

# Richtlijn Chronische Lymfatische Leukemie

---

Versiedatum: 01-09-2016

---

**INITIATIEF:** HOVON CLL werkgroep

**IN SAMENWERKING MET:** Nederlandse Vereniging voor Hematologie

---

## **Colofon**

RICHTLIJN CHRONISCH LYMFATISCHE LEUKEMIE

©2016

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](http://www.hovon.nl)

[s.kersting@hagaziekenhuis.nl](mailto: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.

**Belangenconflict:** De HOVON CLL werkgroep verricht studies met financiële ondersteuning van de volgende firma's: Acerta, Celgene, Roche/Genentech

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

Vergoeding voor consulting: Mundipharma

Vergoeding voor bijwonen / spreken symposium: Janssen, Roche

Ontvangen researchgelden: Celgene

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

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

Ontvangen researchgelden: Sanofi, Celgene, Gilead, Roche

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

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

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

Vergoeding voor bijwonen / spreken symposium: Janssen

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

---

# Inhoud

Samenstelling werkgroep.....	2
Inleiding .....	4
Samenvatting aanbevelingen.....	5
Diagnostiek.....	8
Onderzoek om de diagnose CLL te stellen.....	8
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.....	16
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 .....	22
Behandeling complicaties.....	23
Follow-up bij rustige CLL.....	24
Follow-up CLL met behandeling.....	26
Implementatie.....	26
SORT Grading.....	26
Kwaliteitsindicatoren .....	27
Literatuur .....	28

# 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:** 2017

---

# 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, immuuglobulines, 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 (tenminste exon 4-10, bij voorkeur bepaald in een ERIC gecertificeerd laboratorium)

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 respons evaluatie)

## Stadiering

Stadiering volgens Rai en Binet (tabel 2)  
Vaststellen actieve ziekte (tabel 3)  
Vaststellen behandel indicatie (tabel 4)

## Prognostische bepaling bij behandelindicatie (1<sup>e</sup> lijn of recidief)

### Bloedonderzoek:

Cytogenetica (FISH) voor del (13q), del (11q), **del (17p)**, trisomie 12  
Moleculair onderzoek aanwezigheid TP53-mutatie

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<sup>e</sup> lijn behandeling

#### Fitte patiënten:

Fludarabine-cyclofosfamide-rituximab (FCR)

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

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

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

#### Fitte patiënten met behandelindicatie tenminste 24-36 maanden na vorige therapie:

Fludarabine-cyclofosfamide-rituximab (FCR)

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

Bendamustine-rituximab (LET OP: niet geregistreerd voor CLL, wel voor SLL)

#### Niet fitte patiënten met behandelindicatie tenminste 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

### 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-matched donor en vrouwelijke donor voor mannelijke patiënt en comorbiditeit)

### Behandeling complicaties

#### Warmte auto-immuun anemie of trombocytopenie:

Prednison 1mg/kg

Indien geen respons op prednison: Rituximab 4 x 375mg/m<sup>2</sup> a 1 week (alternatief splenectomie)

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

Koude antistoffen hemolytische anemie:

Rituximab 4 x 375mg/m<sup>2</sup> a 1 week

Indien geen respons op Rituximab: CLL behandeling

Immuun cytopenie na purine analogen:

Staken purine analogen, start prednison 1mg/kg

Indien geen verbetering: overweeg ciclosporine toevoegen

Hypogammaglobulinemie:

Profylactische antibiotica bij recidiverende infecties (cotrimoxazol 1dd480mg, claritromycine 1dd500mg, azitromycine 3 keer per week 250mg)

Overweeg immunoglobuline suppletie bij recidiverende infecties en IgG <3,0g/L (tabel 6)

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 rest ziekte (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	(SORT A)
Immunofenotypering (zie tabel 1)	(SORT C)

Tabel 1: Immunofenotypering bij CLL<sup>1</sup>

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

## Onderbouwing

### **Achtergrond informatie diagnostiek bij diagnose<sup>2</sup>**

*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 monoklonale 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 monoklonale B cellen  $< 5 \times 10^9/l$  is en in de lymfklier een celbeeld met lymfoide cellen met grumelée kernstructuur in combinatie met bij CLL/SLL passende immunofenotypering gezien wordt.*

