

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. Andreas Hochhaus

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	4
2.4 Risikofaktoren	4
3 Vorbeugung und Früherkennung	4
3.2 Früherkennung	4
4 Klinisches Bild	5
5 Diagnose	5
5.1 Kriterien	5
5.2 Diagnostik	5
5.3 Klassifikation (Stadieneinteilung)	6
5.4 Prognostische Faktoren	7
5.5 Differenzialdiagnose	7
6 Therapie	8
6.1 Therapiestruktur	8
6.1.1 Erstlinientherapie	9
6.1.1.1 Günstiges genetisches Risikoprofil (mutierter IGHV-Status, keine del(17p)/ TP53-Mutation, kein komplexer Karyotyp)	9
6.1.1.1.1 Schlechter Allgemeinzustand (gebrechliche Patientinnen und Patienten, no go)	12
6.1.1.1.2 Intermediäres genetisches Risiko (unmutierter IGHV-Status, keine del(17p) oder TP53-Mutation, kein komplexer Karyotyp)	13
6.1.1.1.3 Genetisches Hochrisiko (del(17p), TP53-Mutation; komplex aberranter Karyotyp)	13
6.1.2 Zweitlinientherapie	14
6.1.2.1 Weitere Empfehlungen bei Progress oder frühem Rezidiv (unter 2 bis 3 Jahren)	17
6.1.3 Allogene Stammzelltransplantation	17
6.1.4 Autologe Stammzelltransplantation	18
6.1.5 CAR-T-Zelltherapie	18
6.1.6 Supportive Therapie und Therapie von Komplikationen	18
6.2 Therapie bei Autoimmunphänomenen	18
6.2.1 Medikamentöse Tumorthherapie - Substanzen	19
6.2.1.1 Acalabrutinib	19
6.2.1.2 Bendamustin	19
6.2.1.3 Chlorambucil	20

6.2.1.4 Cyclophosphamid	20
6.2.1.5 Fludarabin.....	20
6.2.1.6 Ibrutinib	20
6.2.1.7 Idelalisib	21
6.2.1.8 Obinutuzumab	21
6.2.1.9 Prednison / Prednisolon.....	21
6.2.1.10 Rituximab	22
6.2.1.11 Venetoclax	22
6.2.1.12 Zanubrutinib	23
7 Rehabilitation.....	23
8 Verlaufskontrolle	23
9 Literatur	24
11 Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle.....	27
12 Studienergebnisse.....	27
13 Zulassungsstatus	28
14 Links.....	28
15 Anschriften der Verfasser	28
16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten	30

Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)

ICD-10: C91.1

Stand: Januar 2023

Erstellung der Leitlinie:

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

Autoren: Clemens-Martin Wendtner, Othman Al-Sawaf, Mascha Binder, Peter Dreger, Barbara Eichhorst, Michael Gregor, Richard Greil, Michael Hallek, Ulrike Holtkamp, Wolfgang Ulrich Knauf, Eva Lengfelder, Ron Pritzkuleit, Johannes Schetelig, Ingo Schwaner, 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 kann eine Monoklonale B-Zell Lymphozytose (MBL) vorausgehen.

Eine antineoplastische Behandlung wird erst bei Symptomen initiiert. Die Wahl der Arzneimittel richtet sich nach dem Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten (Pat.), relevanter Komorbidität und genetischer Veränderungen in den Tumorzellen. Die Therapie ist zur Zeit in einem Wandel. Anstelle des früheren 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 aktuell zur Verfügung stehenden CLL-Therapeutika sind noch nicht etabliert.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Die WHO-Klassifikation beschreibt die CLL als indolentes (lymphozytisches) B-Zell-Lymphom, das durch einen leukämischen Verlauf charakterisiert ist. Im Gegensatz zu früheren Versionen wird die B-PLL in der aktuellen Fassung der WHO-Klassifikation (2022) als Entität nicht mehr berücksichtigt und geht in anderen Entitäten auf (prolymphozytische Variante der CLL (>15% Prolymphozyten), Variante des Mantelzell-Lymphoms, splenisches B-Zell-Lymphom/Leukämie mit prominenten Nukleolen) [1].

2.2 Epidemiologie

Die CLL ist die häufigste leukämische Erkrankung in den westlichen Industrieländern. Nach aktuellen Daten aus den USA (SEER database) lag die altersadjustierte Inzidenz der CLL bei 4,9 pro 100.000 Einwohnern pro Jahr. Ungefähr 0,6% der Menschen entwickeln eine CLL innerhalb ihres Lebens. Das mediane Alter bei Diagnose lag bei 70 Jahren. Nur 9,1% der Pat. mit CLL waren jünger als 45 Jahre. Männer waren häufiger betroffen (M:F 1,9:1) [2].

Während die Inzidenz der CLL über die letzten zwei Dekaden stabil blieb, nahm die Mortalität ab. Die 5-Jahresrate des relativen Überlebens von Fällen mit CLL lag im Jahre 1975 bei 65,1% und verbesserte sich bis 2021 auf 87,2% [2]. Während in Europa über ähnliche epidemiologi-

sche Daten berichtet wurde, ist die Inzidenz innerhalb der asiatischen Bevölkerung niedriger [3, 4].

2.3 Pathogenese

Die CLL 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 [5, 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 können.

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 Erkrankten 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 ein zumeist nicht diagnostiziertes, klinisch asymptomatisches Vorstadium mit Vermehrung klonaler B-Zellen voraus. Diese haben die biologischen Merkmale von CLL-Zellen und werden als monoklonale B-Zell Lymphozytose (MBL) bezeichnet, siehe [Onkopedia Monoklonale B-Zell 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-Zell 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. Autoimmunzytopenien auf. Klinische Beschwerden können sich vor allem im Sinne von B-Symptomen und einer vermehrten Infektneigung manifestieren.

5 Diagnose

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 drei Monate. Unterhalb dieses Wertes kann eine monoklonale B-Zell 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/Ig κ oder CD19/Ig λ kann die Monoklonalität der Lymphozyten nachgewiesen werden.

Charakteristische Befunde der Mikroskopie, der Immunphänotypisierung und der Genetik sind in der [Wissensdatenbank Chronische Lymphatische Leukämie](#) dargestellt und im eLCH - eLearning Curriculum Hämatologie für die Knochenmarkzytologie mittels virtueller Mikroskopie (<https://ehaematology.com/>).

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 der Verdacht auf eine CLL, so werden folgende Untersuchungen empfohlen, siehe [Tabelle 1](#) und [Tabelle 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 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 nicht sicher einzuordnendem Ergebnis der Immunphänotypisierung 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)* (FISH) • TP53-Mutationsanalyse (Sanger-Sequencing oder NGS) • IGHV-Mutationsstatus (nur einmalig zu bestimmen) • komplexer Karyotyp (≥ 3 Aberrationen), evtl. hochkomplexer Karyotyp (≥ 5 Aberrationen) (Metaphasen-Zytogenetik) • weitere genetische Untersuchungen bei atypischem Phänotyp zur Abgrenzung gegenüber anderen indolenten Lymphomen
weitere Laboranalysen	In Abhängigkeit von Symptomatik und geplanter Therapie, z. B.: <ul style="list-style-type: none"> • Haptoglobin und Coombs-Test bei Verdacht auf Hämolyse • GFR vor allem bei geplanter Venetoclax-haltiger Therapie • quantitative Bestimmung der Immunglobuline bei Verdacht auf Immundefizienz • $\beta 2$-Mikroglobulin (prognostischer Parameter, siehe CLL-IPI)
Sonographie	Abdomen: Milz, Leber, Lymphknoten
CT (Hals/Thorax/Abdomen)	vor geplanter Venetoclax-haltiger Therapie zur Abschätzung des Tumorlyse-Risikos
EKG	vor Initiierung einer Therapie mit BTK-Inhibitoren (Vorhofflimmern, VES)

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 3](#)) [14] oder Rai [15] sind lediglich eine körperliche Untersuchung sowie eine Blutbildanalyse notwendig. Die Erfassung der fünf möglichen betroffenen Lymphknotenregionen (Hals, Axilla, Leistenregion, Milz, Leber; z.B. für die Erfassung des Stadiums nach Binet), erfolgt in erster Linie palpatorisch. Die Ergebnisse apparativer Untersuchungen (Organomegalie in Sonografie, CT) sind für die Stadieneinteilung nicht relevant.

Tabelle 3: Stadieneinteilung nach Binet [14]

Stadium	Definition
A	Hämoglobin ≥ 10 g / dl Thrombozyten ≥ 100.000 / μ l unter 3 betroffene Regionen ² (LK ¹ , Leber oder Milz)
B	Hämoglobin ≥ 10 g / dl Thrombozyten ≥ 100.000 / μ l 3 oder mehr 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).

