

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.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Michael Hallek

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

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 | 5 |
| 2.4 Risikofaktoren | 5 |
| 3 Vorbeugung und Früherkennung | 6 |
| 3.2 Früherkennung | 6 |
| 4 Klinisches Bild | 6 |
| 5 Diagnose | 6 |
| 5.1 Diagnose - Kriterien | 6 |
| 5.2 Diagnostik | 7 |
| 5.3 Klassifikation (Stadieneinteilung) | 7 |
| 5.4 Prognostische Faktoren | 8 |
| 5.5 Differenzialdiagnose | 8 |
| 6 Therapie | 8 |
| 6.1 Therapiestruktur | 8 |
| 6.1.1 Erstlinientherapie | 10 |
| 6.1.1.1 Patienten ohne del(17p13) bzw. TP53-Mutation | 10 |
| 6.1.1.1.1 Guter Allgemeinzustand (fitte Patienten, go go) | 10 |
| 6.1.1.1.2 Reduzierter Allgemeinzustand (unfitte Patienten, slow go) | 10 |
| 6.1.1.1.3 Schlechter Allgemeinzustand (gebrechliche Patienten, no go) | 11 |
| 6.1.1.2 Patienten mit Nachweis einer del(17p13) bzw. TP53-Mutation | 11 |
| 6.1.2 Zweitlinientherapie | 12 |
| 6.1.2.1 Progress / Refraktarität / Frührezidiv | 12 |
| 6.1.2.2 Spätrezidiv | 13 |
| 6.1.3 Allogene Stammzelltransplantation | 13 |
| 6.1.4 Autologe Stammzelltransplantation | 14 |
| 6.1.5 Supportive Therapie und Therapie von Komplikationen | 14 |
| 6.2 Therapiemodalitäten | 14 |
| 6.2.1 Medikamentöse Tumorthherapie - Substanzen | 14 |
| 6.2.1.1 Bendamustin | 14 |
| 6.2.1.2 Chlorambucil | 15 |
| 6.2.1.3 Cyclophosphamid | 15 |
| 6.2.1.4 Fludarabin | 15 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 6.2.1.5 | Ibrutinib | 15 |
| 6.2.1.6 | Idelalisib | 16 |
| 6.2.1.7 | Obinutuzumab | 16 |
| 6.2.1.8 | Ofatumumab | 16 |
| 6.2.1.9 | Prednison / Prednisolon..... | 17 |
| 6.2.1.10 | Rituximab | 17 |
| 6.2.1.11 | Venetoclax | 17 |
| 6.3 | Therapie bei Autoimmunphänomenen..... | 18 |
| 7 | Rehabilitation..... | 18 |
| 8 | Verlaufskontrolle | 18 |
| 9 | Literatur | 18 |
| 11 | Medikamentöse Tumortherapie - Protokolle | 20 |
| 12 | Studienergebnisse..... | 20 |
| 13 | Zulassungsstatus | 20 |
| 14 | Links..... | 20 |
| 15 | Anschriften der Verfasser | 21 |
| 16 | Offenlegung potentieller Interessenkonflikte..... | 22 |

Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)

Stand: Januar 2017

Autoren: Clemens-Martin Wendtner, Peter Dreger, Michael Gregor, Richard Greil, Wolfgang Ulrich Knauf, Ron Pritzkeleit, Johannes Schetelig, Michael Steurer, Stephan Stilgenbauer

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 voraus geht eine Monoklonale B Lymphozytose (MBL).

Eine antineoplastische Behandlung wird erst bei Symptomen initiiert. Die Wahl der Erstlinientherapie richtet sich nach dem Allgemeinzustand der Patienten und relevanter Komorbidität. Zum Therapiestandard gehören heute die Chemoimmuntherapie sowie die Therapie mit gezielten Inhibitoren, 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) Lymphom, das durch einen leukämischen Verlauf charakterisiert ist. Nach WHO ist die CLL dabei immer eine B-Zell-Neoplasie, während die früher als T-CLL bezeichnete Entität nun T-Prolymphozytenleukämie (T-PLL) heißt.

2.2 Epidemiologie

Die CLL ist die häufigste leukämische Erkrankung in den westlichen Industrieländern. In Deutschland erkranken jährlich etwa 3.000 Männer und 2.000 Frauen, siehe [Abbildung 1](#). Das entspricht bei den Männern einem Anteil von ca. 1,1% an allen Krebserkrankungen (außer Hauttumoren, die keine Melanome sind) und etwa 41,8 % aller Leukämien. Bei den Frauen liegen beide Anteile geringfügig niedriger. Dort stellt die CLL einen Anteil von 0,8% an Krebs gesamt und 37,2% an allen Leukämien [\[1\]](#).

Die (rohe) Erkrankungsrate 2011 lag bei Männern bei 7,4 Erkrankungen je 100.000 und bei Frauen bei 4,8 je 100.000. Über die letzten neun Jahre zeigt die altersstandardisierte Rate keinen einheitlichen Trend, siehe [Abbildung 2](#). Bei nur geringen Schwankungen sind die Raten beider Geschlechter weitgehend konstant.

