

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Nationellt vårdprogram

2024-09-17 Version: 8.0



Innehållsförteckning

Kapitel 1	9
Sammanfattning.....	9
Kapitel 2	10
Inledning.....	10
2.1 Målgrupp.....	10
2.2 Vårdprogrammets giltighetsområde.....	10
2.3 Förändringar jämfört med tidigare version	11
2.4 Lagstöd	11
2.5 Värdering av det vetenskapliga underlaget.....	12
2.6 Förkortningsordlista.....	13
Kapitel 3	15
Mål med vårdprogrammet	15
Kapitel 4	16
Bakgrund och orsaker.....	16
4.1 Epidemiologi	16
4.2 Naturalförlopp och överlevnad.....	16
4.3 Orsak och ärftlighet	18
Kapitel 5	20
Primär prevention	20
Kapitel 6	21
Symtom och tidig utredning	21
6.1 Symtom och kliniska fynd.....	21
6.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp.....	22
6.3 Utredning av patienter som inte uppfyller kriterierna för välgrundad misstanke	22

Kapitel 7	23
Diagnostik	23
7.1 Diagnoskriterier	23
7.2 Differentialdiagnostik	24
7.3 Småcelligt lymfocytiskt lymfom (SLL)	24
7.4 Monoklonal B-cellslymfocytos (MBL)	24
7.5 Diagnosbesked	26
Kapitel 8	28
Kategorisering av KLL-sjukdomen	28
8.1 Basal utredning	28
8.2 Kompletterande utredning inför behandling	29
8.3 Utredning vid misstanke om transformation	30
8.4 Prognostisering och prediktion	30
8.4.1 Stadiindelning enligt Rai och Binet	30
8.4.2 Prognostiska score och index	31
8.4.3 Blod- och serummarkörer	32
8.4.4 Genetiska avvikelser – FISH och gensekvensering	33
8.4.5 Immungenetik – IGHV-mutationsstatus	35
8.4.6 Prognostiska markörer som kan vara av värde i vissa situationer, men som i första hand bör användas i kliniska studier	35
Kapitel 9	38
Multidisciplinär konferens	38
Kapitel 10	39
Behandlingsindikation	39
Kapitel 11	40
Primärbehandling	40
11.1 Val av behandling	40
11.2 Första linjens behandling	42
11.2.1 Behandlingsalternativ för M-CLL utan del(17p) eller <i>TP53</i> -mutation	42
11.2.2 Behandlingsalternativ för U-CLL utan del(17p) eller <i>TP53</i> -mutation	42
11.2.3 Behandlingsalternativ för KLL med del(17p) eller <i>TP53</i> -mutation	42
Kapitel 12	44
Läkemedelsbehandling vid KLL – fördjupad information	44
12.1 BTKi	44

12.1.1	Hypertoni	45
12.1.2	Förmaksflimmer.....	45
12.1.3	Ventrikulära arytmier.....	46
12.1.4	Blödningsrubbnings.....	46
12.1.5	Övriga biverkningar.....	47
12.1.6	Progress vid behandlingsuppehåll och avslut.....	48
12.1.7	Interaktioner.....	48
12.1.8	BTKi-resistens	48
12.2	BCL2i	49
12.2.1	Venetoklaxresistens.....	50
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.....	54
	Responsbedömning	54
13.1	Klinisk och radiologisk responsbedömning	54
13.2	Measurable residual disease (MRD)	55
	Kapitel 14.....	56
	Uppföljning.....	56
	Kapitel 15.....	57
	Behandling vid återfall eller refraktär KLL.....	57
15.1	Val av behandling	57
15.2	Behandling vid återfall eller refraktär KLL	59
15.3	Allogen stamcellstransplantation	60
15.4	Chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T) och bispecifika antikroppar	61
	Kapitel 16.....	62
	Understödjande vård.....	62
16.1	Tumörlysprofylax	62
16.2	Infektionsprofylax	63
16.2.1	Herpesvirus	63
16.2.2	Pneumocystis jirovecii	63
16.2.3	Profylax vid genomgången hepatit B	63

16.3	Vaccinationer.....	63
16.3.1	Influensa	64
16.3.2	Pneumokocker.....	64
16.3.3	SARS-CoV-2.....	64
16.3.4	Levande försvagade vaccin	65
16.3.5	Bältros vaccin samt övriga vaccinationer	65
16.4	Sekundär immunglobulinbrist	65
Kapitel 17	67
Sjukdomsrelaterade komplikationer	67
17.1	Immunologiskt betingade cytopenier	67
17.1.1	Behandling av immunmedierad hemolys och trombocytopeni.....	67
17.1.2	Behandling av PRCA.....	68
17.1.3	Behandling av autoimmun neutropeni	68
17.2	Transformation	69
Kapitel 18	71
Omvårdnad och rehabilitering	71
18.1	Kontaktsjuksköterska och Min vårdplan.....	71
18.2	Krisreaktion och psykologiska aspekter.....	72
18.3	Cancerrehabilitering	73
18.4	Sjukdomsspecifika och behandlingsrelaterade komplikationer	74
18.5	Infektioner	76
18.6	Fatigue och fysisk svaghet	77
18.7	Illamående	78
18.8	Elimination	78
18.9	Hud	78
18.10	Sexualitet	79
18.11	Fertilitet	79
Kapitel 19	80
Egenvård	80
19.1	Levnadsvanor	80
19.1.1	Tobak.....	81
19.1.2	Alkohol.....	81
19.1.3	Fysisk aktivitet	81
19.1.4	Matvanor.....	82
19.2	Vaccinationer.....	82

19.3	Komplementär och alternativ medicin.....	82
19.4	Kunskap och stöd.....	82
	Kapitel 20.....	83
	Palliativ vård och insatser.....	83
20.1	Brytpunktssamtal.....	83
20.2	Närståendepenning.....	83
20.3	Palliativa läkemedel specifika för KLL patienter.....	84
	Kapitel 21.....	85
	Nivåstrukturering.....	85
	Kapitel 22.....	86
	Uppföljning av cancervården.....	86
22.1	Svenska KLL-registret.....	86
22.2	Cancerregistret.....	87
	Kapitel 23.....	88
	Kvalitetsindikatorer och målnivåer.....	88
23.1	Kvalitetsindikatorer fastställda i samråd med Svensk Förening för Hematologi.....	88
23.2	Andra kvalitetsindikatorer.....	88
	Kapitel 24.....	89
	Referenser.....	89
	Kapitel 25.....	108
	Vårdprogramgruppen.....	108
25.1	Vårdprogramgruppens sammansättning.....	108
25.2	Vårdprogramgruppen medlemmar.....	108
25.3	Adjungerade författare.....	109
25.4	Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen.....	109
25.5	Jäv och andra bindningar.....	110
25.6	Vårdprogrammets förankring.....	110

Bilaga 1	112
Bedömning av allmäntillståndet (funktionsstatus)	112
Bilaga 2	113
Information till dig som har fått diagnosen kronisk lymfatisk leukemi	113
De flesta behöver ingen behandling i början	113
Immunförsvaret kan bli sämre.....	114
Det finns stöd att få om du är orolig	114
Ta hand om dig själv	114
Bilaga 3	115
Information till dig som behandlas för kronisk lymfatisk leukemi	115
Målriktad behandling.....	115
Cytostatikabehandling	116
Biverkningar.....	116
Försämrat immunförsvaret.....	116
Illamående	117
Andra biverkningar.....	117
Levnadsvanor	117
Vaccination	118
Bilaga 4	119
Responsbedömning	119
Komplett remission (CR).....	119
Komplett remission med kvarstående cytopeni (CRi).....	119
Partiell remission med lymfocytos (PR-L).....	119
Partiell remission (PR)	119
Progressiv sjukdom (PD)	120
Stabil sjukdom (SD).....	120
Referenser	121
Bilaga 5	122
Svenska KLL-gruppens nationella biobank för behandlingskrävande patienter	122

Bilaga 6.....	124
Definition av tumörlyssyndrom enligt Cairo-Bishop.....	124



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 550–600 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 85 % av patienterna som inte behöver behandling. Över tid utvecklar dock cirka två tredjedelar av alla patienter behandlingsbehov, och medianåldern är 75 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 en immunologisk reaktion 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 styr behandlingsvalet.

Målriktade behandlingar, med eller utan CD-20 antikroppar, ges numera i de flesta fall men kemoimmunterapi kan fortfarande vara aktuellt. Med dagens behandlingar är det oftast möjligt att ge sjukdomsspecifik behandling även till 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 ska anmälas i det nationella kvalitetsregistret för KLL.

KAPITEL 2

Inledning

2.1 Målgrupp

Vårdprogrammets huvudsakliga målgrupp är professionen, men många läsare är också patienter, närstående, politiker och andra som är berörda av svensk cancervård. Kapitlen Sammanfattning och Bakgrund och orsaker är skrivna med denna bredare målgrupp i åtanke, medan övriga kapitel i första hand är skrivna för professionen.

2.2 Vårdprogrammets giltighetsområde

Vårdprogrammet gäller för alla patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgruppen och fastställdes av Regionala cancercentrum i samverkan 2024-09-17. Beslut om implementering tas i varje region i enlighet med överenskomna rutiner. Stödjande regionalt cancercentrum är RCC Stockholm Gotland.

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

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



2.3 Förändringar jämfört med tidigare version

Denna version av vårdprogrammet innehåller följande förändringar:

- Sammanfattningen har förkortats och ändrats utifrån de nya behandlingsrekommendationer som ges i denna version.
- Fludarabin + cyklofosamid + rituximab (FCR) har tagits bort som alternativ vid primärbehandling.
- Beta-2-mikroglobulin har tagits bort som rekommenderad provtagning.
- Ett nytt kapitel ger fördjupad information om läkemedelsbehandlingar som används vid KLL, inklusive en text om KLL-specifik behandling hos äldre och sköra patienter.
- Bilagan med behandlingsregimer är borttagen och ersatt med kapitlet med fördjupad information om läkemedelsbehandling, som ett komplement till Nationella regimbiblioteket.
- Bältrosvaccinet Shingrix har lagts till som rekommenderad vaccination
- Omvårdnadskapitlet är reviderat för att ha tyngdpunkt på mer KLL-specifik information. Länkar är uppdaterade, framför allt när det gäller allmänna råd om omvårdnad och cancerrehabilitering.
- I övrigt har vårdprogramsguppen reviderat samtliga kapitel samt referenslista och bilagor.

2.4 Lagstöd

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

Primärvården har enligt hälso- och sjukvårdslagen ett särskilt ansvar för att tillhandahålla förebyggande insatser utifrån både befolkningens behov och patientens individuella behov och förutsättningar (13 kap.). I lagen anges också att hälso- och sjukvården har särskilda skyldigheter att beakta barn som närstående och ge dem information, råd och stöd (5 kap. 7 §).

Enligt **vårdgarantin** (9 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen) är vårdgivaren skyldig att erbjuda patienter kontakt och åtgärder inom vissa tider. De standardiserade vårdförlopp som RCC har tagit fram, och som regionerna har beslutat att följa, anger kortare väntetider som dock inte är en del av vårdgarantin.

Annan relevant lagstiftning som berör cancervården är patientlagen och patientrörlighetsdirektivet.

Patientlagen (2014:821) anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bland annat diagnosen, möjliga vårdalternativ, rätt till ny medicinsk bedömning, risk för biverkningar och förväntade väntetider samt information om möjligheten att själv välja mellan likvärdiga behandlingar (3 kap. 1–2 § patientlagen). Vårdgivaren ska enligt samma lag erbjuda fast vårdkontakt och information om möjlighet till en ny medicinsk bedömning, även i en annan region. Vårdgivaren ska också informera om möjligheten att välja vårdgivare i hela landet inom allmän och specialiserad öppenvård.

Enligt det så kallade **patientrörlighetsdirektivet** ska vårdgivaren också informera om patientens rättighet att inom hela EU/EES välja och få ersättning för sådan vård som motsvarar vad som skulle kunna erbjudas i Sverige. Praktisk information om detta, till exempel hur och när ersättning betalas ut, finns på sidorna om planerad vård utomlands hos Försäkringskassan.

2.5 Värdering av det vetenskapliga underlaget

Arbetet har utgått från befintliga internationella och nationella kunskapsstöd, systematiska översikter och originalstudier 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. När vetenskapliga underlag saknas, eller vetenskapliga studier håller låg kvalitet, bygger underlaget på gruppens beprövade erfarenhet.