5.4 Prognostische Faktoren

Unter den biologischen Prognosefaktoren sind derzeit nur das β_2 -Mikroglobulins im Serum (Kapitel 5.2, Tabelle 2) und auf genomischer Ebene TP53-Aberrationen (17p Deletion (FISH) und TP53 Mutation), und der Mutationsstatus der variablen Segmente der Immunglobulinschwerketten-Gene (IGHV) sowie der komplexe Karyotyp erwiesenermaßen von Bedeutung (Tabelle 2). Alle anderen Biomarker wie u. a. *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-Zell Lymphozytose (zum Risiko der Progression in eine CLL siehe [Onkopedia Monoklonale B-Zell Lymphozytose](#))
- reaktive Lymphozytose (virale Infekte, Kollagenosen)
- andere, leukämisch verlaufende Lymphome (follikuläres Lymphom siehe [Onkopedia Follikuläres Lymphom](#), lymphoplasmazytisches Lymphom siehe [Onkopedia Morbus Waldenström](#) / Lymphoplasmazytisches Lymphom, Marginalzonenlymphome siehe [Onkopedia Marginalzonenlymphom](#), Mantelzell-Lymphom siehe [Onkopedia Mantelzell-Lymphom](#)).
- 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

Eine **Therapieindikation** besteht allgemein im Stadium Binet C sowie im Stadium Binet B oder A, wenn weitere **Kriterien für eine Therapiepflichtigkeit** erfüllt sind („active disease“ nach IWCLL Kriterien [13]):

- 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 >38°C unklarer Ursache für mehr als 2 Wochen
 - Nachtschweiß über mehr als einen Monat ohne Nachweis einer Infektion
 - schwerwiegende Fatigue

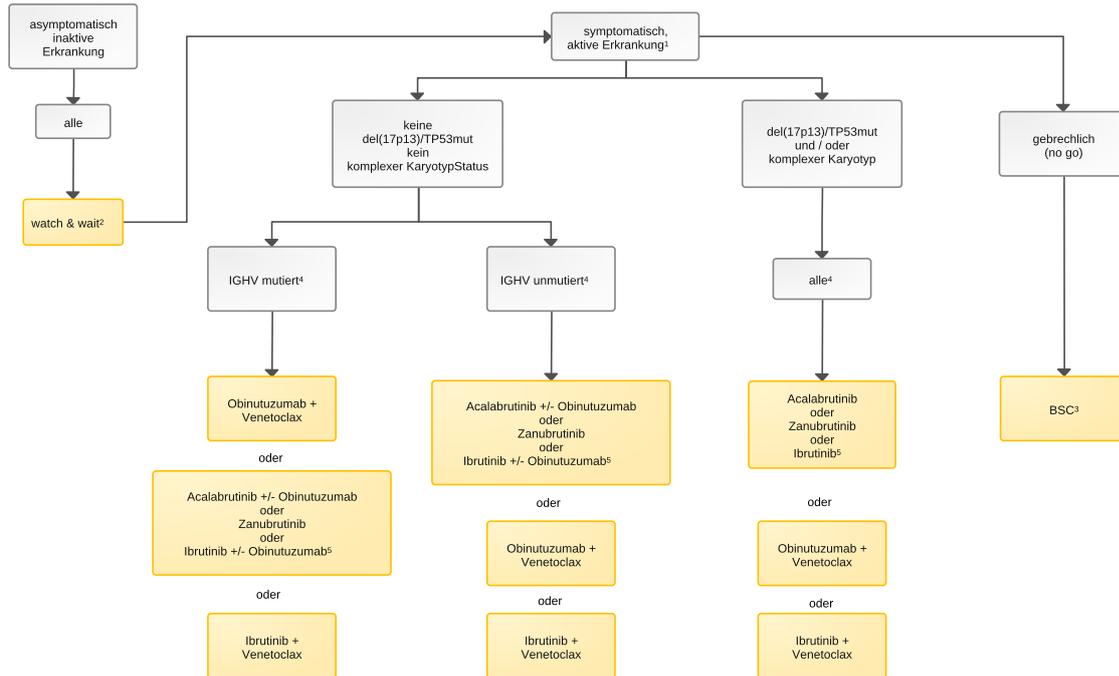
Die **Therapiestruktur** der Erstlinientherapie ist in [Abbildung 1](#), die der Zweitlinientherapie in [Abbildung 2](#) dargestellt.

Die **Therapiewahl** orientiert sich bei der CLL an spezifischer therapielimitierender Komorbidität (insbesondere kardiale und renale Erkrankungen), am molekularen und zytogenetischen Status und weniger am kalendarischen Alter. Wenn immer möglich, sollte die Therapie im Rahmen klinischer Studien erfolgen.

Die dargestellte **Reihung** der einzelnen Therapieoptionen ([Abbildungen 1](#) und [2](#)) stellt eine Möglichkeit dar, die nicht lückenlos durch vergleichende, randomisierte Phase III Studien mit höchstem Evidenzlevel gedeckt ist. Insofern stellt sie eine vorläufige, jedoch derzeit mehrheitlich unterstützte Empfehlung aus dem Expertenkreis dar. Zu betonen bleibt, dass jedoch *in praxi* weitere Entscheidungsfaktoren wie z.B. das individuelle Komorbiditätsprofil, Adhärenzaspekte, Applikationsaufwand/Logistik der therapeutischen Intervention und vor allem die Patientenpräferenz für die finale Therapiefestlegung berücksichtigt werden sollten.

Die dem Standard entsprechenden **Dosierungen** aller Therapien orientieren sich an den Daten multizentrischer Studien (siehe [Therapieprotokolle](#)). Bei höherem Alter oder Komorbidität kann im Einzelfall eine Dosisreduktion erforderlich sein, oder (häufiger) im Verlauf der Therapie als Anpassung an individuelle Nebenwirkungen. Bei Pat. mit umfangreicher Komedikation ist neben der evtl. eingeschränkten Compliance auch das mögliche Auftreten von Medikamenteninteraktionen zu beachten.

Abbildung 1: Erstlinientherapie der CLL



Legende:

— palliativer Therapieansatz

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

² watch & wait – abwartendes Verhalten;

³ BSC – beste supportive Behandlung (best supportive care)

⁴ Die Reihung der nachfolgenden Therapien stellt eine Möglichkeit dar (siehe Kapitel 6.1.1.1, Kapitel 6.1.1.2 und Kapitel 6.1.1.3.).

Aufgrund der aktuellen Datenlage ist sie nicht verbindlich. Das individuelle Komorbiditätsprofil, Adhärenzaspekte, Applikationsaufwand/ Logistik der therapeutischen Intervention und die Patientenpräferenz für die finale Therapiefestlegung sollten berücksichtigt werden.

⁵ bei Kontraindikation gegen bzw. Nicht-Verfügbarkeit von Acalabrutinib oder Zanubrutinib stellt Ibrutinib (+/- Obinutuzumab) weiterhin eine Therapieoption unter Beachtung von erhöhten kardialen Nebenwirkungen dar. Acalabrutinib bzw. Zanubrutinib wurden nicht systematisch bei jüngeren/ fitten Patienten in der Erstlinientherapie evaluiert.

6.1.1 Erstlinientherapie

Die Therapieoptionen in der Erstlinientherapie ändern und erweitern sich aktuell. Als **genetische Risikofaktoren** werden derzeit angesehen:

- del(17p13) bzw. TP53-Mutation
- komplexer Karyotyp (3 und mehr Aberrationen)
- IGHV unmutierter Status (IGHV_{unmut})

6.1.1.1 Günstiges genetisches Risikoprofil (mutierter IGHV-Status, keine del(17p)/TP53-Mutation, kein komplexer Karyotyp)

Für Patienten mit günstigem genetischen Risikoprofil (ohne die genannten genetischen Risikofaktoren) stehen verschiedene Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Die Auswahl der im Regelfall Chemotherapie-freien Optionen richtet sich im Wesentlichen nach vorhandenen Komorbiditäten bzw. potentiellen Organtoxizitäten (insbesondere renal bzw. kardial) sowie möglichen Interaktionen mit bereits unabhängig von der CLL verordneten Medikamenten. Die relevanten Ergebnisse von Therapiestudien können folgendermaßen zusammengefasst werden:

BTK-Inhibitoren (BTKI) als Monotherapien oder in Kombination mit monoklonalen Anti-CD20-Antikörpern:

- Der BTKI **Ibrutinib** führte bei Pat. ≥ 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%) (RESONATE-2-Studie) [17].
- **Ibrutinib/Rituximab** führte in der E1912-Studie gegenüber Fludarabin/Cyclophosphamid/Rituximab (FCR) bei Patienten ≤ 70 Jahre (jüngeren und fitten Patienten) zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio (HR) 0,352) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,168) [18]. Ibrutinib wurde in dieser Studie als Dauertherapie bis zum Krankheitsprogress gegeben. Nach einem längeren Follow-up (5 Jahre) wurde (neben dem schnell erkennbaren Vorteil bei Pat. mit IGHV_{unmut}) auch bei mutiertem IGHV-Status ein signifikant längeres PFS (HR 0.27) unter Ibrutinib/Rituximab dokumentiert [17]. Die ECOG1912 Studie ist die einzige Studie, in der für **Ibrutinib/Rituximab** im Vergleich gegenüber einer Chemoimmuntherapie (FCR) eine längere Überlebenszeit erreicht wurde [18].
- **Ibrutinib** führt in der ALLIANCE-Studie (randomisierter Vergleich von Bendamustin plus Rituximab (BR) oder Ibrutinib-Monotherapie oder Ibrutinib/Rituximab) gegenüber BR bei Patienten ≥ 65 Jahre zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,39), jedoch nicht der Gesamtüberlebenszeit bei kurzer Nachbeobachtung [19]. Außerdem zeigt die Kombination von Ibrutinib/Rituximab keinen Vorteil im Vergleich zu einer Ibrutinib-Monotherapie. Deshalb wird Ibrutinib in der Regel als Monotherapie, im Analogieschluss auch für jüngere fitte Patienten, empfohlen.
- Für die Kombination von **Ibrutinib/Obinutuzumab** 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 6.1.1.1.1. Die EU Zulassung umfasst auch die jüngeren Patienten (entsprechende Empfehlung in [Abbildung 1](#)).
- Für **Acalabrutinib** liegen keine Daten randomisierter Studien bei fitten Patienten < 65 Jahre vor. Die Zulassung im Rahmen der ELEVATE-TN Studie (Vergleich von Acalabrutinib-Monotherapie oder Acalabrutinib/Obinutuzumab oder Chlorambucil/Obinutuzumab) [20] erfolgte auf der Basis der Daten bei älteren Patienten und bei Patienten mit Komorbidität. Die EU-Zulassung umfasst auch jüngeren Patienten (entsprechende Empfehlung in [Abbildung 1](#)). Auch zeigte sich bei längerer Beobachtungsdauer (5-Jahres-Update) im Studienarm mit Acalabrutinib und Obinutuzumab ein Vorteil im PFS und ein besseres Gesamtüberleben gegenüber Chlorambucil/Obinutuzumab [21].
- Im Rahmen der ELEVATE-RR Studie (Rezidivstudie) wurde im direkten Vergleich zu Ibrutinib bei gleicher Wirksamkeit ein günstigeres Toxizitätsprofil für Acalabrutinib beschrieben (insbesondere signifikant reduziertes Risiko für hypertensive Ereignisse und Vorhofflimmer/Vorhofflattern).
- Für den Zweitgenerations-BTKI **Zanubrutinib** liegen derzeit keine Daten randomisierter Studien bei fitten Patienten < 65 Jahre vor. Auf der Basis der SEQUOIA-Studie (Primärtherapie bei Alter ≥ 65 Jahre, randomisierter Vergleich von Zanubrutinib und BR) wurde im November 2022 eine EU-Zulassung von Zanubrutinib bei der CLL ausgesprochen (unabhängig von Fitness und Alter, Erstlinie und Rezidiv). Im Rahmen dieser Studie wurde im Vergleich zu einer Therapie mit Bendamustin/Rituximab in der Erstlinientherapie ein signifikant verbessertes progressionsfreies Überleben dokumentiert [22].
- Im Rahmen einer Rezidivstudie (ALPINE Trial) wurde im direkten Vergleich von Zanubrutinib und Ibrutinib bei höherer Wirksamkeit (PFS und Gesamtansprechrate) ein verbessertes Toxizitätsprofil zugunsten von Zanubrutinib hinsichtlich kardialer Ereignisse (Vorhofflimmern/ Vorhofflattern) festgestellt. Zusätzlich zeigte sich in dieser Phase III Studie auch

ein verbessertes PFS unter Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib (1-Jahres-PFS 90% vs 78%) [23, 24].

- Im Analogieschluss zu den Daten der Rezidivstudien (ALPINE, ELEVATE-RR) wird bei **Zanubrutinib und Acalabrutinib ein reduziertes Toxizitätsprofil** auch in der Erstlinientherapie angenommen. Insofern werden beide Substanzen als Zweitgenerations-BTKI bei Initiierung einer Erstlinientherapie gegenüber Ibrutinib präferiert empfohlen.
- Pat. unter bereits laufender Erstlinientherapie mit Ibrutinib ohne relevante Nebenwirkungen sollten jedoch nicht auf Acalabrutinib oder Zanubrutinib umgestellt werden, da es aufgrund der Studiendaten nach jetzigem Kenntnisstand bei beiden Substanzen keine Unterschiede bzgl. des Gesamtüberlebens gegenüber Ibrutinib gibt.
- Sollte eine Dauertherapie nicht gewünscht werden oder eine BTKI-Therapie eher ungeeignet sein (duale Plättchenaggregationshemmung, starke Blutungsneigung, ventrikuläre Arrhythmien, evtl. schwere Herzinsuffizienz), sollte alternativ eine zeitlich limitierte Therapie auf der Basis von Venetoclax/Obinutuzumab (s.u.) gewählt werden. Nach entsprechender Aufklärung über eingeschränkte Therapieeffizienz sowie Langzeitrissen (u.a. Sekundärneoplasien, insbesondere tMDS) kann **FCR oder BR oder Obinutuzumab/Chlorambucil** als eine Therapiealternative für Pat. mit mutiertem IGHV-Status erwogen werden [25, 26]. Falls man sich nach individueller Abwägung für eine Chemoimmuntherapie entscheiden sollte, wird BR aufgrund seines günstigeren Toxizitätsprofils gegenüber FCR bei fitten Patienten jenseits des 65. Lebensjahres bevorzugt empfohlen [27].
- **Venetoclax plus Obinutuzumab:**
 - Die Zulassung von **Venetoclax plus Obinutuzumab** (Venetoclax/Obinutuzumab, VenObi) erfolgte auf der Basis der Daten bei Pat. **in höherem Alter oder mit Komorbidität**. Die zeitlich befristete Kombinationstherapie bestehend aus dem BCL2-Inhibitor Venetoclax (12 Zyklen) plus Obinutuzumab (6 Zyklen) 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) [28, 29]. Nach einer relativ kurzen Beobachtungszeit (median 28,1 Monate) zeigte sich im Vergleich der beiden Therapiearme kein Unterschied im Gesamtüberleben.
Insgesamt stellt die Kombination aus Venetoclax/Obinutuzumab (VenObi) eine sehr wirksame, aber zugleich auch zeitlich befristete (12 Zyklen; vorgesehene Therapiedauer ca. 10,5 Monate) Therapieoption in der Erstlinientherapie dar. Pat. mit **mutiertem IGHV-Status** profitieren hierbei am meisten von dieser Therapiekombination, so dass für diese Niedrigrisikogruppe bzgl. VenObi - aufgrund der zeitlich befristeten Therapiedauer im Gegensatz zu einer kontinuierlichen BTKI-Therapie - eine **primäre Empfehlung** ausgesprochen wird.
Aufgrund des Nebenwirkungsprofils erweist sich VenObi darüber hinaus auch als eine günstige Therapieoption bei Pat. mit hohem kardialen Risikoprofil (insbesondere vorbekannte schwere Arrhythmien). VenObi kann jedoch nur in Ausnahmefällen bei Pat. mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30ml/min und >15ml/min) aufgrund eines stark erhöhten Risikos für ein Tumorlyse-Syndrom Anwendung finden (bei Kreatinin-Clearance unter 15ml/min kontraindiziert).
 - In der CLL13 Studie der DCLLSG (randomisierter Vergleich **FCR/BR vs. Venetoclax/Rituximab vs. VenObi vs. Venetoclax/Obinutuzumab/Ibrutinib**) konnte mittlerweile auch ein signifikanter Vorteil von **VenObi** bzgl. des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zu einer Chemoimmuntherapie (FCR, BR) bei jüngeren/ fitten Pat. nachgewiesen werden [30]. VenObi stellt daher auch eine präferierte, zeitlich befristete Behandlungsoption für **junge/fitte Patienten** mit günstigem Risikoprofil (IGHV_{mut}, keine TP53-Aberration, kein komplexer Karyotyp) dar.

Ibrutinib plus Venetoclax:

- Die Zulassung von Ibrutinib/Venetoclax (I+V) erfolgte im August 2022 auf der Basis einer Phase III Studie (GLOW-Studie), die bei älteren/komorbiden Pat. ein besseres PFS mit I+V im Vergleich zu einer Kombination aus Chlorambucil plus Obinutuzumab nachwies [31]. Ergänzend wurden die Daten einer weiteren Studie (Phase II Studie CAPTIVATE), die auch fitte Pat. einschloss, für die Zulassung zugrunde gelegt. In dieser Studie konnte ein dauerhaftes Ansprechen auch bei Patienten mit Hochrisikomerkmale (insbesondere mit aberrantem *TP53*-Status) dokumentiert werden [32].
Durch eine sich über 3 Zyklen erstreckende Monotherapie mit Ibrutinib mit nachfolgender Applikation der I+V Kombination über 12 Zyklen konnte das Tumorlyserisiko reduziert werden, so dass die (komplett orale) Therapie in den meisten Fällen ambulant erfolgen kann. Insbesondere für Pat. mit mutiertem IGHV-Status, die eine zeitlich limitierte Therapie wünschen, stellt I+V eine sehr wirksame, aber gleichzeitig auf 15 Zyklen (ca. 14 Monate) befristete Therapie dar.

