib, akalabrutinib, zanubrutinib eller idelalisib) eller BCL2-i (venetoklax), där byte till annan målriktad behandling är aktuell
- Patienter med Richtertransformation som är klonalt relaterad till KLL-klonen.

Det är väsentligt att patienten får ta del av de senaste rönen om KLL-behandling och allo-SCT, och görs delaktig i beslutsprocessen. Om man överväger allo-SCT bör man tidigt ta kontakt med KLL-expertis och transplantationscentrum för att möjliggöra en samordnad planering. Man bör ha hög beredskap för allo-SCT vid tecken till begynnande svikt på givna behandlingar. Vid beslut om allo-SCT talar data för att använda reducerad konditionering (RIC) [165], även om det inte finns några randomiserade studier som jämför RIC och transplantation med myeloablativ konditionering. Svensk-Norska BMT-gruppen har för detta ändamål tagit fram ett konsensusförslag för konditionering som bygger på att använda fludarabin + busulfan.

Remissversion

15.5 Chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T) och bispecifika antikroppar

CD19-riktad CAR-T-cellsterapi har i studier av patienter med R/R KLL efter BTK- och BCL2-hämmare visat effekt med möjlighet till djupa remissioner [166]. Parallellt utvecklas bispecifika antikroppar (CD20xCD3), såsom epcoritamab, som i tidiga studier vid KLL och Richtertransformation visat lovande aktivitet men där evidensen ännu är begränsad [167, 168]. En bidragande förklaring till de relativt lägre responserna jämfört med aggressiva lymfom är den uttalade T-cellsdysfunktion som ses vid KLL, vilket kan påverka effekten av dessa behandlingar. Strategier för att förbättra detta, såsom kombination med BTK-hämmare, utvärderas och har visat förbättrad T-cellsfitness och behandlingssvar i tidiga CAR-T-cells studier [169]. Motsvarande strategier för att förbättra T-cellsfunktionen med målriktade terapier utvärderas även för bispecifika antikroppar.

Remissversion

KAPITEL 16

Understödjande vård

16.1 Tumörlysprofylax

Tumörlyssyndrom (TLS) beror på snabbt sönderfall av leukemiceller och uppträder vanligen i behandlingens inledningsskede. Störst risk löper patienter med högt antal KLL celler i blod, uttalad lymfadenopati och/eller splenomegali samt nedsatt njurfunktion. Vid TLS ses uratstegring, hyperkalemi, hyperfosfatemi och hypokalcemi, och i svåra fall akut njursvikt. För definition av laboratoriemässig TLS och klinisk TLS (kriterier enligt Cairo-Bishop), se bilaga 6, Definition av tumörlyssyndrom enligt Cairo-Bishop.

Kategorisering utifrån risk för tumörlys

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

Hydrering och behandling med allopurinol bör ges inför behandlingsstart. Patienter med hög tumörbörda som får BCL2i och CD20-antikropp bör monitoreras med laboratorieanalyser enligt ovan. Rasburikas kan övervägas före behandling om patienten har hög risk för TLS och bör ges vid utveckling av TLS. Enligt klinisk erfarenhet är risken för TLS mycket låg om venetoklax upptitreras enligt Fass och vid start med venetoklax före obinutuzumab, om VO-regim används.

Allopurinol bör minimeras vid behandling med bendamustin (förslagsvis 3-7 dagar efter bendamustinbehandling och endast de 2 första kurerna) eftersom denna kombination innebär förhöjd risk för Stevens-Johnsons syndrom [170].

Remissversion

16.2 Infektionsprofylax

I samband med behandling av KLL ökar risken för opportunistiska infektioner. Patienter som fått flera behandlingslinjer och är i sent stadium av sjukdomen bör få infektionsprofylax mer liberalt.

16.2.1 Herpesvirus

Vid tidigare herpes zoster- eller HSV-reaktivering rekommenderas antiviral profylax oavsett vilken KLL-behandling som ges och bör fortsätta i 3–6 månader efter avslutad behandling. Profylax ska alltid ges vid behandling med bendamustin och idelalisib

Vid behandling med målriktade terapier rekommenderas en individuell, riskbaserad bedömning [171, 172]. Även vid avsaknad av tidigare herpesreaktivering bör profylax övervägas hos patienter i sena behandlingslinjer, vid samtidig behandling med CD20-antikropp, vid lymfopeni och/eller hypogammaglobulinemi, vid samtidig steroidbehandling samt hos äldre patienter med betydande komorbiditet.

I klinisk praxis innebär detta att många väljer att ge herpesprofylax till samtliga patienter som behandlas med VR och VO. Begränsade data finns gällande profylaxbehandling vid BTKi samt BTKi i kombination med BCL2i varför en riskbaserad bedömning enligt ovan rekommenderas.

16.2.2 Pneumocystis jirovecii

Vid behandling med BR och idelalisib rekommenderas profylax mot pneumocystisinfektion med trimetoprim och sulfametoxazol 160 + 800 mg 1 x 1, tre dagar i veckan. Profylaxen bör fortsätta i 6 månader efter avslutad behandling. Vid överkänslighet mot trimetoprim eller sulfa är inhalation med Pentacarinat ett alternativ.

Profylax rekommenderas inte rutinmässigt vid målriktade terapier +/- CD20 antikropp men bör övervägas i sena behandlingslinjer [172].

16.2.3 Profylax vid genomgången hepatit B

Vid tecken på genomgången hepatit B (HBsAg pos alternativt HBsAg neg och anti-HBc pos) bör profylax övervägas vid behandlingsstart med BTKi eller CD20-antikropp. Profylaxbehandlingen med antiviralt läkemedel (entekavir, tenofovirdisoproxilfumarat eller tenofoviralafenamid) bör startas 1 vecka före den immunsupprimerande behandlingen. HBV-DNA bör kontrolleras var 3:e

Remissversion

månad. Behandlingen och monitoreringen bör pågå i 18 månader efter avslutad behandling. Efter utsättande av profylax bör patienterna noggrant följas upp i 12 månader på grund av risken för reaktivering med s.k. flare. Profylaktisk behandling kan med fördel initieras i samråd med hepatitspecialist [173-175].

16.3 Vaccinationer

Patienter med KLL har nedsatt svar vid vaccination [176]. Immunresponsen kan ytterligare försämras av KLL-specifika behandlingar, och nedsatt vaccinationssvar ses exempelvis i minst 6–12 månader efter behandling med CD20-antikroppar [177]. Studier tyder på nedsatt vaccinationssvar även vid behandling med målriktade terapier, särskilt vid BTKi-behandling [178-182]. Om möjligt bör man ta hänsyn till ovanstående faktorer vid vaccinationsplanering. Patienterna bör fullfölja de årliga vaccinationsrekommendationerna även vid pågående behandlingar, då även ett T-cellssvar kan uppnås som sannolikt bidrar till ett infektionsskydd [183, 184]. Immunologiska svaret efter vaccination är bättre tidigt i sjukdomsförloppet, så vaccination bör initieras så fort som möjligt efter diagnos [185, 186]. Folkhälsomyndigheten rekommenderar vaccination mot influensa, pneumokocker och SARS-CoV-2 för riskgrupper, vilket inkluderar patienter med KLL. Dessa vaccinationer erbjuds kostnadsfritt i samtliga regioner eftersom de ingår i det nationella vaccinationsprogrammet, var god se Folkhälsomyndighetens rekommendationer om vaccination.
Folkhälsomyndigheten rekommenderar även vaccination mot herpes zoster och RS-virus, men eftersom dessa vaccinationer ännu inte omfattas av det nationella vaccinationsprogrammet varierar finansieringen mellan regionerna, vilket innebär att patienten i många fall själv får stå för kostnaden.

Vaccinationsrekommendationerna kan variera beroende på epidemiologiskt läge, så se Folkhälsomyndighetens hemsida för aktuella vaccinationsrekommendationerna för riskgrupper.

16.3.1 Influensa

Årlig vaccination mot influensa rekommenderas. Även närstående bör uppmanas att vaccinera sig [187].

16.3.2 Pneumokocker

KLL-patienter bedöms ha mycket hög risk för allvarlig pneumokocksjukdom och rekommenderas vaccination med konjugatvaccin med hög serotypstäckning. Det finns för närvarande två sådana vacciner godkända för

Remissversion

vuxna: ett 20-valent (Prevenar 20, PCV20) och ett 21-valent vaccin (Capvaxive, PCV21). Vaccination bör påbörjas i tidigt sjukdomsskede, helst i anslutning till diagnos. Om personen tidigare blivit vaccinerad med PCV13 och/eller polysackaridvaccinet PPV23 bör en dos PCV20 eller PCV21 ges tidigast 1 år efter den senaste dosen. Det finns i nuläget inga rekommendationer om revaccination.

16.3.3 SARS-CoV-2

Aktiv immunisering för att förebygga covid-19 rekommenderas eftersom KLL-patienter har ökad risk för att drabbas av svår sjukdom [188, 189]. Immunrespons efter vaccination mot SARS-CoV-2 bland KLL-patienter visar ett tydligt sämre svar jämfört med friska kontrollpersoner, särskilt under pågående behandling [181, 190-193]. Årliga vaccinationer mot covid-19 rekommenderas. Behandlingar med antivirala läkemedel kan vara aktuella för patienter som har hög risk för att bli svårt sjuka i covid-19.

16.3.4 Levande försvagade vaccin

Levande försvagade vaccin såsom de mot vattkoppor, mässling, röda hund, påssjuka, BCG, gula febern och tyfoid ska inte ges till immunsupprimerade patienter på grund av risken för att vaccinet ska orsaka sjukdom. En individuell bedömning av nytta kontra risk bör göras i samråd med infektionsläkare när det gäller indikation för vaccination samt grad av immunsuppression för patienter med KLL.

16.3.5 Bältrosvaccin, RS samt övriga vaccinationer

Antigenvaccinet Shingrix har visat god förebyggande effekt mot herpes zoster (bältros) och postherpetisk neuralgi. Studier har visat god effekt även hos patienter med KLL, förutom under behandling med BTKi, men långtidsdata saknas [194-196]. Nyligen publicerade riktlinjer från Folkhälsomyndigheten rekommenderar vaccination mot bältros till alla med immunbrist orsakat av sjukdom eller läkemedelsbehandling vilket bör inkludera patienter med KLL [197]. Shingrix ingår för närvarande ej i nationella vaccinationsprogrammet vilket medför att inte alla regioner erbjuder vaccin kostnadsfritt.

Vaccination mot RS virus rekommenderas av folkhälsomyndigheten till riskgrupper ≥60 år. Preliminära data tyder på att vaccinationssvaret även här är nedsatt hos KLL patienter, men större studier eller långtidsdata finns ej. RS vaccinet erbjuds ej inom alla regioner, nationellt införande utreds för närvarande.

Remissversion

Indikationer för vaccination med övriga vaccin, exempelvis TBE-vaccin och resevaccin, är desamma för KLL-patienter som för resten av befolkningen. Den skyddande effekten kan dock variera eftersom många KLL-patienter har bristande immunsvar efter vaccinationer.

16.4 Sekundär immunglobulinbrist

Patienter med KLL har en översjuklighet i infektionssjukdomar, och i 25–50 % av dödsfallen vid KLL är infektion direkt eller bidragande orsak [198-200]. Den ökade infektionssjukligheten beror delvis på immundefekter som är direkt kopplade till KLL, men den är också sekundär till behandlingen [97, 201]. Hypogammaglobulinemi ses hos cirka 25 % av KLL patienterna vid diagnos men andelen ökar vid sjukdomsprogress och behandling. [202, 203]. Immunglobulinsubstitution hos KLL patienter kan övervägas vid låga IgG-nivåer i kombination med svåra bakteriella infektioner, upprepade antibiotikakrävande luftvägsinfektioner och dålig utläkning trots adekvat antibiotikabehandling [204]. Om patienten har någon allvarlig lungsjukdom stärks behandlingsindikationen. Sänkta immunglobulinnivåer kan ses efter KLL-specifika behandlingar och även i dessa fall kan substitution övervägas om bristen uppfattas vara symtomgivande.

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

Remissversion

KAPITEL 17

Sjukdomsrelaterade komplikationer

17.1 Immunologiskt betingade cytopenier

Autoimmuna cytopenier kan komplicera det kliniska förloppet vid KLL. De ses vanligen i avancerade stadier av sjukdomen men kan uppstå tidigt och till och med vara debutsymtom. Förekomsten hos KLL-patienter av AIHA och ITP anges till 5–11 % respektive 2–5 % [205, 206]. Pure red cell aplasia (PRCA) och autoimmun neutropeni är sällsynt, < 1 % av KLL-patienterna, men det kan vara en underskattning eftersom tillstånden är svåra att särskilja från cytopeni som är orsakad av benmärgsinfiltration av KLL eller som uppstår efter cytostatikabehandling.

Data tyder på att BTKi och BCL2i är säkert att använda hos KLL-patienter med tidigare känd autoimmun komplikation [207]. Incidensen av nya immunologiska penier verkar generellt också vara mycket låg vid BTKi, och BCL2i, och i bägge fallen verkar patienterna svara väl på tilläggsbehandling mot autoimmuniteten [208].

17.1.1 Behandling av immunmedierad hemolys och trombocytopeni

Rekommenderad primärbehandling vid samtidig KLL utan sjukdomsaktivitet är densamma som vid de idiopatiska formerna, det vill säga prednisolon 1 mg/kg kroppsvikt med successiv nedtrappning efter hematologiskt svar. Vid uteblivet svar eller behov av kvarstående höga steroiddoser rekommenderas rituximab. V.g. se de nationella riktlinjerna som finns publicerade på hemsidan för Svensk Förening för Hematologi (SFH), Autoimmun hemolytisk anemi (AIHA) hos vuxna samt Immunologisk trombocytopeni (ITP) hos vuxna. Prospektiva data finns som stödjer behandling med trombopoetinanaloger vid KLL-relaterad ITP [209, 210]. Vid AIHA finns även stöd för effekt av BTK-hämmare [211]. För BCL-2-hämmare föreligger endast begränsad evidens, huvudsakligen baserad på fallrapporter och mindre serier.

Remissversion

Terapiresistens vid autoimmuna cytopenier utgör en indikation för behandling riktad mot den underliggande KLL-sjukdomen.

Patienter med både hemolys och behandlingskrävande KLL-sjukdom ges i första hand KLL-specifik behandling enligt riktlinjer. Ett alternativ är att inleda behandlingen med kortison och vid stabiliserad hemolys skifta till den KLL-behandling som värderas vara bäst för patienten utifrån beskrivna kriterier för val av behandling.

17.1.2 Behandling av PRCA

PRCA vid KLL är oftast immunmedierad (T-cellsdriven suppression av erytropoesen eller antikroppar mot erytroida prekursorer) och behandlingen är därför immunsuppressiv. Innan behandling av PRCA inleds bör man utreda andra utlösande orsaker, med prover för viral genes (parvo-B19, cytomegalovirus och Epstein-Barr-virus). Radiologi för att utesluta tymom rekommenderas.

PRCA hos KLL-patienter behandlas i första hand med kortikosteroider och ciklosporin. Även behandling med rituximab kan övervägas [212-214]. Refraktäritet mot immunosuppressiv behandling utgör indikation för behandling riktad mot den underliggande KLL sjukdomen.

Remissversion

KAPITEL 18

Transformation

Transformation av KLL (också benämnt Richtertransformation) innebär att patienten med KLL utvecklar ett högmalignt lymfom. Vanligast är transformation till diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL), med 90 % av fallen, men även Hodgkins lymfom förekommer (10 %) [215].

I majoriteten av fallen rör det sig om en malign transformation (klonal evolution) från den ursprungliga KLL-klonen, s.k. klonalt relaterad transformation (cirka 80 % av DLBCL). I 20 % av fallen har den transformerade klonen inte sitt ursprung i KLL-klonen, s.k. klonalt orelaterad transformation. Klonal relation kan säkerställas genom IGHV-analys av den ursprungliga KLL-sjukdomen och jämföra med den transformerade tumören [216].

Klonalt relaterad DLBCL som transformerat från KLL skiljer sig molekylärgenetiskt och fenotypiskt från *de novo* DLBCL genom en betydligt sämre prognos (medianöverlevnad 8–16 månader jämfört med > 5 år) [216, 217]. Undersökning av eventuell Epstein-Barr-virus som kan driva lymfomutvecklingen är också viktigt och är vanligare förekommande vid *de novo* DLBCL.

