

# Richtlijnen Diagnostiek en Behandeling Chronische Lymfatische Leukemie/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) en Hairy Cell Leukemie (HCL)

6 januari 2015

Namens de HOVON CLL werkgroep

---

<i>Chronische Lymfatische Leukemie / Small Lymphocytic Lymphoma</i> .....	1
Diagnostiek.....	1
Behandeling van CLL/SLL.....	3
Richtlijnen voor de behandeling van CLL/SLL .....	5
Overwegingen waarop de richtlijnen voor CLL behandeling zijn gebaseerd.....	10
<i>Hairy Cell Leukemie</i> .....	13
Diagnostiek.....	13
Behandeling van HCL .....	13
<i>Referenties</i> .....	14
<i>Verantwoording</i> .....	16
<i>Samenstelling werkgroep</i> .....	17

---

## Chronische Lymfatische Leukemie / Small Lymphocytic Lymphoma

### Diagnostiek

De richtlijnen voor de CLL diagnostiek zijn gebaseerd op een samenvatting van de richtlijnen van de IWCLL uit 2008 (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia)<sup>1</sup>

#### Vereisten voor diagnose CLL/SLL

- Morfologie passend (monotoon beeld van kleine lymfocyten en/of in perifeer bloed Gumprechtse schollen)
- Immunofenotypering: Minimaal: CD19 (positief), CD20 (doorgaans zwakke expressie), CD5 (positief), CD23 (positief), smlg (zwakke expressie/monoclonaal). Additionele markers behulpzaam bij de diagnose: CD200 (positief), CD43 (positief), CD79b (zwak tot negatief) en FMC7 (negatief)
- $>5 \times 10^9/l$  circulerende monoklonale B cellen (voor CLL, niet voor SLL)

**NB:** voor de diagnose is beenmergonderzoek NIET vereist. Morfologie en immunofenotypering van het perifere bloed volstaan.

Tabel 1 geeft de minimaal vereiste onderzoeken voor diagnose, start behandeling en evaluatie van de behandeling. Er wordt duidelijk onderscheid gemaakt tussen de dagelijkse praktijk en klinische studies.

**Tabel 1**

Diagnostische Test	Dagelijkse praktijk	Klinische studie
<b>Diagnose CLL</b>		
Hb, trombo's, leuko's+diff	altijd	altijd
Immunofenotypering lymfo's PB	altijd	altijd
Anamnese (ook familie anamnese!), lichamelijk onderzoek, Performance status	altijd	altijd
Beenmergaspiraat en biopt	Wenselijk bij anemie en trombocytopenie	wenselijk
Serumchemie (incl. haptoglobine), Immuunglobulines, directe anti-globuline test	altijd	altijd
X-thorax	altijd	altijd
Onderzoek naar actieve infecties	altijd	altijd
Cytogenetica (FISH) in PB (del17p;del11q; trisomie 12, del13q)	altijd voor start behandeling indien klinische consequentie van bijvoorbeeld 17p deletie	altijd
IgVH mutatiestatus	optioneel	altijd
Zap70, CD38,	nee (waarde als surrogaatmarker voor mutatiestatus twijfelachtig)	indien vereist
CT-scan hals, thorax, abdomen	nee	wenselijk. Altijd, indien CR beoogde eindpunt is
MRI, PET scan	nee	nee
Echo abdomen	mogelijk	nee
Serologie hepatitis B en C	Ja, indien monoclonale antistof wordt gegeven	altijd
<b>Evaluatie behandeling</b>		
Anamnese, ALO	altijd	altijd
Hb, trombo's, leuko's+diff	altijd	altijd
Immunofenotypering lymfocyten perifere bloed	mogelijk indien klinische en hematologische respons een CR suggereren	indien klinische en hematologische respons een CR suggereren
Beenmergaspiraat en biopt	bij cytopenie e.c.i	bij (suggestie van) CR of cytopenie e.c.i
Bepaling MRD	nee	afhankelijk van therapie

(minimal residual disease)		goede voorspeller van en surrogaat eindpunt voor remissie duur
CT-scan hals, thorax, abdomen	nee	indien eerder afwijkend, en indien volgens studie vereist (dan beoordelen volgens Cheson criteria)
Echo abdomen	mogelijk, indien eerder afwijkend	nee

**Tabel 2**

#### Klinische stadia CLL

Rai <sup>2</sup>		Binet <sup>3</sup>	
0	lymfocytose	A	≤ 2 stations
I	lymfadenopathie	B	≥ 3 stations
II	spleno- en /of hepatomegalie		
III	anemie <6.9 mmol/l *	C	anemie <6.2 mmol/l * / trombocytopenie <100x10 <sup>9</sup> /l
IV	trombocytopenie <100x10 <sup>9</sup> /l *		

\* indien anemie en trombocytopenie niet veroorzaakt door autoantistoffen!