*Indien het aantal circulerende monoklonale 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 monoklonale B-lymfocytose.*

### **Literatuur verantwoording**

*Er is gebruik gemaakt van de richtlijn: 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: 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 (SORT B)

Lichamelijk onderzoek: vastleggen van grootte van lymfklieren, lever en milt (SORT B)

Bloedonderzoek: (SORT B)

Hb, leukocyten, trombocyten, leukocytdifferentiatie

Nierfunctie, leverfunctie, immuuglobulines, 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 (tenminste exon 4-10, bij voorkeur bepaald in een ERIC gecertificeerd laboratorium)

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

Beeldvorming:

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

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

### Onderbouwing

#### **Achtergrond informatie diagnostiek vooraf aan therapie<sup>2</sup>**

*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 monoclonale 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.*

***Literatuur verantwoording:***

*Er is gebruik gemaakt van de richtlijn: 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 beeldvorming is gebruik gemaakt van de expert opinion van de CLL werkgroep.*

---

# Stadierung

## Aanbevelingen

Stadierung volgens Rai en Binet (tabel 2)	(SORT A)
Vaststellen actieve ziekte (tabel 3)	(SORT A)
Vaststellen behandel indicatie (tabel 4)	(SORT A)

**Tabel 2: Gereviseerde stadierung volgens Rai en Binet<sup>3</sup>**

Stadium	Definitie	Mediane overleving <sup>#</sup>
<b>Rai</b>		
Laag risico		
Rai 0	Lymfocytose > 15 x 10 <sup>9</sup> /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 x 10 <sup>9</sup> /l* met/zonder lymfadenopathie/organomegalie	
<b>Binet</b>		
Binet A	Hb ≥ 6,2 mmol/L, trombocyten ≥ 100 x 10 <sup>9</sup> /L, <3 lymfklierstations	> 10 jaar
Binet B	Hb ≥ 6,2 mmol/L, trombocyten ≥ 100 x 10 <sup>9</sup> /L, ≥ 3 lymfklierstations	> 8 jaar
Binet C	Hb < 6,2 mmol/L, trombocyten < 100 x 10 <sup>9</sup> /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 ziekte<sup>2</sup>

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 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 behandeling<sup>2</sup>

Behandeling Rai 0/ 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 stadiering<sup>2,3</sup>

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.<sup>3</sup> 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.

### Literatuur verantwoording

Er is gebruik gemaakt van de richtlijn: 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<sup>e</sup> lijn of recidief)

### Aanbevelingen

#### Bloedonderzoek:

Cytogenetica (FISH) voor del (13q), del (11q), **del (17p)**, trisomie 12 (SORT A)

Moleculair onderzoek aanwezigheid TP53-mutatie (SORT B)

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

**Tabel 5: indeling fitheid op klinische gronden**

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*

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

### Onderbouwing

#### **Achtergrond informatie prognostische bepalingen bij behandelindicatie**

Naast stadiering 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 therapie.<sup>4</sup> De frequentie van del (17p) en TP53-mutatie neemt toe bij opeenvolgende recidieven.<sup>5</sup>

Ongeveer 50% van de CLL patiënten heeft bij presentatie een ongemuteerde immunoglobuline gen herschikking (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 mutatie status, maar zijn geen goede prognostische voorspellers.<sup>6,7</sup> Onderzoek op IGVH mutatie status 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.<sup>8</sup>

#### **Literatuur verantwoording**

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

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

\* PCP en Herpes profylaxe tot 6 maanden na laatste gift. Bestraalde bloedproducten tot 1 jaar na laatste gift. NB geen cotrimoxazol op dagen van bendamustine ivm kans op stevens-johnsonsyndroom

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

@ antibiotica en antischimmel profylaxe volgens lokale protocol.

