

Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie
hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	3
2 Grundlagen	3
2.1 Definition und Basisinformationen	3
2.2 Epidemiologie	3
2.3 Pathogenese	8
2.4 Risikofaktoren	8
3 Vorbeugung und Früherkennung	9
3.2 Früherkennung	9
4 Klinisches Bild	9
5 Diagnose	9
5.1 Kriterien	9
5.2 Diagnostik	9
5.3 Klassifikation (Stadieneinteilung)	10
5.4 Prognostische Faktoren	11
5.5 Differenzialdiagnose	11
6 Therapie	12
6.1 Therapiestruktur	12
6.1.1 Erstlinientherapie	13
6.1.1.1 Patienten ohne genetische Risikofaktoren	13
6.1.1.1.1 Guter Allgemeinzustand (fitte Patienten, go go)	13
6.1.1.1.2 Reduzierter Allgemeinzustand (unfitte Patienten, slow go)	14
6.1.1.1.3 Schlechter Allgemeinzustand (gebrechliche Patienten, no go)	16
6.1.1.2 Patienten mit genetischen Risikofaktoren	16
6.1.2 Zweitlinientherapie	16
6.1.2.1 Progress / Refraktarität / Frührezidiv	17
6.1.2.2 Spätrezidiv	19
6.1.3 Allogene Stammzelltransplantation	19
6.1.4 Autologe Stammzelltransplantation	20
6.1.5 Supportive Therapie und Therapie von Komplikationen	20
6.2 Therapiemodalitäten	21
6.2.1 Medikamentöse Tumorthherapie - Substanzen	21
6.2.1.1 Acalabrutinib	21
6.2.1.2 Bendamustin	21
6.2.1.3 Chlorambucil	22
6.2.1.4 Cyclophosphamid	22
6.2.1.5 Fludarabin	22
6.2.1.6 Ibrutinib	22

6.2.1.7 Idelalisib	23
6.2.1.8 Obinutuzumab	23
6.2.1.9 Prednison / Prednisolon	24
6.2.1.10 Rituximab	24
6.2.1.11 Venetoclax	24
6.3 Therapie bei Autoimmunphänomenen.....	25
7 Rehabilitation.....	25
8 Verlaufskontrolle	25
9 Literatur	25
11 Medikamentöse Tumortherapie - Protokolle.....	28
12 Studienergebnisse.....	28
13 Zulassungsstatus	29
14 Links.....	29
15 Anschriften der Verfasser	29
16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten	31

Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)

ICD-10: C91.1

Stand: September 2020

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

Autoren: Clemens-Martin Wendtner, Peter Dreger, Barbara Eichhorst, Michael Gregor, Richard Greil, Michael Hallek, Wolfgang Ulrich Knauf, Ron Pitzkuleit, Johannes Schetelig, Philipp Bernhard Staber, Bernhard Wörmann, Thorsten Zenz, Stephan Stilgenbauer

Vorherige Autoren: Michael Steurer

1 Zusammenfassung

Die Chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste leukämische Erkrankung in Mitteleuropa. Die CLL ist klinisch und biologisch heterogen. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 70 und 75 Jahren, mit einer großen Altersspannbreite. Der Erkrankung geht eine Monoklonale B Lymphozytose (MBL) voraus.

Eine antineoplastische Behandlung wird erst bei Symptomen initiiert. Die Wahl der Arzneimittel richtet sich nach dem Allgemeinzustand der Patienten und relevanter Komorbidität. Die Therapie ist zurzeit in einem Wandel. Anstelle des bisherigen Standards der Chemoimmuntherapie werden zunehmend gezielte Inhibitoren eingesetzt, die in die B-Zellrezeptor-Signalübertragung oder die Regulation des programmierten Zelltodes eingreifen. Die optimalen Kombinationen und Sequenzen der verschiedenen Arzneimittel sind noch nicht etabliert.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Die WHO-Klassifikation beschreibt die Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) als indolentes (Lymphozytisches) B-Zell-Lymphom, das durch einen leukämischen Verlauf charakterisiert ist. Nach WHO ist die CLL dabei immer eine B-Zell-Neoplasie. Erst bei einem Anteil von über 55% Prolymphozyten im mikroskopischen Differential-Blutbild liegt eine B-PLL vor. Die früher als T-CLL bezeichnete Entität ist inzwischen als T-Prolymphozytenleukämie (T-PLL) benannt.

2.2 Epidemiologie

Die CLL ist die häufigste leukämische Erkrankung in den westlichen Industrieländern. Jährlich treten ungefähr 5.600 Neuerkrankungen in Deutschland auf. Das sind ungefähr 1,1% aller invasiven Krebsneuerkrankungen (ohne sonstige Tumoren der Haut), wobei der Anteil bei Männern bei 1,3% und der bei Frauen bei knapp unter einem Prozent liegt. Die nachfolgenden Angaben beziehen sich auf die Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) entsprechend der Klassifikation nach ICD-10: C91.1. Die altersstandardisierten Erkrankungsraten sind seit Jahren bei beiden Geschlechtern weitgehend konstant, siehe [Abbildung 1](#) und [Tabelle 1](#). Die altersstandardisierten Sterberaten sinken dagegen leicht, bei Frauen etwas stärker als bei Männern.

Tabelle 1: Durchschnittliche jährliche prozentuale Veränderung der altersstandardisierten Inzidenz- bzw. Mortalitätsrate über den Zeitraum 2005 bis 2014

	Neuerkrankungen (Inzidenz)		Sterblichkeit (Mortalität)	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Chronische Lymphatische Leukämie (ICD-10: C91.1)	+ 0,1%	+ 0,2%	- 0,9%	- 2,3%

Legende:

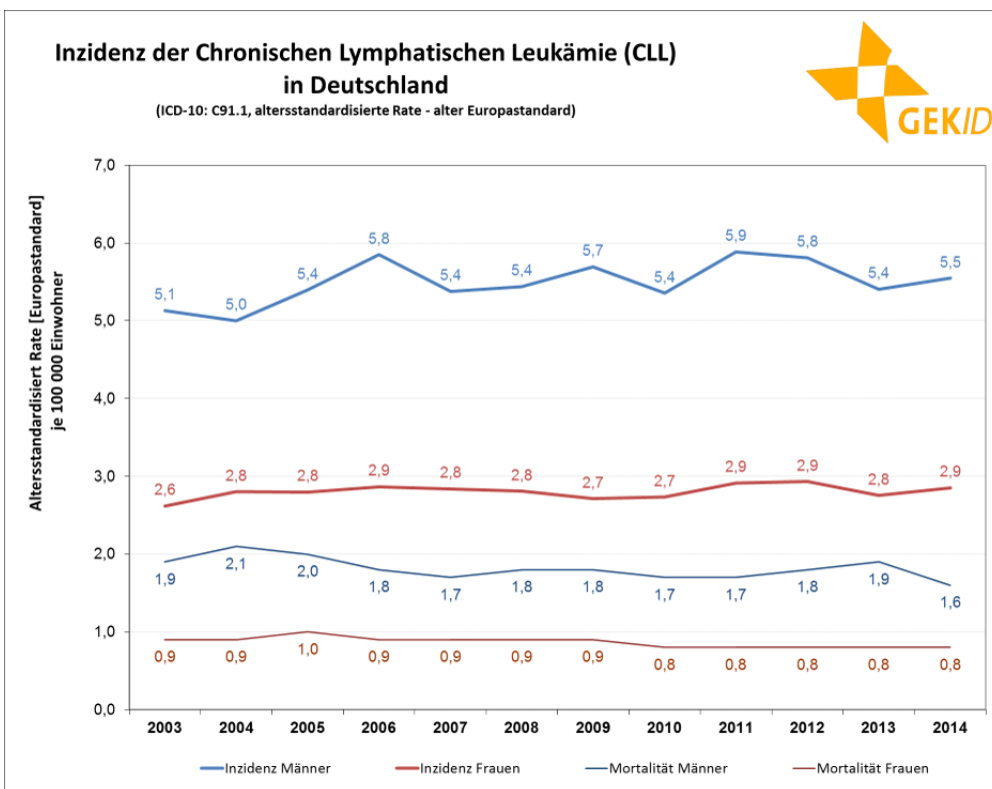
* statistisch signifikant ($p < 0,05$);

Berechnung der durchschnittlichen jährlichen prozentualen Veränderungen mit einem Joinpoint Regressionsmodell (loglinear, 1 Joinpoint zugelassen) mit dem Joinpoint Regression Program des National Cancer Institutes [1];

Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Sonderauswertung;

Datengrundlage Mortalität: Todesursachenstatistik, <http://www.gbe-bund.de/>

Abbildung 1: Inzidenz der CLL in Deutschland - altersstandardisierte geschätzte Rate (alter Europastandard)



Legende:

Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Sonderauswertung;

Datengrundlage Mortalität: Todesursachenstatistik, <http://www.gbe-bund.de/>

Während die altersstandardisierten Neuerkrankungs- und Sterberaten ein Maß für die Erkrankungs- bzw. Sterbewahrscheinlichkeit darstellen und weitgehend unabhängig vom Bevölkerungsaufbau sind, spiegelt sich in der Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle neben der Erkrankungswahrscheinlichkeit auch Altersstruktur und Bevölkerungsgröße wider. Aufgrund der Verschiebung der Altersstruktur zu einer älteren Gesellschaft und des Erreichens der erkrankungswahrscheinlichen Altersjahrgänge der geburtenstarken Jahrgänge unterscheiden sich die Verläufe der Neuerkrankungs- und Sterbefälle von den Verläufen der Raten. Die Zahl der Neuerkrankungen nimmt trotz konstanter Erkrankungswahrscheinlichkeit zu, siehe [Tabelle 2](#) und [Abbildung 2](#).

Tabelle 2: Durchschnittliche jährliche prozentuale Veränderung der Zahl der Neuerkrankungen bzw. der Todesfälle über den Zeitraum 2005 bis 2014

	Neuerkrankungen (Inzidenz)		Sterblichkeit (Mortalität)	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Chronische Lymphatische Leukämie (ICD-10: C91.1)	+ 2,0% *	+ 1,3% *	+ 1,5% *	+ 0,1%

Legende:

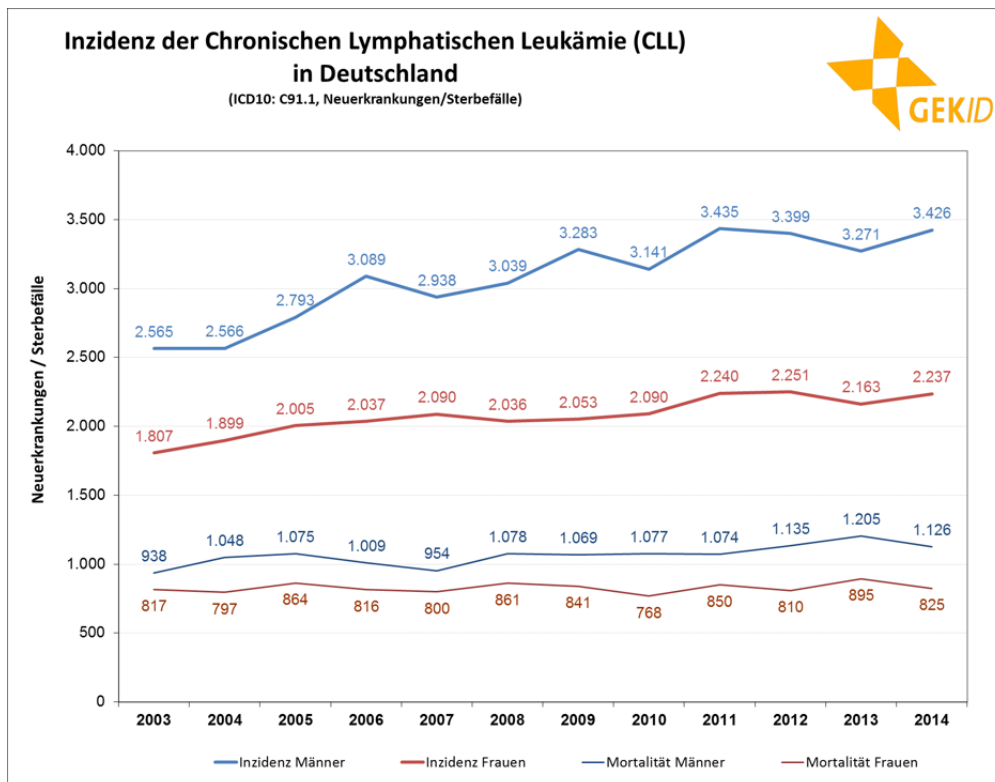
* statistisch signifikant ($p < 0,05$);

Berechnung der durchschnittlichen jährlichen prozentualen Veränderungen mit einem Joinpoint Regressionsmodell (loglinear, 1 Joinpoint zugelassen) mit dem Joinpoint Regression Program des National Cancer Institutes [1];

Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Sonderauswertung;

Datengrundlage Mortalität: Todesursachenstatistik, <http://www.gbe-bund.de/>

Abbildung 2: Inzidenz der CLL in Deutschland (Neuerkrankungen / Sterbefälle)



Legende:

Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Sonderauswertung;

Datengrundlage Mortalität: Todesursachenstatistik, <http://www.gbe-bund.de/>

Die CLL weist ein hohes Erkrankungsalter auf, siehe [Tabelle 3](#). Das mediane Erkrankungsalter für Malignome insgesamt liegt bei 70 Jahren für Männer und 69 Jahren für Frauen [2]. Das Erkrankungsalter der CLL liegt zwei (Männer) bzw. sechs Jahre (Frauen) über dem mittleren Erkrankungsalter von Malignomen gesamt. Das mittlere Sterbealter mit Todesursache CLL liegt bei 78 Jahren (Männer, Malignome gesamt 74 Jahre) und 83 Jahren (Frauen, Malignome gesamt 76 Jahre) [2]. Das mittlere Sterbealter entspricht damit der derzeitigen durchschnittlichen Lebenserwartung bei Geburt. Trotzdem verkürzt die Krankheit die Lebenserwartung. So hat ein 72jähriger Mann derzeit eine durchschnittliche Lebenserwartung von 12,9 Jahren und eine 75jährige Frau eine durchschnittliche Lebenserwartung von 13 Jahren [3].

