

Richtlijn Chronische Lymfatische Leukemie/ kleincellig lymfocytair lymfoom

Datum: 16-05-2017

INITIATIEF: HOVON-CLL-werkgroep

IN SAMENWERKING MET: Nederlandse Vereniging voor Hematologie

Colofon

RICHTLIJN CHRONISCH LYMFATISCHE LEUKEMIE

©2017

Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON)

HOVON centraal bureau

VU medisch centrum

PK 5X 172

Postbus 7057 MB Amsterdam

Tel: 020 44 42958

www.hovon.nl

s.kersting@hagaziekenhuis.nl

Samenstelling Werkgroep

Organisatie: HOVON-CLL-werkgroep

Namen werkgroepleden richtlijn: M.van Gelder, A.Kater, S.Kersting, M.D.Levin, R. Mous, E.F.M. Posthuma, H.M. van der Straaten.

Subcommissie Dure Geneesmiddelen HOVON CLL werkgroep: M. van Gelder, C. Idink, R. van Kampen, A. Kater, S. Kersting, H. Levenga, M.D.Levin, R. Mous, R. Schaafsma, E. van der Spek, H.M. van der Straaten, H. Visser, S. Wittebol.

Belangenconflict: De HOVON-CLL-werkgroep verricht studies met financiële ondersteuning van de volgende firma's: Acerta, Celgene, Roche/Genentech, Janssen, Abbvie, BMS, Gilead

M.van Gelder: Vergoedingen voor consulting van Advisory Board: Janssen, Roche, Gilead, Celgene, Abbvie

Vergoeding voor consulting: Mundipharma

Vergoeding voor bijwonen / spreken symposium: Janssen, Roche, Gilead, Celgene

Ontvangen researchgelden: Celgene, Roche

R. van Kampen: Vergoeding voor bijwonen / spreken symposium: Pfizer, Janssen

A.Kater: Vergoedingen voor consulting van Advisory Board: Janssen, Roche, Gilead, Abbvie

Vergoeding voor bijwonen / spreken symposium: Janssen, Roche, Gilead, Abbvie

Ontvangen researchgelden: Sanofi, Celgene, Gilead, Roche, Abbvie, Janssen

S.Kersting: Vergoeding voor consulting van Advisory Board: Novartis, Gilead, Abbvie

M.D.Levin: Vergoedingen voor consulting van Advisory Board: Roche, Amgen, Janssen, Abbvie

Vergoeding voor bijwonen / spreken symposium: Janssen, Roche, Abbvie

R. Mous: Vergoeding voor consulting van Advisory Board: Janssen, Celgene, Gilead, BMS

Vergoeding voor bijwonen / spreken symposium: Janssen, Gilead

E.F.M. Posthuma: Vergoeding voor consulting van Advisory Board: Roche, Gilead

R. Schaafsma: Vergoeding voor consulting van Advisory Board: Abbvie

S. Wittebol: Vergoeding voor consulting van Advisory Board: Roche, Gilead

Inhoud

Samenstelling werkgroep	2
Inleiding	3
Samenvatting aanbevelingen	4
Diagnostiek	8
Onderzoek om de diagnose CLL te stellen	9
Onderzoek vooraf aan therapie	9
Stadiering	11
Prognosticering	13
Prognostische bepaling bij behandelindicatie (1e lijn of recidief)	13
Behandeling	15
Open/geplande HOVON studies	16
1e lijn behandeling	17
Behandeling patiënten met del (17p) of TP53-mutatie	18
Behandeling laat recidief zonder del (17p) of TP53-mutatie	19
Behandeling vroeg recidief, refractaire ziekte of recidief met del (17p) of TP53-mutatie	20
Overwegingen voor allogene stamceltransplantatie	21
Behandeling complicaties	22
Follow-up bij rustige CLL	23
Follow-up CLL met behandeling	24
Implementatie	26
SORT Grading	27
Kwaliteitsindicatoren	28
Literatuur	29

Inleiding

Chronische lymfatische leukemie (CLL) is de meest voorkomende leukemie in Nederland, met elk jaar ongeveer 600 nieuwe patiënten. De ziekte komt vooral voor bij oudere mensen, vaker bij mannen dan bij vrouwen.

Doelgroep: Internisten (oncologen, hematologen)

Doelstelling: Richtlijn voor optimale diagnostiek, behandeling en follow-up in dagelijkse praktijk, zoals deze in alle Nederlandse ziekenhuizen kan worden uitgevoerd (geen echelonering van toepassing).

Actualisatie: 2018

Samenvatting aanbevelingen

Onderzoek om de diagnose CLL te stellen

Bloedonderzoek:

Hb, leukocyten, trombocyten, leukocytendifferentiatie
Immunofenotypering (zie tabel 1)

Onderzoek vooraf aan therapie

Anamnese: niveau van functioneren ('WHO performance'-score), koorts, gewichtsverlies, nachtzweeten en infecties

Lichamelijk onderzoek: vastleggen van grootte van lymfklieren, lever en milt

Bloedonderzoek:

Hb, leukocyten, trombocyten, leukocytendifferentiatie
Nierfunctie, leverfunctie, immuunglobulines, directe antiglobuline-test
Serologie hepatitis B, hepatitis C, HIV
Cytogenetica (FISH of Comparative genomic hybridization (CGH)-array) voor del (13q), del (11q), **del (17p)**, trisomie 12
Moleculair onderzoek aanwezigheid TP53-mutatie (aanwezigheid is: OF mutatie aangetoond met Sanger sequencing OF mutaties > 10% met next generation sequencing)

Beenmergonderzoek indien trombocytopenie of anemie (vraagstelling: verdringing of auto-immuun afbraak)

Beeldvorming:

X thorax (vraagstelling lymfadenopathie, aanwijzing voor infectie, andere longafwijkingen)
CT hals, thorax, abdomen (achterwege laten indien geen consequenties voor responseevaluatie)

Stadiëring

- Stadiëring volgens Rai en Binet (tabel 2)
- Vaststellen actieve ziekte (tabel 3)
- Vaststellen behandelindicatie (tabel 4)

Prognostische bepaling bij behandelindicatie (1^e lijn of recidief)

Bloedonderzoek:

- Cytogenetica (FISH) voor del (13q), del (11q), **del (17p)**, trisomie 12
- Moleculair onderzoek aanwezigheid TP53-mutatie (aanwezigheid is: OF mutatie aangetoond met Sanger sequencing OF mutaties > 10% met next generation sequencing)

Onderzoek fitheid (tabel 5) en weeg het belang van verbeterde progressievrije overleving af tegen toxiciteit van de behandeling

Open/geplande HOVON-studies

<http://www.hovon.nl/studies/studies-per-ziektebeeld/cll.html>

1^e lijn behandeling

Fitte patiënten:

Fludarabine-cyclofosfamide-rituximab (FCR)

Alternatief voor patiënten met een contra-indicatie voor FCR (op basis van hogere leeftijd, risico op toxiciteit, nierfunctiestoornis of patiëntvoorkeur):

Bendamustine-rituximab

Niet-fitte patiënten:

Chloorambucil met monoklonale anti-CD20

Behandeling patiënten met del (17p) of TP53-mutatie

Ibrutinib monotherapie

Idelalisib gecombineerd met rituximab indien contra-indicatie voor ibrutinib

Venetoclax indien contra-indicatie voor zowel ibrutinib als idelalisib vanwege comorbiditeit/mogelijke bijwerkingen

Behandeling laat recidief zonder del (17p) of TP53-mutatie

Fitte patiënten met behandelindicatie ten minste 24-36 maanden na vorige therapie:

Fludarabine-cyclofosfamide-rituximab (FCR)