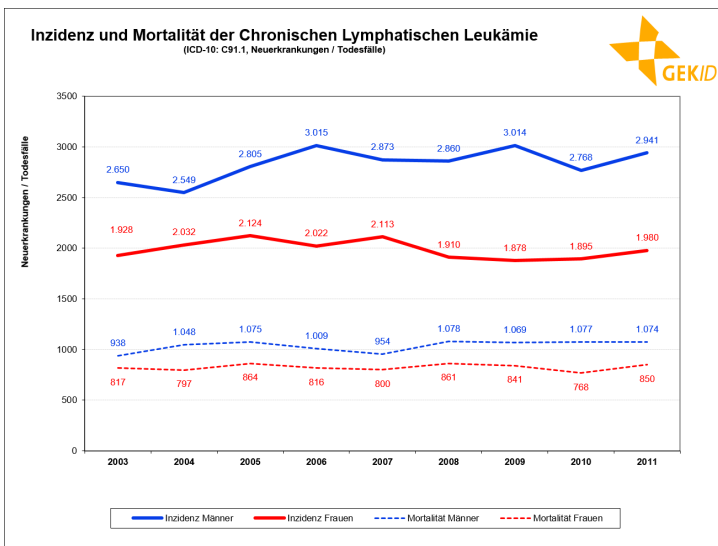
Personen mit einem genetischen Hintergrund im afrikanischen oder im asiatischen/pazifischen Raum haben ein geringeres Erkrankungsrisiko als Weiße [\[2\]](#).

Die CLL ist eine Erkrankung des höheren Alters, siehe [Abbildung 3](#) und [Abbildung 4](#). Das mittlere (Median) Erkrankungsalter lag 2011 bei 72 Jahren für Männer und 75 Jahren bei Frauen. Bei den Männer findet sich die höchste altersspezifische Erkrankungsrate in der Altersgruppe 80 bis 84 Jahre (43 pro 100.000), bei den Frauen mit 25 pro 100.000 in der Altersgruppe 85 Jahre und

älter. Das mediane Sterbealter lag 2011 für Männer bei 77 Jahre – fünf Jahre über dem mittleren Erkrankungsalter – und für Frauen bei 82 Jahren, das sind sieben Jahre über dem mittleren Erkrankungsalter.

Etwa 1.000 Männer und 850 Frauen sterben jährlich an einer CLL in Deutschland. Die Fallzahlen ([Abbildung 1](#)) zeigen ebenso wie die altersstandardisierten Mortalitätsraten ([Abbildung 2](#)) über die letzten Jahre einen weitgehend konstanten Trend auf.

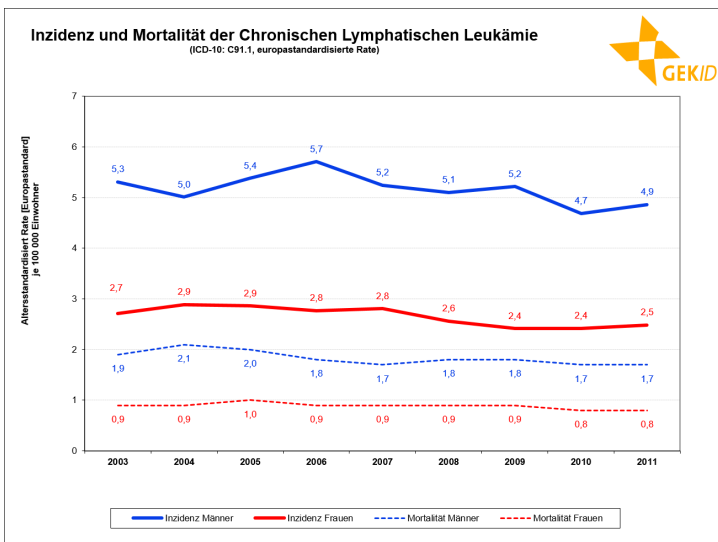
Abbildung 1: Geschätzte Zahl von Neuerkrankungen und registrierte Zahl von Sterbefällen der CLL in Deutschland



Legende:

Hochrechnung R. Pritzkeleit, GEKID, Datenquelle Inzidenz: Zentrum für Krebsregisterdaten, GEKID; Datenquelle Mortalität: Todesursachenstatistik, Statistisches Bundesamt