Zusammengefasst sollte bei **günstigem genetischem Risikoprofil** (IGHV_{mut}, keine *TP53*-Mutation, kein komplexer Karyotyp) präferentiell eine zeitlich befristete Therapie mit **Venetoclax/Obinutuzumab** (12 Zyklen) eingesetzt werden. Alternativ kann bei eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Wunsch nach einer vollständig oralen Therapie auch eine Primärtherapie mit einem Zweitgenerations-BTK-Inhibitor - **Acalabrutinib oder Zanubrutinib** - als orale Dauertherapie - erfolgen, bei Kontraindikation gegen diese Substanzen (z.B. vorbekannte Migräne/ Kopfschmerzen und Risiko von Cephalgien unter Acalabrutinib) bzw. auf Patientenwunsch (einmal tägliche Gabe von Ibrutinib versus zweimal tägliche Einnahme von Acalabrutinib) bzw. Nicht-Verfügbarkeit ggf. auch Ibrutinib. Auf die erhöhte Kardiotoxizität von Ibrutinib im Vergleich zu Zweitgenerations-BTKI ist dann explizit hinzuweisen. Bei schweren kardialen Komorbiditäten (u.a. ventrikuläre Extrasystolen) ist jedoch Venetoclax/Obinutuzumab vorrangig zu empfehlen, während bei renalen Einschränkungen umgekehrt einer BTKI-basierten Therapie der Vorzug gegeben werden sollte. Auch eine zeitlich limitierte rein orale Therapie auf der Basis von **Ibrutinib plus Venetoclax** ist in der Erstlinientherapie für Patienten mit mutiertem und unmutiertem IGHV-Status möglich ([Abbildung 1](#)).

Bei Pat., die keine Therapie mit einem Signalwegsinhibitor wünschen oder hierfür ungeeignet sind (z.B. kombinierte schwere kardiale und renale Komorbidität), ist schließlich auch noch eine Chemoimmuntherapie, je nach Fitness bzw. Alter mit **Chlorambucil/Obinutuzumab** bzw. **Bendamustin/Rituximab** (Bendamustin dosisreduziert auf 70 mg/m², Tag 1 und 2) **oder FCR** (kontraindiziert bei Niereninsuffizienz) möglich. Allerdings ist auf die signifikant reduzierte Wirksamkeit mit kürzerem PFS im Vergleich zu BTK- bzw. BCL2-Inhibitor-basierter Therapie explizit hinzuweisen.

Bei sehr **hoher Tumorlast** (Hyperleukozytose, Lymphadenopathie >10 cm etc.) ist auch ein Chemotherapie-basiertes Tumorbulking mit Alkylantien wie Cyclophosphamid oder auch Bendamustin im Sinne einer Einzelfallentscheidung möglich [33].

6.1.1.1.1 Schlechter Allgemeinzustand (gebrechliche Patientinnen und Patienten, no go)

Für Patienten in sehr schlechtem Allgemeinzustand und mit kurzer Lebenserwartung aufgrund von Komorbiditäten oder nicht CLL-bedingter allgemeiner Hinfälligkeit steht die supportive Therapie an erster Stelle.

6.1.1.2 Intermediäres genetisches Risiko (unmutierter IGHV-Status, keine del(17p) oder TP53-Mutation, kein komplexer Karyotyp)

Für Pat. mit einem unmutierten IGHV-Status ohne weitere genetische Risikofaktoren (*TP53*-Aberration, komplexer Karyotyp) stehen die in Abschnitt 6.1.1.1 beschriebenen Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Die Auswahl der im Regelfall Chemotherapie-freien Therapieoptionen richtet sich im Wesentlichen nach vorhandenen Komorbiditäten (insbesondere renal bzw. kardial) bzw. potentiellen Organtoxizitäten sowie möglichen Interaktionen mit bereits unabhängig von der CLL verordneten Medikamenten.

Die vorhandenen Daten können wie folgt zusammengefasst werden:

Aufgrund der günstigen Studienergebnisse wird bei unmutiertem IGHV-Status eine kontinuierliche Therapie auf der Basis von Zweitgenerations-BTKI (**Acalabrutinib +/- Obinutuzumab; Zanubrutinib**) primär empfohlen (Abbildung 1). So zeigte sich innerhalb des Ibrutinib-Arms der E1912-Studie (Vergleich von Ibrutinib/Rituximab vs. FCR) nach 4-jähriger Beobachtungszeit kein Unterschied zwischen IGHV-mutierten und IGHV-unmutierten Pat bzgl. des PFS. In anderen randomisierten Studien (ALLIANCE, ILLUMINATE) mit BTKI zeigt sich dagegen ein reduziertes PFS in der Gruppe mit unmutiertem IGHV. Aufgrund des kardiovaskulären Toxizitätsprofils (siehe Abschnitt 6.1.1.1) wird jedoch eine Therapie mit Ibrutinib – im Gegensatz zu den Zweitgenerations-BTKI Acalabrutinib bzw. Zanubrutinib – nicht primär empfohlen – es sei denn die Patienten sind jung und fit und haben keine kardiologischen Vorerkrankungen. Alternativ kann auch bei IGHV-unmutierten Pat. eine zeitlich befristete Therapie mit **Venetoclax/Obinutuzumab** (12 Zyklen) erfolgen, wobei sich unter dieser Kombinationstherapie im Rahmen der CLL14-Studie ein signifikanter PFS-Unterschied für Pat. mit unmutiertem IGHV-Status (im Vergleich zu IGHV_{mut}) zeigte. Ein Ergebnis eines randomisierten Vergleichs (CLL17-Studie), ob Venetoclax/Obinutuzumab einer BTKI-Dauertherapie (einschließlich unmutierter Pat.) tatsächlich unterlegen ist, steht derzeit jedoch noch aus.

Bei schweren kardialen Komorbiditäten (u.a. ventrikuläre Extrasystolen) ist **Venetoclax/Obinutuzumab** unabhängig vom IGHV-Status vorrangig zu empfehlen.

Auch die Kombination aus **Ibrutinib plus Venetoclax** (I+V) kann bei Patienten mit intermediärem Risiko (IGHV_{unmut}) im Sinne einer zeitlich befristeten Therapie (15 Zyklen) angewendet werden. Die Daten aus der GLOW-Studie zeigen jedoch bereits im kurzen Follow-up für den I+V Arm ein verkürztes PFS von Patienten mit IGHV_{unmut} im Vergleich zur Subgruppe der Patienten mit IGHV_{mut}.

Bei Pat., die keinen Signalwegsinhibitor wünschen oder hierfür ungeeignet sind, kann unter Hinweis auf die deutlich schlechtere Wirksamkeit auf die klassische Behandlung mit **Chlorambucil/Obinutuzumab** bzw. **Bendamustin/Rituximab** oder **FCR** ausgewichen werden (siehe Abschnitt 6.1.1.1).

6.1.1.3 Genetisches Hochrisiko (del(17p), TP53-Mutation; komplex aberranter Karyotyp)

Pat. mit Nachweis einer del(17p13) bzw. einer *TP53*-Mutation und/oder eines komplex aberranten Karyotyps haben eine niedrigere Ansprechrate und ein kürzeres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben nach Chemo- bzw. Chemoimmuntherapie (Chlorambucil, Fludarabin-haltige Schemata, Bendamustin, auch in Kombination mit Rituximab).

Bei therapiepflichtiger CLL mit del(17p13)/*TP53*-Mutation bzw. Nachweis eines komplex aberranten Karyotyps wird unabhängig vom Allgemeinzustand unter Abwägung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen präferenziell der **kontinuierliche Einsatz von BTKI, primär Acalabrutinib oder Zanubrutinib** (sekundär bei Kontraindikation auch Ibrutinib möglich) empfoh-

len. Alternativ, insbesondere bei auch bei fehlender Eignung für BTKI, kann die Kombination aus **Venetoclax/Obinutuzumab** (über 12 Zyklen) oder auch eine kontinuierliche Venetoclax-Monotherapie in der Erstlinientherapie eingesetzt werden, wobei in der CLL14-Studie für Venetoclax/Obinutuzumab ein signifikant schlechteres PFS im Vergleich zu Subgruppen ohne *TP53*-Mutation gezeigt wurde. Seit August 2022 ist auch eine zeitlich limitierte Kombinations-therapie (über ca. 14 Monate) auf der Basis von **Ibrutinib plus Venetoclax** (I+V) in der Erstlinientherapie der CLL möglich, was auch Pat. mit Hochrisiko-Aberration einschließt. Im Rahmen der CAPTIVATE-Studie (Abschnitt 6.1.1.1) zeigte sich auch in dieser Subgruppe, basierend auf einer kleinen Fallzahl (n=27) und einer kurzen Nachbeobachtung, ein gutes Ansprechen [31, 32].