Alternatief voor patiënten met een contra-indicatie voor FCR (op basis van hogere leeftijd, risico op toxiciteit, nierfunctiestoornis of patiëntvoorkeur):

Bendamustine-rituximab

Niet-fitte patiënten met behandelindicatie ten minste 6-12 maanden na chloorambucil bevattende therapie:

Chloorambucil met monoklonale anti-CD20

Behandeling vroeg recidief, refractaire ziekte of recidief met del (17p) of TP53-mutatie

Ibrutinib monotherapie of idelalisib gecombineerd met rituximab

Overweeg allogene stamceltransplantatie

Venetoclax indien progressie of ernstige bijwerkingen onder ibrutinib of idelalisib

Overwegingen voor allogene stamceltransplantatie

Indien patiënt voldoet aan de volgende criteria:

1. Hoog risico CLL (aanwezigheid van del (17p) en/of TP53-mutatie of del (11q) bij recidief/refractaire CLL na chemo-immunotherapie OF refractaire CLL tijdens kinaseremmers)
2. Een lage kans op 2-jaar NRM (factoren die dit beïnvloeden zijn hogere leeftijd, slechte 'WHO performance'-score, geen 10/10 HLA-gematchte donor en vrouwelijke donor voor mannelijke patiënt en comorbiditeit)

Behandeling complicaties

Warmte auto-immuun anemie of trombocytopenie:

Prednison 1 mg/kg

Indien geen respons op prednison: Rituximab 4 x 375 mg/m² a 1 week (alternatief splenectomie)

Indien geen respons op rituximab: CLL-behandeling (alternatief splenectomie)

Koude antistoffen hemolytische anemie:

Rituximab 4 x 375 mg/m² a 1 week

Indien geen respons op Rituximab: CLL-behandeling

Immuun cytopenie na purine-analogen:

Staken purine-analogen, start prednison 1 mg/kg

Indien geen verbetering: overweeg ciclosporine toevoegen

Hypogammaglobulinemie:

Profylactische antibiotica bij recidiverende infecties (cotrimoxazol 1 dd 480 mg, claritromycine 1 dd 500 mg, azitromycine 3 keer per week 250 mg)

Overweeg immunoglobuline-suppletie bij recidiverende infecties en IgG <3,0g/l (tabel 7)

Symptomatische lymfadenopathie bij patiënt met contra-indicatie voor systemische therapie:

Radiotherapie 2x2 Gy

Follow-up bij rustige CLL

Anamnese: niveau van functioneren ('WHO performance'-score), koorts, gewichtsverlies, nachtzweeten en infecties.

Lichamelijk onderzoek: vastleggen van grootte van lymfklieren, lever en milt

Bloedonderzoek:

Hb, leukocyten, trombocyten, leukocytendifferentiatie

Follow-up CLL met behandeling

Anamnese: niveau van functioneren ('WHO performance'-score), koorts, gewichtsverlies, nachtzweeten en infecties.

Lichamelijk onderzoek: vastleggen van grootte van lymfklieren, lever en milt

Bloedonderzoek:

Hb, leukocyten, trombocyten, leukocytendifferentiatie

Beenmergonderzoek:

Indien cytopenie of indien consequenties bij complete remissie of minimale restziekte (zoals in studies)

Beeldvorming:

CT hals, thorax, abdomen (achterwegen laten indien geen consequenties)

Diagnostiek

Onderzoek om de diagnose CLL te stellen

Aanbevelingen

Bloedonderzoek:

Hb, leukocyten, trombocyten, leukocytendifferentiatie

Immunofenotypering (zie tabel 1)

(SORT C)

Tabel 1: Immunofenotypering bij CLL¹

Minimaal vereist	
CD19	positief
CD20	doorgaans zwakke expressie
CD5	positief
CD23	positief
Kappa, Lambda	Zwakke expressie, afwijkende ratio
Additionele markers	
CD200	positief
CD43	positief
CD79b	zwak tot negatief

Onderbouwing

Achtergrond- informatie diagnostiek bij diagnose²

Bij CLL is er sprake van lymfocytose met in de morfologie van het perifere bloed kapot gestreken lymfocyten en kleine lymfocyten met grumelée kernstructuur.

Voor de diagnose CLL moet bij immunofenotypering het aantal circulerende monoclonale B-cellen $>5 \times 10^9/l$ zijn en de immunofenotypering passend bij CLL (o.a. CD19-positief, CD5-positief, CD23-positief).

De diagnose kleincellig lymfocytair lymfoom ('small lymphocytic lymphoma' = SLL) kan gesteld worden, wanneer er lymfadenopathie en/of splenomegalie is, het aantal circulerende monoclonale B-cellen $<5 \times 10^9/l$ is en in de lymfklier een celbeeld met lymfoïde cellen met grumelée kernstructuur in combinatie met bij CLL/SLL passende immunofenotypering gezien wordt.

Indien het aantal circulerende monoclonale B-cellen $<5 \times 10^9/l$ is, er geen lymfadenopathie of organomegalie is, er geen cytopenie en geen ziektegerelateerde symptomen zijn, dan is er sprake van monoclonale B-lymfocytose.

Literatuurverantwoording

Er is gebruik gemaakt van de ondergenoemde richtlijn zonder aanvullende systematische literatuur-analyse:

2. 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.

Voor immunofenotypering is gebruik gemaakt van het recente advies van de European research initiative on CLL(ERIC) zonder aanvullende systematische literatuur-analyse: 1. Rawstron A, Kreuzer KA, Soosapilla A, et al. Pilot study to assess reagent and instrument quality for reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia: an ESCCA and ERIC harmonization. EHA 201, abstract P589.

Onderzoek vooraf aan therapie

Aanbevelingen

Anamnese: niveau van functioneren ('WHO performance'-score), koorts, gewichtsverlies, nachtzweeten en infecties

Lichamelijk onderzoek: vastleggen van grootte van lymfklieren, lever en milt

Bloedonderzoek:

Hb, leukocyten, trombocyten, leukocytendifferentiatie

Nierfunctie, leverfunctie, immuunglobulines, directe antiglobuline-test

Serologie hepatitis B, hepatitis C, HIV

Cytogenetica (FISH of Comparative genomic hybridization (CGH)-array) voor del (13q), del (11q), **del (17p)**, trisomie 12

Moleculair onderzoek aanwezigheid TP53-mutatie (aanwezigheid is: OF mutatie aangetoond met Sanger sequencing OF mutaties > 10% met next generation sequencing)
(SORT C)

Beenmergonderzoek indien trombocytopenie of anemie (vraagstelling: verdringing of auto-immuun afbraak)

Beeldvorming:

Expert opinion werkgroep:

X thorax (vraagstelling lymfadenopathie, aanwijzing voor infectie, andere longafwijkingen) (SORT C)

Expert opinion werkgroep:

CT hals, thorax, abdomen (achterwege laten indien geen consequenties voor respons evaluatie) (SORT C)

Onderbouwing

Achtergrond-informatie diagnostiek vooraf aan therapie²

Aanvullend onderzoek is erop gericht om stadium van de ziekte vast te stellen, complicaties van de ziekte in kaart te brengen (hemolyse, auto-immuun trombocytopenie, hypogammaglobulinemie) prognostische markers te verkrijgen (cytogenetisch en moleculair onderzoek) en eventuele actieve of chronische infecties (hepatitis B, C), die kunnen verergeren door de behandeling met monoklonale antistoffen, te

diagnosticeren. Beenmergonderzoek kan geïndiceerd zijn ter differentiatie van anemie of trombocytopenie als gevolg van beenmerg-verdringing of door auto-immuun afbraak. In de dagelijkse praktijk kan radiologische beeldvorming zeer beperkt blijven indien bij lichamelijk onderzoek lymfadenopathie en lever- en miltgrootte goed vast te leggen zijn. In studieverband is uitgebreidere beeldvorming (CT hals, thorax, abdomen) veelal wel noodzakelijk ten behoeve van nauwkeurige respons-evaluatie.