# Open/geplande HOVON studies

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

## **Achtergrond 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 1<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> lijn behandeling

### **Aanbevelingen**

#### Fitte patiënten:

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

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

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<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> lijnsbehandeling mogelijk. Bij patiënten ouder dan 65 jaar kan een individuele afweging gemaakt worden of ibrutinib behandeling een goede mogelijkheid is. (SORT C)

### **Onderbouwing**

#### **Achtergrond behandeling 1<sup>e</sup> 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.<sup>4,9</sup> Bij patiënten ouder dan 65 jaar was bendamustine in combinatie met rituximab even effectief als FCR maar had een gunstiger toxiciteit profiel. Met name het risico op infecties is



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

Bij patiënten met relevante comorbiditeit (meestal oudere patiënt), verlengt chloorambucil met een monoklonale anti CD20 (rituximab, ofatumumab of obinutuzumab) de progressie vrije overleving vergeleken met monotherapie chloorambucil. De gemiddelde progressie vrije 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.<sup>10,11</sup> 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 uiteen lopen met progressievrije overleving tussen 15,2 en 34,7 maanden.<sup>11-13</sup> Ernstige (graad 3-4) Infusie gerelateerde reacties bij de 1<sup>e</sup> toediening treedt vaker op bij obinutuzumab (20%) in vergelijking met rituximab (4%).<sup>11</sup> 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 0,6mg/kg op dag 1 en 15 elke 4 weken werd vergeleken met ibrutinib, bleek een significante langere progressie vrije 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.<sup>14</sup>

### **Literatuur verantwoording**

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.

## **Overwegingen**

### **Geregistreerde indicaties (bron farmacotherapeutisch kompas)**

Rituximab: In combinatie met chemotherapie bij onbehandelde en recidiverende/refractaire chronische lymfatische leukemie (CLL).

Bendamustine: Eerstelijnsbehandeling van chronische lymfatische leukemie (CLL) (Binet-stadium B of C) wanneer fludarabine-combinatietherapie niet geschikt is.

Obinutuzumab: In combinatie met chloorambucil bij een eerste behandeling van volwassenen met chronische lymfatische leukemie, wanneer een behandeling met fludarabine niet mogelijk is vanwege comorbiditeit.

Ofatumumab: Chronische lymfatische leukemie (CLL) bij patiënten die refractair zijn voor fludarabine en alemtuzumab. In combinatie met chloorambucil of bendamustine voor de

behandeling van CLL van het B-cel type bij patiënten die niet eerder behandeld zijn en niet in aanmerking komen voor een behandeling gebaseerd op fludarabine.

## Behandeling bij del (17p) of TP53-mutatie

### Aanbevelingen

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

### Onderbouwing

#### **Achtergrond 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.<sup>4</sup> Kinase remmers laten bij recidief patiënten, maar ook in 1<sup>e</sup> lijn indrukwekkende resultaten zien ongeacht del (17p) of T53-mutatie.<sup>15-18</sup> 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 reactivatie, 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.<sup>19</sup> Een specifiek fenomeen van behandeling met kinase remmers is een tijdelijke toename van lymfocytose in combinatie met een snelle afname van lymfadenopathie in de eerste weken na start van de therapie.<sup>15,16</sup>

#### **Literatuur verantwoording**

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.

### Overwegingen

#### **Geregistreerde indicaties (bron farmacotherapeutisch kompas)**

Ibrutinib: Chronische lymfatische leukemie (CLL) bij volwassenen die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, of als eerstelijnsbehandeling in aanwezigheid van 17p-deletie of TP53-mutatie bij patiënten voor wie chemo-immunotherapie niet geschikt is.

Idelalisib: In combinatie met rituximab bij volwassenen met chronische lymfatische leukemie: - na ten minste 1 eerdere behandeling, óf -als eerstelijnsbehandeling bij aanwezigheid van de 17p-deletie of TP53-mutatie, wanneer chemo-immunotherapie niet geschikt is.