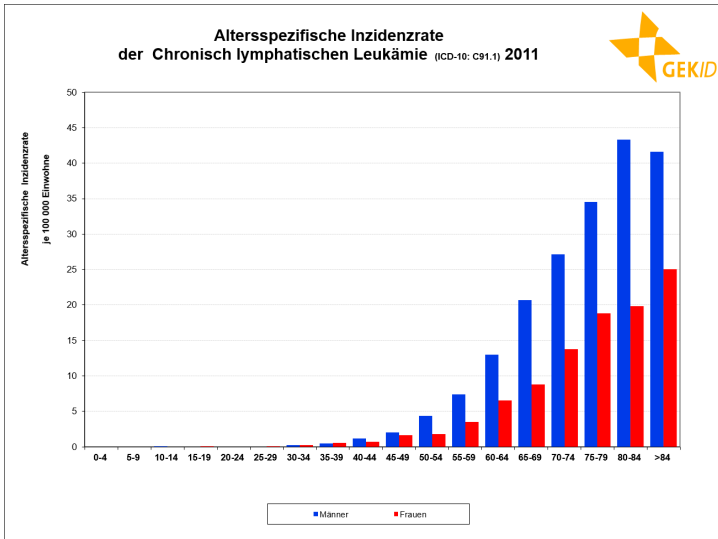
Abbildung 2: Altersstandardisierte geschätzte Inzidenzrate und altersstandardisierte Mortalitätsrate der CLL in Deutschland



Legende:

Hochrechnung R. Pritzkeleit, GEKID, Datenquelle Inzidenz: Zentrum für Krebsregisterdaten, GEKID; Datenquelle Mortalität: Todesursachenstatistik, Statistisches Bundesamt

Abbildung 3: Altersspezifische Inzidenzrate der CLL in Deutschland (Hochrechnung)



Legende:

Hochrechnung R. Pritzkeleit, GEKID, Datenquelle Inzidenz: Zentrum für Krebsregisterdaten, GEKID;

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 [3].

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 im Rahmen von klinischen Studien bereits therapeutisch eingesetzt werden.

Wachstum und Zirkulation der CLL-Zellen werden durch die Interaktion mit dem lymphatischen Mikroenvironment bestimmt [4].

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) [5]
- hereditär
 - Verwandte ersten Grades von CLL Patienten haben ein 8,5fach erhöhtes Risiko für die Entstehung einer CLL und ein 1,9-2,6fach erhöhtes Risiko für die Entstehung eines anderen indolenten Lymphoms [6, 7]. 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 [6, 7]. Die genetische Basis dieser Prädisposition ist noch nicht vollständig geklärt [7].

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 Transformation in eine behandlungsbedürftige CLL beträgt etwa 1 % / Jahr [8]. Es ist abhängig von der Zahl der monoklonalen B Lymphozyten [9].

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

5.1 Diagnose - Kriterien

Nach den Kriterien des *International Workshop on CLL (IWCLL) 2008* wird die Diagnose einer CLL durch die Erfüllung der folgenden Kriterien definiert [10]:

- Nachweis von mindestens 5000 klonalen B-Lymphozyten pro μl im peripheren Blut. 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 Oberflächenimmunglobulin, CD20 und CD79b. Durch die Leichtkettenrestriktion (Ig κ oder Ig λ), vorzugsweise durch Doppelmarkierung von CD19/ κ oder CD19/ 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, <http://www.dghonkopedia.de/wissensdatenbank/wissensdatenbank/chronische-lymphatische-leukaemie-ctl>.

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 [Tabellen 1](#) und [2](#).

Tabelle 1: 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 IgKappa oder IgLambda |
| 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 2: Zusätzliche Diagnostik vor Einleitung einer Therapie

| Untersuchung | Anmerkungen |
|-----------------------|---|
| Genetik | <ul style="list-style-type: none"> • del(17p13)* • TP53-Mutationsanalyse • 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-Therapie • quantitative Bestimmung der Immunglobuline bei Verdacht auf Immundefizienz • CMV Status (Serologie) vor Einleitung einer Alemtuzumab-haltigen Therapie |
| Sonographie | Abdomen: Milz, Leber, Lymphknoten |

Legende:

*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 1](#)) [11] oder Rai [12] sind lediglich eine körperliche Untersuchung sowie eine Blutbildanalyse notwendig. Die Ergebnisse apparativer Untersuchungen (Organomegalie in Sonografie, CT) sind für die Stadieneinteilung nicht relevant.

Tabelle 3: Stadieneinteilung nach Binet [11]

| Stadium | Definition | Medianes Überleben |
|----------|---|--------------------|
| A | Hämoglobin \geq 10 g / dl Thrombozyten \geq 100.000 / μ l < 3 betroffene Regionen ² (LK ¹ , Leber oder Milz) | >10 Jahre |
| B | Hämoglobin \geq 10 g / dl Thrombozyten \geq 100.000 / μ l \geq 3 betroffene Regionen ² (LK ¹ , Leber oder Milz) | 5 Jahre |
| C | Hämoglobin < 10 g / dl Thrombozyten < 100.000 / μ l | 2 - 3 Jahre |

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).

5.4 Prognostische Faktoren

Biologische Prognosefaktoren, jenseits der in Kapitel 5.2 erwähnten molekularen Zytogenetik (siehe Tabelle 2), wie Thymidinkinase, Beta-2-Mikroglobulin, Mutationsstatus der variablen Segmente der Immunglobulinschwerketten-Gene (IGHV), SF3B1-/NOTCH1-Mutationen sowie weitere genomische Aberrationen, und durchflusszytometrische Parameter wie CD38 oder ZAP70-Expression 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.

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 Lymphknoten zum Ausschluss einer Überexpression von CyclinD1 indiziert.