Literatuurverantwoording

Er is gebruik gemaakt van de onderstaande richtlijn zonder aanvullende systematische literatuur-analyse:

2. 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.

Voor advies ten aanzien van moleculair onderzoek is gebruik gemaakt van advies van ERIC ([http://www.ericll.org/pages/networks/tp53network/ericmanualfortp53mutationalanalysis/!](http://www.ericll.org/pages/networks/tp53network/ericmanualfortp53mutationalanalysis/))

Voor advies ten aanzien van beeldvorming is gebruik gemaakt van de expert opinion van de CLL-werkgroep.

Stadiëring

Aanbevelingen

Stadiëring volgens Rai en Binet (tabel 2)

Vaststellen actieve ziekte (tabel 3)

Vaststellen behandel indicatie (tabel 4)

Tabel 2: Gereviseerde stadiëring volgens Rai en Binet³

Stadium	Definitie	Mediane overleving [#]
Rai		
Laag risico		
Rai 0	Lymfocytose $>15 \times 10^9/l$	>10 jaar
Intermediair risico		
Rai I	Lymfocytose en lymfadenopathie	>8 jaar
Rai II	Lymfocytose en hepato/splenomegalie met/zonder lymfadenopathie	
Hoog risico		
Rai III	Lymfocytose en Hb $<6,9$ mmol/l* met/zonder lymfadenopathie/organomegalie	6,5 jaar
Rai IV	Lymfocytose en trombocytopenie $<100 \times 10^9/l^*$ met/zonder lymfadenopathie/organomegalie	
Binet		
Binet A	Hb $\geq 6,2$ mmol/L, trombocyten $\geq 100 \times 10^9/l$, <3 lymfklierstations	>10 jaar
Binet B	Hb $\geq 6,2$ mmol/l, trombocyten $\geq 100 \times 10^9/l$, ≥ 3 lymfklierstations	>8 jaar
Binet C	Hb $<6,2$ mmol/l, trombocyten $<100 \times 10^9/l^*$	6,5 jaar

* indien anemie en trombocytopenie niet veroorzaakt wordt door autoantistoffen

[#] op basis van studies zonder 'nieuwe middelen'

Tabel 3: Criteria voor actieve ziekte²

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' ≥ 2) c. Koorts $\geq 38,6$ °C gedurende ≥ 2 weken, in afwezigheid van infecties d. Nachtzweeten gedurende meer dan een maand zonder aanwijzing voor infectie
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

Tabel 4: Indicaties voor start behandeling²

Behandeling Rai 0 of Binet A	Nee
Behandeling Rai I/II of Binet B	Mogelijk (indien actieve ziekte; zie tabel 3)
Behandeling Rai III/IV of Binet C	Ja

Onderbouwing

Achtergrond-informatie stadiëring^{2,3}

Het klinisch stadium volgens Rai en Binet, waarbij het ziekte-stadium wordt gebaseerd op aan- of afwezigheid en uitgebreidheid van lymfadenopathie, spleno- en/of hepatomegalie en beenmergverdringing, wordt nog steeds gebruikt om mediane overleving te voorspellen en indicatie voor behandeling vast te stellen.³ Bij uitgebreid ziektestadium is er altijd een behandelindicatie. Bij vroeg stadium ziekte is er alleen behandelindicatie, indien er actieve ziekte aanwezig is. De criteria voor actieve ziekte bestaan uit ziekte-gerelateerde symptomen, beenmergfalen, refractaire auto-immuun anemie of trombocytopenie en de mate en progressie van splenomegalie, lymfadenopathie en lymfocytose.

Literatuurverantwoording

Er is gebruik gemaakt van de onderstaande richtlijn zonder aanvullende systematische literatuur-analyse:
2. 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.

Prognosticering

Prognostische bepalingen bij behandelindicatie (1^e lijn of recidief)

Aanbevelingen

Bloedonderzoek:

Cytogenetica (FISH) voor del (13q), del (11q), **del (17p)**, trisomie 12
Moleculair onderzoek aanwezigheid TP53-mutatie (aanwezigheid is: OF mutatie aangetoond met Sanger sequencing OF mutaties > 10% met next generation sequencing)
(SORT C)

Onderzoek fitheid:

Zie tabel 5 en weeg het belang van verbeterde progressievrije overleving af tegen toxiciteit van de behandeling

Tabel 5: indeling fitheid op klinische gronden

Fit	Patiënten zonder comorbiditeit (doorgaans jonger dan 65-70 jaar)
Minder fit	Patiënten met enige comorbiditeit; 'WHO performance status' 0-2*
Niet-fit	Patiënten met ernstige comorbiditeit; 'WHO performance status' 3-4*

* indien niet veroorzaakt door ziekte activiteit (cytopenie, lymfadenopathie, B-symptomen)

Onderbouwing

Achtergrond-informatie prognostische bepalingen bij behandelindicatie

Naast stadiëring volgens Rai en Binet zijn er aanvullende markers die de prognose voorspellen. Patiënten met een del (17p) en een TP53-mutatie hebben de slechtste prognose, met een mediane overleving van twee tot vijf jaar op chemo-immunotherapie.⁴ De frequentie van del (17p) en TP53-mutatie neemt toe bij opeenvolgende recidieven.⁵ De prognostische waarde van celklonen <10% die wel gedetecteerd kunnen worden met next generation sequencing maar niet met Sanger sequencing is niet bekend. Buiten studieverband is het advies van ERIC om aan celklonen < 10% geen klinische consequenties te verbinden. ([http://www.ericll.org/pages/networks/tp53network/ericmanualfortp53mutationalanalysis/!](http://www.ericll.org/pages/networks/tp53network/ericmanualfortp53mutationalanalysis/)) Ongeveer 50% van de CLL-patiënten heeft bij presentatie een ongemuteerde immunoglobuline generschikking (IGVH)-status. CLL-cellen met een ongemuteerde IGVH-status zijn genetisch instabieler met een hoger risico om ongunstige genetische mutaties te verwerven. Overleving en responsduur zijn significant korter in deze groep. De expressie van CD38 en ZAP70 correleren in enige mate met de IGVH-mutatiestatus, maar zijn geen goede prognostische voorspellers.^{6,7} Onderzoek op IGVH-mutatiestatus kan buiten studieverband achterwege blijven.

Naast het bepalen van cytogenetica en moleculaire markers voor het voorspellen van de mediane overleving en respons op therapie, is het ook van belang een inschatting te maken over de fitheid van de patiënt en de kans op toxiciteit van behandeling versus verbeterde overleving met intensieve therapie.⁸

Literatuurverantwoording

Er is geen systematische literatuur-analyse verricht, maar gerichte analyse op basis van expertise van de CLL-werkgroep.

Overwegingen

Het is expert opinion van de werkgroep om fitheid te onderzoeken en in te delen in 3 gradaties.