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

### Aanbevelingen

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

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

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

Bendamustine-rituximab (LET OP: niet geregistreerd voor CLL, wel voor SLL) (SORT B)

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

Chloorambucil met monoklonale anti CD20 (SORT C)

### Onderbouwing

#### **Achtergrond 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<sup>e</sup> 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.<sup>20</sup> De Europese richtlijn adviseert om bij een recidief na meer dan 24-36 maanden bij fitte patiënten FCR of bendamustine-rituximab te herhalen.<sup>3</sup>

Bendamustine-rituximab geeft bij recidief patiënten een respons in 59% van de patiënten wat resulteert in een gebeurtenis-vrije overleving van bijna 15 maanden.<sup>21</sup> In retrospectieve studies resulteert behandeling met Bendamustine in een respons bij 60-66% van de patiënten. Dit leidt tot een de progressievrije overleving van 9-16 maanden.<sup>22,23</sup> Bendamustine-rituximab wordt beschouwd als een goed alternatief voor recidief patiënten zonder del (17p) of TP53-mutatie.<sup>25</sup>

#### **Literatuur verantwoording**

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

## Overwegingen

### **Geregistreerde indicaties (bron farmacotherapeutisch kompas)**

Bendamustine: niet geregistreerd voor behandeling bij recidief (registratie: Eerstelijnsbehandeling van chronische lymfatische leukemie (CLL) (Binet-stadium B of C) wanneer fludarabine–combinatietherapie niet geschikt is).

Obinutuzumab: niet geregistreerd voor behandeling bij recidief (registratie: In combinatie met chloorambucil bij een eerste behandeling van volwassenen met chronische lymfatische leukemie, wanneer een behandeling met fludarabine niet mogelijk is vanwege comorbiditeit)

Ofatumumab: niet geregistreerd voor behandeling bij recidief na chloorambucil (registratie: Chronische lymfatische leukemie (CLL) bij patiënten die refractair zijn voor fludarabine en alemtuzumab. In combinatie met chloorambucil of bendamustine voor de behandeling van CLL van het B-cel type bij patiënten die niet eerder behandeld zijn en niet in aanmerking komen voor een behandeling gebaseerd op fludarabine)

## 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 vitamine K antagonisten en daarom is voorzichtigheid geboden.*

*Overweeg een andere kinaseremmer. (SORT C)*

Overweeg allogene stamceltransplantatie (SORT C)

### Onderbouwing

#### **Achtergrond 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.<sup>24</sup> Kinase remmers laten bij patiënten met vroeg recidief, refractaire ziekte en del(17p) of TP53-mutatie een indrukwekkende responsduur zien.<sup>15-</sup>*

<sup>16</sup>

#### **Literatuur verantwoording**

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

## Overwegingen

### **Geregistreerde indicaties (bron farmacotherapeutisch kompas)**

Ibrutinib: Chronische lymfatische leukemie (CLL) bij volwassenen die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, of als eerstelijnsbehandeling in aanwezigheid van 17p-deletie of TP53-mutatie bij patiënten voor wie chemo-immunotherapie niet geschikt is.

Idelalisib: In combinatie met rituximab bij volwassenen met chronische lymfatische leukemie: - na ten minste 1 eerdere behandeling, óf -als eerstelijnsbehandeling bij aanwezigheid van de 17p-deletie of TP53-mutatie, wanneer chemo-immunotherapie niet geschikt is.

## 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-matched donor en vrouwelijke donor voor mannelijke patiënt en comorbiditeit) (SORT C)

## Onderbouwing

### **Achtergrond behandeling met allogene stamceltransplantatie**

*Allogene stamceltransplantatie leidt in 75% tot minimal residual disease (MRD)-negativiteit die gepaard gaat met een lange progressie vrije overleving.<sup>26,27</sup> De keerzijde van allogene stamceltransplantatie is non-relapse mortality (NRM), die echter acceptabel laag is wanneer een of meer van de volgende factoren ontbreken: hogere leeftijd, slechte “WHO performance”-score, geen 10/10 HLA-gematchde donor, vrouwelijke donor voor mannelijke patiënt en comorbiditeit.<sup>28</sup> 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.<sup>28,29</sup> Vooralnog lijkt voor kinaseremmer-refractaire patiënten allogene stamceltransplantatie een goede optie gezien het ontbreken van een andere effectieve therapie.<sup>25</sup> Indien een allogene stamceltransplantatie overwogen wordt is R-DHAP een effectieve inductie, ook voor patiënten met een 17p-deletie, waarbij gestreefd moet worden naar tenminste partiële remissie.<sup>30</sup>*