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

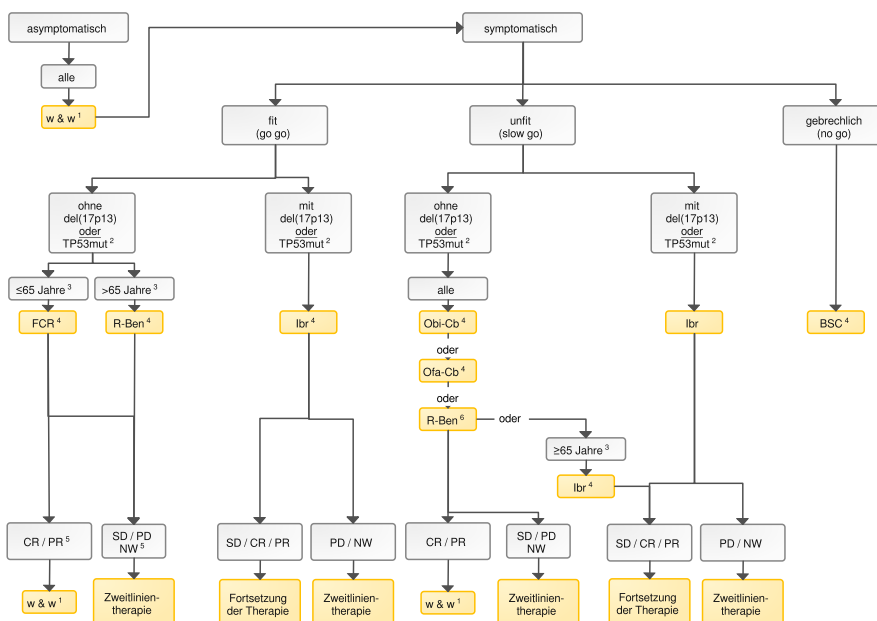
Die CLL ist durch konventionelle Chemotherapie sowie durch Antikörper-basierte Therapien nach derzeitigem Kenntnisstand nicht heilbar. Die einzige kurative Option besteht in der allogenen Stammzelltransplantation.

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/ μ l, 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 4](#) zusammengefasst.

Abbildung 4: Erstlinientherapie der CLL



Legende:

— palliativer Therapieansatz; — kurativer Therapieansatz;

¹ w & w – abwartendes Verhalten; ² zur Methodik siehe Kapitel 5.2. Diagnostik; ³ Altersgrenzen basieren auf den Einschlusskriterien der zugrundeliegenden Studien; die Therapiewahl soll sich an der Komorbidität und weniger am kalendarischen Alter orientieren; ⁴ Therapie: Ben – Bendamustin, BSC – Best Supportive Care, C – Cyclophosphamid, Cb – Chlorambucil, F – Fludarabin, Ibr – Ibrutinib, Obi – Obinutuzumab, Ofa – Ofatumumab, P – Prednison, R – Rituximab; ⁵ CR – komplette Remission, NW – Nebenwirkungen, die eine Fortsetzung der Therapie nicht ermöglichen, PD – Progress, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung; ⁶ 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 del(17p13) bzw. TP53-Mutation

6.1.1.1.1 Guter Allgemeinzustand (fitte Patienten, go go)

Bei körperlich fitten Patienten (z.B. CIRS <6) mit normaler Nierenfunktion und Fehlen einer klinisch relevanten Komorbidität besteht die Erstlinientherapie der Wahl außerhalb klinischer Studien in der Kombinationstherapie Fludarabin, Cyclophosphamid plus Rituximab (FCR) [13], siehe [Chronische Lymphatische Leukämie - Therapieprotokolle](#).

Eine Alternative zu FCR kann die Kombination von Bendamustin mit Rituximab (BR) sein, insbesondere bei unkontrollierter Autoimmunhämolyse oder eingeschränkter Nierenfunktion. Basierend auf Ergebnissen einer Studie, die BR im randomisierten Vergleich zu FCR in der Erstlinientherapie untersucht hat (CLL10-Protokoll der DCLLSG) [14], wird BR aufgrund seines günstigeren Toxizitätsprofils gegenüber FCR bei fitten Patienten jenseits des 65. Lebensjahres bevorzugt empfohlen. Bei jüngeren fitten Patienten (bis 65 Jahre) bleibt FCR die erste Wahl in der Erstlinientherapie, siehe [Chronische Lymphatische Leukämie - Studienergebnisse](#).