Tabelle 3: Mittleres (medianes) Erkrankungsalter bei CLL in Deutschland (Diagnosejahre 2012-2014) in Jahren

	Neuerkrankungen (Inzidenz)		Sterblichkeit (Mortalität)	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Chronische Lymphatische Leukämie (ICD-10: C91.1)	72	75	78	83

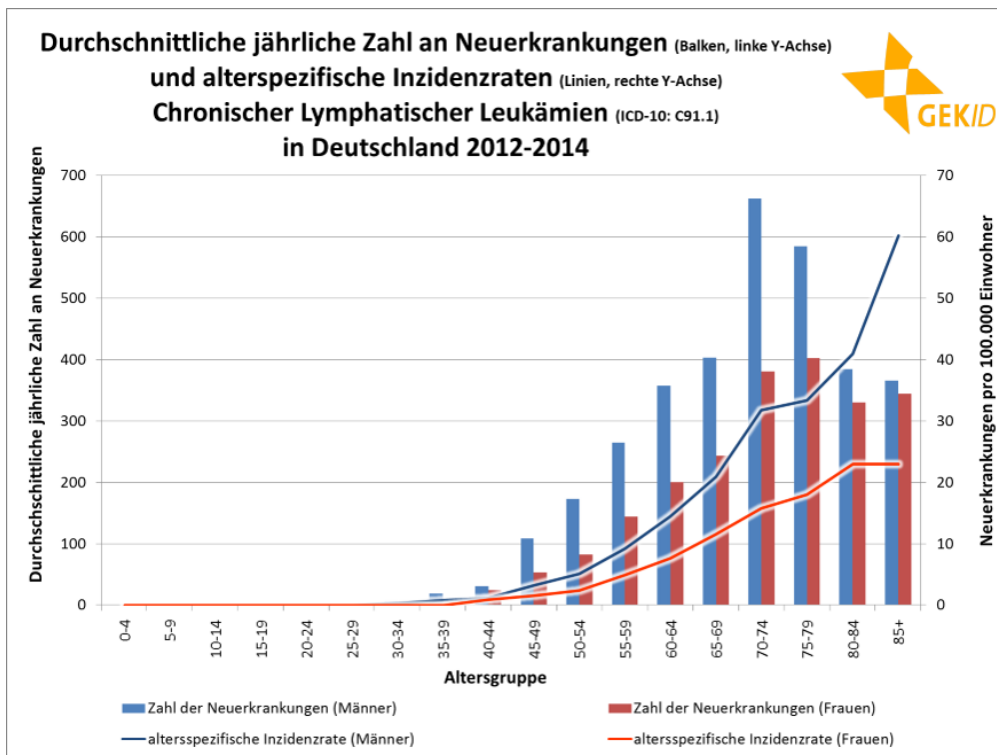
Legende:

Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Sonderauswertung; Datengrundlage Mortalität: Todesursachenstatistik, <http://www.gbe-bund.de/>

Die Verteilung der Neuerkrankungen nach Alter zeigt die **Abbildung 3**, wobei zwischen der registrierten Erkrankungszahl **Abbildung 3** (Balken) sowie die Erkrankungen bezogen auf die zugrundeliegende Bevölkerung, also die altersspezifischen Erkrankungsrate **Abbildung 3** (Linien) unterschieden wird. Mit zunehmendem Alter nimmt auch der Unterschied zwischen den Geschlechtern zu.

In allen Altersgruppen liegt sowohl die Erkrankungswahrscheinlichkeit (Rate) als auch die absolute Zahl an Neuerkrankungen über der der Frauen. Mit zunehmendem Alter steigt auch der Unterschied zwischen den Geschlechtern. Die Mortalität folgt diesem Muster auf niedrigerem Niveau. Einziger Unterschied ist die Zahl der Sterbefälle in der Altersgruppe 85 Jahre und älter. Hier liegt die absolute Zahl bei den Frauen höher als bei den Männern. Das ist aber demografisch determiniert.

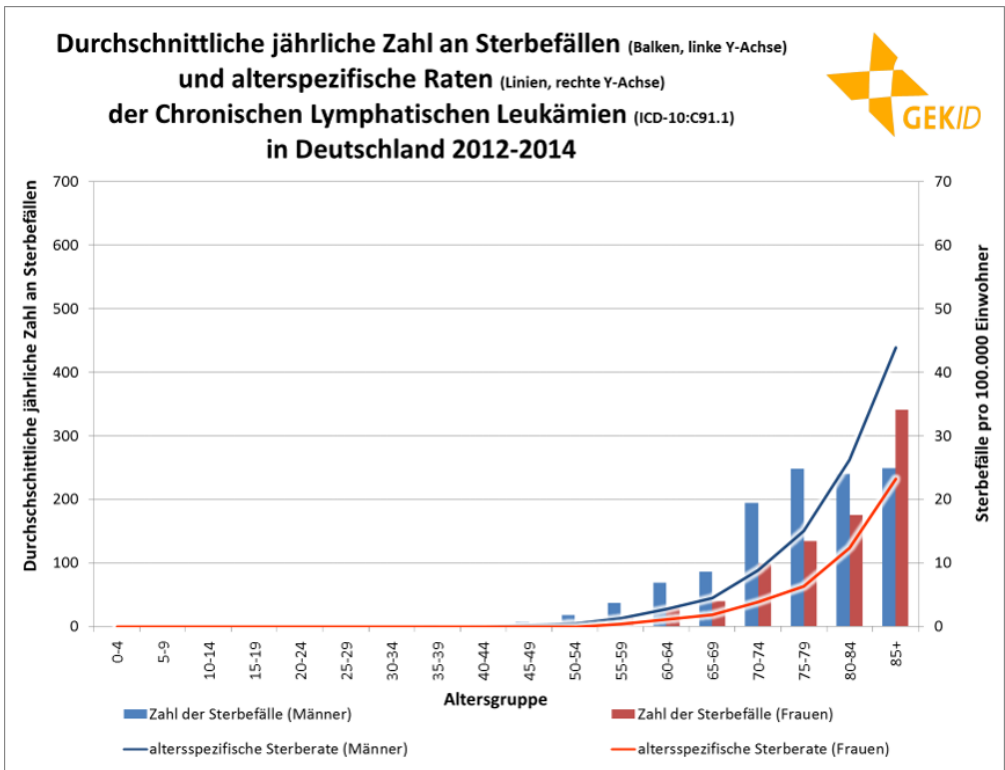
Abbildung 3: Durchschnittliche jährliche Zahl an Neuerkrankungen und altersspezifische Inzidenzraten der CLL in Deutschland 2012 - 2014



Legende:

Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Sonderauswertung

Abbildung 4: Durchschnittliche jährliche Zahl an Sterbefällen und altersspezifische Raten der CLL in Deutschland 2012 - 2014



Legende:

Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Sonderauswertung

Die Prognose der CLL ist relativ gut. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 73,2% (Frauen) und 71,2% (Männer). Aufgrund des hohen Erkrankungsalters ist die relative 5-Jahres-Überlebensrate, die die Sterblichkeit in der Allgemeinbevölkerung berücksichtigt, deutlich höher. Sie liegt bei 82,6% (Frauen) bzw. 82,4% (Männer) [4], siehe [Tabelle 4](#).

Tabelle 4: Absolutes und relatives Überleben nach Diagnose (Angaben in %)

	Männer	Frauen
absolute 1-Jahres-Überlebensrate	93,8	92,6
relative 1-Jahres-Überlebensrate	96,6	95,0
absolute 5-Jahres-Überlebensrate	71,2	73,2
relative 5-Jahres-Überlebensrate	82,4	82,6

Legende:

* Quelle: Tumorregister München [4], Zeitraum 1998 bis 2016

Legt man die aktuelle Erkrankungshäufigkeit und die 13. koordinierte Bevölkerungsvorausbe-rechnung des Statistischen Bundesamtes (V1) zugrunde, dann kann in den nächsten 25 Jahren, allein aufgrund der Verschiebung der Altersstrukturen in der Bevölkerung, mit einem Anwachsen der Fallzahlen um knapp 30% gegenüber heute (2014) rund 5.600 auf etwa 7.300 Neuerkrankungsfälle (2040) gerechnet werden

Tabelle 5: Projizierte Erkrankungszahlen bis 2040

	Fallzahl 2014	projizierte Fallzahl 2040	Differenz der Fallzahl	prozentuale Veränderung
Chronische Lymphatische Leukämie (ICD-10: C91.1)	5662	7282	+ 1.620	+ 28,6%

Legende:

Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Sonderauswertung; Übertragung alters- und geschlechtsspezifischer Erkrankungsdaten auf die Bevölkerung entsprechend der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante V1)

Personen mit einem genetischen Hintergrund im afrikanischen oder im asiatischen/pazifischen Raum haben ein geringeres Erkrankungsrisiko als Kaukasier [5].

2.3 Pathogenese

Die Chronische Lymphatische Leukämie hat einen charakteristischen Immunphänotyp, ist aber biologisch und klinisch heterogen. Sie entsteht aus Antigen-exponierten, reifen B-Zellen. Zentrale Elemente der Pathogenese sind die Inhibition von Apoptose und die Dysregulation der Proliferation. Genom-Analysen führten zur Identifikation zahlreicher genetischer Aberrationen und zunehmend zur Unterscheidung auch klinisch relevanter Subgruppen mit unterschiedlichen Signalübertragungswegen [6].

Von besonderer Bedeutung ist der B-Zellrezeptor-Signalweg, da die Blockade von kritischen Kinasen, u. a. BTK und PI3K, therapeutisch genutzt werden kann. Auch BCL-2-abhängige Signalwege sind pathogenetisch für den Apoptosedefekt bei der CLL von Bedeutung, wobei BH3-Mimetika durch ihre pro-apoptotische Wirkung diesen Effekt aufheben können und daher entsprechend therapeutisch eingesetzt werden.

Wachstum und Zirkulation der CLL-Zellen werden auch durch die Interaktion mit dem lymphatischen Mikroenvironment bestimmt [7].

2.4 Risikofaktoren

Das Risiko, an einer CLL zu erkranken, wird durch folgende Faktoren erhöht:

- erworben
 - organische Lösungsmittel, z. B. Benzol nach deutscher Berufskrankheiten-Verordnung (Nr. 1318) [8]
- hereditär
 - Verwandte ersten Grades von CLL-Patienten haben ein 8,5-fach erhöhtes Risiko für die Entstehung einer CLL und ein 1,9-2,6-fach erhöhtes Risiko für die Entstehung eines anderen indolenten Lymphoms [9, 10]. Aufgrund der niedrigen Inzidenz dieser lymphatischen Neoplasien ist das absolute Erkrankungsrisiko der Angehörigen dennoch niedrig.
 - Eine kleine Gruppe von Patienten entstammt aus Familien mit einer auffallend hohen Inzidenz von CLL und anderen indolenten Lymphomen [9, 10]. Die genetische Basis dieser Prädisposition ist noch nicht vollständig geklärt [10].