Risken för transformation har angivits till 0,5–1 % per år [215]. Tidigare data har inte visat någon förändrad risk för transformation vid målriktade behandlingar jämfört med kemoimmunterapi, men preliminära data från Mayokliniken kan tyda på mindre risk för transformation med målriktade behandlingar [218]. Risken för transformation är kopplad till genetiska och immungenetiska avvikelser med hög risk vid *TP53*-aberration och *NOTCH1*-mutation samt för patienter som tillhör subset #8.

Misstanke om transformation ska väckas vid snabbt tillväxande lymfkörtlar på en eller flera lokaler, uttalade allmänsymtom och/eller kraftig LD-stegring. Diagnostiken baseras på lymfkörtelbiopsi. PET-DT kan vara av värde för att hitta en lämplig lokal att biopsera.

Remissversion

Behandlingen av klonalt orelaterad transformation baseras i dagsläget på de behandlingsriktlinjer som gäller för den typ av lymfom som har utvecklats, oftast DLBCL eller Hodgkins lymfom.

Vid påvisad klonalt relaterad transformation till DLBCL är prognosen mycket dålig, och patienten bör om möjligt inkluderas i någon behandlingsstudie. Behandlingen utanför studier har baserats på lymfombehandling med R-CHOP och R-CHOEP, dock med begränsad effekt hos de flesta patienter. En mängd nya behandlingskombinationer studeras för närvarande, bl.a. bispecifika antikroppar och cytostatikakombinationer tillsammans med BCL2i eller BTKi [219]. Lovande resultat setts i en fas-2-studie av PD1-hämmaren tislelizumab i kombination med BTK-hämmaren zanubrutinib [220].

Vid behandlingssvar bör man överväga möjligheten att konsolidera behandlingen, i första hand med allo-SCT, alternativt högdosbehandling med autologt stamcellsstöd.

Prognosen i övrigt påverkas också av om transformation uppträder hos en obehandlad patient eller om patienten får eller har fått KLL-behandling, med sämre prognos för den senare gruppen. [221-224].

Remissversion

KAPITEL 19

Omvårdnad och rehabilitering

Remissversion

Patientens rättigheter i vården beskrivs både i politiska beslut och i lagstiftningen, exempelvis patientlagen samt nationella cancerstrategin. Grundläggande är att vården ska genomföras utifrån ett patient- och närståendeperspektiv, att patienten ska vara delaktig i sin egen vård och att hen ska få begriplig och anpassad information om sitt tillstånd och olika behandlingars biverkningar. I detta ingår rätten till en förnyad medicinsk bedömning.

Sjukvårdteamets uppgift är att stödja patienten genom hela sjukdomen och behandlingen samt att finnas till hands, lyssna och ge information. Även de närstående – exempelvis partner, barn, förälder, syskon eller annan person som patienten anser sig ha nära relation till – bör i möjligaste mån vara delaktiga. Utöver teamet av läkare och sjuksköterskor kan patienten behöva tillgång till hälsoprofessioner såsom fysioterapeut, kurator, dietist, tandläkare och arbetsterapeut.

19.1 Kontaktsjuksköterska och Min vårdplan KLL

Rekommendation

Samtliga KLL-patienter oavsett behandlingsbehov bör erbjudas en fast namngiven kontaktsjuksköterska och en Min vårdplan KLL bör upprättas. [225].

Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt i patientlagen (2014:821). Varje patient ska, vid diagnostillfället, erbjudas en kontaktperson på den cancervårdande kliniken. Syftet med vårdkontakten – som ofta är en kontaksjuksköterska - är att förbättra informationen och kommunikationen mellan patient och vårdenhet, skapa tillgänglighet, kontinuitet och trygghet samt stärka patientens möjligheter att vara delaktig i den egna vården (SOU 2009:11). Det finns en nationell uppdragsbeskrivning för

kontaktsjuksköterskans uppdrag. Att patienten har en kontaktsjuksköterska bör journalföras. Läs mer om uppdraget på sidan Kontaktsjuksköterska på cancercentrum.se.

19.1.1 Individuell vårdplan/behandlingsplan

En individuell vårdplan/behandlingsplan ska upprättas för varje cancerpatient direkt när diagnosen har fastställts (SOU 2009:11). Denna skrivs i patientens journal.

19.1.2 Min vårdplan KLL

Utöver vårdplanen i journalen bör alla patienter erbjudas Min vårdplan KLL. Planen, som finns tillgänglig via 1177, ska innehålla individanpassad information om sjukdomen, dess vård och behandling samt råd om egenvård och kontaktuppgifter till vårdenheten. Min vårdplan KLL är framför allt patientens verktyg för att känna delaktighet och trygghet och förstå vårdprocessen. Min vårdplan KLL ägs av patienten, och upprättas och utformas gemensamt av patient och vårdprofession. Läs mer på Min vårdplan på cancercentrum.se.

Min vårdplan KLL ska inte förväxlas med den vårdplan som finns i patientens journal.

19.2 Cancerrehabilitering

Cancerrehabilitering syftar till att förebygga och reducera de fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna av en cancersjukdom och dess behandling. Insatserna, som ska omfatta tiden före, under och efter behandling, ska ge patienten och de närstående stöd och förutsättningar att leva ett så bra liv som möjligt.

Behovet av rehabilitering ska bedömas återkommande och på ett strukturerat sätt av teamet som ansvarar för patientens cancervård. Utifrån identifierade behov ska grundläggande insatser sättas in och följas upp. Patienten ska återkommande få information om och stöd i grundläggande rehabilitering och egenvård. I patientens skriftliga vårdplan, Min vårdplan KLL, ska information om cancerrehabilitering ingå, liksom egenvårdsråd motsvarande grundläggande nivå.

Om patienten behöver insatser på särskild eller avancerad nivå ska en rehabiliteringsplan upprättas och dokumenteras i patientens journal. Patienten

Remissversion

bör erbjudas insatser från professioner med kompetens inom rehabilitering, exempelvis kurator, fysioterapeut, psykolog, arbetsterapeut och dietist. Insatserna ska ge patienten och de närstående stöd och förutsättningar att leva ett så bra liv som möjligt.

Även patienter utan direkt behandlingsbehov ska erbjudas stöd och information via kontaktsjuksköterska eller annan vårdpersonal.

Fördjupad information om cancerrehabilitering inklusive bedömning och insatser finns i nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering.

Läs mer i Nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering.

Läs mer om Bedömning av rehabiliteringsbehov på cancercentrum.se

För mer om samhälleliga rättigheter, se sidan Så fungerar vården på 1177.se

19.3 Krisreaktion och psykologiska aspekter

Rekommendation

Patienter med KLL som mår psykiskt dåligt på grund av sin sjukdom, i samband med diagnos eller vid senare tillfälle, bör erbjudas psykosocialt stöd.

Många patienter tänker på sin sjukdom dagligen, vilket leder till försämrad livskvalitet [226, 227]. Att få diagnosen KLL kan orsaka oro hos personen det gäller. Att sedan få veta att ingen behandling ska startas kan förstärka denna oro ytterligare. Detta benämns watch and wait då aktiv monitorering av prover och symtom utgör strategin. Det kan leda till stress, ångest, lägre livskvalitet, depression och svårigheter att hantera påfrestande situationer (coping). Stöd i form av ökad information, psykologiskt stöd, personligt anpassad vård med till exempel tätare kontroller kan i vissa fall behövas [228].

Istället för att vänta på att behandlingen ska påbörjas är syftet att fokusera på det liv som ska levas. En annan period av väntan kan även finnas hos de patienter som startar behandling och då kan väntan på att sjukdomen ska komma-tillbaka eller progress under behandling skapa oro och ångest [229-234].

De patienter som har hög initial stress mår oftare psykiskt sämre även senare i sjukdomsförloppet [235]. Även de närstående kan hamna i en krissituation och behöva stödsamtal, tillsammans med patienten eller enskilt. Minderåriga barn

Remissversion

och ungdomar som är närstående till patienter med allvarlig sjukdom ska enligt 5 kap. 7 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30) få information och stöd av hälso- och sjukvården. Det är därför viktigt att tidigt ta reda på om patienten har minderåriga barn som närstående. Länk till Nära Cancer och andra liknande webbplatser finns i Nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering, avsnitt 11.4.

Det primära psykosociala omhändertagandet bör ske på den diagnostiserande enheten, i första hand av kontaktsjuksköterska och behandlande läkare. Vid behov bör patienten remitteras till en psykolog, kurator, socionom eller till personal inom sjukhuskyrkan eller annat samfund.

19.4 Sjukdomsspecifika och behandlingsrelaterade komplikationer

Rekommendation

- Patienter med KLL ska få skriftlig och muntlig information om den behandling som ges och vilka symtom som de behöver vara uppmärksamma på. De bör även få rekommendationer om när de ska kontakta vården.
- Vid ny behandling eller byte av behandling bör den aktuell informationen aktiveras i Min vårdplan KLL

Vid diagnos av KLL är majoriteten av patienterna symtomfria och behöver inte behandling. Vid symtomgivande sjukdom väljs behandling baserat på de genetiska avvikelser som finns i cancercellerna samt utifrån patientens allmäntillstånd, samsjuklighet och egna önskemål. KLL behandlas numera nästan enbart med målriktade behandlingar medan cytostatika endast ges undantagsvis. Exempel på målriktad behandling är BTKi, BCL2i och CD20 antikroppar. Se fördjupad information om dessa i kapitel 11 Läkemedelsbehandling vid KLL-fördjupad information. Behandlingsrelaterade komplikationer finns beskrivna i patientinformationen på Regimbiblioteket – Kronisk lymfatisk leukemi, KLL

18.4.1 Tumörlyssyndrom (TLS)

TLS orsakas av snabbt sönderfall av leukemiceller och risken är störst vid högt antal KLL celler i blod, uttalad lymfadenopati, splenomegali och nedsatt njurfunktion. Symtom vid TLS kan vara illamående, kräkningar, diarré, trötthet, muskelsvaghet/kramper, minskad urinproduktion, förvirring och hjärtklappning, men kan också vara mer allvarliga som kramper,

Remissversion

medvetslöshet, njursvikt och hjärtarytmier vilket kräver omedelbar medicinsk vård, särskilt efter cancerbehandling.

Tät provtagning är nödvändig vid initiering av behandling med BCL2i och CD20 antikroppar. Tecken på TLS i blodprover är förhöjt urat, hyperkalemi, hyperfosfatemi, hypokalcemi och i svåra fall akut njursvikt. Se bilaga 6, Definition av tumörlyssyndrom enligt Cairo-Bishop (länk).

Informera patienten om vikten av rikligt vätskeintag 1500 - 2000 ml/dygn under behandlingen. Ibland kan intravenös vätska behövas. Läkemedel som T. Allopurinol eller Rasburicase (i v) ges enligt läkarordination. Se även kapitel 16.1 Tumörlysprofylax.

19.4.1 Infektioner

Rekommendation

Patienter med KLL behöver få information om att de kan vara mer infektionskänsliga, framför allt i samband med behandling. Informationen måste balanseras och individualiseras så att patienter och närstående kan leva ett socialt liv och inte isolera sig för mycket.

KLL-sjukdom kan ge ett nedsatt immunförsvar, vilket innebär att även patienter som inte fått behandling kan ha en ökad infektionsrisk.

Sekundär immunglobulinbrist finns hos cirka 25 % av KLL patienterna vid diagnos och ökar vid sjukdomsprogress och behandling (183, 184). Immunglobulinsubstitution kan övervägas vid låga IgG-nivåer i kombination med frekventa och/eller svåra infektioner. Immunglobulinsubstitution kan ges både intravenöst och subkutant. Om patienten kan hantera självadministrering kan detta möjliggöras med subkutan administrering. Se även https://sissi.nu/ och kapitel 16.4. (länk)

Behandlingen nedsätter immunförsvaret och ger ökad risk för virusinfektioner (till exempel bältros), svampinfektioner (pneumocystis jirovecii) och bakterieinfektioner, särskilt om patienten har samtidig neutropeni. Patienter som får CD20-antikroppar är extra mottagliga för infektioner under behandlingen och 3–6 månader efter avslut. Infektionsprofylax rekommenderas i vissa fall till denna grupp (se avsnitt 15.2 Infektionsprofylax). Ökad infektionskänslighet förekommer också vid höga kortisondoser.

Patienter som behandlats med monoklonala antikroppar kan få neutropeni, ibland flera veckor eller månader efter avslutad behandling. Tillståndet är oftast

Remissversion

ofarligt och spontant övergående men patienten bör informeras om extra infektionskänslighet.

Även vid målriktad behandling finns ökad risk för att drabbas av svåra infektioner, och särskilt vid venetoklaxbehandling kan neutropeni uppkomma. Luftvägsinfektioner är vanliga och det finns även risk för att latenta virus reaktiveras. Om infektionsprofylax används är det viktigt att kontrollera följsamheten och fråga patienten om eventuella biverkningar eller annat som gör det svårt att följa ordinationen. Detsamma gäller även om G-CSF-stöd ges i samband med eller mellan behandlingarna [236]. Vid covid-19-infektion kan det bli aktuellt att sätta in medicinering som bromsar infektionen.

All information och rådgivning om infektionsrisk måste anpassas till patientens individuella förutsättningar.

Patienter med signifikant ökad infektionskänslighet bör få information om att:

- vara noggrann med handhygien, framför allt i samband med måltider och efter toalettbesök
- inte umgås med personer med pågående infektion
- undvika större folksamlingar, speciellt under influensatider
- ta kontakt med vårdpersonal vid infektionssymtom såsom feber över 38,5 °C, hosta, andfåddhet, blödningar, blåsor i huden (bältros) eller andra nya sjukdomssymtom

Patienterna bör ha tydliga och lättillgängliga kontaktvägar till kliniken, lämpligen till kontaktsjuksköterska, dit de kan vända sig vid symtom såsom feber, hosta, urinträngningar eller diarré, för att skyndsamt få råd. Vid påtaglig allmänpåverkan bör patienten rekommenderas att direkt söka akutsjukvård.

Patienter med KLL bör rekommenderas att vaccinera sig mot säsongsinfluensa, pneumokocker, bältros och covid-19 enligt ovanstående rekommendationer, se avsnitt 15.3 Vaccinationer. Även de närstående bör rekommenderas att vaccinera sig mot säsongsinfluensa och covid-19.

Remissversion

19.4.2 Fatigue och fysisk svaghet

Rekommendation

Patienter med KLL behöver få information om att de kan uppleva fatigue och fysisk svaghet. De bör dock uppmuntras att vara fysiskt aktiva och fortsätta med sina dagliga aktiviteter, oavsett om de får någon behandling eller inte. Kontakt med arbetsterapeut och/eller fysioterapeut tas vid behov.

Vid cancerrelaterad fatigue är det ofta svårt att vila sig pigg. Fysisk aktivitet kan lindra besvären, men patienterna kan också rådas till att dela upp dagliga aktiviteter och hushålla med sina resurser. Läs mer i Nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering, kap 8.

19.4.3 Illamående

Rekommendation

Illamående vid cancerbehandling bör bedömas kontinuerligt och förebyggas med antiemetika. Vid nutritionsproblem, kontakta dietist.

Illamående kan förekomma vid alla behandlingar. Risken för illamående bör bedömas för varje individ, och antiemetika kan ges för att förebygga detta. Patienten bör även få förebyggande kostråd. [237].

Läs mer i Nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering, kap. 8, och Stöddokument Antiemetika vuxna (cancercentrum.se)

19.4.4 Elimination

Rekommendation

Diarré och förstoppning vid behandling bör bedömas kontinuerligt, och om det behövs ska patienten behandlas med tarmreglerande läkemedel.

Diarré eller förstoppning kan orsakas av olika läkemedel, till exempel antiemetika, cytostatika, BTKi och BCL2i. Patienten bör få information om detta, med förebyggande kostråd, och det kan vara aktuellt att initiera behandling med tarmreglerande läkemedel [238].

Remissversion

19.4.5 Hud

Rekommendation

Patienter bör vara uppmärksamma på nytillkomna hudförändringar, på grund av ökad risk för hudcancer. Flera läkemedel som ingår i KLL-behandlingarna kan också orsaka hudutslag.