## Behandeling van CLL/SLL

### Indicaties voor starten behandeling CLL

Tabel 3 geeft de indicaties voor behandeling in de dagelijkse praktijk. De situatie voor klinische studies is uiteraard anders, en hangt af van de vraagstelling en de inclusiecriteria van de studies.

**Tabel 3**

	Dagelijkse praktijk	Klinische studie
Behandeling Rai 0/ Binet A	nee	Afhankelijk van onderzoek vraag *
Behandeling Rai I/II of Binet B	Mogelijk (indien actieve ziekte; zie tabel 4)	Afhankelijk van onderzoek vraag *
Behandeling Rai III/IV of Binet C	Ja, onafhankelijk van progressie	ja
Behandeling indien <b>geen</b> progressie of actieve ziekte	nee	Afhankelijk van onderzoek vraag
Behandeling indien <b>wel</b> progressie of actieve ziekte	ja	ja

\* Bij verreweg de meeste studies is een behandelindicatie vereist! (zie tabel 4)

**Tabel 4**

**IWCLL/NCI criteria voor actieve CLL**

Minstens 1 van de volgende criteria dient aanwezig te zijn:

1.	Minstens 1 van de volgende ziektegerelateerde symptomen: a. Gewichtsverlies $\geq 10\%$ in voorafgaande 6 maanden b. Extreme vermoeidheid ( WHO performance status $\geq 2$ ) c. Koorts $\geq 38.6$ °C gedurende $\geq 2$ weken, in afwezigheid van infecties d. Nachtzweeten zonder infecties
2.	Toenemend beenmergfalen, zich uitend in ontwikkeling van of verergering van anemie en/of trombocytopenie
3.	Auto-immuun anemie en/of trombocytopenie die slecht reageert op behandeling met steroïden
4.	Massale (> 6 cm onder linker ribbenboog) of progressieve splenomegalie
5.	Massale klieren of pakketten (> 10 cm in grootste diameter) of progressieve lymfadenopathie
6.	Progressieve lymfocytose met een stijging > 50% binnen 2 maanden, of een geanticipeerde verdubbelingstijd van minder dan 6 maanden

Forse hypogammaglobulinemie, het ontstaan van een M-proteïne of een hoog leukocytengetal, in **afwezigheid** van een van de bovengenoemde criteria is niet voldoende voor het starten van behandeling.

**Keuze van de behandeling**

Dit is een veld dat de laatste jaren sterk in beweging is. Hierdoor is de halfwaardetijd van de richtlijnen beperkt.

Belangrijke aspecten bij het maken van een keuze zijn:

- Leeftijd van de patiënt
- Performance status/ co-morbiditeit, waarvoor binnen de Duitse CLL studies de CIRS score wordt gehanteerd (<http://farmacologiaclinica.info/scales/CIRS-G/>)<sup>4</sup>. Patiënten met een CIRS score  $\leq 6$  worden als fit beschouwd
- Risicoprofiel (indien bekend)
- Respons (duur) op eerdere therapie
- Toxiciteit eerdere therapie
- Belang dat door patiënt/behandelaar wordt gehecht aan een verbeterde progressievrije overleving (PFS)

Op grond van bovenstaande worden de volgende patiënten categorieën onderscheiden:

**Tabel 5**

Fit	Patiënten zonder co-morbiditeit ( doorgaans jonger dan 65-70)
Minder fit	Patiënten met enige comorbiditeit; WHO 0-2
Niet fit	Patiënten met ernstige comorbiditeit; WHO 3-4

Response bepaling, zeker in studies, verloopt volgens vaststaande regels zoals in tabel 6 vermeld.

**Tabel 6**

	Parameter	CR	PR	PD
	Response definitie:	Alle criteria nodig	Ten minste 2 criteria van 1,2,3 plus 1 criterium van 5a-c (minimale duur van 2 maanden)	Ten minste 1 criterium
1	Bloed lymfocyten	< 4.0 10 <sup>9</sup> /l	≥ 50% afname vanaf start	≥ 50% toename vanaf start (≥ 5.0x10 <sup>9</sup> /cellen)
2	Lymfadenopathie	Afwezig (geen > 1.5cm)	≥ 50% afname vanaf start, Geen toename of nieuwe laesies	≥ 50% toename of nieuw (>1.5cm)
3	Hepato/spleno megalie	Afwezig	≥ 50% afname vanaf start	≥ 50% toename of nieuw (>1.5cm)
4	B-symptomen	Afwezig	n/a	n/a
5a	Neutrofielen	>1.5x10 <sup>9</sup> /l	> 1.5x10 <sup>9</sup> /l	n/a
5b	Trombocyten gehalte	> 100x10 <sup>9</sup> /l	> 100x10 <sup>9</sup> /l or ≥ 50% toename vanaf start	≥ 50% afname vanaf start of tot <100x10 <sup>9</sup> /l secundair aan CLL
5c	Hemoglobine	> 6.8 mmol/l	>6.8 μmol/l of toename ≥ 50% na start	Afname van >1.3 μmol/l vanaf start of tot < 6.2 μmol/l secundair aan CLL
6	beenmerg	Normocellulair, geen B-lymfoide nodi, < 30% lymfocyten	n/a	n/a
7	Overig	n/a	n/a	CLL- transformatie

## Richtlijnen voor de behandeling van CLL/SLL

Op basis van de (onder aan dit document) vermelde overwegingen heeft de CLL werkgroep de volgende richtlijnen geformuleerd.