Behandeling

Tabel 6: kuurschema's

FCR, streef 6 cycli*	Fludarabine 40 mg/m ² per os dag 1-3, a 4 weken
	Cyclofosfamide 250 mg/m ² per os dag 1-3, a 4 weken
	Rituximab: eerste infusie 375 mg/m ² dag 1, daarna 500 mg/m ² dag 1, a 4 weken
Chloorambucil voorkeursschema, streef 6 cycli	chloorambucil 10 mg/m ² per os dag 1-7, a 4 weken
Chloorambucil alternatieve schema's	chloorambucil 0,1-0,15 mg/kg/d per os continu, tot maximale respons, maximaal 1 jaar
	chloorambucil 10 mg per os dag 1-14, a 4 weken
	chloorambucil 0,4 mg/kg per os dag 1-14, a 4 weken
	chloorambucil 20 mg dag per os, dag 1-5, a 4 weken
	chloorambucil 0,5 mg/kg per os, dag 1 en 15, a 4 weken
Anti-CD20 (in combinatie met chloorambucil)	Rituximab: eerste infusie 375 mg/m ² dag 1, daarna 500 mg/m ² dag 1, a 4 weken
	Obinutuzumab, cyclus 1 eerste infusie 100 mg+ 900 mg dag1,2, daarna 1000 mg dag 8 en 15, cyclus 2-6 1000 mg a 4 weken
	Ofatumumab, cyclus 1 eerste infusie 300 mg, dag 8 1000 mg, cyclus 2-12 1000 mg a 4 weken
Bendamustine-Rituximab, streef 6 cycli, 1 ^e lijn*	Bendamustine 90 mg/m ² i.v.dag 1-2, a 4 weken
	Rituximab: eerste infusie 375 mg/m ² dag 1, daarna 500 mg/m ² dag 1, a 4 weken
Bendamustine-Rituximab, streef 4-6 cycli, 2 ^e lijn*	Bendamustine 70 mg/m ² i.v.dag 1-2, a 4 weken
	Rituximab: eerste infusie 375 mg/m ² dag 1, daarna 500 mg/m ² dag 1, a 4 weken
Ibrutinib	1 x daags 420 mg (3 capsules) per os, continu tot aan progressie
Idelalisib continu, Rituximab (max 8 keer)#	2 keer daags 150 mg per os, continu tot aan progressie
	Rituximab week 1: 375 mg /m ² dag 1, week 3, 5, 7, 9, 13, 17, 21: 500 mg /m ² dag 1
R-DHAP, 1-3 kuren, streef ten minste PR@	Dexamethason 40 mg per os of i.v dag 1-4, a 4 weken
	Cisplatin 100 mg/m ² i.v.dag 1
	Cytarabine 2000 mg/m ² i.v. a 12 uur dag 2
	Rituximab: eerste infusie 375 mg/m ² , daarna 500 mg/m ²

* PCP en Herpesprofylaxe tot 6 maanden na laatste gift. Bestraalde bloedproducten tot 1 jaar na laatste gift. NB geen cotrimoxazol op dagen van bendamustine i.v.m. kans op stevens-johnsonsyndroom.

#PCP-profylaxe tot 2-6 maanden na laatste gift. Monitoring CMV-infectie. Monitoring neutrofielen.

@ antibiotica en antischimmel-profylaxe volgens lokale protocol.

Open/geplande HOVON-studies

<http://www.hovon.nl/studies/studies-per-ziektebeeld/cll.html>

Achtergrond-informatie HOVON-(associated) studies

Het doel van de HOVON-CLL-werkgroep is om de toegang tot nieuwe behandelingsmethoden zo groot mogelijk te maken en bij te dragen aan ontwikkeling van nieuwe behandelingsmogelijkheden. Om dit mogelijk te maken wordt gestreefd naar het open hebben van studies voor fitte en minder fitte CLL-patiënten bij zowel eerste behandelindicatie, recidief, refractaire ziekte of hoog risico, zodat veel patiënten kunnen participeren. Daarnaast is de HOVON-CLL-werkgroep verantwoordelijk voor het herzien en actualiseren van de CLL-richtlijn.

1^e lijn behandeling

Aanbevelingen

Fitte patiënten:

Fludarabine-cyclofosfamide-rituximab (FCR) (SORT A)

Alternatief voor patiënten met een contra-indicatie voor FCR (op basis van hogere leeftijd, risico op toxiciteit, nierfunctiestoornis of patiëntvoorkeur):

Bendamustine-rituximab (SORT B)

Niet-fitte patiënten:

Chloorambucil met monoklonale anti-CD20 (SORT B)

Expert opinion werkgroep – Indicaties voor specifieke monoklonale anti-CD20. Bij niet-fitte patiënten dient een individuele afweging gemaakt te worden waarbij het nastreven van een zo lang mogelijke progressie-vrije overleving (chloorambucil-obinutuzumab) wordt afgezet tegen het zo veel mogelijk beperken van de toxiciteit van de behandeling (chloorambucil met of zonder rituximab). (SORT C)

Expert opinion werkgroep - Indicatie voor ibrutinib 1^e lijn behandeling bij ouderen. In afwachting van wetenschappelijke gegevens over ibrutinib vergeleken met chloorambucil met monoklonale anti-CD20 is op dit moment geen plaatsbepaling van ibrutinib als 1^e lijnsbehandeling mogelijk. Bij patiënten ouder dan 65 jaar kan een individuele afweging gemaakt worden of ibrutinib een goede mogelijkheid is.

(SORT C)

Onderbouwing

Achtergrond-informatie behandeling 1^e lijn laag risico (afwezigheid del (17p) of TP53-mutatie)

FCR is de eerste behandeling die een aangetoond gunstig effect heeft op de overleving bij fitte patiënten. FCR vergeleken met FC bleek duidelijk superieur met een respons van 90% en een responsduur van gemiddeld bijna 5 jaar.^{4,9} Bij patiënten ouder dan 65 jaar was bendamustine in combinatie met rituximab even effectief als FCR maar had een gunstiger toxiciteitsprofiel. Met name het risico op infecties is

verminderd bij bendamustine-rituximab. De gemiddelde responsduur voor bendamustine-rituximab is 3,75 jaar.⁸

Bij patiënten met relevante comorbiditeit (meestal oudere patiënt), verlengt chloorambucil met een monoklonale anti-CD20 (rituximab, ofatumumab of obinutuzumab) de progressievrije overleving vergeleken met monotherapie chloorambucil. De gemiddelde progressievrije overleving van chloorambucil monotherapie is 1 jaar, in combinatie met rituximab neemt dit toe tot ongeveer 16 maanden, in combinatie met ofatumumab ruim 22 maanden en in combinatie met obinutuzumab ruim 26 maanden.^{10,11} Er worden in de praktijk veel verschillende toedieningschema's voor chloorambucil gebruikt. Dit zou een mogelijke verklaring kunnen zijn waarom de uitkomsten van diverse studies waarin chloorambucil met rituximab wordt toegepast sterk uiteenlopen met progressievrije overleving tussen 15,2 en 34,7 maanden.¹¹⁻¹³ Ernstige (graad 3-4) infusie-gerelateerde reactie bij de 1^e toediening treedt vaker op bij obinutuzumab (20%) in vergelijking met rituximab (4%).¹¹ Op basis hiervan is het toedieningschema van obinutuzumab aangepast waarbij de eerste toediening wordt gesplitst over 2 doses.

In een studie waarin chloorambucil monotherapie in een gemiddelde dosering van 0,6 mg/kg op dag 1 en 15 elke 4 weken werd vergeleken met ibrutinib, bleek een significante langere progressievrije overleving voor ibrutinib (mediaan niet bereikt versus 18,9 maanden). De overleving op 24 maanden was 98% voor patiënten behandeld met ibrutinib vergeleken met 85% voor patiënten behandeld met chloorambucil monotherapie in dit schema.¹⁴

Literatuurverantwoording

Er is geen systematische literatuur-analyse verricht, maar gerichte analyse op basis van expertise van de CLL-werkgroep en de richtlijnen:

- 2.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
- 3.Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2015 Sep;26 Suppl 5:v78-v84.