Nya hudförändringar bör visas upp för läkare eftersom KLL-patienter löper ökad risk för hudcancer [239]. Även andra typer av hudutslag som kan vara läkemedelsbiverkningar bör bedömas för att avgöra om det är aktuellt med kortisonbehandling eller ett läkemedelsuppehåll. Patienterna bör vara försiktiga med att vistas i starkt solljus i samband med cancerbehandlingar eftersom huden då är särskilt känslig för solljus.

19.4.6 Sexualitet

Rekommendation

KLL-patienter bör få information om att sexualiteten kan påverkas av cancerbehandlingen.

Olika slags biverkningar av cancerbehandlingen kan påverka sexualiteten, intimiteten och kroppsuppfattningen. Patienten bör informeras om detta och erbjudas möjlighet att prata om sexuella problem före, under och efter behandling. Ibland kan biverkningarna till och med förvärras om de inte tas om hand [240]. Vid behov ska patienten remitteras till en gynekolog, sexolog, androlog eller urolog.

Vid behandling med cancerläkemedel bör man skydda sin partner genom att t.ex. använda kondom, eftersom läkemedlet kan finnas i olika kroppsvätskor såsom sperma, slidsekret och saliv. I samband med behandling av sjukdomen rekommenderas användandet av preventivmedel för att undvika graviditet.

Läs mer i Nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering, kap. 9.

Remissversion

KAPITEL 20

Egenvård

Rekommendation

Patienten bör få både muntlig och skriftlig information om egenvård.

Råd om egenvård finns i bilaga 1 Information till dig som har fått diagnosen kronisk lymfatisk och i bilaga 2 Information till dig som behandlas för kronisk lymfatisk leukemi.

20.1 Levnadsvanor

Rekommendation

Levnadsvanorna bör uppmärksammas hos varje patient och patienten bör få personcentrerad information om levnadsvanor (missbruk, till exempel tobak eller alkohol, fysisk aktivitet och matvanor).

Samtliga vårdprofessioner bör informera patienten om Socialstyrelsens råd för hälsosamma levnadsvanor under behandling. Kontaktsjuksköterskan bör ta upp dessa levnadsvanor och dokumentera resultatet i Min vårdplan. Levnadsvanorna bör också följas upp kontinuerligt, och patienten bör genom information och samtal uppmuntras till hälsofrämjande levnadsvanor som dessutom kan minska risken för komplikationer av sjukdomen och behandlingen.

För mer information om levnadsvanor, se:

Nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering, kap 5

Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor – socialstyrelsen.se

Samtal om hälsofrämjande levnadsvanor vid cancer – swenurse.se

Information om levnadsvanor – Nationellt kliniskt kunskapsstöd

Remissversion

20.1.1 Tobak

Den patient som röker ska informeras om de negativa effekterna och uppmuntras till rökstopp. Vid behov kan patienten hänvisas till rökavvänjning via primärvården eller till specialiserad vård. Patienterna kan också kontakta den nationella Sluta röka-linjen, tel. 020-84 00 00 Se även: Nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering, kap 7 samt Samtal om hälsofrämjande levnadsvanor vid cancer – swenurse.se

20.1.2 Alkohol

Alkohol kan öka risken för blödningar och infektioner under behandling. Flera cancerläkemedel metaboliseras i levern, och interaktioner med alkohol kan medföra antingen sämre effekt av läkemedlet eller ökad biverkningsrisk. Läkare och kontaktsjuksköterska bör ge patienten individuella rekommendationer om alkoholens påverkningar under behandling. Läs mer i Nationellt vårdprogram vid ohälsosamma levnadsvanor prevention och behandling

Patienter som vill ha stöd för att förändra sina alkoholvanor kan kontakta den nationella Alkohollinjen, tel. 020-84 44 48.

20.1.3 Fysisk aktivitet

Fysisk aktivitet kan minska biverkningar i samband med sjukdom och behandling, på både kort och lång sikt. Under behandlingen ger fysisk aktivitet minskad trötthet, minskad fatigue och mindre oro samt bättre sömn och livskvalitet [241-244]. Det är dock viktigt att ta hänsyn till behandlingens intensitet och om patienten har någon infektion, lågt hemoglobin eller låga trombocyter. Den behandlande läkaren bör göra en individuell bedömning och ge råd om lämplig aktivitetsnivå.

Fysisk aktivitet är också viktig för att minska risken för inaktivitetsrelaterade komplikationer såsom förlust av muskelmassa. En av fysioterapeutens och sjuksköterskans viktigaste uppgifter är att motivera patienten till att vara fysiskt aktiv med främsta syftet att minska risken för inaktivitetskomplikationer, minska reduktionen av muskelstyrka och behålla rörligheten [245]. Vid behov kan en arbetsterapeut kopplas in. Arbetsterapeutens uppgift är framför allt att stödja patienten i vardagens aktiviteter samt bedöma personens aktivitetsförmåga.

Läs mer i Nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering, kap. 7

Remissversion

20.1.4 Matvanor

Hälsosamma matvanor gör att patienten bättre klarar av de biverkningar som behandlingen orsakar. Det är viktigt att patienten får i sig tillräckligt med energi och näringsämnen. De kostrekommendationer som gäller hela befolkningen är tillämpliga även inom cancerrehabilitering, så länge patienten inte har några nutritionsproblem (Nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering, kap. 7).

20.2 Vaccinationer

Vaccinationer har sämre effekt på KLL patienter, särskilt sent i sjukdomsförloppet och under pågående behandling. De bör uppmanas att vaccinera sig mot säsongsinfluensa, pneumokocker, bältros och covid-19 enligt Folkhälsomyndighetens rekommendationer så tidigt som möjligt efter diagnos. Även de närstående ska helst vaccinera sig mot säsongsinfluensa och covid-19 (se avsnitt 15.3 Vaccinationer).

20.3 Komplementär och alternativ medicin

Kontaktsjuksköterskan bör informera patienten om att komplementär och alternativ medicin kan påverka effekterna av cancerläkemedel [246], och hänvisa till läkare för att diskutera lämpligheten i att använda dessa preparat samtidigt som KLL-behandling.

Läs mer om Komplementär och alternativ medicin på cancercentrum.se

20.4 Kunskap och stöd

Patienten och de närstående bör informeras om patientföreningar, exempelvis Blodcancerförbundet, och Cancerfonden. Där finns bland annat aktuell och saklig information om olika blodcancersjukdomar och behandlingar. Informationen vänder sig både till patienter och närstående. Patienten ska även informeras om Min vårdplan KLL.

https://blodcancerforbundet.se/

https://blodcancerforum.se/

Remissversion

KAPITEL 21

Palliativ vård och insatser

Patienter med hematologisk malignitet får i lägre utsträckning än andra cancerpatienter tillgång till specialiserad palliativ vård, och de avlider oftare inom akutsjukvården [247]. Detta har bekräftats även i svenska data från palliativregistret [248], och gäller även bland de allra äldsta. Vid malign blodsjukdom kan det vara svårt att definiera när övergång till palliativ vård sker eftersom förändringar kan ske både långsamt och snabbt. Sjukdomen kan också bromsas upp och symtom kan lindras med sjukdomsspecifika behandlingar. Med anledning av detta kan den palliativa fasen ofta komma sent.

KLL är en kronisk och obotlig sjukdom där behandlingsmålet är djupa och långvariga remissioner. Eftersom många patienter genomgår flera behandlingslinjer över tid behöver det palliativa omhändertagandet individualiseras och utvecklas stegvis i takt med sjukdomsförloppet. En stor andel av patienterna med KLL behöver inte behandlas för sin blodsjukdom. För de som behandlas är ofta prognosen god. Därav följer att många patienter med KLL inte avlider i sin blodsjukdom eller komplikationer till denna, utan av andra orsaker.

Flera av de nuvarande behandlingsregimerna för KLL är oftast ganska tolerabla även för sköra patienter (för mer information, se kapitel 12.6 Behandling av sköra och äldre). För det fåtal patienter som inte anses tåla remissionssyftande behandling rekommenderas palliativ vård [249, 250]. Den kan omfatta psykosocialt stöd, infektionsbehandling, blodprodukter och KLL-specifika läkemedel – eventuellt i lägre doser – som ges som bromsande behandling med syftet att förlänga patientens liv och främja livskvaliteten den sista tiden. Palliativa insatser kan med fördel pågå parallellt med bromsande behandling riktad specifikt mot KLL-sjukdomen.

Sen palliativ vård i livets slutskede bör erbjudas när döden anses vara oundviklig inom en överskådlig framtid. Inför övergång till sen palliativ vård bör patienten och de närstående erbjudas brytpunktssamtal.

Remissversion

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

21.1 SVAS och brytpunktssamtal

Samtal vid allvarlig sjukdom (SVAS) är en strukturerad metod och utgår från ett palliativt förhållningssätt [251]. SVAS finns mer utförligt beskrivet i Nationellt vårdprogram palliativ vård.

Syftet med SVAS är att öka delaktigheten och tryggheten för patienten. Det rekommenderas därför att sådana samtal bör hållas upprepat med patienter som har en livshotande sjukdom, exempelvis vid övergång till symtomgivande sjukdom, terapisvikt eller behandlingsbyte. Vid samtalen bör både patienter och närstående bjudas in så att allas viljor och prioriteringar kan tas tillvara och att vården framöver kan utformas utifrån varje enskilt önskemål. Det är viktigt att komma i gång tidigt och planera för palliativa insatser, och att diskutera vad patienten vill och hur han eller hon vill ha det och hoppas på i de olika sjukdomsfaserna. Målet är att patienten ska kunna leva med värdighet och välbefinnande under sjukdomsperioden [252, 253]. Samtal vid allvarlig sjukdom bör erbjudas så tidigt som möjligt, eventuellt redan vid diagnos men åtminstone vid start av aktiv behandling och sedan återkommande [254].

Vid övergång till palliativ vård i sent slutskede av livet ska brytpunktssamtal erbjudas patienten. Bedömningen om när brytpunktssamtal ska inledas görs vanligtvis av behandlade läkare när det huvudsakliga målet med vården har ändrats från att vara kurativt/remissionssyftande till att vara lindrande. Vid en sjukdom som KLL är det att förvänta att patientens tillstånd successivt förändras under en längre tidsperiod, och att flera brytpunktssamtal då kommer att behövas. Att upprepa brytpunktssamtalet underlättar för patienten och de närstående att förbereda sig på kommande förändringar och försämringar i sjukdomsbilden. Samtalen är mycket betydelsefulla eftersom det ger patienten möjlighet att besluta om hur hon eller han vill ha det under den sista tiden. Det är viktigt att involvera kontaktsjuksköterska i brytpunktssamtalen.

Samtalen vid allvarlig sjukdom/brytpunktssamtal ska dokumenteras i journalen av den behandlande läkaren.

Remissversion

21.2 Närståendepenning

Om patienten är svårt sjuk kan närstående vara berättigade till närståendepenning om de avstår från att arbeta för att vara ett stöd för patienten. Med svår sjukdom menas sådana sjukdomstillstånd som innebär ett påtagligt hot mot patientens liv.

Information om hur man ansöker om närståendepenning finns på Försäkringskassans webbplats: Hjälp till dig som tar hand om en svårt sjuk person (forsakringskassan.se).

21.3 Palliativa läkemedel specifika för KLL patienter

Patienter med KLL kan ha nytta av sjukdomsbromsande läkemedel som är specifika för KLL, även i lägre doser än de rekommenderade, se avsnitt 11.6 Behandling av sköra och äldre. Dosen kan då reduceras i en avvägning mellan upplevda biverkningar och nyttan av att bromsa sjukdomsspecifika symtom i den palliativa situationen.

Evidensen för användning av mycket låga doser BTK-hämmare i sent palliativt skede är begränsad. Mindre studier, real-world-data och farmakodynamiska analyser, främst med ibrutinib men även andra generationens BTK hämmare, talar dock för att betydande BTK-inhibition kan uppnås även vid doser under standarddos. Dosreduktion, exempelvis till halverad dos eller lägre, kan därför övervägas när behandlingsmålet främst är symtomlindring.

I sent palliativt skede kan BTK-hämmare i vissa fall vara att föredra, då klinisk effekt ofta kan noteras relativt tidigt, ibland redan inom veckor, samtidigt som behandlingen är peroral och vanligtvis kräver mindre tät monitorering än venetoklax-baserad behandling. Information om läkemedel som generellt används i symtomlindrande syfte inom palliativ vård finns i det nyligen omarbetade Nationellt vårdprogram Palliativ vård.

För en del patienter kan steroidbehandling bli aktuell. Även i senare stadier av sjukdomen kan en låg dos kortison höja livskvaliteten.

Blod- och trombocyttransfusioner är en del av den palliativa behandlingen och ska ges på ett individuellt sätt när det bedöms göra nytta för individen.

I vissa fall kan infektionsprofylax eller immunglobulinsubstitution vara aktuellt om det bedöms rimligt i den palliativa situationen.

Remissversion

KAPITEL 22

Nivåstrukturering

Listan nedan anger det vi ser som förutsättningar för en enhet som ska diagnostisera och behandla patienter med KLL. Enheten ska ha:

- minst en specialist i hematologi eller lymfomonkologi.
- möjlighet att ge transfusioner av erytrocyter och trombocyter även under helger.
- organisation för att utan dröjsmål omhänderta patienter med neutropen feber på vårdavdelning, dygnet runt, veckans alla dagar; dessa patienter ska kunna vårdas i isoleringsrum.
- tillgång till intensivvård.
- etablerad samverkan med infektionsspecialist och tandläkare med erfarenhet av patienter som genomgår cytostatikabehandling.
- resurser för att rapportera till kvalitetsregister och följa upp den egna vårdkvaliteten.
- Ssk med vana att handlägga patienter med hematologiska maligniteter.
- tillgång till rehabiliteringsteam.
- möjlighet till diagnostisk konferens med hematopatolog.
- resurser för att kunna delta i kliniska läkemedelsprövningar och patientnära. vårdforskning samt medverka i nationell biobank.

Remissversion

KAPITEL 23

Uppföljning av cancervården

23.1 Svenska KLL/SLL-registret

Innan ett fall av KLL eller SLL registreras till kvalitetsregistret för kronisk lymfatisk leukemi ska patienten ha fått information om registreringen, till exempel i sin kallelse eller av personalen. Det är vårdgivarens ansvar att informera patienten och det är vårdgivaren som ska stå som avsändare. Vårdgivare kan uppfylla informationsplikten genom att använda den patientinformation som finns att ladda ner på cancercentrum.se, med mallar för olika diagnoser.

Svenska KLL-registret startade i januari 2007, och samma år började man successivt införa webbaserad rapportering. Under 2007–2023 registrerades ca 10 000 fall KLL (incanet.se).

Småcelligt lymfocytiskt lymfom (SLL) har tidigare registrerats i det svenska lymfomregistret. Under perioden 2007–2024 registrerades ca. 60–70 SLL per år i det svenska lymfomregistret. Patienter med SLL diagnos ställd efter 1/1 2025 ska nu registreras i det svenska KLL-registret eftersom KLL och SLL kan ses som två olika manifestationer av samma sjukdom.

Samtliga fall med nyupptäckt KLL och SLL ska anmälas till KLL-registret som är ett nationellt kvalitetsregister. Rapporteringen görs elektroniskt till RCC:s INCA-databas (http://www.cancercentrum.se/INCA) så snart diagnosen är fastställd. Kvalitetsregisteranmälan ersätter den lagstadgade anmälan till cancerregistret. Patienter med MBL ska inte canceranmälas eller registreras i det svenska KLL-registret

I samband med diagnos registreras även diagnostiska metoder och klinisk stadieindelning. Förutom anmälningsformuläret finns uppföljningsblanketter för uppföljning vartannat år för obehandlade och en gång årligen för behandlade patienter. Registret har sedan 2019 anpassats till löpande registrering av läkemedelsanvändning för att få en fullgod rapportering även av kontinuerliga behandlingar. Formulären bör fyllas i för att varje klinik ska

Remissversion

kunna följa sina patientdata och arbeta för att utveckla verksamheten, och för att man på nationell nivå ska kunna följa handläggningen av patienter med KLL.

KLL-registret har tidigare publicerat rapporter med data som finns tillgängliga via http://cancercentrum.se/stockholm-gotland/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/kronisk-lymfatisk-leukemi-kll/kvalitetsregister/ samt via Svensk förening för hematologi http://www.sfhem.se/rapporter-blodcancerregistret. Den första rapporten publicerades i maj 2014, andra rapporten i februari 2016 och tredje rapporten i januari 2019. Sedan gick man över till interaktiva online-rapporter.