De werkgroep is van mening dat alle genoemde geregistreerde medicamenten in echelon A t/m D ziekenhuizen gegeven kunnen worden.

### Eerstelijns behandeling CLL

#### ALGEMEEN

- Screening op hepatitis B en C dient plaats te vinden wanneer behandeling met monoklonale CD20 antistoffen gestart gaat worden.

- Cytopenie door BM infiltratie is niet a priori een reden om geen/minder chemotherapie te geven.

## STUDIES

### ***Fitte CLL patiënten***

#### HOVON 121

Gerandomiseerde dubbel-blinde fase III studie naar de waarde van lenalidomide onderhoud na 1<sup>e</sup> lijns behandeling met fludarabine-bevattende combinatie (immuno)chemotherapie bij patiënten met high risk CLL, gedefinieerd op basis van MRD na minimaal 4 kuren (in combinatie met cytogenetica en IGHV-mutatie status)

### ***Minder fitte CLL patiënten***

#### HOVON 109

Fase I/II studie naar de waarde van toevoegen van lenalidomide aan chloorambucil en rituximab.

Inclusie; patiënten  $\geq 65$  jaar of  $< 65$  jaar maar niet geschikt voor fludarabine (bevattende) therapie

### ***Niet fitte CLL patiënten***

- Geen studie open

## BUITEN STUDIE

Alle genoemde medicamenten kunnen in echelon A t/m D ziekenhuizen gegeven worden.

### ***Fitte CLL patiënten***

Doel: Langdurige PFS, verbeterde OS

- FCR (Fludarabine, Cyclofosfamide, Rituximab, streef 6 cycli\*)
  - Fludarabine:  $40\text{mg}/\text{m}^2$  per os, dag 1-3
  - Cyclofosfamide:  $250\text{ mg}/\text{m}^2$  per os dag 1-3
  - Rituximab: eerste infusie  $375\text{ mg}/\text{m}^2$ , daarna  $500\text{ mg}/\text{m}^2$

Gemiddelde responsduur (afhankelijk van mutatiestatus en cytogenetica): bijna 5 jaar.

In de CLL 10 studie<sup>6</sup> (verricht in fitte CLL patiënten) bleek Bendamustine in combinatie met rituximab bij patiënten ouder dan 65jaar even effectief als FCR. Onder de 65 jaar was de PFS met FCR beter, ten koste van meer toxiciteit.

Bendamustine is niet geregistreerd voor eerstelijns behandeling van fitte “fludarabine geschikte” patiënten en wordt dus niet vergoed!

### ***Minder fitte CLL patiënten***

Doel: Klachtenvermindering met verbeterde PFS

- Chloorambucil gecombineerd met een monoklonale CD20 antistof

Er is geen internationaal aanvaarde standaard dosering chloorambucil. Het meest gebruikt de laatste jaren (vooral in de studies): 10 mg/m<sup>2</sup> dag 1-7, à 4 weken, tot maximum respons, of 12 x.

Alternatieve schema's: 10 mg/m<sup>2</sup> dag 1-14 a 4 weken; 0,1– 0,15 mg/kg/d continu; 0,4 mg/kg elke 2 weken, zn dosis verhogen met 0,1 mg/kg; 20mg dd, 5 dagen, 1x/4weken. In principe niet langer dan 1 jaar continu of 12 cycli behandelen.

Op grond van beschikbare literatuur lijken zowel obinutuzumab als ofatumumab in de daarvoor aanbevolen dosering superior aan de standaard dosering rituximab, indien gecombineerd met chloorambucil (responsduur ruim 2 jaar versus ongeveer 16 maanden).

Beide middelen zijn recent in Nederland geregistreerd voor eerstelijnsbehandeling van “niet voor fludarabine geschikte” patienten, in combinatie met chloorambucil. Het vergoedingsdossier (add-on) wordt binnenkort afgerond.

De werkgroep is van mening dat deze antistoffen in echelon A t/m D ziekenhuizen voorgeschreven kunnen worden.