Behandeling bij del (17p) of TP53-mutatie

Aanbevelingen

Ibrutinib monotherapie	(SORT A)
<i>Expert opinion werkgroep</i> - Indicaties voor specifieke kinaseremmer. Ibrutinib is niet getest bij patiënten met vitamine-K-antagonisten en daarom is voorzichtigheid geboden. Overweeg een andere kinaseremmer.	(SORT C)
Idelalisib gecombineerd met rituximab indien contra-indicatie voor ibrutinib	(SORT B)
Venetoclax indien contra-indicatie voor zowel ibrutinib als idelalisib vanwege comorbiditeit/mogelijke bijwerkingen	(SORT C)

Expert opinion werkgroep: onderstaande aanbevelingen bij venetoclax dienen gevolgd te worden om veilig voor te schrijven en gepast gebruik te borgen:

Regels met betrekking tot veiligheid:

1. De site moet aantoonbaar maken dat de voorschrijvers geïnformeerd zijn en dat “ramp-up” noodzakelijk is.
2. Gestandaardiseerd “ramp up” recept gemaakt i.o.m. de lokale (poliklinische) apotheek.
3. Iedere patiënt die Venetoclax krijgt, wordt ingedeeld in de TLS-risico categorie, welke aantoonbaar wordt besproken in het MDO, volgens onderstaande tabel (weergeven in verslag van MDO).

TLS risk category	largest diameter of all measurable lymph nodes		absolute lymphocyte count (ALC)
low	≤ 5cm	AND	≥ 25 × 10 ⁹ /L
intermediate	≤ 5 and ≤ 10cm	OR	≥ 25 × 10 ⁹ /L
high	≤ 5 and ≤ 10cm	AND	≥ 25 × 10 ⁹ /L
	> 10cm		Irrelevant

4. Hoog risico patiënten moeten worden opgenomen in het ziekenhuis en behandeld worden volgens de onderstaande tabel.

TLS risk	low-risk	intermediate-risk	high-risk
hospitalization	not mandatory ¹		required for initial dosing (20 mg) and escalation to 50 mg venetoclax
hydration:			
- oral hydration	≥ 2l, starting ≥48 hrs. prior to first dose/each dose escalation and for ≥24 hrs. thereafter		
- intravenous	not mandatory ²	recommended (infusion of 1.5-2l) on days of initial dosing and escalation to 50 mg venetoclax	required (infusion rate: ≥150-200 ml/hr., i.e. 2-3l per day) for initial dosing and escalation to 50 mg venetoclax; for following dose escalations an intravenous hydration with 1.5-2l is advisable
uric acid reducer			
- allopurinol	300 mg p.o. daily, starting ≥72 hrs prior to first dose and continued for ≥ 1 week after last dose escalation		300 mg p.o. daily, starting ≥72 hrs prior to first dose and continued for ≥ 28 days after last dose escalation
- rasburicase ^{3,4}	recommended if uric acid was elevated in the blood test 24 hrs. before first dose/escalation		should be considered for initial dosing (20mg) and escalation to 50mg venetoclax; strongly recommended in case of elevated uric acid levels

5. Aantoonbare hematologie achterwacht 24 uur per dag, aan wie de bloedsuitslagen (bloedbeeld, kreat, Na, K, Ca, F, alb, urinezuur, LDH) voor, 6-8 uur na en 24 uur na de ophoging van de Venetoclax wordt doorgegeven (vastleggen in protocol).

Regels met betrekking tot voorschrijven:

1. Besproken en geaccordeerd in een **intern MDO in een consultverlenend UMC of echelon level B ziekenhuis** of in een **regionaal MDO waarbij een of meerdere niet-academische ziekenhuizen betrokken zijn in aanwezigheid van het consultverlenend ziekenhuis**
2. Jaarlijkse bespreking van voorschrijven, complicaties en output in regionaal overleg met behulp van NKR+ data.

Onderbouwing

Achtergrond-informatie behandeling patiënten met del (17p) of T53-mutatie

Patiënten met een del (17p) of T53-mutatie responderen wel op immuno-chemotherapie maar de progressievrije periode is aanzienlijk verkort.⁴ Kinaseremmers laten bij recidief patiënten, maar ook in 1^e lijn indrukwekkende resultaten zien ongeacht del (17p) of T53-mutatie.¹⁵⁻¹⁸ Deze nieuwe middelen geven specifieke bijwerkingen. Bij ibrutinib is er verhoogde kans op echymoses en hematomen zonder toename van ernstige bloedingen. Daarnaast is er een verhoogde kans op boezemfibrilleren en hypertensie. In studies werden patiënten met vitamine-K-antagonisten geëxcludeerd en werd ibrutinib 3-7 dagen voor operaties gestopt. Bij idelalisib is er een verhoogde kans op ernstige infecties waaronder PCP- en CMV-activatie, waardoor dit middel alleen geïndiceerd is wanneer patiënten niet in aanmerking komen voor andere therapieën. Daarnaast is het noodzakelijk aanvullende maatregelen ter voorkoming van ernstige infecties te nemen. Ook komen colitis, pneumonitis en huidtoxiciteit vaak voor.¹⁹ Een specifiek fenomeen van behandeling met kinaseremmers is een tijdelijke toename van lymfocytose in combinatie met een snelle afname van lymfadenopathie in de eerste weken na start van de therapie.^{15,16} **Venetoclax (ook wel bekend als GDC-199 of ABT-199) is een zeer selectieve, orale Bcl-2 remmer.²⁰ In de eerste studies met venetoclax in patiënten met gevorderde CLL werd een respons gezien in 77-78% van de patiënten met zelfs een complete remissie (CR) in 23-39% (Venetoclax Investigator's Brochure, 2014, de M12-175 en M13-365 studie). Ook bij patiënten met een 17p deletie werd een respons gezien in 71%-79,4%.^{21,22} Vanwege het risico op ernstige tumorlysis syndroom is een special opbouwschema en maatregelen ter voorkoming van tumorlysis syndroom noodzakelijk.²¹**

Literatuurverantwoording

Er is geen systematische literatuur-analyse verricht, maar gerichte analyse op basis van expertise van de CLL-werkgroep en de richtlijn:

3. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2015 Sep;26 Suppl 5:v78-v84.

Behandeling laat recidief zonder del (17p) of TP53-mutatie

Aanbevelingen

Fitte patiënten met behandelindicatie ten minste 24-36 maanden na vorige therapie:

Fludarabine-cyclofosfamide-rituximab (FCR) (SORT C)

Alternatief voor patiënten met een contra-indicatie voor FCR (op basis van hogere leeftijd, risico op toxiciteit, nierfunctiestoornis of patiëntvoorkeur):

Bendamustine-rituximab (SORT C)

Niet-fitte patiënten met behandelindicatie ten minste 6-12 maanden na chloorambucil bevattende therapie:

Chloorambucil met monoklonale anti-CD20 (SORT C)

Onderbouwing

Achtergrond-informatie behandeling laat recidief zonder del (17p) of TP53-mutatie

Het resultaat van recidief behandeling is afhankelijk van de termijn waarop de behandelindicatie opnieuw optreedt. Voor FCR blijkt dat bij patiënten met een laat recidief (>3 jaar na 1^e behandeling) een respons optreedt in 86% van de patiënten wat resulteert in een mediane overleving van meer dan 5 jaar, terwijl de resultaten bij een recidief binnen 3 jaar veel slechter zijn.²³ De Europese richtlijn adviseert om bij een recidief na meer dan 24-36 maanden bij fitte patiënten FCR of bendamustine-rituximab te herhalen.³

Bendamustine-rituximab geeft bij recidief patiënten een respons in 59% van de patiënten wat resulteert in een gebeurtenis-vrije overleving van bijna 15 maanden.²⁴ In retrospectieve studies resulteert behandeling met bendamustine in een respons bij 60-66% van de patiënten. Dit leidt tot een progressievrije overleving van 9-16 maanden.^{25,26} Bendamustine-rituximab wordt beschouwd als een goed alternatief voor recidief patiënten zonder del (17p) of TP53-mutatie.²⁸

Literatuurverantwoording

Er is geen systematische literatuur-analyse verricht, maar gerichte analyse op basis van expertise van de CLL-werkgroep en de richtlijn:

3.Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2015 Sep;26 Suppl 5:v78-v84.