Sedan maj 2016 finns inloggningsskyddade onlinerapporter tillgängliga i INCA. Där kan inrapportörer få ut sökbara data i realtid för sin klinik, regionen och hela riket. Sökningen går att avgränsa när det gäller tid, åldersgrupper med mera efter eget önskemål.

Sedan september 2020 finns dessutom en öppen interaktiv årsrapport för KLL (utan inloggning) via RCC:s webbplats, se länk till Interaktiva rapporter. Den innehåller en mängd data om bland annat täckningsgrad, population, diagnostik, uppföljning, givna behandlingar och överlevnad. Data uppdateras två gånger per år och kompletteras med en pdf-rapport från registerhållaren för hjälp med att tolka data.

23.2 Cancerregistret

Det svenska cancerregistret startade redan 1958. Registret ger underlag för såväl planering och utvärdering av sjukvård som forskning.

Cancerregistret är inrättat enligt lag och samtliga vårdgivare är skyldiga att rapportera till registret (se Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd HSLF-FS 2016:7 och HSLF-FS 2023:36). I föreskrifterna beskrivs vilka tumörtillstånd som ska rapporteras. Trots registrets namn omfattar det även förstadier till cancer, misstänkta cancerfall och vissa godartade tumörformer.

Canceranmälan ska skickas till Regionalt cancercentrum (RCC) i respektive sjukvårdsregion så snart diagnosen är ställd och uppgifterna för en anmälan finns tillgängliga. RCC kodar och vidarebefordrar uppgifterna till Socialstyrelsen.

För ytterligare information, se sidan Cancerregistret på cancercentrum.se.

Remissversion

För de diagnoser som beskrivs i detta vårdprogram så inkluderas samtliga i kvalitetsregister förutom MBL, som ej ska canceranmälas. Vid rapportering via kvalitetsregister behövs alltså inte någon separat canceranmälan till RCC. Elektronisk anmälan till kvalitetsregistret i INCA uppmuntras.

Remissversion

KAPITEL 24

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

24.1 Kvalitetsindikatorer fastställda i samråd med Svensk Förening för Hematologi

- Andel patienter registrerade i KLL-registret inom 3 månader efter diagnos. Målvärde > 70 %.
- Andel patienter registrerade i KLL-registret inom 12 månader efter diagnos. Målvärde > 95 %.

24.2 Andra kvalitetsindikatorer

- Andelen patienter med KLL-diagnos med FISH för del(17p) utförd inför behandlingsstart. Målvärde 90 %.
- Andel patienter med negativ FISH för del(17p) som är undersökta för TP53-mutation. Målvärde 90 %.
- Andel patienter med KLL-diagnos som är undersökta för IGHV-mutationsstatus inför behandlingsstart. Målvärde > 90 %.
- Tid från diagnos till beslut om aktiv exspektans högst 26 dagar. Målvärde > 80 %.
- Tid från diagnos till beslut om behandlingsstart högst 35 dagar. Målvärde > 80 %.

Ledtider för standardiserat vårdförlopp (SVF) finns på: Kunskapsbanken.se/vårdförlopp.

Remissversion

KAPITEL 25

Vårdprogramgruppen

25.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

Den nationella arbetsgruppen består av en representant per regionalt cancercentrum samt en ordförande som utsetts av RCC i samverkan. De regionala representanterna i vårdprogramgruppen är kliniskt erfarna specialister i hematologi/onkologi. Gruppen har eftersträvat multiprofessionalitet med representanter för de olika vårdnivåer som är engagerade i patientens vårdflöde. Utöver detta har patientföreträdare deltagit.

25.2 Vårdprogramgruppens medlemmar

Ordförande
Magdalena Kättström, hematolog, med.dr, sektionen för hematologi, VO medicin, Universitetssjukhuset Örebro

Region Norr
Angeliki Vourtsi, hematolog, Hematologisk sektion, Cancercentrum, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Region Uppsala Örebro
Mattias Mattsson, hematolog, med.dr., Hematologen, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Region Stockholm Gotland
Jeanette Lundin, hematolog, docent, Hematologiskt Centrum, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Region Sydöst
Maria Arvidsson, hematolog, Medicinkliniken Länssjukhuset Kalmar

Region Väst
Sara Lundgren, hematolog, Hallands sjukhus Varberg

Region Syd
Daniel Roth, hematolog, VO Hematologi, onkologi och strålningsfysik, Skånes universitetssjukhus, Lund

Remissversion

Omvårdnadsrepresentanter
Kerstin Hamberg Levedal, specialistsjuksköterska, Hematologen, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Annika Backström, specialistsjuksköterska, Hematologen, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Patologrepresentant
Magnus Hultdin, patolog, docent, inst. för medicinsk biovetenskap, patologi, Umeå universitet, Klinisk patologi, Laboratoriemedicin, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Patientföreträdare
Lennart Ivarsson, Blodcancerforum

Jan Roth, Blodcancerförbundet

25.3 Adjungerade författare

Ioannis Katsoularis, kardiolog, med dr, Hjärtcentrum, NUS. Representant för Svenska Kardiologföreningens arbetsgrupp för Kardio-onkologi

Oscar Lindblad, hematolog, med.dr., VO Hematologi, onkologi och strålningsfysik, Skånes universitetssjukhus, Lund

Panagiotis Baliakas, hematolog/klinisk genetiker, docent, Klinisk genetik, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Lisa Blixt, ST-läkare hematologi, doktorand, Hematologiskt Centrum, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

P-O Andersson, hematolog, professor, sektionen för hematologi och koagulation, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Carolin Tengsved, Kontaktsjuksköterska, Hematologen, Akademiska Sjukhuset Uppsala

25.4 Jäv och andra bindningar

Medlemmar i den nationella vårdprogramgruppen har inga pågående uppdrag som skulle kunna innebära jäv. Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer, inklusive föreläsaruppdrag, går att få från Regionalt cancercentrum Mellansverige.

Remissversion

25.5 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC i samverkan vilken utsett Magdalena Kättström till vårdprogramgruppens ordförande.

Remissversionen av vårdprogrammet har publicerats öppet på cancercentrum.se. Remissversionen har gått till regionernas linjeorganisationer för kommentarer om organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet samt till specialist-, professions- och patientföreningar för övriga synpunkter på innehållet. Under remissrundan har nedan listade organisationer lämnat synpunkter på vårdprogrammets innehåll. Utöver dessa har svar inkommit från läkemedelsföretag, enskilda kliniker och enskilda företrädare för patienter och profession.

< Lista läggs in efter remissrunda >

Efter sammanställning av de inkomna synpunkterna, och revidering som följd av dessa, har vårdprogrammet bearbetats och godkänts av vårdprogramgruppen och fastställts av RCC i samverkan.

Remissversion

KAPITEL 26

Referenser

1. Mattsson M, Sandin F, Kimby E, Höglund M, Glimelius I. Increasing prevalence of chronic lymphocytic leukemia with an estimated future rise: A nationwide population-based study. American journal of hematology. 2020;95(2):E36–e8.
2. Regionalt Cancercentrum i Samverkan (RCC). Nationella kvalitetsregistret för lymfom Årsrapport nationellt kvalitetsregister. Diagnosår 2000-2024: RCC; 2025 [Cited 2026-02-20]. Available from: https://cancercentrum.se/download/18.4a7b745319931ed9f862aeba/1758184680656/Nationell%20Kvalitetsrapport%202000-2024.pdf.
3. Speedy HE, Kinnersley B, Chubb D, Broderick P, Law PJ, Litchfield K, et al. Germ line mutations in shelterin complex genes are associated with familial chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2016;128(19):2319–26.
4. Slager SL, Benavente Y, Blair A, Vermeulen R, Cerhan JR, Costantini AS, et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. Journal of the National Cancer Institute Monographs. 2014;2014(48):41–51.
5. Goldin LR, Björkholm M, Kristinsson SY, Turesson I, Landgren O. Elevated risk of chronic lymphocytic leukemia and other indolent non-Hodgkin's lymphomas among relatives of patients with chronic lymphocytic leukemia. Haematologica. 2009;94(5):647–53.
6. Linet M, Devesa, S., Morgan, G. The Leukemias. In Schottenfeld, D., Fraumeni, J.f., Jr editors. Cancer Epidemiology and Prevention. Oxford University Press. 2006:841–71.
7. Karakosta M, Delicha EM, Kouraklis G, Manola KN. Association of various risk factors with chronic lymphocytic leukemia and its cytogenetic characteristics. Archives of environmental & occupational health. 2016;71(6):317–29.
8. Brown JR. Clinical Risks for Chronic Lymphocytic Leukemia. J Natl Compr Canc Netw. 2024;22(3).
9. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood. 2008;111(12):5446–56.
10. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1720–48.
11. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of

Remiss version

Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. Blood. 2022;140(11):1229–53.
12. van Dongen JJ, Lhermitte L, Bottcher S, Almeida J, van der Velden VH, Flores-Montero J, et al. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. Leukemia. 2012;26(9):1908–75.
13. Rawstron AC, Kreuzer KA, Soosapilla A, Spacek M, Stehlikova O, Gambell P, et al. Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: An European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) Harmonisation project. Cytometry B Clin Cytom. 2018;94(1):121–8.
14. Rawstron AC, Bottcher S, Letestu R, Villamor N, Fazi C, Kartsios H, et al. Improving efficiency and sensitivity: European Research Initiative in CLL (ERIC) update on the international harmonised approach for flow cytometric residual disease monitoring in CLL. Leukemia. 2012;27(1):142–9.
15. 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.
16. Marti GE, Rawstron AC, Ghia P, Hillmen P, Houlston RS, Kay N, et al. Diagnostic criteria for monoclonal B-cell lymphocytosis. Br J Haematol. 2005;130(3):325–32.
17. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 2018;131(25):2745–60.
18. Slager SL, Lanasa MC, Marti GE, Achenbach SJ, Camp NJ, Abbasi F, et al. Natural history of monoclonal B-cell lymphocytosis among relatives in CLL families. Blood. 2021;137(15):2046–56.
19. Ryan CE, Ahn IE, Sekar A, Rawstron A, Almeida J, Martin-Subero I, et al. State of the art biology, progression, and clinical management of monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL): consensus report from the Intercepting Blood Cancers Workshop Committee. Blood cancer journal. 2025;15(1):148.
20. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, Kwok M, Fenton JA, Plummer M, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2008;359(6):575–83.
21. Nieto WG, Almeida J, Romero A, Teodosio C, Lopez A, Henriques AF, et al. Increased frequency (12%) of circulating chronic lymphocytic leukemia-like B-cell clones in healthy subjects using a highly sensitive multicolor flow cytometry approach. Blood. 2009;114(1):33–7.
22. Shanafelt TD, Witzig TE, Fink SR, Jenkins RB, Paternoster SF, Smoley SA, et al. Prospective evaluation of clonal evolution during long-term follow-up of patients with untreated early-stage chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2006;24(28):4634–41.

Remissversion

23. Kittai AS, Marchetti M, Al-Sawaf O, Benjamini O, Danilov AV, Davids MS, et al. International consensus statement on diagnosis, evaluation, and research of Richter transformation: the ERIC recommendations. Blood. 2025;146(3):291–303.
24. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1975;46(2):219–34.
25. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguet H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer. 1981;48(1):198–206.
26. Condoluci A, Terzi di Bergamo L, Langerbeins P, Hoechstetter MA, Herling CD, De Paoli L, et al. International prognostic score for asymptomatic early-stage chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2020;135(21):1859–69.
27. Montserrat E, Sanchez-Bisono J, Vinolas N, Rozman C. Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukaemia: analysis of its prognostic significance. Br J Haematol. 1986;62(3):567–75.
28. 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.
29. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Burger JA, Blum KA, Coleman M, et al. Three-year follow-up of treatment-naive and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. Blood. 2015;125(16):2497–506.
30. 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.
31. Bomben R, Rossi FM, Vit F, Bittolo T, Zucchetto A, Papotti R, et al. Clinical impact of TP53 disruption in chronic lymphocytic leukemia patients treated with ibrutinib: a campus CLL study. Leukemia. 2023;37(4):914–8.
32. Tam CS, Anderson MA, Šimkovič M, Ghia P, Flinn IW, Laribi K, et al. Zanubrutinib for the treatment of patients with del(17p) and/or TP53 CLL/SLL: analysis across clinical studies. Blood advances. 2026;10(3):694–706.
33. Dohner H, Stilgenbauer S, James MR, Benner A, Weilguni T, Bentz M, et al. 11q deletions identify a new subset of B-cell chronic lymphocytic leukemia characterized by extensive nodal involvement and inferior prognosis. Blood. 1997;89(7):2516–22.
34. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, Denzel T, Habe S, Winkler D, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2010;28(29):4473–9.
35. Malcikova J, Pavlova S, Baliakas P, Chatzikonstantinou T, Tausch E, Catherwood M, et al. ERIC recommendations for TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia-2024 update. Leukemia. 2024;38(7):1455–68.

Remiss version

36. Landau DA, Sun C, Rosebrock D, Herman SEM, Fein J, Sivina M, et al. The evolutionary landscape of chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib targeted therapy. Nature communications. 2017;8(1):2185.
37. Burger JA, Landau DA, Taylor-Weiner A, Bozic I, Zhang H, Sarosiek K, et al. Clonal evolution in patients with chronic lymphocytic leukaemia developing resistance to BTK inhibition. Nature communications. 2016;7:11589.
38. Blombery P, Anderson MA, Gong JN, Thijssen R, Birkinshaw RW, Thompson ER, et al. Acquisition of the Recurrent Gly101Val Mutation in BCL2 Confers Resistance to Venetoclax in Patients with Progressive Chronic Lymphocytic Leukemia. Cancer discovery. 2019;9(3):342–53.
39. Blombery P, Thompson ER, Nguyen T, Birkinshaw RW, Gong JN, Chen X, et al. Multiple BCL2 mutations cooccurring with Gly101Val emerge in chronic lymphocytic leukemia progression on venetoclax. Blood. 2020;135(10):773–7.
40. 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.
41. 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.
42. Mansouri L, Cahill N, Gunnarsson R, Smedby KE, Tjonnfjord E, Hjalgrim H, et al. NOTCH1 and SF3B1 mutations can be added to the hierarchical prognostic classification in chronic lymphocytic leukemia. Leukemia. 2013;27(2):512–4.
43. Rossi D, Rasi S, Spina V, Fangazio M, Monti S, Greco M, et al. Different impact of NOTCH1 and SF3B1 mutations on the risk of chronic lymphocytic leukemia transformation to Richter syndrome. Br J Haematol. 2012;158(3):426–9.
44. Agathangelidis A, Chatzidimitriou A, Gemenetzi K, Giudicelli V, Karypidou M, Plevova K, et al. Higher-order connections between stereotyped subsets: implications for improved patient classification in CLL. Blood. 2021;137(10):1365–76.
45. Baliakas P, Mattsson M, Hadzidimitriou A, Minga E, Agathangelidis A, Sutton LA, et al. No improvement in long-term survival over time for chronic lymphocytic leukemia patients in stereotyped subsets #1 and #2 treated with chemo(immuno)therapy. Haematologica. 2018;103(4):e158–e61.
46. Jaramillo S, Agathangelidis A, Schneider C, Bahlo J, Robrecht S, Tausch E, et al. Prognostic impact of prevalent chronic lymphocytic leukemia stereotyped subsets: analysis within prospective clinical trials of the German CLL Study Group (GCLLSG). Haematologica. 2020;105(11):2598–607.
47. Agathangelidis A, Vardi A, Baliakas P, Stamatopoulos K. Stereotyped B-cell receptors in chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma. 2014;55(10):2252–61.