GRADE:s klassificering rör de sammanvägda resultatens tillförlitlighet och beskrivs på följande sätt:

- Starkt vetenskapligt underlag (++++)
Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

- Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Begränsat vetenskapligt underlag (++)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)

När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Läs mer om systemet här: www.sbu.se/sv/metod/sbus-metodbok/

2.6 Förkortningsordlista

Förkortning	Förklaring
AIHA	Autoimmun hemolytisk anemi
ASAT	Aspartataminotransferas
ALAT	Alaninaminotransferas
ALP	Alkaliskt fosfatas
BCL-2	B-cellslymfom 2
BCL2i	BCL2-hämmare
BMT	Benmärgstransplantation
BR	Bendamustin rituximab
BTK	Brutons tyrosinkinase
BTKi	BTK-hämmare
CRS	Cytokinfrisättningsyndrom
DAT	Direkt antiglobulintest
Del	Deletion
DT	Datortomografi
FCR	Fludarabin cyklofosamid 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
IwCLL	International workshop on chronic lymphocytic leukemia
KLL	Kronisk lymfatisk leukemi
LD	Laktatdehydrogenas
LDT	Lymfocytdubblingstid
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
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, cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin, etoposid, prednisolon
R-CHOP	Rituximab, cyklofosamid, 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
VR	Venetoklax rituximab



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 riktad information.

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

KAPITEL 4

Bakgrund och orsaker

4.1 Epidemiologi

Incidensen av KLL i Sverige är cirka 600 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 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 i september 2023 totalt 9 387 fall som diagnostiserades 2007–2022, men pga. 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.

4.2 Naturalförlopp och överlevnad

Många diagnostiseras i tidigt asymtomatiskt stadium, och endast cirka 15 % 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, jämfört med 40 % av dem som behöver behandling. Endast cirka 2 % rapporterades vara helt eller mestadels sängliggande vid diagnostillfället.

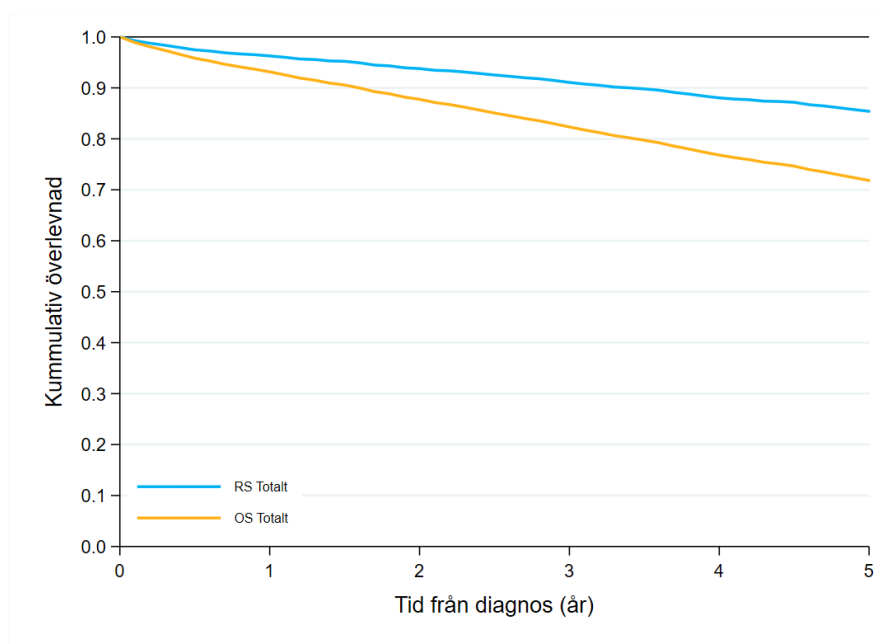
Överlevnadsdata nedan är hämtade ur KLL-registret och anges med både total överlevnad och relativ överlevnad, där den senare innebär överlevnaden i relation till normalbefolkningen i samma åldersgrupp. Överlevnad är starkt kopplad till ålder, kön, samsjuklighet och behandlingsbehov. Det framgår att kvinnor har bättre prognos, men det är ännu inte känt varför.

Redovisade data är en sammanställning av hela registerperioden 2007–2022. Både svenska och internationella studier visar att överlevnaden i KLL har blivit signifikant bättre, vilket även kan ses i det svenska KLL-registret.

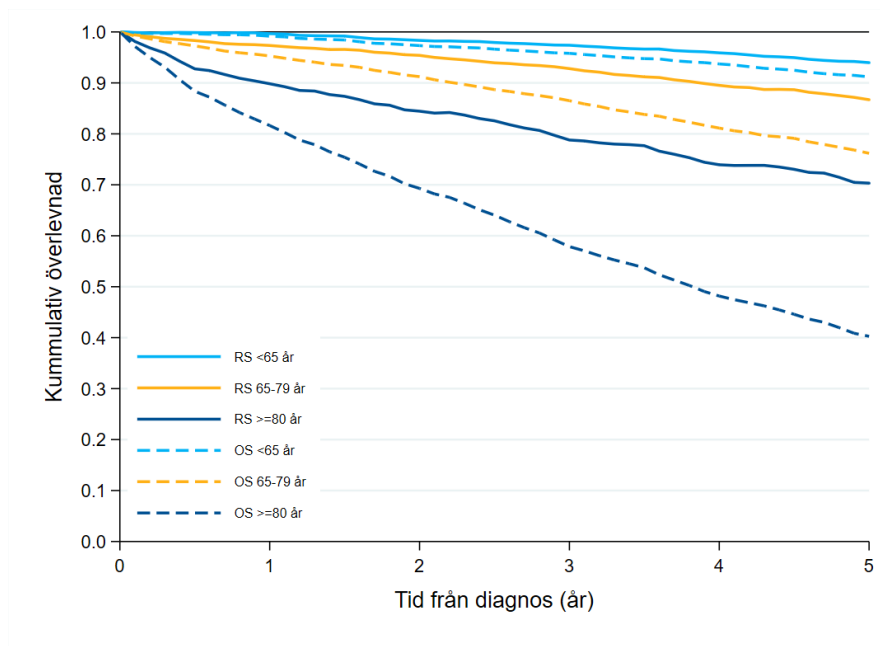
KLL-registrets data för patienter som diagnostiserades 2007–2022 – alltså främst patienter som behandlats med cytostatika och kemoimmunterapi – visar att den relativa 5-årsöverlevnaden efter diagnos var 93 % för patienter under 65 år, och 80 % för gruppen 65 år och äldre. [1]

Med införande av målriktade behandlingar har behandlingsresultaten förbättrats, speciellt för äldre patienter. Registerdata från det Svenska KLL-registret för perioden 2007–2014 jämfört med 2015–2022 visar att den relativa 5-årsöverlevnaden efter behandlingsstart (OBS! inte efter diagnos) har ökat för gruppen 65 år och äldre, från 56 % till 73 %. För gruppen under 65 år har den ökat från 82 % till 91 %. Inga andra signifikanta förändringar har skett, t.ex. i understödjande behandling.

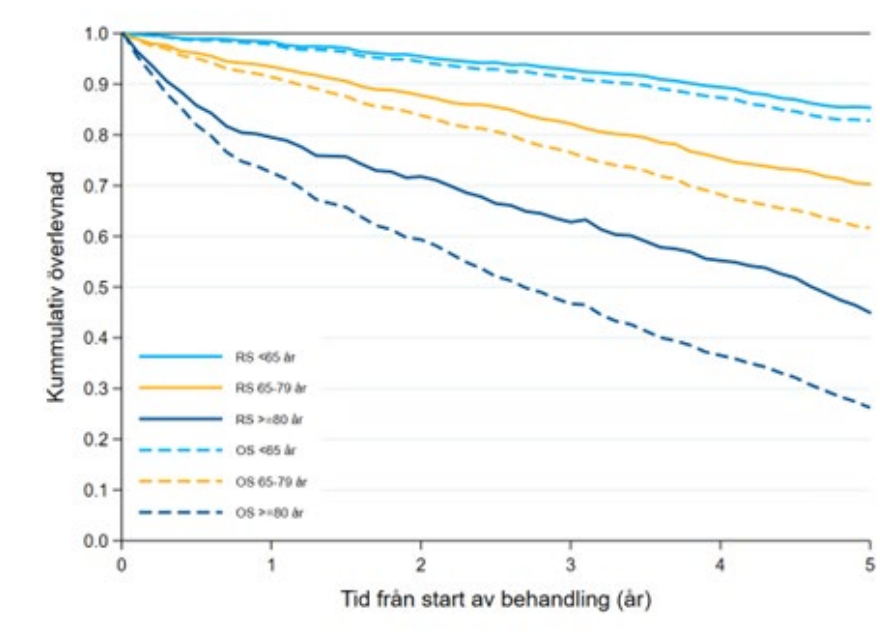
Figur 1. Total överlevnad (OS) och relativ överlevnad (RS) efter diagnos. Diagnosår 2007–2022. N = 9 385



Figur 2. Total överlevnad (OS) och relativ överlevnad (RS) uppdelad på ålder vid diagnos. Diagnosår 2007–2022. N = 9 385



Figur 3. Total överlevnad (OS) och relativ överlevnad (RS) uppdelad på ålder vid start av behandling. Diagnosår 2007–2022.



4.3 Orsak och ärftlighet

Screening av släktingar till patienter med KLL rekommenderas inte. Orsaken till KLL-sjukdomen är okänd och tidig behandling innan det finns indikation



påverkar inte sjukdomsförloppet. Sjukdomen är inte ärftlig, men familjär anhopning förekommer och sannolikt spelar genetisk predisposition relativt stor roll [2]. 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 förstegradssläktingar jämfört med normalbefolkningen, men den absoluta risken är ändå låg eftersom sjukdomen är ovanlig [3, 4]. Det finns ingen skillnad i klinisk bild eller sjukdomsförlopp mellan sporadiska fall och dem med familjär anhopning.

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 [3, 5, 6].

KAPITEL 5

Primär prevention

Några primärpreventiva åtgärder kan inte rekommenderas eftersom orsaken till sjukdomen är okänd. Sannolikt orsakas den av en kombination av genetisk predisposition och exponering för faktorer i omgivningen [3].

KAPITEL 6

Symtom och tidig utredning

Rekommendation

KLL bör misstänkas vid lymfocytos ($\geq 5 \times 10^9/L$), speciellt i kombination med följande symtom eller undersökningsfynd:

- anemisyntom – 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
- förstörd mjälte, trycksymtom från mjälten
- förstörade 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, $\geq 10\%$ av kroppsvikten på 6 månader
 - uttalad trötthet (WHO/ECOG funktionsstatus > 2)
 - feber $> 38,0\text{ }^\circ\text{C}$ i mer än 2 veckor utan påvisbar infektion
 - påtagliga nattsvettningar.

6.1 Symtom och kliniska fynd

KLL 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 $\geq 5 \times 10^9/L$ ett av diagnoskriterierna (se [7.1 Diagnoskriterier](#)).

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, dvs. lymfocyter $> 10 \times 10^9/L$, men vars samlade kliniska bild trots det inger hög misstanke om KLL.

KAPITEL 7

Diagnostik

7.1 Diagnoskriterier

Rekommendation

Diagnosen KLL kan ställas om patienten uppvisar följande (samtliga punkter bör uppfyllas) [7]:

- Lymfocytos i blod med **klonala** B-lymfocyter $\geq 5 \times 10^9/L$.
- Flödescytometri på blod med följande typiska fenotyp: CD5+, CD19+, CD23+, CD200+, CD10- samt svagt uttryck av CD20 och CD22 (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. Vid hög andel större nukleolförande lymfocyter eller prolymfocyter bör man överväga diagnosen B-cells-prolymfocyt-leukemi, spleniskt B-cellslymfom/leukemi med prominenta nukleoler [8, 9].

Ovanstående undersökningar utförs i första hand på blod men kan även utföras på benmärg. 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 mörginfiltration och som utgångspunkt för eventuell behandlingsutvärdering.

Observera att det är nivån av klonala B-celler med KLL-fenotyp som ska vara $\geq 5 \times 10^9/L$ – inte totalmängden lymfocyter.

Vid flödescytometrisk diagnostik av KLL 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. [10, 11].

Vid eventuell flödescytometri för MRD-analys följs riktlinjerna från European Research Initiative on CLL 2016 [12, 13].

7.2 Differentialdiagnostik

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

- SOX11 och cyklin D1 (immunhistokemiska undersökningar) alternativt FISH-analys av t(11;14) utförs i fall som är CD23-negativa och CD200-negativa för att utesluta mantelcellslymfom. CD23-positivitet kan förekomma även vid mantelcellslymfom, men CD200 är då oftast negativ.
- Flödescytometrisk analys av CD11c och CD103 görs vid misstanke om hårcellsleukemi.

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

Klonala B-lymfocyter med ovan nämnda typiska KLL-fenotyp kan också ses vid småcelligt lymfocytiskt lymfom (SLL) och monoklonal B-cellslymfocytos (MBL).