6.1.1.1.2 Reduzierter Allgemeinzustand (unfitte Patienten, slow go)

Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder erhöhter Komorbidität stehen für die Chemotherapie mindestens zwei Optionen zur Verfügung, Chlorambucil bzw. Bendamustin. Im direkten Vergleich hat sich Bendamustin gegenüber Chlorambucil hinsichtlich der Remissionsraten, der Rate kompletter Remissionen und des progressionsfreien Überlebens überlegen gezeigt [13]. In einer Phase III Studie (CLL11-Protokoll der DCLLSG) konnte gezeigt werden, dass die Hinzunahme von Rituximab bzw. von Obinutuzumab die Ansprechrate und das progressionsfreie Überleben gegenüber einer Chlorambucil-Monotherapie bei diesen Patienten verbessert [14]. Die Kombination Obinutuzumab/Chlorambucil verbesserte auch die Gesamtüberlebenszeit im Vergleich zu Chlorambucil. Gegenüber Rituximab/Chlorambucil war der Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit nicht signifikant, das progressionsfreie Überleben und das therapiefreie Intervallen wurden signifikant verlängert [15], siehe [Chronische Lymphatische Leukämie - Studienergebnisse](#).

Auch die Kombination Bendamustin/Rituximab führte im randomisierten Vergleich gegenüber Chlorambucil/Rituximab zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien, nicht des Gesamtüberlebens, siehe [Chronische Lymphatische Leukämie - Studienergebnisse](#).

In einer weiteren Phase-III-Studie bei nicht für eine Fludarabin-Therapie geeigneten Patienten erzielte Ofatumumab in Kombination mit Chlorambucil höhere Remissionsraten und ein längeres progressionsfreies Überleben als die Monotherapie mit Chlorambucil, siehe [Chronische Lymphatische Leukämie - Studienergebnisse](#). Auf der Basis zusätzlicher Phase-II-Studiendaten

erhielt Ofatumumab die Zulassung zur Erstlinientherapie in Kombination mit Chlorambucil oder Bendamustin, siehe [Chronische Lymphatische Leukämie – Zulassung](#).

Eine neue Option in der Erstlinientherapie von Patienten ≥ 65 Jahre ist die Therapie mit dem oralen Tyrosinkinase-Inhibitor Ibrutinib. Im Vergleich mit Chlorambucil Monotherapie führte Ibrutinib zu einer 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%). Daten zum Vergleich von Ibrutinib mit einer Anti-CD20-Antikörper-haltigen Therapie in der Erstlinie liegen nicht vor.

Zusammengefasst sollten komorbide Patienten eine Therapie mit Bendamustin (dosisreduziert auf $70\text{mg}/\text{m}^2$, Tag 1+2) in Kombination mit Rituximab, mit Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab oder Ofatumumab, oder eine Therapie mit Ibrutinib erhalten.

Eine Monotherapie mit Fludarabin in Standarddosierung wird aufgrund seiner erhöhten Toxizität im Vergleich zu einer Chlorambucil- oder einer Bendamustin-basierten Therapie bei komorbiden Patienten nicht empfohlen [16].

Als Standard orientieren sich die Dosierungen von Chemo- und Immuntherapien 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.

6.1.1.1.3 Schlechter Allgemeinzustand (gebrechliche Patienten, no go)

Für Patienten in schlechtem Allgemeinzustand 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 oder Rituximab sinnvoll.

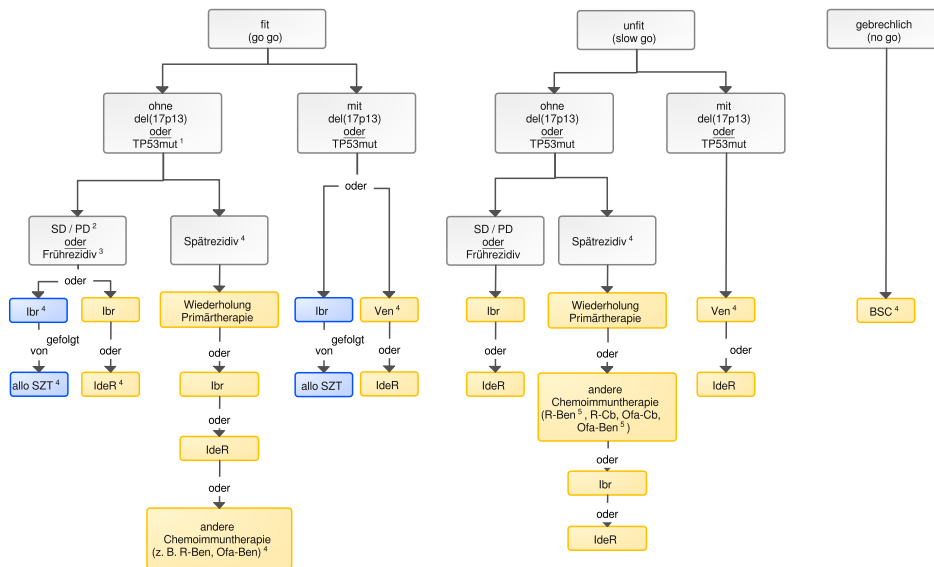
6.1.1.2 Patienten mit Nachweis einer del(17p13) bzw. TP53-Mutation

