

Richtlijn voor diagnostiek en behandeling van chronische lymfatische leukemie/ kleincellig lymfocytair lymfoom

Guideline for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia/small cell lymphocytic lymphoma

HOVON CLL-werkgroep: dr. S. Kersting¹, dr. M-D. Levin², dr. M. Chamuleau³, dr. S.M.G.J. Daenen⁴, dr. E.C. Dompeling⁵, dr. J.K. Doorduijn⁶, dr. M. van Gelder⁷, dr. M. Hoogendoorn⁸, dr. J.M. Kerst⁹, dr. M. Nijland⁴, dr. M.R. Nijziel¹⁰, dr. E.F.M. Posthuma¹¹, dr. R.A.P. Raymakers¹², dr. M.R. Schaafsma¹³, drs. M.H. Silbermann¹⁴, dr. H.M. van der Straaten², prof. dr. J.H. Veelken¹⁵, drs. J.M.I. Vos¹⁶, drs. S. Wittebol¹⁷, prof. dr. M.H.J. van Oers¹⁸ en prof. dr. A.P. Kater¹⁹

Samenvatting

In dit artikel worden de meest recente ontwikkelingen bij de behandeling van chronische lymfatische leukemie besproken. De huidige HOVON ('associated') studies worden besproken. Tevens worden adviezen gegeven voor diagnostiek en aanvullend onderzoek, keuze van behandeling en indicatie voor kinaseremmers.

(Ned Tijdschr Hematol 2015;12:205-16)

Summary

This article discusses the most recent developments in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. Current HOVON (associated) studies are summarized. Recommendations for diagnosis and additional examinations, therapy choice and indication for kinase inhibitor are also given.

Inleiding

De afgelopen jaren is aanzienlijke vooruitgang geboekt in het prognosticeren en nog meer in de behandeling van patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL). De HOVON CLL-werkgroep initieert klinische studies (afgelopen jaren 6 studies), maar formuleert ook de Nederlandse richtlijn omtrent diagnostiek en behandeling van CLL. Mede op basis van nieuwe uitkomsten van zowel fase 2-studies als grote internationale gerando-

miseerde fase 3-studies heeft de werkgroep in 2014 gemeend dat de eerdere richtlijn herzien diende te worden. De herziene richtlijn is gebaseerd op gepubliceerde studies en op expert-opinie van de leden van de werkgroep. Het uitgangspunt blijft dat patiënten zo veel mogelijk in (HOVON ('associated')) studies dienen te worden behandeld, zodat de waarde van diagnostische, prognostische en behandelmodaliteiten kan worden

¹internist-hematoloog, afdeling Hematologie, HagaZiekenhuis, ²internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Albert Schweitzer Ziekenhuis, ³internist-hematoloog, afdeling Hematologie, VU medisch centrum, ⁴internist-hematoloog, afdeling Hematologie, UMCG, ⁵internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Isala, ⁶internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Erasmus MC-Kanker Instituut, ⁷internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Maastricht UMC+, ⁸internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Medisch Centrum Leeuwarden, ⁹internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Antoni van Leeuwenhoek, ¹⁰internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Máxima Medisch Centrum, ¹¹internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Reinier de Graaf, ¹²internist-hematoloog, afdeling Hematologie, UMC Utrecht, ¹³internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Medisch Spectrum Twente, ¹⁴internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Tergooi, ¹⁵internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Leids Universitair Medisch Centrum, ¹⁶internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Sint Antonius Ziekenhuis, ¹⁷internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Ziekenhuis Gelderse Vallei, ¹⁸internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Academisch Medisch Centrum, ¹⁹internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Academisch Medisch Centrum. Correspondentie graag richten aan dhr. prof. dr. A.P. Kater, internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, tel.: 020 566 57 85, e-mailadres: a.p.kater@amc.uva.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: chronische lymfatische leukemie, CLL, kinaseremmers, richtlijnen

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, CLL, guidelines, kinase inhibitors

bestudeerd. Daarnaast zijn richtlijnen nodig om patiënten buiten studies op een uniforme en rationele wijze te behandelen. De aanbevelingen zijn onderverdeeld in:

- **Diagnostiek**
 - Diagnose CLL en SLL
 - Anamnese en lichamelijk onderzoek
 - Aanvullend onderzoek
 - Klinisch stadium en indicaties voor starten behandeling
 - Responseevaluatie na start behandeling
- **Behandeling**
 - Keuze van behandeling
- **Behandeling in studies**
 - Overwegingen
 - Eerstelijnsbehandeling in studieverband fitte patiënten
 - Eerstelijnsbehandeling in studieverband minder fitte patiënten
 - Tweedelijnsbehandeling in studieverband fitte en minder fitte patiënten
- **Behandeling buiten studie**
 - Eerstelijnsbehandeling fitte patiënten
 - Eerstelijnsbehandeling minder fitte patiënten
 - Eerstelijnsbehandeling niet-fitte patiënten
 - Recidiefbehandeling fitte patiënten zonder *del(17p)/p53*-mutatie en responsduur ≥ 2 jaar
 - Recidiefbehandeling fitte patiënten met recidief < 2 jaar na FCR of refractaire ziekte
 - Recidiefbehandeling minder fit/niet fit
 - Behandeling bij recidief met *del(17p)/p53*-mutatie
 - Indicatie voor kinaseremmers