7.3 Småcelligt lymfocytiskt lymfom (SLL)

Småcelligt lymfocytiskt lymfom definieras som ett lymfom med $< 5 \times 10^9/L$ klonala B-lymfocyter i blod, och förekomst av splenomegali och/eller lymfadenopati samt typisk morfologi och immunfenotyp genom histopatologisk undersökning. SLL och KLL har samma fenotyp, lymfocytmorfologi och histologiska bild.

Patienter med SLL ska för närvarande vid diagnos registreras i lymfomregistret. Ett arbete pågår dock med att föra över registrering och uppföljning av SLL till KLL-registret. Detta eftersom det är att se som olika presentationer av samma sjukdom.

7.4 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 $\leq 5 \times 10^9/L$, 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 [14].

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 $\geq 0,5 \times 10^9/L$ (högnivå-MBL) och de med $< 0,5 \times 10^9/L$ (lågnivå-MBL). Dessa skiljer sig åt biologiskt och har olika kliniska förlopp. Individer med lågnivå-MBL har mycket låg risk för progress till KLL och behöver därför inte följas upp eller kontrolleras [15].

Vid MBL med klonala B-lymfocyter $> 0,5 \times 10^9/L$ 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. 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 [14, 16].

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 [17].

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
- Vårdgivaren bör informera om att forskningen inom KLL bidrar till stor utveckling inom diagnostik och behandling.

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. Minst hälften 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 85 % 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 2, Information till dig som har fått diagnosen kronisk lymfatisk leukemi](#)) eller information om den planerade behandlingen (se [bilaga 3, 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 Blodcancerförbundet och dess lokalföreningar som vid behov ofta kan erbjuda en stödperson samt om den information som finns på internet, såsom www.1177.se.

KAPITEL 8

Kategorisering av KLL-sjukdomen

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

8.1 Basal utredning

Den basala utredningen bör omfatta:

- anamnes: efterfråga
 - ärftlighet för hematologisk eller autoimmun sjukdom
 - allmänsymtom
 - infektioner (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: OBS! Inte obligatorisk vid diagnos.
 - vid anemi eller trombocytopeni av oklar genes – både aspiration och biopsi för morfologisk granskning
- i forsknings- och utvecklingssyfte: provtagning enligt lokala och regionala protokoll (till exempel vitalfrysning av celler).



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 (till exempel hjärt- och kärlsjukdom och annan medicinering som kan inverka på behandlingsval)
- 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)*
 - 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 [18].
- 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-torax-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.

*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 biopsiera.

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.

Inför behandlingsstart bör metoderna som beskrivs nedan användas, men man gör även en helhetsbedömning av patienten när det gäller ålder, njurfunktion, hjärt- och kärlsjuklighet, annan medicinering m.m., se [kapitel 11 Primärbehandling](#).

8.4.1 Stadiindelning 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 stadiindelning 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 stadiindelning sker enligt Rai- eller Binet-klassifikationen [[19](#), [20](#)]. Endast palpatorisk lymfadenopati, hepatomegali och splenomegali, inte påvisad

via ultraljud eller datortomografiundersökning, används vid denna stadiindelning. Anemi eller trombocytopeni ska vara orsakad av mörghsvikt 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	

8.4.2 Prognostiska score och index

Ett stort antal prognostiska score för överlevnad vid KLL har utvecklats. Stadiindelningen 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 85 % 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 10⁹/L (1 poäng), palpabel lymfkörtelförstoring (1 poäng) och U-CLL (1 poäng) [21].

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 [kapitel 10 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.

Det prognostiska score inför behandling som tidigare använts mest är CLL – International Prognostic (CLL-IPI) [22]. Det är dock av mindre värde vid användande av målriktade behandlingar och har begränsad användning idag. Därav borttagande av analys av beta-2-mikroglobulin som rutinprov i vårdprogrammet. Mellan de olika riskgrupperna i CLL-IPI ses en signifikant skillnad i prognostiserad överlevnad vid behandling med kemoimmunterapi, men vid användande vid målriktade behandlingar så är det inte prediktivt för överlevnad, utan endast för PFS. CLL-IPI [23] är baserat på ålder (> 65 år, 1 poäng), stadium (Rai I–IV eller Binet B och C, 1 poäng), beta-2-mikroglobulin (> 3,5 mg/L, 2 poäng), IGHV-status (U-CLL, 2 poäng) och påvisande av del(17p) och/eller *TP53*-mutation (4 poäng).

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 lymfocyt-nivåer < 30 x 10⁹/L) samt andra symtom och laboratorieavvikelse; behandlingsbeslutet ska alltså inte enbart bygga på LDT [24].

8.4.3.2 Beta-2-mikroglobulin

Analys av beta-2-mikroglobulin rekommenderas inte längre att användas rutinmässigt. Det är en serummarkör som tidigare visats ha en oberoende



prognostisk betydelse (gränsvärde 3,5 mg/L) för att värdera risken för progress till behandlingskrävande sjukdom, och även utfallet vid behandling med kemoimmunterapi. Dess betydelse som oberoende prediktiv markör vid målriktade behandlingar är dock inte visad [25]. Analysen ingår i CLL-IPI och måste alltså genomföras om man väljer att kalkylera detta [26, 27].

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 standardmässigt i en panel, 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-celleceptorhämmare och BCL2-hämmare (se [kapitel 11 Val av behandling](#)) [29, 30]. Prognosen vid behandling med B-celleceptorhämmare eller BCL2-hämmare hos patienter med påvisad del(17p) är dock sämre än hos dem utan denna avvikelse. 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 [31].

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

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) [32]. Isolerad *TP53*-mutation påvisas hos cirka 5 % av obehandlade patienter och 12 % av behandlingsrefraktära patienter. De 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 labb. avseende behov av verifiering med annan metod. Detta för att undvika risken för feltolkning av eventuella artefakter [33].

8.4.4.3 Resistensmutationer påvisade med sekvensering

Vid behandling med BTKi, och misstanke om progress eller suboptimal respons under pågående behandling, kan i vissa fall analys med NGS av mutationer i generna för *BTK* och *PLCG2* vara av värde för att planera fortsatt monitorering och ev. behandlingsbyte. Om mutationer inte påvisas och stark misstanke om resistens föreligger kan analysen kompletteras med ”digital droplet PCR” (ddPCR) av *BTK* hotspot-mutationen (aminosyrarposition 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 [34, 35]. 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 [36, 37]. 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.



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 [[38](#), [39](#)].

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 [11.2 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 ännu kan de 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 [[40](#)]. NOTCH1-mutation förknippas med hög risk för transformation och svagt CD20-uttryck [[41](#)].

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.

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 [42]. 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. [43-46]. 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 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 kromosomavvikelser. 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 [47].

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 [48]. Samma resultat kunde även påvisas i en studie som baserats på användning av arrayteknik, dock i en mindre kohort [49].



Komplex karyotyp förknippas med sämre prognos vid cytostatikabehandling och kemoimmunterapi, enligt retrospektiva analyser [50].

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 [47].

I en retrospektiv analys av ibrutinibbehandlade patienter var komplex karyotyp en starkare prediktor för sämre utfall av behandlingen än förekomst av del(17p) [51].

I en subgruppsanalys av patienter i CLL14-studien (retrospektiva data, små grupper) sågs ingen skillnad i behandlingsrespons eller överlevnad mellan patienter med kontra utan komplex karyotyp som behandlades med VO, men vid behandling med klorambucil + obinutuzumab var utfallet sämre för dem med komplex karyotyp [52].

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 [13.2 Measurable residual disease \(MRD\) Behandlingsalternativ för U-CLL utan del\(17p\) eller TP53-mutation.](#)

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 och inklusion i behandlingsstudier kan vara aktuellt.



KAPITEL 10

Behandlingsindikation

Cirka en tredjedel av patienterna behöver aldrig behandling, och behandling i tidiga stadier av sjukdomen har inte lett till förlängd överlevnad [53].

Behandlingsindikation finns vid aktiv sjukdom, vilket i IwCLL:s riktlinjer 2018 [54] definieras som att patienten har minst ett av nedanstående kriterier (A–G):

- A. Sjukdomsrelaterade symtom definierade som:
 - a. viktnedgång > 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 lymfocytantal 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 lymfocytantal. Patienter med lymfocyter < 30 x 10⁹/L bör följas under längre tid för att värdera lymfocytdubblingstid.

KAPITEL 11

Primärbehandling

11.1 Val av behandling

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

Målriktad behandling +/- CD20-antikropp har numera ersatt kemoimmunterapi för majoriteten av patienterna.

Under de senaste åren har flera studier som jämför BTKi med kemoimmunterapi visat att särskilt patienter med U-CLL samt del(11q) har fördel av målriktade behandlingar [55-60]. Vid del(17p) eller *TP53*-mutation visar studier en fördel med tillsvidarebehandling med BTK-hämmare med djupare respons över tid. Tillägg med CD20-antikropp till BTKi har begränsad tilläggs effekt och är inte subventionerat i Sverige [56, 61]. Det finns begränsade data för patienter med del(11q), men effekten av ibrutinib stöds av en poolad analys av långtidsuppföljning av tre kliniska studier [62].

Tidsbegränsad behandling i första linjen med BCL2i + CD20-antikropp (12 månader) hos patienter med samsjuklighet har visat tydligt bättre sjukdomsfri överlevnad än kemoimmunterapi [63]. Vidare har olika venetoklaxbaserade kombinationer jämförts med kemoimmunterapi i första linjen hos patienter utan *TP53*-aberrationer. VO samt VO+ ibrutinib visade signifikant bättre resultat när det gäller MRD-respons och sjukdomsfri överlevnad jämfört med kemoimmunterapi eller VR [64].

FCR rekommenderas numera inte i vårdprogrammet eftersom det finns andra effektiva behandlingar, med mindre risk för toxicitet och lägre risk för utveckling av myelodysplastiskt syndrom eller akut myeloisk leukemi [65-67]. Användningen av BR har minskat under de senaste åren men kan övervägas vid M-CLL (utan högriskgenetik) om patienten inte bedöms tolerera VO.



I [kapitel 12 Läkemedelsbehandling vid KLL – fördjupad information](#) och [Nationella regimbiblioteket 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.

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 [16.1 Tumörlysprefylax](#)).

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 cytokinfrisättningsyndrom (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 omvänd start: först upptrappning av venetoklax och därefter tillägg av obinutuzumab (se [kapitel 12 Läkemedelsbehandling vid KLL – fördjupad information](#) och [Nationella regimbiblioteket för KLL](#)).

För att minska risken för allvarliga biverkningar vid behandlingsstart med BR, såsom CRS och TLS, kan det finnas anledning att dela upp eller utesluta antikroppsbehandlingen eller dosreducera cytostatikan initialt.

Behandling med BTKi innebär vanligtvis inte samma risk för TLS.

För information om ordnat införande av läkemedel hänvisas till texten om [cancerläkemedel på cancercentrum.se](#).

11.2 Första linjens behandling

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

Rekommendation

VO i 12 månader. (+++)

BR kan övervägas om VO inte bedöms vara lämpligt. (+++)

Till alla patienter med del(11q)

VO i 12 månader (++) eller BTKi* (++)

11.2.2 Behandlingsalternativ för U-CLL utan del(17p) eller *TP53*-mutation

Rekommendation

VO i 12 månader (+++) eller BTKi* (+++)

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

Rekommendation

Kontinuerlig behandling med BTKi* (+++) rekommenderas i första hand.

VO i 12 månader. (+++)

Kombinationen venetoklax + ibrutinib (+++) är ett peroralt tidsbegränsat alternativ (15 månader) som är godkänt och subventionerat i Sverige som första linjens behandling oavsett mutationsstatus

Kombinationen har visat goda resultat som är jämförbara med VO, men direkt jämförande studier saknas [59, 68]. I den fas III studie som delvis ligger till grund för godkännandet sågs en ökad risk för allvarliga kardiella biverkningar, framför allt hos äldre patienter med hög samsjuklighet [69]. Vid önskemål om en tidsbegränsad peroral behandling kan denna kombination vara aktuell, men noggrann bedömning bör göras avseende tidigare och pågående kardiovaskulär

* För val av BTKi, [se avsnitt 12.1](#)



sjuklighet och risken för kardiella biverkningar. I den nyligen publicerade FLAIR-studien jämförs venetoklax + ibrutinib med FCR. Behandlingstiden för venetoklax + ibrutinib är dock MRD styrd och efter tre år hade 58% uppnått MRD negativitet och avslutat behandlingen [70]. Med tanke på minskad risk för mutationsutveckling vid tidsbegränsade behandlingar, kan behandlingskombinationen vara värdefull även hos högriskpatient där ytterligare behandlingslinjer kan förväntas [71].