### Literatuur verantwoording

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 1mg/kg (SORT A)
- Indien geen respons op prednison: Rituximab 4 x 375mg/m<sup>2</sup> 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 375mg/m<sup>2</sup> a 1 week (SORT C)
- Indien geen respons op Rituximab: CLL behandeling (SORT C)

#### Immuun cytopenie na purine analogen:

- Staken purine analogen, start prednison 1mg/kg (SORT C)
- Indien geen verbetering: overweeg ciclosporine toevoegen (SORT C)

#### Hypogammaglobulinemie:

- Profylactische antibiotica bij recidiverende infecties (cotrimoxazol 1dd480mg, claritromycine 1dd500mg, azitromycine 3 keer per week 250mg) (SORT A)
- Overweeg immunoglobuline suppletie bij recidiverende infecties en IgG <3,0g/L (tabel 6) (SORT B)

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

- Radiotherapie 2x2 Gy (SORT C)

**Tabel 6: 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 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.<sup>31</sup> 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.<sup>32</sup> Bij patiënten met koude antistoffen hemolytische anemie is prednison en splenectomie niet zinvol en dient rituximab gegeven te worden.<sup>33</sup> 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 steroiden. Indien hierop onvoldoende verbetering optreedt, kan ciclosporine aan de behandeling worden toegevoegd.<sup>34</sup> 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<3g/L)<sup>35,36</sup> Pneumococcon vaccinatie en jaarlijkse griep vaccinatie wordt aanbevolen bij vroeg stadium CLL.<sup>3</sup> Wanneer lymfadenopathie grote klachten geeft bij patiënten met een contra-indicatie voor chemo-immunotherapie of kinaseremmers kan lage dosis radiotherapie palliatie geven.<sup>37</sup>*

### Literatuur verantwoording

*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. Nederlands tijdschrift voor hematologie (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. (SORT B)

Lichamelijk onderzoek: vastleggen van grootte van lymfklieren, lever en milt (SORT B)

Bloedonderzoek:

Hb, leukocyten, trombocyten, leukocytendifferentiatie

(SORT B)

## Onderbouwing

### Achtergrond follow-up rustige CLL<sup>3</sup>

*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.*

### Literatuur verantwoording

*Er is gebruik gemaakt van de recente 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*

## Follow-up CLL met behandeling

### Aanbevelingen

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

Lichamelijk onderzoek: vastleggen van grootte van lymfklieren, lever en milt (SORT B)

#### Bloedonderzoek:

Hb, leukocyten, trombocyten, leukocytendifferentiatie (SORT B)

#### Beenmergonderzoek:

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

#### Beeldvorming:

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

## Onderbouwing

### Achtergrond follow-up CLL met behandeling<sup>2</sup>

*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, tumor lysis syndroom 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 7) Afhankelijk van de ingezette therapie moet management en monitoring van bijwerkingen plaatsvinden.*



Tabel 7: respons<sup>2</sup>

	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	<b>Bloed lymfocyten</b>	< 4.0 10 <sup>9</sup> /l	≥ 50% afname vanaf start	≥ 50% toename vanaf start (≥ 5.0x10 <sup>9</sup> /cellen)
2	<b>Lymfadenopathie</b>	Afwezig (geen > 1.5cm)	≥ 50% afname vanaf start, Geen toename of nieuwe laesies	≥ 50% toename of nieuw (> 1.5cm)
3	<b>Hepato/splenomegalie</b>	Afwezig	≥ 50% afname vanaf start	≥ 50% toename of nieuw (> 1.5cm)
4	<b>B-symptomen</b>	Afwezig	Niet van toepassing	Niet van toepassing
5a	<b>Neutrofielen</b>	> 1.5x10 <sup>9</sup> /l	> 1.5x10 <sup>9</sup> /l	Niet van toepassing
5b	<b>Trombocyten</b>	> 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	<b>Hemoglobine</b>	> 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	<b>beenmerg</b>	Normocellulair, geen B-lymfoide nodi, < 30% lymfocyten	Niet van toepassing	Niet van toepassing
7	<b>Overig</b>	Niet van toepassing	Niet van toepassing	CLL- transformatie