Patienten mit Nachweis einer del(17p13) bzw. einer *TP53*-Mutation 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 wird, unabhängig vom Allgemeinzustand, unter Abwägung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen der Einsatz von Ibrutinib in der Erstlinientherapie empfohlen. Falls eine Kontraindikation gegen Ibrutinib besteht, ist Idelalisib/Rituximab 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-Screening durchzuführen. Die Indikationsstellung für die früher als Standard in der Erstlinientherapie dieser Patienten empfohlene allogene Blutstammzelltransplantation [17] soll nach Abwägung der individuellen Risiken unter Berücksichtigung von Alter, Begleiterkrankungen und der Verfügbarkeit eines optimal passenden Spenders diskutiert werden, siehe [Onkopedia Allogene Stammzelltransplantation – Indikationen](#). Konzeptionell kann die allogene Blutstammzelltransplantation im Sinne einer Konsolidierung nach initialem Ansprechen bzw. bei initial refraktärer Erkrankung als Rescue-Verfahren diskutiert werden. Wenn immer möglich, sollen diese Patienten im Rahmen von klinischen Studien behandelt werden.

6.1.2 Zweitlinientherapie

Die Auswahl der Rezidivtherapie hängt von individuellen Faktoren ab. Dies sind neben Alter und Komorbidität des Patienten vor allem klinische Parameter wie die Art der Primärtherapie und die damit erreichte Remissionsdauer. Ein Algorithmus ist in [Abbildung 5](#) dargestellt. Wenn immer möglich, soll die Therapie im Rahmen klinischer Studien erfolgen.

Abbildung 5: Zweitlinientherapie der CLL



Legende:

— palliativer Therapieansatz; — kurativer Therapieansatz;

¹ zur Methodik siehe Kapitel 5.2. Diagnostik; ² PD – Progress, SD – stabile Erkrankung; ³ Frührezidiv – innerhalb von 2-3 Jahren; ⁴ Spätrezidiv – nach > 2-3 Jahren; ⁵ Therapie: allo SZT – allogene Stammzelltransplantation, Ben – Bendamustin, BSC – Best Supportive Care, Cb – Chlorambucil, lbr – Ibrutinib, Ide – Idelalisib, Obi – Obinutuzumab, Ofa – Ofatumumab, P – Prednison, R – Rituximab, Ven – Venetoclax; ⁵ Dosisreduktion von Bendamustin auf 70mg/m² (Tag 1+2); ⁶ zusätzlich PJP-Prophylaxe und CMV-Screening beachten;

6.1.2.1 Progress / Refraktarität / Frührezidiv

Patienten, die auf die derzeitigen Standardtherapien (FCR, Obi-Cb, Ofa-Cb, R-Ben) refraktär sind oder nur eine kurze Remission (<2-3Jahre) erzielen, oder rezidierte Patienten mit Nachweis einer del(17p13) bzw. einer TP53-Mutation, haben eine schlechte Prognose. Sie werden auch als Hochrisiko-CLL (high-risk CLL, highest risk CLL, ultra high risk CLL) bezeichnet [17, 18]. Ihre mittlere Gesamtüberlebenszeit lag vor Einführung der neuen Substanzen bei 1-2 Jahren, gerechnet ab dem Zeitpunkt der Salvagetherapie.

Wirksam in dieser Situation sind Ibrutinib, Ibrutinib/Bendamustin/Rituximab (IBR) und Idelalisib/Rituximab [19, 20, 21], siehe [Chronische Lymphatische Leukämie - Zulassungsstatus](#). Der BTK-Inhibitor Ibrutinib führte im Vergleich mit Ofatumumab zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit [19], siehe [Chronische Lymphatische Leukämie - Studienergebnisse](#). In Kombination mit Bendamustin und Rituximab war es der Kombination Bendamustin/Rituximab überlegen und führte ebenfalls zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,2) und der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,55).

Der PI3K-Inhibitor Idelalisib führte gegenüber einer Rituximab-Monotherapie zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebenszeit [19], auch in Kombination mit Ofatumumab gegenüber einer Ofatumumab-Monotherapie [20]. In drei randomisierten, bisher nicht publizierten Idelalisib-Studien zur Erstlinientherapie der CLL und zur Therapie rezidivierender 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-Infektion, empfohlen.

Der monoklonale Anti-CD20-Antikörper Ofatumumab ist für Patienten zugelassen, die auf ein Fludarabin-haltiges Schema und Alemtuzumab refraktär waren (Deutschland, Österreich) und/oder für diese Therapien nicht geeignet sind (Schweiz). Ofatumumab war allerdings der Ibrutinib-Therapie unterlegen, so dass dieser Antikörper bei Rezidiv/Refraktarität erst bei Versagen einer Ibrutinibtherapie eingesetzt werden sollte, wobei in dieser Sequenz keine belastbaren Daten für Ofatumumab existieren.