Tillsvidarebehandling med venetoklax som singelbehandling i första linjen vid del(17p) eller *TP53*-mutation rekommenderas enbart om behandling med BTKi eller VO anses vara olämpliga, exempelvis vid kontraindikationer eller hög risk för allvarliga komplikationer.

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. Icke-kovalenta BTKi är under utveckling men ännu inte registrerade. Första generationens BTKi, ibrutinib, registrerades 2015, medan andra generationens, akalabrutinib och zanubrutinib, godkändes 2020 respektive 2023.

Vid möjlighet att välja mellan olika BTKi är andra generationens BTKi att föredra, främst pga. en gynnsammare biverkningsprofil

BTKi kan användas både som singelbehandling och i kombinationer, se [kapitel 11 Primärbehandling](#) samt [Fass](#) för rekommendationer och aktuella godkännanden. Den huvudsakliga användningen är för närvarande som kontinuerlig singelbehandling.

En fördel med BTKi-behandling är dess enkelhet. Den kan initieras polikliniskt 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.

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 [72].



Vid behandling med BTKi ses en ökad risk för kardiovaskulära händelser i form av förmaksflimmer och hypertoni samt i sällsynta fall även ventrikulära arytmier[60, 73-75]. Detta är sannolikt orsakat av så kallade ”off-target”-effekter på andra tyrosinkinaser såsom TEC- och HER-kinaser [76].

Inför behandlingsstart med BTKi bör man, vid anamnes och status, värdera tidigare och pågående kardiovaskulär sjuklighet (hjärtsvikt, arytmier och hypertoni) och vägas in detta i behandlingsbeslutet. 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 [77-80]. Råden om hur kardiovaskulär risk och kardiovaskulära händelser ska hanteras vid BTKi-behandling bygger till stor del på ”expert opinion” [81-83].

12.1.1 Hypertoni

Nydebuterad hypertoni och förvärrad känd hypertoni är vanligt vid behandling med BTKi. Längre tids uppföljning i studier med ibrutinib visar en trefaldigt ökad risk för att utveckla hypertoni, med åtföljande förhöjd risk för sekundära hjärt- och kärlhändelser [83, 84].

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. [85, 86]. Uppföljningen är dock relativt sett kort och data ännu osäkra.

Manifest hypertoni är ingen kontraindikation för BTKi, men bör vara välkontrollerad vid behandlingsstart. Ingen specifik hypertoni-behandling kan rekommenderas men CYP3A4-hämmare bör undvikas. Under pågående BTKi-behandling bör blodtrycket kontrolleras regelbundet.

12.1.2 Förmaksflimmer

Längre tids uppföljning i studier med ibrutinib visar en fyrfaldigt ökad risk för förmaksflimmer jämfört med kontrollarmarna [87]. 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.

Inför behandlingsstart bör EKG kontrolleras, och vid uppföljning bör man fråga om patienten har några kardiella symtom.

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 [12.1.4 Blödningsrubbnig](#).

12.1.3 Ventrikulära arytmier

Retrospektiva analyser av kliniska studier tyder på en ökad risk för ventrikulära arytmier vid användning av ibrutinib [[73](#), [74](#)]. 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 [[73](#), [74](#)].

12.1.4 Blödningsrubbnig

BTKi har relativt potent trombocyttaggregationshämmande effekt genom att hämma kollageninducerad trombocyttaggregation, och det är sannolikt flera mekanismer som bidrar [[76](#)]. Blödningsrisken är störst under första tiden av behandlingen, sannolikt på grund av både trombocytopeni och annan sjukdomsorsakad blödningsbenägenhet [[88](#)].

Mildare blödningsymtom (främst hudblödningar) ses hos upp till 40 % av patienterna medan allvarigare blödning är ovanligare (1–4 %) [[89](#)]. En sammanställning av studiedata tyder på samma risk för allvarlig blödning med ibrutinib, akalabrutinib och zanubrutinib [[89](#), [90](#)].

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 trombocyt nivåer) måste vägas mot risken för tromboemboliska händelser (CHA₂DS₂-VAsc-score).

Vid indikation för antikoagulation rekommenderas i första hand DOAK, och beroende på riskvärdering kan dosen reduceras (till exempel apixaban 2,5 mg x 2).

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.

12.1.5 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 förekommande (10–20 %) och kan i vissa fall vara besvärande och kräva dosreduktion eller behandlingsbyte [91].

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 [92, 93].

12.1.6 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 [94]. 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 [95, 96], 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.

12.1.7 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 försämrade effekt av läkemedlet. Se Fass för detaljerad information om dessa läkemedel.

12.1.8 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 försämrade 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 [97, 98]. Analys av BTK eller PLC-gama-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 allogena stamcellstransplantation kan vara aktuellt, kan det vara av värde att kartlägga eventuell BTK-resistens.

12.2 BCL2i

Venetoklax är i dag den enda BCL2-hämmare (BCL2i) som är godkänd för användning vid KLL [99]. 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, se [kapitel 11 Primärbehandling](#) och [kapitel 15 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” [100].

Inför behandlingsstart bör man bedöma risken för TLS, där man väger in tumörbördan i form av nivå av lymfocytos, lymfadenopati (även DT toraxbuk) och LD- och uratnivåer. Vidare bör man väga in patientens allmäntillstånd, ålder och njurfunktion. Detaljerade råd om riskvärdering och TLS-profylax finns i avsnitt [16.1 Tumörlyspofylax](#).

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 försämrade effekt av läkemedlet. Se Fass för detaljerad information om behov av dosförändringar.

12.2.1 Venetoklaxresistens

Resistens mot venetoklax är beskrivet men verkar ha mer komplexa orsaker än resistens mot BTKi [101, 102]. 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 (TTP).

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 [103]. 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 [104]. Därför rekommenderas att monitorera trombocytvärde (TPK) och informera patienten om att kontakta vården vid blödningsymtom.

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 latent infektioner, så status för hepatit B och C samt hiv bör kontrolleras inför behandlingsstart. Det finns även rapporter om progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) efter CD20-antikropsbehandling. 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 $< 1,0 \times 10^9/L$ 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 [105-107]. Tillståndet debuterar oftast 2–6 månader efter avslutad behandling, med en medianduration på 1–10 veckor [108]. Det är oftast ofarligt och spontant övergående [109], men vid grav neutropeni ($< 0,2 \times 10^9/L$) hos individer med förväntad hög infektionskänslighet rekommenderas enstaka doser med G-CSF och eventuellt antibiotikaprofylax.

12.4 Bendamustin

Bendamustin är ett cytostatikum med både alkylarer- och purinanalogeffekt. Det har visat god effekt och tolerabilitet vid KLL även hos äldre, då i kombination med rituximab [110]. I dag är rekommendationen att BR 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 ,

förlagsvis 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.

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 [111].

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 [110] 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 funktionen 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 trombocyttaggregationshämmande 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 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 [112, 113]. 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 tyrosinkinaser. Tyvärr har inga uppföljande studier genomförts för att studera kliniskt korrelerat [114].

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 [115].

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.

KAPITEL 13

Responsbedömning

13.1 Klinisk och radiologisk responsbedömning

Responsvärdering görs enligt riktlinjer från IwCLL 2018 [54]. 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.



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 [116-118].

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 leder sällan till MRD-negativitet, trots god och bestående behandlingseffekt, medan andelen med uppnådd MRD-negativitet är hög efter behandling med V + CD20-antikropp 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 [13].

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 allogena stamcellstransplantation [116].

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 lymfocytter, $< 20\text{--}30 \times 10^9/\text{L}$, 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.

Sekundära cancrar bidrar till ökad sjuklighet och dödlighet hos patienter med KLL [119-122]. 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 [123]. 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.



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 [kapitel 10 Behandlingsindikation](#).

Flera faktorer finns att beakta vid val av behandling. Tänk på:

- ålder, samsjuklighet och funktionsstatus
- tid från tidigare behandlingslinjer
- möjlighet till inklusion i klinisk studie
- eventuell toxicitet och komplikationer till tidigare behandling
- risk för behandlingskomplikationer, särskilt patientens blödningsbenägenhet och kardiovaskulära riskfaktorer vid val av BTKi, och patientens njurfunktion och risk för TLS eller CRS vid behandling med BCL2-i + CD20-antikropp, se [kapitel 12 Läkemedelsbehandling vid KLL – fördjupad information](#).
- ny genetisk analys med FISH och/eller NGS (TP53-status) för aktuell mutationsstatus
- IGHV-mutationsanalys, om provet inte tagits tidigare (förändras inte över tid)
- transformation
- ställningstagande till BTK- och PLCG2-mutationsanalyser, se avsnitt [12.1.8 BTKi-resistens](#)
- tidig kontakt med transplantationscentrum om allogen stamcellstransplantation kan vara indicerat
- kontakt med KLL-expertis vid dubbelrefraktära (BTKi + BCL2i) patienter
- eventuellt prover till biobank
- behov av palliativt beslut och brytpunktssamtal

Behandlingsbyte kan även vara indicerat vid intolerans mot ett preparat. I [kapitel 12 Läkemedelsbehandling vid KLL – fördjupad information](#) och [Nationella regimbiblioteket](#) 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.

Målriktade behandlingar +/- CD20-antikropp har visat sig vara mer effektivt än kemoimmunterapi vid återfall eller refraktär KLL (R/R KLL), så kemoimmunterapi rekommenderas inte som relapsbehandling [\[124-126\]](#).

Andra generationens 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 [\[85, 127\]](#). Även zanubrutinib har jämförts med ibrutinib i en randomiserad fas 3-studie där man fann att patienter behandlade med zanubrutinib hade bättre OR och PFS samt en mer gynnsam biverkningsprofil [\[86\]](#).

Flera studier har även visat att patienter med intolerans mot en BTKi kan ha nytta av byte till annan BTKi med bättre biverkningsprofil [\[92, 128, 129\]](#).

För patienter med sjukdomsprogress under BTKi-behandling rekommenderas byte till BCL2i-baserad behandling utan glapp [\[130, 131\]](#).

Kombinationen VR i 24 månader är godkänd för relapsbehandling, baserat på resultaten i den s.k. MURANO-studien. Tidsbegränsad behandling med BCL2i + rituximab (24 månader) jämfördes där med kemoimmunterapi (BR) hos patienter med R/R KLL. Efter VR observerades signifikant bättre PFS än med BR (median 53,6 respektive 17 månader) och OS (82,1 % respektive 62,2 % efter 5 år) [\[124, 125\]](#).

Vid progress efter avslutad behandling med BCL2i i första linjen kan behandling med BCL2i + CD20-antikropp upprepas [\[132, 133\]](#). 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.

Vid återfall efter tidigare venetoklaxbaserad behandling har BTKi visat sig vara effektiv [\[134\]](#).

Om varken BCL2i eller BTKi är möjliga i senare linjer rekommenderas i första hand inklusion i behandlingsstudier. 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 [111, 135].

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, men är ännu inte registrerade för användning [136]. En ny generation av BCL2i samt även s.k. ”BTK degraders” utvärderas för närvarande i kliniska studier.

15.2 Behandling vid återfall eller refraktär KLL

Rekommendation

Återfall efter kemoimmunterapi:

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

Rekommendation

Behandlingssvikt under BTKi-behandling:

- Byte (utan glapp) till V + CD20-antikropp (++)
- Venetoklax i singelbehandling 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 (++)

Rekommendation

Återfall efter BCL2i + CD20-antikropp:

- Vid återfall efter lång remission efter behandling med BCL2i + CD20-antikropp kan behandlingen upprepas (+++).
- BTKi-behandling (+++).

Rekommendation

Återfall eller refraktär sjukdom efter flera behandlingslinjer:

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

- Vid tidigare behandling med kemoimmunterapi, följt av tidsbegränsad behandling med V + CD20-antikropp och sent återfall, kan behandlingen med V + CD20-antikropp upprepas, alternativt behandling med BTKi. Vid kort remission, svikt eller intolerans mot V + CD20-antikropp rekommenderas BTKi (++).
- Idelalisib i kombination med rituximab (++).
- Venetoklax i singelbehandling kan övervägas (+).

15.3 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 [137].

Retrospektiva data visar att riskerna vid allo-SCT inte ökar av tidigare givna målriktade behandlingar i en eller flera linjer [138, 139].

Nackdelarna med allo-SCT är risk för tidig dödlighet och återfall samt att en hög andel patienter utvecklar allvarlig kronisk graft-versus-host-reaktion [137, 140-142]. Vid värdering inför eventuell allo-SCT bör man väga in givna 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: [140, 143, 144]

- 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) [145], 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.

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

Nya immunologiska behandlingar med CAR-T och bispecifika antikroppar har visat goda resultat vid olika hematologiska maligniteter. När det gäller R/R KLL visar forskningen varierande resultat och dessa behandlingar är ännu inte godkända för att användas utanför kliniska studier.