Der CLL geht meist ein nicht diagnostiziertes, klinisch asymptomatisches Vorstadium mit Vermehrung klonaler B-Zellen voraus. Diese haben die biologischen Merkmale leukämischer Zellen und werden als monoklonale B-Lymphozytose (MBL) bezeichnet, siehe [Onkopedia Monoklonale B Lymphozytose](#). Bei >5 % der über 60-Jährigen ist eine MBL nachweisbar. Das Risiko der Progression in eine behandlungsbedürftige CLL beträgt etwa 1 % / Jahr [11]. Es ist abhängig von der Zahl der monoklonalen B-Lymphozyten [12].

3 Vorbeugung und Früherkennung

3.2 Früherkennung

Es gibt keine Evidenz für wirksame Maßnahmen zur Vorbeugung. Eine Früherkennung auf der Basis der Identifizierung einer monoklonalen B Lymphozytose ist nicht etabliert. Sie ist erst dann sinnvoll, wenn die frühe Diagnostik einer CLL zur signifikanten Verbesserung der Prognose führt.

4 Klinisches Bild

Die Erkrankung ist durch eine Blut-Lymphozytose charakterisiert, welche häufig zufällig festgestellt wird. Mit Fortschreiten der Erkrankung treten Lymphadenopathie, Spleno- und Hepatomegalie, Zeichen der Knochenmarkinsuffizienz und evtl. Autoimmun-Zytopenien auf. Klinische Beschwerden können sich ferner im Sinne von B-Symptomen und einer vermehrten Infektneigung manifestieren.

5 Diagnose

Beispiele der mikroskopischen Diagnostik finden Sie unter eLearning Curriculum Hämatologie (eLCH), <https://ehaematology.com/>.

5.1 Kriterien

Nach den Kriterien des *International Workshop on CLL (IWCLL) 2018* wird die Diagnose einer CLL durch die Erfüllung der folgenden Kriterien definiert [13]:

- Nachweis von mindestens 5.000 klonalen B-Lymphozyten pro μl im peripheren Blut über mindestens 3 Monate. Unterhalb dieses Wertes kann eine monoklonale B-Lymphozytose (MBL) festgestellt werden, wenn keine Krankheitszeichen (B-Symptome, Lymphadenopathie, Hepatomegalie, Splenomegalie, Zytopenie etc.) vorliegen.
- Vorherrschen kleiner, morphologisch reif wirkender Lymphozyten in der zytologischen Untersuchung des Blutausstrichs
- Koexpression der B-Zell-Antigene CD19, CD20, und CD23 mit dem T-Zell-Antigen CD5 in der multiparametrischen Immunphänotypisierung. Zusätzlich charakteristisch ist die relativ schwache Expression von Oberflächenmimmunglobulin, CD20 und CD79b. Durch die Leichtkettenrestriktion (Ig κ oder Ig λ), vorzugsweise durch Doppelmarkierung von CD19/Ig κ oder CD19/Ig λ kann die Monoklonalität der Zellen nachgewiesen werden.

Charakteristische Befunde der Mikroskopie, der Immunphänotypisierung und der Genetik sind in der Wissensdatenbank Chronische Lymphatische Leukämie dargestellt, <https://www.onkopedia.com/wissensdatenbank/wissensdatenbank/chronische-lymphatische-leukaemie-ll>.

5.2 Diagnostik

Das diagnostische Vorgehen richtet sich nach der primären Befundkonstellation, in der Regel charakterisiert durch den Leitbefund Lymphozytose mit oder ohne begleitende Lymphadenopathie. Besteht bei einem Patienten der Verdacht auf eine CLL, so werden folgende Untersuchungen empfohlen, siehe [Tabelle 6](#) und [Tabelle 7](#).

Tabelle 6: Diagnostik bei Verdacht auf CLL

Untersuchung	Anmerkungen
Anamnese	Leistungsschwäche, B-Symptome, Infektneigung etc., frühere Blutbilder / Leukozytenwerte, Familienanamnese
körperliche Untersuchung	Lymphknotenstatus, Organomegalie, Blutungs- und Anämiezeichen
Blutbild	Leukozyten mit Differenzialblutbild (mikroskopische Differenzierung), Thrombozyten, Hämoglobin, Retikulozyten (bei Anämiezeichen)
multiparametrische Immunphänotypisierung	<ul style="list-style-type: none"> • Expression von CD19 und CD23 • Koexpression von CD5 • schwache oder fehlende Expression von CD20, CD79b, FMC7 • Monoklonalität von Igk oder Igλ
Knochenmarkpunktion	in der Regel zur Diagnosestellung nicht erforderlich, kann aber im Krankheitsverlauf zur Beurteilung unklarer Zytopenien bzw. der Remissionsqualität angezeigt sein
Lymphknotenbiopsie	nur bei fehlender leukämischer Ausschwemmung oder Verdacht auf Transformation in ein aggressives Lymphom angezeigt (Richter Syndrom)

Tabelle 7: Zusätzliche Diagnostik vor Einleitung einer Therapie

Untersuchung	Anmerkungen
Genetik	<ul style="list-style-type: none"> • del(17p13)* • TP53-Mutationsanalyse • IGHV-Mutationsstatus • komplexer Karyotyp • weitere genetische Untersuchungen bei atypischem Phänotyp zur Abgrenzung gegenüber anderen indolenten Lymphomen
weitere Laboranalysen	<p>In Abhängigkeit von Symptomatik und geplanter Therapie, z. B.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Haptoglobin und Coombs-Test bei Verdacht auf Hämolyse, und vor Einleitung einer Fludarabin-haltigen Therapie • GFR bei geplanter Fludarabin- oder Venetoclax-haltiger Therapie • quantitative Bestimmung der Immunglobuline bei Verdacht auf Immundefizienz • β2-Mikroglobulin (prognostischer Parameter, siehe CLL-IPI)
Sonographie	Abdomen: Milz, Leber, Lymphknoten

Legende:

Anmerkungen: *Die Daten zur ungünstigen Prognose von Patienten mit Deletion 17p13 beruhen auf molekular-zytogenetischen Analysen mittels FISH. Das Kollektiv von Patienten mit Inaktivierung von p53 durch Mutationen überlappt sehr stark mit dem der Patienten mit del 17p13, ist aber nicht völlig deckungsgleich.

5.3 Klassifikation (Stadieneinteilung)

Für die Stadieneinteilung nach Binet (in Europa die gebräuchlichere, siehe [Tabelle 8](#)) [14] oder Rai [15] sind lediglich eine körperliche Untersuchung sowie eine Blutbildanalyse notwendig. Die Ergebnisse apparativer Untersuchungen (Organomegalie in Sonografie, CT) sind für die Stadieneinteilung nicht relevant.

Tabelle 8: Stadieneinteilung nach Binet [14]

Stadium	Definition
A	Hämoglobin \geq 10 g / dl Thrombozyten \geq 100.000 / μ l < 3 betroffene Regionen ² (LK ¹ , Leber oder Milz)
B	Hämoglobin \geq 10 g / dl Thrombozyten \geq 100.000 / μ l \geq 3 betroffene Regionen ² (LK ¹ , Leber oder Milz)
C	Hämoglobin < 10 g / dl Thrombozyten < 100.000 / μ l

Legende:

¹ LK = Lymphknoten;

² zu den Regionen (n=5) zählen zervikale, axilläre, inguinale LK-Vergrößerungen (unilateral oder bilateral), sowie Leber- und Milzvergrößerungen (Erfassung nur durch körperliche Untersuchung);

³ in diesem Stadium werden jetzt Chemoimmuntherapie und gezielte Arzneimittel eingesetzt;

5.4 Prognostische Faktoren

Biologische Prognosefaktoren - jenseits des β_2 -Mikroglobulins im Serum (siehe Kapitel 5.2, Tabelle 6) und der in Kapitel 5.2 erwähnten molekularen Zytogenetik inkl. *TP53*-Aberration und Mutationsstatus der variablen Segmente der Immunglobulinschwerketten-Gene (IGHV) (siehe Tabelle 7) - wie u. a. Thymidinkinase, SF3B1-/NOTCH1-Mutationen sowie weitere genomische Aberrationen bedürfen weiterhin der prospektiven Validierung und sind derzeit nicht Grundlage spezifischer, therapeutischer Überlegungen außerhalb klinischer Studien. Ihre routinemäßige Bestimmung ist außerhalb klinischer Studien nicht indiziert.

Um die Prognose vor Einleitung einer Erstlinientherapie besser abschätzen zu können, kann der sog. CLL-IPI (International Prognostic Index) bestimmt werden, wobei folgende Parameter zur Berechnung (<https://www.qxmd.com/calculate/ctl-ipi>) erforderlich sind: Alter (\leq / $>$ 65 Jahre), Binet-Stadium, β_2 -Mikroglobulin ($<$ / $>$ 3.5 mg/dl), IGHV-Mutationsstatus, Deletion 17p (FISH) sowie *TP53*-Mutationsstatus [16]. Dieser prognostische Index wurde allerdings nur eingeschränkt auf Basis der neuen gezielten Arzneimittel validiert und ist für die Wahl der Primärtherapie nicht relevant.

5.5 Differenzialdiagnose

Die häufigsten Differenzialdiagnosen sind:

- monoklonale B-Lymphozytose
- reaktive Lymphozytose (virale Infekte, Kollagenosen)
- andere, leukämisch verlaufende Lymphome (follikuläres Lymphom siehe [Onkopedia Follikuläres Lymphom](#), lymphoplasmazytisches Lymphom, Marginalzonenlymphom siehe [Onkopedia Marginalzonenlymphom](#), Mantelzell-Lymphom siehe [Onkopedia Mantelzell-Lymphom](#), B-Prolymphozyten-Leukämie (B-PLL)).
- Haarzell-Leukämie, siehe [Onkopedia Haarzell-Leukämie](#)

Besonderer Aufmerksamkeit bedarf die Abgrenzung gegenüber dem Mantelzell-Lymphom aufgrund des ähnlichen Immunphänotyps mit Koexpression von CD19 und CD5, wobei Mantelzell-Lymphome im Unterschied zur CLL meist negativ für CD23 sind. Bei nicht-klassischem Immunphänotyp einer CLL sind eine FISH-Analyse zum Ausschluss der typischen Aberration von Mantelzell-Lymphomen, d. h. der Translokation (11;14), oder eine histologische Untersuchung des exstirpierten Lymphknotens zum Ausschluss einer Überexpression von CyclinD1 indiziert.

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

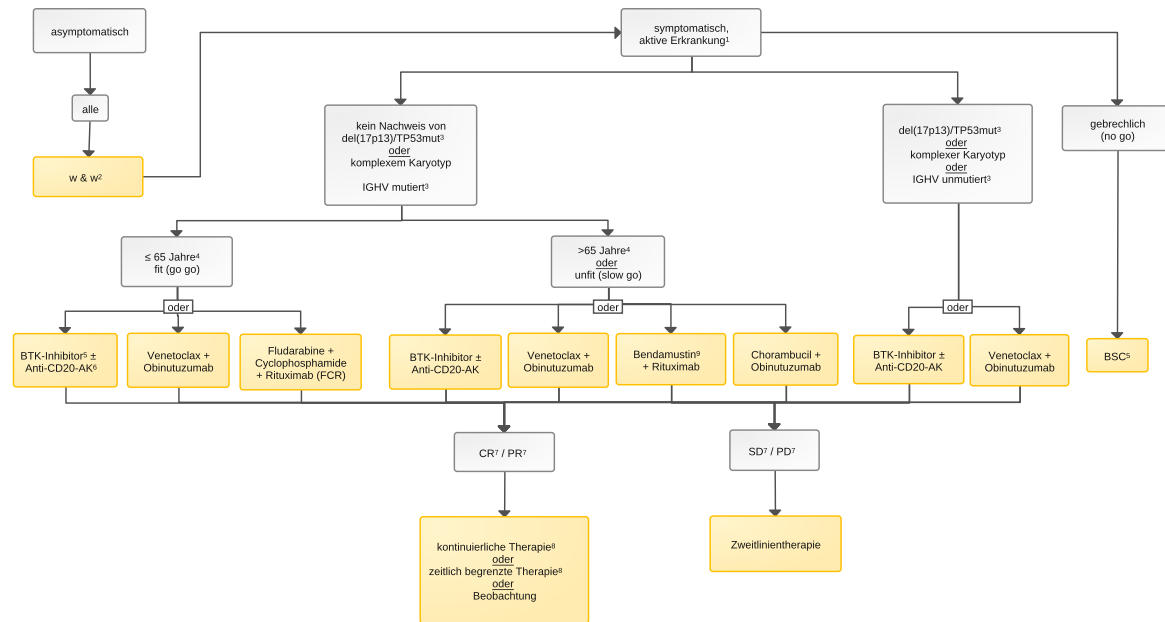
Die CLL ist durch konventionelle Chemotherapie, durch Antikörper-basierte Therapien oder spezifische Inhibitoren z. B. gegen BTK, Pi3K oder BCL2, nach derzeitigem Kenntnisstand nicht heilbar. Die einzige, potenziell kurative Option besteht in der allogenen Stammzelltransplantation.