Behandeling vroeg recidief, refractaire ziekte of recidief met del (17p) of TP53-mutatie

Aanbevelingen

Ibrutinib monotherapie of idelalisib gecombineerd met rituximab (SORT B)

Expert opinion werkgroep - Indicaties voor specifieke kinaseremmer. Ibrutinib is niet getest bij patiënten met vitamin- K-antagonisten en daarom is voorzichtigheid geboden. Overweeg een andere kinaseremmer. (SORT C)

Overweeg allogene stamceltransplantatie (SORT C)

Venetoclax indien progressie of ernstige bijwerkingen onder ibrutinib of idelalisib (SORT C)

Expert opinion werkgroep- aanbevelingen bij venetoclax (zie behandeling bij del (17p) of TP53-mutatie) dienen gevolgd te worden om veilig voor te schrijven en gepast gebruik te borgen. (SORT C)

Onderbouwing

Achtergrond-informatie behandeling vroeg recidief, refractaire ziekte of recidief met del (17p) of TP53-mutatie

Patiënten met een vroeg recidief/refractaire ziekte na chemo-immunotherapie en patiënten met een recidief met del (17p)/TP53-mutatie hebben een slechte prognose wanneer ze opnieuw behandeld worden met chemo-immunotherapie.²⁷ Kinaseremmers laten bij patiënten met vroeg recidief, refractaire ziekte en del (17p) of TP53-mutatie een indrukwekkende responsduur zien.¹⁵⁻¹⁶ Ook venetoclax blijkt zeer effectief met een respons van 79,4% bij recidief of refractaire patiënten met 17p deletie.²²

Literatuurverantwoording

Er is geen systematische literatuur-analyse verricht, maar gerichte analyse op basis van expertise van de CLL-werkgroep.

Overwegingen voor allogene stamceltransplantatie

Indien patiënt voldoet aan de volgende criteria:

1. Hoog risico CLL (aanwezigheid van del (17p) en/of TP53-mutatie of del (11q) bij recidief/refractaire CLL na chemo-immunotherapie OF refractaire CLL tijdens kinaseremmers) (SORT C)
2. Een lage kans op 2-jaar NRM (factoren die dit beïnvloeden zijn hogere leeftijd, slechte 'WHO performance'-score, geen 10/10 HLA- gematchte donor en vrouwelijke donor voor mannelijke patiënt en comorbiditeit)

(SORT C)

Onderbouwing

Achtergrond-informatie behandeling met allogene stamceltransplantatie

Allogene stamceltransplantatie leidt in 75% tot 'minimal residual disease' (MRD)-negativiteit die gepaard gaat met een lange progressie vrije overleving.^{29,30} De keerzijde van allogene stamceltransplantatie is 'non-relapse mortality' (NRM), die echter acceptabel laag is wanneer 1 of meer van de volgende factoren

ontbreken: hogere leeftijd, slechte 'WHO performance'-score, geen 10/10 HLA-gematchte donor, vrouwelijke donor voor mannelijke patiënt en comorbiditeit.³¹ Bij een lage vooraf- kans op 2-jaars NRM en bij responsieve ziekte kan allogene stamceltransplantatie bij recidief/refractaire patiënten met een del (17p), TP53-mutatie of del (11q) een betere uitkomst geven dan mogelijk is met kinaseremmers.^{31,32} Vooral nog lijkt voor kinaseremmer-refractaire patiënten allogene stamceltransplantatie een goede optie gezien het ontbreken van een andere effectieve therapie.²⁸ Indien een allogene stamceltransplantatie overwogen wordt is R-DHAP een effectieve inductie, ook voor patiënten met een 17p-deletie, waarbij gestreefd moet worden naar ten minste partiële remissie.³³

Literatuurverantwoording

Er is geen systematische literatuur-analyse verricht, maar gerichte analyse op basis van expertise van de CLL-werkgroep.

Behandeling complicaties

Aanbevelingen

Warmte auto-immuun anemie of trombocytopenie:

Prednison 1 mg/kg

Indien geen respons op prednison: Rituximab 4 x 375 mg/m² a 1 week (alternatief splenectomie) (SORT C)

Indien geen respons op rituximab: CLL-behandeling (alternatief splenectomie) (SORT C)

Koude antistoffen hemolytische anemie:

Rituximab 4 x 375 mg/m² a 1 week (SORT C)

Indien geen respons op Rituximab: CLL-behandeling (SORT C)

Immuun cytopenie na purine-analogen:

Staken purine-analogen, start prednison 1 mg/kg (SORT C)

Indien geen verbetering: overweeg ciclosporine toevoegen (SORT C)

Hypogammaglobulinemie:

Profylactische antibiotica bij recidiverende infecties (cotrimoxazol 1 dd 480 mg, claritromycine 1 dd 500 mg, azitromycine 3 keer per week 250 mg)

Overweeg immunoglobuline-suppletie bij recidiverende infecties en IgG <3,0g/l (tabel 7) (SORT B)

Symptomatische lymfadenopathie bij patiënt met contra-indicatie voor systemische therapie:

Radiotherapie 2x2 Gy (SORT C)

Tabel 7: Geadviseerde minimale start dosering immunoglobuline i.v. (IVIG) en interval op basis van gewicht en afronding op hele flesjes.

Gewicht	Dosering IVIG	Interval
50 kg	10 g	4 weken
55 kg	10 g	3 weken

60 kg	10 g	3 weken
65 kg	15 g	4 weken
70 kg	15 g	4 weken
75 kg	15 g	4 weken
80 kg	15 g	3 weken
85 kg	15 g	3 weken
90 kg	20 g	4 weken
95 kg	20 g	4 weken
100 kg	20 g	4 weken

Onderbouwing

Achtergrond-informatie complicaties

Bij onbegrepen anemie of trombocytopenie moet beenmergonderzoek verricht worden voor differentiatie tussen beenmergverdringing en auto-immuun afbraak. Auto-immuun afbraak reageert meestal goed op corticosteroiden, waarbij de behandeling gelijk is aan behandeling van patiënten zonder CLL.³⁴ Bij patiënten die na 4 weken niet reageren op corticosteroiden valt een behandeling met rituximab te overwegen vòòr splenectomie. Bij resistente auto-immuun cytopenie wordt behandeling van de CLL aangeraden.³⁵ Bij patiënten met koude antistoffen hemolytische anemie is prednison en splenectomie niet zinvol en dient rituximab gegeven te worden.³⁶ Bij onvoldoende resultaat kan CLL-behandeling gestart worden. De incidentie van immuun cytopenie na purine analogen lijkt lager sinds FC wordt gecombineerd met rituximab. De directe antiglobuline-test is vaak negatief als hemolytische anemie toch optreedt. De behandeling bestaat uit staken van de purine-analogen en geven van steroïden. Indien hierop onvoldoende verbetering optreedt, kan ciclosporine aan de behandeling worden toegevoegd.³⁷ Infecties zijn veel voorkomende complicaties bij CLL-patiënten. Antibiotische en antivirale profylaxe moet gegeven worden aan patiënten met recidiverende infecties of hoog risico op infectie als gevolg van de behandeling. Immunoglobuline suppletie heeft geen invloed op de overleving en moet alleen overwogen worden bij patiënten met recidiverende infecties en een ernstige hypogammaglobulinemie (IgG < 3 g/l)^{38,39} Pneumococcon-vaccinatie en jaarlijkse griep-vaccinatie wordt aanbevolen bij vroeg stadium CLL.³ Wanneer lymfadenopathie grote klachten geeft bij patiënten met een contra-indicatie voor chemo-immunotherapie of kinaseremmers kan lage dosis radiotherapie palliatie geven.⁴⁰