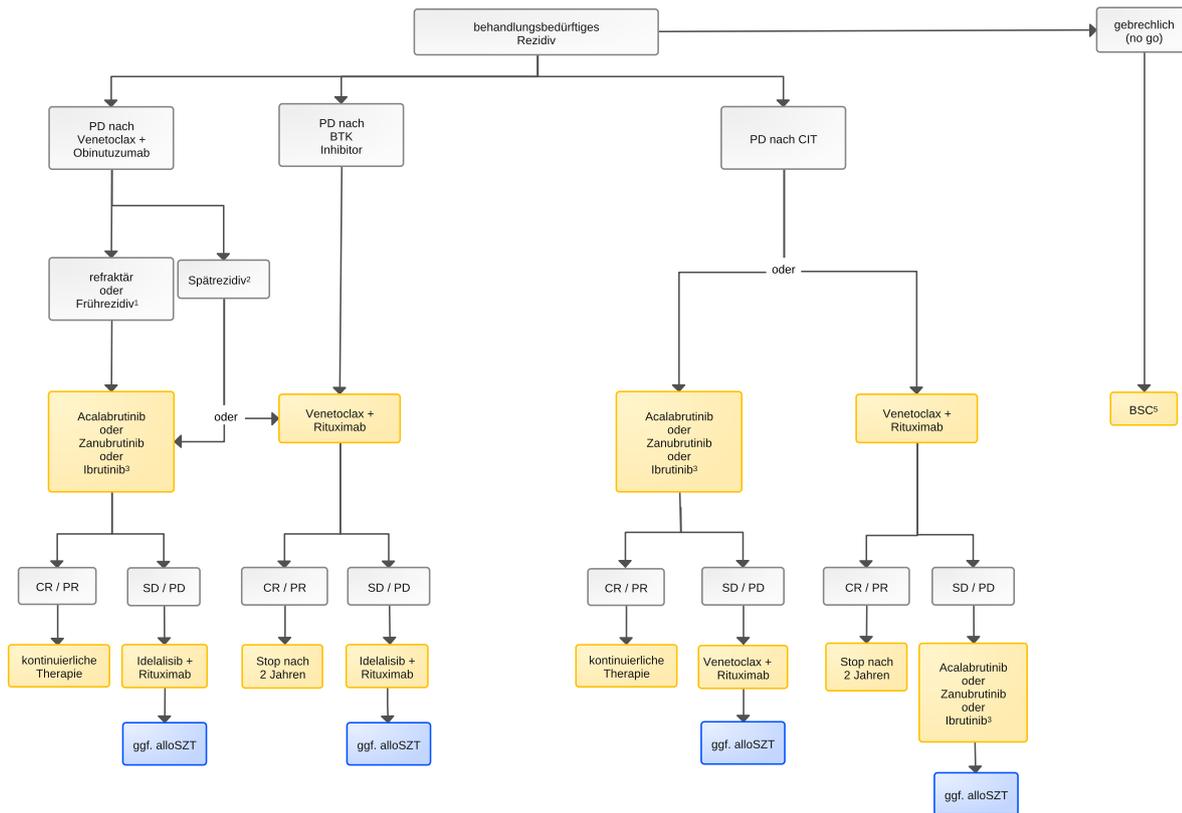
In Ausnahmefällen kann auch die Kombination aus Idelalisib/Rituximab unter Abwägung des Nebenwirkungsprofils, nicht zuletzt auch Beachtung schwerer Autoimmunerkrankungen (Diarrhoen, Hepatitis, Pneumonitis) erwogen werden [34] ([Chronische Lymphatische Leukämie - Zulassungsstatus](#) und Kapitel 6.2.1.7 Idelalisib). Bei Einsatz von Idelalisib sind eine stringente *Pneumocystis jirovecii* Pneumonie (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 evtl. veränderte biologische Eigenschaften der CLL i.S. einer klonalen Evolution (z. B. Erwerb einer del(17p13) bzw. *TP53*-Mutation). Nach Therapie mit BTK- oder BCL2-Inhibitoren können außerdem spezifische Resistenzmutationen (u.a. in *BTK*, *PLCY2* bzw. *BCL2*) auftreten, deren Nachweis die Wiederholung der entsprechenden Therapie nicht sinnvoll erscheinen lässt.

Prinzipiell gilt, dass aufgrund der deutlichen Überlegenheit der neuen Substanzen (insbesondere BTK-, BCL2-Inhibitoren) gegenüber verschiedenen Chemoimmuntherapien letztere nur noch in Ausnahmefällen im Rezidiv zum Einsatz kommen sollten (Patientenwunsch, kombinierte kardiale/renale Vorerkrankungen etc.). Sollte ein Patient eine Chemoimmuntherapie als Primärtherapie erhalten haben, wird im Rezidiv, selbst bei langer Remissionsdauer >24 Monate, aufgrund des nachgewiesenen Überlebensvorteils (z.B. MURANO-Studie) sowie des Risikos von Sekundärmalignomen (u.a. tMDS) keine Wiederholung einer Chemoimmuntherapie empfohlen, sondern eine Therapie mit neuen Substanzen favorisiert. Ein Algorithmus ist in [Abbildung 2](#) dargestellt. Wenn immer möglich, sollte die Therapie im Rahmen klinischer Studien erfolgen.

Abbildung 2: Therapie der CLL bei Rezidiv und Refraktärität



Legende:

■ palliativer Therapieansatz; ■ kurativer Therapieansatz;

CR – komplette Remission, PD – Progress; PR – partielle Remission; SD – stabile Erkrankung: nach den Kriterien des IWCLL 2018 [13] wird eine stabile Erkrankung als Therapieversagen gewertet; BSC – Best Supportive Care; alloSZT – allogene Stammzelltransplantation,

¹ Fruhrezidiv: Remissionsdauer unter 2 bis 3 Jahren; bei Progress oder Fruhrezidiv sollte eine Richter-Transformation mittels PET-CT und Lymphknoten-Histologie ausgeschlossen werden.

² Spatrezidiv: Remissionsdauer länger als 2 bis 3 Jahre.

³ bei Kontraindikation gegen bzw. Nicht-Verfügbarkeit von Acalabrutinib oder Zanubrutinib stellt Ibrutinib weiterhin eine Therapieoption unter Beachtung von erhöheten kardialen Nebenwirkungen dar

Pat., die auf die laufende Therapie refraktär sind oder nur eine Remissionsdauer unter 2 bis 3 Jahren erzielen und 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 ein bis zwei Jahren, gerechnet ab dem Zeitpunkt der Salvagetherapie. Bei dieser Analyse wurde das Erreichen des Status einer „stabilen Erkrankung“ bei behandlungspflichtigen Patienten nach den Kriterien des IWCLL 2018 ebenfalls als Therapieversagen gewertet [13].

Inzwischen stehen mit den **BTK-Inhibitoren** Ibrutinib, Acalabrutinib und Zanubrutinib, dem **BCL2-Inhibitor** Venetoclax (plus Rituximab) und dem **PI3Kdelta-Inhibitor** Idelalisib (plus Rituximab) drei verschiedene Arzneimittelgruppen für dieses Patientenkollektiv zur Verfügung. Im Rahmen der Zulassungsstudien wurden überwiegend Patienten mit Rezidiv nach Chemoimmuntherapie eingeschlossen, so dass insgesamt die Datenlage für den Einsatz dieser neuen Substanzen bei Vortherapie mit BTK-Inhibitoren bzw. mit Venetoclax-basierten Schemata eingeschränkt ist.

Die wichtigsten **aktuellen Studiendaten** können folgendermaßen dargestellt werden:

- Der BTK-Inhibitor **Ibrutinib** führte 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) (RESONATE-1-Studie) [35].

- Der BTK-Inhibitor **Acalabrutinib** führte bei Patienten nach mindestens einer Vortherapie 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) (ASCEND-Studie) [36].
- Der BTK-Inhibitor **Zanubrutinib** führte bei Pat. mit rezidivierter CLL im Vergleich zu Ibrutinib zu einer besseren Remissionrate (80.4% vs 72.9%, p=0,0264) bzw. einem besseren 1-Jahres PFS (90% vs 78%) (ALPINE-Studie) [24]. In der Subgruppe der Patienten mit *TP53*-Aberration zeigte sich ein deutlich besseres PFS im Vergleich zu Ibrutinib (83% vs 54%) [24].
- Der BCL2-Inhibitor **Venetoclax** führte in Kombination mit Rituximab bei Pat. im ersten oder höheren 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 (MURANO-Studie) [37, 38].
Venetoclax führte als Monotherapie bei Pat. mit rezidivierter oder refraktärer CLL mit Nachweis einer del(17p13) bzw. einer *TP53*-Mutation und nach Vorbehandlung mit einem Inhibitor des BCR-Signalübertragungswegs zu einer Remissionsrate von 79% (einarmige Studie) [39, 40].
- Der PI3Kdelta-Inhibitor **Idelalisib** führte in Kombination mit Rituximab gegenüber einer Rituximab-Monotherapie bei rezidivierter CLL bzw. Komorbidität ebenfalls zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,15; Median nicht erreicht) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,22; Median nicht erreicht) [41]. 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 bei allen Pat. eine Prophylaxe gegen *Pneumocystis jirovecii* sowie eine regelmäßige Kontrolle auf Entzündungszeichen, insbesondere hinsichtlich einer CMV-Virämie, empfohlen.