Eine Therapieindikation besteht allgemein im Stadium Binet C sowie im Stadium Binet B oder A, wenn weitere Kriterien für eine Therapiepflichtigkeit erfüllt sind:

- Auftreten/Verschlechterung einer Anämie / Thrombozytopenie
- massive (>6 cm unter dem Rippenbogen), progrediente oder symptomatische Splenomegalie; Anmerkung: die Milzgröße ist individuell variabel in Abhängigkeit von Körpergröße und -gewicht
- massive (>10 cm im Durchmesser), progrediente oder symptomatische Lymphadenopathie
- Lymphozytenverdopplungszeit von weniger als 6 Monaten oder 50% Anstieg in 2 Monaten, ausgehend von einem Basiswert von mindestens 30.000 Lymphozyten/ μl , und nach Ausschluss anderer Ursachen für eine Lymphozytose
- auf Standardtherapie refraktäre Autoimmunzytopenie
- eines der folgenden konstitutionellen Symptome
 - ungewollter Gewichtsverlust > 10 % in 6 Monaten
 - Fieber unklarer Ursache für mehr als 2 Wochen
 - Nachtschweiß über mehr als einen Monat ohne Nachweis einer Infektion
 - schwerwiegende Fatigue

Die Therapiestruktur ist in [Abbildung 5](#) zusammengefasst.

Abbildung 5: Erstlinientherapie der CLL



Legende:

— palliativer Therapieansatz

¹ aktive Erkrankung nach Kriterien des IWCLL 2018 [13];

² w & w – abwartendes Verhalten;

³ zur Methodik siehe Kapitel 5.2. Diagnostik;

⁴ Altersgrenzen basieren auf den Einschlusskriterien der zugrundeliegenden Studien; die Therapiewahl soll sich an der Komorbidität und weniger am kalendarischen Alter orientieren;

⁵ Therapie: BR – Bendamustin/Rituximab, BSC – Best Supportive Care, BTK-Inhibitor ± Anti-CD20-AK – Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (Acalabrutinib, Ibrutinib, mit oder ohne Obinutuzumab/Rituximab; Clb+Obi – Chlorambucil mit Obinutuzumab, FCR – Fludarabin/Cyclophosphamid/Rituximab, Ven + Obi – Venetoclax mit Obinutuzumab;

⁶ Anti-CD20-AK: die Zulassungsstudien wurden mit BTKI als Monotherapie (Ibrutinib) oder in Kombination mit den Anti-CD20 Antikörpern Obinutuzumab bzw. Rituximab durchgeführt;

⁷ CR – komplette Remission, PD – Progress; PR – partielle Remission; SD – stabile Erkrankung: nach den Kriterien des IWCLL 2018 wird eine stabile Erkrankung als Therapieversagen gewertet; die Anwendung dieser formalen Einteilung und die damit verbundene Entscheidung zum Therapiewechsel ist individuell zu treffen;

⁸ kontinuierliche Therapie bis zum Progress bei Ibrutinib, zeitlich begrenzte Therapie über 12 Monate bei Venetoclax, Beobachtung nach Chemotherapie;

⁹ Dosisreduktion von Bendamustin auf 70mg/m² (Tag 1+2) bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (slow go)

6.1.1 Erstlinientherapie

Die Therapiewahl orientiert sich bei der CLL an der Komorbidität, (ermittelt z.B. durch den CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) Score), am genetischen Status, an der Nierenfunktion und weniger am kalendarischen Alter. Wenn immer möglich, soll die Therapie im Rahmen klinischer Studien erfolgen.

6.1.1.1 Patienten ohne genetische Risikofaktoren

6.1.1.1.1 Guter Allgemeinzustand (fitte Patienten, go go)

- Die Therapieoptionen in der Erstlinientherapie ändern und erweitern sich aktuell. Als genetische Risikofaktoren werden derzeit angesehen:
- del(17p13) bzw. TP53-Mutation
- komplexer Karyotyp
- IGHV unmutiert

Für körperlich fitte Patienten (z.B. CIRS <6), ohne genetische CLL-Risikofaktoren, mit normaler Nierenfunktion und Fehlen einer klinisch relevanten Komorbidität können die aktuellen Daten folgendermaßen zusammengefasst werden:

- Ibrutinib/Rituximab führt in der E1912-Studie gegenüber Fludarabin/Cyclophosphamid/Rituximab (FCR) bei Patienten ≤ 70 Jahre zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio (HR) 0,352) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,168) [17]. Ibrutinib wurde in dieser Studie als Dauertherapie bis zum Krankheitsprogress gegeben. Die Subgruppenanalyse zeigt den Vorteil zugunsten von Ibrutinib/Rituximab insbesondere für Patienten mit unmutiertem IGHV-Status, so dass hier primär eine BTKI-basierte Therapie empfohlen wird. Sollte keine Dauertherapie seitens des Patienten gewünscht werden oder der Patient für BTKI ungeeignet sein (duale Plättchenaggregationshemmung, Blutungsneigung, Herzrhythmusstörungen, evtl. schwere Herzinsuffizienz) stellt FCR eine wirksame Therapiealternative dar, insbesondere für Patienten mit mutiertem IGHV-Status [18, 19].
- Ibrutinib führt in der ALLIANCE-Studie gegenüber Bendamustin/Rituximab (BR) bei Patienten ≥ 65 Jahre zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,39), jedoch nicht der Gesamtüberlebenszeit bei kurzer Nachbeobachtung [20]. Basierend auf den Ergebnissen der CLL10-Studie der DCLLSG, die BR im randomisierten Vergleich zu FCR in der Erstlinientherapie untersucht hat [21], wurde BR bisher aufgrund seines günstigeren Toxizitätsprofils gegenüber FCR bei fitten Patienten jenseits des 65. Lebensjahres bevorzugt empfohlen. BR kann auch bei jüngeren Patienten eine Alternative zu FCR sein [22]. Sollte keine Dauertherapie seitens des Patienten gewünscht werden oder der Patient für Ibrutinib ungeeignet sein (duale Plättchenaggregationshemmung, Blutungsneigung, Herzrhythmusstörungen), stellt BR eine wirksame Therapiealternative dar, insbesondere für Patienten mit mutiertem IGHV-Status.
- In der ALLIANCE-Studie zeigt die Kombination von Ibrutinib und Rituximab keinen Vorteil im Vergleich zu einer Ibrutinib-Monotherapie. Deshalb wird Ibrutinib als Monotherapie, im Analogieschluss auch für jüngere fitte Patienten, empfohlen.
- Ibrutinib/Obinutuzumab: es liegen keine Daten randomisierter Studien bei fitten Patienten <65 Jahre vor. Die Zulassung erfolgte auf der Basis der Daten bei älteren Patienten und bei Patienten mit Komorbidität, siehe Kapitel 6. 1. 1. 1. 2. Die EU Zulassung umfasst auch die jüngeren Patienten, dem entspricht unsere Empfehlung.
- Acalabrutinib: es liegen keine Daten randomisierter Studien bei fitten Patienten <65 Jahre vor. Die Zulassung erfolgte auf der Basis der Daten bei älteren Patienten und bei Patienten mit Komorbidität, siehe Kapitel 6. 1. 1. 1. 2. Die geplante EU Zulassung umfasst auch die jüngeren Patienten, dem entspricht unsere Empfehlung.
- Venetoclax/Obinutuzumab: es liegen keine Daten randomisierter Studien bei fitten Patienten <65 Jahre vor. Die Zulassung erfolgte auf der Basis der Daten bei älteren Patienten und bei Patienten mit Komorbidität, siehe Kapitel 6. 1. 1. 1. 2.

Diese Daten sind die Basis des Therapiealgorithmus in [Abbildung 5](#) mit Darstellung der präferenziellen Therapieoptionen und der Alternativen. Sie ermöglichen eine an der Biologie der Erkrankung und den individuellen Zielen des Patienten orientierte Primärtherapie.

6.1.1.1.2 Reduzierter Allgemeinzustand (unfitte Patienten, slow go)

Auch für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder erhöhter Komorbidität (z.B. CIRS ≥ 6) stehen therapeutisch mit Ibrutinib, Acalabrutinib, Venetoclax, Chlorambucil bzw. Ben-

damustin/anti-CD20 Antikörper (Obinutuzumab, Rituximab) mehrere Optionen zur Verfügung. Die aktuellen Daten können folgendermaßen zusammengefasst werden:

- Der BTK-Inhibitor Ibrutinib führte in der RESONATE-2-Studie bei Patienten ≥ 65 Jahre und Komorbidität gegenüber einer Chlorambucil-Monotherapie zur signifikanten Verlängerung sowohl des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,16; Median nicht erreicht) als auch des Gesamtüberlebens (Hazard Ratio 0,16; Median nicht erreicht) und einer signifikanten Erhöhung der Remissionsrate (86 vs 35%) [23].
- Ibrutinib/Obinutuzumab führten in der iLLUMINATE-Studie im Vergleich zu Chlorambucil/Obinutuzumab zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens [24], nicht der Gesamtüberlebenszeit. Ibrutinib war dabei im Unterschied zu Chemoimmuntherapien unabhängig vom IGHV-Status wirksam, so dass insbesondere bei Patienten mit dem prognostisch ungünstigen, unmutierten IGHV-Status die Erstlinientherapie mit Ibrutinib empfohlen wird. Sollte keine Dauertherapie seitens des Patienten gewünscht werden oder der Patient für Ibrutinib ungeeignet sein (duale Plättchenaggregationshemmung, Blutungsneigung, Herzrhythmusstörungen), stellt die Chemoimmuntherapie eine wirksame Therapiealternative insbesondere für Patienten mit mutiertem IGHV-Status dar. Die Empfehlung zum Einsatz von Ibrutinib als Monotherapie anstelle der Kombination Ibrutinib/Obinutuzumab basiert auf der hohen Wirksamkeit der Einzelsubstanz, in Analogie zur Therapie bei fitten Patienten [20]. In Einzelfällen (u.a. hohe Tumorlast) kann Obinutuzumab zusätzlich zu Ibrutinib über 6 Monate (entsprechend der Zulassung) angewendet werden.
- Acalabrutinib führt in der ELEVATE-TN Studie gegenüber Chlorambucil/Obinutuzumab bei Patienten ≥ 65 Jahre oder bei Patienten < 65 Jahre mit Komorbidität zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,20), nicht aber der Gesamtüberlebenszeit bei kurzer Nachbeobachtung [25]. Auch die Kombination Acalabrutinib/Obinutuzumab führt gegenüber zur Chlorambucil/Obinutuzumab zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,10). Die Ansprechraten waren unter Acalabrutinib/Obinutuzumab signifikant höher als unter Chlorambucil-Obinutuzumab (94 vs 79%, $p < 0,0001$), die Unterschiede im progressionsfreien Überleben und im Gesamtüberleben sind jedoch nicht statistisch signifikant. Obwohl die ELEVATE-TN-Studie nur ältere/ komorbide Patienten eingeschlossen hatte, wird diese Kombination auch für jüngere/ fitte Patienten als Therapieoption empfohlen. Dies entspricht der geplanten EU Zulassung.
- Die zeitlich befristete Kombinationstherapie bestehend aus dem BCL2-Inhibitor Venetoclax (12 Monate) plus Obinutuzumab (6 Monate) erwies sich im Rahmen der CLL14-Studie bezüglich des progressionsfreien Überlebens als signifikant überlegen gegenüber einer Chemoimmuntherapie auf der Basis von Chlorambucil/Obinutuzumab (Hazard Ratio 0.35; Median nicht erreicht) [26]. Dieser Vorteil zeigte sich unabhängig vom IGHV-Mutationsstatus und einer TP53-Aberration. Nach einer relativ kurzen Beobachtungszeit (median 28,1 Monate) zeigte sich im Vergleich der beiden Therapiearme kein Unterschied im Gesamtüberleben bei kurzer Nachbeobachtung. Insgesamt stellt die Kombination aus Venetoclax/Obinutuzumab eine sehr wirksame, aber zugleich auch zeitlich befristete Therapieoption in der Erstlinientherapie dar. Obwohl die CLL14-Studie nur ältere/ komorbide Patienten eingeschlossen hatte, wird diese Kombination auch entsprechend der Zulassung zusätzlich für jüngere/ fitte Patienten als Therapieoption (alternativ zu Ibrutinib bzw. FCR/BR) empfohlen.
- Bei der Immunchemotherapie älterer Patienten mit Komorbidität führt die Kombination Chlorambucil/Obinutuzumab in der CLL-11-Studie gegenüber Chlorambucil/Rituximab zu einer Steigerung der Rate hämatologischer Remissionen sowie zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,39; Median 11,5 Monate [27]), nach längerer

Nachbeobachtungszeit auch der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,76; Median nicht erreicht [28], siehe [Chronische Lymphatische Leukämie – Studienergebnisse](#)).