Diagnostiek

Diagnose CLL en SLL

De diagnose CLL kan worden gesteld op basis van lymfocytose met in de morfologie van het perifere bloed Gumprechste schollen en kleine lymfocyten met grumelée kernstructuur. Bij immuunfenotypering moet het aantal circulerende monoklonale B-cellen $> 5 \times 10^9/l$ zijn en de immuunfenotypering passend bij CLL (onder andere CD19-positief, CD5-positief, CD23-positief, zie Tabel 1). Voor het stellen van de diagnose is beenmerg-onderzoek niet noodzakelijk. Beenmergonderzoek kan wel geïndiceerd zijn ter differentiatie van anemie of trombopenie als gevolg van beenmergverdringing of door auto-immuunafbraak. De diagnose kleincellig lymfocytair lymfoom ('small lymphocytic lymphoma'; SLL) kan worden gesteld wanneer er lymfadenopathie is zonder cytopenie, het aantal circulerende monoklonale

Tabel 1. Immunofenotypering bij CLL.

Minimaal vereist	
CD19	positief
CD20	doorgaans zwakke expressie
CD5	positief
CD23	positief
Additionele markers	
CD200	positief
CD43	positief
CD79b	zwak tot negatief
FMC7	negatief

B-cellen $< 5 \times 10^9/l$ is en in de lymfeklier een celbeeld met lymfoïde cellen met grumelée kernstructuur in combinatie met bij CLL/SLL passende immuunfenotypering wordt gezien.

Anamnese en lichamelijk onderzoek

De ziekte geeft in het beginstadium weinig of geen klachten. Bij anamnese moet worden gevraagd naar het niveau van functioneren ('WHO performance score'), koorts, gewichtsverlies, nachtzweeten en infecties. Bij lichamelijk onderzoek moet worden gelet op vergrote lymfeklieren en lever- en miltgrootte.

Aanvullend onderzoek

Aanvullend onderzoek is, naast het stellen van de diagnose, erop gericht om het stadium van de ziekte vast te stellen, complicaties van de ziekte op te sporen (hemolyse, auto-immuuntrombopenie, hypogammaglobulinemie) prognostische markers te verkrijgen (cytogenetica, *IgVH*-mutatiestatus) en eventuele actieve of chronische infecties (hepatitis B of C), die kunnen verergeren door de behandeling met monoklonale antistoffen, te diagnosticeren (zie Tabel 2). In de dagelijkse praktijk kan radiologische beeldvorming zeer beperkt blijven. Indien bij lichamelijk onderzoek lymfadenopathie en lever- en miltgrootte goed vast te leggen zijn, is echo abdomen niet nodig. Een X-thorax wordt geadviseerd om eventuele hilaire lymfadenopathie en pre-existente longafwijkingen of infecties te diagnosticeren. Cytogenetisch onderzoek kan achterwege worden gelaten indien er (nog) geen be-

Tabel 2. Onderzoek bij diagnose CLL.

Diagnostische test	Dagelijkse praktijk	Klinische studie
Hemoglobine, trombocyten, leukocyten + differentiatie	altijd	altijd
Immuunfenotypering perifeer bloed	altijd	altijd
Anamnese, lichamelijk onderzoek, WHO 'performance status'	altijd	altijd
Beenmergaspiraats en biopsie	wenselijk bij anemie en trombocytopenie	wenselijk
Serumchemie (incl. haptoglobine), immuun-globulines, directe anti-globulinetest	altijd	altijd
X-thorax	altijd	altijd
Onderzoek naar actieve infecties	altijd	altijd
Cytogenetica (FISH) in perifeer bloed (del(17p);del(11q); trisomie 12, del(13q)	altijd voor start behandeling indien klinische consequentie, met name del(17p)	altijd
p53-mutatie	optioneel	altijd
IgVH-mutatiestatus	optioneel	altijd
Zap70, CD38,	nee (waarde als surrogaatmarker voor mutatiestatus twijfelachtig)	indien vereist
CT-scan hals, thorax, abdomen	nee	wenselijk, altijd indien CR beoogde eindpunt is
MRI, PET-scan	nee	nee
Echo abdomen	mogelijk	nee
Serologie hepatitis B en C	ja, indien monoklonale antistof wordt gegeven	altijd

handelindicatie is (zie later) of indien de uitslag geen klinische consequenties zal hebben vanwege comorbiditeit.

Klinisch stadium en indicaties voor starten behandeling

Het klinisch stadium volgens Rai en Binet (zie Tabel 3, pagina 208), waarbij het ziektestadium wordt gebaseerd op aan- of afwezigheid en uitgebreidheid van lymfadenopathie, spleno- en/of hepatomegalie en beenmergverdringing, wordt nog steeds gebruikt om indicatie voor behandeling vast te stellen (zie Tabel 4, pagina 208). 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 ziektegerelateerde symptomen, beenmergfalen, refractaire auto-immuunanemie of trombocytopenie en de mate en

progressie van splenomegalie, lymfadenopathie en lymfocytose (zie Tabel 5, pagina 208). Hypogammaglobulinemie, een M-proteïne of een hoog leukocytenaantal zonder een van bovengenoemde criteria vormt geen indicatie voor behandeling. Een auto-immuuntrombocytopenie of hemolyse dient in eerste instantie te worden behandeld met prednison 1 mg/kg, waarbij de dosering kan worden afgebouwd op geleide van de respons.