Literatuurverantwoording

Voor hypogammaglobulinemie is gebruik gemaakt van de recente aanbeveling: Kersting S, Ypma P, Posthuma EF et al; Immunglobulinesuppletie bij secundaire hypogammaglobulinemie ten gevolge van chronische lymfatische leukemie: aanwijzingen voor de praktijk. Ned Tijdschrift Hematol (2015;12:186-9).

Er zijn geen recente richtlijnen die aanbevelingen geven. Er is ook geen aanvullende systematische literatuuranalyse uitgevoerd, omdat er naar inschatting van de werkgroep maar weinig studies zijn.

Follow-up bij rustige CLL

Aanbevelingen

Anamnese: niveau van functioneren ('WHO performance'-score), koorts, gewichtsverlies, nachtzweeten en infecties.

Lichamelijk onderzoek: vastleggen van grootte van lymfklieren, lever en milt

Bloedonderzoek:

Hb, leukocyten, trombocyten, leukocytendifferentiatie

Onderbouwing

Achtergrond-informatie follow-up rustige CLL³

Follow-up bij rustige CLL is er op gericht om actieve CLL of behandelindicatie vast te stellen. Ook dient gelet te worden op het ontstaan van auto-immuun cytopenieën. Afhankelijk van de dynamiek van de CLL-cellen dienen controles elke 3-12 maanden plaats te vinden.

Literatuurverantwoording

Er is gebruik gemaakt van de onderstaande richtlijn zonder aanvullende systematische literatuuranalyse:

3. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v78-v84.

Follow-up CLL met behandeling

Aanbevelingen

Anamnese: niveau van functioneren ('WHO performance'-score), koorts, gewichtsverlies, nachtzweeten en infecties.

Lichamelijk onderzoek: vastleggen van grootte van lymfklieren, lever en milt

Bloedonderzoek:

Hb, leukocyten, trombocyten, leukocytendifferentiatie

Beenmergonderzoek:

Indien cytopenie of indien consequenties bij complete remissie of minimale rest ziekte (zoals in studies)

Beeldvorming:

CT hals, thorax, abdomen (achterwegen laten indien geen consequenties) (SORT C)

Onderbouwing

Achtergrond-informatie follow-up CLL met behandeling²

Follow-up bij een patiënt die behandeld wordt, is er op gericht respons op therapie te beoordelen en complicaties van de behandeling tijdig te ondervangen, zoals hematologische toxiciteit, infectieuze

complicaties, tumorlysisyndroom en andere niet-hematologische bijwerkingen. Voor de dagelijkse praktijk is het niet noodzakelijk om vast te stellen of er complete respons is opgetreden, in studies kan dit wel noodzakelijk zijn (tabel 8). Afhankelijk van de ingezette therapie moet management en monitoring van bijwerkingen plaatsvinden.

Tabel 8: respons³

	Parameter	Complete remissie	Partiële remissie	Progressieve ziekte
	Respons 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 ⁹ /l	≥50% afname vanaf start	≥50% toename vanaf start (≥5,0x10 ⁹ /cellen)
2	Lymfadenopathie	Afwezig (geen >1.5 cm)	≥50% afname vanaf start, geen toename of nieuwe laesies	≥50% toename of nieuw (>1,5 cm)
3	Hepato/splenomegalie	Afwezig	≥50% afname vanaf start	≥50% toename of nieuw (>1,5 cm)
4	B-symptomen	Afwezig	Niet van toepassing	Niet van toepassing
5a	Neutrofielen	>1,5x10 ⁹ /l	>1,5x10 ⁹ /l	Niet van toepassing
5b	Trombocyten	>100x10 ⁹ /l	>100x10 ⁹ /l or ≥50% toename vanaf start	≥50% afname vanaf start of tot <100x10 ⁹ /l secundair aan CLL
5c	Hemoglobine	>6,8 mmol/l	>6,8 mmol/l of toename ≥50% na start	Afname van >1,3 mmol/l vanaf start of tot <6,2 mmol/l secundair aan CLL
6	Beenmerg	Normocellulair, geen B-lymfoide nodi, <30% lymfocyten	Niet van toepassing	Niet van toepassing
7	Overig	Niet van toepassing	Niet van toepassing	CLL- transformatie

Literatuurverantwoording:

Er is gebruik gemaakt van onderstaande richtlijn zonder aanvullende systematische literatuur-analyse: 3.Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†.Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v78-v84.

Implementatie

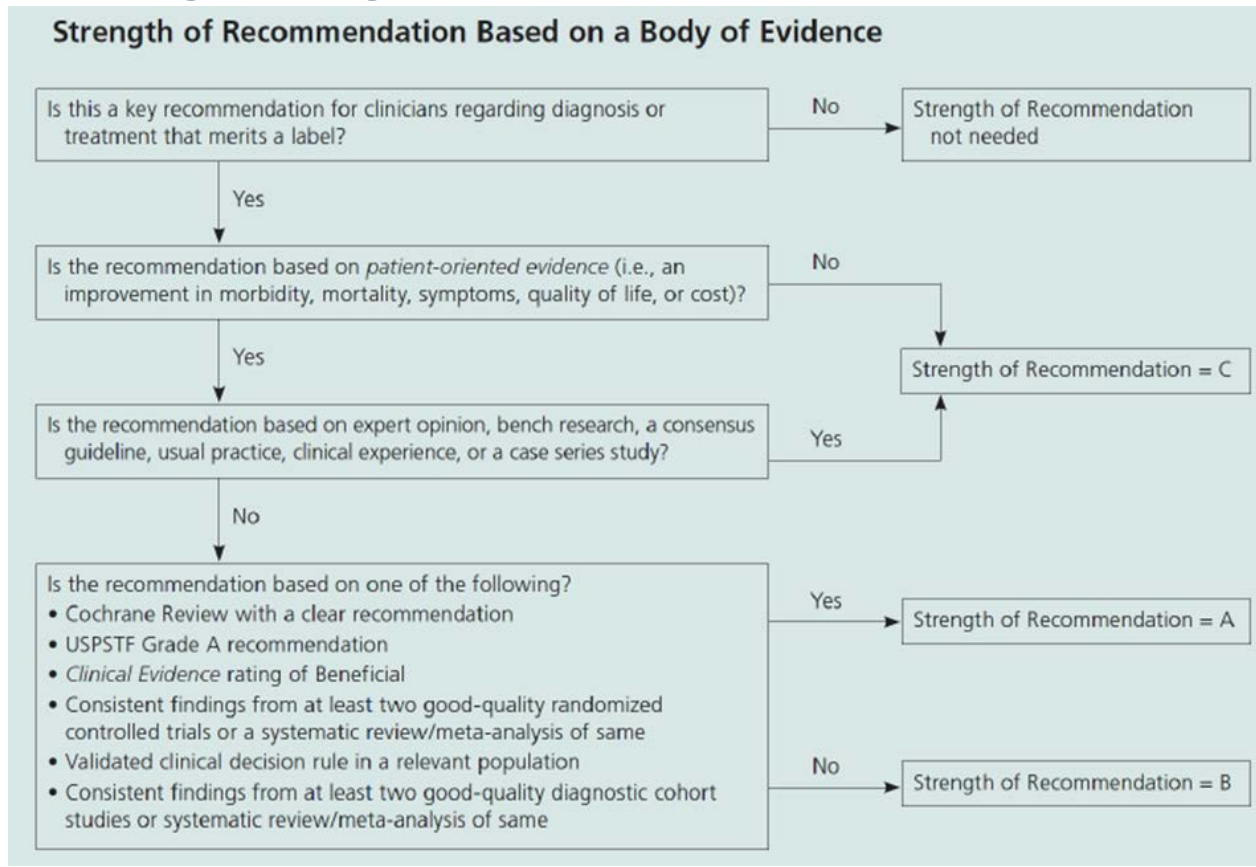
Een conceptversie van de richtlijn werd op 13 april 2017 voor commentaar aangeboden aan de leden van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH). Commentaar geeft input vanuit het veld om de kwaliteit en de toepasbaarheid van de richtlijn te optimaliseren en landelijk draagvlak voor de richtlijn te genereren. Er is door de leden van de NVvH geen gebruik gemaakt van de commentaarrronde. De richtlijn werd daarom op 16 mei 2017 door de HOVON-CLL-werkgroep inhoudelijk vastgesteld en ter autorisatie gestuurd naar de Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH). Het bestuur van de NVvH heeft de richtlijn op 7 juni 2017 geautoriseerd.