- Ebenfalls bei der Immunchemotherapie führt die Kombination Bendamustin/Rituximab in der MABLE-Studie gegenüber Chlorambucil/Rituximab zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,52; Median 9,7 Monate), nicht des Gesamtüberlebens [29], siehe [Chronische Lymphatische Leukämie – Studienergebnisse](#).

Zusammengefasst sollten komorbide Patienten präferentiell eine Primärtherapie mit einem BTK-Inhibitor (Ibrutinib oder Acalabrutinib), die als orale Dauertherapie zu applizieren ist, oder alternativ mit Venetoclax/Obinutuzumab (über insgesamt 12 Monate) erhalten. Als Alternative stehen bei Patienten mit mutiertem IGHV-Status oder bei Patienten, die keine Therapie mit einem Signalwegsinhibitor wünschen oder hierfür ungeeignet sind, mit Chlorambucil/Obinutuzumab bzw. Bendamustin/Rituximab (Bendamustin dosisreduziert auf 70mg/m², Tag 1+2) alternative Therapieformen zur Verfügung.

Als Standard orientieren sich die Dosierungen aller Therapien an den Vorgaben multizentrischer Studien. Bei älteren und komorbiden CLL-Patienten kann eine Dosisreduktion erforderlich sein, gelegentlich bei der ersten Gabe, häufiger im Verlauf weiterer Therapiezyklen als Anpassung an die individuelle Sensitivität. Bei den komorbiden Patienten, vor allem bei Patienten mit umfangreicher Komedikation, ist auch das mögliche Auftreten von Medikamenteninteraktionen durch die neuen Arzneimittel zu beachten.

6.1.1.1.3 Schlechter Allgemeinzustand (gebrechliche Patienten, no go)

Für Patienten in sehr schlechtem Allgemeinzustand und kurzer Lebenserwartung aufgrund von Komorbidität steht die supportive Therapie an erster Stelle. Wenn der schlechte Allgemeinzustand wesentlich durch die CLL bedingt ist, ist auch der Einsatz antineoplastisch wirksamer Medikamente wie Steroide, Chlorambucil, Bendamustin, Ibrutinib, Venetoclax oder Anti-CD20 Antikörpern sinnvoll.

6.1.1.2 Patienten mit genetischen Risikofaktoren

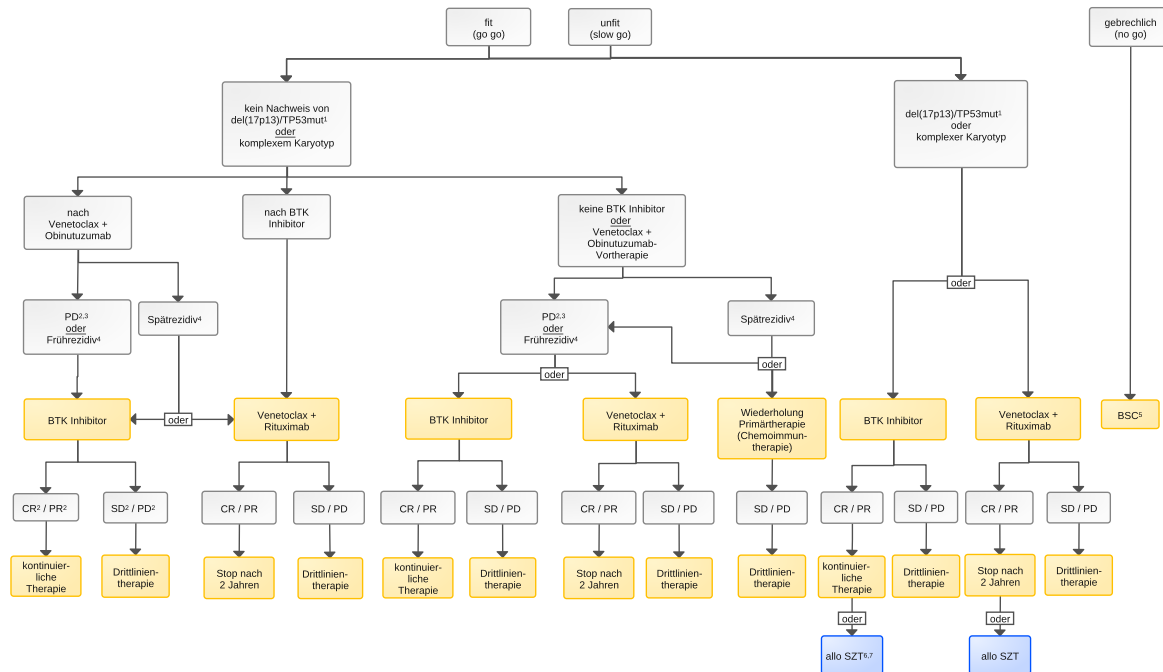
Patienten mit Nachweis einer del(17p13) bzw. einer *TP53*-Mutation und/oder eines komplexen Karyotyps und/oder unmutiertem IGHV-Status haben eine niedrigere Ansprechrate und kürzeres progressionsfreies Überleben sowie Gesamtüberleben nach Chemo- und Chemoimmuntherapie (Chlorambucil, Fludarabin-haltige Schemata, Bendamustin, auch in Kombination mit Rituximab). Bei Patienten mit therapiepflichtiger CLL und del(17p13)/*TP53*-Mutation bzw. eines komplexen Karyotyps wird, unabhängig vom Allgemeinzustand, unter Abwägung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen der Einsatz von BTKI oder alternativ die Kombination aus Venetoclax/Obinutuzumab (über 12 Monate) in der Erstlinientherapie empfohlen. Bei Patienten, die für eine Therapie mit BTKI nicht geeignet sind, ist die Kombination Venetoclax/Obinutuzumab oder ggf. auch die Kombination aus Idelalisib/Rituximab unter Abwägung des Nebenwirkungsprofils eine Alternative, siehe [Chronische Lymphatische Leukämie – Zulassungsstatus](#) und Kapitel 6.2.1.7. Idelalisib. Bei Einsatz von Idelalisib sind eine stringente PJP-Prophylaxe und auch ein CMV-Virämie-Screening durchzuführen.

6.1.2 Zweitlinientherapie

Die Auswahl der Rezidivtherapie hängt von mehreren, individuellen Faktoren ab. Dies sind neben Alter und Komorbidität des Patienten vor allem klinische Parameter wie die Art der Primärtherapie, die damit erreichte Remissionsdauer und gegenüber der Erstdiagnose veränderte biologische Eigenschaften der CLL, z. B. der Nachweis von del(17p13) bzw. *TP53*-Mutation.

Nach Therapie mit BTK oder BCL2 Inhibitoren können spezifische Resistenzmutationen (in *BTK*, *PLCG2* bzw. *BCL2*) auftreten, deren Vorhandensein die Wiederholung der entsprechenden Therapie wenig sinnvoll erscheinen lässt. Ein Algorithmus ist in **Abbildung 6** dargestellt. Wenn immer möglich, soll die Therapie im Rahmen klinischer Studien erfolgen.

Abbildung 6: Therapie der CLL bei Rezidiv und Refraktärität



Legende:

— palliativer Therapieansatz; — kurativer Therapieansatz;

¹ zur Methodik siehe Kapitel 5.2. Diagnostik;

² Progress oder Frührezidiv (innerhalb von 12-18 Monaten) sind häufig durch Richter-Transformation bedingt, und sollten mittels PET-CT und Histologie untersucht werden;

³ CR – komplette Remission, PD – Progress; PR – partielle Remission; SD – stabile Erkrankung: nach den Kriterien des IWCLL 2018 wird eine stabile Erkrankung als Therapieversagen gewertet; die Anwendung dieser formalen Einteilung und die damit verbundene Entscheidung zum Therapiewechsel ist individuell zu treffen;

⁴ empfohlen wird eine Orientierung an der mittleren Remissionsdauer;

⁵ BSC – Best Supportive Care;

⁶ Allo SZT – allogene Stammzelltransplantation,

⁷ nur bei fiten Patienten

6.1.2.1 Progress / Refraktärität / Frührezidiv

Patienten, die auf die derzeitigen Standard-Chemoimmuntherapien (FCR, Clb-Obi, BR) refraktär sind oder nur eine kurze Remission (<2-3 Jahre) erzielten, oder rezidierte Patienten mit Nachweis einer del(17p13) bzw. einer TP53-Mutation haben eine schlechte Prognose. Ihre mittlere Gesamtüberlebenszeit lag vor Einführung der neuen Substanzen bei 1-2 Jahren, gerechnet ab dem Zeitpunkt der Salvagetherapie. Hierbei wird eine stabile Erkrankung bei behandlungspflichtigen Patienten nach den Kriterien des IWCLL 2018 ebenfalls als Therapieversagen gewertet.

Inzwischen stehen mit dem BTK-Inhibitor Ibrutinib, dem BCL2-Inhibitor Venetoclax und dem PI3Kdelta-Inhibitor Idelalisib drei gezielte Arzneimittel für diese Patientengruppe zur Verfügung. Die aktuellen Daten zum Vergleich mit dem bisherigen Therapiestand können folgendermaßen zusammengefasst werden, siehe auch **Chronische Lymphatische Leukämie – Studienergebnisse**:

- Der BTK-Inhibitor Ibrutinib führte in der RESONATE-1-Studie im Vergleich mit dem Anti-CD20 Antikörper Ofatumumab zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien

Überlebens (HR 0,13; Median nicht erreicht) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,59) [30].

- Die Dreifachkombination Ibrutinib/Bendamustin/Rituximab/ war der Zweifachkombination Bendamustin/Rituximab überlegen und führte ebenfalls zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,2) und der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,55) [31]. Da in dieser Studie (HELIOS) jedoch kein Vergleichsarm mit Ibrutinib geführt wurde, bleibt fraglich, ob die Hinzunahme der Chemoimmuntherapie mit BR einen Mehrwert im Vergleich zu einer Ibrutinib-Monotherapie hat.
- Der BTK-Inhibitor Acalabrutinib führte in der ASCEND-Studie bei Patienten nach mindestens EINER Vortherapien im Vergleich zu einer Therapie nach Wahl des behandelnden Arztes (Idelalisib/Rituximab oder Bendamustin/Rituximab) zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,31) [32].
- Der BCL2-Inhibitor Venetoclax führte in Kombination mit Rituximab in der MURANO-Studie bei Patienten ab dem ersten Rezidiv gegenüber Bendamustin/Rituximab zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,16; Median nicht erreicht) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,50; Median nicht erreicht), zu einer Erhöhung der Rate hämatologischer Remissionen sowie von MRD-Negativität [33].
- Venetoclax führte bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL mit Nachweis einer del(17p13) bzw. einer TP53-Mutation und nach Vorbehandlung mit einem Inhibitor des BCR-Signalübertragungswegs als Monotherapie in einer einarmigen Studie zu einer Remissionsrate von 79% [34, 35].
- Der PI3Kdelta-Inhibitor Idelalisib führte in Kombination mit Rituximab gegenüber einer Rituximab-Monotherapie bei Patienten mit rezidivierter CLL und Komorbidität ebenfalls zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,15; Median nicht erreicht) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,22; Median nicht erreicht) [36], ebenso in der Kombination Idelalisib/Ofatumumab gegenüber einer Ofatumumab-Monotherapie [37]. Da Ofatumumab Anfang 2019 vom deutschen Markt genommen wurde, ist diese Option nicht in den Therapiealgorithmus von [Abbildung 6](#) aufgenommen, siehe auch [Chronische Lymphatische Leukämie - Zulassungsstatus](#). In drei randomisierten, bisher nicht publizierten Idelalisib-Studien zur Erstlinientherapie der CLL und zur Therapie rezidivierter indolenter Non-Hodgkin-Lymphome wurde eine erhöhte Todesfallrate in den Idelalisib-Kombinationsarmen beobachtet. Es wird deshalb jetzt bei allen Patienten eine Prophylaxe gegen *Pneumocystis jirovecii* sowie eine regelmäßige Kontrolle auf Entzündungszeichen, insbesondere hinsichtlich einer CMV-Virämie, empfohlen.

Bei Patienten mit Ibrutinib-Vorbehandlung stellt die Kombination Venetoclax/Rituximab aufgrund der hohen Effektivität und der limitierten Therapiedauer (2 Jahre) den präferierten Therapiestandard ab der Zweitlinientherapie unabhängig von Risikofaktoren (TP53-Aberration) und Fitness dar.