- Bendamustine- Rituximab, streef 6 cycli.  
Bendamustine 90mg/m<sup>2</sup> dagn 1-2; Rituximab: eerste infusie 375 mg/m<sup>2</sup>, daarna 500 mg/m<sup>2</sup>

Gemiddelde responsduur 3,75 jaar

Op dit moment is Bendamustine geregistreerd (en wordt het vergoed) voor eerstelijnsbehandeling van patiënten die geen Fludarabine (bevattende) schema's kunnen verdragen.

De werkgroep is van mening dat dit chemotherapeuticum (evenals de eerder genoemde chemotherapeutica) in echelon A t/m D ziekenhuizen voorgeschreven kunnen worden.

### ***Niet fitte CLL patiënten***

Doel: Symptoombehandeling

- Chloorambucil met of zonder een monoklonale CD20 antistof (verschillende dosering schema's in omloop, geen duidelijke superioriteit).

Gemiddelde responsduur monotherapie chloorambucil: 1 jaar.

## **Behandeling recidief/refractaire CLL**

### **ALGEMEEN**

- Keuze van therapie hangt sterk af van cytogenetische afwijkingen, met name deletie 17p (frequentie van verworven deletie is aanzienlijk hoger bij opeenvolgende recidieven). FISH onderzoek is noodzakelijk indien klinische consequentie.
- Indien eerdere behandeling met immunochemotherapie en geen del17p: dezelfde dan wel tweedelijns chemotherapie met toevoeging monoklonale CD20 antistof.
- Screening op hepatitis B en C dient plaats te vinden wanneer behandeling met monoklonale CD20 antistoffen gestart gaat worden.

- Cytopenie door beenmerg infiltratie is niet a priori een reden om geen/minder chemotherapie te geven.

## STUDIES

### *Fitte CLL patiënten*

- Fase III MURANO Study (HOVON associated Genentech gesponsorde studie): ABT-199 gecombineerd met rituximab vergeleken met bendamustine gecombineerd met rituximab  
Inclusie: Recidief (2<sup>e</sup> - 4<sup>e</sup> lijn) / refractaire CLL
- Transplantatie studie; [HOVON 88](#) is gesloten. Nieuwe transplantatiestudie is in voorbereiding.
- [HOVON 101](#) (PROLONG); gesloten in juli 2014. Ofatumumab maintenance in relapsed CLL; a randomized phase III intergroup study.

### *Minder fitte/niet fitte CLL patiënten*

- Geen studie open

## BUITEN STUDIE

### *Fitte CLL patiënten*

- Indien refractair of recidief < 2 jaar na FCR, of recidief en del17p: overweeg reduced intensity allogene stamceltransplantatie (RIST), na re-inductie. Re-inductie mogelijkheden: R-DHAP (met SDD) volgens HOVON 88.  
Een alternatief voor reinductie is alemtuzumab, vooral bij non-bulky ziekte. Let bij alemtuzumab op het (vaak langdurig aanhoudende) sterk verhoogde risico op opportunistische infecties, in het bijzonder CMV.

Alemtuzumab is niet meer geregistreerd voor CLL, maar wel nog (kosteloos) verkrijgbaar tot tenminste 2017.

- Indien refractair of recidief < 2 jaar na FCR, of recidief en del17p EN NIET transplantabel: behandeling met kinase remmers (zie onder). Een alternatief is alemtuzumab (zie boven).
- Indien responsduur op immunochemotherapie in eerste lijn  $\geq$  2jaar en geen del17p: opnieuw geven eerdere therapie goed verdedigbaar.
- Bendamustine gecombineerd met een monoklonale CD20 antistof, streef 6 cycli.  
Bendamustine 90mg/m<sup>2</sup> dag 1-2; Rituximab: eerste infusie 375 mg/m<sup>2</sup>, daarna 500 mg/m<sup>2</sup>

Een Duitse fase 2 studie met de combinatie bendamustine en rituximab in recidief en refractaire CLL toonde een respons percentage van rond de 60% waarvan grootste deel PR. Dit resulteerde in een responsduur van ongeveer 14 maanden.



Op dit moment is dit geen geregistreerde indicatie voor Bendamustine en wordt dus niet vergoed!

### ***Minder fitte/niet fitte CLL patiënten***

- Indien responsduur op immunochemotherapie in eerdere lijn  $\geq 6$  maanden en geen del17p: opnieuw geven eerdere therapie goed verdedigbaar. In geval van kortere responsduur, zelfde chemotherapie-gebaseerde behandeling niet zinvol.
- Voor minder fitte patiënten kan hier ook voor bendamustine gecombineerd met rituximab worden gekozen (zie boven).
- Kinase remmers.
- Ofatumumab. Bij resistentie tegen fludarabine en alemtuzumab is ofatumumab te overwegen. Ofatumumab 2000 mg/week gedurende 8 weken, daarna 2000 mg/4 weken gedurende 4 maanden. Aanmelding via prof.dr. M.H.J. van Oers en/of dr. A.P. Kater (AMC).  
Gemiddelde responsduur: ongeveer 8 maanden.