Responseevaluatie na start behandeling

Voor responseevaluatie in de dagelijkse praktijk is het voldoende om anamnese en lichamelijk onderzoek te verrichten en bloedbeeld te controleren (zie Tabel 6, pagina 209). Indien klinische en hematologische respons een complete remissie suggereren, kan dit worden bevestigd met immuunfenotypering van het perifere

Tabel 3. Het klinisch stadium volgens Rai en Binet.

Rai ²	Binet ³
0 lymfocytose	A ≤2 stations
I lymfadenopathie	B ≥3 stations
II spleno- en/of hepatomegalie	
III anemie <6,9 mmol/l *	C anemie <6,2 mmol/l * /trombocytopenie <100 x 10 ⁹ /l
IV trombocytopenie <100 x 10 ⁹ /l *	

* indien anemie en trombocytopenie niet wordt veroorzaakt door autoantistoffen.

Tabel 4. Indicaties voor start behandeling.

	Dagelijkse praktijk
Behandeling Rai 0/Binet A	nee
Behandeling Rai I/II of Binet B	mogelijk (indien actieve ziekte; zie <i>Tabel 5</i>)
Behandeling Rai III/IV of Binet C	ja, onafhankelijk van progressie
Behandeling indien geen progressie of actieve ziekte (zie <i>Tabel 5</i>)	nee
Behandeling indien wel progressie of actieve ziekte (zie <i>Tabel 5</i>)	ja

Tabel 5. Criteria voor actieve ziekte.

Minstens 1 van de volgende criteria dient aanwezig te zijn:

1.	Minstens 1 van de volgende ziektegerelateerde symptomen: a. Gewichtsverlies ≥10% in voorafgaande 6 maanden b. Extreme vermoeidheid (WHO 'performance score' ≥2) c. Koorts ≥38,6 °C gedurende ≥2 weken, in afwezigheid van infecties d. Nachtzweeten zonder infecties
2.	Toenemend beenmergfalen, zich uitend in ontwikkeling of verergering van anemie en/of trombocytopenie
3.	Auto-immuunanemie en/of -trombocytopenie die slecht reageert op behandeling met steroïden
4.	Massale (>6 cm onder linkerribbenboog) 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

bloed. Beenmergonderzoek is alleen geïndiceerd bij onbegrepen cytopenie. Indien er indicatie is om striktere responseevaluatie te volgen (zoals binnen studies), is beeldvorming (CT hals, thorax en abdomen) en been-

mergonderzoek meestal wel noodzakelijk. De respons kan dan volgens vaste regels worden ingedeeld in complete remissie, partiële remissie of progressieve ziekte (zie *Tabel 7* op pagina 210).

Tabel 6. Evaluatie behandeling.

Diagnostische test	Dagelijkse praktijk	Klinische studie
Anamnese, lichamelijk onderzoek	altijd	altijd
Hemoglobine, trombocyten, leukocyten + differentiatie	altijd	altijd
Immuunfenotypering lymfocyten perifeer bloed	mogelijk indien klinische en hematologische respons een complete remissie suggereren	indien klinische en hematologische respons een complete remissie suggereren
Beenmergaspiraats en biopt	bij onbegrepen cytopenie	bij complete remissie of onbegrepen cytopenie
Bepaling MRD ('minimal residual disease')	op indicatie	afhankelijk van therapie goede voorspeller van en surrogaateindpunt voor remissieduur
CT-scan hals, thorax, abdomen	op indicatie	indien eerder afwijkend en indien volgens studie vereist (dan beoordelen volgens Cheson-criteria)
Echo abdomen	mogelijk, indien eerder afwijkend	nee

Behandeling

Keuze van behandeling

Indien er een indicatie is voor behandeling, is het bij het maken van de keuze voor behandeling belangrijk een aantal aspecten in overweging te nemen. De intensiteit van de behandeling moet worden afgewogen tegen de leeftijd, de WHO 'performance score', comorbiditeit en toxiciteit van eerdere therapie. Het kan hierbij helpen patiënten op klinische gronden in te delen in 3 groepen, van fit tot niet fit (zie *Tabel 8*, pagina 211), of een CIRS-score te berekenen (<http://farmacologiadinica.info/scales/CIRS-G>), waarbij CIRS-score ≤ 6 als fit wordt beschouwd (zie *Tabel 9*, pagina 211). Indien de verminderde conditie is ontstaan door ziekteactiviteit (cytopenie of lymfadenopathie), is dit geen reden om af te zien van immuunchemotherapie of minder intensieve immuunchemotherapie te geven.