Bei Patienten mit einer Vortherapie mit Venetoclax plus CD20 Antikörper scheint bei einer längeren Remission eine erneute Therapie mit dem BCL2-Inhibitor möglich zu sein [38]. Bisher gibt es nur unzureichend Daten, nach welcher Remissionsdauer eine Retherapie mit Venetoclax sinnvoll ist. BTK Inhibitoren zeigen auch nach einer Vortherapie mit Venetoclax eine sehr gute Wirksamkeit.

Bei Patienten nach Erstlinienbehandlung mit Chemoimmuntherapie stehen neben der Kombination aus Venetoclax/Rituximab alternativ auch BTK-Inhibitoren in der Zweitlinie zur Verfügung. Ergebnisse direkt vergleichender Studien zwischen Venetoclax/Rituximab und Ibrutinib liegen nicht vor.

Bei Patienten mit Ibrutinib-Vorbehandlung stellt die Kombination Venetoclax/Rituximab aufgrund der hohen Effektivität und der limitierten Therapiedauer (2 Jahre) den präferierten Therapiestandard ab der Zweitlinientherapie unabhängig von Risikofaktoren (TP53-Aberration) und Fitness dar. Bei Patienten nach Erstlinienbehandlung mit Chemoimmuntherapie steht neben der Kombination aus Venetoclax/ Rituximab alternativ auch Ibrutinib in der Zweitlinie zur Verfügung. Ergebnisse direkt vergleichender Studien zwischen Venetoclax/Rituximab und Ibrutinib liegen nicht vor.

Bei Patienten mit Venetoclax/Obinutuzumab-Vorbehandlung ist eine Retherapie oder ein Wechsel auf einen BTK-Inhibitor möglich. Belastbare Daten über die optimale Sequenz liegen bisher nicht vor. Aktuell empfehlen wir

- bei Progress oder frühem Rezidiv (12-18 Monate): Ausschluss einer Richter-Transformation mittels PET-CT und Histologie
- bei Rezidiv unterhalb der medianen Remissionsdauer: Wechsel auf einen BTK-Inhibitor oder Therapie mit Venetoclax/Rituximab, auch abhängig von der initialen Verträglichkeit
- bei Rezidiv oberhalb der medianen Remissionsdauer: Therapie mit Venetoclax/Rituximab.

Die allogene Stammzelltransplantation ist eine Option bei Hochrisiko-Patienten, siehe Kapitel [6.1.3](#).

Bei Patienten mit Transformation der CLL in ein aggressives Non-Hodgkin Lymphom im Sinne einer Richter-Transformation kann eine Chemoimmuntherapie auf der Basis von R-CHOP durchgeführt werden. Bei biologisch jungen Patienten wird eine konsolidierende allogene Stammzelltransplantation empfohlen, insbesondere wenn NHL und CLL klonal verwandt sind (kein unabhängiges Zweitlymphom). Bei fehlender Eignung für eine allogene Transplantation kann stattdessen eine autologe Stammzelltransplantation durchgeführt werden [39]. Bei Kontraindikationen gegen eine allogene Stammzelltransplantation kann außerdem eine Immuntherapie mit Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren erwogen werden [40], siehe [Chronische Lymphatische Leukämie - Zulassungsstatus](#). Bei Patienten mit Transformation in ein Hodgkin Lymphom kann eine Chemotherapie wie bei primärem Hodgkin Lymphom durchgeführt werden.

6.1.2.2 Spätrezidiv

Im Kontext einer randomisierten Phase III Studie (MURANO-Studie) konnte eine Überlegenheit einer Therapie auf der Basis von Venetoclax/Rituximab (über insgesamt 2 Jahre) gegenüber Bendamustin/Rituximab für Patienten mit einem Spätrezidiv nach Bendamustin/Rituximab (>24 Monate) nachgewiesen werden, so dass Venetoclax/Rituximab, unabhängig vom Fitness-Status, eine präferierte Therapieoption für Patienten mit Spätrezidiv darstellt [33].

Als Alternative neben Venetoclax/Rituximab steht für mit BTK-Inhibitoren unvorbehandelte Patienten Ibrutinib oder Acalabrutinib zur Verfügung.

Als nachrangige Alternativen kann bei gutem Ansprechen und längerer Remissionsdauer von mindestens 2-3 Jahren (abhängig von der Intensität der Therapie) auch die erneute Chemoimmuntherapie zum Einsatz kommen.

6.1.3 Allogene Stammzelltransplantation

Die Verfügbarkeit hoch wirksamer molekularer Therapien mit der damit einhergehenden Verbesserung der Prognose hat den Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation bei der CLL stark relativiert. Sie bleibt jedoch eine Option in Situationen, die auch mit den modernen Therapiemöglichkeiten mit einer relativ ungünstigen Prognose assoziiert sind. Die European

Research Initiative on CLL (ERIC) und die European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) haben die Indikationskriterien aktuell mit dieser Unterteilung revidiert [41]:

- CLL Hochrisiko I: resistent gegenüber Chemoimmuntherapie (falls durchgeführt), *TP53*-Mutation oder -Deletion, sensitiv gegenüber Signalwegsinhibitoren (BTKI, Venetoclax);
- CLL Hochrisiko II: resistent gegenüber Chemoimmuntherapie und gegenüber mindestens einem Signalwegsinhibitor (BTKI und/oder Venetoclax).

Bei Patienten mit Hochrisiko I kann bei Ansprechen auf eine zielgerichtete Substanz eine allogene Transplantation bei niedrigem Transplantationsrisiko (gut passender Spender, keine Komorbidität, <65 Jahre) erwogen werden. Im Gegensatz dazu wird bei Patienten mit *TP53*-Aberration eine konsolidierende allogene Transplantation in der ersten Therapielinie nicht mehr empfohlen.

Bei Patienten mit Hochrisiko II, die sowohl auf Chemoimmuntherapie und mindestens eine gezielte Therapie refraktär sind, stellt die allogene Transplantation unabhängig vom *TP53*-Status eine Option dar. Auch Patienten mit CLL und Richter-Transformation sollten einer allogenen Transplantation zugeführt werden, sofern dies die Fitness des Patienten und die Spendersituation erlauben.

Indikation, Zeitpunkt und Durchführung einer Transplantation inklusive der Spendersuche sollten in enger Kooperation mit einem Transplantationszentrum vor Einleitung einer Salvage- bzw. Erstlinientherapie abgeklärt werden. Ein wichtiger prognostischer Faktor für das Erreichen einer langfristigen Krankheitskontrolle ist das Vorhandensein einer Remission zum Zeitpunkt der allogenen Transplantation. Die Transplantation sollte, sofern möglich, innerhalb klinischer Studien erfolgen.

6.1.4 Autologe Stammzelltransplantation

Die Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation führt im Vergleich zu Chemoimmuntherapien zu keiner Erhöhung der Remissions- und der langfristigen Überlebensraten, so dass dieses Verfahren zur Therapie der CLL nicht mehr empfohlen werden kann. Eine Ausnahme stellt die Richter-Transformation dar, wenn eine allogene Transplantation nicht möglich ist.

6.1.5 Supportive Therapie und Therapie von Komplikationen

CLL Patienten zeigen häufig im Krankheitsverlauf Infektionskomplikationen, die durch die Abnahme der Immunglobulin-Konzentrationen und weitere Mechanismen eines erworbenen Immundefizits verstärkt werden, siehe [Onkopedia sekundäre Immundefekte](#). Besonders sorgfältige Überwachung mit intensiver allgemein-internistischer Behandlungen z.B. chronischer oder rezidivierender Bronchitiden ist angezeigt. Die prophylaktische Substitution mit Immunglobulinen reduziert das Risiko für schwere Infektionen, hat aber keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität [42]. Die EMA hat im Juni 2018 ihre Guideline in Form einer Summary of Product Characteristics aktualisiert und für Patienten mit sekundärem Immundefekt diese Kriterien für eine Substitution mit Immunglobulinen festgelegt [43]:

- schwere, rezidivierende Infektionen
- ineffektive antimikrobielle Therapie
- Nachweis des Fehlens einer spezifischen Antikörperbildung (nach einer Impfung) oder Serum IgG-Spiegel <4g/l.

Altersentsprechende Impfungen werden empfohlen, siehe [Onkopedia - Impfungen](#), obwohl die Bildung spezifischer Antikörper vermindert sein kann. Reiseimpfungen sollten nur nach Rücksprache mit dem betreuenden Facharzt erfolgen, da u.a. Lebendimpfstoffe den Patienten gefährden könnten.

6.2 Therapiemodalitäten

6.2.1 Medikamentöse Tumortherapie - Substanzen

Die Ergebnisse von randomisierten klinischen Studien mit den einzelnen Substanzen und den Kombinationen sind in [Chronische Lymphatische Leukämie Studienergebnisse](#) zusammengefasst. Informationen über den Zulassungsstatus der für die Therapie der CLL geeigneten Medikamente sind in [Chronische Lymphatische Leukämie Zulassungsstatus](#) für Deutschland, Österreich und die Schweiz aufgeführt.

6.2.1.1 Acalabrutinib

Acalabrutinib ist ein Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK). Diese Kinase spielt eine zentrale Rolle in der Entwicklung, Differenzierung, Signalübertragung und dem Überleben von B Lymphozyten. Acalabrutinib führte allein oder in Kombination mit Obinutuzumab in der Zulassungsstudie bei Patienten >65 Jahre bzw. bei Patienten <65 Jahre mit Komorbidität bei nicht vorbehandelter CLL zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber Chlorambucil/Obinutuzumab (Acalabrutinib HR 0,20; Acalabrutinib/Obinutuzumab HR 0,1), nicht der Gesamtüberlebenszeit bei kurzer Nachbeobachtungszeit [25]. Patienten mit Nachweis einer del(17p13) bzw. einer TP53-Mutation profitieren nahezu im selben Maße wie Patienten ohne diesen Risikofaktor, dasselbe gilt für Patienten mit unmutiertem IGHV-Status. Bei Patienten mit mutiertem IGHV-Status war Acalabrutinib/Obinutuzumab dem Chlorambucil/Obinutuzumab überlegen, der Unterschied zwischen Acalabrutinib und Chlorambucil/Obinutuzumab war nicht signifikant.

Schwere Nebenwirkungen der Acalabrutinib-Monotherapie im CTCAE-Grad 3/4 in der ELEVATE-TN-Studie waren Neutropenie (10%), Anämie (7%), Thrombozytopenie (3%) und Pneumonie (2%). Diarrhoe aller Schweregrade trat bei 35% der Patienten auf. Unter Acalabrutinib können Arrhythmien auftreten, am häufigsten Vorhofflimmern bei 3-4% der Patienten. Eine anfänglich auftretende Diarrhoe (39%) ist oft selbstlimitierend. Die Therapie mit Acalabrutinib kann initial zu einer Lymphozytose aufgrund der Ausschwemmung von Leukämiezellen aus lymphatischen Kompartimenten. Weitere klinisch relevante Nebenwirkungen sind leichte Blutungen (43%), vor allem bei Prellungen (24%), und Entwicklung bzw. Aggravierung einer arteriellen Hypertonie, bei 3% im CTCAE Grad 3. Acalabrutinib wird oral appliziert.

6.2.1.2 Bendamustin

Bendamustin gehört zu den Stickstoff-Lost-Derivaten. Es ist eine alkylierende Substanz und hat gleichzeitig Eigenschaften eines Purin-Antimetaboliten. In der Monotherapie bei unbehandelten Patienten lagen die Remissionsraten mit 68% und das progressionsfreie Überleben mit 21,8 Monaten signifikanter höher als die Vergleichstherapie mit Chlorambucil (31%, 8,0 Monate), siehe [Chronische Lymphatische Leukämie - Studienergebnisse](#). Bendamustin wird bei der CLL als Monotherapie, aber vor allem in Kombination mit Rituximab eingesetzt [21, 22, 29]. Nebenwirkungen im Grad 3/4 betreffen die Blutbildung: Neutropenie (23%), Thrombozytopenie (12%), Anämie (2,5%). In Kombination mit Rituximab können schwere Infektionen auftreten. Die Nebenwirkungen erfordern Dosisanpassungen und ggf. eine antibakterielle (Pneumocystis - jirovecii - Pneumonie) und eine antivirale Prophylaxe (CMV) unter Beachtung der CD4-Lymphozy-

ten. Andere häufigere Nebenwirkungen sind Fieber, Übelkeit/Erbrechen und Hautexanthem. Die Knochenmarkstoxizität von Bendamustin ist kumulativ. Die Applikation von Bendamustin erfolgt intravenös.