### ***Kinase remmers***

Zeer recent zijn de kinase remmers gericht tegen BTK (ibrutinib) en PI3 kinase delta (idelalisib) geregistreerd. Ze worden vergoed als add-on.

- Ibrutinib (Imbruvica) is geregistreerd voor de behandeling van patiënten met CLL die ten minste één andere therapie hebben ondergaan of als eerste behandeling bij de aanwezigheid van 17p-deletie of TP53-mutatie bij patiënten waarbij chemo-immunotherapie ongeschikt is.
- Idelalisib (Zydelig) is geregistreerd in combinatie met rituximab voor de behandeling van volwassen patiënten met CLL die minstens één eerdere therapie hebben ondergaan, of als eerstelijnsbehandeling voor patiënten met CLL met 17p-deletie of TP53-mutatie in patiënten die niet in aanmerking komen voor chemo-immunotherapie.

Deze beide orale middelen, die in principe continu gebruikt worden tot recidief, geven als monotherapie initieel een (soms forse) lymfocytose die gepaard gaat met snelle afname van klier grootte. Deze middelen leiden tot een aanzienlijke PFS maar zijn niet curatief. In geval van moeizame respons bepaling met lichamelijk onderzoek, is een CT scan na 3 kuren te adviseren.

Gemiddelde responsduur: Nog onduidelijk, na 1,5 jaar meer dan de helft nog in remissie

Overweging: Naar de mening van de werkgroep is het op dit moment ongewenst om alle recidief/refractaire patiënten met kinase remmers te behandelen. Niet alleen vanwege de hoge kosten, maar ook omdat er eigenlijk nog niets bekend is over bijwerkingen bij langdurig gebruik en de mogelijkheid om patiënten die progressie hebben onder kinaseremmer nog succesvol te reïnduceren.

Advies: Kinase remmers alleen bij patiënten met behandelindicatie die tijdens of kort na optimale therapie (immunochemotherapie) een recidief/ progressie hebben.

(Met "kort" wordt het volgende bedoeld. Bij minder fitte patiënten: binnen 6 maanden na chloorambucil + een monoklonale CD20 antistof. Bij fitte patiënten: binnen 2 jaar na FCR (of BR) en niet in aanmerking komend voor transplantatie).

De werkgroep is van mening dat deze kinase remmers in echelon A t/m D ziekenhuizen voorgeschreven kunnen worden.

#### LOPENDE FASE 1/VROEGE FASE II STUDIES

Zie [www.hovon.nl/werkgroepen/studiewerkgroepen/llpc](http://www.hovon.nl/werkgroepen/studiewerkgroepen/llpc)

#### HOVON-ASSOCIATED OF INDUSTRIE STUDIES

<http://www.hovon.nl/werkgroepen/studiewerkgroepen/cli>

## Ondersteunende behandeling bij de behandeling van CLL

- Hoewel CLL patiënten duidelijk minder vaak beschermende antistoftiters bereiken na vaccinatie, valt vaccinatie met een pneumococcon polysaccharide vaccin en H. influenzae type b (Act-Hib) zeker te overwegen, liefst voor start eerstelijns behandeling, zeker indien deze een monoklonale CD20 antistof bevat.
- Bij AITP, AIHA; prednison 1mg/kg, afbouwen op geleide van respons.
- Bij sterk verlaagde IgG EN recidiverende luchtweginfecties die intraveneuze antibiotische therapie en/of ziekenhuisopname nodig maken; overweeg onderhouds antibiotica of start immunoglobuline 0,2-0,4 g/kg per 3-4 weken, afbouwen op geleide van kliniek.
- Bij fludarabine therapie Pneumocystis jiroveci pneumonia en Herpes profylaxe tot 6 maanden en bestraalde bloedproducten tot 1 jaar na laatste kuur.
- Bij alemtuzumab therapie, bestraalde bloedproducten, Pneumocystis jiroveci pneumonia en Herpes profylaxe tot 1 jaar na laatste gift. Monitoring CMV (wekelijks) en EBV (maandelijks) tot 6 maanden na laatste gift.