Daarnaast dient rekening te worden gehouden met het risicoprofiel van CLL, met name *del(17p)/p53*-mutatie, en de verwachte respons op standaardtherapie. De frequentie van verworven *del(17p)*- en *p53*-mutatie neemt toe bij opeenvolgende recidieven en FISH-onderzoek en *p53*-mutatieanalyse bij recidief is dus van belang indien er klinische consequenties zijn. Als laatste kan bij de keuze van behandeling meewegen wat het belang is dat door

de patiënt (of behandelaar) wordt gehecht aan verbeterde progressievrije overleving ten opzichte van toename van toxiciteit.

Behandeling in studies

Overwegingen

De HOVON CLL-werkgroep heeft een voorkeur zo veel mogelijk patiënten met CLL in studies te behandelen. Om de toegang tot nieuwe behandelingsmethoden voor patiënten met CLL zo groot mogelijk te maken en bij te dragen aan nieuwe behandelingsmogelijkheden, streeft de CLL-werkgroep er naar zo veel mogelijk studies open te hebben.

Eerstelijnsbehandeling in studieverband fitte patiënten

Er is momenteel geen studie voor inductiebehandeling bij fitte patiënten. Deze ligt wel in de planning voor begin 2016. Wel is voor fitte CLL-patiënten met een indicatie voor eerstelijnsbehandeling met fludarabine, cyclofosamide, rituximab (FCR) de HOVON 121-studie geopend. Dit is een gerandomiseerde dubbelblinde fase 3-studie naar de waarde van lenalidomide-onderhoud na eerstelijnsbehandeling met fludarabine-bevattende combinatie (immuun)chemotherapie bij patiënten met hoogrisico-CLL, gedefinieerd op basis van MRD na minimaal 4 kuren (in combinatie met cytogenetica en

Tabel 7. Responsbepaling in studies.

Parameter	Complete remissie	Partiële remissie	Progressieve ziekte
Responsdefinitie	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 x 10 ⁹ /l	≥50% afname vanaf start	≥50% toename vanaf start (≥5,0 x 10 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	>1,5 x 10 ⁹ /l	>1,5 x 10 ⁹ /l	niet van toepassing
5b Trombocytengehalte	>100 x 10 ⁹ /l	>100 x 10 ⁹ /l of ≥50% toename vanaf start	≥50% afname vanaf start of tot <100 x 10 ⁹ /l secundair aan CLL
5c Hemoglobine	>6,8 mmol/l	>6,8 μmol/l of toename ≥50% na start	afname van >1,3 μmol/l vanaf start of tot <6,2 μmol/l secundair aan CLL
6 Beenmerg	normocellulair, geen B-lymfoïde nodi, <30% lymfocyten	niet van toepassing	niet van toepassing
7 Overig	niet van toepassing	niet van toepassing	CLL- transformatie

IgVH-mutatiestatus). Lenalidomide is een IMiD ('immunomodulatory drug'), die in fase 2-studies als monotherapie effectief is gebleken bij CLL, ook in geval van ongunstige cytogenetica. Bij deze studie moet de patiënt idealiter voor start van de inductiebehandeling al worden geïncludeerd om een aantal uitgangsbepalingen in te zetten, maar kan ook na afronding van de fludarabine-bevattende (immuun)chemotherapie alsnog worden geïncludeerd.

Eerstelijnsbehandeling in studieverband minder fitte patiënten
Voor patiënten van 65 jaar of ouder of minder fit en niet geschikt voor fludarabine (bevattende) therapie met een indicatie voor eerstelijnsbehandeling is HOVON 109 geopend, een fase 1/2-studie waarin de waarde van toevoegen van lenalidomide aan chloorambucil en rituximab wordt onderzocht.

Tweedelijnsbehandeling in studieverband fitte en minder fitte patiënten
Bij patiënten met recidief CLL en indicatie voor tweedelijnsbehandeling of refractaire CLL, is de fase 3 MURANO Study (HOVON-'associated' door Genentech

gesponsorde studie) geopend, waarbij venetoclax (ook wel ABT-199 of GDC-0199 genaamd) gecombineerd met rituximab wordt vergeleken met bendamustine gecombineerd met rituximab. Venetoclax is een orale BCL2-remmer die in fase 2-studies een responspercentage van meer dan 90% heeft laten zien bij uitgebreid voorbehandelde CLL-patiënten.

Behandeling buiten studie

Eerstelijnsbehandeling fitte patiënten

- Fludarabine-cyclofosfamide-rituximab (FCR)

Het doel van behandeling van fitte patiënten is langdurige progressievrije overleving te verkrijgen met verbetering van totale overleving. Eind 2010 zijn de resultaten gepubliceerd van een grote gerandomiseerde Duitse studie, waarin fludarabine-cyclofosfamide (FC) werd vergeleken met FCR. FCR bleek duidelijk superieur met een respons van 90% (waarvan 44% complete respons), een bijna 20 maanden langere responsduur en een verbeterde overleving (na 3 jaar: 87% versus 82%; HR 0,664; p=0,012).⁵ FCR is hiermee de eerste behandeling die een aangetoond gunstig effect heeft op de over-

Tabel 8. Indeling fitheid op klinische gronden.

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

leving. Een beperking van de studie is, dat de patiënten niet representatief zijn voor de 'gewone' CLL-patiënten: ze waren fit (CIRS-score ≤ 6 ; creatinineklaring >70 ml/min) en relatief jong. Slechts 10% was ouder dan 70 jaar. Toch is FCR nu wereldwijd de standaard eerstelijns-behandeling voor fitte patiënten, ongeacht de leeftijd. De gemiddelde responsduur is bijna 5 jaar.