KAPITEL 16

Understödjande vård

16.1 Tumörlyssprofylax

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 fulldoserad kemoimmunterapi, CD20-antikropp och BCL2i 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 upptriteras 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 [146].



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 behandling med BCL2i + CD20-antikropp eller BR rekommenderas profylax med aciklovir 400 mg x 2 eller valaciklovir 250–500 mg x 2. Behandlingen bör fortgå i 6 månader efter avslutad behandling.

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

16.2.2 Pneumocystis jirovecii

Vid behandling med BR och idelalisib rekommenderas profylax mot pneumocystisinfection med trimetoprim och sulfametoxazol 160 + 800 mg 1 x 1, tre dagar i veckan, eller trimetoprim och sulfametoxazol 80 + 400 mg 1 x 1.

Behandlingen bör fortgå i 6 månader efter avslutad behandling. Vid överkänslighet mot trimetoprim eller sulfa är inhalation med Pentacarinat ett alternativ.

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, tenofoviridisoproxilfumarat eller tenofoviralfenamid) bör startas 1 vecka före den immunsupprimerande behandlingen. HBV-DNA bör kontrolleras var 3:e 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 [[147-149](#)].

16.3 Vaccinationer

Patienter med KLL har nedsatt svar vid vaccination [[150](#)]. Immunresponsen kan ytterligare försämrats av KLL-specifika behandlingar, och nedsatt vaccinationssvar ses exempelvis i minst 6–12 månader efter behandling med CD20-antikroppar [[151](#)]. Det finns begränsad kunskap om immunrespons efter

vaccination under pågående målriktad behandling, men studier tyder på nedsatt vaccinationssvar, särskilt vid BTKi-behandling [152-156]. Om möjligt bör man ta hänsyn till ovanstående faktorer vid vaccinationsplanering. Patienterna bör fullfölja de årliga vaccinationsrekommendationerna även vid pågående behandling, då även ett T-cellssvar kan uppnås som sannolikt bidrar till ett infektionsskydd [157, 158]. Immunologiska svaret efter vaccination är bättre tidigt i sjukdomsförloppet, så vaccination bör initieras så fort som möjligt efter diagnos [159, 160]. Folkhälsomyndigheten rekommenderar vaccination mot influensa, pneumokocker och SARS-CoV-2 till vuxna som tillhör medicinska riskgrupper, vilket inkluderar patienter med KLL [161, 162]. 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 [163].

16.3.2 Pneumokocker

KLL-patienter bedöms ha mycket hög risk för allvarlig pneumokocksjukdom och rekommenderas vaccination med det nya 20-valenta konjugatvaccinet (PCV20), se [Folkhälsomyndighetens rekommendationer om pneumokockvaccination till riskgrupper](#). Till patienter med grav immunosuppression pga. sjukdom eller behandling, och som inte vaccinerats tidigare, rekommenderas det 23-valenta polysackaridvaccinet Pneumovax (PPV23) minst åtta veckor efter PCV20, för att få en optimal serotypstäckning. 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 ges tidigast 1 år efter den senaste dosen. I nuläget rekommenderas påfyllnadsdos med PPV23 när det gått minst 5 år sedan den första dosen.

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 [164, 165]. Immunrespons efter vaccination mot SARS-CoV-2 bland KLL-patienter visar ett tydligt sämre svar jämfört med friska kontrollpersoner, särskilt under pågående behandling [155, 166-169]. Påfyllningsdoser kan dock förbättra vaccinationssvaret [170, 171], och 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. Individuella bedömningar bör göras för indikation [[162](#), [172](#)].

16.3.4 Levande försvagade vaccin

Levande försvagade vaccin såsom de mot vattkoppor, mässling, röda hund, påssjuka, BCG, gula febern och tyfoïd 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 samt övriga vaccinationer

Ett nytt antigenvaccin, Shingrix, har visat god förebyggande effekt mot herpes zoster (bältros) och postherpetisk neuralgi. Studier har visat god effekt även hos patienter med hematologiska maligniteter, men långtidsdata saknas [[173](#)]. Nyligen publicerade riktlinjer från Folkhälsomyndigheten rekommenderar vaccination mot bältros till alla med immunbrist orsakat av sjukdom eller läkemedelsbehandling vilket bör inkludera patienter med KLL [[174](#)].

Indikationer för vaccination med övriga vaccin, exempelvis TBE-vaccin, är desamma för KLL-patienter som för resten av befolkningen. Den skyddande effekten kan dock variera eftersom många KLL-patienter har bristande immunsvaret 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 [[175-177](#)]. Den ökade infektionssjukligheten beror delvis på immundefekter som är direkt kopplade till KLL, men den är också sekundär till behandlingen [[84](#), [178](#)]. Hypogammaglobulinemi ses hos cirka 25 % av KLL patienterna vid diagnos men andelen ökar vid sjukdomsprogress och behandling. [[179](#), [180](#)]. Immunglobulinsubstitution kan övervägas vid låga IgG-nivåer i kombination med svåra bakteriella infektioner, upprepade antibiotikakrävande luftvägsinfektioner och dålig utläkning trots adekvat antibiotikabehandling. Om patienten har någon allvarlig lungsjukdom stärks behandlingsindikationen. Sänkta immunglobulinnivåer ses efter behandling med CD20-antikroppar, och även i dessa fall kan substitution övervägas om bristen uppfattas vara symptomgivande.

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.



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 % [181, 182]. 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.

När fludarabin introducerades i KLL-behandlingen sågs AIHA i ökad omfattning och rapporterades hos upp till 20 % av patienterna [183]. Fludarabin gavs som då singelbehandling till patienter med avancerad sjukdom. Större randomiserade studier med tidigare obehandlade patienter, där fludarabin kombinerades med cyklofosamid, med eller utan rituximab, visade ingen ökad incidens av autoimmuna komplikationer jämfört med den generella KLL-populationen [184].

Nya data tyder på att BTKi och BCL2i är säkert att använda hos KLL-patienter med tidigare känd autoimmun komplikation [185]. Incidensen av nya immunologiska penier verkar generellt också vara mycket låg vid BTKi, och låg vid BCL2i, och i bägge fallen verkar patienterna svara väl på tilläggsbehandling mot autoimmuniteten [186].

17.1.1 Behandling av immunmedierad hemolys och trombocytopeni

Det finns inga prospektiva studier av att behandla AIHA eller ITP vid KLL. Rekommenderad primärbehandling vid samtidig KLL utan sjukdomsaktivitet är densamma som vid de idiopatiska formerna, det vill säga prednisolon 1 mg/kg kroppsvikt med successiv nedtrappning efter hematologiskt svar.

Vid uteblivet svar eller behov av kvarstående höga steroiddoser rekommenderas rituximab ensamt, eller i kombination med dexametason och cyklofosfamid, där respons på 90 % och medianduration av respons på 24 månader rapporterats [187]. Behandlingen tolereras väl och ger inte svår neutropeni.

Om dessa behandlingar inte ger tillräcklig effekt rekommenderas KLL-specifik behandling.

Splenektomi kan övervägas om ovanstående inte gett effekt och patienten har upprepade episoder av AIHA och ITP. Gammaglobulin i hög dos har ofta god men kortvarig effekt vid ITP och bör reserveras för fall med livshotande blödning samt inför splenektomi. Data om trombopoetinanaloger vid KLL-relaterad ITP är begränsade [188].

Patienter med både hemolys och behandlingskrävande KLL-sjukdom ges i första hand KLL-specifik behandling enligt riktlinjer. Ett alternativ är att inleda behandlingen med rituximab i kombination med dexametason och cyklofosfamid, och vid stabiliserad hemolys skifta till den KLL-behandling som värderas vara bäst för patienten utifrån beskrivna kriterier för val av behandling. Ett ytterligare alternativ är att ge BR initialt, vilket rapporterats [189] som framgångsrik behandling till patienter med progressiv KLL och AIHA, med respons hos 81 % för AIHA och på 77 % för KLL [190].

17.1.2 Behandling av PRCA

Innan behandling av PRCA inleds bör man utreda utlösande orsak, med prover för viral genes (parvo-B19, cytomegalovirus och Epstein-Barr-virus). Radiologi för att utesluta tymom rekommenderas.

Vid PRCA hos KLL-patienter är rekommendationen att starta behandling med steroider och IVIG, baserat på fallrapporter och ”expert opinion” [191]. Om det ger dålig effekt kan behandling med cyklosporin A vara av värde. Patientens allmäntillstånd och samsjuklighet samt KLL-sjukdomens aktivitet bör vägas in i valet av behandling.

17.1.3 Behandling av autoimmun neutropeni

Autoimmun neutropeni är sällsynt och det saknas studier av detta tillstånd vid KLL. Om neutroponin bedöms kräva behandling rekommenderas steroider och/eller G-CSF. Det finns också fallrapporter där man använt cyklosporin A.



17.2 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 %) [192].

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 [193].

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) [193, 194]. 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 [192]. 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 [195]. Risken för transformation är kopplad till genetiska och immunogenetiska 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 biopsiera.

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 [196]. Nyligen har lovande resultat setts i en fas-2-studie av PD1-hämmaren tislelizumab i kombination med BTK-hämmaren zanubrutinib [197].

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. [198-201].

KAPITEL 18

Omvårdnad och rehabilitering

Patientens rättigheter i vården beskrivs både i politiska beslut och i lagstiftningen, exempelvis [patientlagen](#). 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.

Sjukvårdsteamets uppgift är att stödja patienten genom sjukdomen och behandlingen, och att finnas till hands, lyssna och ge information. Även de närstående 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.

18.1 Kontaktsjuksköterska och Min vårdplan

Rekommendation

Samtliga KLL-patienter oavsett behandlingsbehov ska, om behov finns, erbjudas en fast namngiven kontaktsjuksköterska och en skriftlig individuell vårdplan där rehabiliteringsåtgärder bör ingå [\[202\]](#).

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 kontaktsjuksköterska - 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 uppdraget. Att patienten har en kontaktsjuksköterska bör journalföras. Läs mer om kontaktsjuksköterskans uppdrag och den nationella uppdragsbeskrivningen på sidan [Kontaktsjuksköterska på cancercentrum.se](#).

En skriftlig vårdplan – Min vårdplan – ska tas fram för varje cancerpatient direkt när diagnosen har fastställts (SOU 2009:11). Planen ska innehålla individanpassad information om sjukdomen och dess vård och behandling, kontaktuppgifter till vårdenheten och råd om egenvård. Min vårdplan är framför allt patientens verktyg för att känna delaktighet och trygghet och förstå vårdprocessen. Vårdplanen ägs av patienten, och upprättas och utformas gemensamt av patient och vårdprofession. Läs mer på [Min vårdplan på cancercentrum.se](http://Min.vardplan.pa.cancercentrum.se).

18.2 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.

I samband med ett cancerbesked är det naturligt att känna oro och rädsla. Ordet leukemi har för många en stark laddning och kan väcka stor oro. Studier har visat att det psykologiskt kan vara extra svårt att hantera cancerbeskedet om sjukdomen inte ska behandlas direkt [203-208]. KLL-diagnosen kan alltså innebära en avsevärd psykosocial belastning och leda till en krisreaktion där också existentiella frågor ingår, även för dem som inte har några symtom eller behandlingsbehov. Många patienter har en konstant oro och tänker på sin sjukdom dagligen, vilket leder till försämrad livskvalitet [209, 210]. De patienter som har hög initial stress mår oftare psykiskt sämre även senare i sjukdomsförloppet [211].

Många patienter vill ha tydlig information om sjukdomen och om hur den kan påverka dem i framtiden [204]. En del kan också behöva stödsamtal med inriktning på krishantering, för att bearbeta, normalisera och medvetandegöra situationen så patienten kan hantera den. Det primära psykosociala omhändertagandet bör ske på den diagnostiserande enheten, med kontaktsjuksköterska och behandlande läkare. Vid behov bör patienten remitteras till en psykolog, kurator eller socionom, eller till personal inom sjukhuskyrkan eller annat samfund.

Även de närstående kan hamna i en krissituation och behöva stödsamtal, tillsammans med patienten eller enskilt. Minderåriga barn 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 mindre barn som

närstående. Länk till Nära Cancer och andra liknande webbplatser finns i [Nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering, avsnitt 11.4.](#)

18.3 Cancerrehabilitering

Cancerrehabilitering är aktuellt under hela processen, från misstanke om cancersjukdom och framåt, och ämnet bör ingå i patientens Min vårdplan. Vissa rehabiliteringsbehov kan finnas kvar livet ut.

Cancerrehabilitering syftar till att förebygga och reducera de fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna av en cancersjukdom och dess behandling. Alla patienter och närstående bör få information om cancerrehabilitering

Insatserna delas in i tre nivåer:

Grundläggande insatser som innebär att ge grundläggande information och stöd vid t ex normal kris- och stressreaktion.