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

Om het gebruik in de dagelijkse praktijk te bevorderen wordt deze richtlijn verspreid onder de professionals van de bij de totstandkoming van deze richtlijn betrokken organisatie(s):

- Per mail naar de leden van de NVvH
 - Plaatsing van de richtlijn op de websites van Stichting HOVON (www.hovon.nl) en de NVvH (www.hematologienederland.nl)
 - Een publicatie in het Nederlands Tijdschrift voor Hematologie
-

SORT grading



Kwaliteitsindicatoren

Kwaliteitsindicator diagnostiek bij diagnose

Bloedonderzoek: Hb, leukocyten, trombocyten, leukocytendifferentiatie
Immunofenotypering volgens richtlijn

Kwaliteitsindicator behandeling 1

Behandelindicatie en behandelplan conform advies richtlijn

Kwaliteitsindicator behandeling 2

Cytogenetica (FISH) **del (17 p)** of TP53-mutatie verricht vooraf aan behandeling

Literatuur

1. Rawstron A, Kreuzer KA, Soosapilla A et al. Pilot study to assess reagent and instrument quality for reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia: an ESCCA and ERIC harmonization. EHA 201, abstract P589
2. 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
3. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2015 Sep;26 Suppl 5:v78-v84
4. 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
5. Landau D, Carter S, Stojanov P, et al. Evolution and impact of subclonal mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Cell.* 2013;152(4):714-26
6. Damle RN, Wasil T, Fais F et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999; 94: 1840-1847
7. Hamblin TJ, Orchard JA, Ibbotson RE et al. CD38 expression and immunoglobulin variable region mutations are independent prognostic variables in chronic lymphocytic leukemia, but CD38 expression may vary during the course of the disease. *Blood* 2002; 99: 1023-1029
8. Eichhorst B, Fink A-M, Busch R, et al. Frontline Chemoimmunotherapy with Fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Shows Superior Efficacy in Comparison to Bendamustine (B) and Rituximab (BR) in Previously Untreated and Physically Fit Patients (pts) with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Final Analysis of an International, Randomized Study of the German CLL Study Group (GCLLSG) (CLL10 Study). *Blood* 2014;124:abstract 19
9. Fischer K, Bahlo J, Fink A-M et al. Long term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood.* 2016 Jan 14;127(2):208-15.
10. Hillmen P, Robak T, Janssens A et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet.* 2015 May 9;385 (9980):1873-83
11. Goede V, Fischer K, Busch R et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014;370:1101-10
12. Hillmen P, Gribben JG, Follows GA et al. Rituximab plus chlorambucil as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: Final analysis of an open-label phase II study. *J Clin Oncol.* 2014 Apr 20;32(12):1236-41
13. Foà R, Del Giudice I, Cuneo A et al. Chlorambucil plus rituximab with or without maintenance rituximab as first-line treatment for elderly chronic lymphocytic leukemia patients. *Am J Hematol.* 2014 May;89(5):480-6
14. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: *N Engl J Med.* 2015 Dec 17;373(25):2425-37
15. 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
16. 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
17. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014;370:997-1007
18. Farooqui MZ, Valdez J, Martyr et al, Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* 2015 Feb;16(2):169-76
19. Coutre SE, Barrientos JC, Brown JR et al. Management of adverse events associated with idelalisib treatment: expert panel opinion. *Leuk Lymphoma* 2015;19:1-8

20. Souers AJ1, Levenson JD, Boghaert ER, et al. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nat Med*. 2013 Feb;19(2):202-8
21. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia; *N Engl J Med*. 2016 Jan 28;374(4):311-22
22. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):768-7
23. Tam CS, O'Brien S, Plunkett W et al. Long-term results of first salvage treatment in CLL patients treated initially with FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab). *Blood*. 2014 Nov 13;124(20):3059-64
24. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2011 Sep 10;29(26):3559-66
25. Sanchez-Gonzalez B, Peñalver FJ, Medina A, et al. Clinical experience of bendamustine treatment for non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia in Spain. *Leuk Res*. 2012 Jun;36(6):709-14
26. Iannitto E, Morabito F, Mancuso S et al. Bendamustine with or without rituximab in the treatment of relapsed chronic lymphocytic leukaemia: an Italian retrospective study. *Br J Haematol*. 2011 May;153(3):351-7
27. Fornecker LM, Aurran-Schleinitz T, Michallet AS et al. Salvage outcomes in patients with first relapse after fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for chronic lymphocytic leukemia: the French intergroup experience. *Am J Hematol*. 2015 Jun;90:511-4
28. Cheson BD, Brugger W, Damaj G et al. Optimal use of bendamustine in hematologic disorders: Treatment recommendations from an international consensus panel - an update. *Leuk Lymphoma*. 2015 Nov 23:1-17.
29. Sorror 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
30. 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
31. Schetelig J, de Wreede L, Moreno C et al. Risk factors for adverse outcome in patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation (alloHCT): A Retrospective EBMT Analysis. EBMT 2015 annual meeting abstract WP024
32. Dreger P, Schetelig J, Andersen N et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents. *Blood*. 2014 Dec 18;124(26):3841-9
33. van Gelder M, van Oers MH, Alemayehu WG et al. R Efficacy of cisplatin-based immunochemotherapy plus alloSCT in high-risk chronic lymphocytic leukemia: final results of a prospective multicenter phase 2 HOVON study. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Feb 15
34. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113:2386-93
35. Ghilmini M, Vitolo U, Kimby E et al. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Ann Oncol*. 2013 Mar;24:561-76
36. Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R et al. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. *Haematologica*. 2006 Apr;91(4):460-6.
37. Borthakur G, O'Brien S, Wierda WG et al. Immune anaemias in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab-incidence and predictors. *BJM*136;2007:800-5
38. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M et al. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2009 May;50:764-72

39. Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. *N Engl J Med* 1988; 319: 902-907
 40. Lowry L, Smith P, Qian W et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol*. 2011 Jul;100(1):86-92
-