Die **Therapieempfehlung für das Erkrankungsrezidiv** (siehe [Abbildung 2](#)) hängt ganz wesentlich von der vorausgegangenen Therapie ab:

Bei Patienten nach **Erstlinienbehandlung mit Chemoimmuntherapie** stehen neben der Kombination aus Venetoclax/Rituximab alternativ auch BTK-Inhibitoren für die Zweitlinientherapie zur Verfügung. Ergebnisse direkt vergleichender Studien zwischen Venetoclax/Rituximab und Ibrutinib bzw. Acalabrutinib oder Zanubrutinib liegen nicht vor.

Bei Pat. mit **BTKI-Vorbehandlung** stellt die Kombination Venetoclax/Rituximab (VenR) oder Venetoclax-Monotherapie aufgrund der hohen Effektivität und der limitierten Therapiedauer (2 Jahre für VenR) den präferierten Therapiestandard ab der Zweitlinientherapie unabhängig von der Risikozuordnung und Fitness dar.

Bei Pat. mit einer **Vortherapie mit Venetoclax plus Obinutuzumab** zeigen BTK-Inhibitoren umgekehrt eine sehr gute Wirksamkeit. Auch nach Vorbehandlung mit Venetoclax plus Obinutuzumab scheint eine erneute Therapie mit Venetoclax (plus Rituximab, entsprechend derzeitiger Zulassung) wirksam zu sein, insbesondere bei längerer Remissionsdauer (über 2 bis 3 Jahre). Bisher gibt es jedoch nur unzureichend Daten, wie lange die Remissionsdauer sein sollte, damit eine Re-Therapie mit dem BCL2-Inhibitor sinnvoll ist.

Für Patienten, die derzeit eine Primärtherapie auf der Basis von Ibrutinib plus Venetoclax (I+V) erhalten, kann evidenzbasiert noch keine Empfehlung für eine geeignete Rezidivtherapie (z.B. BTKI-Monotherapie, Venetoclax-Monotherapie, Venetoclax/Rituximab, Idelalisib/Rituximab) ausgesprochen werden, so dass dieser Aspekt in der aktuellen Leitlinie noch nicht berücksichtigt wird.

Zusammengefasst ist nach Vorbehandlung mit Venetoclax/Obinutuzumab ggf. eine Re-Therapie oder ein Wechsel auf einen BTK-Inhibitor möglich. Umgekehrt kann nach Therapieversagen mit einem BTK-Inhibitor eine Therapie mit Venetoclax (+/- Rituximab) erfolgen. Bei Unverträglichkeit ist ggf. eine Umstellung auf einen anderen BTKI möglich. Bei Verwendung von BTKI sind Zweitgenerations-BTKI (Acalabrutinib, Zanubrutinib) aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils und der z.T. besseren Effektivität (Zanubrutinib) zu bevorzugen, Ibrutinib steht als Ausweichtherapie weiterhin zur Verfügung. Gesicherte Daten über die optimale Sequenz liegen bisher nicht vor.

6.1.2.1 Weitere Empfehlungen bei Progress oder frühem Rezidiv (unter 2 bis 3 Jahren)

Ausschluss einer **Richter-Transformation** mittels PET-CT und Lymphknoten-Histologie.

Bei Pat. 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. Allerdings sind die Ergebnisse sehr schlecht mit Überlebenszeiten von unter 1 Jahr. Bei biologisch jungen Pat. 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 [42]. Bei Kontraindikationen gegen eine allogene oder autologe Stammzelltransplantation kann außerdem eine Immuntherapie mit Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren (off-label) erwogen werden [43], siehe [Chronische Lymphatische Leukämie - Zulassungsstatus](#).

Bei Pat. mit **Transformation in ein Hodgkin Lymphom** kann eine Chemotherapie wie bei primärem Hodgkin Lymphom durchgeführt werden.

Die allogene Stammzelltransplantation ist eine Option bei Hochrisiko-Pat., siehe Kapitel [6.1.3](#) und [Abbildung 2](#).

6.1.3 Allogene Stammzelltransplantation

Die Verfügbarkeit hoch wirksamer molekularer Therapien mit der damit einhergehenden Verbesserung der Prognose hat den Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation (alloSZT) 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. Ihre Wirksamkeit auch nach vorausgegangener Exposition gegenüber Signalwegsinhibitoren ist belegt [44]. Die European Research Initiative on CLL (ERIC) und die European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) hatten 2018 Kriterien vorgeschlagen, die die Indikation zellulärer Therapieoptionen am *TP53*-Status und der Anzahl der vorausgegangenen Therapielinien mit Signalwegsinhibitoren festmachten [45]. Allerdings war darin die heutige Behandlungsrealität mit Chemoimmuntherapie-freier Primärtherapie nicht berücksichtigt. In Anbetracht der sehr langen Ansprechdauern auch von Patienten mit *TP53*-Aberration auf eine Primärtherapie mit insbesondere BTKI, der Möglichkeit der erfolgreichen Wiederverwendung von Venetoclax und ggf. auch kovalenter BTKI sowie der sich abzeichnenden Verfügbarkeit nicht-kovalenter BTKI, ist die Indikation für eine alloSZT noch zurückhaltender zu stellen. Sie erscheint im Wesentlichen dann erwägenswert, wenn es bei Patienten mit *TP53*-Alteration oder komplexen Karyotyp zum Wirkungsverlust von BTKI oder Venetoclax gekommen ist, oder wenn unabhängig vom *TP53*-Status beide Substanzklassen versagt haben [46].

Indikation, Zeitpunkt und Durchführung einer Transplantation inklusive der Spendersuche sollten in enger Kooperation mit einem Transplantationszentrum vor Einleitung einer Salvage-Therapie abgeklärt werden. Ein wichtiger prognostischer Faktor für das Erreichen einer langfristi-

gen 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 Chemotherapie 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 CAR-T-Zelltherapie

Eine etablierte Rolle der CAR-T-Zelltherapie existiert weder bei der untransformierten CLL noch bei der Richter-Transformation, so dass derzeit diese Therapieform außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen werden kann.

6.1.6 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 Behandlung 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. 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 [47]:

- 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 Therapie bei Autoimmunphänomenen

Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) und Immunthrombozytopenie (ITP) sind häufige Begleitphänomene der CLL [48]. 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 Pat. 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 Pat. Die Monotherapie mit Purinanaloga ist bei aktiven Autoimmunphänomenen kon-

traindiziert. Es gibt nur wenige Daten zum Einsatz von zielgerichteten Substanzen bei Patienten mit Autoimmunphänomenen Therapiemodalitäten [49].

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 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 Pat. >65 Jahre bzw. bei Pat. <65 Jahre mit Komorbidität bei nicht vorbehandelter CLL zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber Chlorambucil/Obinutuzumab (Acalabrutinib HR 0,2; Acalabrutinib/Obinutuzumab HR 0,1) [20]. Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab führte im Vergleich zu Chlorambucil/Obinutuzumab auch zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens (Sharmann et al., EHA 2022, Abstr. 666; HR 0.55, $p=0.0474$). Pat. mit Nachweis einer *del(17p13)* bzw. einer *TP53*-Mutation profitieren nahezu im selben Maße wie Pat. ohne diesen Risikofaktor von Acalabrutinib, allerdings verbessert die Hinzunahme von Obinutuzumab das Ergebnis gegenüber der Monotherapie nicht.

Schwere Nebenwirkungen der Acalabrutinib-Monotherapie im CTCAE-Grad 3/4 in der ELEVATE-TN-Studie [20] 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 Pat. 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 Pat. 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 [27, 50]. 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-Lymphozyten. 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 Jahre 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 Pat. [27]. 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 Pat. mit rezidivierender oder refraktärer CLL zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,22) und der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,43) [50]. Patienten mit Nachweis einer del(17p13) bzw. einer TP53-Mutation profitieren nahezu im selben Maße wie Pat. ohne diesen Risikofaktor. Bei unbehandelten Pat. im Alter ≥ 65 Jahre ist Ibrutinib einer Chlorambucil-Monotherapie überlegen. Darüber hinaus zeigte sich eine Ibrutinib-basierte Therapie sowohl gegenüber Bendamustin/Rituximab [19] als auch gegenüber einer Kombination aus Chlorambucil/Obinutuzumab [51] in der Erstlinientherapie von älteren bzw. weniger fitten Pat. überlegen. Die Ibrutinib-Monotherapie war der Kombination Ibrutinib/Rituximab nicht unterlegen [19]. Im Kontext der E1912-Stu-

die wurde auch eine Überlegenheit von Ibrutinib/Rituximab gegenüber FCR in der Erstlinientherapie von jungen/fitten CLL-Pat. in der Erstlinie dokumentiert [18], siehe [Chronische Lymphatische Leukämie - Studienergebnisse](#).