**Literatuur verantwoording:**

Er is gebruik gemaakt van de recente 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

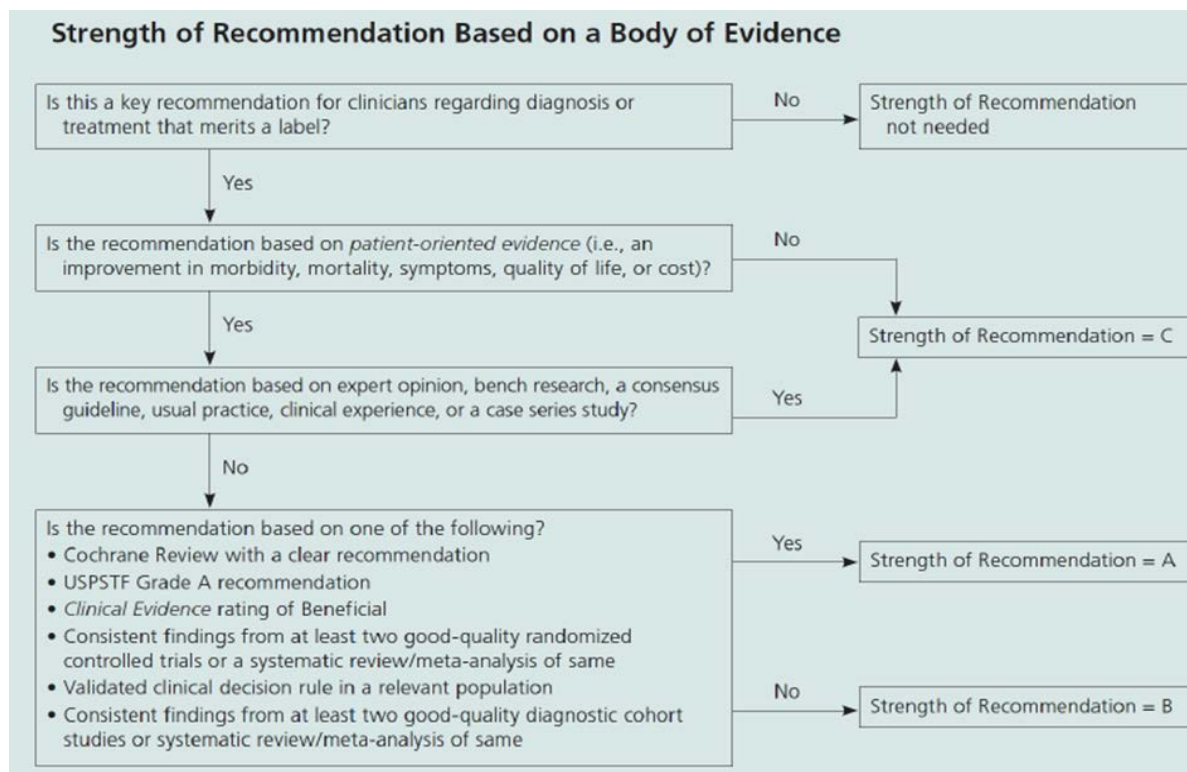
# Implementatie

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 richtlijn te optimaliseren en landelijk draagvlak voor de richtlijn te genereren. Vijf respondenten maakten van deze mogelijkheid gebruik. Alle commentaren werden vervolgens beoordeeld en verwerkt door de werkgroep. De richtlijn werd op 1 september 2016 door de HOVON CLL werkgroep inhoudelijk vastgesteld. Ten slotte is de richtlijn op 7 september 2016 geautoriseerd door de Nederlandse Vereniging voor Hematologie. 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
- Publicatie (link naar) richtlijn op de websites van Stichting HOVON ([www.hovon.nl](http://www.hovon.nl)) en de NVvH ([www.hematologienederland.nl](http://www.hematologienederland.nl))
- Publicatie in 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 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. 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
  21. 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
  22. 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
  23. 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
  24. 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
  25. 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.
  26. 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
  27. 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
  28. 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
  29. 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
  30. 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
  31. 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
  32. Ghielmini 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
  33. 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.
  34. 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
  35. 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
  36. 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
  37. 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
-