## Overwegingen waarop de richtlijnen voor CLL behandeling zijn gebaseerd

### 1STE LIJN:

Eind 2010 zijn de resultaten gepubliceerd van een grote gerandomiseerde Duitse studie, waarin FC werd vergeleken met FCR<sup>5</sup>. FCR bleek duidelijk superieur: 90% respons (waarvan 44% CR), een bijna 20 maanden langere responsduur en een verbeterde overleving (na 3 jaar: 87% versus 82%; HR 0.664, p=0.012)<sup>5</sup>. FCR is hiermee de eerste behandeling die niet alleen resulteert in een betere PFS, maar die ook een gunstig effect heeft op de overleving. Een beperking van de studie is dat de patiënten niet representatief zijn voor de “gewone” CLL patiënten: ze waren fit (CIRS score ≤ 6; kreatinine klaring > 70 ml/min) en relatief jong. Slechts 10% was ouder dan 70 jaar. Toch is FCR nu wereldwijd de standaard eerstelijns behandeling voor fitte patiënten (d.w.z.: patiënten die geschikt zijn voor fludarabine bevattende therapie), ongeacht de leeftijd. Teleurstellend is dat FCR wel de overleving verbetert van patiënten met een 11q deletie maar niet van patiënten met een 17p deletie.

Aangezien bendamustine (B) biochemische overlap heeft zowel met purine analoga als met alkylerende medicamenten, maar een gunstiger toxiciteits profiel heeft dan de combinatie FC, heeft de Duitse CLL WG BR vergeleken met FCR in de 1<sup>ste</sup> lijn, de zogenaamde CLL10 trial<sup>6</sup>. Er werd een verschil in responsduur gevonden ten voordele van FCR. Dit voordeel werd echter

niet gevonden als alleen de patiënten groep >65 jaar werd geanalyseerd. FCR behandeling leidde tot duidelijk meer toxiciteit dan BR. De studie is op dit moment nog niet gepubliceerd.

Na eerdere fase 2 data betreffende een potentieel gunstig effect van het combineren van monoklonale CD20 antistoffen met chloorambucil, is recent de 3-armige fase 3 studie van de Duitse CLL groep gepubliceerd, (CLL11 studie)<sup>7</sup>. In deze studie werd (relatief lage dosis) monotherapie chloorambucil vergeleken met ofwel combinatie met rituximab in de standaard dosering ofwel met de nieuwe monoklonale CD20 antistof obinutuzumab, die in een hogere dosering werd toegediend. Beide combinatie armen lieten zowel qua respons percentages als responsduur een verbetering zien t.o.v. chloorambucil monotherapie. Onderling vergeleken bleek de combinatie met obinutuzumab effectiever dan de combinatie met rituximab. De totale overleving bleek significant beter in de combinatiebehandeling met obinutuzumab ten opzichte van monotherapie. Een vergelijkbaar concept werd getest door de Engelse CLL groep in een studie waarin combinatie behandeling chloorambucil met ofatumumab werd vergeleken met monotherapie chloorambucil (chloorambucil dosering was in deze studie aanzienlijk hoger dan in de Duitse studie). Ook in deze studie bleek de combinatie arm superieur, zowel qua respons percentages als responsduur. De studie is tot op heden nog niet gepubliceerd.

### **RECIDIEF/REFRACTAIR:**

Bij recidief dient het chromosoomonderzoek middels FISH herhaald te worden of, indien nog niet eerder aangevraagd, voor het eerst te worden verricht. Dit is van groot belang, omdat 17p deleties bij opeenvolgende therapieën in frequentie toenemen, en gepaard gaan met resistentie tegen de meeste cytostatica.

Bij patiënten < 70 jaar met 17p deleties en/of een snel recidief na, c.q. resistentie tegen eerste of tweedelijns therapie, dient een zgn. reduced intensity stem cell transplantation (RIST) met een HLA-identieke (familie/MUD) donor te worden overwogen<sup>8,9</sup>. Allogene stamceltransplantatie resulteert bij patiënten met refractaire en hoog-risico CLL in responsen tot 70% en een 5-jaars overleving van rond de 50%. De respons lijkt te berusten op een graft versus leukemie effect en treedt op onafhankelijk van de p53 status. De niet aan recidief gerelateerde mortaliteit bedraagt ongeveer 20% en wordt voornamelijk veroorzaakt door infecties en graft versus host ziekte. Deze zeer effectieve behandeling is dan ook slechts voor een zeer beperkte (fitted, relatief jonge) patiëntengroep beschikbaar. Hoe beter de ziekte voor transplantatie onder controle is, des te groter de kans op een langdurige respons. Met name de kliergrootte is een belangrijke voorspeller van behandelingsucces. De moeilijkheid ligt hem dan ook in de beperkte keuze van effectieve middelen voor inductiebehandeling in deze chemo-ongevoelige patiëntengroep. De HOVON88 studie liet de potentie van RDHAP zien om in deze hoog risicogroep klinische responsen te bereiken en daarmee patiënten te leiden naar een RIST<sup>10</sup>. Deze studie is nog niet gepubliceerd. Andere opties die effectief lijken bij chemorefractaire ziekten zijn: Hoge dosis steroïden en rituximab<sup>11</sup> of alemtuzumab<sup>12</sup>.