Särskilda insatser innebär en fördjupad bedömning av t ex psykiskt status som kan handla om svårare ångest. En remiss till annan specialiserad profession kan behövas för att ge patienten mer omfattande insatser.

Avancerade insatser behövs när patienten har behov av multiprofessionella insatser som t ex vid svåra psykitatriska behov.

Insatserna ska ge patienten och de närstående stöd och förutsättningar att leva ett så bra liv som möjligt. Närstående kan vara exempelvis partner, barn, förälder, syskon eller annan person som patienten anser sig ha nära relation till.

Behovet av cancerrehabilitering bör bedömas regelbundet av vårdgivare. Vid mer avancerade behov ska patienten alltid erbjudas samordnade insatser från professioner med specialkompetens inom rehabilitering, exempelvis kurator, fysioterapeut, psykolog, arbetsterapeut och dietist. Även andra professioner såsom sjuksköterska, läkare och tandläkare kan arbeta specialiserat med cancerrehabilitering.

För KLL patienten kan insatser handla om hantering av stress- och/eller krishantering i samband med diagnosbesked. Det kan även vara påfrestande att få en cancerdiagnos utan att erbjudas behandling, d.v.s. för de patienter som inte har behandlingsbehov. I samband med att behandling ges kan stöd behövas för att motivera patienten att genomföra behandlingsplanen, trots uppkomst av eventuella biverkningar.

En patient som inte kan arbeta på grund av sjukdom, eller endast arbeta deltid, kan ha rätt till sjukpenning men också andra ersättningar. Patienten bör då få kontakt med en kurator som kan ge information och social rådgivning om hens rättigheter utifrån sociallagstiftningen. Kuratorn kan, tillsammans med sjukvårdens rehabiliteringskoordinator, hjälpa till med att samordna olika tillgängliga samhällsresurser. Vid behov kan andra resurser inom ett multiprofessionellt rehabiliteringsteam bistå med bedömningar. Även Försäkringskassans rehabiliteringskoordinator kan kopplas in.

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](#)

18.4 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 samt rekommendationer om när de ska kontakta vården.

Vid diagnos av KLL är majoriteten av patienterna symtomfria och behöver inte behandling. Vid symtomgivande sjukdom väljer man behandling baserat på de genetiska avvikelser som finns i cancercellerna samt utifrån patientens allmäntillstånd, samsjuklighet och egna önskemål. Behandlingarna kan vara tidsbegränsade eller ges kontinuerligt som tillsvidarebehandlingar. Målriktade behandlingar blir vanligare men kemoimmunterapi kan fortfarande vara aktuellt i vissa fall.

Framför allt behandlingarna med kemoimmunterapi innebär risk för biverkningar med illamående, fatigue och infektioner, vilket kan leda till sämre livskvalitet för patienten [212]. Dessa besvär kan vara övergående, och ett gott behandlingsresultat med god remission kan varaktigt stabilisera eller förbättra livskvaliteten på grund av hematologisk återhämtning [213].

Målriktade behandlingar ges med eller utan CD20-antikroppar. BTKi (ibrutinib, akalabrutinib och zanubrutinib) ges utan CD20-antikroppar och som kontinuerlig tillsvidarebehandling. BCL2i (venetoklax) ges vanligtvis som



tidsbegränsad behandling (12 eller 24 månader) i kombination med CD20-antikroppar (rituximab eller obinutuzumab).

Behandlingar vid KLL innebär ofta ökad risk för att insjukna i svåra infektioner och risk för benmärgshämning som kan leda till anemi, trombocytopeni och leukopeni. Dessa komplikationer ses i högre grad under behandling med kemoimmunterapi men förekommer även vid målriktade behandlingar.

Behandling med **BTKi** (ibrutinib, akalabrutinib och zanubrutinib) ger ökad risk för blödningar, särskilt vid samtidig användning av blodförtunnande läkemedel. Mindre blåmärken är vanligast, men patienten bör vara observant på allvarligare blödningar. Det finns även en ökad risk för hjärt- och kärlbiverkningar i form av högt blodtryck och förmaksflimmer. Blodtrycket bör kontrolleras regelbundet och patienten ska uppmanas att höra av sig om hen får kardiella symtom som tyder på rytmrubbningar eller hjärtsvikt. För mer information, se [kapitel 12 Läkemedelsbehandling vid KLL – fördjupad information](#).

Vid behandlingsstart med BCL2i (venetoklax) behöver dosen titreras upp långsamt för att minska risken för tumörlyssyndrom (TLS), som orsakas av snabbt sönderfall av tumörceller. Vid behandlingsstart tar man därför blodprover med korta intervall för att värdera doshöjningen av läkemedlet. Låga nivåer av neutrofila blodkroppar är en vanlig biverkan under behandlingen, och ibland ges därför G-CSF för att minska risken för infektionskomplikationer.

Vid behandling med **CD20-antikroppar** (rituximab eller obinutuzumab) finns risk för infusionsrelaterade komplikationer, särskilt vid behandlingsstart och om patienten har hög tumörbörda. Obinutuzumab ger oftast mer uttalade sådana komplikationer jämfört med rituximab. Förbehandling ges därför oftast med kortison, antihistamin och paracetamol. Vid behandlingsstart finns även ökad risk för TLS.

För att **förebygga TLS** rekommenderas rikligt vätskeintag i samband med alla behandlingar, även om risken är störst vid start av behandling med venetoklax, CD20-antikroppar och cytostatika. Behandling med allopurinol (vid hög risk eventuellt rasburikas) och extra intravenös vätskebehandling ges för att förebygga detta tillstånd (se [kapitel 16 Understödjande vård](#), avsnitt [16.1 Tumörlysprofylax](#) för mer information).

18.5 Infektioner

Rekommendation

Patienter med KLL behöver få information om att de kan bli mer infektionskänsliga, framför allt i samband med behandling. Informationen måste balanseras och individualiseras så att patienter och närstående inte isolerar sig.

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

Behandlingar ökar ofta risken för att drabbas av infektioner, men det gäller särskilt vid kemoimmunterapi eller under senare behandlingslinjer.

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 kemoimmunterapi eller CD20-antikroppar är extra mottagliga för infektioner under behandlingen och 3–6 månader efter avslut.

Infektionsprofylax rekommenderas i denna grupp (se avsnitt [16.2 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 ofarligt och spontant övergående.

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 latent 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 [\[214\]](#). 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 38,0 °C, hosta, andfåddhet, blödningar, blåsor i huden (bältros) eller andra nya sjukdomssymtom

Information måste balanseras så att patienterna inte isolerar sig, för man bör sträva efter så god livskvalitet som möjligt.

Patienterna bör ha tydliga och lättillgängliga kontaktvägar till kliniken dit de kan vända sig vid symtom såsom feber, hosta, urinträngningar eller diarré, för att skyndsamt få råd. Vid allmänpåverkan bör de rekommenderas att direkt söka akutsjukvård. Uppgift om vart de bör vända sig dokumenteras i vårdplanen eller på ett kort som ges till patienten.

Patienten bör bedömas inför varje behandlingscykel för att säkerställa att hen har ett tillfredställande allmäntillstånd och inte bär på någon infektion. Vid infektion eller misstanke om sådan kan det vara aktuellt att skjuta upp behandlingen.

Vid sjukvårdskontakter bör vårdpersonalen undvika att utsätta patienten för smitta och tillämpa basala hygienrutiner, se webbsidan [Vårdhandboken.se](http://Vardhandboken.se).

Patienter med KLL bör rekommenderas att vaccinera sig mot säsongsinfluensa, pneumokocker och covid-19 enligt ovanstående rekommendationer, se avsnitt [16.3 Vaccinationer](#). Även de närstående ska helst vaccinera sig mot säsongsinfluensa och covid-19.

18.6 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 rådask till att dela upp dagliga aktiviteter och hushålla med sina resurser. Läs mer i Nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering, kap. 8.

18.7 Illamående

Rekommendation

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

Illamående kan förekomma vid cytostatikabehandling, men är mindre vanligt vid målriktade behandlingar. Risken för behandlingsorsakat illamående bör bedömas för varje individ, och antiemetika kan ges för att förebygga illamåendet. Patienten bör även få förebyggande kostråd för att minska risken för illamående [215].

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

18.8 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 [212].

18.9 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 [216]. 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 cytostatikabehandling eftersom huden då är särskilt känslig för solljus.



18.10 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 eftersom de ofta inte löser sig av sig själva. Ibland kan biverkningarna till och med förvärras om de inte tas om hand [217]. 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.

Läs mer i [Nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering, kap. 9.](#)

18.11 Fertilitet

Önskemål om fertilitetsbevarande åtgärder bör i utvalda fall diskuteras med patienten och därefter kan kontakt tas med reproduktionsmedicinskt centrum. I samband med behandling av sjukdomen rekommenderas användandet av preventivmedel för att undvika graviditet.

Läs mer i [Nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering, kap. 9.](#)

KAPITEL 19

Egenvård

Rekommendation

Patienten bör få både muntlig och skriftlig information om egenvård.

Råd om egenvård finns i [bilaga 2 Information om egenvård för dig som har fått diagnosen kronisk lymfatisk leukemi](#) och i [bilaga 3 Information till dig som behandlas för kronisk lymfatisk leukemi](#).

19.1 Levnadsvanor

Rekommendation

Levnadsvanorna bör uppmärksammas hos varje patient och patienten bör få personcentrerad information om levnadsvanor (missbruk, t.e.x 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](#)



19.1.1 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 den specialiserade vården som kan ge hjälp med rökstopp. Patienterna kan också ringa den nationella [Sluta röka-linjen](#) 020-84 00 00 Se även: [Nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering, kap 7](#) samt [Samtal om hälsofrämjande levnadsvanor vid cancer – swenurse.se](#)

19.1.2 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 alkohol och aktuell behandling. Läs mer i [Nationellt vårdprogram vid ohälsosamma levnadsvanor prevention och behandling](#)

Patienter som vill ha stöd för att förändra sina alkoholvanor kan ringa den nationella [Alkohollinjen](#) 020-84 44 48.

19.1.3 Fysisk aktivitet

Fysisk aktivitet kan minska biverkningar i samband med behandling, på både kort och lång sikt. Under behandlingen ger fysisk aktivitet minskad trötthet, fatigue och oro samt bättre sömn och livskvalitet [[218-221](#)]. Det är dock viktigt att ta hänsyn till behandlingens intensitet och patientens infektionskänslighet och blodvärden. 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. Detta är särskilt viktigt att tänka på under steroidbehandling i hög dos. 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 [[222](#)]. Vid behov kan man också ta kontakt med en arbetsterapeut, för att se närmare på personens aktivitetsförmåga och vardagens meningsfulla aktiviteter. Arbetsterapeuten stödjer personen att vara fysiskt aktiv i de dagliga aktiviteterna på ett skonsamt sätt.

Läs mer i [Nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering, kap. 7](#)

19.1.4 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, och de kostrekommendationer som gäller hela befolkningen är tillämpliga även inom cancerrehabilitering, så länge patienten inte har några nutritionsproblem ([Nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering, kap. 7](#)).

19.2 Vaccinationer

KLL-patienter svarar sämre på vaccinationer, 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 [16.3 Vaccinationer](#)).

19.3 Komplementär och alternativ medicin

Kontaktsjuksköterskan bör informera patienten om att komplementär och alternativ medicin kan påverka effekterna av cancerläkemedel [[223](#)], 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

19.4 Kunskap och stöd

Patienten och de närstående ska informeras om patientföreningen, Blodcancerförbundet och Cancerfonden. Där finns aktuell och saklig information om bland annat diagnos, cytostatikabehandling och sex och cancer samt hur det är att vara närstående och vad som händer efter cancerbeskedet.

<https://blodcancerforbundet.se/>

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/lymfom/>

KAPITEL 20

Palliativ vård och insatser

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

Patienter som inte anses tåla remissionssyftande behandling rekommenderas palliativ vård [224, 225]. Den kan omfatta psykosocialt stöd, infektionsbehandling, blodprodukter och bromsande behandling med syftet att förlänga patientens liv och främja livskvaliteten. 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.

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

20.1 Brytpunktssamtal

Ett brytpunktssamtal med patienten och de närstående är aktuellt om läkaren identifierar palliativa vårdbehov och bedömer att det huvudsakliga målet med vården har ändrats från att vara kurativt till att vara lindrande. Vid samtalet bör innehållet i vården diskuteras utifrån patientens tillstånd, behov och önskemål. Brytpunktssamtal kan hållas vid ett eller flera tillfällen, och det är viktigt att involvera kontaktsjuksköterska. Samtalet är viktigt eftersom det ger patienten en möjlighet att besluta hur hon eller han vill ha det under den sista tiden. Brytpunktssamtalet ska dokumenteras i journalen av den behandlande läkaren.