6.2.1.3 Chlorambucil

Chlorambucil ist eine alkylierende Substanz. Es wird seit mehr als 50 Jahren in der Therapie der CLL eingesetzt. Die Kombination mit Prednison über 3 Tage wurde über Jahrzehnte als „Knospeschema“ verwandt, welches heute nicht mehr empfohlen wird. Die Chlorambucil-Monotherapie (0,4 mg/kg KG 14-tägig mit Dosissteigerung um 0,1 mg/kg KG pro Zyklus bis zu einer maximalen Dosierung von 0,8 mg/kg KG) war die angemessene Vergleichstherapie zur Testung des Zusatznutzens neuer Substanzen. Chlorambucil wird auch mit Anti-CD20-Antikörpern kombiniert. Es ist gut verträglich. Die Nebenwirkungen sind dosisabhängig. Im Vordergrund steht die Hämatotoxizität mit Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 treten selten auf und sind durch Dosisreduktion vermeidbar. Chlorambucil wird oral appliziert.

6.2.1.4 Cyclophosphamid

Cyclophosphamid hat eine Wirkung als Monosubstanz bei der CLL, wird aber vor allem in Kombinationen mit Fludarabin und Rituximab (FCR) eingesetzt. Hauptnebenwirkung von Cyclophosphamid ist die Hämatotoxizität. Bei höheren Dosierungen (>1.000 mg) kann eine hämorrhagische Zystitis auftreten, die durch die prophylaktische Gabe von Uromitexan vermeidbar ist. Cyclophosphamid wird in der Regel intravenös appliziert. Cyclophosphamid ist auch bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen wirksam.

6.2.1.5 Fludarabin

Fludarabin ist ein Purin-Analogon. Es wurde Ende der 60er des letzten Jahrhunderts synthetisiert und seit den 80er Jahren bei der CLL eingesetzt. Im Vergleich zu Chlorambucil oder zu Alkylanz-haltigen Kombinationstherapien führt die Monotherapie zu einer Steigerung der Remissionsraten, aber nicht der Überlebenszeit, siehe [Chronische Lymphatische Leukämie - Studienergebnisse](#). Im Vergleich zu CHOP waren die Ergebnisse zur Wirksamkeit nicht signifikant unterschiedlich, zur Verträglichkeit aber deutlich besser. Nebenwirkungen der Fludarabin-Monotherapie im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten auftreten, sind Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie und Infektionen. Kritische Nebenwirkung der Fludarabin-Monotherapie ist die erhöhte Rate von Autoimmunzytopenien, bis zur Pure Red Cell Aplasia.

In Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab ist Fludarabin (FCR) eine der Standard-Chemoimmuntherapien (FCR) bei jüngeren Patienten [21]. Fludarabin ist wirksam bei intravenöser, subkutaner und oraler Applikation. In den empfohlenen Therapieschemata wird es intravenös appliziert.

6.2.1.6 Ibrutinib

Ibrutinib ist ein Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK). Diese Kinase spielt eine zentrale Rolle in der Entwicklung, Differenzierung, Signalübertragung und dem Überleben von B Lymphozyten. Ibrutinib führte in der Zulassungsstudie bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,22) und der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,43) [22]. Patienten mit Nachweis einer del(17p13) bzw. einer TP53-Mutation profitieren nahezu im selben Maße wie Patienten ohne diesen Risikofaktor. Bei unbehandelten Patienten im Alter ≥ 65 Jahre ist Ibrutinib einer Chlorambucil-Mono-

therapie überlegen. Darüber hinaus zeigte sich eine Ibrutinib-basierte Therapie sowohl gegenüber Bendamustin/Rituximab [20] als auch gegenüber einer Kombination aus Chlorambucil/Obinutuzumab [24] in der Erstlinientherapie von älteren bzw. weniger fitten Patienten überlegen. Die Ibrutinib-Monotherapie war der Kombination Ibrutinib/Rituximab nicht unterlegen [20]. Kürzlich wurde im Kontext der ECOG E1912-Studie auch eine Überlegenheit von Ibrutinib gegenüber FCR in der Erstlinientherapie von jungen/fitten CLL-Patienten in der Erstlinie dokumentiert [17], siehe [Chronische Lymphatische Leukämie – Studienergebnisse](#).

Schwere Nebenwirkungen der Ibrutinib-Monotherapie im CTCAE-Grad 3/4 in den RESONATE-Studien und in der ALLIANCE-Studie waren Neutropenie (10-16%), Anämie (4-12%), Thrombozytopenie (2-7%), Pneumonie (4-7%) und Diarrhoe (4%). Unter Ibrutinib können Arrhythmien auftreten, am häufigsten Vorhofflimmern bei 5-8% der Patienten. Patienten mit schweren Arrhythmien (ventrikuläre Tachykardien, höhergradiger Block) waren von den Studien ausgeschlossen. Vereinzelt wurden plötzliche Todesfälle und invasive Aspergillosen beschrieben. Eine anfänglich auftretende Diarrhoe ist oft selbstlimitierend. Die Therapie mit Ibrutinib führt initial zu einer Lymphozytose aufgrund der Ausschwemmung von Leukämiezellen aus lymphatischen Kompartimenten. Weitere klinisch relevante Nebenwirkungen sind Hautblutungen (ca. 40%) und Entwicklung bzw. Aggravierung einer arteriellen Hypertonie. Die Raten zur Verschlechterung der Hypertonie werden mit 78% angegeben, wenn ein Grenzwert von 130/90 mmHg entsprechend den Kriterien des American College Cardiology angenommen wird. Auf der Basis des Grenzwertes der European Society of Cardiology (ESC) wird diese Rate mit 44% berechnet [44]. Ibrutinib wird oral appliziert.

6.2.1.7 Idelalisib

Idelalisib ist ein selektiver Inhibitor der Delta-Isoform der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K δ). Diese Kinase spielt eine wichtige Rolle bei der B-Zell-Rezeptor-induzierten Signalübertragung in reifen B Lymphozyten und in der Pathogenese der CLL. In Kombination mit einem der Anti-CD20-Antikörper Ofatumumab oder Rixuximab führt Idelalisib zu Steigerungen der Remissionsraten auf 70-85%, zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,2) und der Gesamtüberlebenszeit (Hazard 0,34 – 0,75) [35, 36]. Schwere Nebenwirkungen der Kombinationstherapie von Idelalisib + Rituximab im CTCAE Grad 3/4 waren Neutropenie (34%), Thrombozytopenie (10%), Anämie (5%), Erhöhung der Transaminasen (5%), Diarrhoe (4%), Fieber (3%), Fatigue (3%) und Schüttelfrost (2%). Im Frühjahr 2016 zeigten Zwischenergebnisse aus drei laufenden Studien zur Erstlinientherapie eine erhöhte Anzahl infektionsbedingter Todesfälle im Behandlungsarm unter Idelalisib. Im Bericht des Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der European Medicines Agency (EMA) wird eine antibiotische Prophylaxe für *Pneumocystis jirovecii* und die regelmäßige Überprüfung auf Infektzeichen, insbesondere Zeichen einer CMV-Infektion, empfohlen. Idelalisib wird oral appliziert.

6.2.1.8 Obinutuzumab

Obinutuzumab ist ein Anti-CD20 Antikörper mit einer veränderten Glykosylierung. Bei nicht vorbehandelten, komorbiden Patienten führte es in Kombination mit Chlorambucil gegenüber einer Chlorambucil-Rituximab-Therapie zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,39; median 11,5 Monate) [27] und in einer späteren Auswertung auch bzgl. des Gesamtüberlebens (Hazard Ratio 0,76; Median nicht erreicht) [28], siehe [Chronische Lymphatische Leukämie – Studienergebnisse](#). Schwere Nebenwirkungen der Kombinationstherapie mit Chlorambucil im CTCAE Grad 3/4 waren infusionsbezogene Reaktionen (21%), Neutropenie (35%), Thrombozytopenie (11%), Thrombozytopenie (11%) und Anämie (5%). Obinutuzumab wird intravenös appliziert.

6.2.1.9 Prednison / Prednisolon

Prednison oder Prednisolon sind die am häufigsten bei der CLL eingesetzten Glukokortikoide. Über Jahrzehnte war es fester Bestandteil des Therapiestandards in Deutschland als sog. „Knospe-Schema“ in Kombination mit Chlorambucil. Nachdem in randomisierten Studien keine Verbesserung der Überlebensraten, aber eine höhere Komplikationsrate durch die Addition von Prednison gezeigt wurde, reduziert sich der Einsatz auf die Therapie von Patienten mit Autoimmunphänomenen. Kurzfristige Nebenwirkungen der Glukokortikoide sind Flush, innere Unruhe und Störungen des Glukose-Stoffwechsels. Mittel- und längerfristige Nebenwirkungen entsprechen den Symptomen des Cushing-Syndroms u. a. Osteoporose und Veränderung des Körperbildes. Kritische Nebenwirkungen insbesondere bei CLL-Patienten sind Infektionen, vor allem auch viraler und fungaler Genese, aufgrund Verstärkung der Immunsuppression. Glukokortikoide können oral und intravenös appliziert werden.

6.2.1.10 Rituximab

Rituximab ist ein chimärer Anti-CD20 Antikörper. Er wurde zuerst für die Therapie von Patienten mit indolenten Lymphomen zugelassen. Rituximab ist in der Monotherapie der CLL wirksam, der Effekt ist Dosis-abhängig. In Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR) war Rituximab die erste Substanz, die zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit führte [15], siehe [Chronische Lymphatische Leukämie Studienergebnisse](#). Die häufigsten Nebenwirkungen von Rituximab sind unmittelbar infusionsbedingt mit Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit und allgemeinem Krankheitsgefühl. Ein Zytokin-Release-Syndrom kann zu schwerer Hypotonie mit hohen Temperaturen, Hypoxie und Intensivpflichtigkeit führen. Das Auftreten des Zytokin-Release-Syndroms korreliert mit der Tumormasse und ist abhängig von der Rituximab-Dosierung. Nebenwirkungen der FCR-Kombinationstherapie im CTCAE Grad 3/4 sind Zytokin-Release-Syndrom (Neutropenie (34%), Infektionen (25%), Thrombozytopenie (7%) und Anämie (4%). Rituximab kann intravenös und subkutan appliziert werden. Zugelassen bei der CLL ist derzeit nur die intravenöse Applikation.

6.2.1.11 Venetoclax

Venetoclax blockiert das anti-apoptotisch wirksame B-Cell-Lymphoma-2-Protein und induziert damit den programmierten Zelltod. In einer der beiden nicht-randomisierten Zulassungsstudien führte Venetoclax bei vorbehandelten Patienten mit del17p oder *TP53* Mutation in 75% zu einer partiellen oder kompletten Remission. Bei Patienten ohne del17p oder *TP53* Mutation, aber nach Vorbehandlung mit einem Inhibitor des BCR-Signalübertragungswegs (Ibrutinib oder Idelalisib) erreichten 67% eine partielle oder komplette Remission. Weiterhin zeigt Venetoclax eine klinische Aktivität bei Patienten nach Vorbehandlung mit Chemoimmuntherapie und BCR-Inhibitor, unabhängig vom *TP53*-Aberrationsstatus [33, 34]. Weiterhin wurden im Kontext der MURANO-Studie Daten einer randomisierten Studie im Vergleich zu Bendamustin publiziert, wobei die Ansprechraten inkl. der MRD-Negativitätsrate sowie das progressionsfreie Überleben signifikant zugunsten der Venetoclax/Rituximab-Kombination (zeitlich limitierte Therapie über insg. 2 Jahre), unabhängig vom TP53-Status, verbessert werden konnten [34]. Venetoclax ist in der Monotherapie in der Erstlinientherapie von Patienten mit 17p- bzw. TP53-Mutation zugelassen, sofern ein Patient für eine Ibrutinib-Therapie nicht geeignet ist. Kürzlich wurde die Kombination aus Venetoclax/Obinutuzumab (begrenzt auf eine Gesamttherapiedauer von 12 Monaten) durch die FDA und EMA, basierend auf den Daten der CLL14-Studie, zugelassen [26], zu nationalen Regelungen siehe [Chronische Lymphatische Leukämie – Zulassungsstatus](#).

Häufigste Nebenwirkungen von Venetoclax sind Neutropenie, Diarrhoe, Übelkeit, Anämie, Infekte der oberen Luftwege, Fatigue und eine Erhöhung von Phosphat im Blut. Als schwere

Nebenwirkungen können febrile Neutropenie, Pneumonie und ein initiales Tumorlyse-Syndrom auftreten. Zur Vermeidung des Tumorlyse-Syndroms wurde ein Aufdosierungsschema für die ersten Wochen in die Fachinformation aufgenommen. Es startet bei 20 mg und erreicht in der 5. Woche die Zieldosis von 400 mg. Venetoclax wird oral appliziert.