REMISSVERSION

48. Baliakas P, Agathangelidis A, Hadzidimitriou A, Sutton LA, Minga E, Tsanousa A, et al. Not all IGHV3-21 chronic lymphocytic leukemias are equal: prognostic considerations. Blood. 2015;125(5):856–9.
49. Baliakas P, Espinet B, Mellink C, Jarosova M, Athanasiadou A, Ghia P, et al. Cytogenetics in Chronic Lymphocytic Leukemia: ERIC Perspectives and Recommendations. HemaSphere. 2022;6(4):e707.
50. Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, Puiggros A, Plevova K, Nguyen-Khac F, et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact. Blood. 2019;133(11):1205–16.
51. Leeksma AC, Baliakas P, Moysiadis T, Puiggros A, Plevova K, Van der Kevie-Kersemaekers AM, et al. Genomic arrays identify high-risk chronic lymphocytic leukemia with genomic complexity: a multi-center study. Haematologica. 2021;106(1):87–97.
52. Herling CD, Klaumünzer M, Rocha CK, Altmüller J, Thiele H, Bahlo J, et al. Complex karyotypes and KRAS and POT1 mutations impact outcome in CLL after chlorambucil-based chemotherapy or chemoimmunotherapy. Blood. 2016;128(3):395–404.
53. Thompson PA, O'Brien SM, Wierda WG, Ferrajoli A, Stingo F, Smith SC, et al. Complex karyotype is a stronger predictor than del(17p) for an inferior outcome in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia patients treated with ibrutinib-based regimens. Cancer. 2015;121(20):3612–21.
54. Fürstenau M, Thus YJ, Robrecht S, Mellink CHM, van der Kevie-Kersemaekers AM, Dubois J, et al. High karyotypic complexity is an independent prognostic factor in patients with CLL treated with venetoclax combinations. Blood. 2023;142(5):446–59.
55. Dighiero G, Maloum K, Desablens B, Cazin B, Navarro M, Leblay R, et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 1998;338(21):1506–14.
56. 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.
57. Shanafelt TD, Wang XV, Hanson CA, Paietta E, O'Brien S, Barrientos J, et al. Tolerability and long-term disease control by IGHV mutation status among patients with CLL on ibrutinib arm of E1912. Blood advances. 2025;9(1):224–8.
58. Shanafelt TD, Wang XV, Hanson CA, Paietta EM, O'Brien S, Barrientos J, et al. Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial. Blood. 2022;140(2):112–20.
59. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Long-Term Results of Alliance A041202 Show Continued Advantage of Ibrutinib-Based Regimens Compared with Bendamustine Plus Rituximab (BR) Chemoimmunotherapy. Blood. 2021;138(Supplement 1):639–.

Remiss version

60. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2019;20(1):43–56.
61. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzmab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020;395(10232):1278–91.
62. Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, Kipps TJ, Jacobs R, Opat S, et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. Blood. 2022;139(22):3278–89.
63. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, Ghia P, Giannopoulos K, Jurczak W, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2022;23(8):1031–43.
64. Kipps TJ, Fraser G, Coutre SE, Brown JR, Barrientos JC, Barr PM, et al. Long-Term Studies Assessing Outcomes of Ibrutinib Therapy in Patients With Del(11q) Chronic Lymphocytic Leukemia. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. 2019;19(11):715–22.e6.
65. 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.
66. 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.
67. Allan JN, Shanafelt T, Wiestner A, Moreno C, O'Brien SM, Li J, et al. Long-term efficacy of first-line ibrutinib treatment for chronic lymphocytic leukaemia in patients with TP53 aberrations: a pooled analysis from four clinical trials. Br J Haematol. 2022;196(4):947–53.
68. Ahn IE, Farooqui MZH, Tian X, Valdez J, Sun C, Soto S, et al. Depth and durability of response to ibrutinib in CLL: 5-year follow-up of a phase 2 study. Blood. 2018;131(21):2357–66.
69. Barr PM, Owen C, Robak T, Tedeschi A, Bairey O, Burger JA, et al. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood advances. 2022;6(11):3440–50.
70. Al-Sawaf O, Zhang C, Lu T, Liao MZ, Panchal A, Robrecht S, et al. Minimal Residual Disease Dynamics after Venetoclax-Obinutuzumab Treatment: Extended Off-Treatment Follow-up From the Randomized CLL14 Study. J Clin Oncol. 2021;39(36):4049–60.
71. Eichhorst B, Niemann CU, Kater AP, Fürstenau M, von Tresckow J, Zhang C, et al. First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2023;388(19):1739–54.

Remissversion

72. Al-Sawaf O ZC, Tandon M, et al. Venetoclax-based combinations in previously untreated chronic lymphocytic leukemia. New England Journal of Medicine. 2020;383:640–53.
73. Brown JR, Seymour JF, Jurczak W, Aw A, Wach M, Illes A, et al. Fixed-Duration Acalabrutinib Combinations in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2025;392(8):748–62.
74. McKeague S, Seymour JF. Triplet regimens for frontline treatment of CLL-Great company or just a crowd? HemaSphere. 2026;10(1):e70303.
75. Al-Sawaf O, Stumpf J, Zhang C, Simon F, Bosch F, Feyzi E, et al. Fixed-Duration versus Continuous Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2025.
76. Niemann CU, Munir T, Moreno C, Owen C, Follows GA, Benjamini O, et al. Fixed-duration ibrutinib-venetoclax versus chlorambucil-obinutuzumab in previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (GLOW): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2023;24(12):1423–33.
77. Kater Arnon P, Owen C, Moreno C, Follows G, Munir T, Levin M-D, et al. Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. NEJM Evidence. 2022;1(7):EVIDoa2200006.
78. Munir T, Cairns DA, Bloor A, Allsup D, Cwynarski K, Pettitt A, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia Therapy Guided by Measurable Residual Disease. N Engl J Med. 2024;390(4):326–37.
79. Sharman JP, Munir T, Grosicki S, Roeker LE, Burke JM, Chen CI, et al. Phase III Trial of Pirtobrutinib Versus Idelalisib/Rituximab or Bendamustine/Rituximab in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor-Pretreated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN CLL-321). J Clin Oncol. 2025;43(22):2538–49.
80. Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, Jurczak W, Kaźmierczak M, Lamanna N, et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2023;388(4):319–32.
81. 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:JCO2101210.
82. Shadman M, Brown JR, Williams R, Mohseninejad L, Yang K, Rakonczai P, et al. Efficacy of zanubrutinib versus acalabrutinib for relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (R/R CLL): a matching-adjusted indirect comparison (MAIC). Ther Adv Med Oncol. 2025;17:17588359251340554.
83. Shadman M, Brown JR, Mohseninejad L, Yang K, Burnett H, Neupane B, et al. Comparative efficacy of Bruton tyrosine kinase inhibitors in high-risk relapsed/refractory CLL: a network meta-analysis. Blood advances. 2025;9(12):2863–70.
84. Woyach JA, Smucker K, Smith LL, Lozanski A, Zhong Y, Ruppert AS, et al. Prolonged lymphocytosis during ibrutinib therapy is associated with

Remiss version

distinct molecular characteristics and does not indicate a suboptimal response to therapy. Blood. 2014;123(12):1810–7.
85. Lampson BL, Yu L, Glynn RJ, Barrientos JC, Jacobsen ED, Banerji V, et al. Ventricular arrhythmias and sudden death in patients taking ibrutinib. Blood. 2017;129(18):2581–4.
86. Guha A, Derbala MH, Zhao Q, Wiczer TE, Woyach JA, Byrd JC, et al. Ventricular Arrhythmias Following Ibrutinib Initiation for Lymphoid Malignancies. Journal of the American College of Cardiology. 2018;72(6):697–8.
87. Bhat SA, Gambril J, Azali L, Chen ST, Rosen L, Palettas M, et al. Ventricular arrhythmias and sudden death events following acalabrutinib initiation. Blood. 2022;140(20):2142–5.
88. Estupinan HY, Berglof A, Zain R, Smith CIE. Comparative Analysis of BTK Inhibitors and Mechanisms Underlying Adverse Effects. Front Cell Dev Biol. 2021;9:630942.
89. Brown JR, Moslehi J, O'Brien S, Ghia P, Hillmen P, Cymbalista F, et al. Characterization of atrial fibrillation adverse events reported in ibrutinib randomized controlled registration trials. Haematologica. 2017;102(10):1796–805.
90. Dickerson T, Wiczer T, Waller A, Philippon J, Porter K, Haddad D, et al. Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation. Blood. 2019;134(22):1919–28.
91. Reda G, Fattizzo B, Cassin R, Mattiello V, Tonella T, Giannarelli D, et al. Predictors of atrial fibrillation in ibrutinib-treated CLL patients: a prospective study. Journal of hematology & oncology. 2018;11(1):79.
92. Larsson K, Mattsson M, Ebrahim F, Glimelius I, Höglund M. High prevalence and incidence of cardiovascular disease in chronic lymphocytic leukaemia: a nationwide population-based study. Br J Haematol. 2020;190(4):e245–e8.
93. Awan FT, Addison D, Alfraih F, Baratta SJ, Campos RN, Cugliari MS, et al. International consensus statement on the management of cardiovascular risk of Bruton's tyrosine kinase inhibitors in CLL. Blood advances. 2022;6(18):5516–25.
94. Christensen BW, Zaha VG, Awan FT. Cardiotoxicity of BTK inhibitors: ibrutinib and beyond. Expert Rev Hematol. 2022;15(4):321–31.
95. Quartermaine C, Ghazi SM, Yasin A, Awan FT, Fradley M, Wiczer T, et al. Cardiovascular Toxicities of BTK Inhibitors in Chronic Lymphocytic Leukemia: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. JACC CardioOncology. 2023;5(5):570–90.
96. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur Heart J. 2022;43(41):4229–361.
97. Forconi F, Moss P. Perturbation of the normal immune system in patients with CLL. Blood. 2015;126(5):573–81.

Remissversion

98. Caldeira D, Alves D, Costa J, Ferreira JJ, Pinto FJ. Ibrutinib increases the risk of hypertension and atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. PloS one. 2019;14(2):e0211228.
99. Brown JR, Moslehi J, Ewer MS, O'Brien SM, Ghia P, Cymbalista F, et al. Incidence of and risk factors for major haemorrhage in patients treated with ibrutinib: An integrated analysis. Br J Haematol. 2019;184(4):558–69.
100. von Hundelshausen P, Siess W. Bleeding by Bruton Tyrosine Kinase-Inhibitors: Dependency on Drug Type and Disease. Cancers (Basel). 2021;13(5).
101. Redd RA, Ford J, Lei M, Abramson JS, Soumerai JD. Combined analysis of the impact of second-generation BTK inhibitors on patient outcomes. Leuk Lymphoma. 2023;64(14):2296–305.
102. Nocco S, Andriano TM, Bose A, Chilov M, Godwin K, Dranitsaris G, et al. Ibrutinib-associated dermatologic toxicities: A systematic review and meta-analysis. Critical reviews in oncology/hematology. 2022;174:103696.
103. Rogers KA, Thompson PA, Allan JN, Coleman M, Sharman JP, Cheson BD, et al. Phase II study of acalabrutinib in ibrutinib-intolerant patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. Haematologica. 2021;106(9):2364–73.
104. Mato AR, Nabhan C, Barr PM, Ujjani CS, Hill BT, Lamanna N, et al. Outcomes of CLL patients treated with sequential kinase inhibitor therapy: a real world experience. Blood. 2016;128(18):2199–205.
105. Hampel PJ, Call TG, Rabe KG, Ding W, Muchtar E, Kenderian SS, et al. Disease Flare During Temporary Interruption of Ibrutinib Therapy in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. The oncologist. 2020;25(11):974–80.
106. Hampel PJ, Cherng HJ, Call TG, Ding W, Khanlari M, McPhail ED, et al. Incidental Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia patients during temporary interruption of ibrutinib. Blood advances. 2020;4(18):4508–11.
107. Barnea Slonim L, Ma S, Behdad A, Chen Q. Pseudo-Richter transformation of chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma following ibrutinib interruption: a diagnostic pitfall. Br J Haematol. 2020;191(1):e22–e5.
108. Woyach JA, Johnson AJ. Targeted therapies in CLL: mechanisms of resistance and strategies for management. Blood. 2015;126(4):471–7.
109. Stephens DM, Byrd JC. Resistance to Bruton tyrosine kinase inhibitors: the Achilles heel of their success story in lymphoid malignancies. Blood. 2021;138(13):1099–109.
110. Deeks ED. Venetoclax: First Global Approval. Drugs. 2016;76(9):979–87.
111. Waggoner M, Katsetos J, Thomas E, Galinsky I, Fox H. Practical Management of the Venetoclax-Treated Patient in Chronic Lymphocytic Leukemia and Acute Myeloid Leukemia. Journal of the advanced practitioner in oncology. 2022;13(4):400–15.

Remissversion

112. Forsberg M, Konopleva M. SOHO State of the Art Updates and Next Questions: Understanding and Overcoming Venetoclax Resistance in Hematologic Malignancies. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. 2024;24(1):1–14.
113. Thompson ER, Nguyen T, Kankanige Y, Markham JF, Anderson MA, Handunnetti SM, et al. Single-cell sequencing demonstrates complex resistance landscape in CLL and MCL treated with BTK and BCL2 inhibitors. Blood advances. 2022;6(2):503–8.
114. Patz M, Isaeva P, Forcob N, Müller B, Frenzel LP, Wendtner CM, et al. Comparison of the in vitro effects of the anti-CD20 antibodies rituximab and GA101 on chronic lymphocytic leukaemia cells. Br J Haematol. 2011;152(3):295–306.
115. Ng JY, Joshi M, Choi P. Frequency and outcomes of obinutuzumab-induced thrombocytopenia. Br J Haematol. 2023;203(4):668–72.
116. Leblond V, Aktan M, Ferra Coll CM, Dartigeas C, Kisro J, Montillo M, et al. Safety of obinutuzumab alone or combined with chemotherapy for previously untreated or relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia in the phase IIIb GREEN study. Haematologica. 2018;103(11):1889–98.
117. Sehn LH, Martelli M, Trněný M, Liu W, Bolen CR, Knapp A, et al. A randomized, open-label, Phase III study of obinutuzumab or rituximab plus CHOP in patients with previously untreated diffuse large B-Cell lymphoma: final analysis of GOYA. Journal of hematology & oncology. 2020;13(1):71.
118. Shimony S, Bar-Sever E, Berger T, Itchaki G, Gurion R, Yeshurun M, et al. Late onset neutropenia after rituximab and obinutuzumab treatment - characteristics of a class-effect toxicity. Leuk Lymphoma. 2021;62(12):2921–7.
119. Tesfa D, Palmblad J. Late-onset neutropenia following rituximab therapy: incidence, clinical features and possible mechanisms. Expert Rev Hematol. 2011;4(6):619–25.
120. Lai GG, Lim ST, Tao M, Chan A, Li H, Quek R. Late-onset neutropenia following RCHOP chemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma. American journal of hematology. 2009;84(7):414–7.
121. 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. The Lancet Oncology. 2016;17(7):928–42.
122. Hus I, Puła B, Robak T. PI3K Inhibitors for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Current Status and Future Perspectives. Cancers (Basel). 2022;14(6).
123. Winqvist M, Andersson PO, Asklid A, Karlsson K, Karlsson C, Lauri B, et al. Long-term real-world results of ibrutinib therapy in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: 30-month follow up of the Swedish compassionate use cohort. Haematologica. 2019;104(5):e208–e10.