Eine weitere neue Substanz ist Venetoclax, ein BCL2-Hemmer. Bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL mit Nachweis einer del(17p13) bzw. einer *TP53*-Mutation und nach Vorbehandlung mit einem Inhibitor des BCR-Signalübertragungswegs führte die Venetoclax-Monotherapie in einer einarmigen Studie zu einer Remissionsrate von 79% [21], siehe [Chronische Lymphatische Leukämie - Zulassungsstatus](#)

Bei Patienten mit aggressivem Verlauf der CLL im Sinne einer Richter-Transformation kann eine Chemoimmuntherapie auf der Basis von R-CHOP wie bei Non-Hodgkin-Lymphomen durchgeführt werden. Bei biologisch jungen Patienten wird eine allogene Stammzelltransplantation empfohlen. Bei Kontraindikationen gegen eine allogene Stammzelltransplantation kann eine Immuntherapie mit Einsatz von Checkpoint-Modulatoren erwogen werden [22]

6.1.2.2 Spätrezidiv

Trotz eingeschränkter Datenbasis erscheint es grundsätzlich gerechtfertigt, bei gutem Ansprechen und längerer Remissionsdauer von mindestens 2-3 Jahren (abhängig von der Intensität der Therapie) nach der Primärtherapie dasselbe Regime erneut zu verwenden. Grundsätzlich kann angenommen werden, dass bei Hinzunahme von Rituximab mit einer Steigerung der Wirksamkeit zu rechnen ist. Neben intensiven Fludarabin-haltigen Kombinationstherapien, wie z.B. der Kombinationstherapie FCR, stehen auch Bendamustin/Rituximab [21], Ibrutinib und Idelalisib/Rituximab in der Rezidivtherapie zur Verfügung.

6.1.3 Allogene Stammzelltransplantation

Für Patienten mit Therapie - refraktärer, früh rezidivierender CLL oder Nachweis von del(17p13) bzw. *TP53*-Mutation (Hochrisiko-CLL, siehe Kapitel 6. 1. 2. 1) stellt die allogene Stammzelltransplantation eine sinnvolle Option dar, sofern der Verlauf und der körperliche Zustand dies zulassen [23]. Eine weitere Indikation im Rezidiv ist der Nachweis einer del(17p13) bzw. *TP53*-Mutation bei therapiebedürftiger Erkrankung. Auch Patienten mit CLL und Richter-Transformation sollten einer allogenen Transplantation zugeführt werden, sofern dies die Fitness des Patienten und die Spendersituation erlauben. Der Stellenwert der allogenen Transplantation als Konsolidierungsmaßnahme nach initialer Remission auf gezielte Medikamente wie Ibrutinib steht derzeit unter Diskussion und wird außerhalb von Studien nicht generell empfohlen.

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 Blutstammtransplantation führt im Vergleich zu Chemoimmuntherapien zu keiner Erhöhung der Remissions- und der langfristigen Überlebensraten, so dass dieses Verfahren zur Therapie der rezidivierten/refraktären CLL nicht mehr empfohlen werden kann.

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. 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 [24]. Sie kann bei Patienten mit Hypogammaglobulinämie und gleichzeitig erhöhter Infektfrequenz durchgeführt werden.

Altersentsprechende Impfungen (z.B. gegen Influenza u. Pneumokokken) werden empfohlen, 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 Tumorthherapie - 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 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 oder in Kombination mit Rituximab eingesetzt [14]. Nebenwirkungen im Grad 3/4 betreffen die Blutbildung: Neutropenie (23%), Thrombozytopenie (12%), Anämie (2,5%). Sie

erfordern Dosisanpassungen. Andere häufigere Nebenwirkungen sind Fieber, Übelkeit/Erbrechen und Hautexanthem. Die Applikation von Bendamustin erfolgt intravenös.

6.2.1.2 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.

6.2.1.3 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.

6.2.1.4 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.

Fludarabin wird heute als Standardtherapie in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) empfohlen [13]. Fludarabin ist wirksam bei intravenöser, subkutaner und oraler Applikation. In den empfohlenen Therapieschemata wird es intravenös appliziert.

6.2.1.5 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; median) und der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,43) [20]. 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 Chloram-

bucil-Monotherapie überlegen. Auch in der Kombinationstherapie mit Bendamustin und Rituximab ist es bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL der Kombination Bendamustin/Rituximab überlegen, siehe [Chronische Lymphatische Leukämie – Studienergebnisse](#).

Schwere Nebenwirkungen der Ibrutinib-Monotherapie im CTCAE-Grad 3/4 in den RESONATE-Studien waren Neutropenie (10-16%), Anämie (4-6%), Pneumonie (4-7%) und Diarrhoe (4%). 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 intrakutane Blutungen und Vorhofflimmern.

6.2.1.6 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). 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 Infektsymptome, insbesondere Zeichen einer CMV-Infektion, empfohlen.

6.2.1.7 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 der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,39; median 11,5 Monate), nicht der Gesamtüberlebenszeit [15], 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.