6.3 Therapie bei Autoimmunphänomenen

Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) und Immunthrombozytopenie (ITP) sind häufige Begleitphänomene der CLL [45]. AIHA ist in der Regel Coombs-positiv. Kälteagglutinine mit Nachweis von IgM Antikörpern sind die Ausnahme. Coombs-negative hämolytische Anämien wurden nach vorangegangener Purinanaloga - Therapie beschrieben. Die Patienten sind auf die besonders hohe Gefährdung durch Krisen im Rahmen von Infekten hinzuweisen. Selten wird eine Pure Red Cell Aplasia (PRCA) beobachtet. Bei alleinigem Auftreten einer AIHA oder ITP ohne sonstige Symptome einer behandlungsbedürftigen CLL (s.o.) ist eine Therapie mit Kortikosteroiden indiziert. Therapieoption bei fehlendem Ansprechen auf Kortikosteroide sind z. B. Rituximab/Bendamustin, Rituximab/Cyclophosphamid/Dexamethason (RCD), oder ggf. R-CHOP bei fitten Patienten. Die Monotherapie mit Purinanaloga ist bei aktiven Autoimmunphänomenen kontraindiziert. Es gibt nur wenige Daten zum Einsatz von zielgerichteten Substanzen bei Patienten mit Autoimmunphänomenen.

7 Rehabilitation

Die Patienten sollen über die Möglichkeiten ambulanter und stationärer Rehabilitationsmaßnahmen sowie weiterer Ansprüche, die sich aus dem Sozialrecht ergeben, frühzeitig informiert werden. Hinsichtlich der Rehabilitationsklinik sollen die Wünsche der Patienten berücksichtigt werden (in Deutschland nach §9 SGB IX). Dennoch sollte eine Empfehlung für eine Klinik mit onkologischem Schwerpunkt abgegeben werden, um einen optimalen Rehabilitationserfolg zu gewährleisten.

8 Verlaufskontrolle

Die Nachsorge asymptomatischer Patienten sollte eine Blutbilduntersuchung in einem Zeitabstand von ca. 3-6 Monaten neben einer klinischen Untersuchung von Lymphknoten, Leber und Milz einschließen. Radiologische Untersuchungen mit Einsatz der Computer- oder Magnetresonanztomographie sind bei der Nachsorge von Patienten in Remission in der Regel nicht erforderlich. Geachtet werden sollte auf das Auftreten von Autoimmun-Zytopenien (AIHA, ITP) und Infektionen. Des Weiteren sollten schnelle Lymphknotenvergrößerungen, B-Symptome und/oder eine Erhöhung der LDH Anlass geben, neben einem Rezidiv der CLL auch eine Transformation in ein hochmalignes Lymphom (Richter Syndrom) auszuschließen.

9 Literatur

1. Joinpoint Regression Program, Version 4.6.0.0 - April 2018; Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program, National Cancer Institute.
2. Robert - Koch Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Hrsg.) Krebs in Deutschland 2013 - 2014, 11. Auflage 2017; 40 - 47, 2017.
3. Statistisches Bundesamt (Hrsg.) Sterbetafeln 2014/2016. Wiesbaden 2018.
4. https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sc911_g-icd-10-c91.1-chron.-lymphat.-leukaemie-survival

5. Dores GM, Anderson WF, Curtis RE, et al. Chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: overview of the descriptive epidemiology. *Br J Haematol* 139:809-819, 2007. DOI:10.1111/j.1365-2141.2007.06856.x
6. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 343:1910-1916, 2000. PMID:11136261
7. Burger JA, Gribben JG: The microenvironment in chronic lymphocytic leukemia and other B cell malignancies: insight into disease biology and targeted therapies. *Semin Cancer Biol* 24:71-81, 2014. DOI:10.1016/j.semcancer.2013.08.011
8. Berufskrankheitenverordnung: <http://www.gesetze-im-internet.de/bkv/BJNR262300997.html>
9. Goldin LR, Landgren O, Marti GE et al.: Familial aspects of chronic lymphocytic leukemia, monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL) and related lymphomas. *Eur J Clin Med Oncol* 2:119-216, 2010. PMID:21191471
10. Cerhan JR, Slager SL: Familial predisposition and risk factors for lymphoma. *Blood* 125:2265-2273, 2015. DOI:10.1182/blood-2015-04-537498
11. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *N Engl J Med* 359:575-583, 2008. DOI:10.1056/NEJMoa075290
12. Strati P, Shanafelt TD: Monoclonal B-cell lymphocytosis and early-stage chronic lymphocytic leukemia: diagnosis, natural history, and risk stratification. *Blood* 126:454-462, 2015. DOI:10.1182/blood-2015-02-585059
13. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al.: IWCLL guidelines diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 131:2745-2760, 2018. DOI:10.1182/blood-2017-09-806398
14. Binet JL, Auquier A, Dighiero G et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 48:198-204, 1981. PMID:7237385
15. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 46:219-234, 1975. PMID:1139039
16. The International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 17:779-790, 2016. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30029-8
17. Shanafelt TD, Wang V, Kay NE, et al.: Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 381:431-443, 2019. DOI:10.1056/NEJMoa1817073
18. Hallek M, Fingerle-Rowson G, Fink A-M, et al.: First-Line Treatment with Fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Improves Overall Survival (OS) in Previously Untreated Patients (pts) with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results of a Randomized Phase III Trial On Behalf of An International Group of Investigators and the German CLL Study Group. *Lancet* 376:1164-1174, 2010. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61381-5
19. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka A, et al.: Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood* 123:3247-3254, 2014. DOI:10.1182/blood-2014-01-546150
20. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA et al., Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med* 379:2517-2528, 2018. DOI:10.1056/NEJMoa1812836

21. Eichhorst BF, Fink AM, Bahlo J, et al.: First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 17:928-942, 2016. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30051-1
22. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al.: Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 30:3209-3216, 2012. DOI:10.1200/JCO.2011.39.2688
23. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 373;2425-2437, 2015. DOI:10.1056/NEJMoa1509388
24. Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al.: Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20:43-56, 2019. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30788-5
25. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W et al.: Acabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 395:1278-1291, 2020. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30262-2
26. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al.: Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 380:2225-2236, 2019. DOI:10.1056/NEJMoa1815281
27. Goede V, Fischer K, Busch R, et al: Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 370:1101-1110, 2014. DOI:10.1056/NEJMoa1313984
28. Goede V, Fischer K, Dyer MJS et al.: Overall survival benefit of obinutuzumab over rituximab when combined with chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities. Final survival analysis of the CLL11 study. EHA23, Presidential Symposium, Abstract S151, 2018. https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/215923/valentin.goede.overall.survival.benefit.of.obinutuzumab.over.rituximab.when.html?f=topic=1574*media=3
29. Michallet AS, Aktan M, Hiddemann W, et al.: Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study. *Haematologica* 103:698-706, 2018. DOI:10.3324/haematol.2017.170480
30. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al: Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 371:213-223, 2014. DOI:10.1056/NEJMoa1400376
31. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F et al.: Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomized, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol* 17:200-211, 2016. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00465-9
32. Ghia P, Pluta A, Wach M et al.: ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 38:2849-2961, 2020. DOI:10.1200/JCO.19.03355

33. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst BF, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 378:1107-1120, 2018. DOI:10.1056/NEJMoa1713976
34. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J et al.: Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 17:768-778, 2016. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30019-5
35. Stilgenbauer S, Eichhorst BF, Schetelig J, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia with 17 deletion: results from the full population of a phase II pivotal trial. *J Clin Oncol* 36:1973-1980, 2018. DOI:10.1200/JCO.2017.76.6840
36. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al: Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 370:997-1007, 2014. DOI:10.1056/NEJMoa1315226
37. Jones JA, Robak T, Brown JR, et al. Efficacy and safety of idelalisib in combination with ofatumumab of previously treated chronic lymphocytic leukaemia: an open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Haematol* 4:e114-e126, 2017. DOI:10.1016/S2352-3026(17)30019-4
38. Kater AP et al.: MURANO trial, personal communication, 2020
39. S3 Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), 2018. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/018-032OL.html>
40. Ding W, Dong H, Call TG et al.: PD-1 Blockade with Pembrolizumab (MK-3475) in Relapsed/Refractory CLL Including Richter Transformation: An Early Efficacy Report from a Phase 2 Trial (MC1485). American Society for Hematology (ASH) Annual Meeting: Abstract 834, 2016. <https://ash.confex.com/ash/2015/webprogram/Paper84816.html>
41. Dreger P, Ghia P, Schetelig J et al. for the European Research Initiative on CLL (ERIC) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT): High-risk chronic lymphocytic leukemia in the era of pathway inhibitors: integrating molecular and cellular therapies. *Blood* 132:892-902, 2018. DOI:10.1182/blood-2018-01-826008
42. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M et al.: Immunoglobulin prophylaxis in hematologic malignancies and hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* CD006501, 2008. DOI:10.1002/14651858.CD006501.pub2
43. Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIG). European Medicines Agency. Coming into effect January 1, 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-core-smpc-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-5_en
44. Dickerson T, Wiczer T, Waller A, et al.: Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation. *Blood* 134:1919-1928, 2019. DOI:10.1182/blood.2019000840
45. Hodgson K, Ferrer G, Pereira A et al.: Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: diagnosis and treatment. *Brit J Haematol* 154:14-22, 2011. DOI:10.1111/j.1365-2141.2011.08707.x

11 Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle

- [Chronische Lymphatische Leukämie - Medikamentöse Tumorthherapie](#)

12 Studienergebnisse

- [Chronische Lymphatische Leukämie Studienergebnisse \(randomisierte Phase II Studien, Phase III Studien, Metaanalysen\)](#)

13 Zulassungsstatus

- [Chronische Lymphatische Leukämie - Zulassungsstatus von Medikamenten](#)

14 Links

Kompetenznetzwerk Maligne Lymphome

www.kompetenznetz-leukaemie.de

Deutsche Leukämie - und Lymphom - Hilfe e. V.

www.leukaemie-hilfe.de

Deutsche CLL Studiengruppe

www.dcllsg.de

Ein Video zur Durchführung der Knochenmarkpunktion wurde vom Krankenhaus der Elisabethinen in Linz zur Ausbildung und für Pat. erstellt (<https://www.youtube.com/watch?v=3RgGmErO50g>).

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Clemens-Martin Wendtner

Klinik für Hämatologie, Onkologie, Immunologie,
Palliativmedizin, Infektiologie und Tropenmedizin
München Klinik Schwabing
Kölner Platz 1
80804 München
clemens.wendtner@klinikum-muenchen.de

Prof. Dr. med. Peter Dreger

Universitätsklinikum Heidelberg
Abteilung Innere Medizin V
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
peter.dreger@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Barbara Eichhorst

Universität zu Köln
Klinik I für Innere Medizin
Kerpener Str. 62
50937 Köln
barbara.eichhorst@uk-koeln.de

Dr. med. Michael Gregor

Luzerner Kantonsspital
Departement Medizin
Hämatologische Abteilung
Spitalstr.
CH-6000 Luzern 16
michael.gregor@ksl.ch

Prim. Univ.-Prof. Dr. Richard Greil

Landeskrankenhaus Salzburg
Universitätsklinik f. Innere Medizin III
Onkologisches Zentrum
Müllner Hauptstr. 48
A-5020 Salzburg
r.greil@salk.at

Prof. Dr. med. Michael Hallek

Universitätsklinikum Köln
Klinik I für Innere Medizin
Kerpener Str. 62; Haus 16
50937 Köln
michael.hallek@uk-koeln.de

Prof. Dr. med. Wolfgang Ulrich Knauf

Onkologie-Zentrum Bethanien
Im Prüfling 17-19
60389 Frankfurt
wolfgang.knauf@telemed.de

Dr. Ron Pritzkeleit

Institut für Krebs epidemiologie
Krebsregister Schleswig-Holstein
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
ron.pritzkeleit@krebsregister-sh.de

Prof. Dr. med. habil. Johannes Schetelig

Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus Dresden
Station MK1-KMT
Medizinische Klinik I
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
johannes.schetelig@uniklinikum-dresden.de

Prof. Dr. Philipp Bernhard Staber

Medizinische Universität Wien
Klinische Abteilung für Hämatologie
und Hämostaseologie
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
philipp.staber@meduniwien.ac.at

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann

Amb. Gesundheitszentrum der Charité
Campus Virchow-Klinikum
Med. Klinik m.S. Hämatologie & Onkologie
Augustenburger Platz 1
13344 Berlin
bernhard.woermann@charite.de

Prof. Dr. med. Thorsten Zenz

UniversitätsSpital Zürich
Zentrum für Hämatologie und Onkologie
Rämistr. 100
CH-8091 Zürich
thorsten.zenz@usz.ch

Prof. Dr. med. Stephan Stilgenbauer

Universitätsklinikum Ulm
Comprehensive Cancer Center Ulm (CCCU)
Albert-Einstein-Allee 23
89081 Ulm
stephan.stilgenbauer@uniklinik-ulm.de

16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#).