Remissversion

124. Mato AR, Timlin C, Ujjani C, Skarbnik A, Howlett C, Banerjee R, et al. Comparable outcomes in chronic lymphocytic leukaemia (CLL) patients treated with reduced-dose ibrutinib: results from a multi-centre study. Br J Haematol. 2018;181(2):259–61.
125. Chen LS, Bose P, Cruz ND, Jiang Y, Wu Q, Thompson PA, et al. A pilot study of lower doses of ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2018;132(21):2249–59.
126. van der Straten L, Stege CAM, Kersting S, Nasserinejad K, Dubois J, Dobber JA, et al. Fixed-duration venetoclax plus obinutuzumab improves quality of life and geriatric impairments in FCR-unfit patients with CLL. Blood. 2023;142(13):1131–42.
127. Bottcher S, Ritgen M, Fischer K, Stilgenbauer S, Busch RM, Fingerle-Rowson G, et al. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. J Clin Oncol. 2012;30(9):980–8.
128. Moreton P, Kennedy B, Lucas G, Leach M, Rassam SM, Haynes A, et al. Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival. J Clin Oncol. 2005;23(13):2971–9.
129. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, 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. J Clin Oncol. 2019;37(4):269–77.
130. Kumar V, Ailawadhi S, Bojanini L, Mehta A, Biswas S, Sher T, et al. Trends in the risk of second primary malignancies among survivors of chronic lymphocytic leukemia. Blood cancer journal. 2019;9(10):75.
131. Bond DA, Huang Y, Fisher JL, Ruppert AS, Owen DH, Bertino EM, et al. Second cancer incidence in CLL patients receiving BTK inhibitors. Leukemia. 2020;34(12):3197–205.
132. Tsimberidou AM, Wen S, McLaughlin P, O'Brien S, Wierda WG, Lerner S, et al. Other malignancies in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. J Clin Oncol. 2009;27(6):904–10.
133. Royle JA, Baade PD, Joske D, Girschik J, Fritschi L. Second cancer incidence and cancer mortality among chronic lymphocytic leukaemia patients: a population-based study. British journal of cancer. 2011;105(7):1076–81.
134. Brewer JD, Habermann TM, Shanafelt TD. Lymphoma-associated skin cancer: incidence, natural history, and clinical management. International journal of dermatology. 2014;53(3):267–74.
135. Seymour JF, Byrd JC, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, et al. Detailed safety profile of acalabrutinib vs ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia in the ELEVATE-RR trial. Blood. 2023;142(8):687–99.
136. Tam C, Mital A, Weinkove R, Jurczak W, Yan X, Kuptsova-Clarkson N, et al. Long-term results of patients receiving zanubrutinib in the phase 3 ALPINE study confirm sustained benefit of zanubrutinib in patients

Remissversion

with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma (R/R CLL/SLL): Up to 6 years of follow-up with the long-term extension (LTE1). Blood. 2025;146(Supplement 1):2123–.
137. Awan FT, Schuh A, Brown JR, Furman RR, Pagel JM, Hillmen P, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia who are intolerant to ibrutinib. Blood advances. 2019;3(9):1553–62.
138. Shadman M, Flinn IW, Levy MY, Porter RF, Burke JM, Zafar SF, et al. Zanubrutinib in patients with previously treated B-cell malignancies intolerant of previous Bruton tyrosine kinase inhibitors in the USA: a phase 2, open-label, single-arm study. The Lancet Haematology. 2023;10(1):e35–e45.
139. 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. The Lancet Oncology. 2018;19(1):65–75.
140. Davids MS, Shadman M, Parikh SA, Ujjani C, Crombie JL, Jiang D, et al. A multicenter, retrospective study of accelerated venetoclax ramp-up in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. American journal of hematology. 2022;97(3):E105–e9.
141. 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.
142. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst BF, D'Rozario J, Owen CJ, Assouline S, et al. Enduring undetectable MRD and updated outcomes in relapsed/refractory CLL after fixed-duration venetoclax-rituximab. Blood. 2022;140(8):839–50.
143. Kater AP, Harrup R, Kipps TJ, Eichhorst B, Owen CJ, Assouline S, et al. The MURANO study: final analysis and retreatment/crossover substudy results of VenR for patients with relapsed/refractory CLL. Blood. 2025;145(23):2733–45.
144. Lei MM, Sorial MN, Lou U, Yu M, Medrano A, Ford J, et al. Real-world evidence of obinutuzumab and venetoclax in previously treated patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. Leukemia & Lymphoma. 2024;65(5):653–9.
145. Davids MS, Fischer K, Robrecht S, Zhang C, Ahn IE, Porro Lurà M, et al. ReVenG: A Phase 2 Study of Venetoclax Plus Obinutuzumab Retreatment in Patients with Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. Blood. 2021;138:2634.
146. Davids MS, Robrecht S, Tausch E, Stilgenbauer S, Choi M, Skarbnik A, et al. Preliminary results of the ongoing multicenter, phase 2 study of retreatment with venetoclax plus obinutuzumab (ReVenG) in patients with recurrent CLL. Hematological Oncology. 2025;43(S3):e211_70094.
147. Thompson MC, Harrup RA, Coombs CC, Roeker LE, Pu JJ, Choi MY, et al. Venetoclax retreatment of patients with chronic lymphocytic leukemia after a previous venetoclax-based regimen. Blood advances. 2022;6(15):4553–7.

Remiss version

148. Kater A, Harrup R, Kipps TJ, Eichhorst B, Owen CJ, Assouline S, et al. S201: Final 7-Year Follow up and Retreatment Substudy Analysis of Murano: Venetoclax-Rituximab (Venr)-Treated Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (R/R Cll): Hemasphere. 2023 Aug 8;7(Suppl):e492813f. doi: 10.1097/01.HS9.0000967716.49281.3f. eCollection 2023 Aug.
149. Shadman M, Thompson M, Ghosh N, Emechebe N, Manzoor B, Okoye G, et al. Venetoclax retreatment of real-world patients with chronic lymphocytic leukemia previously treated with venetoclax-based regimens. Blood. 2025;146(Supplement 1):2108–.
150. Fürstenau M, Kater AP, Robrecht S, von Tresckow J, Zhang C, Gregor M, et al. First-line venetoclax combinations versus chemoimmunotherapy in fit patients with chronic lymphocytic leukaemia (GAIA/CLL13): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2024;25(6):744–59.
151. Mato AR, Roeker LE, Jacobs R, Hill BT, Lamanna N, Brander D, et al. Assessment of the Efficacy of Therapies Following Venetoclax Discontinuation in CLL Reveals BTK Inhibition as an Effective Strategy. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2020;26(14):3589–96.
152. Niemann C, Fürstenau M, Zhang C, Robrecht S, Fischer K, Fink AM, et al. Efficacy of 2nd-line treatment in CLL after venetoclax-based 1st-line treatment: Results from the GAIA/CLL13 trial. Blood. 2025;146(Supplement 1):795–.
153. Stilgenbauer S, Tausch E, Roberts AW, Davids MS, Eichhorst B, Hallek M, et al. Six-year follow-up and subgroup analyses of a phase 2 trial of venetoclax for del(17p) chronic lymphocytic leukemia. Blood advances. 2024;8(8):1992–2004.
154. Ghia P, Wierda WG, Barr PM, Kipps TJ, Siddiqi T, Allan JN, et al. Relapse after First-Line Fixed Duration Ibrutinib + Venetoclax: High Response Rates to Ibrutinib Retreatment and Absence of BTK Mutations in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) with up to 5 Years of Follow-up in the Phase 2 Captivate Study. Blood. 2023;142(Supplement 1):633–.
155. Mato AR, Shah NN, Jurczak W, Cheah CY, Pagel JM, Woyach JA, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. Lancet. 2021;397(10277):892–901.
156. Coutre SE, Barrientos JC, Brown JR, de Vos S, Furman RR, Keating MJ, et al. Management of adverse events associated with idelalisib treatment - expert panel opinion. Leuk Lymphoma. 2015:1–20.
157. Dreger P, Döhner H, Ritgen M, Böttcher S, Busch R, Dietrich S, et al. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial. Blood. 2010;116(14):2438–47.
158. Roeker LE, Dreger P, Brown JR, Lahoud OB, Eyre TA, Brander DM, et al. Allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia in the era of novel agents. Blood advances. 2020;4(16):3977–89.

Remissversion

159. Kim HT, Shaughnessy CJ, Rai SC, Reynolds C, Ho VT, Cutler C, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation after prior targeted therapy for high-risk chronic lymphocytic leukemia. Blood advances. 2020;4(17):4113–23.
160. Gribben JG. How and when I do allogeneic transplant in CLL. Blood. 2018;132(1):31–9.
161. Sorror ML, Storer BE, Maloney DG, Sandmaier BM, Martin PJ, Storb R. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative or myeloablative conditioning regimens for treatment of lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2008;111(1):446–52.
162. Brown JR, Kim HT, Armand P, Cutler C, Fisher DC, Ho V, et al. Long-term follow-up of reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: prognostic model to predict outcome. Leukemia. 2013;27(2):362–9.
163. Dreger P, Schetelig J, Andersen N, Corradini P, van Gelder M, Gribben J, et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? Blood. 2014;124(26):3841–9.
164. Jain N, O'Brien S. Targeted therapies for CLL: Practical issues with the changing treatment paradigm. Blood reviews. 2015.
165. Dreger P, Brand R, Milligan D, Corradini P, Finke J, Lambertenghi Deliliers G, et al. Reduced-intensity conditioning lowers treatment-related mortality of allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: a population-matched analysis. Leukemia. 2005;19(6):1029–33.
166. Siddiqi T, Maloney DG, Kenderian SS, Brander DM, Dorritie K, Soumerai J, et al. Lisocabtagene maraleucel in chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (TRANSCEND CLL 004): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 study. Lancet. 2023;402(10402):641–54.
167. Kater A, Janssens A, Eradat H, Offner F, Sandoval-Sus JD, Shadman M, et al. Epcoritamab monotherapy demonstrates promising efficacy in patients with Richter transformation (RT): 2-year follow-up results from arm 2A of the phase 1b/2 EPCORE CLL-1 trial. Blood. 2025;146:1017.
168. Danilov A, Fakhri B, Awan FT, Bentzen HH, Eradat HA, Niemann CU, et al. Epcoritamab Monotherapy in Patients (Pts) with Relapsed or Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results from CLL Expansion and Optimization Cohorts of Epcore CLL-1. Blood. 2024;144(Supplement 1):883–.
169. Wierda WG, Dorritie K, Gauthier J, Nath R, Kipps TJ, Riedell PA, et al. Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel) Combined with Ibrutinib (ibr) for Patients (pts) with Relapsed or Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL): Primary Results from the Open-Label, Phase 1/2 Transcend CLL 004 Study. Blood. 2024;144(Supplement 1):887–.
170. Fallon MJ, Heck JN. Fatal Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis induced by allopurinol-rituximab-bendamustine therapy. Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the

Remissversion

International Society of Oncology Pharmacy Practitioners. 2015;21(5):388–92.
171. Martino EA, Vigna E, Bruzzese A, Amodio N, Lucia E, Olivito V, et al. Herpes Zoster in Hematological Disorders: Pathogenesis, Risk Stratification, and Emerging Strategies for Prevention and Immunization. European journal of haematology. 2026;116(1):14–22.
172. Mikulska M, Oltolini C, Zappulo E, Bartoletti M, Frustaci AM, Visentin A, et al. Prevention and management of infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) treated with BTK and BCL-2 inhibitors, focus on current guidelines. Blood reviews. 2024;65:101180.
173. Su YC, Lin PC, Yu HC, Wu CC. Hepatitis B virus reactivation in patients with resolved hepatitis B virus infection receiving chemotherapy or immunosuppressive therapy. European journal of gastroenterology & hepatology. 2018;30(8):925–9.
174. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B Reactivation Associated With Immune Suppressive and Biological Modifier Therapies: Current Concepts, Management Strategies, and Future Directions. Gastroenterology. 2017;152(6):1297–309.
175. Referensgruppen för Antiviral Terapi (RAV). Behandling av kronisk hepatit B-infektion hos vuxna och barn – Rekommendation 2019 Stockholm 2019 [Cited 2023-03-09]. Available from: https://www.sls.se/rav/rekommendationer/hepatit-b-virus/.
176. Mikulska M, Cesaro S, de Lavallade H, Di Blasi R, Einarsdottir S, Gallo G, et al. Vaccination of patients with haematological malignancies who did not have transplantations: guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). The Lancet Infectious diseases. 2019;19(6):e188–e99.
177. Vijenthira A, Gong I, Betschel SD, Cheung M, Hicks LK. Vaccine response following anti-CD20 therapy: a systematic review and meta-analysis of 905 patients. Blood advances. 2021;5(12):2624–43.
178. Douglas AP, Trubiano JA, Barr I, Leung V, Slavin MA, Tam CS. Ibrutinib may impair serological responses to influenza vaccination. Haematologica. 2017;102(10):e397–e9.
179. Andrick B, Alwhaibi A, DeRemer DL, Quershi S, Khan R, Bryan LJ, et al. Lack of adequate pneumococcal vaccination response in chronic lymphocytic leukaemia patients receiving ibrutinib. Br J Haematol. 2018;182(5):712–4.
180. Pleyer C, Ali MA, Cohen JI, Tian X, Soto S, Ahn IE, et al. Effect of Bruton tyrosine kinase inhibitor on efficacy of adjuvanted recombinant hepatitis B and zoster vaccines. Blood. 2021;137(2):185–9.
181. Herishanu Y, Avivi I, Aharon A, Shefer G, Levi S, Bronstein Y, et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. Blood. 2021.
182. Mauro FR, Giannarelli D, Galluzzo CM, Vitale C, Visentin A, Riemma C, et al. Response to the conjugate pneumococcal vaccine (PCV13) in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). Leukemia. 2021;35(3):737–46.

Remissversion

183. Blixt L, Wullimann D, Aleman S, Lundin J, Chen P, Gao Y, et al. T-cell immune responses following vaccination with mRNA BNT162b2 against SARS-CoV-2 in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from a prospective open-label clinical trial. Haematologica. 2022;107(4):1000–3.
184. Campanella A, Capasso A, Heltai S, Taccetti C, Albi E, Herishanu Y, et al. Additional booster doses in patients with chronic lymphocytic leukemia induce humoral and cellular immune responses to SARS-CoV-2 similar to natural infection regardless ongoing treatments: A study by ERIC, the European Research Initiative on CLL. 2024;99(4):745–50.
185. Hartkamp A, Mulder AH, Rijkers GT, van Velzen-Blad H, Biesma DH. Antibody responses to pneumococcal and haemophilus vaccinations in patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia. Vaccine. 2001;19(13-14):1671–7.
186. Svensson T, Kättström M, Hammarlund Y, Roth D, Andersson PO, Svensson M, et al. Pneumococcal conjugate vaccine triggers a better immune response than pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia A randomized study by the Swedish CLL group. Vaccine. 2018;36(25):3701–7.
187. Folkhälsomyndigheten. Rekommendationer om influensavaccination till riskgrupper – Sjunde revideringen, augusti 2022 Stockholm2022 [Cited 2023-03-09]. Available from: https://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/r/rekommendationer-om-influensavaccination-till-riskgrupper/.
188. Blixt L, Bogdanovic G, Buggert M, Gao Y, Hober S, Healy K, et al. Covid-19 in patients with chronic lymphocytic leukemia: clinical outcome and B- and T-cell immunity during 13 months in consecutive patients. Leukemia. 2021.
189. Scarfò L, Chatzikonstantinou T, Rigolin GM, Quaresmini G, Motta M, Vitale C, et al. COVID-19 severity and mortality in patients with chronic lymphocytic leukemia: a joint study by ERIC, the European Research Initiative on CLL, and CLL Campus. Leukemia. 2020;34(9):2354–63.
190. Benjamini O, Rokach L, Itchaki G, Braester A, Shvidel L, Goldschmidt N, et al. Safety and efficacy of BNT162b mRNA Covid19 Vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. Haematologica. 2021.
191. Parry H, McIlroy G, Bruton R, Ali M, Stephens C, Damery S, et al. Antibody responses after first and second Covid-19 vaccination in patients with chronic lymphocytic leukaemia. Blood cancer journal. 2021;11(7):136.
192. Roeker LE, Knorr DA, Thompson MC, Nivar M, Lebowitz S, Peters N, et al. COVID-19 vaccine efficacy in patients with chronic lymphocytic leukemia. Leukemia. 2021:1–3.
193. Bergman P, Blennow O, Hansson L, Mielke S, Nowak P, Chen P, et al. Safety and efficacy of the mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 in five groups of immunocompromised patients and healthy controls in a prospective open-label clinical trial. EBioMedicine. 2021;74:103705.