6.2.1.8 Ofatumumab

Ofatumumab ist ein Anti-CD20 Antikörper mit einer anderen Epitop-Bindungsstelle und höherer In-vitro-Aktivität als Rituximab. Die Zulassung erfolgte auf der Basis einer Phase-II-Studie bei Patienten nach Therapie mit Fludarabin und Alemtuzumab. In dieser Studie erreichte etwa die Hälfte der Patienten eine Remission mit einer mittleren progressionsfreien Überlebenszeit von 5,5-6 Monaten. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 waren Neutropenie (8%) und Infektionen (9%). Infusionsbezogene Reaktionen im Grad 1/2 treten bei über 60% der Patienten auf. In der Erstlinientherapie von Patienten mit Kontraindikationen gegen Fludarabin führte die Kombination von Ofatumumab mit Chlorambucil gegenüber einer Chlorambucil/Monotherapie zu einer signifikanten Steigerung der Remissionsrate, der Rate kompletter Remissionen und der

progressionsfreien Überlebenszeit, siehe [Chronische Lymphatische Leukämie - Studienergebnisse](#). Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 waren Neutropenie (26%), Infektionen (15%) und infusionsbezogene Reaktionen (10%). Ofatumumab wird intravenös appliziert und ist für die Erstlinientherapie auch in Kombination mit Bendamustin zugelassen.

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 [11], 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 antiapoptotisch 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. Daten vergleichender Studien liegen noch nicht vor. 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. Venetoclax wird oral appliziert.

6.3 Therapie bei Autoimmunphänomenen

Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) und Immunthrombozytopenie (ITP) sind häufige Begleitphänomene der CLL [25]. 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.

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 (§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. Dabei sollte auf das Auftreten von Autoimmun-Zytopenien (AIHA, ITP) und Infektionen geachtet werden. 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. www.gekid.de
2. 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
3. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 343:1910-1916, 2000. DOI:11136261
4. 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
5. Berufskrankheitenverordnung: <http://www.gesetze-im-internet.de/bkv/BJNR262300997.html>
6. 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

7. Cerhan JR, Slager SL: Familial predisposition and risk factors for lymphoma. *Blood* 125:2265-2273, 2015. DOI:10.1182/blood-2015-04-537498
8. 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/NEJMoa07529
9. 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
10. 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* 111:5446-5456, 2008. DOI:10.1182/blood-2007-06-093906
11. 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
12. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 46:219-234, 1975. PMID:1139039
13. 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
14. 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
15. 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
16. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, et al. No clinical benefit for frontline therapy with fludarabine in comparison to chlorambucil in elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 114:3382-3391, 2009. DOI:10.1182/blood-2009-02-206185
17. Schetelig J, van Biezen A, Brand R, et al: Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: a retrospective European Group for Blood and Marrow Transplantation analysis. *J Clin Oncol* 26:5094-5100, 2008. DOI:10.1200/JCO.2008.16.2982
18. Dreger P, Schetelig J, Andersen N et al: Managing high-risk chronic lymphocytic leukemia during transition to a new treatment era: Stem cell transplantation or novel agents. A position statement of the European Research Initiative on CLL (ERIC) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). DOI:10.1182/blood-2014-07-586826
19. 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
20. 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

21. 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
22. 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>
23. Dreger P, Döhner H, Ritgen M et al: Allogeneic stem transplantation provides durable disease control in patients with chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial. *Blood* 116:2438-2447, 2010. DOI: 10.1182/blood-2010-03-275420
24. 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.
25. 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 Zulassungstatus

- [Chronische Lymphatische Leukämie - Zulassungstatus 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

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Clemens-Martin Wendtner

Klinikum München-Schwabing
Hämatologie, Onkologie, Immunologie,
Palliativmedizin
Kölner Platz 1
80804 München
Tel: 089 3068-2228
Fax: 089 3068-3912
clemens.wendtner@klinikum-muenchen.de

Prof. Dr. med. Peter Dreger

Universitätsklinikum Heidelberg
Abteilung Innere Medizin V
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
Tel: 06221 56-8008
Fax: 06221 56-6824
peter.dreger@med.uni-heidelberg.de

Dr. med. Michael Gregor

Luzerner Kantonsspital
Departement Medizin
Hämatologische Abteilung
Spitalstr.
6000 Luzern 16
Tel: 0041 41 205 53 13
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
Tel: 0043 662 4482-2879
Fax: 0043 662 4482-2898
r.greil@salk.at

Prof. Dr. med. Wolfgang Ulrich Knauf

Onkologie-Zentrum Bethanien
Im Prüfling 17-19
60389 Frankfurt
Tel: 069 45-1080
Fax: 069 45-8257
wolfgang.knauf@telemed.de

Dr. Ron Pritzkeleit

Institut für Krebsepidemiologie
Krebsregister Schleswig-Holstein
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
Tel: 0451 500-5446
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
Tel: 0351 45815604
Fax: 0351 4588815604
johannes.schetelig@uniklinikum-dresden.de

Ao. Univ. Prof. Dr. Michael Steurer

Medizinische Universität Innsbruck
Klinik f. Innere Medizin V
Anichstr. 35
A-6020 Innsbruck
Tel: 0043 512 504-81386
Fax: 0043 512 504-25615
Michael.Steurer@i-med.ac.at

Prof. Dr. med. Stephan Stilgenbauer

Universitätsklinikum des Saarlandes
Innere Medizin I
Kirrberger Str. 100
66421 Homburg
Tel: 06841 16-15010
stephan.stilgenbauer@uks.eu

16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) sowie internationalen Empfehlungen