20.2 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 vid svår sjukdom. 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 \(forsakringskassan.se\)](#).

20.3 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 [12.6 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.

Information om läkemedel som generellt används i symtomlindrande syfte inom palliativ vård finns i [Nationellt vårdprogram Palliativ vård](#).



KAPITEL 21

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 lymfomkologi
- möjlighet att ge transfusioner av erythrocyter 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.

KAPITEL 22

Uppföljning av cancervården

22.1 Svenska KLL-registret

Innan ett fall av KLL 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 \(incanet.se\)](http://incanet.se).

Samtliga fall med nyupptäckt KLL 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 stadiindelning. 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 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.

22.2 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](#).

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.

KAPITEL 23

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

23.1 Kvalitetsindikatorer fastställda i samråd med Svensk Förening för Hematologi

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

23.2 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/vardforlopp](https://kunskapsbanken.se/vardforlopp).

KAPITEL 24

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. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140(11):1229-53.
10. 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.
11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975;46(2):219-34.
 20. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981;48(1):198-206.
 21. Condoluci A, Terzi di Bergamo L, Langerbeins P, Hoehstetter MA, Herling CD, De Paoli L, et al. International prognostic score for asymptomatic early-stage chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2020;135(21):1859-69.
 22. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *The Lancet Oncology*. 2016;17(6):779-90.

23. Langerbeins P, Giza A, Robrecht S, Cramer P, von Tresckow J, Al-Sawaf O, et al. Reassessing the chronic lymphocytic leukemia International Prognostic Index in the era of targeted therapies. *Blood*. 2024;143(25):2588-98.
24. 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.
25. Mkhwanazi ZA, Nyambuya TM, Mfusi SA, Nkambule BB. Prognostic markers in patients with chronic lymphocytic leukaemia on targeted therapy, chemoimmunotherapy with anti-CD20 monoclonal antibody: a systematic review and meta-analysis of prognostic factors. *BMC cancer*. 2022;22(1):1218.
26. Kutsch N, Bahlo, J., Byrd, J. C., et al. The international prognostic index for patients with CLL (CLL-IPI): An international meta-analysis. Abstract #7002. Presented at the American Society of Clinical Oncology 2015 Annual Meeting, Chicago, Illinois, May 30, 2015. .
27. Hallek M, Wanders L, Ostwald M, Busch R, Senekowitsch R, Stern S, et al. Serum beta(2)-microglobulin and serum thymidine kinase are independent predictors of progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia and immunocytoma. *Leuk Lymphoma*. 1996;22(5-6):439-47.
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-naïve 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. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
 37. 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.
 38. 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.
 39. 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.
 40. Mansouri L, Cahill N, Gunnarsson R, Smedby KE, Tjonnsford 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.
 41. 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.
 42. 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.
 43. 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.
 44. 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.
 45. Agathangelidis A, Vardi A, Baliakas P, Stamatopoulos K. Stereotyped B-cell receptors in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(10):2252-61.
 46. 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.
 47. 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.

48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. Al-Sawaf O, Lilienweiss E, Bahlo J, Robrecht S, Fink AM, Patz M, et al. High efficacy of venetoclax plus obinutuzumab in patients with complex karyotype and chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2020;135(11):866-70.
53. 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.
54. 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.
55. Shanafelt TD, Wang XV, Hanson CA, Palletta 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.
56. 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-.
57. 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.
58. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10232):1278-91.

59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. Chatzikonstantinou T, Scarfò L, Karakatsoulis G, Minga E, Chamou D, Iacoboni G, et al. Other malignancies in the history of CLL: an international multicenter study conducted by ERIC, the European Research Initiative on CLL, in HARMONY. *EClinicalMedicine*. 2023;65:102307.
66. Thompson PA, Bazinet A, Wierda WG, Tam CS, O'Brien SM, Saha S, et al. Sustained remissions in CLL after frontline FCR treatment with very-long-term follow-up. *Blood*. 2023;142(21):1784-8.
67. Eichhorst B. Frontline venetoclax-combinations in chronic lymphocytic leukemia. *NEJM* in press 2023.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. Jain N, Croner LJ, Allan JN, Siddiqi T, Tedeschi A, Badoux XC, et al. Absence of BTK, BCL2, and PLCG2 Mutations in Chronic

- Lymphocytic Leukemia Relapsing after First-Line Treatment with Fixed-Duration Ibrutinib plus Venetoclax. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2024;30(3):498-505.
72. Woyach JA, Smucker K, Smith LL, Lozanski A, Zhong Y, Ruppert AS, et al. Prolonged lymphocytosis during ibrutinib therapy is associated with distinct molecular characteristics and does not indicate a suboptimal response to therapy. *Blood*. 2014;123(12):1810-7.
 73. 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.
 74. 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.
 75. Bhat SA, Gambriel 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.
 76. 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.
 77. 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.
 78. 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.
 79. 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.
 80. 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.
 81. Awan FT, Addison D, Alfrah 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.
 82. Christensen BW, Zaha VG, Awan FT. Cardiotoxicity of BTK inhibitors: ibrutinib and beyond. *Expert Rev Hematol*. 2022;15(4):321-31.
 83. 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.
 84. Forconi F, Moss P. Perturbation of the normal immune system in patients with CLL. *Blood*. 2015;126(5):573-81.

85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. von Hundelshausen P, Siess W. Bleeding by Bruton Tyrosine Kinase-Inhibitors: Dependency on Drug Type and Disease. *Cancers (Basel)*. 2021;13(5).
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. Woyach JA, Johnson AJ. Targeted therapies in CLL: mechanisms of resistance and strategies for management. *Blood*. 2015;126(4):471-7.
98. 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.

99. Deeks ED. Venetoclax: First Global Approval. *Drugs*. 2016;76(9):979-87.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. Ng JY, Joshi M, Choi P. Frequency and outcomes of obinutuzumab-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2023;203(4):668-72.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. Tesfa D, Palmblad J. Late-onset neutropenia following rituximab therapy: incidence, clinical features and possible mechanisms. *Expert Rev Hematol*. 2011;4(6):619-25.
109. 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.
110. 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.

111. Hus I, Pula B, Robak T. PI3K Inhibitors for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Current Status and Future Perspectives. *Cancers (Basel)*. 2022;14(6).
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. 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.
120. 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.
121. 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.
122. 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.

123. 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.
124. 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.
125. 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.
126. Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Simkovic M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2020;38(25):2849-61.
127. 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.
128. 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.
129. 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.
130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. 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 (Venc)-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.
134. 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.
135. 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.
 136. 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.
 137. 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.
 138. 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.
 139. 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.
 140. Gribben JG. How and when I do allogeneic transplant in CLL. *Blood*. 2018;132(1):31-9.
 141. 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.
 142. 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.
 143. 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.
 144. Jain N, O'Brien S. Targeted therapies for CLL: Practical issues with the changing treatment paradigm. *Blood reviews*. 2015.
 145. Dreger P, Brand R, Milligan D, Corradini P, Finke J, Lambertenghi Delilieri 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.
 146. Fallon MJ, Heck JN. Fatal Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis induced by allopurinol-rituximab-bendamustine therapy. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*. 2015;21(5):388-92.

147. 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.
148. 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.
149. 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/>.
150. 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.
151. 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.
152. 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.
153. 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.
154. 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.
155. 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.
156. 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.
157. 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.
158. 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. *American journal of hematology*. 2024;99(4):745-50.

159. 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.
160. 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.
161. Folkhälsomyndigheten. Rekommendationer om pneumokockvaccination till riskgrupper 2019 [updated 25 november, 2022 Cited 2023-03-09]. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publikationer-och-material/publikationsarkiv/r/rekommendationer-om-pneumokockvaccination-/>.
162. Folkhälsomyndigheten. Information om covid-19-vaccin till personer med nedsatt immunförsvar [updated Uppdaterad 2023-03-01 Cited 2023-03-09]. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/utbrott/aktuella-utbrott/covid-19/vaccination-mot-covid-19/om-vaccinerna-mot-covid-19/covid-19-vaccination-for-personer-med-nedsatt-immunforsvar/>.
163. Folkhälsomyndigheten. Rekommendationer om influensavaccination till riskgrupper – Sjunde revideringen, augusti 2022 Stockholm 2022 [Cited 2023-03-09]. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/r/rekommendationer-om-influensavaccination-till-riskgrupper/>.
164. 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.
165. 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.
166. 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.
167. 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.
168. 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.
169. 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.
170. Herishanu Y, Rahav G, Levi S, Braester A, Itchaki G, Bairey O, et al. Efficacy of a third BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine dose in patients with CLL who failed standard 2-dose vaccination. *Blood*. 2022;139(5):678-85.
 171. 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.
 172. Nationellt vårdprogram Covid 19: Infektion.net; 2022 [Cited 2023-03-09]. Available from: <https://infektion.net/nationellt-vardprogram-covid19/#>.
 173. Dagnev 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.
 174. 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/9ec480eb08cf4d76acf946991d399285/vagledning-vaccination-baltros-vuxna-okad-risk.pdf>.
 175. Morrison VA. Infectious complications of chronic lymphocytic leukaemia: pathogenesis, spectrum of infection, preventive approaches. *Best practice & research Clinical haematology*. 2010;23(1):145-53.
 176. 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.
 177. 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.
 178. 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.
 179. Grywalska E, Zaborek M, Łyczba J, Hryniewicz R, Bębnowska D, Becht R, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia-Induced Humoral Immunosuppression: A Systematic Review. *Cells*. 2020;9(11).
 180. 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.

181. Hodgson K, Ferrer G, Montserrat E, Moreno C. Chronic lymphocytic leukemia and autoimmunity: a systematic review. *Haematologica*. 2011;96(5):752-61.
182. 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.
183. Myint H, Copplestone JA, Orchard J, Craig V, Curtis D, Prentice AG, et al. Fludarabine-related autoimmune haemolytic anaemia in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 1995;91(2):341-4.
184. Borthakur G, O'Brien S, Wierda WG, Thomas DA, Cortes JE, Giles FJ, et al. Immune anaemias in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab--incidence and predictors. *Br J Haematol*. 2007;136(6):800-5.
185. 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).
186. Vitale C, Salvetti C, Griggio V, Porrizzo M, Schiattone L, Zamprogna G, et al. Pre-existing and treatment-emergent autoimmune cytopenias in patients with CLL treated with targeted drugs. *Blood*. 2021.
187. Rossignol J, Michallet AS, Oberic L, Picard M, Garon A, Willekens C, et al. Rituximab-cyclophosphamide-dexamethasone combination in the management of autoimmune cytopenias associated with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2011;25(3):473-8.
188. 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.
189. Quinquenel A, Godet S, Dartigeas C, Ysebaert L, Dupuis J, Ohanian H, et al. Ibrutinib and idelalisib in the management of CLL-associated autoimmune cytopenias: a study from the FILO group. *American journal of hematology*. 2019;94(7):E183-e5.
190. Quinquenel A, Willekens C, Dupuis J, Royer B, Ysebaert L, De Guibert S, et al. Bendamustine and rituximab combination in the management of chronic lymphocytic leukemia-associated autoimmune hemolytic anemia: a multicentric retrospective study of the French CLL intergroup (GCFLLC/MW and GOELAMS). *American journal of hematology*. 2015;90(3):204-7.
191. 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.
192. 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.
193. 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.

194. 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.
195. 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-.
196. Bajwa A, Habib A, Kittai AS. Treatment of Richter's Transformation with Novel Therapies. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2024.
197. Al-Sawaf O, Ligtoet 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.
198. 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.
199. 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.
200. 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.
201. 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.
202. 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.
203. 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.
204. 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.

205. 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.
206. 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.
207. 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.
208. 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.
209. 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.
210. 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.
211. 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.
212. 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.
213. Else M, Cocks K, Crofts S, Wade R, Richards SM, Catovsky D, et al. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: 5-year results from the multicenter randomized LRF CLL4 trial. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(7):1289-98.
214. 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.
215. 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/>.
216. 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.

217. 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.
218. 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).
219. 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.
220. 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.
221. 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.
222. 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-varldprogram-fran-hematologisektionen/>.
223. Peterson C. Naturläkemedel - egenvård på egen risk! Fara för okända biverkningar och interaktioner med "vanliga" läkemedel. . *Läkartidningen*. 2005;44:3201-2.
224. 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-varld/>.
225. 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-varld/>.