Remissversion

194. Dagnew AF, Ilhan O, Lee WS, Woszczyk D, Kwak JY, Bowcock S, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. The Lancet Infectious diseases. 2019;19(9):988–1000.
195. Diamantopoulos PT, Kontandreopoulou CN, Stafylidis C, Vlachopoulou D, Smilakou S, Patsialos I, et al. Immunogenicity and Safety of the Recombinant Adjuvanted Herpes Zoster Vaccine in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Multiple Myeloma. Vaccines (Basel). 2024;12(11).
196. Muchtar E, Koehler AB, Johnson MJ, Rabe KG, Ding W, Call TG, et al. Humoral and cellular immune responses to recombinant herpes zoster vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia and monoclonal B cell lymphocytosis. American journal of hematology. 2022;97(1):90–8.
197. Folkhälsomyndigheten. Vägledning om vaccination mot bältros till vuxna med ökad risk för sjukdomen. Ett beslutsunderlag. Artikelnummer: 23171 2024 [Cited 2024-09-04]. Available from: https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/9ec480eb08cf4d76aef946991d399285/vagledning-vaccination-baltros-vuxna-okad-risk.pdf.
198. Morrison VA. Infectious complications of chronic lymphocytic leukaemia: pathogenesis, spectrum of infection, preventive approaches. Best practice & research Clinical haematology. 2010;23(1):145–53.
199. Steingrímsson V, Gíslason GK, Aspelund T, Turesson I, Björkholm M, Landgren O, et al. A population-based study on serious inpatient bacterial infections in patients with chronic lymphocytic leukemia and their impact on survival. European journal of haematology. 2020;105(5):547–54.
200. 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.
201. Hilal T, Gea-Banacloche JC, Leis JF. Chronic lymphocytic leukemia and infection risk in the era of targeted therapies: Linking mechanisms with infections. Blood reviews. 2018;32(5):387–99.
202. Grywalska E, Zaborek M, Łyczba J, Hrynkiewicz R, Bębnowska D, Becht R, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia-Induced Humoral Immunosuppression: A Systematic Review. Cells. 2020;9(11).
203. Parikh SA, Leis JF, Chaffee KG, Call TG, Hanson CA, Ding W, et al. Hypogammaglobulinemia in newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia: Natural history, clinical correlates, and outcomes. Cancer. 2015;121(17):2883–91.
204. Chai KL, Wood EM, Estcourt LJ, Csenar M, Iannizzi C, Monsef I, et al. Immunoglobulin replacement to prevent infections in people with haematological malignancies and haematopoietic stem cell transplantation. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2024(3).
205. Hodgson K, Ferrer G, Montserrat E, Moreno C. Chronic lymphocytic leukemia and autoimmunity: a systematic review. Haematologica. 2011;96(5):752–61.

Remissversion

206. Moreno C, Hodgson K, Ferrer G, Elena M, Filella X, Pereira A, et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance. Blood. 2010;116(23):4771–6.
207. Vitale C, Montalbano MC, Salvetti C, Boccellato E, Griggio V, Boccadoro M, et al. Autoimmune Complications in Chronic Lymphocytic Leukemia in the Era of Targeted Drugs. Cancers (Basel). 2020;12(2).
208. Vitale C, Salvetti C, Griggio V, Porrazzo M, Schiattone L, Zamprogna G, et al. Pre-existing and treatment-emergent autoimmune cytopenias in patients with CLL treated with targeted drugs. Blood. 2021.
209. Paul S, Jain N, Ferrajoli A, O'Brien S, Burger J, Keating M, et al. A phase II trial of eltrombopag for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) and thrombocytopenia. Br J Haematol. 2019;185(3):606–8.
210. Visco C, Rodeghiero F, Romano A, Valeri F, Merli M, Quaresimini G, et al. Eltrombopag for immune thrombocytopenia secondary to chronic lymphoproliferative disorders: a phase 2 multicenter study. Blood. 2019;134(20):1708–11.
211. Noto A, Cassin R, Mattiello V, Reda G. The Role of Novel Agents in Treating CLL-Associated Autoimmune Hemolytic Anemia. J Clin Med. 2021;10(10).
212. De Back TR, Kater AP, Tonino SH. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia: a concise review and treatment recommendations. Expert Rev Hematol. 2018;11(8):613–24.
213. Gurnari C, Maciejewski JP. How I manage acquired pure red cell aplasia in adults. Blood. 2021;137(15):2001–9.
214. Lobbes H, Lega JC, Le Guenno G, Ruivard M, Mainbourg S. Treatment strategy for acquired pure red cell aplasia: a systematic review and meta-analysis. Blood advances. 2023;7(21):6451–65.
215. Parikh SA, Rabe KG, Call TG, Zent CS, Habermann TM, Ding W, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (Richter syndrome) in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL): a cohort study of newly diagnosed patients. Br J Haematol. 2013;162(6):774–82.
216. Rossi D, Spina V, Deambrogi C, Rasi S, Laurenti L, Stamatopoulos K, et al. The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation. Blood. 2011;117(12):3391–401.
217. Abrisqueta P, Delgado J, Alcoceba M, Oliveira AC, Loscertales J, Hernández-Rivas JA, et al. Clinical outcome and prognostic factors of patients with Richter syndrome: real-world study of the Spanish Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group (GELLC). Br J Haematol. 2020;190(6):854–63.
218. Hampel PJ, Rabe KG, Wang Y, Hwang SR, Kenderian SS, Muchtar E, et al. Incidence of Richter Transformation in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) /Small Lymphocytic Lymphoma (SLL): A Cohort Study Evaluating Different Therapeutic Eras. Blood. 2023;142(Supplement 1):3271–.
219. Bajwa A, Habib A, Kittai AS. Treatment of Richter's Transformation with Novel Therapies. Current Hematologic Malignancy Reports. 2024.

Remissversion

220. Al-Sawaf O, Ligtvoet R, Robrecht S, Stumpf J, Fink AM, Tausch E, et al. Tislelizumab plus zanubrutinib for Richter transformation: the phase 2 RT1 trial. Nature medicine. 2024;30(1):240–8.
221. Wang Y, Tschautscher MA, Rabe KG, Call TG, Leis JF, Kenderian SS, et al. Clinical characteristics and outcomes of Richter transformation: experience of 204 patients from a single center. Haematologica. 2020;105(3):765–73.
222. Cwynarski K, van Biezen A, de Wreede L, Stilgenbauer S, Bunjes D, Metzner B, et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for transformed chronic lymphocytic leukemia (Richter's syndrome): A retrospective analysis from the chronic lymphocytic leukemia subcommittee of the chronic leukemia working party and lymphoma working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol. 2012;30(18):2211–7.
223. Al-Sawaf O, Robrecht S, Bahlo J, Fink AM, Cramer P, J VT, et al. Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia (CLL)-a pooled analysis of German CLL Study Group (GCLLSG) front line treatment trials. Leukemia. 2021;35(1):169–76.
224. Aulakh S, Reljic T, Yassine F, Ayala E, Chavez JC, Chanan-Khan A, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation is an effective treatment for patients with Richter syndrome: A systematic review and meta-analysis. Hematology/oncology and stem cell therapy. 2021;14(1):33–40.
225. Ännu bättre cancervård - delrapport 8. Insatser för fler kontaktsjuksköterskor inom cancervården. : Sveriges Kommuner och Landsting (SKR); 2012 [2020-09-29]. Available from: https://www.cancercentrum.se/globalassets/patient-och-narstaende/samverkan/delrapport-8_kontaktsjukskoterskor_1310131.pdf.
226. Shanafelt TD, Bowen DA, Venkat C, Slager SL, Zent CS, Kay NE, et al. The physician-patient relationship and quality of life: lessons from chronic lymphocytic leukemia. Leuk Res. 2009;33(2):263–70.
227. Bell R. Developing a Clinical Program Based on the Needs of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: Preparing for Illness Episodes. Journal of the advanced practitioner in oncology. 2017;8(5):462–73.
228. Damen MDC, Westerweel PE, Levin MD, Pelle AJ. Unmet supportive care needs, anxiety and depression in haematology patients during watch-and-wait. Psycho-Oncology. 2022;31(2):176–84.
229. Kim C, Wright FC, Look Hong NJ, Groot G, Helyer L, Meiers P, et al. Patient and provider experiences with active surveillance: A scoping review. PloS one. 2018;13(2):e0192097.
230. Evans J, Ziebland S, Pettitt AR. Incurable, invisible and inconclusive: watchful waiting for chronic lymphocytic leukaemia and implications for doctor-patient communication. European journal of cancer care. 2012;21(1):67–77.
231. Holzner B, Kemmler G, Kopp M, Nguyen-Van-Tam D, Sperner-Unterweger B, Greil R. Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukemia: results of a longitudinal investigation over 1 yr. European journal of haematology. 2004;72(6):381–9.

Remissversion

232. Shanafelt TD, Bowen D, Venkat C, Slager SL, Zent CS, Kay NE, et al. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: an international survey of 1482 patients. Br J Haematol. 2007;139(2):255–64.
233. Shanafelt TD, Kay NE. Comprehensive management of the CLL patient: a holistic approach. Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program. 2007:324–31.
234. Morrison EJ, Flynn JM, Jones J, Byrd JC, Andersen BL. Individual differences in physical symptom burden and psychological responses in individuals with chronic lymphocytic leukemia. Annals of hematology. 2016;95(12):1989–97.
235. Goyal NG, Maddocks KJ, Johnson AJ, Byrd JC, Westbrook TD, Andersen BL. Cancer-Specific Stress and Trajectories of Psychological and Physical Functioning in Patients With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine. 2018;52(4):287–98.
236. Moran M, Browning M, Buckby E. Nursing guidelines for managing infections in patients with chronic lymphocytic leukemia. Clinical journal of oncology nursing. 2007;11(6):914–24.
237. Nationella regimbiblioteket stöddokument- Antiemetika Vuxen 2022 [Cited 2023-03-29]. Available from: https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/regimbiblioteket/dokument/antiemetika_vuxen.pdf https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/stoddokument/.
238. Youron P, Singh C, Jindal N, Malhotra P, Khadwal A, Jain A, et al. Quality of life in patients of chronic lymphocytic leukemia using the EORTC QLQ-C30 and QLQ-CLL17 questionnaire. European journal of haematology. 2020;105(6):755–62.
239. Mansfield AS, Rabe KG, Slager SL, Schwager SM, Call TG, Brewer JD, et al. Skin cancer surveillance and malignancies of the skin in a community-dwelling cohort of patients with newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia. Journal of oncology practice. 2014;10(1):e1–4.
240. Sanchez Varela V, Zhou ES, Bober SL. Management of sexual problems in cancer patients and survivors. Current problems in cancer. 2013;37(6):319–52.
241. Sitlinger A, Deal MA, Garcia E, Thompson DK, Stewart T, MacDonald GA, et al. Physiological Fitness and the Pathophysiology of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Cells. 2021;10(5).
242. Alibhai SM, O'Neill S, Fisher-Schlombs K, Breunis H, Brandwein JM, Timilshina N, et al. A clinical trial of supervised exercise for adult inpatients with acute myeloid leukemia (AML) undergoing induction chemotherapy. Leuk Res. 2012;36(10):1255–61.
243. Chang PH, Lai YH, Shun SC, Lin LY, Chen ML, Yang Y, et al. Effects of a walking intervention on fatigue-related experiences of hospitalized acute myelogenous leukemia patients undergoing chemotherapy: a randomized controlled trial. Journal of pain and symptom management. 2008;35(5):524–34.

Remissversion

244. Knips L, Bergenthal N, Streckmann F, Monsef I, Elter T, Skoetz N. Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies. The Cochrane database of systematic reviews. 2019;1(1):Cd009075.
245. Fysioterapeuterna. Nytt vårdprogram från hematologisektionen. Sektionen för onkologisk och palliativ fysioterapi 2017 [2021-06-10]. Available from: https://www.fysioterapeuterna.se/Om-forbundet/Sektioner/Onkologi-och-palliativ-medicin/Aktuellt/Nyheter/nytt-vardprogram-fran-hematologisektionen/.
246. Peterson C. Naturläkemedel - egenvård på egen risk! Fara för okända biverkningar och interaktioner med "vanliga" läkemedel. . Läkartidningen. 2005;44:3201–2.
247. Gebel C, Ditscheid B, Meissner F, Slotina E, Kruschel I, Marschall U, et al. Utilization and quality of palliative care in patients with hematological and solid cancers: a population-based study. J Cancer Res Clin Oncol. 2024;150(4):191.
248. Skåreby E, Fürst P, von Bahr L. End-of-life care in hematological malignancies - a nationwide comparative study on the Swedish Register of Palliative Care. PloS one. 2025;20(4):e0312910.
249. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer - Utvärdering 2016 - Palliativ vård i livets slutskede Stockholm2016 [Cited 2021-06-10]. Available from: https://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/riktlinjer-och-utvarderingar/palliativ-vard/.
250. Socialstyrelsen. Nationellt kunskapsstöd för god palliativ vård i livets slutskede – Vägledning, rekommendationer och indikatorer – Stöd för styrning och ledning Stockholm2013 [Cited 2023-03-09]. Available from: https://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/riktlinjer-och-utvarderingar/palliativ-vard/.
251. Baile WF, Buckman R, Lenzi R, Glober G, Beale EA, Kudelka AP. SPIKES-A six-step protocol for delivering bad news: application to the patient with cancer. The oncologist. 2000;5(4):302–11.
252. Bernacki RE, Block SD. Communication about serious illness care goals: a review and synthesis of best practices. JAMA Intern Med. 2014;174(12):1994–2003.
253. Baxter R, Pusa S, Andersson S, Fromme EK, Paladino J, Sandgren A. Core elements of serious illness conversations: an integrative systematic review. BMJ Support Palliat Care. 2024;14(e3):e2268–e79.
254. Baxter R, Fromme EK, Sandgren A. Patient Identification for Serious Illness Conversations: A Scoping Review. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(7).

Remiss version

BILAGA 1

Information till dig som har fått diagnosen kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Remissversion

Denna information gäller även för dig som har fått diagnosen småcelligt lymfocytiskt lymfom (SLL). SLL och KLL är i grunden samma sjukdom. Skillnaden är att vid KLL finns sjuka celler även i blodet, medan de vid SLL främst finns i lymfkörtlarna.

För information om din sjukdom och behandling rekommenderar vi dig att i första hand kontakta din läkare eller kontaktsjuksköterska om du tilldelats en sådan. Du kan även läsa samlad information om sjukdom, symtom och behandling i Min vårdplan KLL som – efter överenskommelse med dig – startas av vårdpersonal och återfinns via 1177. Utförlig information finns också att få genom de patientföreningar som fokuserar på blodcancer och blodsjukdomar.

Varje år diagnostiseras cirka 600 - 650 personer i Sverige med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) och ca. 70 personer med småcelligt lymfocytiskt lymfom (SLL). De flesta med KLL/SLL har inga symtom när diagnosen ställs, utan sjukdomen upptäcks ofta i samband med att man lämnar blodprov av någon annan anledning, eller för att man har förstorade lymfkörtlar. Orsaken till sjukdomen är okänd, men familjär koppling ses i vissa fall. Det finns däremot ingen anledning att kontrollera barn eller barnbarn till den som fått KLL/SLL då sjukdomen är ovanlig och inte kan betraktas som ärftlig.

De flesta behöver ingen behandling i början

KLL/SLL kan utvecklas på många olika sätt, men de flesta – cirka 90 procent av patienterna – behöver ingen behandling när diagnosen ställs. Det finns heller inget vetenskapligt stöd för att sätta in en behandling för tidigt. I stället

följs sjukdomen upp med regelbundna provtagningar och läkarbesök. Om du upplever något eller några av nedanstående besvär, bör du kontakta den klinik som sköter dina kontroller:

- tilltagande uttalad trötthet som inte har någon annan förklaring
- kraftiga nattliga svettningar som håller i sig i flera veckor
- fyllnadskänsla i buken och/eller förstorade lymfkörtlar
- ofrivillig viktnedgång
- upprepade feberepisoder utan andra infektionssymtom

Det finns ingen anledning att du ska ändra på dina levnadsvanor. En hälsosam livsstil och regelbunden fysisk aktivitet rekommenderas.

Immunförsvaret kan vara nedsatt

Sjukdomen i sig kan påverka immunförsvaret negativt och göra att man lättare får infektioner. Detta skiljer sig åt från person till person och du kan fråga din läkare eller kontaktsjuksköterska om hur mottaglig för infektioner just du är. Alla KLL-patienter rekommenderas vaccination mot lunginflammation (pneumokocker) samt årligen mot säsongsinfluensa och covid-19. Dessa vaccin ingår i nationella vaccinationsprogrammet och är kostnadsfria. Även vaccin mot bältros och RS virus rekommenderas, dock erbjuds dessa inte kostnadsfritt i alla regioner. Om ditt immunförsvar är nedsatt bör du försöka att minska infektionsrisken genom att vara noga med handhygien och undvika att träffa personer med pågående infektion.

Var frikostig med att höra av dig till vården för att få råd om du drabbas av en infektion med hög feber och påverkat allmäntillstånd. Vid influensa eller covid-19 kan behandling med virushämmande läkemedel ibland behövas. Detta avgörs efter individuell medicinsk bedömning när du kontaktar sjukvården.