Eerstelijnsbehandeling minder fitte patiënten

- Chloorambucil in combinatie met monoclonale CD20-antistof
- Bendamustine-rituximab

Het doel van behandeling van minder fitte patiënten is klachtenvermindering met verbetering van de progressie-vrije overleving met acceptabele toxiciteit.

De monoclonale CD20-antistoffen obinutuzumab en ofatumumab in de daarvoor aanbevolen dosering lijken superieur aan de standaarddosering rituximab, indien gecombineerd met chloorambucil. In de 3-armige fase 3-studie van de Duitse CLL-groep (CLL11-studie) werd een relatief lage dosis monotherapie chloorambucil vergeleken met ofwel combinatie met rituximab in de standaarddosering, ofwel met de nieuwe monoclonale CD20-antistof obinutuzumab, die in een hogere dosering werd toegediend. Beide combinatiegroepen lieten zowel qua responspercentages als responsduur een verbetering zien ten opzichte van chloorambucil-monotherapie. Onderling vergeleken bleek de combinatie met obinutuzumab effectiever dan de combinatie met rituximab. De totale overleving bleek significant beter in de combinatiebehandeling met obinutuzumab ten opzichte van monotherapie. Een vergelijkbaar concept werd getest door de Engelse CLL-groep in een studie waarin combinatiebehandeling chloorambucil met ofatumumab werd vergeleken met een hogere dosering monotherapie chloorambucil. Ook in deze studie bleek de combinatiegroep superieur, zowel qua responspercentages als responsduur. De responsduur met deze nieuwe middelen is ruim 2 jaar versus ongeveer 16 maanden

voor rituximab in combinatie met chloorambucil.

In de CLL10-studie (verricht bij fitte CLL-patiënten) bleek bendamustine in combinatie met rituximab bij patiënten ouder dan 65 jaar even effectief als FCR.⁶ Bendamustine heeft biochemische overlap zowel met purineanaloga als met alkylerende medicamenten, maar een gunstiger toxiciteitsprofiel. De gemiddelde responsduur voor bendamustine-rituximab is 3,75 jaar.

Bendamustine is geregistreerd voor deze eerstelijns-behandeling van patiënten die geen fludarabine (bevatende) schema's kunnen verdragen, bijvoorbeeld vanwege te verwachten toxiciteit van fludarabine.

Eerstelijnsbehandeling niet-fitte patiënten

- Chloorambucil met of zonder monoclonale CD20-antistof

Het doel van behandeling van niet-fitte patiënten is klachtenvermindering. De gemiddelde responsduur van chloorambucil-monotherapie is 1 jaar, in combinatie met rituximab neemt dit toe tot ongeveer 16 maanden, in combinatie met obinutuzumab en ofatumumab tot ruim 2 jaar.

Recidiefbehandeling fitte patiënten zonder del(17p)/p53-mutatie en responsduur ≥ 2 jaar

- Herhalen eerdere immuunchemotherapie of introductie monoclonale CD20-antistof
- Bendamustine-monoclonale CD20-antistof

De combinatie bendamustine en rituximab bij recidief CLL toonde in een Duitse fase 2-studie een responspercentage van 60%, waarvan het grootste deel partiële remissie. In Nederland is bendamustine hiervoor niet geregistreerd en wordt dus niet vergoed.

Recidiefbehandeling fitte patiënten met recidief <2 jaar na FCR of refractaire ziekte

- R-DHAP (gevolgd door niet-myeloablatieve allogene stamceltransplantatie)
- Alemtuzumab
- Kinaseremmers (gevolgd door niet-myeloablatieve allogene stamceltransplantatie)

Indien refractaire ziekte of een recidief <2 jaar na FCR kan bij fitte patiënten allogene stamceltransplantatie worden overwogen. Allogene stamceltransplantatie resulteert bij patiënten met refractaire en hoogrisico-CLL in responsen tot 70% en een vijfjaarsoverleving van rond 50%. De respons lijkt te berusten op een graft-

versus-leukemie-effect. De niet aan recidief gerelateerde mortaliteit bedraagt ongeveer 20% en wordt voornamelijk veroorzaakt door infecties en graft-versus-hostziekte. Deze zeer effectieve behandeling is dan ook slechts voor een zeer beperkte (fite, relatief jonge) patiëntengroep beschikbaar. Hoe beter de ziekte voor transplantatie onder controle is, des te groter de kans op een langdurige respons. Met name de klier grootte is een belangrijke voorspeller van behandelingsucces. De HOVON 88-studie liet de potentie van R-DHAP zien om in deze hoogrisicogroep klinische responsen te bereiken en daarmee patiënten te leiden naar een niet-myeloablatieve stamceltransplantatie.¹⁰ Belangrijk is om antibiotische profylaxe te geven bij R-DHAP, vanwege frequente infecties die tijdens R-DHAP zijn geobserveerd in deze studie.