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 Vårdprogramgruppen medlemmar

Ordförande

Magdalena Kättström, överläkare, sektionen för hematologi, VO medicin, Universitetssjukhuset Örebro

Region Norr

Angeliki Vourtsi, specialistläkare, Hematologisk sektion, Cancercentrum, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Region Uppsala Örebro

Mattias Mattsson, överläkare, Hematologen, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Region Stockholm Gotland

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

Region Sydöst

Anna Bergendahl Sandstedt, överläkare, Hematologen, Universitetssjukhuset i Linköping

Region Väst

Sara Lundgren, överläkare, Hallands sjukhus Varberg

Region Syd

Daniel Roth, specialistläkare, VO Hematologi, onkologi och strålningsfysik, Skånes universitetssjukhus, Lund

**Omvårdnadsrepresentanter**

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

Annika Backström, specialistsjuksköterska, Hematologen, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Patologrepresentant

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

Patientföreträdare

Lise-lott Eriksson, Blodcancerforum

Lennart Ivarsson, Blodcancerforum

25.3 Adjungerade författare

Oscar Lindblad, biträdande överläkare, VO Hematologi, onkologi och strålningsfysik, Skånes universitetssjukhus, Lund

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

25.4 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen

Följande personer har medverkat till tidigare versioner av vårdprogrammet:

Jenny Bjellvi

Seija Brundin

Maria Strandberg

Birgitta Lauri

Kourosh Lotfi

Hallgerdur Kristjansdottir

Jenny Klintman

Per-Ola Andersson

Gustaf Jansson

Jeanette Winterling

Anders Österborg

Claes Karlsson

Karin Karlsson

25.5 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.

25.6 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.

- Biobanksrådet
- CanInca
- Dietisternas Riksförbund, sektionen Dietister inom onkologi
- Fysioterapeuternas yrkessektion Palliativ och Onkologisk Rehabilitering
- NAC (Nationell arbetsgrupp för cancerläkemedel)
- NAG Cancergenomik och molekylär patologi
- NAG Cancerprevention
- Nationella primärvårdsrådet
- PNR RCC Väst



- Regionhälsan
- Region Gävleborg
- Region Halland
- Region Kronoberg
- Region Skåne
- Region Stockholm
- Region Uppsala
- Region Värmland
- Region Västmanland
- Region Västra Götalandsregionen
- Region Örebro län
- Norra sjukvårdsregionen (Region Jämtland Härjedalen, Region Norrbotten, Region Västerbotten, Region Västernorrland) via RPO Cancer
- Sydöstra sjukvårdsregionen (Region Jönköpings län, Region Kalmar län, Region Östergötland)
- RPO BU (Regionalt programområde barns och ungdomars hälsa) i Region Stockholm
- RPO Medicinsk diagnostik
- Svensk Förening för hematologi
- Svensk sjuksköterskeförening och Sjuksköterskor i cancervård
- Sveriges Arbetsterapeuter
- Vårdprogramgruppen Cancerrehabilitering

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.

BILAGA 1

Bedömning av allmäntillståndet (funktionsstatus)

WHO ECOG	
Asymtomatisk – klarar normal aktivitet utan restriktioner	0
Klarar inte fysiskt ansträngande arbete. Helt uppegående.	1
Klarar egenvård, men inte arbete. Uppegående mer än halva dagen.	2
Klarar delvis egenvård. Säng- eller rullstolsbunden mer än halva dagen.	3
Klarar inte egenvård. Helt säng- eller rullstolsbunden.	4
Död	5



BILAGA 2

Information till dig som har fått diagnosen kronisk lymfatisk leukemi

Varje år diagnostiseras cirka 600 personer i Sverige med kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Orsaken till sjukdomen är okänd och KLL ses inte som en ärftlig sjukdom. Det kan förekomma familjär anhopning och genetisk orsak kan spela en roll i sjukdomen.

De flesta med KLL 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 förstörade lymfkörtlar.

De flesta behöver ingen behandling i början

KLL kan utvecklas på många olika sätt, men de flesta – cirka 85–90 procent – behöver ingen behandling när diagnosen ställs eftersom sjukdomen inte ger några besvärande symtom, eller att undersökningar och blodprover inte visar något allvarligt. Det gör heller ingen nytta att sätta in behandling för tidigt, enligt flera stora vetenskapliga studier. I stället ska sjukdomen följas upp med regelbundna provtagningar och läkarbesök.

Med tiden behöver de flesta någon behandling, cirka 60–65 procent av alla med KLL. Medianålder när behandlingen startar är cirka 75 år.

Kontakta den klinik som sköter dina kontroller om du inte får någon behandling men upplever något eller några av följande besvär:

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

Immunförsvaret kan bli sämre

Sjukdomen i sig kan göra att man lättare får infektioner. Detta skiljer sig åt från person till person, och du kan fråga din läkare eller kontaktsjuksköterska hur mottaglig för infektioner just du är.

Om ditt immunförsvar är nedsatt bör du försöka att minska infektionsrisken genom att vara noga med handhygien, framför allt i samband med måltider och efter toalettbesök. Undvik också att umgås med personer som är förkylda eller har någon annan infektion.

Om du smittats av covid-19 bör du så tidigt som möjligt kontakta din läkare eller kontaktsjuksköterska eftersom det kan bli aktuellt att sätta in medicinering som bromsar infektionen.

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

Ta hand om dig själv

Vi rekommenderar att du tar vaccinationer mot säsongsinfluensa, lunginflammation, covid-19 och bältros. Dina närstående ska helst också vaccinera sig mot säsongsinfluensa och covid-19.

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



BILAGA 3

Information till dig som behandlas för kronisk lymfatisk leukemi

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är en sjukdom som kan utvecklas på många olika sätt, och behandlas olika beroende på patientens riskfaktorer och allmäntillstånd. Man gör alltid en noggrann undersökning för att bedöma vilken typ av behandling som passar bäst för individen, så prata med din läkare om vilka alternativ som är aktuella för just dig.

I vissa fall passar det med så kallade målriktade behandlingar som ges i tablettform, ibland i kombination med så kallade CD20-antikroppar. I andra fall väljer man cytostatikabehandling ("cellgifter") tillsammans med CD20-antikroppar.

Det kan också finnas möjlighet att ingå i en klinisk studie för att ta fram nya läkemedel och behandlingsmetoder. Om du är intresserad av detta, fråga din behandlande läkare om det finns några pågående studier som kan passa dig och din sjukdomsbild.

Har du andra funderingar om behandlingar eller din sjukdom kan du alltid kontakta din läkare eller kontaktsjuksköterska.

Målriktad behandling

Det finns flera sorters målriktade behandlingar med olika verkningsmekanismer. De mediciner som används i dag är så kallade B-cellsreceptorhämmare: ibrutinib (Imbruvica), akalabrutinib (Calquence), zanubrutinib (Brukinsa) och idelalisib (Zydelig). En annan typ av målriktad behandling är BCL2-hämmaren venetoklax (Venclyxto). Dessa läkemedel ges i tablettform, antingen som kontinuerlig behandling eller under en begränsad tidsperiod. De kan ges ensamt eller i kombination med antikroppsbehandling.

Behandling med ibrutinib, akalabrutinib eller zanubrutinib 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 så kallat förmaksflimmer. Om du får snabb och/eller oregelbunden hjärtrytm ska du diskutera det med din behandlande läkare. Dessa preparat påverkar också 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 måste du informera vården om att du behandlas med ibrutinib, akalabrutinib eller zanubrutinib.

Den vanligaste biverkningen av BCL2-hämmare är sänkt nivå av vita blodkroppar vilket kan öka infektionskänsligheten, vilket din behandlande läkare följer och åtgärdar om det behövs.

Cytostatikabehandling

Cytostatika påverkar benmärgens funktion. Detta kan leda till att kroppen producerar färre röda blodkroppar, vita blodkroppar och blodplättar. Du kan då bli tröttare än vanligt, bli mer infektionskänslig och lättare få blåmärken eller andra typer av blödningar. Om du får svåra besvär kan det bli aktuellt med en transfusion av koncentrat av röda blodkroppar och/eller blodplättar.

Biverkningar

Försämrat immunförsvar

Både KLL-sjukdomen och behandlingen kan försämra kroppens immunförsvar, men det är individuellt hur mottaglig man är för infektioner och det kan också variera över tid. Prata med din behandlande läkare och sjuksköterska om vad som gäller för just dig.

För att minska risken att få infektioner bör du vara noga med handhygien, framför allt i samband med måltider och efter toalettbesök. Du bör också hålla en god munhygien genom att använda en mjuk tandborste med mild tandkräm och försiktigt rengöra mellan tänderna varje dag. Umgås inte med personer som är förkylda eller har någon annan pågående infektion, och undvik om möjligt större folksamlingar när du är som mest mottaglig för infektioner. Det kan även vara så att du bör undvika vissa livsmedel under en tid, exempelvis opastöriserade mjölkprodukter.



Om du smittats av covid-19 bör du så tidigt som möjligt kontakta din läkare eller kontaktsjuksköterska eftersom det kan bli aktuellt att sätta in medicinering som bromsar infektionen. Detta är extra viktigt om du får behandling för din KLL.

Illamående

Cytostatikabehandling vid KLL ger vanligtvis inte håravfall, men det finns andra biverkningar utöver påverkan på benmärgsfunktionen. Illamående är en vanlig biverkning, så många får läkemedel för att förebygga detta i samband med behandlingen. Den förebyggande effekten blir bäst om du tar dina läkemedel enligt anvisningarna, och det är svårare att behandla ett illamående som redan har uppstått.

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 du ändå upplever att du mår illa, har svårt att ta tabletter, eller inte får i dig tillräckligt med mat och dryck.

Ibland kan behandlingen även ge biverkningar i form av diarré eller förstoppning som kan påverka livskvaliteten. Kontakta din kontaktsjuksköterska eller läkare om du får diarré eller förstoppning eftersom det kan bli aktuellt att behandla med tarmreglerande läkemedel och i vissa fall göra kompletterande utredningar.

Andra biverkningar

Kontakta omedelbart din läkare eller kontaktsjuksköterska om du under eller direkt efter en behandling får feber över 38,0 °C, hosta, andfåddhet, blödningar, blåsor i huden (bältros) eller andra nya sjukdomssymtom. Detta 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.

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 ha ett normalt liv under en pågående behandling, men många upplever att de blir tröttare än vanligt – på grund av sjukdomen och som en biverkan av behandlingen. Det kan då underlätta om du har möjlighet att välja

bort sådant som du inte orkar med eller inte måste göra. Försök att få tillräckligt med återhämtning, och prova att ta en extra tupplur på dagen om du känner dig trött.

Samtidigt är det 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.

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 ringa den nationella Sluta röka-linjen 020–84 00 00.

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

Vaccination

Du bör vaccinera dig mot säsongsinfluensa, lunginflammation, covid-19 och bältros. Dina närstående ska helst vaccinera sig mot säsongsinfluensa och covid-19. Fråga din läkare om råd om du känner dig tveksam.



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.

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 1. 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 nyttillkommen knuta > 1,5 cm
Lever/mjälte	Ej palpabla	> 50 % minskning	> 50 % ökning eller nyttillkommen förstoring om tidigare ej palpabel
Hb	> 110 g/L	> 110 g/L eller 50 % ökning	≥ 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	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.

*Ej analys med flödescytometri

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.

BILAGA 5

Svenska KLL-gruppens nationella biobank för behandlingskrävande patienter

Biobanken kommer att återstarta inklusion 2024 under september/oktober månad.

Den svenska KLL-biobanken startade 2014 och skapar förutsättningar för att identifiera nya prognostiska och prediktiva markörer samt framtida terapeutiska angreppspunkter. Därför krävs även en koppling till kvalitetsregistret, INCA.

Aktuell patientgrupp är tidigare obehandlade KLL-patienter som ska behandlas inom eller utanför studier. På varje enhet behöver rutiner skapas för att fånga upp patienter aktuella för inklusion. De nyare perorala behandlingarna utgör en extra utmaning, då många patienter kan starta behandlingen i hemmet kort efter läkarbesöket.

Prover till biobanken tas vid två tidpunkter:

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

OBS! Det är lätt att missa prov två. Lokala bevakningsrutiner behövs för att säkerställa komplett provtagning.

De prover som ska tas är blodprover, salivprov och benmärgsprov. Observera att benmarg endast ska skickas in till biobanken om provtagningen är kliniskt motiverad.



Provtagningsanvisningar, patientinformation, remiss, öppettider för Karolinska Institutets biobank och material för skickande av prover finns i färdiggjorda provtagningsset. I dessa finns också samtliga blodprovsrör, benmärgsrör och salivrör som behövs. Proverna skickas med direktbud, instruktion för beställning skickas ut till varje berörd enhet. Observera att patienten lämnar sitt samtycke genom att underteckna själva remissen.

BILAGA 6

Definition av tumörlyssyndrom enligt Cairo-Bishop

Kriterier för laboriemässigt 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

Laboriemässigt 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.



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