Schwere Nebenwirkungen der Ibrutinib-Monotherapie im CTCAE-Grad 3/4 in den RESONATE-Studien [35] und in der ALLIANCE-Studie [19] 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. Pat. 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 of Cardiology angenommen wird. Auf der Basis des Grenzwertes der European Society of Cardiology (ESC) wird diese Rate mit 44% berechnet [52]. 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 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) [41, 53]. 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 Pat. 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) [54] und in einer späteren Auswertung auch bzgl. des Gesamtüberlebens (Hazard Ratio 0.76; Median nicht erreicht) [55], 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

Heutzutage reduziert sich der Einsatz von Prednison/ Prednisolon 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-Pat. 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 Pat. 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, 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 (BCL2) und induziert damit den programmierten Zelltod. In einer der beiden nicht-randomisierten Zulassungsstudien führte Venetoclax bei vorbehandelten Pat. mit del17p oder *TP53* Mutation in 75% zu einer partiellen oder kompletten Remission. Bei Pat. 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 [37, 39]. 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 [39]. Venetoclax ist in der Monotherapie in der Erstlinientherapie von Pat. mit 17p- bzw. *TP53*-Mutation zugelassen, sofern ein Pat. für eine Ibrutinib-Therapie nicht geeignet ist. Die Kombination aus Venetoclax/Obinutuzumab (begrenzt auf eine Gesamttherapiedauer von ca. 10.5 Monaten entsprechend 12 Zyklen Venetoclax) wurde 2020 durch die FDA und EMA, basierend auf den Daten der CLL14-Studie, zugelassen [28], 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.

6.2.1.12 Zanubrutinib

Zanubrutinib ist ein Zweitgenerationsinhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK) mit spezifischerer Kinasehemmung im Vergleich zu Ibrutinib. Zanubrutinib führte im Rahmen der SEQUOIA-Studie [22] in der Monotherapie bei Patienten >65 Jahre bzw. bei Pat. <65 Jahre mit Komorbidität bei nicht vorbehandelter CLL zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber Bendamustin/Rituximab (Zanubrutinib HR 0,42), nicht jedoch der Gesamtüberlebenszeit bei kurzer Nachbeobachtungszeit von 26 Monaten. Pat. mit Nachweis einer del(17p13) bzw. einer *TP53*-Mutation profitieren nahezu im selben Maße wie Pat. ohne diesen Risikofaktor, dasselbe gilt bei unmutiertem IGHV-Status.

Schwere Nebenwirkungen der Zanubrutinib-Monotherapie im CTCAE-Grad 3/4 in der SEQUOIA-Studie [22] waren insbesondere Neutropenie (11%), Anämie (0,4%), Thrombozytopenie (2,1%), Infektionen (16,3%) und Pneumonie (1,7%). Diarrhoe aller Schweregrade trat bei 13,8% der Pat. auf. Unter Zanubrutinib können Arrhythmien auftreten, am häufigsten Vorhofflimmern bei 1,7% der Pat. Die Therapie mit Zanubrutinib kann initial zu einer Lymphozytose aufgrund der Ausschwemmung von Leukämiezellen aus lymphatischen Kompartimenten. Weitere klinisch relevante Nebenwirkungen sind leichte Blutungen (28,3%), vor allem bei Prellungen (24,2%), und Entwicklung bzw. Aggravierung einer arteriellen Hypertonie, bei 6,3% im CTCAE Grad 3. Zanubrutinib wird oral appliziert.

7 Rehabilitation

Die Pat. 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 (Autoimmunhämolytische Anämie, Immunthrombozytopenie) 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. Bei klinischem Verdacht auf ein Rezidiv der CLL sind molekular(zyto)genetische Untersuchungen erneut zu veranlassen, um neu aufgetretene und therapierelevante Hochrisikoaberrationen (insbesondere del17p bzw. *TP53*-Mutation, komplexer Karyotyp) sicher ausschließen zu können.

Hinweise zu COVID-19 finden sich in der [Onkopedia COVID-19-Leitlinie](#). Hinsichtlich der Therapie bzw. der Kontroll- und Nachsorgeuntersuchungen ergeben sich keine Veränderungen durch die SARS-CoV-2-Pandemie.

9 Literatur

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36:1720-1748, 2022. DOI:10.1038/s41375-022-01620-2
2. The Surveillance E, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Leukemia-Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>; 2021
3. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al.: Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 116:3724-3734, 2020. DOI:10.1182/blood-2010-05-282632
4. Bassig BA, Au WY, Mang O, et al.: Subtype-specific incidence rates of lymphoid malignancies in Hong Kong compared to the United States, 2001-2010. *Cancer Epidemiol* 42:15-23, 2016. DOI:10.1016/j.canep.2016.02.007
5. 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
6. Knisbacher BA, Lin Z, Hahn CK, et al.: Molecular map of chronic lymphocytic leukemia and its impact on outcome. *Nat Genet* 54:1664-1674, 2022. DOI:10.1038/s41588-022-01140-w
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. Barr PM, Owen C, Robak T, et al.: Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv* 6:3440-3450, 2022. DOI:10.1182/bloodadvances.2021006434
18. Shanafelt TD, Wang XV, Hanson CA, et al.: Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial. *Blood* 140:112-120, 2022. DOI:10.1182/blood.2021014960
19. 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
20. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al.: Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 36:1171-1175, 2022. DOI:10.1038/s41375-021-01485-x
21. Byrd J, Hillmen P, Ghia P, et al.: Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: results of the first randomized phase III Trial. *J Clin Oncol* 39:3441-3452, 2021. DOI:10.1200/JCO.21.01210
22. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, et al.: Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 23:1031-1043, 2022. DOI:10.1016/S1470-2045(22)00293-5
23. Hillmen P, Eichhorst B, Brown JR, et al.: Zanubrutinib Versus Ibrutinib in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma: Interim Analysis of a Randomized Phase III Trial [published online ahead of print, 2022 Nov 17]. *J Clin Oncol* 2022; JCO2200510. DOI:10.1200/JCO.22.00510
24. Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P et al.: Zanubrutinib or ibrutinib in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *NEJM* 2022 Dec 13. Epub ahead of print. DOI:10.1056/NEJMoa2211582
25. 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
26. 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
27. 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
28. 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
29. Al-Sawaf O, Zhang C, Lu T, et al.: Minimal Residual Disease Dynamics after Venetoclax-Obinutuzumab Treatment: Extended Off-Treatment Follow-up From the Randomized CLL14 Study. *J Clin Oncol* 39:4049-4060, 2021. DOI:10.1200/JCO.21.01181

30. Eichhorst B, Niemann C, Kater A, et al.: Time-limited venetoclax-obinutuzumab +/- ibrutinib is superior to chemoimmunotherapy in frontline chronic lymphocytic leukemia (CLL): pfs co-primary endpoint of the randomized phase 3 gaia/CLL13 trial. EHA 2022; LB2365
31. Kater AP, Owen C, Moreno C, et al.: Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities NEJM Evidence 2022];1(7) DOI:10.1056/EVIDoa2200006)
32. Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. Blood 139:3278-3289, 2022. DOI:10.1182/blood.2021014488
33. Cramer P, von Tresckow J, Bahlo J, et al.: Bendamustine followed by obinutuzumab and venetoclax in chronic lymphocytic leukaemia (CLL2-BAG): primary endpoint analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 19:1215-1228, 2018. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30414-5
34. Lampson BL, Kasar SN, Matos TR, et al.: Idelalisib given front-line for treatment of chronic lymphocytic leukemia causes frequent immune-mediated hepatotoxicity. Blood 128:195-203, 2016. DOI:10.1182/blood-2016-03-707133
35. 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
36. Ghia P, Pluta A, Wach M et al.: ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib 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
37. 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
38. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst BF, et al.: Enduring undetectable MRD and updated outcomes in relapsed/refractory CLL after fixed-duration venetoclax-rituximab. Blood 140:839-850, 2022. DOI:10.1182/blood.2021015014
39. 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
40. 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
41. 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
42. 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>
43. 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>
44. Roeker LE, Dreger P, Brown JR, et al.: Allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia in the era of novel agents. Blood Adv 4:3977-3989, 2020. DOI:10.1182/bloodadvances.2020001956

45. 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](https://doi.org/10.1182/blood-2018-01-826008)
46. Dreger P: Is There a Role for Cellular Therapy in Chronic Lymphocytic Leukemia? *Cancer J* 27:297-305, 2021. [DOI:10.1097/PPO.0000000000000532](https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000532)
47. 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
48. 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](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08707.x)
49. Vitale C, Salvetti C, Griggio V, et al.: Preexisting and treatment-emergent autoimmune cytopenias in patients with CLL treated with targeted drugs. *Blood* 137:3507-3517, 2021. [DOI:10.1182/blood.2020008201](https://doi.org/10.1182/blood.2020008201)
50. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1815281)
51. Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al.: First-line treatment of chronic lymphocytic leukemia with ibrutinib plus obinutuzumab *versus* chlorambucil plus obinutuzumab: final analysis of the randomized, phase III iLLUMINATE trial. *Haematologica* 107:2108-2120, 2022. [DOI:10.3324/haematol.2021.279012](https://doi.org/10.3324/haematol.2021.279012)
52. 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](https://doi.org/10.1182/blood.2019000840)
53. 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](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30019-4)
54. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313984)
55. 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