Indien geen allogene stamceltransplantatie wordt overwogen, is alemtuzumab nog steeds een mogelijkheid, vooral bij ziekte met weinig lymfadenopathie. Belangrijk is dan om langdurig alert te zijn op opportunistische infecties, in het bijzonder CMV. Alemtuzumab is niet meer geregistreerd voor CLL, maar wel nog (kosteloos) verkrijgbaar tot ten minste 2017. Een effectief alternatief is behandeling met een kinaseremmer (zie onder).

Recidiefbehandeling minder fit/niet fit

- Herhaling eerdere immuunchemotherapie
- Bendamustine-rituximab
- Kinaseremmers
- Ofatumumab

Indien een recidief is opgetreden meer dan 6 maanden na eerdere immuunchemotherapie en er geen *del(17p)/p53*-mutatie is opgetreden, kan herhalen van deze behandeling worden overwogen. In geval van een kortere responsduur of *del(17p)/p53*-mutatie is een op dezelfde chemotherapie gebaseerde behandeling niet zinvol. Voor minder fitte patiënten kan, net als bij recidief bij fitte patiënten, ook bendamustine gecombineerd met rituximab worden gekozen. De volledig humane monoklonale CD20-antistof ofatumumab blijkt niet alleen effectief bij patiënten die refractair zijn tegen zowel fludarabine als alemtuzumab (ORR 58%), maar ook bij patiënten die refractair zijn tegen fludarabine en tevens sterk vergrote klieren hebben (ORR 47%). De mediane responsduur was in beide groepen ongeveer 6 maanden.¹⁶ Op basis van deze bevindingen is ofatumumab inmiddels geregistreerd en volledig declarabel als 'addon' voor CLL-patiënten die refractair zijn op fludarabine en alemtuzumab.

*Behandeling bij recidief met *del(17p)/p53*-mutatie*

- R-DHAP (gevolgd door niet-myeloablatieve allogene stamceltransplantatie)
- Alemtuzumab
- Kinaseremmers

Del(17p)- of *p53*-mutatie gaat gepaard met resistentie tegen de meeste cytostatica. Bij opeenvolgende therapieën neemt de frequentie van *del(17p)/p53*-mutatie toe en FISH-onderzoek en onderzoek naar *p53*-mutatie dient dus te worden herhaald bij recidief, indien klinische consequenties. De respons bij allogene stamceltransplantatie lijkt te berusten op een graft-versus-leukemie-effect en treedt op onafhankelijk van *del(17p)/p53*-mutatie. R-DHAP kan een goede voorbereiding op een niet-myeloablatieve stamceltransplantatie zijn bij deze patiëntenpopulatie. Alemtuzumab is een alternatief indien er weinig lymfadenopathie is. Kinaseremmers zijn veelbelovend in deze patiëntengroep.

Indicatie voor kinaseremmers

- Indien *del(17p)/p53*-mutatie
- Indien behandelindicatie <2 jaar na FCR of bendamustine-rituximab
- Indien behandelindicatie <6 maanden na chloorambucil in combinatie met monoklonale CD20-antistof

Kinaseremmers zijn in staat een of meerdere intracellulaire kinases te remmen, waardoor de signalering van de membraan naar de celkern wordt onderbroken. Het meest effectief lijken kinaseremmers die zijn ontworpen als remmers van het B-celreceptor-signaleringspad, zoals remmers van de kinases Btk (ibrutinib) en PI3K- δ (idelalisib) al dan niet in combinatie met rituximab. Deze remmers kunnen oraal worden toegediend. De 2 recentelijk gepubliceerde studies lieten beide bij hoogrisicopatiënten een indrukwekkende responsduur zien.¹³⁻¹⁵ Vroegtijdig staken leidt tot snel recidief en deze middelen dienen dan ook tot recidief of progressie te worden ingenomen. Deze nieuwe middelen geven specifieke bijwerkingen, zoals gastro-intestinale bijwerkingen en huidtoxiciteit bij idelalisib en bloedplaatjes-aggregatiestoornissen en boezemfibrilleren bij ibrutinib. Ibrutinib is dan ook relatief gecontra-indiceerd bij boezemfibrilleren of indicatie voor antistollingsbehandeling.²¹ Er treedt slechts beperkte beenmergsuppressie op. 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.

Tabel 9. CIRS-score.