KLL innebär också ökad risk för hudcancer. Om du får nya hudförändringar ska du visa dem för din läkare.

Det finns stöd att få om du är orolig

Du som har en kronisk sjukdom kan känna oro och ha många frågor, och det kan också gälla dina närstående. Du kan när som helst vända dig till din läkare eller kontaktsjuksköterska om du har några funderingar eller frågor om din sjukdom. Ibland kan det också vara bra att prata med någon annan om tankar och känslor som rör sjukdomen, kanske en vän eller familjemedlem, eller

Remissversion

någon helt utomstående, exempelvis en kurator. Genom Blodcancerförbundet går det också att få en stödperson som du kan vända dig till.

Remissversion

BILAGA 2

Information till dig som behandlas för kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Remissversion

Denna information gäller även för dig som behandlas för småcelligt lymfocytiskt lymfom (SLL). SLL och KLL är i grunden samma sjukdom. Skillnaden är att vid KLL finns sjuka celler även i blodet, medan de vid SLL främst finns i lymfkörtlarna.

För information om din sjukdom och behandling rekommenderar vi dig att i första hand kontakta din läkare eller kontaktsjuksköterska om du tilldelats en sådan. Du kan även läsa samlad information om sjukdom, symtom och behandling i Min vårdplan KLL som – efter överenskommelse med dig – startas av vårdpersonal och återfinns via 1177. Utförlig information finns också att få genom de patientföreningar som fokuserar på blodcancer och blodsjukdomar.

KLL och SLL är sjukdomar som kan utvecklas på många olika sätt, och behandlas även olika beroende på ev. andra sjukdomar, läkemedel och allmäntillstånd. Man gör alltid en noggrann undersökning för att bedöma vilken typ av behandling som passar bäst, så prata med din läkare om vilka alternativ som är aktuella för just dig.

Behandling

I de flesta fall ges så kallade målriktade behandlingar i tablettform, ibland i kombination med så kallade CD20-antikroppar. Tidigare var cytostatikabehandling (”cellgifter”) tillsammans med CD20-antikroppar en vanlig behandling, men det ges numera undantagsvis.

Fördjupad information om olika behandlingar finns beskrivna i patientinformationen på Regimbiblioteket. Sök på Läkemedelsregimer KLL. Webbsida: www.regimbiblioteket.se

Målriktade behandlingar

Det finns flera sorters målriktade behandlingar med olika verkningsmekanismer. De mediciner som används i dag är främst s.k. BTK-hämmare samt BCL2-hämmare. Dessa läkemedel ges i tablettform, antingen som kontinuerlig behandling eller under en begränsad tidsperiod. De kan ges ensamt, i kombination med varandra eller med antikroppsbehandling.

CD20-antikroppar

CD20-antikroppar är läkemedel med en antikropp som riktar sig mot CD20-proteinet på B-lymfocyter (cellerna som är sjuka vid KLL/SLL). Det finns två typer (rituximab eller obinutuzumab) och ges som intravenösa dropp.

Klinisk läkemedelsprövning

Det kan finnas möjlighet att ingå i en klinisk läkemedelsprövning där nya läkemedel och behandlingsmetoder prövas och utvärderas under kontrollerade former. Om du är intresserad av att ingå i en klinisk läkemedelsprövning, fråga din behandlande läkare om det finns några pågående studier som kan passa dig och din sjukdomsbild.

Biverkningar

Behandling med BTK-hämmare kan göra att antalet lymfocyter i blodet ökar i början, men det är inte ett tecken på ökad sjukdomsaktivitet. En vanlig biverkning är diarré, som oftast är mild och övergående. Det finns även en viss ökad risk för högt blodtryck och så kallat förmaksflimmer. Får du snabb och/eller oregelbunden hjärtrytm ska du diskutera det med din behandlande läkare. Om du äter blodförtunnande behandling kan dosen behöva sänkas då vissa blir mer lättblödande.

Den vanligaste biverkningen av BCL2-hämmare är sänkt nivå av vita blodkroppar. Det kan öka infektionskänsligheten, vilket din behandlande läkare följer och åtgärdar om det behövs. Även med denna behandling kan mag- och tarmbiverkningar förekomma, exempelvis diarréer.

Försämrat immunförsvar

Både KLL-sjukdomen i sig och behandlingen kan försämra kroppens immunförsvar, men det är individuellt hur mottaglig man är för infektioner och

Remissversion

det kan också variera över tid. Prata med din behandlande läkare eller kontaktsjuksköterska om vad som gäller för just dig.

Du kan minska infektionsrisken genom att vara noga med handhygien och undvika att träffa personer med pågående infektion. Undvik om möjligt större folksamlingar när du är som mest mottaglig för infektioner.

> Kontakta din läkare eller kontaktsjuksköterska om du får feber över 38,5 °C, hosta, andfåddhet, blödningar, blåsor i huden (bältros) eller andra nya sjukdomssymtom. Detta är extra viktigt under den tid då du får behandling för din KLL och gäller speciellt om du har låga nivåer av vita blodkroppar. Det kan bli aktuellt att ta nya prover och odlingar, för att bedöma om du till exempel behöver antibiotika.

Alla KLL-patienter rekommenderas vaccination mot lunginflammation (pneumokocker) samt årligen mot säsongsinfluensa och covid-19. Dessa vaccin ingår i nationella vaccinationsprogrammet och är kostnadsfria. Även vaccin mot bältros och RS virus rekommenderas, dock erbjuds dessa inte kostnadsfritt i alla regioner.

Blödningsrisk

Behandling med BTK-hämmare kan påverka blodplättarnas funktion, vilket kan leda till att du lättare får blåmärken och blir mer lättblödande i samband med eventuella kirurgiska ingrepp. Ska du genomgå kirurgi bör du därför informera vården om att du behandlas med ett läkemedel som påverkar blödningsrisken.

Illamående

Illamående kan uppstå under behandlingen men är ovanligt vid användning av målriktade behandlingar. Vid behov kan du få läkemedel för att förebygga illamående. Effekten blir bäst om du tar dina läkemedel enligt anvisningarna, och det är svårare att behandla ett illamående som redan har uppstått.

Remissversion

Om du mår illa och har svårt att få i dig mat kan du prova att välja kalla och lätta rätter och att äta mindre portioner men lite oftare. Prata med din kontaktsjuksköterska eller läkare om har besvär.

Ibland kan behandlingen även ge biverkningar i form av diarré eller förstoppning som kan påverka livskvaliteten. Om du får diarré eller förstoppning kan det bli aktuellt att behandla med tarmreglerande läkemedel.

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

Levnadsvanor

De flesta kan leva ett normalt liv under en pågående behandling, men många upplever att de blir tröttare än vanligt – dels på grund av själva sjukdomen och dels som en biverkning av behandlingen.

Det är bra att vara fysiskt aktiv under behandlingen eftersom det kan lindra biverkningarna, både på kort och lång sikt, och göra att du blir mindre trött och sover bättre. Fysisk aktivitet är också viktigt för att inte förlora muskelmassa.

Hälsosamma matvanor gör att du bättre klarar av de biverkningar som behandlingen orsakar, och det är viktigt att du får i dig tillräckligt med energi och näringsämnen.

Alkohol kan också öka risken för biverkningar. Många cancerläkemedel ombildas i levern, och alkohol kan göra att de får sämre effekt eller att biverkningarna ökar.

Rökning påverkar hälsan negativt, så om du är rökare bör du ta upp det med din kontaktsjuksköterska eller läkare. De kan hjälpa till med stöd om du vill förändra dina rökvanor. För hjälp med rökavvänjning kan du också kontakta den nationella Sluta röka-linjen, tel: 020–84 00 00.

Remissversion

BILAGA 3

Monoklonal B-cellslymfocytos (MBL)

Vid utredning inom sjukvården kan ibland påvisas en låg nivå av avvikande B-lymfocyter (en sorts vita blodkroppar) i blodet (< 5 x 10^9/L), benmärgen och/eller lymfkörtlar, utan att det kan påvisas andra tecken till sjukdom. Dessa vita blodkroppar har då ofta samma avvikande ytstruktur som celler vid kronisk lymfatisk leukemi (KLL) och småcelligt lymfocytiskt lymfom (SLL), och det ses som ett förstadium till dessa sjukdomar. Tillståndet kallas för monoklonal B-cellslymfocytos (MBL) och är inte klassificerat som en tumörsjukdom. MBL blir vanligare med stigande ålder och är även vanligare hos personer med nära släkting som har KLL eller liknande sjukdom

Hos en del personer ökar antalet avvikande B-lymfocyter successivt över tid. Om nivån vid upprepade provtagningar är > 5x10^9/L så definieras det som övergång till KLL och ska hanteras som detta. Risken att MBL går över till KLL är dock låg, ca. 1% per år, och gränsen 5x10^9/L är relativt godtyckligt satt.

Rådet vid MBL är att uppföljning bör ske med blodprov, initialt med några tätare provtagningar för att värdera om tillståndet är stabilt. Om så är fallet kan MBL följas med enkelt blodprov med relativt glesa mellanrum (en gång/år-vartannat år).

Med känsliga metoder som oftast används i forskningssyfte kan även mycket låga nivåer av avvikande B-lymfocyter påvisas, s.k. lågnivå-MBL. I dessa fall är rådet att detta inte behöver följas upp med kontroller

Vid MBL har man i studier sett en något ökad infektionsrisk och det rekommenderas därför att personer med MBL tar vaccinationer mot säsongsinfluensa, lunginflammation och covid-19.

Man har inte kunnat påvisa yttre faktorer som påverkar risken för utveckling till KLL och det finns ingen anledning att ändra på sina levnadsvanor. En hälsosam livsstil och regelbunden fysisk aktivitet rekommenderas.

Remissversion

BILAGA 4

Responsbedömning

Komplett remission (CR)

För komplett remission krävs att alla kriterier i tabell 1 nedan är uppfyllda och utvärderade minst 2 månader efter avslutad behandling.

För att patienten ska ha komplett remission enligt definitionen ska man ha gjort ett benmärgsprov, och det är viktigt i t.ex. kliniska studier. I vardaglig uppföljning av patienter avstår man dock ofta från benmärgsprov vid remissionsbedömning. I det svenska KLL-registret registreras därför så kallad klinisk komplett remission, (klinisk CR) vilket definieras som att patienten uppfyller kriterierna för komplett remission men att benmärgsundersökning inte är genomförd. I kliniska studier klassificeras dock dessa patienter som partiell remission (PR).

Komplett remission med kvarstående cytopeni (CRi)

Patienten återhämtning är inkomplett. Alla kriterier för komplett remission är utvärderade och uppfyllda, förutom att patienten har kvarstående anemi, neutropeni eller trombocytopeni som inte är relaterad till KLL utan bedöms vara orsakad av läkemedelstoxicitet.

Partiell remission med lymfocytos (PR-L)

Om patienten behandlas med BTKi eller idelalisib och har kvarvarande lymfocytos används begreppet partiell remission med lymfocytos, förutsatt att patienten i övrigt uppfyller kriterierna för partiell remission.

Partiell remission (PR)

För partiell remission krävs att åtminstone ett av kriterierna för Hb och B-trombocyter är uppfyllt, se tabell 1, och att alla övriga kriterier är uppfyllda, med en varaktighet av minst 2 månader.

Remissversion

Progressiv sjukdom (PD)

Progressiv sjukdom definieras av ett eller flera kriterier i tabellen nedan. Observera att progressiv sjukdom inkluderar transformation till högmalignt lymfom samt anemi, neutropeni eller trombocytopeni som orsakas av KLL. Under pågående behandling kan inte cytopenier användas för att definiera progressiv sjukdom.

Stabil sjukdom (SD)

Sjukdomen räknas som stabil om patienten inte uppfyller kriterierna för partiell remission eller progressiv sjukdom.

Tabell 2. Kriterier för responsbedömning. Ökning eller minskning räknas från baseline [1].

Kriterier	Komplett remission	Partiell remission	Progressiv sjukdom
B-symtom	Inga	Kan finnas	Kan finnas
Lymfkörtlar	Inga > 1,5 cm	> 50 % minskning	> 50 % ökning eller nytillkommen knuta > 1,5 cm
Lever/mjälte	Ej palpabla	> 50 % minskning	> 50 % ökning eller nytillkommen förstoring om tidigare ej palpabel
Hb	> 110 g/L	> 110 g/L eller 50 % ökning	≥ 20 g/L minskning orsakat av KLL
B-trombocyter	> 100 x 10^9/L	> 100 x 10^9/L eller 50 % ökning	> 50% minskning orsakat av KLL
B-lymfocyter	< 4 x 10^9/L	> 50 % minskning	≥ 50 % ökning
Benmärgsaspirat eller	Normocellulär Inga KLL-celler*	Förekomst av KLL celler *	Ökning av KLL celler med > = 50 %
Benmärgsbiopsi	Normocellulär Inga KLL celler* Inga lymfoida noduli med KLL	Förekomst av KLL celler*	Ökning av KLL celler med > = 50 %

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

Remiss version

* Påvisande av KLL-celler ska inte göras med flödescytometrisk MRD-analys

Referenser

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.

Remissversion

BILAGA 5

Svenska KLL-gruppens nationella biobank för behandlingskrävande patienter

Remissversion

KLL Biobanken är återstartad sedan 2025.

Den svenska KLL-biobanken, som etablerades 2014, syftar till att möjliggöra identifiering av nya prognostiska och prediktiva markörer samt framtida terapeutiska angreppspunkter. En förutsättning för detta är koppling till kvalitetsregistret INCA.

Den aktuella patientgruppen omfattar tidigare obehandlade KLL-patienter som ska inleda behandling, antingen inom ramen för kliniska studier eller i rutinsjukvård. Varje enhet behöver därför etablera tydliga rutiner för att identifiera och inkludera aktuella patienter. De nyare perorala behandlingarna innebär en särskild utmaning, eftersom många patienter kan påbörja behandlingen i hemmet kort efter läkarbesöket.

Provtagning till biobanken sker vid två tidpunkter:

1. I anslutning till start av första linjens behandling
2. I anslutning till start av andra linjens behandling

Observera att det finns en ökad risk att missa provtagning vid start av andra linjens behandling. Lokala bevakningsrutiner är därför nödvändiga för att säkerställa komplett provinsamling.

Följande prover ska tas: blodprov, salivprov samt benmärgsprov. Benmärgsprov ska dock endast skickas till biobanken om provtagningen är kliniskt motiverad.

Prover till KLL-biobanken kan tas måndag–onsdag.

Proverna skickas som expressbrev med PostNord till Biobank Väst. Provtagningsanvisningar, inklusive instruktioner för skapande av fraktsedel, patientinformation och remiss, finns i färdigställda provtagningsset. I dessa ingår även samtliga blod-, benmärgs- och salivrör.

Observera att patientens samtycke dokumenteras genom underskrift på remissen.

Vid frågor eller behov av provtagningsset, vänligen kontakta:

Kerstin Hamberg Levedahl
Nationell samordnare
Telefon: 073-866 59 52
E-post: kerstin.hamberg.levedahl@akademiska.se

Remissversion

BILAGA 6

Definition av tumörlyssyndrom enligt Cairo-Bishop

Kriterier för laboratoriemässigt tumörlyssyndrom

P-urat	**≥ 476 µmol/L eller 25 % ökning från utgångsvärdet**
P-kalium	≥ 6,0 mmol/L eller 25 % ökning från utgångsvärdet
P-fosfat	≥ 1,45 mmol/L eller 25 % ökning från utgångsvärdet
P-kalcium	≤ 1,75 mmol/L eller 25 % minskning från utgångsvärdet

Laboratoriemässigt tumörlyssyndrom (LTLS) definieras som

- 25 % förändring, eller nivån över eller under värdena i ovanstående tabell, för två eller flera av värdena i plasma för urat, kalium, fosfat eller kalcium
- provet skall vara taget max 3 dagar före och 7 dagar efter start av behandling.

Kriterier för kliniskt tumörlyssyndrom (KTLS)

- P-kreatinin* ≥ 1,5 gånger över övre normalvärdesgränsen
- Hjärtarytmi/plötslig död*
- Kramper*

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

---

*Inte direkt relaterat till ett läkemedel.

Remissversion

Remissversion

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

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