Kinaseremmers zijn in staat een of meerdere intracellulaire kinases te remmen waardoor de signalering van de membraan naar de celkern onderbroken wordt. Het meest effectief lijken kinaseremmers, die ontworpen zijn als remmers van het BCR signaleringspad, zoals remmers van de kinases Btk (ibrutinib) en PI3K- $\delta$  (idelalisib) al dan niet in combinatie met rituximab. Deze remmers kunnen oraal worden toegediend. De 2 recent gepubliceerde studies lieten beide in hoog risico patiënten een indrukwekkende responsduur zien<sup>13-15</sup>. Vroegtijdig staken leidt tot snel recidief en deze middelen dienen dan ook tot recidief/progressie te worden ingenomen. Deze nieuwe middelen geven vooral gastro-intestinale en huid toxiciteit en slechts

beperkte beenmergsuppressie. Een specifiek fenomeen van behandeling met kinase remmers is een tijdelijke toename van lymfocytose in combinatie met een snelle afname van lymfadenopathie. Deze middelen zijn ook effectief bij patiënten met ongunstige cytogenetische afwijkingen als del17p, hoewel de responsduur in deze groep korter is.

De volledig humane monoklonale CD20 antistof ofatumumab blijkt niet alleen effectief in patiënten die resistent zijn tegen zowel fludarabine als alemtuzumab (ORR 58%), maar ook in patiënten die resistent zijn tegen fludarabine en tevens sterk vergrote klieren hebben (ORR 47%). De mediane responsduur was in beide groepen ongeveer 6 maanden<sup>16</sup>. Bij deze laatste groep heeft behandeling met alemtuzumab geen effect. Op basis van deze bevindingen is ofatumumab inmiddels geregistreerd en volledig declarabel als “add-on” sinds 1 januari 2013 (met terugwerkende kracht tot 1 januari 2012) voor CLL patiënten die refractair zijn op fludarabine en alemtuzumab.

# Hairy Cell Leukemie

## Diagnostiek

- Morfologie (cellen met uitlopers) van bloed en beenmerg botbiopt
- Indien immunofenotypering mogelijk is (vaak dry tap) dienen naast de standaard B cel markers de volgende markers ten minste bepaald te worden: CD11c , CD25, CD103 and CD123 (alle positief).
- Bepaling van de recent bij HCL aangetoonde BRAF mutatie hoort niet tot de standaard diagnostiek

## Behandeling van HCL

### Eerstelijnsbehandeling

- Cladribine (2 CDA) kan intraveneus (Leustatin) of subcutaan (Litak) toegediend worden. De bio-beschikbaarheid is volledig identiek. Doserings: iv 0,15 mg/kg/d als 2-uurs infusie of subcutane injectie gedurende 5 dagen<sup>17</sup>.

Bij cladribine therapie; PJP en HSV profylaxe tot 6 maanden en bestraalde bloedproducten tot 1 jaar na laatste kuur

Bij contra-indicatie tegen cladribine zijn er een aantal (oudere) alternatieven:

- Interferon- $\alpha$  (IFN)  
1,5 – 3 ME 3x per week gedurende 1 jaar, daarna evt. onderhoud 1x per week of PEG-intron 0,5-1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$ <sup>18</sup>
- Splenectomie (indien cladribine/interferon niet mogelijk zijn cq slecht verdragen worden).
- Bij contra-indicatie voor chirurgie: miltbestraling<sup>19</sup>

### Behandeling recidief

- Bij recidief > 1 jaar, overweeg rituximab toevoeging aan cladribine<sup>20</sup>

Bij snel recidief:

- Rituximab
- Interferon- $\alpha$  (IFN)  
1,5 – 3 ME 3x per week gedurende 1 jaar, daarna evt. onderhoud 1x per week of PEG-intron 0,5-1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$ <sup>18</sup>
- Splenectomie.
- Bij contra-indicatie voor chirurgie: miltbestraling<sup>19</sup>

(BRAF inhibitors (bijvoorbeeld vemurafenib) zijn vooralsnog niet beschikbaar)

## Referenties

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D 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;111:5446-5456.
2. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975;46:219-234.
3. Binet JL, Auquier A, Dighiero G et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981;48:198-206.
4. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin.Oncol.* 1998;16:1582-1587.
5. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:1164-1174.
6. Eichhorst B, Fink AM, Busch R et al. Chemoimmunotherapy With Fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Versus Bendamustine and Rituximab (BR) In Previously Untreated and Physically Fit Patients (pts) With Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results Of a Planned G<sub>C</sub><sup>a</sup>. *Blood* 2013;122:526.
7. Goede V, Fischer K, Busch R et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014;370:1101-1110.
8. Sorrow ML, Storer BE, Sandmaier BM et al. Five-year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol* 2008;26:4912-4920.
9. Dreger P, Dohner H, Ritgen M 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;116:2438-2447.
10. van Gelder M, Ghidey W, Chamuleau MED et al. R-DHAP Immunochemotherapy Is An Effective Remission-Induction Treatment For CLL Patients With Fludarabine Refractory Disease With Or Without Deletion 17p, Enabling The Majority To Proceed To Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Blood* 2013;122:2883.
11. Castro JE, Sandoval-Sus JD, Bole J, Rassenti L, Kipps TJ. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of fludarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2008;22:2048-2053.
12. Pettitt AR, Jackson R, Carruthers S et al. Alemtuzumab in combination with methylprednisolone is a highly effective induction regimen for patients with chronic lymphocytic leukemia and deletion of TP53: final results of the national cancer research institute CLL206 trial. *J Clin.Oncol.* 2012;30:1647-1655.

13. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369:32-42.
14. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:213-223.
15. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014;370:997-1007.
16. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J et al. Ofatumumab As Single-Agent CD20 Immunotherapy in Fludarabine-Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1749-1755.
17. Dearden CE, Else M, Catovsky D. Long-term results for pentostatin and cladribine treatment of hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 2011;52 Suppl 2:21-24.
18. Golomb HM, Ratain MJ, Mick R, Daly K. Interferon treatment for hairy cell leukemia: an update on a cohort of 69 patients treated from 1983-1986. *Leukemia* 1992;6:1177-1180.
19. Jansen J, Hermans J. Splenectomy in hairy cell leukemia: a retrospective multicenter analysis. *Cancer* 1981;47:2066-2076.
20. Else M, Dearden CE, Matutes E et al. Rituximab with pentostatin or cladribine: an effective combination treatment for hairy cell leukemia after disease recurrence. *Leuk Lymphoma* 2011;52 Suppl 2:75-78.

# Verantwoording

## Doelstelling

De doelstelling van deze richtlijn is het bevorderen van adequate en zorgvuldige diagnostiek bij volwassen patiënten met Chronische Lymfatische Leukemie/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) en Hairy cell leukemie (HCL) en het optimaliseren van de behandeling en monitoring van de patiënten. Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering, waar mogelijk berustend op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek.

## Doelgroep

De richtlijn is van toepassing voor alle beroepsgroepen die bij de zorg voor volwassen patiënten met Chronische Lymfatische Leukemie/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) en Hairy cell leukemie (HCL) zijn betrokken, zoals hematologen, internisten, pathologen en klinisch genetici. Ook patiënten kunnen kennis nemen van deze richtlijn.

## Samenstelling en onafhankelijkheid werkgroep

Alle werkgroepleden hebben verklaard onafhankelijk gehandeld te hebben bij het opstellen van de richtlijn. Aan de werkgroepleden is gevraagd een belangenverklaring in te vullen, waarin ze hun banden met de farmaceutische industrie aangeven.

## Betrokken organisaties

Initiatiefnemer: werkgroep Chronisch Lymfatische Leukemie van de Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON)

De conceptrichtlijn is voor commentaar aangeboden aan de leden van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH).

Het commentaar geeft input vanuit het veld om de kwaliteit en de toepasbaarheid van de conceptrichtlijn te optimaliseren en landelijk draagvlak voor de richtlijn te genereren. Alle commentaren werden vervolgens beoordeeld en verwerkt door de werkgroep. De richtlijn werd op 6 januari 2015 door de HOVON CLL werkgroep inhoudelijk vastgesteld. Ten slotte is de richtlijn ter autorisatie gestuurd naar de Stichting HOVON en de NVvH.

## Actualisatie

Uiterlijk 1 jaar na verschijnen van de definitieve richtlijn zal worden beoordeeld of herziening nodig is. Wanneer ontwikkelingen in de toekomst het eerder noodzakelijk maken deze richtlijn te herzien, zal de richtlijn vóór de termijn van 1 jaar vervallen en zal een herzieningsprocedure worden gestart.



# *Samenstelling werkgroep*

## *Samenstelling werkgroep*

Prof. dr. A.P. Kater (voorzitter HOVON CLL werkgroep)  
Dr. M-D. Levin (vice-voorzitter HOVON CLL werkgroep)  
Dr. S. Kersting (secretaris HOVON CLL werkgroep)  
Dr. M. Chamuleau  
Dr. S.M.G.J. Daenen  
Dr. E.C. Dompeling  
Dr. J.K. Doorduijn  
Dr. M. van Gelder  
Dr. M. Hoogendoorn  
Dr. J.M. Kerst  
Dr. M. Nijland  
Dr. M.R. Nijziel  
Prof. dr. M.H.J. van Oers  
Dr. E.F.M Posthuma  
Dr. R.A.P. Raymakers  
Dr. M.R. Schaafsma  
Drs. M.H. Silbermann  
Dr. H.M. van der Straaten  
Prof. J.H. Veelken  
Drs. J.M.I. Vos  
Drs. S. Wittebol