Classificatie voor comorbiditeit		
0	geen probleem	orgaansysteem niet in het gedrang
1	gering	ziekte/verslechtering met of zonder vereiste therapie, uitstekende prognose, patiënt met normale activiteit
2	matig	ziekte/verslechtering met vereiste therapie, goede prognose, beperkte activiteit van de patiënt
3	ernstig	ziekte/verslechtering waarbij vereiste therapie urgent is, prognose onduidelijk, beperking in activiteit
4	zeer ernstig	levensbedreigende ziekte/verslechtering, noodtherapie, ongunstige prognose
<p>Houd er rekening mee dat door CLL veroorzaakte ziekte of orgaanschade niet is opgenomen in deze classificatie! Het doel van deze classificatie is het bepalen van comorbiditeit naast CLL. Indien er twee of meer ziekten/verslechtingen zijn in één orgaansysteem, dan moet de meest ernstige ziekte/verslechting worden opgenomen.</p>		
Orgaansysteem	A) Indien ziekte/verslechtering aanwezig, graag toelichten	B) Score
1. Hart		<input type="checkbox"/>
2. Bloeddruk		<input type="checkbox"/>
3. Vasculair		<input type="checkbox"/>
4. Respiratoir		<input type="checkbox"/>
5. Oor/neus/keel		<input type="checkbox"/>
6. Hoger gastro-intestinaal		<input type="checkbox"/>
7. Lager gastro-intestinaal		<input type="checkbox"/>
8. Lever		<input type="checkbox"/>
9. Renaal		<input type="checkbox"/>
10. Urogenitaal		<input type="checkbox"/>
11. Bewegingsapparaat		<input type="checkbox"/>
12. Endocrien/metabool		<input type="checkbox"/>
13. Neurologisch		<input type="checkbox"/>
14. Psychiatrisch		<input type="checkbox"/>
15. Score:	Totaal	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Recentelijk zijn ibrutinib en idelalisib geregistreerd. Ibrutinib is geregistreerd voor de behandeling van patiënten met CLL die ten minste 1 andere therapie hebben ondergaan of als eerste behandeling bij de aanwezigheid van *del(17p)*- of *p53*-mutatie bij patiënten bij wie immuun-chemotherapie ongeschikt is. Idelalisib is geregistreerd in combinatie met rituximab voor de behandeling van volwassen patiënten met CLL die

minstens 1 eerdere therapie hebben ondergaan of als eerstelijnsbehandeling voor patiënten met CLL met *del(17p)*- of *p53*-mutatie bij patiënten die niet in aanmerking komen voor immuun-chemotherapie. Deze dure geneesmiddelen worden vergoed als ‘add-on’. De gemiddelde responsduur is nog onduidelijk. Na 1,5 jaar is meer dan de helft nog in remissie. Gezien de onbekendheid over bijwerkingen bij langdurig

Tabel 10. Kuurschema's.

Diagnostische test	Dagelijkse praktijk
FCR, streef 6 cycli*	fludarabine 40 mg/m ² per os dag 1-3, à 4 weken
	cyclofosfamide 250 mg/m ² per os dag 1-3, à 4 weken
	rituximab: eerste infusie 375 mg/m ² , daarna 500 mg/m ² , à 4 weken
Chloorambucil (mono of + anti-CD20) tot maximale respons, maximaal 12 cycli of 1 jaar	chloorambucil 10 mg/m ² per os dag 1-7, à 4 weken
	chloorambucil 10 mg/m ² per os dag 1-14, à 4 weken
	chloorambucil 0,1-0,15 mg/kg/dag per os continu
	chloorambucil 0,4 mg/kg per os dag 1-14, à 4 weken
	chloorambucil 20 mg dag per os, dag 1-5, à 4 weken
Anti-CD20 (in combinatie met chloorambucil of bendamustine)	rituximab: eerste infusie 375 mg/m ² , daarna 500 mg/m ² , à 4 weken
	obinutuzumab, cyclus 1 eerste infusie 100 mg + 900 mg dag 1, daarna 1.000 mg dag 8 en 15, cyclus 2-6 1.000 mg à 4 weken
	ofatumumab eerste infusie 300 mg, daarna 2.000 mg, à 1 week (8 keer), daarna 2.000 mg à 4 weken (4 keer)
Bendamustine-rituximab, streef 6 cycli	bendamustine 90 mg/m ² i.v. dag 1-2, à 4 weken
	rituximab: eerste infusie 375 mg/m ² , daarna 500 mg/m ² , à 4 weken
R-DHAP, streef 6 cycli	dexamethason 40 mg per os of i.v. dag 1-4, à 4 weken
	cisplatine 100 mg/m ² i.v. dag 1
	Cytarabine 2.000 mg/m ² i.v. à 12 uur dag 2
	rituximab: eerste infusie 375 mg/m ² , daarna 500 mg/m ²
Alemtuzumab**	week 1: 3 mg s.c. (dag 1), 10 mg s.c. (dag 2) 30 mg s.c. (dag 3)
	week 2-12: 30 mg s.c. 3 keer per week (ma-woe-vrij)
Ibrutinib	1 x daags 420 mg (3 capsules) per os, continu tot aan progressie
Idelalisib (continu)-rituximab (maximaal 8 keer)	2 keer daags 150 mg per os, continu tot aan progressie
	rituximab: eerste infusie 375 mg/m ² , daarna 500 mg/m ² , à 4 weken

Voor comedatie zoals anti-emetica verwijzen wij naar uw lokale protocol.
 * *Pneumocystis jiroveci pneumonia*- en herpesprofylaxe tot 6 maanden na laatste gift. Bestraalde bloedproducten tot 1 jaar na laatste gift.
 #Monitoring CMV (wekelijks) en EBV (maandelijks) tot 6 maanden na laatste alemtuzumab.

gebruik en de onbekendheid of nog succesvolle reïnductie is te verkrijgen bij patiënten die progressie hebben onder kinaseremmer, is het advies om alleen die

patiënten met kinaseremmers te behandelen die een behandelindicatie hebben tijdens of kort na optimale immuun-chemotherapie.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. De diagnose chronische lymfatische leukemie (CLL) kan worden gesteld op basis van lymfocytose met passende morfologie en bij immunofenotypering $>5 \times 10^9/l$ monoklonale B-cellen met onder andere CD19 positief, CD5 positief, CD23 positief. Voor het stellen van de diagnose is beenmerg-onderzoek niet noodzakelijk.
2. Aanvullend onderzoek is erop gericht om het stadium van de ziekte vast te stellen, complicaties van de ziekte op te sporen, prognostische merkers te verkrijgen en eventuele actieve of chronische infecties die kunnen verergeren bij behandeling met monoklonale antistoffen te diagnosticeren.
3. Radiologische beeldvorming kan zeer beperkt blijven indien bij lichamelijk onderzoek lymfadenopathie en lever- en miltgrootte goed zijn vast te leggen. Cytogenetisch onderzoek kan achterwege worden gelaten indien er (nog) geen behandelindicatie is of indien de uitslag geen klinische consequenties zal hebben vanwege leeftijd of comorbiditeit.
4. Bij uitgebreid ziektestadium (Rai III/IV of Binet C) 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 ziektegerelateerde symptomen, beenmergfalen, refractaire auto-immunaanemie of -trombocytopenie en mate en progressie van splenomegalie, lymfadenopathie en lymfocytose.
5. Voor responsevaluatie is het voldoende om anamnese en lichamelijk onderzoek te verrichten en bloedbeeld te controleren. Indien klinische en hematologische respons een complete remissie suggereren, kan dit worden bevestigd met immunofenotypering van het perifere bloed. Beenmergonderzoek is alleen geïndiceerd bij onbegrepen cytopenie.
6. De voorkeur is om alle patiënten waar mogelijk in studieverband te behandelen.
7. De eerstelijnsbehandeling voor fitte patiënten is FCR, met als doel het verbeteren van de progressievrije overleving.
8. De eerstelijnsbehandeling voor minder fitte patiënten is chloorambucil in combinatie met monoklonale anti-CD20-antistof of bendamustine-rituximab, met als doel klachtenvermindering en verbeteren van de progressievrije overleving.
9. Indien recidief optreedt bij fitte patiënten >2 jaar na immuunchemotherapie, kan deze behandeling worden herhaald.
10. Voor een recidief <2 jaar na immuunchemotherapie, refractaire ziekte of *del(17p)/p53*-mutatie bestaat geen standaardbehandeling en moet bij fitte patiënten allogene stamceltransplantatie worden overwogen, voorafgegaan door een vorm van tumorreductie (R-DHAP, alemtuzumab of kinaseremmer).
11. Gezien de onbekendheid over bijwerkingen bij langdurig gebruik en de onbekendheid of nog succesvolle reïnductie is te verkrijgen bij patiënten die progressie hebben onder kinaseremmer, is het advies om alleen die patiënten met kinaseremmers te behandelen die een behandelindicatie hebben tijdens of kort na optimale immuunchemotherapie (<2 jaar na FCR of bendamustine-rituximab of <6 maanden na chloorambucil-anti-CD20).

Referenties

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111:5446-56.
2. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975;46:219-34.
3. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981;48:198-206.
4. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, et al. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol* 1998;16:1582-7.
5. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:1164-74.
6. Eichhorst B, Fink AM, Busch R, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) versus bendamustine and rituximab (BR) in previously untreated and physically fit patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of a planned interim analysis of the CLL10 trial, an international, randomized study of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood* 2013;122:526.
7. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014;370:1101-10.
8. Sorrow ML, Storer BE, Sandmaier BM, et al. Five-year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol* 2008;26:4912-20.
9. Dreger P, Dohner H, Ritgen M, et al. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial. *Blood* 2010;116:2438-47.
10. Van Gelder M, Ghiddey W, Chamuleau ME, et al. R-DHAP immunochemotherapy is an effective remission-induction treatment for CLL patients with fludarabine refractory disease with or without deletion 17p, enabling the majority to proceed to allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2013;122:2883.
11. Castro JE, Sandoval-Sus JD, Bole J, et al. T.J. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of fludarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2008;22:2048-53.
12. Pettitt AR, Jackson R, Carruthers S, et al. Alemtuzumab in combination with methylprednisolone is a highly effective induction regimen for patients with chronic lymphocytic leukemia and deletion of TP53: final results of the national cancer research institute CLL206 trial. *J Clin Oncol* 2012;30:1647-55.
13. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369:32-42.
14. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:213-23.
15. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014;370:997-1007.
16. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1749-55.
17. Dearden CE, Else M, Catovsky D. Long-term results for pentostatin and cladribine treatment of hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 2011;52(Suppl 2):21-4.
18. Golomb HM, Ratain MJ, Mick R, et al. Interferon treatment for hairy cell leukemia: an update on a cohort of 69 patients treated from 1983-1986. *Leukemia* 1992;6:1177-80.
19. Jansen J, Hermans J. Splenectomy in hairy cell leukemia: a retrospective multicenter analysis. *Cancer* 1981;47:2066-76.
20. Else M, Dearden CE, Matutes E, et al. Rituximab with pentostatin or cladribine: an effective combination treatment for hairy cell leukemia after disease recurrence. *Leuk Lymphoma* 2011;52(Suppl 2):75-8.
21. 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.

Ontvangen 24 april 2015, geaccepteerd 27 juli 2015.