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

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

Dr. med. Othman Al-Sawaf

Universitätsklinikum Köln
Klinik I für Innere Medizin
Kerpener Str. 62
50937 Köln
othman.al-sawaf@uk-koeln.de

Prof. Dr. med. Mascha Binder

Universitätsspital Basel
Medizinische Onkologie
Klinikum 2
Petersgraben 4
4031 Basel
mascha.binder@unibas.ch

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@luks.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

Dr. med. Ulrike Holtkamp

DLH
Deutsche Leukämie- und Lymphomhilfe e.V.
Thomas-Mann-Str. 40
53111 Bonn
u.holtkamp@leukaemie-hilfe.de

Prof. Dr. med. Wolfgang Ulrich Knauf

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

Prof. Dr. med. Eva Lengfelder

Universitätsklinikum Mannheim
Medizinische Fakultät Mannheim d. Uni Heidelberg
III. Medizinische Klinik
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim
eva.lengfelder@medma.uni-heidelberg.de

Dr. Ron Pritzkeleit

Institut für Krebsepidemiologie
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

Dr. med. Ingo Schwaner

Onkologische Schwerpunktpraxis
Kurfürstendamm 65
10707 Berlin
ingo.schwaner@onkologie-kurfuerstendamm.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](#)

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Andere finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten⁸
Wendtner, Clemens-Martin	München Klinik Schwabing	Ja Hoffmann-La Roche Janssen-Cilag AbbVie Gilead BeiGene AstraZeneca GSK Lilly	Nein	Nein	Ja Hoffmann-La Roche Janssen-Cilag AbbVie Gilead BeiGene AstraZeneca GSK Lilly	Ja Hoffmann-La Roche Janssen-Cilag AbbVie Gilead BeiGene AstraZeneca GSK Lilly	Nein	Nein
Al-Sawaf, Othman	Uniklinik Köln University College London Cancer Institute Francis Crick Institute London	Ja AbbVie, Asccentage, AstraZeneca, BeiGene, Gilead, Janssen, Roche	Nein	Nein	Ja AbbVie, Adaptive, AstraZeneca, BeiGene, Eli Lilly, Gilead, Janssen, Roche	Ja AbbVie, BeiGene, Janssen, Roche	Ja AbbVie, AstraZeneca, Gilead, Janssen, Roche	Nein
Binder, Mascha	Universitätsklinikum Halle (Saale)	Ja Sanofi, MSD, Roche, Abbvie, Pfizer, Merck, BMS, GSK, Amgen	Nein	Nein	Nein	Ja Janssen, Novartis, Servier, BMS, MSD	Nein	Nein
Dreger, Peter	Universitätsklinikum Heidelberg	Nein	Nein	Nein	Ja AbbVie, AstraZeneca, BMS, BeiGene, Gilead, Novartis, Miltenyi	Nein	Nein	Nein
Eichhorst, Barbara	Uniklinik Köln	Ja Abbvie, AstraZeneca, BeiGene, Gilead, Janssen, Lilly, Miltenyi, MSD	Nein	Nein	Ja Abbvie, AstraZeneca, BeiGene, Janssen, MSD, Roche	Ja Abbvie, AstraZeneca, BeiGene, Gilead, Janssen, Roche	Nein	Nein
Gregor, Michael	Luzerner Kantonsspital, Luzern	Ja Advisory Boards: AbbVie, AstraZeneca, BeiGene, BMS/Celgene, GlaxoSmithKline, Janssen, Jazz, Servier	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Kongressbesuche / Reisekosten: AbbVie, AstraZeneca, BeiGene, Janssen, Roche	Nein
Greil, Richard	Landeskrankenhaus Salzburg Universitätsklinik f. Innere Medizin III Onkologisches Zentrum	Nein	Ja Eli Lilly	Nein	Ja	Ja Roche	Nein	Nein

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Andere finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten⁸
					Celgene, Roche, Merck, Takeda, Astra Zeneca, Novartis, Amgen, BMS, MSD, Sandoz, Abbvie, Gilead, Daiichi Sankyo, Sanofi			
Hallek, Michael	Universität zu Köln	Ja Roche, Gilead, Janssen, Abbvie, Astra-Zeneca.	Nein	Nein	Ja Roche, Abbvie	Nein	Ja Roche, Gilead, Janssen, Abbvie, Astra-Zeneca.	Nein
Holtkamp, Ulrike	Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Knauf, Wolfgang Ulrich	selbstständig	Ja advisory boards für pharmazeut. Hersteller (AMGEN, AbbVie, Astra-Zeneca, BMS, Beigene, Celgene, Glaxo, Janssen, Pfizer, Roche, Sanofi)	Nein	Nein	Ja Vorträge bei Satellitensymposien und Fortbildungsveranstaltungen (AMGEN, AbbVie, Astra-Zeneca, BMS, Beigene, Celgene, Glaxo, Janssen, Pfizer, Roche, Sanofi)	Nein	Nein	Nein
Lengfelder, Eva	Universitätsmedizin Mannheim, Universität Heidelberg	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Pritzkeleit, Ron	Institut für Krebsepidemiologie an der Universität Lübeck Registerstelle des Krebsregisters Schleswig-Holstein Ratzeburger Allee 160 23538 Lübeck	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Schetelig, Johannes	DKMS und TU Dresden	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Andere finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten⁸
		Teilnahme an Advisory Boards für die Firmen AstraZeneca, Janssen, BMS, Abbvie und BeiGene			Vortragshonorare der Firmen AstraZeneca, Janssen, BMS, Abbvie und BeiGene			
Schwaner, Ingo	Selbstständig als niedergelassener Arzt	Ja Abbvie, Amgen, AstraZeneca, BeiGene, Janssen, Lilly, Roche	Nein	Nein	Ja Abbvie, Amgen, AstraZeneca, BeiGene, Janssen, Lilly	Nein	Ja BeiGene, Janssen	Nein
Staber, Philipp Bernhard	Medizinische Universität Wien	Ja Beratung folgender Unternehmen: Roche, AbbVie, Gilead, Janssen, Astra Zeneca, Takeda, bms, Incyte, Beigene, Lilly	Nein	Nein	Ja Bezahlte Vortragstätigkeit für folgende Unternehmen: Roche, AbbVie, Gilead, Janssen, Astra Zeneca, Takeda, bms, Incyte, Beigene, Lilly	Ja Unterstützung klinisch wissenschaftlicher und transnationaler Projekte/ Studien durch: Roche, AbbVie	Nein	Nein
Wörmann, Bernhard		Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Zenz, Thorsten	UZH/USZ	Ja Abbvie, AstraZeneca, Incyte, Janssen, Roche, Takeda, Gilead, Beigene, BMS, Lilly, Novartis	Nein	Nein	Ja Abbvie, AstraZeneca, Incyte, Janssen, Roche, Takeda, Gilead, Beigene, BMS, Lilly, Novartis	Ja JANPIX	Nein	Nein
Stilgenbauer, Stephan	Universitätsklinikum Ulm, Ulm (seit 2021) Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg (bis 2021)	Ja Abbvie, Acerta, Amgen, AstraZeneca, BeiGene, BMS, Celgene, Gilead, GSK, Hoffmann-La Roche, Infinity, Janssen, Novartis, Sunesis, Verastem	Nein	Nein	Ja Abbvie, Acerta, Amgen, AstraZeneca, BeiGene, BMS, Celgene, Gilead, GSK, Hoffmann-La Roche, Infinity, Janssen, Novartis, Sunesis, Verastem	Ja Abbvie, Acerta, Amgen, AstraZeneca, BeiGene, BMS, Celgene, Gilead, GSK, Hoffmann-La Roche, Infinity, Janssen, Novartis, Sunesis, Verastem	Nein	Nein

Legende:

¹ - Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre (Institution/Ort)

² - Tätigkeit als Berater*in bzw. Gutachter*in oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat / Advisory Board eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

³ - Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

⁴ - Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte

⁵ - Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autor*innen oder Koautor*innenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

⁶ - Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeiter*innen der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

⁷ - Andere finanzielle Beziehungen, z. B. Geschenke, Reisekostenerstattungen, oder andere Zahlungen über 100 Euro außerhalb von Forschungsprojekten, wenn sie von einer Körperschaft gezahlt wurden, die eine Investition im Gegenstand der Untersuchung, eine Lizenz oder ein sonstiges kommerzielles Interesse am Gegenstand der Untersuchung hat

⁸ - Persönliche Beziehung zu einem/einer Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft