

# Konsultationsfassung S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patient\*innen mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL)

Version 2.01 – August 2024  
AWMF-Registernummer: 018-032OL

Bei der Konsultationsfassung handelt es sich NICHT um die endgültige von den beteiligten Personen und Organisationen autorisierte Fassung der Leitlinie. Die Konsultation dient allein der Kommentierung durch die (Fach)Öffentlichkeit. Eine Verbreitung der Inhalte der Konsultationsfassung durch Dritte z.B. im Rahmen von Fortbildungs- oder Marketingmaßnahmen ist ausdrücklich NICHT gestattet.

## Leitlinie (Langversion)

Bitte senden Sie Kommentare, Hinweise und Verbesserungsvorschläge zur Leitlinie unter Verwendung des [Kommentierungsbogens](#) bis zum 22.09.2024 an:  
[cii@leitlinienprogramm-onkologie.de](mailto:cii@leitlinienprogramm-onkologie.de)

**Das ist neu!  
Das hat sich geändert!**

## Wesentliche Neuerungen

Die Aktualisierung bezieht sich auf die komplette Leitlinie. Es erfolgte eine Umstrukturierung der Kapitel und eine teilweise Spezifizierung, Ergänzung und Aktualisierung von Schlüsselfragen. Diese sind detailliert im Leitlinienreport dargestellt. Insgesamt gibt es nun acht neu strukturierte Kapitel im Vergleich zu den vorherigen zehn Kapiteln.

Im Einklang mit den geplanten Schlüsselfragen für die Aktualisierung und dem identifizierten Aktualisierungsbedarf, der durch zwei Umfragen analysiert wurde, haben sich insbesondere die Inhalte im Therapiekapitel verändert. Aufgrund neuer Evidenz und klinischer Praxis wurden hier die Therapieempfehlungen aktualisiert und Empfehlungen zu neuen Substanzen hinzugefügt, die in der Vorversion noch nicht enthalten waren. Außerdem änderte sich die Struktur des Kapitels "Diagnose, Stadien, Prognosefaktoren" im Vergleich zur Vorversion. Sie umfasst Abschnitte zu verschiedenen Zeitpunkten der Diagnostik: Diagnostik bei Diagnosestellung, Diagnostik in therapiefreier Zeit, Diagnostik bei Behandlungsindikation und Diagnostik während der Therapie. Des Weiteren enthält die neue Version der Leitlinie ein separates Kapitel, das der Behandlung von Infektionen und der Infektionsprophylaxe gewidmet ist. Hier finden sich auch Impfempfehlungen für CLL-Patient\*innen, einschließlich zu COVID-19. Zusätzlich wurden im Kapitel Nachsorge und supportive Maßnahmen weiterführende Informationen zur Sozialmedizin und zur Rehabilitation ergänzt.

Um auf PET/CT-Indikationen aufmerksam zu machen, die (noch) nicht von den Krankenkassen refinanziert werden, wurden in dieser Leitlinie entsprechende Empfehlungskästen um den folgenden Zusatz ergänzt: „\*CAVE: Die PET Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)“. Sollte die Kostenübernahme zukünftig gesichert sein, wird ein Amendment der Leitlinie ohne diesen Warnhinweis veröffentlicht.

Insgesamt enthält die aktualisierte Version der Leitlinie acht Kapitel mit 26 neuen, 46 aktualisierten und 14 unveränderten Empfehlungen. Die neue Kapitelstruktur und die einzelnen neuen und aktualisierten Themen und Empfehlungen sind im Folgenden aufgelistet:

- **Kapitel 3 „Diagnose, Stadien, Prognosefaktoren“**  
*neu:*
  - [3.6 Zytogenetische und molekulargenetische Diagnostik](#)
  - [3.13 Indikationsstellung vor Therapieeinleitung](#)
  - aktualisiert:*
    - [3.1, 3.2, 3.3, 3.4 Diagnosesicherung der CLL](#)
    - [3.5 Stadieneinteilung der CLL](#)
    - [3.11, 3.12, 3.14 Indikationsstellung vor Therapieeinleitung](#)
    - [3.19 Psychoonkologische Diagnostik](#)
    - [3.16, 3.17, 3.18 Verlaufsdiagnostik nach Behandlungsbeginn](#)
- **Kapitel 4 „Zeitpunkt und Wahl der Erstlinientherapie“**  
*neu:*
  - [4.3 Wahl der Erstlinientherapie](#)
  - [4.4 Wahl des Behandlungsschemas](#)

[4.5, 4.6 individuelle Komorbiditäten](#)

[4.7 Patientenpräferenz](#)

[4.9 Stellenwert der MRD-gesteuerten Therapie](#)

*aktualisiert:*

[4.1 Indikationsstellung](#)

[4.8 Chemoimmuntherapie](#)

- **Kapitel 5 „Krankheitsrezidiv und refraktäre Erkrankung“**

*neu:*

[5.5 Wahl der Rezidivtherapie](#)

*aktualisiert:*

[5.1 Indikation](#)

[5.2, 5.3, 5.4, 5.6, 5.7 Wahl der Rezidivtherapie](#)

[5.8, 5.9, 5.10 Therapiesequenzen](#)

- **Kapitel 6 „Stellenwert der zellulären Therapien bei CLL“**

*neu:*

[6.3 Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation bei CLL](#)

*aktualisiert:*

[6.1, 6.2 Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation bei CLL](#)

[6.4 Konditionierungsintensität \(Myeloablativ versus reduzierte Intensität\)](#)

- **Kapitel 7 „Richter-Transformation“**

*neu:*

[7.10 Therapie](#)

*aktualisiert:*

[7.1, 7.2 Apparative Diagnostik](#)

[7.3 Histologische Diagnostik](#)

[7.6, 7.9 Therapie](#)

- **Kapitel 8 „Komplikationen der CLL (außer Infektionen)“**

*neu:*

[8.4 Therapie von AIHA, CAD und ITP](#)

*aktualisiert:*

[8.2, 8.3 Autoimmunzytopenien](#)

[8.5, 8.6 Therapie von AIHA, CAD und ITP](#)

- **Kapitel 9 „Infektionen und Infektionsprophylaxe“**

*neu:*

[9.2 Infektionen unter zielgerichteter Therapie \(inkl. CD20\)](#)

[9.3 Interaktionspotential von Antiinfektiva und CLL-Therapeutika](#)

[9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 9.10, 9.11 Impfungen](#)

- **Kapitel 10 "Nachsorge und supportive Maßnahmen"**

*neu:*

10.8 körperliche Aktivität

10.12 Ernährung

10.13 Medizinische Rehabilitation und sozialmedizinische Leistungsbeurteilung

*aktualisiert:*

10.1 Kontrolle nach einer tumorspezifischen Therapie

10.2 Diagnostik im Rahmen der Nachsorge

10.5, 10.6 Prävention, Inzidenz und Früherkennung von Sekundärneoplasien

10.7 Körperliche Aktivität

10.9, 10.10 Komplementäre und alternativmedizinische Verfahren

10.11 Ernährung

10.14 Palliativmedizinische Versorgung

# Inhaltsverzeichnis

<b>Wesentliche Neuerungen .....</b>	<b>2</b>
<b>1      Informationen zu dieser Leitlinie.....</b>	<b>11</b>
1.1    Herausgeber .....	11
1.2    Federführende Fachgesellschaft.....	11
1.3    Finanzierung der Leitlinie .....	11
1.4    Kontakt.....	11
1.5    Zitierweise .....	11
1.6    Besonderer Hinweis.....	12
1.7    Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie .....	12
1.8    Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie .....	13
1.9    Zusammensetzung der Leitliniengruppe .....	14
1.9.1    Koordination.....	14
Leitliniensteuergruppe .....	14
1.9.2    Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	14
1.9.3    Weitere Beteiligte (ohne Stimmrecht) .....	17
1.9.4    Arbeitsgruppen.....	17
1.9.5    Patientenbeteiligung .....	18
1.9.6    Methodische Begleitung .....	18
1.9.7    Auftragnehmer der Leitliniengruppe .....	18
1.10    Abkürzungsverzeichnis .....	19
<b>2      Einführung .....</b>	<b>25</b>
2.1    Geltungsbereich und Zweck.....	25
2.1.1    Zielsetzung und Fragestellung .....	25
2.1.2    Adressat*innen .....	26
2.1.3    Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren .....	26
2.2    Grundlagen der Methodik .....	27
2.2.1    Schema der Evidenzgraduierung .....	27
2.2.2    Bewertung des Vertrauens in die Evidenz gemäß GRADE.....	27
2.2.3    Schema der Empfehlungsgraduierung .....	28
2.2.4    Statements .....	29

2.2.5	Expertenkonsens (EK) .....	29
2.2.6	Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte.....	30
<b>3</b>	<b>Diagnose, Stadien, Prognosefaktoren .....</b>	<b>31</b>
3.1	Diagnosesicherung der CLL .....	31
3.1.1	Anamnese und körperliche Untersuchung .....	32
3.1.2	Maschinelles Blutbild und mikroskopisches Differentialblutbild .....	33
3.1.3	Immunophänotypisierung .....	33
3.1.4	Zytogenetik .....	34
3.1.5	Histologie .....	34
3.1.6	Zusammenfassende diagnostische Bewertung und Differentialdiagnosen.....	35
3.2	Untersuchungen nach Diagnosesicherung bei Erstdiagnose der CLL .....	35
3.2.1	Klinische Chemie, Immunserologie, Urinuntersuchung.....	35
3.2.2	Bildgebung bei Diagnosestellung .....	36
3.2.2.1	Sonographie .....	36
3.2.2.2	Röntgen Thorax.....	36
3.2.2.3	Computertomographie und MRT .....	36
3.2.2.4	Positronenemissionstomographie (PET) .....	36
3.2.3	Keimbahndiagnostik bei familiär gehäufter CLL.....	36
3.3	Stadieneinteilung der CLL.....	37
3.3.1	Indikationsstellung .....	37
3.3.2	Klinische Stadieneinteilung nach Binet.....	38
3.3.3	IGHV und TP53-Diagnostik .....	38
3.3.4	Prognosescores .....	38
3.4	Verlaufsdiagnostik bei nicht-behandlungsbedürftiger CLL .....	40
3.4.1	Indikationsstellung .....	40
3.4.2	Klinische Parameter .....	41
3.4.2.1	Anamnese und körperliche Untersuchung .....	41
3.4.2.2	Stadieneinteilung .....	41
3.4.3	Labordiagnostik.....	41
3.4.4	Bildgebung .....	41
3.5	Diagnostik vor Therapieeinleitung .....	42
3.5.1	Indikationsstellung .....	42
3.5.2	Klinische Parameter .....	44
3.5.2.1	Anamnese und körperliche Untersuchung .....	44
3.5.2.2	Stadieneinteilung .....	44
3.5.2.3	ECOG Performance Score.....	44
3.5.2.4	Komorbidität .....	44

3.5.2.5	Labordiagnostik.....	45
3.5.2.5.1	Blutbilduntersuchung .....	45
3.5.2.5.2	Immunphänotypisierung.....	45
3.5.2.5.3	Klinische Chemie, Schwangerschaftstest .....	45
3.5.2.5.4	Prognostisch relevante Serummarker .....	45
3.5.2.5.5	Virusserologie und direkter Antigennachweis.....	45
3.5.3	Organfunktionsdiagnostik.....	46
3.5.4	Bildgebung .....	46
3.5.4.1	Sonographie .....	46
3.5.4.2	Konventionelle Radiographie und Schnittbildgebung .....	47
3.5.4.3	Positronenemissionstomographie (PET) .....	47
3.5.5	Zytologie des Knochenmarks sowie Histopathologie von Knochenmark und Lymphatischem Gewebe.....	47
3.5.6	Prognostische und prädiktive Untersuchungen – Zytogenetik.....	47
3.5.6.1	Chromosomenbandenanalyse (Karyotypisierung) .....	47
3.5.6.2	DNA-Mikroarrayanalyse .....	47
3.5.6.3	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) .....	48
3.5.6.4	Molekulargenetik .....	48
3.5.6.4.1	Gezielte Mutationsanalysen .....	48
3.5.6.4.2	Mutationen der variablen Region der Immunglobulinschwerketten .....	49
3.5.6.4.3	B-Zell Rezeptor Stereotypie .....	49
3.5.6.5	Prognosescores.....	49
3.5.6.6	MRD-Diagnostik .....	50
3.6	Verlaufsdiagnostik nach Behandlungsbeginn .....	50
3.6.1	Indikationsstellung .....	51
3.6.2	Labordiagnostik.....	51
3.6.2.1	Blutbilduntersuchung .....	51
3.6.2.2	Klinische Chemie, Immun- und Virusserologie .....	52
3.6.3	MRD-Diagnostik .....	52
3.6.3.1	Durchflusszytometrie .....	53
3.6.3.2	Molekulargenetik .....	53
3.6.4	Zytogenetik .....	53
3.6.5	Bildgebung .....	53
3.6.6	Histologie und Zytologie .....	54
3.7	Psychoonkologische Diagnostik .....	54
3.7.1	Grundlagen der Psychoonkologischen Diagnostik .....	54
3.7.2	Psychoonkologisches Screening .....	54
3.8	Tabellarische Übersicht zu Untersuchungsmethoden und -indikationen zur Initial- und Verlaufsdiagnostik einer CLL .....	56

<b>4</b>	<b>Zeitpunkt und Wahl der Erstlinientherapie .....</b>	<b>58</b>
4.1	Indikationsstellung zur Therapie .....	58
4.1.1	Symptome .....	58
4.1.1.1	Knochenmarkinsuffizienz.....	58
4.1.1.2	Hepato-/splenomegalie .....	59
4.1.1.3	Lymphadenopathie .....	59
4.1.1.4	B-Symptome.....	59
4.2	Wahl der Erstlinientherapie .....	60
4.2.1	Wahl des Behandlungsschemas .....	62
4.2.1.1	Individuelle Komorbiditäten .....	64
4.2.1.2	Patientenpräferenz.....	66
4.2.2	Stellenwert der Chemoimmuntherapie .....	67
4.2.3	Therapie asymptomatischer Patient*innen.....	67
4.3	Stellenwert MRD-gesteuerter Therapie.....	68
<b>5</b>	<b>Krankheitsrezidiv und refraktäre Erkrankung .....</b>	<b>69</b>
5.1	Definition und Diagnostik.....	69
5.2	Rezidivtherapie .....	70
5.2.1	Indikation zum Beginn der Rezidivtherapie.....	70
5.2.2	Wahl der Rezidivtherapie.....	71
5.2.3	Evidenz für bestimmte Therapiesequenzen .....	75
5.2.4	Stellenwert der Transplantation.....	76
5.2.5	Neue Substanzen .....	76
<b>6</b>	<b>Stellenwert der zellulären Therapien bei CLL.....</b>	<b>78</b>
6.1	Stellenwert der autologen Transplantation .....	78
6.2	Grundlegendes zur allogenen Transplantation .....	78
6.2.1	Existiert ein GvL-Effekt bei der CLL?.....	78
6.2.2	Existiert ein kuratives Potenzial? .....	79
6.2.3	Risiken .....	79
6.3	Stellenwert der Stammzelltransplantation bei CLL .....	80
6.3.1	Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation bei CLL .....	80
6.3.2	Krankheitsspezifische Kriterien: Determinanten des individuellen Krankheitsrisikos .....	81
6.3.3	Patientenspezifische Kriterien: Determinanten des individuellen Transplantationsrisikos.	82
6.4	Zeitpunkt und Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation.....	82
6.4.1	Konditionierungsintensität (Myeloablativ versus reduzierte Intensität) .....	82

6.4.2	Konditionierung.....	83
6.4.3	Spenderart: HLA-idente*r Geschwisterspender*in versus gut passende*r Fremdspender*in .....	84
6.5	Stellenwert der CAR T-Zelltherapie .....	84
<b>7</b>	<b>Richter–Transformation.....</b>	<b>85</b>
7.1	Definition.....	85
7.2	Diagnostik .....	85
7.2.1	Symptome und Begleitbefunde.....	85
7.2.2	Apparative Diagnostik.....	86
7.2.3	Histologische Diagnostik.....	87
7.2.4	Immunhistochemie .....	87
7.2.5	Molekulare Pathohistologie .....	88
7.3	Differentialdiagnostik .....	88
7.4	Risikofaktoren.....	89
7.5	Therapie .....	90
7.5.1	Chemoimmuntherapie .....	91
7.5.2	Zelluläre Immuntherapien .....	91
7.5.3	Zielgerichtete Therapien .....	92
<b>8</b>	<b>Komplikationen der CLL (außer Infektionen) .....</b>	<b>95</b>
8.1	Extranodaler Befall .....	95
8.2	Autoimmunozytopenien .....	97
8.2.1	AIHA/CAD .....	98
8.2.2	ITP.....	98
8.2.3	PRCA .....	99
8.2.4	Weitere Autoimmunkomplikationen.....	99
8.2.5	Therapie von AIHA, CAD und ITP.....	99
8.2.6	Therapie der PRCA .....	101
<b>9</b>	<b>Infektionen und Infektionsprophylaxe .....</b>	<b>102</b>
9.1	Antimikrobielle Prophylaxe.....	102
9.1.1	Prophylaktische Gabe von Immunglobulinen .....	102
9.2	Infektionen unter zielgerichteter Therapie (inkl. CD20) .....	103
9.2.1	Interaktionspotential von Antiinfektiva und CLL-Therapeutika.....	105

9.3	COVID-19 .....	106
9.4	Impfungen .....	106
<b>10</b>	<b>Nachsorge und supportive Maßnahmen.....</b>	<b>112</b>
10.1	Nachsorge.....	112
10.1.1	Kontrolle nach einer tumorspezifischen Therapie .....	112
10.1.2	Diagnostik im Rahmen der Nachsorge .....	113
10.2	Prävention, Inzidenz und Früherkennung von Sekundärneoplasien.....	114
10.3	Körperliche Aktivität.....	115
10.4	Komplementäre und alternativmedizinische Verfahren .....	116
10.4.1	Komplementäre und alternativmedizinische Verfahren .....	116
10.4.2	Ernährung.....	117
10.5	Psychoonkologische Versorgung .....	118
10.6	Medizinische Rehabilitation und sozialmedizinische Leistungsbeurteilung.....	118
10.7	Palliativmedizinische Versorgung.....	121
<b>11</b>	<b>Forschungsfragen.....</b>	<b>124</b>
11.1	Infektionsprävention .....	124
11.2	Therapiesequenz.....	124
11.3	Ursachenforschung .....	125
11.4	Rolle von CAR-T und Stammzelltransplantation .....	126
11.5	Erhebung von Fertilitätsdaten bei Patient*innen mit Kinderwunsch (Registerdaten)– nach zielgerichteter Substanzen, Patient*innen im frühen Stadium .....	126
<b>12</b>	<b>Qualitätsindikatoren .....</b>	<b>127</b>
<b>13</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>130</b>
<b>14</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>131</b>

# 1 Informationen zu dieser Leitlinie

## 1.1 Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH).

## 1.2 Federführende Fachgesellschaft



DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR  
HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE

## 1.3 Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

## 1.4 Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie  
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e. V.  
Kuno-Fischer-Straße 8  
14057 Berlin

[leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de](mailto:leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de)  
[www.leitlinienprogramm-onkologie.de](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de)

## 1.5 Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patient\*innen mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), Langversion 2.01, 2024, AWMF-Registernummer: 018-032OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/>; Zugriff am [tt.mm.jjj]

## 1.6

## Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer\*innen aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der OL-Redaktion mitgeteilt werden.

**Der\*Die Benutzer\*in selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.**

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Waren Namen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

## 1.7

## Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., die Deutsche Krebsgesellschaft e. V. und die Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexpert\*innen, Anwender\*innen und Patient\*innen sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestanteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des

Gesundheitssystems ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen und Aktualisieren von Disease-Management-Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organtumorzentren.

## 1.8

## Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Langversion der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patient\*innen mit einer chronischen lymphatischen Leukämie. Neben der Langversion wird es folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie geben:

- Kurzversion der Leitlinie
- Laienversion (Patientenleitlinie)
- Leitlinienreport zum Erstellungsprozess der Leitlinie

Diese Leitlinie und alle Zusatzdokumente sind über die folgenden Seiten zugänglich.

- Leitlinienprogramm Onkologie (<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/>)
- AWMF ([www.leitlinien.net](http://www.leitlinien.net))
- Guidelines International Network ([www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net))



iOS App



Android App



## 1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

### 1.9.1 Koordination

- Prof. Dr. med. Michael Hallek, Uniklinik Köln
- Univ.-Prof. Dr. med. Nicole Skoetz, Institut für öffentliches Gesundheitswesen, Universität zu Köln (Ehemals Arbeitsgruppe Evidenzbasierte Medizin, Uniklinik Köln)
- Prof. Dr. med. Barbara Eichhorst, Uniklinik Köln
- Ana-Mihaela Zorger, Institut für öffentliches Gesundheitswesen, Universität zu Köln (Ehemals Arbeitsgruppe Evidenzbasierte Medizin, Uniklinik Köln)
- Moritz Ernst, Institut für öffentliches Gesundheitswesen, Universität zu Köln (Ehemals Arbeitsgruppe Evidenzbasierte Medizin, Uniklinik Köln)
- Karina Worbes, Institut für öffentliches Gesundheitswesen, Universität zu Köln (Ehemals Arbeitsgruppe Evidenzbasierte Medizin, Uniklinik Köln)

### Leitliniensteuergruppe

Die folgenden Fachexpert\*innen der Leitliniensteuergruppe sind gemeinsam mit den Koordinator\*innen Herrn Prof. Dr. Hallek, Frau Univ.-Prof. Dr. Skoetz und Frau Prof. Dr. Barbara Eichhorst an der konzeptionellen Leitliniengestaltung beteiligt:

- Prof. Dr. med. Stephan Stilgenbauer (Ulm)
- Prof. Dr. med. Clemens Wendtner (München)
- Prof. Dr. med. Karl-Anton Kreuzer (Köln)
- Dr. med. Paula Cramer (Köln)
- Dr. med. Eugen Tausch (Ulm)
- Dr. med. Holger Schulz (Köln)

### 1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

In der Tabelle zu beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen sind die an der Leitlinienaktualisierung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen sowie deren mandatierte Vertreter\*innen aufgeführt, die schriftlich vom jeweiligen Vorstand bestätigt wurden.

**Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)**

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der DKG (AIO)	Prof. Dr. Paul La Rosée Prof. Dr. Michael Hallek - Stellvertretung
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin in der DKG (AGORS)	Dr. Birgit Leibbrand
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie in der DKG (ARO)	Prof. Dr. Klaus Herfarth Prof. Dr. Hans-Theodor Eich - Stellvertretung

<b>Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)</b>	<b>Personen</b>
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie in der DKG (AGSMO)	Dr. Michael Klein
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der DKG (PSO)	PD Dr. Jens Ulrich Rüffer
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ)	Prof. Dr. Georg Maschmeyer (bis Mai 2024) PD Dr. Sebastian Fetscher – Stellvertretung (bis Mai 2024; ab Mai 2024 Mandatsträger)  Dr. Natascha Einhart – Stellvertretung (ab Mai 2024)
Berufsverband der Niedergelassenen Ärztinnen und Ärzte für Hämatologie und Medizinische Onkologie in Deutschland (BNHO)	Prof. Dr. Wolfgang Knauf Prof. Dr. Holger Schulz - Stellvertretung
Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie (DAG-HSZT)	Prof. Dr. Peter Dreger Prof. Dr. Johannes Schetelig - Stellvertretung
Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und bildgebende Verfahren (DGE-BV)	Prof. Dr. Christoph Frank Dietrich
Deutsche Gesellschaft für Geratrie (DGG)	PD. Dr. Valentin Goede Prof. Dr. Ralf-Joachim Schulz - Stellvertretung
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)	Prof. Dr. Claudia Haferlach PD Dr. Anke Bergmann - Stellvertretung
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. Barbara Eichhorst Prof. Dr. Michael Hallek Prof. Dr. Karl-Anton Kreuzer Prof. Dr. Stephan Stilgenbauer Prof. Dr. Clemens Wendtner
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)	Dr. Sibylle Mellinghoff Dr. Elham Khatamzas - Stellvertretung
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Prof. Dr. Stephan Stilgenbauer Prof. Dr. Christiane Pott - Stellvertretung
Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)	Dr. Sven Schneider Dr. Verena Haselmann - Stellvertretung

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Deutsche Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Therapie (DGKLiPha)	Prof. Dr. Hans-Peter Lipp
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS)	Prof. Dr. Walter Lehmacher Prof. Dr. Martin Hellmich - Stellvertretung
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Prof. Dr. Ken Herrmann Prof. Dr. Andreas Buck - Stellvertretung
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	Prof. Dr. Steffen Simon Dr. Christina Gerlach - Stellvertretung
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	Prof. Dr. Falko Fend Prof. Dr. Andreas Rosenwald - Stellvertretung
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Prof. Dr. Hans-Theodor Eich Prof. Dr. Klaus Herfarth - Stellvertretung
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)	Prof. Dr. Christoph Frank Dietrich Dr. Hans-Peter Weskott - Stellvertretung
Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe (DLH)	Dr. Ulrike Holtkamp Rainer Göbel - Stellvertretung
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	Prof. Dr. Tim Weber
Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege in der DKG (KOK)	Kerstin Paradies
Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (EbM-Netzwerk)	Univ.-Prof. Dr. Nicole Skoetz

Die folgenden Organisationen wurden als Expert\*innen mit beratender Funktion eingeladen und haben sich bei der Aktualisierung der Leitlinie beteiligt:

- Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID), Hiltraud Kajüter
- Kompetenz-Centrum Onkologie (KCO), Dr. Anja Niederste-Hollenberg
- Kompetenznetz Maligne Lymphome (KML), Prof. Dr. Barbara Eichhorst
- Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP), Prof. Dr. Falko Fend & Prof. Dr. Andreas Rosenwald
- Deutsche CLL-Studiengruppe (DCLLSG), Dr. Paula Cramer

### 1.9.3 Weitere Beteiligte (ohne Stimmrecht)

Darüber hinaus haben die folgenden Autor\*innen maßgeblich an der Überarbeitung der Leitlinie mitgewirkt:

- Dr. Moritz Fürstenau
- Dr. Christoph Schneider
- Dr. Florian Simon
- Dr. Sibylle Mellinghoff
- Dr. Nadine Kutsch
- Dr. Paula Cramer
- Dr. Othman Al-Sawaf
- Dr. Eugen Tausch
- Prof. Dr. Sebastian Böttcher
- Dr. med. Petra Langerbeins
- Dr. Lukas Frenzel
- Dr. Manuela Hoechstetter
- Prof. Dr. Oliver Cornely
- Prof. Dr. Christina Rieger
- Dr. Michael Eckart
- Dr. Kirsten Fischer
- Dr. Anna-Maria Fink
- Prof. Dr. Freerk Baumann
- Dr. Tobias Gaska
- Dr. Ursula Vehling-Kaiser
- Prof. Dr. Manfred Hensel

### 1.9.4 Arbeitsgruppen

**Tabelle 2: Kapitelstruktur und AG-Leitungen**

Kapitel/ Arbeitsgruppe	AG-Leitung
<b>Diagnose, Stadien, Prognosefaktoren (Kapitel 3)</b>	AG-Leitung: Prof. Dr. Karl-Anton Kreuzer, Prof. Dr. Stephan Stilgenbauer
<b>Zeitpunkt und Wahl der Erstlinientherapie (Kapitel 4)</b>	AG-Leitung: Prof. Dr. Barbara Eichhorst, Prof. Dr. Michael Hallek
<b>Krankheitsrezidiv und refraktäre Erkrankung (Kapitel 5)</b>	AG-Leitung: Dr. Paula Cramer, Prof. Clemens-Martin Wendtner
<b>Stellenwert der zellulären Therapien bei CLL (Kapitel 6)</b>	AG-Leitung: Prof. Dr. Peter Dreger, Prof. Dr. Johannes Schetelig
<b>Richter-Transformation (Kapitel 7)</b>	AG-Leitung: Prof. Dr. Barbara Eichhorst, Prof. Dr. Andreas Rosenwald
<b>Komplikationen der CLL (außer Infektionen) (Kapitel 8)</b>	AG-Leitung: Dr. Paula Cramer, Prof. Wolfgang Knauf

Kapitel/ Arbeitsgruppe	AG-Leitung
<b>Infektionen und Infektionsprophylaxe (inkl. COVID-19)</b> <b>(Kapitel 9)</b>	AG- Leitung: Dr. Petra Langerbeins, Prof. Dr. Clemens Wendtner
<b>Nachsorge und supportive Maßnahmen</b> <b>(Kapitel 10)</b>	AG-Leitung: Dr. Kirsten Fischer, Dr. Michael Eckart

*Bitte beachten Sie, dass die finalen Listen aller AG Mitglieder derzeit noch in Erstellung sind.*

### 1.9.5 Patientenbeteiligung

Frau Dr. Holtkamp ist als Vertreterin der Selbsthilfeorganisation Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe (DLH) mit einem Mandat aktiv und stimmberechtigt in die Leitlinienerstellung integriert, um die Perspektive der Patient\*innen adäquat zu berücksichtigen. Frau Dr. Holtkamp ist in drei Arbeitsgruppen vertreten und in den Prozess der Erstellung von Empfehlungen und Hintergrundtexten intensiv eingebunden. Die Mandatsträger\*innen der DLH sind außerdem in die Gestaltung und finale Abnahme der Patientenleitlinie involviert.

Die Aktualisierung der CLL Patientenleitlinie erfolgt unter intensiver Zusammenarbeit mit Patientenvertreter\*innen, Kliniker\*innen und erfahrenen Methodiker\*innen. Da Patient\*innen aktiv in den Prozess der Aktualisierung der Leitlinie und auch insbesondere in die Ausarbeitung der Patientenleitlinie involviert sind, ist gewährleistet, dass deren Interessen und Präferenzen adäquat abgebildet sind. Die laienverständliche Patientenleitlinie wird die Patient\*innen außerdem in einer partizipativen Entscheidungsfindung unterstützen.

### 1.9.6 Methodische Begleitung

Die methodische Begleitung erfolgt durch:

- Institut für öffentliches Gesundheitswesen (Univ.-Prof. Dr. Nicole Skoetz, Ina Monsef, Ana-Mihaela Zorger, Moritz Ernst, Karina Worbes)
- das Leitlinienprogramm Onkologie (Dr. med. Markus Follmann, MPH, Dipl.-Soz. Wiss. Thomas Langer, Dipl-Biologe Gregor Wenzel; Dr. rer. medic Anja Jacobs; Office des Leitlinienprogramms Onkologie c/o Deutsche Krebsgesellschaft.)
- die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (Dr. med. Monika Nothacker MPH, AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement)

### 1.9.7 Auftragnehmer der Leitliniengruppe

Externe Auftragnehmer wirken im Rahmen der Aktualisierung der Leitlinie an den folgenden Aspekten mit:

- Aktualisierung der Qualitätsindikatoren (Dr. Martin Utzig, Bereich Zertifizierung der Deutschen Krebsgesellschaft)

- Entwicklung von FHIR-basierten maschinenlesbaren Empfehlungen und deren Implementierung in elektronische Datensysteme (Prof. Falk von Dincklage, Universitätsmedizin Greifswald)

## 1.10 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
ABC	Active B-cell type
AG	Arbeitsgruppe
AIHA	Autoimmunhämolytische Anämie
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der DKG
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
alloSHT	Allogene Stammzelltransplantation
AML	Akute myeloische Leukämie
ARO	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie
ASO	Allel-spezifisches Oligonukleotid
ASORS	Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin
avWD	Acquired von-Willebrand-Disease
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
B-NHL	diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
BNHO	Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland e.V.
BR	Bendamustin-Rituximab
BTKi	Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor
CAD	Cyclophosphamid, Adriamycin, Dexamethason
CAR T-Zellen	Chimeric Antigen Receptor T-Zellen
cHL	Klassisches Hodgkin Lymphom

Abkürzung	Erläuterung
CHOP	Cyclophosphamid, Hydroxydaunoubicin (Doxorubicin), Vincristin (Oncvin), Predniso(lo)n
CLL	Chronisch Lymphatische Leukämie
CMV	Cytomegalievirus
CsA	Cyclosporin A
CT	Computertomographie
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DAGKBT	Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation
DCLLSG	Deutsche CLL Studiengruppe
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DGG	Deutsche Gesellschaft für Geriatrie
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DGKL	Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
DGP	Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V.
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pathologie
DKH	Stiftung Deutsche Krebshilfe
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma
DLI	Donorlymphozyten-Infusionen
DNA	Desoxyribonucleinsäure
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft
e.V.	Eingetragener Verein
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation

<b>Abkürzung</b>	<b>Erläuterung</b>
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EK	Expertenkonsens
EKG	Elektrokardiogramm
EPOCH	Etoposide, Prednison, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin
ERIC	European Research Initiative on CLL
FCR	Fluradabin, Cyclophosphamid, Rituximab
FDA	Food and Drug Administration
FDG	Fluorodesoxyglucose
FDG-PET	Fluorodeoxyglukosepositronenemissionstomographie
FDG-PET-CT	Fluorodesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie- Computertomografie
FISH	Floureszenz-in-situ Hybridisierung
GA	Geriatrisches Assessment
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GfH	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GI	gastrointestinal
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMDS	Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie
GOT	Glutamat-Oxalat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GVHD	Graft versus host disease
GVL	Graft-versus-Leukemia
HBc	Hepatitis B core antigen

<b>Abkürzung</b>	<b>Erläuterung</b>
HBs	Hepatitis B surface antigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCT-CI	Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index
HCV	Hepatitis-C-Virus
HEV	Hepatitis-E-Virus
HIV	Human Immundefizienz-Virus
HL	Hodgkin-Lymphom
HL-RT	Hodgkin Lymphom- Richter Transformation
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HR	Hazard Ratio
HSV	Herpes-simplex-Virus
IGHV	immunoglobulin heavy chain gene
ITP	Immunthrombozythopenie
KCO	Kompetenz Centrum Onkologie
KG	Körpergewicht
KML	Kompetenznetz Maligne Lymphome
KOK	Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege, AG in der DKG
LA	Leitlinienadaption
LDH	Laktatdehydrogenase
LDT	Lymphozytenverdopplungszeit
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAC	Myeloablative conditioning
MCL1	myeloid cell leukemia sequence 1-Protein
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenkassen

Abkürzung	Erläuterung
MDS	Myelodysplatisches Syndrom
MMF	Mycophenolat mofetil
MRD	Minimal residual disease
MRT	Magnetresonanztomographie
NGS	Next generation sequencing
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NIH	Strukturierte Konsensuskonferenz nach dem Typ der US-Amerikanischen National Institutes of Health (NIH-Typ)
NRM	Non relapse mortality
OL-Methodik	Onkologische Leitlinien-Methodik
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PCV13	13-valenter Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff
PD	Progressive disease
PD1	Programmed cell death protein 1
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PET/CT	Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
PFS	progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PIOH	Praxis Internistischer Onkologie und Hämatologie
PJP	Pneumocystis-Jirovecii-Pneumonie
PLLCG2	Phospholipase C Gamma 2
PML	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
PPSV23	23-valenter Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff
PRCA	Pure red cell anemia

Abkürzung	Erläuterung
PROTAC	Proteolysis Targeting Chimeras
PSO	Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin (auch bekannt als Oncovin) und Prednison
RCT	Radiotherapie/ Radiochemotherapie
RIC	reduced-intensity conditioning
RSV	Respiratorische Synzytial-Virus
RT	Richter-Transformation
Sar-CoV-2	Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom Coronavirus 2
SD	stable disease
SLL	Small lymphocytic lymphoma
SR	Systematischer Review
STIKO	ständige Impfkommission des Robert-Koch-Institut
SUV	Standardized uptake value
SZT	Stammzelltransplantation
TP53	Tumorsuppressorprotein p53
TRM	treatment-related mortality
TTNT	Time To Next Treatment
vs.	versus
VZV	Varizella-Zoster-Virus
wAIHA	warme autoimmunhämolytische Anämie
WHO	World Health Organization (Welt-Gesundheitsorganisation)
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 2 Einführung

### 2.1 Geltungsbereich und Zweck

#### 2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung

Das primäre Ziel der S3-Leitlinie ist es, die Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patient\*innen mit einer CLL zu standardisieren und zu optimieren, um sowohl bei der Ersterkrankung als auch im Rezidiv ein individuell adaptiertes, qualitätsgesichertes Therapiekonzept zu gewährleisten.

Die CLL ist die häufigste Form einer bösartigen Neubildung des lymphatischen Systems und mit einem wechselhaften klinischen Erscheinungsbild sowie einer stark variierenden Prognose verbunden. Einige Patient\*innen haben über Jahre keine oder nur minimale Symptome, die keiner Behandlung bedürfen sowie eine normale Lebenserwartung. Andere Patient\*innen hingegen weisen bereits bei Diagnosestellung oder kurz darauf Symptome wie infektiöse Komplikationen auf und sterben trotz einer Chemotherapie innerhalb weniger Jahre. Für Patient\*innen in prognostisch günstigen Stadien sollen Akut- und Langzeittoxizitäten wie Sekundärneoplasien minimiert werden, Patient\*innen in den ungünstigeren Stadien sollen frühzeitig durch verbesserte diagnostische Verfahren identifiziert und gegebenenfalls aggressiveren Therapien zugeführt werden, um die Heilungsrate und das Gesamtüberleben zu verbessern.

Die vorliegende Leitlinie behandelt zusätzlich zu allen bisher systematisch evaluierten und aktualisierten Fragestellungen die folgenden Themen:

- **Wahl und Zeitpunkt der Erstlinientherapie (Kapitel 4)**
  - Stellenwert Dauertherapie
  - Stellenwert der zeitlich begrenzten Therapien
  - Stellenwert der MRD-gesteuerten Therapie
- **Stellenwert der zellulären Therapien bei CLL (Kapitel 6)**
  - Konditionierungsintensität (Myeloblativ vs. reduzierte Intensität)
  - CAR-T Therapie bei CLL
- **Komplikationen der CLL (außer Infektionen) (Kapitel 8)**
  - Behandlung: Steroid/Rituximab/lvlg/Immunsuppressiva vs. Indikation zur CLL-Therapie
- **Infektionen und Infektionsprophylaxe (Kapitel 9)**
  - COVID-19: Impfung
  - Impfung allgemein
  - Antibiotische und antimykotische Prophylaxen
  - Immunglobulinmangel – und Indikation zu Immunglobulingaben
- **Nachsorge und supportive Maßnahmen (Kapitel 10)**
  - Rehabilitation, rechtliche Aspekte
  - Sozialmedizin

## 2.1.2

### Adressat\*innen

Die Leitlinie richtet sich primär an Ärzt\*innen, die Patient\*innen mit einer chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) behandeln oder sie im Rahmen der Nachsorge langfristig betreuen. Bei der Aktualisierung der Leitlinie waren Onkolog\*innen, Hämatolog\*innen, Patholog\*innen, Strahlentherapeut\*innen, Radiolog\*innen, Nuklearmediziner\*innen, Radioonkolog\*innen, Psychoonkolog\*innen, Infektiolog\*innen, Palliativmediziner\*innen, Allgemeinmediziner\*innen, Sozialmediziner\*innen, Geriater\*innen, Humangenetiker\*innen und Internist\*innen beteiligt. Zudem richtet sich die Leitlinie auch an Patientenvertreter\*innen, die auch bei der Leitlinienaktualisierung beteiligt waren.

#### Weitere Zielgruppen

Die Leitlinie dient zur Information für folgende Zielgruppen:

- Patient\*innen
- Selbsthilfegruppen
- Organisationen für Patientenberatung
- Qualitätssicherungseinrichtungen
- Kostenträger
- Gesundheitspolitische Entscheidungsträger\*innen
- Hausärzt\*innen
- Pflegekräfte

Als Versorgungsbereich für die Leitlinie gilt sowohl der ambulante als auch der stationäre Versorgungssektor. Die Leitlinie gilt für alle Patient\*innen, unabhängig vom Alter und Geschlecht, mit einer histologisch gesicherten CLL. Die Leitlinie gibt sowohl Empfehlungen für neu diagnostizierte Patient\*innen als auch für die mit einem Rezidiv, unabhängig von Stadium oder Risikofaktoren. Außerdem werden Empfehlungen für Patient\*innen nach einer Therapie zur strukturierten Nachsorge gegeben.

## 2.1.3

### Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Dies ist eine Aktualisierung der ersten Leitlinienversion, die 2018 erstellt wurde. Die Gültigkeitsdauer dieser Version beträgt max. 5 Jahre nach der letzten inhaltlichen Änderung. Da die letzten inhaltlichen Änderungen im 2024 ergänzt wurden, ist diese Version der Leitlinie voraussichtlich bis 2029 gültig.

Die jeweils aktuelle Version der Leitlinie kann unter folgendem Link heruntergeladen werden:

<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/>

Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat adressiert werden:

Email: [cll@leitlinienprogramm-onkologie.de](mailto:cll@leitlinienprogramm-onkologie.de)

## 2.2

## Grundlagen der Methodik

Die methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport dargelegt. Dieser ist im Internet z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/>) und den Seiten der AWMF (<http://www.awmf.org/>) frei verfügbar.

### 2.2.1

### Schema der Evidenzgraduierung

Die Evidenzgraduierung und Bewertung erfolgte nach einem formalisierten Verfahren durch die Methodiker\*innen des Institutes für öffentliches Gesundheitswesen entsprechend den Kriterien der evidenzbasierten Medizin. Die in den systematischen Suchrecherchen mit festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien identifizierte Literatur wurde von Methodiker\*innen (Ana-Mihaela Zorger, Karina Worbes) in Evidenztabellen extrahiert und Unstimmigkeiten wurden geklärt, gegebenenfalls unter Hinzuziehung eines\*r dritten Expert\*in (Moritz Ernst, Univ.-Prof. Dr. Nicole Skoetz).

Die Resultate der Bewertung werden mit den Ergebnissen der Studien im Anhang des Leitlinienreports in Form von Evidenztabellen zusammenfassend dargestellt und dienen als Diskussionsgrundlage zur internen Validität der Studienergebnisse im Hinblick auf die zu beantwortende Frage. Die Studien wurden den Expert\*innen der Arbeitsgruppen zusammen mit den formal standardisierten Evidenztabellen als Evidenzgrundlage für die Empfehlungen zur Verfügung gestellt.

Die systematische Beurteilung des Vertrauens in die Evidenz wurde unter Verwendung des international anerkannten GRADE-Systems (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) vorgenommen [1].

Im Rahmen der Aktualisierung hat sich die Formulierung einiger evidenzbasierten Empfehlungen geändert (3.7, 7.6, 7.8, und 8.6). Die verlinkte Evidenz, die in der vorherigen Version gemäß dem Oxford-Schema dargestellt wurde, wurde bei der Aktualisierung nicht erneut überprüft. Weitere Details zum Oxford Schema sind in dem Leitlinienreport zu finden. Die Evidenz zu Fragestellungen, für die im Zuge der Aktualisierung systematische Suchen geplant und durchgeführt wurden, sind gemäß dem GRADE-Schema in der Leitlinie bewertet und präsentiert.

### 2.2.2

### Bewertung des Vertrauens in die Evidenz gemäß GRADE

Die Bewertung der den Empfehlungen zugrundeliegenden Evidenz erfolgte gemäß dem GRADE-Schema [2], um die jeweils gesamte Evidenz, die einer spezifischen Empfehlung zugrunde liegt, standardisiert und formalisiert zu bewerten.

Dazu wurden zunächst die Endpunkte für die jeweilige Fragestellung bei dem Kick-Off Meeting der originären Leitline und für neu hinzugekommene Schlüsselfragen im Rahmen einer Online-Umfrage innerhalb der Leitliniengruppe priorisiert. In die Qualitätsbewertung der Evidenz gingen die als wichtig und patientenrelevant erachteten Endpunkte (sogenannte kritische Endpunkte) ein, für die jeweils das Vertrauen in die zugrundeliegende Evidenz mittels des GRADE-Systems ermittelt wurde. Für therapeutische Fragestellungen sind diese Endpunkte insbesondere das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben, die Lebensqualität, und akute oder Langzeitnebenwirkungen und die behandlungsbedingte Mortalität.

Zur Abwertung des Vertrauensgrades führen folgende Studien- oder Qualitätscharakteristika [3]:

- Ein nicht-randomisiertes Studiendesign [4]
- Ein potentiell hohes Verzerrungsrisiko des zugrundeliegenden Evidenzkörpers [4]
- Heterogenität oder Inkonsistenz eines Ergebnisparameters in den betrachteten Einzelstudien [5]
- Ein unpräzise geschätzter Effekt mit einem breiten Konfidenzintervall [6]
- Ein Ergebniswert der indirekt auf die Zielpopulation oder den untersuchten Ergebnisparameter zu übertragen ist [7]
- Ein Hinweis auf Publikationsbias [8]

Folgende Charakteristika führen zur Aufwertung der Qualität eines zugrundeliegenden Evidenzkörpers [9]:

- Eine Dosis-Wirkungsbeziehung
- Ein sehr ausgeprägter Effekt
- Residuelles Confounding

Bedeutung der Evidenzgraduierung gemäß der GRADE Working Group ([www.gradepro.org](http://www.gradepro.org)):

**Tabelle 3: Evidenzgraduierung nach GRADE**

Qualität der Evidenz	Beschreibung	Symbol
<b>Hohe Qualität</b>	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
<b>Moderate Qualität</b>	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕⊖
<b>Geringe Qualität</b>	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖
<b>Sehr geringe Qualität</b>	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

## 2.2.3

### Schema der Empfehlungsgraduierung

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Empfehlungen und Statements die Qualität der Evidenz nach GRADE sowie bei allen Empfehlungen die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle 4), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht dem AWMF-Regelwerk folgend eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinienautor\*innen im Rahmen

eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurden nominale Gruppenprozesse bzw. strukturierte Konsensuskonferenzen durchgeführt [[Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften](#), [AWMF-Regelwerk Leitlinien](#)], die durch AWMF-zertifizierte Leitlinienberater\*innen moderiert wurden (Konsensuskonferenzen nach NIH-Typ). Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträger\*innen formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensstärke) sind entsprechend den Kategorien in Tabelle 5 den Empfehlungen und Statements zugeordnet. Weitere Informationen zur Festlegung des Empfehlungsgrades und zur formalen Konsensusverfahren finden Sie auch in dem aktualisierten Leitlinienreport.

**Tabelle 4: Empfehlungsgrade**

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
O	Empfehlung offen	kann

**Tabelle 5: Konsensstärke**

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberrechtigten
Konsens	> 75-95 % der Stimmberrechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50-75 % der Stimmberrechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	< 50 % der Stimmberrechtigten

## 2.2.4

### Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

## 2.2.5

### Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als Expertenkonsens ausgewiesen. Für diese Empfehlungen wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt (die in den Hintergrundtexten ggf. angeführten Studien wurden von den beteiligten Fachexpert\*innen ausgewählt). Bei Empfehlungen, die auf einem

Expertenkonsens basieren werden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, um die Empfehlungsstärke und die Qualität der Evidenz darzustellen. Die Stärke der Empfehlung ergibt sich hier allein aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 4.

## 2.2.6 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) die finanziellen Mittel zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenzen (Moderatorenhonorare). Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanziierenden Organisation. An dieser Stelle möchten wir allen Fachexpert\*innen für ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken.

Interessenerklärungen aller an der Leitlinie Beteiligten (Koordinator\*innen, Mandatsträger\*innen, Steuergruppenmitglieder\*innen, Autor\*innen) wurden schriftlich mittels des Online AWMF- Portals (<https://www.awmf.org/leitlinien/interessenportala>) abgefragt und sind im Leitlinienreport tabellarisch vollständig dargestellt. Die Erklärung, inwiefern durch die jeweiligen Interessenskonflikte die erforderliche Neutralität für die Tätigkeit als Expert\*in in Frage gestellt ist, erfolgte im Rahmen einer Selbsteinschätzung der Expert\*innen. Es wurden keine Expert\*innen aufgrund eines gravierenden Interessenskonflikts von der Erstellung dieser Leitlinie ausgeschlossen.

Im Rahmen der Konsensuskonferenz wurde über das Vorgehen mit Interessenkonflikten diskutiert. Der Umgang mit den offengelegten Interessen wurde im Detail im Leitlinienreport beschrieben.

Wir möchten darauf hinweisen, dass die Recherche, Auswahl, Auswertung und Bewertung der Literatur durch Methodiker\*innen des Institutes für öffentliches Gesundheitswesen erfolgte, die sämtlich keine finanziellen Verbindungen zu Unternehmen der Gesundheitswirtschaft haben. Die formale Konsensbildung mit externer, unabhängiger Moderation, die interdisziplinäre Aktualisierung der Leitlinie und die öffentliche Begutachtung der Leitlinie bilden weitere Aspekte zur Reduktion von Verzerrungen und unangemessener Einflussnahme.

## 3 Diagnose, Stadien, Prognosefaktoren

### 3.1 Diagnosesicherung der CLL

3.1	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	<p>Die Diagnose CLL <b>soll</b> ausgeschlossen oder bestätigt werden, wenn mindestens eines der folgenden Symptome und Befunde über mehr als 1 Monat persistiert und anderweitig unerklärt bleibt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Lymphozytose</li> <li>• Thrombopenie</li> <li>• Anämie</li> <li>• Lymphadenopathie</li> <li>• Splenomegalie</li> <li>• Infektneigung</li> <li>• B-Symptome</li> </ul> <p>Eine Indikation zur Diagnosesicherung besteht auch bei unerklärter Autoimmunhämolyse oder Autoimmunthrombopenie.</p>	
	Starker Konsens	

3.2	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	<p>Folgende Untersuchungsverfahren <b>sollen</b> zur Sicherung der Diagnose einer CLL zur Anwendung kommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maschinelles Blutbild (Hämoglobin, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl)</li> <li>• Mikroskopisches Differentialblutbild (einschließlich Prolymphozytenanteil)</li> <li>• Immunphänotypisierung des peripheren Blutes</li> <li>• Anamnese</li> <li>• Körperliche Untersuchung mit vollständiger Erhebung des peripheren Lymphknotenstatus und Leber- und Milzgrößenabschätzung</li> </ul>	
	Starker Konsens	

3.3	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	<p>Folgende Untersuchungen <b>sollten</b> bei der Initialdiagnostik einer CLL durchgeführt werden, nachdem die Diagnose gesichert wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinische Chemie</li> <li>• Abdomensonographie</li> </ul>	
	Starker Konsens	

3.4	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
<b>EK</b>	<p>Folgende Untersuchungsverfahren <b>können</b> bei der Initialdiagnostik einer CLL zur Anwendung kommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Röntgen-Thorax</li> <li>• Computertomographie (CT)</li> <li>• Magnetresonanztomographie (MRT)</li> <li>• Zytologische und/oder histologische Untersuchung des Knochenmarks oder der Lymphknoten</li> <li>• Erhebung von zyto- und molekulargenetischen Merkmalen oder Serummarkern</li> <li>• Direkter Antiglobulintest</li> </ul>	

Starker Konsens

Die Indikation zur Diagnosesicherung ergibt sich aus dem klinischen, labormedizinischen oder bildgebenden Verdacht auf eine CLL.

Liegt eine persistierende und unerklärte absolute Lymphozytose, Thrombozytopenie, Anämie, Lymphadenopathie oder Splenomegalie vor, so ist das Vorliegen einer CLL zu bestätigen oder auszuschließen. Die Diagnosesicherung ist auch bei unerklärter Infektneigung, bei B-Symptomen (nicht erklärbarem Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß) sowie beim Vorliegen einer unerklärten, persistierenden Autoimmunanämie oder Autoimmunthrombozytopenie indiziert. Die meisten Patient\*innen werden heute im asymptomatischen Stadium im Rahmen von Routineuntersuchungen diagnostiziert.

### 3.1.1

### Anamnese und körperliche Untersuchung

Zur Initialdiagnostik einer CLL soll die Krankengeschichte erhoben werden, die Symptome der Erkrankung erfasst werden (siehe [Kapitel 3.1](#)) und eine umfassende körperliche Untersuchung erfolgen.

Bei der Patientenbefragung sind zurückliegende bösartige Erkrankungen und deren Therapie, sowie eine Exposition gegenüber radioaktiver Strahlung oder Chemikalien (z. B. Benzolverbindungen) zu erheben. Ferner ist gezielt nach der Art und Häufigkeit von Infekten und dem Vorliegen konstitutioneller Symptome zu fragen (körperliche Abgeschlagenheit bei Alltagsverrichtung oder sogenannte B-Symptomatik: nicht-intendierter Gewichtsverlust von  $\geq 10\%$  während der vergangenen 6 Monate, starker Nachtschweiß ohne Hinweis auf einen Infekt, Temperaturerhöhung  $>38,0^{\circ}\text{C}$  ohne Hinweis auf einen Infekt [\[10\]](#)).

Im Rahmen der körperlichen Untersuchung soll neben einem allgemeinen internistischen Status insbesondere eine mögliche Lymphadenopathie (vergrößerte Lymphknoten  $> 1\text{cm}$ ) an folgenden beidseitigen Lokalisationen dokumentiert werden: zervikal (hierzu zählen im engeren Sinn die Bereiche nuchal/okzipital, prä-/retroauriculär, zervikal, submandibular, supra-/infraklavikulär, oropharyngeal bzw.

Waldeyerscher Rachenring), axillär und inguinal. Ferner sollen die Milz- und Lebergröße klinisch abgeschätzt und dokumentiert werden.

Da die Qualität der Lymphknoten-, Milz- und Leberuntersuchung abhängig von dem\*der Untersucher\*in und individuellen Patientenfaktoren ist (z. B. erschwert bei adipösen Patient\*innen), sollte die Ausdehnung darstellbarer Lymphknoten und insbesondere von Leber/Milz zusätzlich sonographisch bestimmt werden (siehe auch [Kapitel 3.4.2](#)).

### 3.1.2 Maschinelles Blutbild und mikroskopisches Differentialblutbild

Die Diagnose der CLL wird in der Regel am peripheren Blut mittels maschinellem Blutbild, mikroskopischem Differentialblutbild und Durchflußzytometrie gestellt [\[10\]](#), [\[11\]](#).

Beim Verdacht auf eine CLL wird eine maschinelle Blutbilduntersuchung durchgeführt, welche mindestens folgende Parameter umfasst: Leukozytenzahl, Hämoglobinkonzentration und Thrombozytenzahl. Diese ist in jedem Fall durch eine mikroskopische Zelldifferenzierung zu ergänzen, die anhand von nach Pappenheim gefärbten Blutausstrichen von morphologisch erfahrenen Hämatolog\*innen, Hämatopatholog\*innen oder Labormediziner\*innen beurteilt wird. Im mikroskopischen Blutbild soll die absolute Lymphozytose nachgewiesen und die Lymphozyten charakterisiert werden. Bei der CLL sind die Lymphozyten häufig morphologisch nicht von typischen Lymphozyten zu unterscheiden. Die CLL-Zellen sind charakteristischerweise kleine, reife Lymphozyten mit einem schmalen Zytoplasma, einem kondensierten Kernchromatin ohne erkennbare Nukleoli. Häufig finden sich Gumprechtsche Kernschatten, die allerdings für die Erkrankung nicht spezifisch sind [\[10\]](#), [\[11\]](#).

Der Anteil der Prolymphozyten (mittelgroße Lymphozyten mit mittelweitem Zytoplasma und auffälligem Nukleolus [\[12\]](#)) soll bestimmt werden. Bei einem Prolymphozytenanteil von mehr als 15% und im Übrigen erfüllten diagnostischen Kriterien für eine CLL liegt eine -prognostisch ungünstigere - Prolymphozytäre Progression der Erkrankung vor. Bei Prolymphozytärer Progression ist zudem das Vorliegen eines Mantelzelllymphoms mittels FISH auszuschließen. Der Nachweis einer t(11;14)(q13;q32) Translokation beweist in dieser Situation die Diagnose eines Mantelzelllymphoms [\[11\]](#). Bei unklaren Immunophänotypen können weitere Translokationen überprüft werden, die einen Hinweis auf das Vorliegen anderer Entitäten geben können (z.B. t(14;18) als Hinweis auf ein leukämisches Follikuläres Lymphom).

Im mikroskopischen Differentialblutbild wird zudem das Vorliegen von zytologischen Befunden aufgeführt, welche auf ein anderes Lymphom hinweisen (z.B. Haarzellen).

Die maschinelle oder mikroskopische Bestimmung der Retikulozyten dient der Quantifizierung der Knochenmarksreserve.

### 3.1.3 Immunophänotypisierung

Für die Diagnosestellung einer CLL ist der Nachweis einer klonalen B-Zell-Population mit charakteristischem Immunphänotyp obligat.

Die Klonalität der B-Zellpopulation wird durchflusszytometrisch mittels simultaner Bestimmung von CD19 sowie der Immunglobulin-Leichtketten kappa und lambda nachgewiesen.

Zur Artdiagnose der CLL (d.h. zur Abgrenzung zu anderen peripheren Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zell-Reihe) sollen außerdem mindestens die Antigene CD5, CD20 und CD23 quantitativ bestimmt werden. Die meisten Patient\*innen weisen den Immunphänotyp CD19+CD5+CD20niedrigCD23+ auf. Insbesondere komplizierte Fälle erfordern die zusätzliche durchflusszytometrische Bestimmung der Antigene CD43, CD79b, CD81, CD200, CD10 und ROR1 [13], [14].

Bei der CLL zeigen die klonalen B-Zellen typischerweise den Immunphänotyp CD19+CD20<sup>niedrig</sup>CD79b niedrig/-CD81<sup>niedrig</sup>/CD23+CD5+CD200+CD43+CD10ROR1+. Die relative Gewichtung der einzelnen Parameter zur immunphänotypischen Diagnose erfolgt in jedem Labor aufgrund standardisierter quantitativer Kriterien [14].

Falls – in selten Fällen - der Immunphänotyp aufgrund geringer Infiltration nicht am peripheren Blut bestimmt werden kann, dient bei fortbestehendem Verdacht auf eine CLL die durchflusszytometrische Untersuchung des Knochenmarkaspirats häufig der Diagnosestellung.

### 3.1.4

#### Zytogenetik

Bei der CLL können zytogenetische Untersuchungen an den neoplastischen Zellen durchgeführt werden. Diese erlauben Aussagen zu strukturellen und/oder numerischen Veränderungen des Chromosomensatzes. Die CLL ist zwar häufig von rekurrenten, chromosomalen Aberrationen betroffen, eine pathognomonische Chromosomenveränderung gibt es allerdings nicht [15].

Zur Diagnosestellung erfolgt eine zytogenetische Untersuchung, wenn durchflußzytometrisch oder zytomorphologisch der Verdacht auf das Vorliegen eines Mantelzelllymphoms mit t(11;14)(q13;q32)) oder eines leukämischen Follikulären Lymphoms mit t(14;18) besteht. Der Verdacht auf ein Mantelzelllymphom besteht insbesondere bei der Konstellation eines CD5+ klonalen B-Zell-Lymphoms, welches kein CD200 exprimiert [14]. Follikuläre Lymphome zeichnen sich gegenüber der CLL v.a. durch das Fehlen von CD5 und CD43 aus [14]. Die gezielte zytogenetische Untersuchung erfolgt mit FISH am peripheren Blut.

### 3.1.5

#### Histologie

Falls eine Diagnosesicherung aus dem peripheren Blut nicht möglich ist, kann bei weiterbestehendem Verdacht auf eine CLL eine histologische und zytologische Untersuchung des Knochenmarks oder die histologische Untersuchung eines vergrößerten Lymphknotens oder auch einer extranodalen Verdachtsläsion erfolgen. Sofern die Diagnose einer CLL durch Immunphänotypisierung der Lymphozyten aus peripherem Blut sichergestellt werden kann, ist eine histopathologische Untersuchung von Geweben im Rahmen der Initialdiagnostik nicht erforderlich. Sie kann jedoch in Zweifelsfällen zur Abgrenzung einer CLL gegen verwandte Lymphome oder zur Diagnostik bei Verdacht auf Richter-Transformation angezeigt sein [16].

### 3.1.6

### Zusammenfassende diagnostische Bewertung und Differentialdiagnosen

Durch die Ermittlung der absoluten Leukozytenzahl mittels maschineller Blutbilduntersuchung und des relativen Anteils monoklonaler B-Zellen per Immunphänotypisierung kann die absolute Zahl monoklonaler B-Zellen errechnet werden.

Lassen sich mehr als 5 G/L (5000/ $\mu$ l) monoklonale B-Zellen mit dem charakteristischen Immunophänotyp einer CLL über mehr als 3 Monate im peripheren Blut nachweisen, ist die Diagnose der CLL gesichert [10], [11].

Eine CLL kann auch diagnostiziert werden, wenn weniger als 5 G/L (5000/ $\mu$ l) monoklonale B-Zellen mit dem typischen CLL-Immunophänotyp im peripheren Blut detektiert werden, die Infiltration des Knochenmarks mit CLL-Zellen jedoch zu peripheren Zytopenien führt [10].

Die Krankheit von Patient\*innen mit weniger als 5 G/L (5000/ $\mu$ l) monoklonaler B-Zellen mit typischen zytologischen und immunophänotypischen Merkmalen von CLL-Zellen ohne Zytopenien, aber mit signifikanter Lymphadenopathie oder Splenomegalie wird als Kleinzeliges Lymphozytisches Lymphom bezeichnet [10], [11]. Die WHO sieht diese Erkrankung als aleukämische Form der CLL an [11].

Patient\*innen ohne Organomegalie, ohne Zytopenien und ohne Krankheitssymptome, bei denen monoklonale B-Zellen mit dem typischen CLL-Immunophänotyp im peripheren Blut nachweisbar sind, deren Anzahl jedoch unter 5 G/L (5000/ $\mu$ l) liegt, haben eine monoklonale B-Zell-Lymphozytose (MBL). Hierbei handelt es sich um eine Vorläuferläsion der CLL [17], [18]. Während eine low count MBL (<0,5G/L Zellen mit CLL-Phänotyp) mit einer Prävalenz von ca. 5% in der Normalbevölkerung jenseits des 40 Lebensjahres vorkommt und sehr selten in eine CLL übergeht, wird das Risiko eines Übergangs in eine CLL bei high count MBL (>0,5G/L Zellen mit CLL-Phänotyp) mit 1-2% angegeben [16].

## 3.2

## Untersuchungen nach Diagnosesicherung bei Erstdiagnose der CLL

### 3.2.1

### Klinische Chemie, Immunserologie, Urinuntersuchung

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose werden orientierende Laboruntersuchungen veranlasst, um wesentliche Organfunktionsstörungen (Nierenfunktion, Leberfunktion) und CLL-assoziierte Phänomene (Autoimmunhämolyse, Antikörpermangelsyndrom, Glomerulonephritis) aufzudecken und deren Entwicklung im Verlauf beurteilen zu können.

Hierzu sind die Parameter Kreatinin, Gamma-Glutamyltransferase (GGT), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Bilirubin, Harnsäure, Haptoglobin und die Laktatdehydrogenase (LDH) dienlich. Die Quantifizierung der Serum-Immunglobuline (IgA, IgG, IgM) kann auf ein Antikörpermangelsyndrom im Rahmen der CLL hinweisen. Der direkte Antiglobulintest (direkter Coombs-Test) kann bei Verdacht auf Autoimmunhämolyse ergänzt werden. Ein Urinstatus kann Hinweise auf das Vorliegen einer Glomerulonephritis geben.

### 3.2.2

## Bildgebung bei Diagnosestellung

Bildgebend werden Lymphknoten >1 cm als vergrößert gewertet. Bei der Bewertung von Leber und Milz sind die Körpergröße und eventuelle Begleiterkrankungen des\*r Patient\*in zu berücksichtigen. Üblicherweise wird die Milz bis zu einer Größe von 13 cm als nicht pathologisch vergrößert bewertet [10], allerdings beeinflussen Körpergröße und Körpergewicht die Größe des Organs [19].

#### 3.2.2.1

### Sonographie

Die Sonographie wird als einfach verfügbare und strahlenfreie Untersuchung zur Objektivierung einer vergrößerten Leber (Querdurchmesser in der Medioklavikularlinie [MCL]) und Milz (Messung des Längsdurchmessers von einem Pol zum anderen und Querdurchmesser am Hilus) eingesetzt. Des Weiteren eignet sie sich in Ergänzung zum Tastbefund zur Darstellung und Ausmessung vergrößerter Lymphknoten (Messung der Längs- und Querachse) in zugänglichen Regionen des Kopf-Hals-Bereiches, der Axillen und der Leisten. Auch intraabdominale bzw. retroperitoneale Lymphome können im Ultraschall detektierbar sein. Ultraschalluntersuchungen dienen bei der Initialdiagnostik dem Ausschluss relevanter Organkompression im Bereich der intraabdominalen Venen, der Ureteren und der Gallenwege.

Ein Nachteil der Ultraschalluntersuchung als Methode zur Verlaufsuntersuchung ist, dass die Ergebnisse nicht vollständig untersucherunabhängig reproduzierbar sind.

#### 3.2.2.2

### Röntgen Thorax

Ein Röntgen Thorax kann zum Ausschluss massiver mediastinaler Lymphadenopathien durchgeführt werden.

#### 3.2.2.3

### Computertomographie und MRT

Eine Computertomographie (CT) von Hals, Thorax, Abdomen und Leistenregion ist bei der Initialdiagnostik der CLL üblicherweise nicht nötig. Sie kann aber bei Verdacht auf klinisch symptomatische, aber sonographisch nicht gut darstellbare Lymphommanifestationen eingesetzt werden. Bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen Röntgenkontrastmittel steht mit der Magnetresonanztomographie (MRT) eine Alternative zum CT zur Verfügung.

#### 3.2.2.4

### Positronenemissionstomographie (PET)

Die FDG (2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose) PET-Untersuchung hat keinen Stellenwert in der Initialdiagnostik der CLL, spielt aber bei Verdacht auf Richter-Transformation eine wichtige Rolle (siehe [Kapitel 7](#)).

### 3.2.3

## Keimbahndiagnostik bei familiär gehäufter CLL

Für Verwandte ersten Grades von CLL-Patient\*innen ist das Risiko, ebenfalls an einer CLL zu erkranken, ca. 8,5fach erhöht [20]. Daher ist eine gezielte Familienanamnese bei CLL-Patient\*innen sinnvoll. Das Risiko, an einer CLL zu erkranken, wird über die bekannten 40 Loci determiniert. Obwohl auf Grundlage dieser Loci Polygen-Risikoscores entwickelt wurden [21], bleibt deren praktische Bedeutung bei Odds Ratios zwischen 2,5 und 3 in Kombination mit einer geringen Populationsinzidenz der Erkrankung gering. Sollte sich im Rahmen der Familienanamnese der Verdacht auf eine familiäre Häufung geben, ist die Vorstellung in einer humangenetischen Sprechstunde zu diskutieren.

### 3.3 Stadieneinteilung der CLL

3.5	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	<b>modifiziert 2024</b>
<b>EK</b>	Nach Diagnosesicherung einer CLL <i>soll</i> eine klinische Stadieneinteilung nach Binet erfolgen.	
	Starker Konsens	

3.6	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>neu 2024</b>
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Die Zytogenetische Diagnostik (FISH zur Bestimmung der del(17p)) und Molekulargenetische Diagnostik (IGHV-Status, TP53-Mutationsstatus) <i>kann</i> bei Erstdiagnose erfolgen.	
Level of Evidence (GRADE) ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊕	<p>[22]</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Overall survival (IGHV Status; FISH zur Bestimmung der del(17p))  ⊕⊕⊕⊕: Progression-free survival (IGHV Status; FISH zur Bestimmung der del(17p))</p>	
	Starker Konsens	

3.7	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>modifiziert 2024</b>
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Eine individuelle Prognoseabschätzung <i>kann</i> anhand von Prognosescores durchgeführt werden, sofern der*die Patient*in eine bessere Abschätzung der Zeit bis zur ersten Therapielinie wünscht.	
Level of Evidence (Oxford 2009) <b>1a</b>	[23]	
	Starker Konsens	

#### 3.3.1 Indikationsstellung

Das klinische Stadium beschreibt die Ausbreitung der CLL in Leber, Milz und den Lymphknoten-Regionen sowie im Knochenmark (angezeigt durch das Vorliegen einer Anämie oder Thrombozytopenie). Massgebend zur Bewertung der Organvergrößerung im Rahmen des Stagings ist der Tastbefund. Für Lymphknoten gilt ein Grenzwert von 1 cm.

Da das klinische Stadium zusammen mit dem Vorliegen von Symptomen über die Einleitung einer Therapie entscheidet, soll es bei jeder Vorstellung des\*r Patient\*in bestimmt werden.

### 3.3.2

### Klinische Stadieneinteilung nach Binet

Die in Europa gebräuchliche Stadieneinteilung nach Binet beschreibt drei Patientengruppen mit unterschiedlicher Prognose (siehe Tabelle 3) [24]. Obwohl Patient\*innen in früheren Stadien weiterhin eine bessere Prognose als solche in fortgeschrittenen Stadien aufweisen, haben moderne Therapieoptionen die Überlebenschancen von CLL-Patient\*innen jedoch seit der Erstbeschreibung der Einteilung stark verbessert. Die initial publizierten medianen Überlebenszeiten sind daher nicht mehr relevant.

**Tabelle 6: Klinische Stadieneinteilung der CLL nach Binet (1981)**

Stadium	Anzahl der betroffenen Lymphknotenregionen (in der klinischen Untersuchung tastbar vergrößert)*	Hämoglobin [g/dl]	Thrombozyten [G/l]
A	< 3	≥ 10,0	≥ 100,0
B	≥ 3	≥ 10,0	≥ 100,0
C	irrelevant	< 10,0	< 100,0

\*definierte Lymphknotenregionen sind hier zervikale Lymphknoten (hierunter werden occipitale/nuchale, submandibuläre, zervikale, supraklavikuläre, infraklavikuläre, präauriculäre, retroauriculäre und/oder oropharyngeale Lymphknoten als eine Region betrachtet) Lymphknoten, axilläre Lymphknoten, inguinale Lymphknoten, sowie Leber und Milz.

### 3.3.3

### IGHV und TP53-Diagnostik

IGHV und FISH können bei Patient\*innen mit neu diagnostizierter oder zuvor unbehandelter CLL ohne Behandlungsindikation dazu beitragen, die Zeit bis Therapiebedürftigkeit abzuschätzen. Diese Zeit bis zur ersten Therapie ist bei Patient\*innen mit unmutiertem IGHV und einem Defekt in TP53 kürzer. Ein besseres Verständnis des Risikos einer Krankheitsprogression zum Zeitpunkt der CLL-Diagnose kann dazu beitragen, die Patient\*innen angemessen zu beraten und das geeignete Nachsorgeintervall festzulegen (kürzere Intervalle für Hochrisikopatient\*innen) [22]. Prognosescores, wie der CLL-IPI, integrieren neben den genetischen Risikofaktoren weitere Parameter und gewichten diese, um zu einer weiteren Verbesserung der Abschätzung der Zeit bis zur Notwendigkeit einer Erstlinientherapie zu kommen [23].

### 3.3.4

### Prognosescores

Bedingt durch die biologisch-molekulare Heterogenität der CLL werden innerhalb einzelner klinischer Stadien nach Binet deutlich unterschiedliche klinische Verläufe beobachtet. Eine Vielzahl von Prognosefaktoren wurde bislang identifiziert, welche CLL-Patient\*innen mit prognostisch günstigem und ungünstigem Krankheitsverlauf differenzieren [25]. Unabhängige prognostische Variablen wurden zu Prognosescores zusammengefasst und gewichtet, um das Gesamtüberleben und die Zeit bis zur ersten Systemtherapie besser abschätzen zu können [23], [26], [27], [28], [29], [30], [31]. Die Etablierung des CLL-IPI erfolgte anhand eines großen, mit Chemoimmuntherapie behandelten Patientenkollektivs und ist an ähnlich behandelten Patientenkollektiven extern validiert worden. Hierbei werden die Punktwerte von 5

Prognosefaktoren addiert und anhand der Summe die Zugehörigkeit zu einer der 4 prognostischen Gruppen bestimmt (Internationaler Prognostischer Index, CLL-IPI, Tabelle 2).

Mittels CLL-IPI kann die Zeit von Diagnosestellung bis zur ersten Therapie abgeschätzt werden. Insbesondere können Patient\*innen mit einer sehr niedrigen Wahrscheinlichkeit für eine erste Therapie innerhalb der ersten 5 Jahre identifiziert werden [23], [26], [27], [28], [29], [30], [31]. Da eine Reihe von Studien positive Aspekte der Kommunikation der Krankheitsprognose mit Patient\*innen herausgearbeitet haben [32], [33], [34], darunter eine verbesserte Patientenzufriedenheit, reduzierte Angst und Depression und verbesserte Lebensqualität, kann die Bestimmung des CLL-IPI und die Durchführung der dazu notwendigen Laboruntersuchungen nach ausführlicher Diskussion mit dem\*er Patient\*in daher bereits bei Erstdiagnose angeboten werden. In Abhängigkeit von den Ergebnissen der Bestimmung kann das Kontrollintervall nicht behandelter Patient\*innen angepasst werden. Näheres zum CLL-IPI findet sich im [Kapitel 3.5.6.5](#).

Eine alternative und einfach zu bestimmende Methode zur Abschätzung der Zeit bis zur Erstlinientherapie besteht in der Ermittlung der Lymphozytenverdoppelungszeit [35].

**Tabelle 7: Internationaler CLL-Prognoseindex (Variablen)**

Unabhängiger Risikofaktor	Ausprägung	Punktwert
TP53-Status	Deletiert oder mutiert	4
IGHV-Mutationsstatus	unmutiert	2
Serum-β2-Mikroglobulin	> 3,5 mg/L	2
Klinisches Stadium	Rai I-IV oder Binet B-C	1
Alter	>65 Jahre	1

**Tabelle 8: Internationaler CLL-Prognoseindex (Risikogruppen)**

Risiko	Summe der Punktwerte
Niedrig	0-1
Mittel	2-3
Hoch	4-6
Sehr hoch	7-10

### 3.4 Verlaufsdiagnostik bei nicht-behandlungsbedürftiger CLL

3.8	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
<b>EK</b>	Bei nicht behandlungsbedürftiger CLL bei Erstdiagnose <b>sollten</b> in Abhängigkeit von Klinik und Progression der Erkrankung Verlaufskontrollen im ersten Jahr alle 3 Monate und in den folgenden Jahren in 3-bis 12-monatigen Abständen erfolgen.	
	Starker Konsens	

3.9	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
<b>EK</b>	Folgende Untersuchungen <b>sollten</b> bei Patient*innen mit nicht-behandlungsbedürftiger CLL durchgeführt werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamnese</li> <li>• Körperliche Untersuchung mit vollständiger Erhebung des peripheren Lymphknotenstatus und Leber- und Milzgrößenabschätzung</li> <li>• Maschinelles Blutbild (mindestens Hämoglobin, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl)</li> <li>• Differentialblutbild (maschinell oder mikroskopisch)</li> <li>• Bestimmung des aktuellen klinischen Stadiums nach Binet</li> </ul>	
	Starker Konsens	

3.10	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
<b>EK</b>	Folgende zusätzliche Untersuchungen <b>können</b> bei Patient*innen mit nicht-behandlungsbedürftiger CLL durchgeführt werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinische Chemie</li> <li>• Retikulozyten</li> <li>• Haptoglobin</li> <li>• Sonographie</li> <li>• Röntgen-Thorax</li> <li>• CT/MRT</li> </ul>	
	Starker Konsens	

#### 3.4.1 Indikationsstellung

Nach Diagnosestellung einer CLL ist in vielen Fällen zunächst keine Behandlung notwendig, sondern es erfolgt ein abwartendes Vorgehen (sogenanntes „watch & wait“). Die Patient\*innen sollten in Abhängigkeit vom individuellen Patientenprofil und der Krankheitsdynamik im ersten Jahr in 3-monatigen Abständen und dann in 3- bis

12-monatigen Intervallen zur Verlaufsbeurteilung wiedereinbestellt werden (siehe [Kapitel 10](#)).

Falls sich aus den hier genannten Untersuchungen Hinweise auf eine klinische Progression mit Therapiebedürftigkeit ergeben, sind weitere Untersuchungen entsprechend [Kapitel 3.5](#) bzw. bei Verdacht auf Richter-Transformation [Kapitel 7](#) zu ergänzen.

## 3.4.2 Klinische Parameter

### 3.4.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Bei jeder Wiedervorstellung des\*r Patient\*in ist eine Anamnese bezüglich des Vorliegens von B-Symptomen und anderen CLL-assoziierten Komplikationen (Infektneigung, Abgeschlagenheit bei körperlicher Arbeit, Anämie- und Thrombozytopeniesymptome) sinnvoll. Eine klinische Untersuchung aller peripheren Lymphknotenstationen (siehe [Kapitel 3.1.1](#)) und eine Leber- und Milzgrößenabschätzung erfolgt in regelmäßigen Abständen alle 3 bis 12 Monaten.

### 3.4.2.2 Stadieneinteilung

Bei jeder Verlaufsuntersuchung wird das klinische Stadium überprüft (siehe [Kapitel 3.2](#)). Der Übergang in das Stadium B mit Krankheitsaktivität oder in das Stadium C zeigt Therapiebedürftigkeit an.

## 3.4.3 Labordiagnostik

Bei den Verlaufsuntersuchungen erfolgt eine Laborkontrolle mit Bestimmung eines Blutbildes (mindestens Leukozyten, Hämoglobin, Thrombozyten) und Differenzierung der Leukozyten.

Einen besonderen Stellenwert in der Bewertung der Krankheitsdynamik hat die Lymphozytenverdoppelungszeit (LDT) [\[36\]](#). Für deren Abschätzung werden mindestens an drei verschiedenen Zeitpunkten erhobene Lymphozyten-Absolutwerte aus dem peripheren Blut herangezogen, die in einem Zeitraum von mindestens 3 Monaten erhoben worden sind [\[10\]](#).

Bei Verlaufsuntersuchungen ohne Hinweis auf eine Krankheitsprogression kann zur Vorbeugung von Komplikationen eine Untersuchung auf Kreatinin, Gamma-Glutamyltransferase/GGT, Bilirubin (Kompression Harnwege/Gallenwege durch Lymphadenopathie), Harnsäure (Gichtanfall), LDH (Richter-Transformation) erfolgen. Darüber hinaus sollte auf die Bestimmung weiterer Laborparameter verzichtet werden.

Bei klinischem Verdacht können Untersuchungen analog zu [Kapitel 3.2.1](#) ergänzt werden.

## 3.4.4 Bildgebung

Bei Verlaufsuntersuchungen einer nicht behandlungsbedürftigen CLL ohne wesentliche Krankheitsprogression ist eine apparative Diagnostik im Regelfall nicht notwendig.

Bei Verdacht auf eine in der klinischen Untersuchung nicht ausreichend erfassten Krankheitsprogression bzw. einem Rezidiv, bei klinisch unklaren Symptomen oder

Laborwertveränderungen können bildgebende Verfahren (Sonographie, Röntgen-Thorax oder CT/MRT) zur Ursachendiagnostik zum Einsatz kommen.

## 3.5 Diagnostik vor Therapieeinleitung

### 3.5.1 Indikationsstellung

3.11	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
<b>EK</b>	<p>Folgende Untersuchungsverfahren <b>sollen</b> zeitnah vor Einleitung einer neuen Therapielinie zur Anwendung kommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamnese</li> <li>• Körperliche Untersuchung mit vollständiger Erhebung des peripheren Lymphknotenstatus und Leber- und Milzgrößenabschätzung</li> <li>• Abdomensonographie</li> <li>• Bestimmung des ECOG Scores oder Karnofsky-Index</li> <li>• Bestimmung der Komorbidität</li> <li>• Maschinelles Blutbild</li> <li>• Mikroskopisches Differentialblutbild</li> <li>• Klinische Chemie</li> <li>• <math>\beta</math>-HCG aus Blut/Urin bei Frauen im gebärfähigen Alter</li> <li>• Virusserologie (HBV, HCV, HEV, HIV)</li> <li>• Bestimmung des aktuellen klinischen Stadiums</li> <li>• Vor geplanter Therapie mit Idelalisib: CMV IgG und IgM, dann auch regelmässige Kontrollen unter Therapie mit CMV-PCR indiziert</li> </ul>	
	Starker Konsens	
3.12	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
<b>A</b>	<p>Folgende Untersuchungsverfahren <b>sollen</b> vor Einleitung einer neuen Therapielinie zur Anwendung kommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestimmung des <i>TP53</i>-Deletions- und Mutationsstatus (FISH hinsichtlich del(17)(p13) und <i>TP53</i>-Mutationsanalyse)</li> <li>• Erhebung des IGHV-Mutationsstatus (sofern noch nicht bekannt)</li> </ul>	
Level of Evidence (GRADE) ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖ keine Daten keine Daten	<p>[22]</p> <p>⊕⊕⊖⊖: Overall survival (IGHV Status; FISH zur Bestimmung der del(17p))  ⊕⊕⊕⊖: Progression-free survival (IGHV Status; FISH zur Bestimmung der del(17p))  keine Daten: Quality of life  keine Daten: Safety</p>	
	Starker Konsens	

3.13	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2024
<b>EK</b>	<p>Folgende Untersuchungsverfahren <b>sollten</b> bei klinischer Progression oder Rezidiv mit gestellter Therapieindikation sowie vor jedem Therapiebeginn oder einer Therapieänderung zur Anwendung kommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chromosomenbandenanalyse</li> <li>• Bestimmung von β2-Mikroglobulin</li> </ul>	
	Starker Konsens	
3.14	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
<b>EK</b>	<p>Folgende Untersuchungsverfahren <b>können</b> bei klinischem Hinweis auf einen therapiebedürftigen Progress bzw. ein Rezidiv zur Anwendung kommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erweiterte FISH-Untersuchung (del(11q), del(13)(q14), +12, del(6)(q21~q23))</li> <li>• Erweiterte Mutationsdiagnostik für SF3B1, NOTCH1, ATM, BIRC3</li> <li>• B-Zell Rezeptor subset #2</li> <li>• Basisuntersuchung oder Materialasservierung für spätere Diagnostik einer minimalen Resterkankung (MRD)</li> <li>• Bildgebung mittels Röntgen-Thorax oder CT/MRT</li> <li>• Berechnung des CLL-IPI Scores</li> </ul>	
	Starker Konsens	

Ergibt sich aus der Verlaufsbeobachtung die Indikation zur Erstlinien- oder Rezidivtherapie, soll eine umfassende Diagnostik erfolgen. Zum Zeitpunkt des tatsächlichen Therapiebeginns ist darauf zu achten, dass die erforderlichen Untersuchungen und deren Ergebnisse nicht älter als vier Wochen sind. Für die Bestimmung des TP53-Deletions- und Mutationsstatus liegt der maximale Abstand zum Therapiebeginn bei 12 Wochen.

Die systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse von Parikh et al. [22], untersucht die Durchführung von IGHV-Status- und TP53-Mutations-Tests (mittels FISH Diagnostik) in 31 eingeschlossene Studien bei neu diagnostizierten CLL-Patient\*innen, um wichtige prognostische Informationen zu liefern. Diese Tests sind entscheidend für die Risikostratifizierung und Therapieplanung. Der IGHV-Status (mutiert) und ohne Mutation del17p wurde signifikant mit einem besseren Gesamtüberleben (HR: 2.43, 95% CI: 1.97 - 2.99; p < .0001) und progressionsfreien Überleben (HR: 3.22, 95% CI: 2.80 - 3.72; p < .0001) verbunden. Patient\*innen mit unmutiertem IGHV und/oder TP53-Mutationen haben in der Regel eine schlechtere Prognose, was eine intensivere Überwachung und möglicherweise aggressivere Therapien erfordert. Zudem belegen weitere wissenschaftliche Arbeiten auch ein kürzeres Therapieansprechen unter konventionellen Immunchemotherapien wie auch zielgerichteten Behandlungskonzepten (siehe hierzu [Kapitel 3.5.6.3](#), [Kapitel 3.5.6.4](#)).

## 3.5.2 Klinische Parameter

### 3.5.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Im Rahmen der umfassenden Anamneseerhebung sind neu hinzugetretene konstitutionelle Symptome (sogenannte B-Symptom sowie körperliche Abgeschlagenheit bei Alltagsverrichtungen) sowie Art und Häufigkeit von Infekten zu erheben. Die Auswahl der Therapie erfordert die Erhebung der Komorbidität des\*r Patient\*in (siehe [Kapitel 3.5.4](#)).

Die körperliche Untersuchung ist wie unter [Kapitel 3.1.1](#) beschrieben zu aktualisieren.

### 3.5.2.2 Stadieneinteilung

Es soll eine Bestimmung des aktuellen klinischen Stadiums nach Binet erfolgen.

### 3.5.2.3 ECOG Performance Score

Der Allgemeinzustand des\*r Patient\*in soll mit Hilfe des ECOG-Scores objektiviert werden (Tabelle 4) [37].

**Tabelle 9: Allgemeinzustandsabschätzung der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)**

Kategorie	Beschreibung
0	Vollständig aktiv. Fähig, alle Tätigkeiten wie vor Erkrankungsbeginn ohne Einschränkungen auszuüben.
1	Bei anstrengenden körperlichen Tätigkeiten eingeschränkt. Nicht-hospitalisiert und fähig leichte oder sitzende Arbeiten zu verrichten (z.B. leichte Hausarbeiten, Büroarbeiten).
2	Nicht-hospitalisiert und zur vollständigen Selbstversorgung fähig, jedoch unfähig, jegliche Arbeiten zu verrichten. Mehr als 50 % der Wachzeit aktiv.
3	Nur eingeschränkt zur Selbstversorgung in der Lage. Mehr als 50 % der Wachzeit sitzend oder liegend.
4	Vollständig eingeschränkt. Unfähig zur Selbstversorgung. Vollständig an Stuhl oder Bett gebunden.
5	Tod

### 3.5.2.4 Komorbidität

Neben der Leber- und Nierenfunktion müssen bei einer Therapieentscheidung eventuelle Komorbiditäten und die Medikation des\*r Patient\*in aufgrund möglicher Neben- und Wechselwirkungen berücksichtigt werden. So ist insbesondere die Einnahme von starken CYP3A4-Inhibitoren für die Therapiewahl von Kinase- und Bcl-2-Inhibitoren zu erfassen, da hier Interaktionen beschrieben sind.

### 3.5.2.5 Labordiagnostik

#### 3.5.2.5.1 Blutbilduntersuchung

Die Durchführung einer Blutbildbestimmung und eines mikroskopischen Differentialblutbildes als Ausgangsbefund ist obligat. Das Differentialblutbild kann außerdem Hinweise auf eine etwaige Transformation der CLL in eine höhermaligne Erkrankung liefern (z. B. bei Vorliegen eines erhöhten Anteils an Prolymphozyten). Die Retikulozyten sind maschinell oder mikroskopisch zur Bestimmung der Knochenmarksreserve zu bestimmen.

#### 3.5.2.5.2 Immunphänotypisierung

Eine erneute durchflusszytometrische Immunphänotypisierung des peripheren Blutes kann in Zweifelsfällen den genauen Anteil von CLL-Zellen bestimmen.

#### 3.5.2.5.3 Klinische Chemie, Schwangerschaftstest

Vor Therapieeinleitung soll die Organfunktion der Patient\*innen und Komplikationen der Erkrankung erfasst werden. Dies erfolgt mittels Bestimmung von Kreatinin, Gamma-Glutamyltransferase (gGT), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Bilirubin, Harnsäure, Haptoglobin und Laktatdehydrogenase (LDH).

Bei häufigen Infekten ist die Bestimmung der Immunglobuline sinnvoll, um bei Immunglobulinmangel ggf. substituieren zu können.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter soll die serologische Bestimmung des humanen Beta-Choriongonadotropins ( $\beta$ -HCG) vor Therapiebeginn zum Ausschluss des Vorliegens einer Schwangerschaft durchgeführt werden.

#### 3.5.2.5.4 Prognostisch relevante Serummarker

Erhöhte Serumwerte von Beta-2-Mikroglobulin und Thymidinkinase sind mit einer ungünstigen Langzeitprognose der CLL vergesellschaftet und können zur Abschätzung der Prognose herangezogen werden [25], [23].

#### 3.5.2.5.5 Virusserologie und direkter Antigennachweis

Vor Einleitung einer Therapie sollen überdies aktive und latente Infektionen mit HIV und chronischen viralen Hepatitiden (HBV, HCV) untersucht werden.

Bei jedem\*r Patient\*in soll vor Einleitung einer Therapie ein HIV-Test, eine Testung von HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc, sowie anti-HCV durchgeführt werden. Bei Anti-HBc positiven Patient\*innen soll die HBV-DNA bestimmt werden, um den Aktivitätsgrad der Hepatitis zu bestimmen. Für Patient\*innen, welche HBs-Ag- oder HBV-DNA positiv oder Anti-HBc positiv/HBs-Ag negativ sind, ist unter immunsuppressiver CLL-Therapie, insbesondere unter Verwendung eines CD20-Antikörpers (Rituximab, Obinutuzumab) für bis zu 12 Monate nach Beendigung der immunsuppressiven Therapie die Behandlung mit einem Nukleos(t)idanalagon erforderlich. Des Weiteren sollten bei diesen Patient\*innen unter immunsuppressiver CLL-Therapie engmaschige Verlaufskontrollen (z. B. in ein- bis zweimonatlichen Abständen) der HBV-DNA und Leberwerte erfolgen, um eine Reaktivierung frühzeitig festzustellen.

Bei HIV-/HCV-Positivität ist das weitere diagnostische und therapeutische Management an einem spezialisierten Zentrum in interdisziplinärer Zusammenarbeit

mit Infektio- und/oder Gastroenterolog\*innen anzustreben. Auch die Bestimmung der Immunität gegen Varizella-Viren (VZV) ist serologisch sinnvoll [38], da es unter der immunsuppressiven Wirkung der Behandlung zu Reaktivierung der Infektion kommen kann.

Vor Therapieeinleitung mit Medikamenten, welche mit einem erhöhten Risiko einer CMV-Reaktivierung verbunden sind (Idelalisib), soll der CMV-Status (CMV-IgM, CMV-IgG) erhoben werden. Während und unmittelbar nach der Therapie sowie bei klinischen Symptomen einer CMV-Reaktivierung/-Infektion soll ein weitergeführtes engmaschiges Monitoring der CMV-Virusreplikation (mittels quantitativer PCR) und gegebenenfalls Einleitung einer antiviralen Therapie erfolgen [11], [39].

### 3.5.3

#### Organfunktionsdiagnostik

Für eine Therapieentscheidung und zur Vermeidung von Toxizitäten muss die Funktionsfähigkeit von Leber und Niere, welche für die Verstoffwechselung und Elimination verabreichter Medikamente wesentlich sind, berücksichtigt werden.

Als Surrogat-Parameter für die Nierenfunktion soll das Serum-Kreatinin im peripheren Blut bestimmt werden, woraus eine Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) mithilfe der Kreatinin-Clearance, vorzugsweise mit der Formel nach Cockrauf-Gault, erfolgen kann [40]. Bei älteren Patient\*innen oder nur geringer Muskelmasse kann gegebenenfalls auch eine direkte Messung mittels 24-Stunden-Sammelurin notwendig sein.

Die Leberfunktion soll mittels Untersuchung der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Gamma-Glutamyltransferase (g-GT) und Gesamtbilirubin im Serum/Plasma überprüft werden. Für die meisten, bei der CLL gebräuchlichen Substanzen besteht bei Abweichungen dieser Parameter bis zum zweifachen der oberen Norm keine Anwendungsbeschränkung.

Vor Einleitung einer Therapie mit Brutontyrosinkinaseinhibitoren ist die Durchführung eines Ruhe-EKGs zum Ausschluss vorbestehenden Vorhofflimmerns obligat.

Bei klinischen Symptomen oder bei vorangegangenen oder geplanten anthrazyklinhaltigen Therapien ist eine Evaluation der kardialen Funktion mittels Ruhe-EKG und transthorakaler Echokardiografie erforderlich. Ein Lungenfunktionstest kann bei entsprechender Anamnese zur Objektivierung der Organfunktion durchgeführt werden, insbesondere in Hinblick auf das Risiko bei Pneumonien.

### 3.5.4

#### Bildgebung

Bildgebende Untersuchungen vor und nach einer Therapie der CLL können die Beurteilung der Ausbreitung der Erkrankung und des späteren Therapieansprechens im Vergleich zur alleinigen klinischen Untersuchung erleichtern.

##### 3.5.4.1

#### Sonographie

Die Sonographie stellt eine einfach verfügbare und strahlenfreie Methode zur Bestimmung von Anzahl und Größe vergrößerter Lymphknoten und zur Ausmessung von Leber- und Milz dar. Sie soll vor jeder neuen Therapielinie durchgeführt werden.

### 3.5.4.2

#### Konventionelle Radiographie und Schnittbildgebung

Bei Verdacht auf klinisch relevante CLL-Manifestationen, die aufgrund ihrer Lokalisation oder der Konstitution des\*r Patient\*in der klinischen Untersuchung nicht zugänglich sind (z. B. eine mediastinale oder abdominelle Lymphadenopathie), kann eine ergänzende bildgebende Diagnostik mittels Röntgen-Thorax oder einer computer- oder magnetresonanztomographischen Bildgebung erfolgen.

### 3.5.4.3

#### Positronenemissionstomographie (PET)

Die FDG PET-Untersuchung ist zur Therapieeinleitung nicht erforderlich, spielt aber bei Verdacht auf Richter-Transformation eine wichtige Rolle (siehe [Kapitel 7](#) [41], [42]).

### 3.5.5

#### Zytologie des Knochenmarks sowie Histopathologie von Knochenmark und Lymphatischem Gewebe

Eine histopathologische und zytologische Untersuchung des Knochenmarks ist in der Regel nicht indiziert und der Abklärung unplausibler Zytopenien unter dem Verdacht auf Zweitneoplasien vorbehalten. Bei Verdacht auf eine Richter-Transformation ist eine gezielte histopathologische Diagnosesicherung anzustreben, wobei eine Gewebeentnahme aus dem Bereich der am höchsten FDG-Avidität erfolgt.

### 3.5.6

#### Prognostische und prädiktive Untersuchungen – Zytogenetik

##### 3.5.6.1

#### Chromosomenbandenanalyse (Karyotypisierung)

Die Chromosomenbandenanalyse von CLL-Zellen des peripheren Blutes ist kein Standardverfahren bei der Therapieeinleitung, kann aber zur Prognoseeinschätzung beitragen.

Es konnte gezeigt werden, dass das Vorliegen von Translokationen und insbesondere von mehrfachen Aberrationen im Sinne eines komplexen Karyotyps per se mit einer ungünstigen Prognose der CLL vergesellschaftet ist [43], [44], [45].

Bei mindestens drei chromosomalen Aberrationen wird der Karyotyp als komplex eingestuft, ab 5 Aberrationen als hochkomplex. Für den hochkomplexen Karyotyp ist ein kürzeres Gesamtüberleben sowie ein kürzeres progressionfreies Überleben nach Chemotherapie belegt [46], [47], [48], [49]. Eingeschränkt trifft das auch auf den komplexen Karyotyp zu ( $\geq 3$  Aberrationen). Für zeitlich begrenzte oder dauerhafte Therapie mit BTK-Inhibitoren und Bcl-2-Inhibitoren [50] ist die Datenlage für eine abschließende Beurteilung noch unzureichend [48], [49], [51], [52].

##### 3.5.6.2

#### DNA-Mikroarrayanalyse

Die Bestimmung der Komplexität kann grundsätzlich auch mittels DNA-Mikroarrayanalyse erfolgen, jedoch werden balancierte Chromosomenveränderungen nicht erfasst. Da balancierte Chromosomenveränderungen (Inversion, Translokation) mittels Bänderungsanalyse sicherer erkannt werden und eine größere Anzahl publizierter Arbeiten unter Verwendung dieser Methode vorliegt, besteht keine Indikation zur Durchführung der DNA-Mikroarrayanalyse in der Routinediagnostik der CLL [53].

### 3.5.6.3

#### Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)

Mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridierung (FISH) soll bei jedem\*r Patient\*in vor Therapieeinleitung das Vorliegen einer Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17 (del(17p)) untersucht werden. Die FISH Untersuchung kann an peripherem Blut oder Knochenmarkaspirat durchgeführt werden.

Del(17p) ist ein prognostischer Faktor unter zeitlich begrenzter Therapie und mit einer kürzeren therapiefreien Zeit, kürzerem progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben assoziiert [54], [10], [55], [56], [57].

Eine Wiederholung vor jeder neuen Therapielinie ist notwendig, da Patient\*innen im Krankheitsverlauf durch klonale Evolution eine del(17p) erwerben können.

Auch die Deletion des langen Arms von Chromosom 11 (del(11q)) ist ein negativer prognostischer Faktor. Die Datengrundlage stammt allerdings aus der Behandlung mit Chemotherapie, während Untersuchungen mit BTK-Inhibitoren und Bcl-2-Inhibitoren keinen gesicherten prognostischen Effekt gezeigt haben [58], [59].

In ähnlicher Weise ist die prognostische Bedeutung von der Deletionen in 13q und 6q sowie der Trisomie 12 für Patient\*innen nach Chemo- und Immunchemotherapie belegt. Nach moderner BTK-Inhibitoren und Bcl-2-Inhibitoren basierter Therapie ließ sich dieser Effekt jedoch nicht demonstrieren, so dass anhand dieser Parameter aktuell keine gesicherten prognostischen Aussagen gemacht werden können [60].

### 3.5.6.4

#### Molekulargenetik

##### 3.5.6.4.1

##### Gezielte Mutationsanalysen

Bei über 90% der CLL-Patient\*innen liegen eine oder mehrere Treibermutationen vor, die allerdings für die Erkrankung nicht pathognomonisch sind [61].

Die Diagnostik umfasst neben einzelnen Genregionen oder Fusionstranskripten, welche mittels spezifischer Primer selektiert und anschließend unter Verwendung einer Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und Kettenabbruchmethode nach Sanger amplifiziert und ausgelesen werden, auch die parallelisierte Untersuchung vieler Gene mittels next generation sequencing (NGS) [62].

Zu den mutierten Genen mit der höchsten Inzidenz gehören bei der CLL SF3B1, NOTCH1, ATM und TP53, wobei ein prognostischer Wert unabhängig von anderen genetischen Risikofaktoren (IGHV-Mutationsstatus, chromosomal Aberrationen) nur für TP53 gesichert wurde [63], [56], [64], [60], [65]. Der prognostische Wert weiterer Gene (ATM, SF3B1, NOTCH1, BIRC3, RPS15, NFKBIE, EGR2) ist für Patient\*innen, die mit modernen BTK-Inhibitoren und Bcl-2-Inhibitoren basierten Therapien behandelt werden, nicht übereinstimmend geklärt. Für Mutationen in diesen Genen wurde in einer oder mehreren Arbeiten eine prognostische Bedeutung mittels univariater Analyse gezeigt [56], [60], [65], [66]. Allerdings ist der prognostische Wert häufig nicht unabhängig belegt und auf die prognostische Wirkung des unmutierten IGHV-Mutationsstatus oder zytogenetische Veränderungen zurückzuführen [67]. Zudem ist die Inzidenz niedrig und der Risikoanstieg gegenüber Patient\*innen ohne das Risikomerkmal häufig gering.

Eine routinemäßige Mutationsdiagnostik ist aus diesem Grund auch weiterhin nur für TP53 empfohlen.

In einem Anteil von Patient\*innen mit Refraktärität auf die dauerhafte Behandlung mit BTK- und Bcl-2-Inhibitoren sind Resistenzmutationen in den Genen *BTK*, *PLCG2*, *Bcl-2* und weiteren Genen nachgewiesen worden [68]; [69]; [70]. Diese Mutationen verhindern die Bindung der Inhibitoren an das Zielprotein, machen das Zielprotein weniger empfindlich für den Inhibitor oder umgehen die Inhibition z.B. durch Aktivierung des Signalweges unterhalb des Zielproteins. Da bei zeitlich begrenzten Kombinationstherapien das Auftreten von Resistenzmutationen nicht beobachtet wurde, ist eine regelmäßige Untersuchung vor Einleitung neuer Behandlungslinien nicht erforderlich. Eine Untersuchung auf Resistenzmutationen bei Refraktärität auf eine dauerhafte Therapie ist in der Routineversorgung kann in Einzelfällen helfen, die Erfolgssichten z.B. bei einer Umstellung von einem kovalenten auf einen non-kovalenten BTK-Inhibitor abzuschätzen. Hierbei muss allerdings beachtet werden, dass für diese Fragestellung bisher nur sehr wenige Patient\*innen untersucht wurden und dass das Zusammenspiel von resistenzvermittelnden Mutationen in verschiedenen Proteinen eines Signaltransduktionsweges, die Bedeutung der Klongröße und die klinische Signifikanz aktuell noch Gegenstand intensiver klinischer Forschung sind.

#### 3.5.6.4.2

#### Mutationen der variablen Region der Immunglobulinschwerketten

Auch der genetische Mutationsstatus der variablen Regionen der Immunglobulinschwerketten (IGHV) hat prognostische, jedoch keine diagnostische Aussagekraft [71], [72], [59], [73], [74]. Bei Diagnosestellung weisen etwa 50% der Patient\*innen einen mutierten IGHV-Status auf, haben also im Vergleich zur Keimbahn in mindestens 2% der IGHV-Sequenz somatische Mutationen, während Patient\*innen mit weniger Mutationen per definitionem einen unmutierten IGHV-Status haben. Da der IGHV-Mutationsstatus zu den stärksten prognostischen Faktoren gehört, soll die Bestimmung bei Therapieeinleitung erfolgen, sofern dies nicht schon bei Diagnosestellung erfolgt ist.

Sofern eine individuelle Prognoseabschätzung z. B. mittels eines Prognosescores erfolgen soll, kann die Erhebung des somatischen IGHV- und *TP53*-Aberrations- und Mutationsstatus gemäß aktueller Empfehlungen der European Research Initiative on CLL (ERIC) durchgeführt werden (siehe [Kapitel 3.3.3](#)). Der IGHV-Mutationsstatus ist als stabiler Parameter im Krankheitsverlauf der CLL zu bewerten. Eine einmalige Analyse zur Kategorisierung IGHV-mutiert bzw. -unmutiert ist daher ausreichend.

#### 3.5.6.4.3

#### B-Zell Rezeptor Stereotypie

Trotz Nutzung unterschiedlicher VDJ-Rearrangements können B-Zell Rezeptoren eine homologe VH CDR3 Region aufweisen und somit stereotyp sein. Für ca. 30% der CLL-Patient\*innen kann ein solcher stereotyper BCR identifiziert und einem Subset zugewiesen werden. Dabei ist insbesondere subset #2, welches bei ca. 3% der Patient\*innen identifiziert wird, mit einem kürzeren PFS unter Chemoimmuntherapie assoziiert. Als Prognosefaktor für BTK-Inhibitoren und Bcl-2-Inhibitoren ist subset #2 noch nicht ausreichend untersucht [75], [76].

#### 3.5.6.5

#### Prognosescores

Prognosescores gewichten prognostische Parameter, um eine bessere Vorhersagekraft zu erreichen. Unter den Prognosescores ist der CLL-IPI am besten evaluiert. Im Vergleich zur Erstpublikation hat sich die Prognose für alle Gruppen von Patient\*innen durch die Einführung neuer, zielgerichteter Substanzen deutlich gebessert, so dass die Aussagen des Scores auf das Gesamtüberleben nur noch

eingeschränkt gelten [23]. Der Score ist für diese Therapie nur unzureichend extern geprüft worden, was bei Gesprächen mit den Patient\*innen unbedingt erwähnt werden muss.

Eine höhere Score zeigt eine schlechtere Prognose an.

### 3.5.6.6

#### MRD-Diagnostik

Neben allgemeinen klinischen, bildgebenden und hämatologischen Parametern kann das Therapieansprechen bei der CLL im submikroskopischen Bereich immunphänotypisch oder molekulargenetisch durch Messung der minimalen Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) mit mindestens 1000fach höherer Sensitivität bestimmt werden. Zum Einsatz kommen hierfür immunphänotypische und molekulargenetische Methoden.

Grundsätzlich handelt es sich bei der MRD-Diagnostik um eine Verlaufsuntersuchung während oder nach Therapie, deren Einzelheiten daher in [Kapitel 3.6](#) dargestellt werden.

## 3.6

### Verlaufsdiagnostik nach Behandlungsbeginn

3.15	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
<b>EK</b>	Während der Behandlung <b>sollen</b> in regelmäßigen Abständen Untersuchungen zur frühzeitigen Erkennung von Therapienebenwirkungen und zur Evaluation des Behandlungserfolges erfolgen. Frequenz und Art der Untersuchungen hängen vom individuellen Patientenrisiko und der gewählten Therapie ab.	
Starker Konsens		

3.16	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
<b>EK</b>	Nach Abschluss der Behandlung mit zeitlich begrenzten Therapien <b>soll</b> eine Überprüfung des Behandlungserfolges und der Toxizitätsüberwachung mit folgenden Untersuchungen erfolgen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamnese</li> <li>• Körperlicher Untersuchung mit vollständiger Erhebung des peripheren Lymphknotenstatus, Leber- und Milzvergrößerung</li> <li>• Abdomensonographie</li> <li>• Maschinelles Blutbild (mindestens Hämoglobin, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl)</li> <li>• Mikroskopisches Differentialblutbild</li> <li>• Klinische Chemie zur Erfassung von Nierenfunktion, Leberfunktion, Elektrolythaushalt, Immunglobulinstatus</li> <li>• Bestimmung des klinischen Stadiums</li> </ul>	
Starker Konsens		

3.17	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
<b>EK</b>	Nach Abschluss der Behandlung mit zeitlich begrenzten Therapien <b>kann</b> zur Überprüfung des Behandlungserfolges (Staging) ein CT oder MRT zur Anwendung kommen.	
	Starker Konsens	

3.18	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
<b>EK</b>	Nach Abschluss der Behandlung mit zeitlich begrenzten Therapien <b>kann</b> bei Erreichen einer mindestens partiellen Remission eine Untersuchung zum Nachweis einer minimalen Resterkrankung (MRD) angeboten werden.	
	Starker Konsens	

### 3.6.1 Indikationsstellung

Die Verlaufsdiagnostik nach Behandlungsbeginn zielt einerseits darauf ab Behandlungskomplikationen (z. B. Tumorlyse-Syndrom, Zytopenien und Organtoxizitäten) frühzeitig zu erkennen und andererseits das Therapieansprechen zu kontrollieren. Die Indikationsstellung, Häufigkeit und Umfang der durchzuführenden Untersuchungen richten sich daher nach der Art der Therapie und nach dem individuellen Patientenrisiko (modifiziert durch den erreichten Remissionsstatus, das Vorliegen individueller Risikofaktoren, Symptome oder Begleiterkrankungen, siehe auch Leitlinie [Kapitel 10](#)). Sie können individuell angepasst werden.

### 3.6.2 Labordiagnostik

#### 3.6.2.1 Blutbilduntersuchung

Während einer tumorspezifischen Behandlung der CLL sollen regelmäßig Blutbildkontrollen erfolgen, wobei sich die Untersuchungsintervalle nach dem individuellen Patientenrisiko und der gewählten Therapie richten. Im Allgemeinen sind ein- bis vierwöchige Abstände ausreichend.

Zur Remissionsbeurteilung nach erfolgter Therapie ist die Bestimmung eines Blutbildes (mindestens Leukozyten, Hämoglobin, Thrombozyten) und die Differenzierung der Leukozyten erforderlich.

Nach abgeschlossener Behandlung richten sich die Untersuchungsintervalle nach dem Ausgangsbefund nach letzter Therapiegabe und Therapieansprechen. Bei Erreichen einer hämatologischen Vollremission und vollständiger hämatopoietischer Rekonstitution sind 3- bis 6-monatige Untersuchungen ausreichend.

### 3.6.2.2

#### Klinische Chemie, Immun- und Virusserologie

Klinisch-chemische Verlaufsuntersuchungen sollen nach individueller Patientensituation und je nach gewählter Therapie zur Anwendung kommen. informative Analysen entsprechen den in der Initialdiagnostik (siehe [Kapitel 3.1](#)) genannten Parametern.

Für Verlaufsuntersuchungen der prognostischen Serummarker Thymidinkinase und Beta-2-Mikroglobulin besteht keine Indikation.

Bei Nachweis einer nicht ausgeheilten Hepatitis B sollten unter immunsuppressiver CLL-Therapie und für mindestens weitere 12 Monate nach Therapieende engmaschige Verlaufskontrollen (z. B. in ein- bis zweimonatlichen Abständen) der HBV-DNA und der Leberwerte erfolgen. Ebenso kann nach Verabreichung einer Therapie, welche mit einem erhöhten Risiko einer CMV-Reaktivierung (z. B. Idelalisib) einhergeht, ein weitergeführt engmaschiges Monitoring der CMV-Serologie bzw. -Replikation erforderlich sein.

### 3.6.3

#### MRD-Diagnostik

Wenn ein gutes Therapieansprechen (komplette oder partielle Remission) erzielt wurde, kann das Therapieansprechen bei der CLL im submikroskopischen Bereich immunphänotypisch oder molekulargenetisch mittels Quantifizierung der „minimal residual disease“ (MRD) bestimmt werden. Zum Einsatz kommen hierfür immunphänotypische und molekulargenetische Methoden.

Untersuchungen haben für verschiedene Patientengruppen belegt, dass die erzielte Remissionstiefe bzw. minimale Resterkrankung (MRD) nach zeitlich begrenzter Therapie einer der stärksten Prognosefaktoren für das progressionsfreie und Gesamtüberleben der Patient\*innen ist. Patient\*innen mit einem MRD-Niveau von <  $10^{-4}$  (0,01%, auch bekannt als undetectable MRD, uMRD), wiesen eine günstigere Prognose auf als Patient\*innen mit einem MRD-Niveau zwischen  $10^{-2}$  und  $10^{-4}$ , während die Prognose für Patient\*innen mit einem MRD-Niveau von mehr als  $10^{-2}$  am schlechtesten war [\[71\]](#), [\[78\]](#), [\[79\]](#), [\[80\]](#), [\[81\]](#), [\[82\]](#), [\[83\]](#), [\[84\]](#), [\[85\]](#), [\[86\]](#), [\[87\]](#), [\[88\]](#), [\[89\]](#), [\[90\]](#), [\[91\]](#), [\[92\]](#), [\[93\]](#), [\[94\]](#). Untersuchungen, die eine weitere Verbesserung der Aussagekraft von MRD mit einer Sensitivität  $10^{-5}$  (im Vergleich zum bisherigen Standard  $10^{-4}$ ) annehmen lassen [\[95\]](#), [\[96\]](#), bedürfen aktuell weiterer Bestätigungen. Die Befundung soll weiterhin auf dem von dem iwCLL etablierten Niveau von  $10^{-4}$  erfolgen [\[10\]](#).

Die prognostische Aussagekraft von MRD bleibt in multivariaten Analysen auch in Kenntnis prätherapeutischer Risikofaktoren erhalten und trägt zur Prognoseabschätzung von Patient\*innen bei, die eine komplett oder partielle klinische Remission erreicht haben [\[83\]](#). In multivariaten Analysen war MRD sowohl für das Gesamtüberleben als auch für das Progressionsfreie Überleben prognostisch, wie auch eine rezente Metaanalyse der DCLLSG belegt [\[97\]](#).

Mehrere Studien konnten den Wert von MRD bei der Therapiesteuerung bei der CLL belegen, für die klinische Routine liegt hier allerdings aktuell noch keine entsprechende Zulassung vor [\[98\]](#), [\[99\]](#), [\[100\]](#), [\[101\]](#), [\[102\]](#), [\[103\]](#).

Die MRD-Untersuchung kann Patient\*innen angeboten werden, um deren Prognose bezüglich des Progressionsfreien Überlebens weiter eingrenzen zu können, sofern die Patient\*innen dies wünschen. Patient\*innen mit mutiertemIGHV weisen eine

langsamere Wiederanstiegsgeschwindigkeit des MRD-Niveaus als Patient\*innen mit unmutiertem IGHV auf, so dass dieser Parameter bei der Abschätzung der progressionsfreien Zeit mitberücksichtigt werden sollte.

Zusammengefasst kann die MRD-Analyse nach zeitlich begrenzten Therapien in speziellen Situationen hilfreich sein, um ein frühzeitiges Rezidiv vorherzusagen, die Nachsorgeintensität anzupassen und rechtzeitig mögliche Behandlungsoptionen zu evaluieren (z. B. Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation mit konsekutiver Gabe von Donorlymphozyten). Die Methode ist noch kein Standardverfahren in der Routineversorgung.

Der Wert von MRD-Bestimmungen bei Patient\*innen unter zeitlich unbegrenzter Therapie ist aktuell nicht belegt [94]. In dieser Situation sollten keine MRD-Bestimmungen durchgeführt werden.

### 3.6.3.1

#### Durchflusszytometrie

Die durchflusszytometrische MRD-Bestimmung aus peripherem Blut bietet sich als gängiges Verfahren zur MRD-Bestimmung an.

Methodisch sollte sich das Verfahren an dem Harmonisierungsprozess der European Research Initiative on CLL (ERIC) orientieren, womit Sensitivitäten von mindestens 1:10.000 ( $10^4$ ) erreicht werden [104]. Idealerweise wurde der patientenspezifische Immunphänotyp vor Therapiebeginn bestimmt.

### 3.6.3.2

#### Molekulargenetik

Die molekulargenetische MRD-Diagnostik ist der Immunphänotypisierung bezüglich der erreichten Sensitivität mindestens gleichwertig, methodisch jedoch aufwendiger. Ihr Einsatz wird daher in der Regel auf klinische Studien beschränkt.

Sie erfolgt in der Regel mit allel-spezifischen Oligonukleotiden (ASO-PCR) für die Immunglobulin-Schwerkette (IGH) oder auf Basis des next generation sequencing [95], [96] rearrangierter Immunglobulin-Gene. Zur technischen Durchführung der ASO-PCR stehen allgemein akzeptierte Empfehlungen zur Verfügung [105], [106], während NGS basierte Verfahren aktuell weniger gut standardisiert sind. Das NGS-Verfahren besitzt allgemein eine höhere Sensitivität als die Immunphänotypisierung. Zur Verlaufsuntersuchung ist das Verfahren jedoch nur geeignet, wenn das patienten-spezifische IGH-Rearrangement vor Beginn der Therapie aus Blut oder Knochenmark bestimmt wurde.

### 3.6.4

#### Zytogenetik

Zytogenetische Techniken (Karyotypisierung/Chromosomenbandenanalyse, FISH) eignen sich wegen ihrer geringen Sensitivität nicht, um die Remissionstiefe bei CLL-Patient\*innen zu bestimmen.

### 3.6.5

#### Bildgebung

Während der Behandlung sollen in regelmäßigen Abständen (üblicherweise alle 3 Monate) Staging-Untersuchungen zur Beurteilung des Therapieerfolgs stattfinden. Abgesehen von den Zeitpunkten vor Therapieeinleitung und nach Beendigung der Therapie erfolgt dies mittels klinischer Untersuchung und gegebenenfalls Sonografie. Eine bildgebende Diagnostik mit CT oder MRT kann vor Therapiebeginn und nach Therapieende erfolgen und ist bei besonderen klinischen Fragestellungen notwendig,

beispielsweise zur Beurteilung des Ansprechens abdominaler oder mediastinaler Lymphknoten. Um eine bessere Vergleichbarkeit der Befunde zu gewährleisten, sollte die Untersuchungsmodalität (Sonographie, CT oder MRT) vor und nach Therapie nach Möglichkeit nicht gewechselt werden.

### 3.6.6 Histologie und Zytologie

Eine histopathologische Untersuchung des Knochenmarks oder von lymphatischem Gewebe ist in der Regel nicht indiziert.

## 3.7 Psychoonkologische Diagnostik

3.19	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
<b>EK</b>	Ein psychoonkologisches Screening <i>sollte</i> in angemessenen Abständen, wenn klinisch indiziert oder bei Veränderung des Erkrankungsstatus eines*einer Patient*in (z. B. Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung) wiederholt im Krankheitsverlauf durchgeführt werden (siehe auch die <a href="#">S3-Leitlinie Psychoonkologie</a> ).	
	Starker Konsens	

### 3.7.1 Grundlagen der Psychoonkologischen Diagnostik

Grundlage der psychoonkologischen Versorgung ist der neue internationale Qualitätsstandard der Onkologie, der die vollständige Integration des psychosozialen Bereiches in die Krebstherapie vorsieht [107]. Evidenzbasierte Leitlinien dienen der Umsetzung dieses neuen Standards in der psychoonkologischen Versorgung [108]. Die psychoonkologische Versorgungspraxis wird auf Basis leitliniengestützter psychoonkologischer Versorgungsprogramme erbracht, in denen die Maßnahmen der psychoonkologischen Diagnostik, Indikation, Intervention und Evaluation dargelegt sind. Die psychoonkologischen Versorgungsmaßnahmen der Diagnostik und Indikation bestehen aus einem strukturierten Prozess des Screenings psychosozialer Probleme und Bedürfnisse von Krebspatient\*innen sowie klinisch relevanter psychischer Belastungen und der Einleitung gestufter psychoonkologische Interventionen. Die Darlegung des psychoonkologischen Versorgungsprogramms erfolgt in Form eines in die biomedizinische Krebstherapie integrierten psychoonkologischen Behandlungspfades [109], [110]. Grundsätzlich richten sich die Empfehlungen zur psychoonkologischen Diagnostik nach der [S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten](#), erstellt unter Federführung der Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft [108].

### 3.7.2 Psychoonkologisches Screening

Das psychoonkologische Screening dient primär der vertieften Abklärung der psychosozialen Problem- und Bedürfnislage sowie der psychischen Belastungen von Krebspatient\*innen mit moderater bis hoher Belastung (RG II bzw. RG III). Hierzu werden Instrumente und Verfahren eingesetzt, deren Gütekriterien und Praktikabilität gesichert sind. Das psychoonkologische Screening erfolgt beispielsweise anhand des Distress Thermometers bestehend aus einer 1-Item-Skala und einer Checkliste,

welche körperliche, emotionale, soziale und spirituelle Probleme und Bedürfnisse erfasst [111], [112]). Besteht eine Problem- oder Bedürfnislage, so sind insbesondere vor Beginn einer Behandlung durch die/den behandelnde/n Ärzt\*in psychosoziale Versorgungsmaßnahmen durch speziell geschultes Fachpersonal anzubieten. Zur Erfassung klinisch relevanter psychischer Belastungen werden psychometrische Verfahren empfohlen, die ein gesichertes Screening auf Angst und Depression erlauben [113].

Zum Screening behandlungsrelevanter psychosozialer Probleme und klinisch relevanter psychischer Belastungen wird die Angabe von Schwellenwerten als erforderlich angesehen, die eine Indikation zur weitergehenden psychoonkologischen Versorgung erlauben.

Konsultationsfassung

### 3.8 Tabellarische Übersicht zu Untersuchungsmethoden und -indikationen zur Initial- und Verlaufsdiagnostik einer CLL

**Tabelle 10: Untersuchungsmethoden und -indikationen zur Initial- und Verlaufsdiagnostik einer CLL**

	Erstdiagnose	Verlauf	vor Therapie	Während/nach Therapie
<b>Klinische Parameter</b>				
Anamnese	X	(X)	X	X
Körperliche Untersuchung	X	(X)	X	X
Stadienbestimmung	X	(X)	X	X
Komorbiditätsbestimmung			X	
Psychoonkologische Diagnostik	(X)°			
<b>Labordiagnostik (peripheres Blut)</b>				
Maschinelles Blutbild inkl. Retikulozyten	X	(X)	X	X
Mikroskopisches Differentialblutbild	X	(X)	X	X§
Immunphänotypisierung	X		((X))*	
Klinische Chemie	(X)	((X))	X	X/((X))
Virusserologie bzw. -Monitoring (HBV, HCV, HEV, HIV)			X§§	X##
FISH del(17)(p13) und TP53-Mutationsstatus	((X))		X	
FISH del(11)(q22.3), del(13)(q14), del(6)(q21q23), +12 und Mutationsdiagnostik für SF3B1, NOTCH1, ATM, BIRC3			((X))	
Serummarker ( $\beta$ 2MG)	((X))		(X)	
IGHV-Mutationsstatus	((X))+		X+	
BCR Subset #2			((X))	
Direkter Antiglobulintest (Combs-Test)	((X))		((X))	((X))
Chromosomenbandanalyse (Karyotypisierung)			(X)	

	<b>Erstdiagnose</b>	<b>Verlauf</b>	<b>vor Therapie</b>	<b>Während/nach Therapie</b>
MRD-Diagnostik (Zytometrie, Durchflusszytometrie oder Molekulargenetik)			((X))	((X))#
<b>Histologie und Zytologie</b>				
Lymphknotenhistologie*	((X))*		((X))*	((X))*
Knochenmarkshistologie und -zytologie *	((X))*		((X))*	((X))*
<b>Bildgebung</b>				
Sonographie	(X)	((X))	X	X
CT oder MRT	((X))	((X))	((X))	((X))
FDG PET/ CT **	((X))**	((X))**	((X))**	((X))**
X: soll; (X): sollte; ((X)): kann; *: beim ärztlichen Diagnose-/Aufklärungsgespräch nach gesicherter Diagnose der CLL sowie bei Veränderung des Erkrankungsstatus; *: zur Differentialdiagnostik und/oder Nachweis einer hochmalignen Transformation; **: Ausschließlich bei Verdacht auf Richter-Syndrom zur Identifizierung einer FDG-anreichernden Läsion mit hoher Stoffwechselaktivität für gezielte Biopsieentnahme; §: maschinelle Differenzierung ausreichend; §§: CMV-Serologie vor Therapie nur bei erhöhtem Reaktivierungsrisiko unter immunsuppressiver Therapie, z. B. mit Idelalisib. #: nur sinnvoll nach Erzielen einer mindestens partiellen Remission; ##: bei erhöhtem Risiko oder Vorliegen einer reaktivierten Viruserkrankung, z. B. durch CMV, HBV. +: eine einmalige Bestimmung des IGHV-Mutationsstatus ist im Krankheitsverlauf ausreichend.				

## 4 Zeitpunkt und Wahl der Erstlinientherapie

### 4.1 Indikationsstellung zur Therapie

4.1	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
<b>EK</b>	<p>Die Indikation zur Therapie besteht in Abhängigkeit der Symptomatik oder bei Übergang in Stadium Binet C.</p> <p>Im Stadium Binet A und B <b>soll</b> mindestens eines der folgenden Kriterien als Indikation zur Therapie gelten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• B-Symptome (Gewichtsabnahme &gt; 10 % innerhalb von 6 Monaten; Fieber über 2 Wochen ohne Anhalt für eine Infektion; Nachtschweiß)</li> <li>• Zunehmende Knochenmarkinsuffizienz mit zunehmender Anämie und/oder Thrombozytopenie</li> <li>• Autoimmunhämolytische Anämie oder Autoimmunthrombozytopenie, die schlecht auf Corticosteroide anspricht</li> <li>• Massive (&gt; 6 cm unter dem Rippenbogen) Symptome verursachende oder progrediente Splenomegalie</li> <li>• Massive (&gt; 10 cm im Längsdurchmesser) oder progrediente Lymphknotenvergrößerungen</li> <li>• Anstieg der Lymphozytenzahl um über 50 % innerhalb von 2 Monaten oder Lymphozytenverdopplungszeit unter 6 Monaten, gemessen ab einer absoluten Lymphozytenzahl von mindestens 30.000/<math>\mu</math>l</li> </ul>	
Starker Konsens		

Die Indikation zur Therapie besteht in Abhängigkeit der Symptomatik im Binetstadium A oder B oder bei Übergang in Stadium Binet C [10].

Im Stadium Binet A und B sollte mindestens eines der folgenden unter [Kapitel 4.1](#) als EK aufgeführten Kriterien als Indikation zur Therapie gelten [10].

Dagegen stellt weder eine ausgeprägte Hypogammaglobulinämie noch die Höhe der absoluten Lymphozytenzahl eine Therapieindikation dar. Eine Infiltration der CLL-Zellen von Haut, Nerven oder anderen Organen kann bei Vorliegen von klinischer Symptomatik eine Therapieindikation darstellen. Neben einer ausgeprägten Müdigkeit (ECOG 2) können auch symptomatische Hautveränderungen (Vaskulitis, Purpura, generalisierter Pruritus, exfoliative Erythrodermie und paraneoplastischer Pemphigus), die durch die CLL verursacht werden, eine Therapieindikation darstellen.

#### 4.1.1 Symptome

##### 4.1.1.1 Knochenmarkinsuffizienz

Eine zunehmende Knochenmarkinsuffizienz mit Übergang in das Stadium Binet C gilt als Behandlungsindikation. Abzugrenzen von der zunehmenden

Knochenmarkinsuffizienz ist hier evtl. mittels Knochenmarkpunktion eine autoimmune Zytopenie (siehe [Kapitel 3](#); [Kapitel 8.2](#)), welche dann zunächst mit Immunsuppressiva alleine behandelt werden sollte [\[10\]](#). Bei nur mäßiggradiger Thrombopenie oder Anämie besteht in Einzelfällen die Möglichkeit, trotz Vorliegen eines Stadium Binet C noch weiter abzuwarten, wenn sich die Werte hierbei im Rahmen kurzfristiger Kontrolluntersuchungen stabil halten. Zu bedenken ist, dass es bei ausgeprägter Knochenmarkinsuffizienz unter Therapie zunächst zu einer schweren Thrombopenie und Anämie kommen kann, bevor sich die Blutwerte durch den Rückgang der CLL-Infiltration im Knochenmark bessern.

#### 4.1.1.2 Hepato-/splenomegalie

Während die Hepatomegalie alleine in der Regel keine Therapieindikation darstellt, stellt eine ausgeprägte Splenomegalie mit einer Milzvergrößerung > 6 cm unter dem Rippenbogen eine Therapieindikation dar [\[10\]](#). Zum einen kann sie durch Kompression anderer Organe zu klinischen Beschwerden führen, zum anderen durch das Pooling insbesondere der Thrombozyten zu einer Thrombozytopenie beitragen. Eine Bestrahlung der Leber oder Milz ist in Anbetracht des disseminierten Befalls und der multiplen anderen Therapiemöglichkeiten heute in der Regel obsolet. Bzgl. der Beurteilung des Ansprechens bildet sich auch nach erfolgreicher Therapie eine ausgeprägte prätherapeutische Splenomegalie selten auf Normalgröße zurück. Daten aus einer Metaanalyse haben jedoch gezeigt, dass bei Vorliegen einer klinischen kompletten Remission mit Ausnahme der residuellen Milzvergrößerung und gleichzeitigem Vorliegen von MRD-Negativität die Prognose genauso gut ist wie bei Vorliegen einer definitionsgemäßen kompletten Remission mit Nachweis von MRD-Negativität [\[114\]](#).

#### 4.1.1.3 Lymphadenopathie

Nach den iwCLL guidelines gelten sowohl eine Lymphadenopathie mit Lymphknoten ≥ 10 cm, als auch eine rasch progrediente oder klinisch symptomatische Lymphadenopathie als Therapieindikation [\[10\]](#).

#### 4.1.1.4 B-Symptome

4.2	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
<b>EK</b>	Sofern allein B-Symptome als Indikation für den Therapiebeginn vorhanden sind, <b>soll</b> eine differenzialdiagnostische Abwägung, insbesondere von Infektionen bzw. gastrointestinalen, endokrinologischen und metabolischen Erkrankungen, erfolgen.	
	Starker Konsens	

Eine Therapie ist indiziert, wenn Nachschweiß (nasse Haare, durchgeschwitzte Kleidung/Bettwäsche) länger als einen Monat besteht und für den\*die Patient\*in Leidensdruck verursacht [\[10\]](#). Stehen die B-Symptome im Zusammenhang mit der CLL, sollte sich unter einer erfolgreichen Therapie die Symptomatik rasch bessern.

## 4.2 Wahl der Erstlinientherapie

4.3	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patient*innen mit CLL <i>sollen</i> in der Erstlinienbehandlung mit einer Bcl-2- oder BTK-Inhibitor-basierten Therapie behandelt werden.	
Level of Evidence (GRADE) ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖	[59], [74], [115], [116] ⊕⊕⊕⊖: Overall survival ⊕⊕⊕⊖: Progression-free survival ⊕⊕⊖⊖: Quality of life ⊕⊕⊕⊖: Safety	
Starker Konsens		

Die Therapieziele sollten eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und eine bestmögliche Lebensqualität sein. Diese Ziele sind nicht nur sehr schwer zu messen, sondern in unterschiedlichen Studien auch nicht vergleichbar, daher basieren die Therapieempfehlungen größtenteils auf PFS-Vorteilen. Mehrere BTK-Inhibitoren und der BCL-2-Inhibitor Venetoclax haben in randomisierten Studien in verschiedenen Patientenkollektiven ihre Überlegenheit im progressionsfreien und teilweise auch Gesamtüberleben gegenüber verschiedenen Chemoimmuntherapien demonstriert [59], [74], [116], [115].

Der Zweitgenerations-BTK-Inhibitor Acalabrutinib wurde im Rahmen der ELEVATE-TN-Studie sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Obinutuzumab (Acalabrutinib jeweils als Dauertherapie) in einem älteren und komorbidien Patientenkollektiv als Erstlinienbehandlung untersucht [116]. Gegenüber dem Kontrollarm mit Chlorambucil-Obinutuzumab zeigten beide Acalabrutinib-haltigen Arme einen PFS-Vorteil. Ebenso konnte in der Langzeitnachbeobachtung ein Vorteil im Gesamtüberleben für Acalabrutinib-Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil-Obinutuzumab festgestellt werden. Die Hinzunahme von Obinutuzumab zu Acalabrutinib war überdies mit einem PFS-Vorteil gegenüber einer Monotherapie mit Acalabrutinib verbunden. Der Einsatz von Obinutuzumab gemeinsam mit Acalabrutinib sollte individuell in Erwägung gezogen werden; einerseits ist von einem PFS-Vorteil auszugehen, andererseits ist durch Obinutuzumab mit einer erhöhten Infektanfälligkeit zu rechnen. Die Therapiedauer wird durch die Hinzunahme des Antikörpers nicht verkürzt somit ist der zeitliche Aufwand für die Patient\*innen höher.

Der andere in Europa zugelassene Zweitgenerations-BTK-Inhibitor Zanubrutinib konnte ebenfalls bei älteren Patient\*innen einen signifikanten PFS-Vorteil gegenüber einer Chemoimmuntherapie mit Bendamustin und Rituximab zeigen [115]. Alle drei hier beschriebenen BTK-Inhibitoren (Ibrutinib, Acalabrutinib, Zanubrutinib) sind ungeachtet der teils limitierten Datenlage unabhängig von Alter und Fitness der Patient\*innen für die Erstlinienbehandlung der CLL zuglassen.

Die zeitlich begrenzte Kombination aus Venetoclax (12 Zyklen a 28 Tage) und dem CD20-Antikörper Obinutuzumab (6 Zyklen) wurde auf Grundlage der randomisierten

CLL14-Studie der DCLLSG zur Erstlinienbehandlung der CLL zugelassen. In der CLL14-Studie zeigte sich in einem Kollektiv älterer und/oder komorbider Patient\*innen unabhängig von genetischen Risikofaktoren eine deutliche Überlegenheit von Venetoclax-Obinutuzumab gegenüber der Chemoimmuntherapie Chlorambucil-Obinutuzumab im Hinblick auf die Tiefe der Remissionen und die Dauer des progressionsfreien Überlebens (medianes PFS 76.2 vs 36.4 Monate) [74]. Bisher zeigte sich zwischen den Armen noch kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben.

Der BTK-Inhibitor Ibrutinib kann sowohl in Kombination mit Venetoclax, in Kombination mit einem CD20-Antikörper als auch als Monotherapie in der Erstlinienbehandlung der CLL angewendet werden. Als Dauertherapie zeigte Ibrutinib einen signifikanten PFS-Vorteil in komorbidien, älteren Patient\*innen sowohl gegenüber Chlorambucil als auch gegenüber BR [59], [117]. In der Alliance-Studie (A041202) wurde darüber hinaus die Wirksamkeit von Ibrutinib vs. Ibrutinib-Rituximab verglichen; es zeigte sich kein Vorteil für die Kombination, sodass Ibrutinib als Monotherapie empfohlen wird [117]. Die Kombination aus Ibrutinib und Obinutuzumab zeigte sich in der Phase 3 iLLUMINATE-Studie in älteren, komorbidien Patient\*innen gegenüber einer Chemoimmuntherapie mit Chlorambucil-Obinutuzumab ebenfalls überlegen im Hinblick auf PFS [118]. Keine der Studien mit kontinuierlicher Ibrutinib, die bei älteren Patient\*innen bisher durchgeführt worden waren, zeigte bisher einen Überlebensvorteil. In jüngeren, fitten Patient\*innen war die Kombination aus Ibrutinib (bis zum Krankheitsprogress) und Rituximab (6 Zyklen) sowohl im PFS als auch dem Gesamtüberleben einer Chemoimmuntherapie nach dem FCR-Schema zumindest in einer von zwei Phase III Studien überlegen [119], [120]. Dieser PFS-Vorteil zeigte sich unabhängig vom IGHV-Mutationsstatus [121].

Unter der Dauerbehandlung mit Ibrutinib wurde eine Häufung schwerer, teilweise tödlicher kardialer Ereignisse (v.a. arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, ventrikuläre Tachykardien, plötzlicher Herztod) berichtet [122], [123], [124]. Die Zweitgenerations-BTK-Inhibitoren Zanubrutinib und Acalabrutinib zeigten im direkten, randomisierten Vergleich zu Ibrutinib eine bessere Verträglichkeit und insbesondere auch eine Reduktion kardialer Nebenwirkungen [125], [126]. Bei der Auswahl einer Dauertherapie mit einem BTK-Inhibitor sollten Zanubrutinib und Acalabrutinib gegenüber Ibrutinib, insbesondere bei älteren oder kardial vorerkrankten Patient\*innen bevorzugt empfohlen werden (siehe hierzu [Kapitel 4.2.1](#)).

Die Kombination aus Venetoclax und Ibrutinib wurde in der GLOW-Studie randomisiert gegenüber einer Chemoimmuntherapie mit Chlorambucil-Obinutuzumab untersucht und zeigte sich in Bezug auf PFS und OS überlegen [127]. Es konnte jedoch auch eine erhöhte behandlungsassoziierte Mortalität (insbesondere aufgrund kardialer Nebenwirkungen) im Ibrutinib-Venetoclax-Arm festgestellt werden.

Zusammenfassend haben sowohl Bcl-2- als auch BTK-Inhibitoren in den zugelassenen Anwendungsformen und über Patientengruppen hinweg ihre Überlegenheit in PFS und teilweise auch Gesamtüberleben gegenüber verschiedenen Chemoimmuntherapien demonstriert.

## 4.2.1 Wahl des Behandlungsschemas

4.4	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Patient*innen mit CLL <i>sollten</i> unabhängig vom genetischen Risikoprofil sowohl die zeitlich begrenzte Behandlung mit Venetoclax-Obinutuzumab, als auch Dauertherapien mit BTK-Inhibitoren (Acalabrutinib, Zanubrutinib, Ibrutinib) und die Kombination Ibrutinib-Venetoclax als Erstlinienbehandlung angeboten werden.	
Level of Evidence (GRADE) ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊕⊕ keine Daten ⊕⊕⊕⊖	<p>[116], [115], [74], [128], [127]</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Overall survival (alle Substanzen)</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Progression-free survival (Venetoclax + Obinutuzumab)</p> <p>⊕⊕⊖⊖: Quality of life (BTK-Inhibitoren)</p> <p>⊕⊕⊖⊖: Safety (Venetoclax + Obinutuzumab; Ibrutinib + Venetoclax)</p> <p>⊕⊕⊕⊕: Progression-free survival (Ibrutinib + Venetoclax; BTK- Inhibitoren)</p> <p>keine Daten: Quality of life (Venetoclax + Obinutuzumab; Ibrutinib + Venetoclax)</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Safety (BTK-Inhibitoren)</p>	
Starker Konsens		

Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es noch keine randomisierten Vergleiche zeitlich begrenzter Venetoclax-haltiger Kombinationstherapien und Dauertherapien mit BTK-Inhibitoren; somit kann die Auswahl zwischen Venetoclax-Obinutuzumab, Acalabrutinib (+ Obinutuzumab) und Zanubrutinib nicht auf Basis der zu erwartenden Wirksamkeit getroffen werden. Es sollten insbesondere die Patientenpräferenz bzgl. der Therapiedauer und individuelle Komorbiditäten in die Entscheidungsfindung einbezogen werden (siehe [Kapitel 4.2.1.1](#)).

Venetoclax-Obinutuzumab (12 Zyklen) und Venetoclax-Ibrutinib (15 Zyklen) sind als zeitlich befristete Therapien zur Erstlinienbehandlung der CLL zugelassen [128], [127]. In der CLL14-Studie konnte für Venetoclax-Obinutuzumab ein medianes PFS von 76.2 Monaten gezeigt werden, was bedeutet, dass zwischen Beendigung der ca. einjährigen Behandlung und einem Krankheitsprogress im Median über 5 Jahre lagen [74]. Da im Schnitt mind. ein weiteres Jahr zwischen formalem Krankheitsprogress und Notwendigkeit einer Zweitlinienbehandlung verging, hatten Patient\*innen, die mit Venetoclax-Obinutuzumab behandelt wurden, im Median ca. 6-7 Jahre therapiefreie Zeit nach Abschluss der Erstlinientherapie, bevor eine Zweitlinientherapie begonnen wurde [74]. In der CLL13-Studie der DCLLSG konnte inzwischen auch bei jüngeren, nicht/kaum komorbidien Patient\*innen ein signifikanter Vorteil im progressionfreien Überleben für Venetoclax-Obinutuzumab und der Dreifach-Kombination Venetoclax-Obinutuzumab-Ibrutinib gegenüber einer Chemoimmuntherapie mit FCR (Patient\*innen bis 65 Jahre) bzw. BR (Patient\*innen über 65 Jahre) gezeigt werden [128]. Die Kombination aus Venetoclax und Obinutuzumab ist somit sowohl für ältere und/oder komorbide Patient\*innen als auch jüngere Patient\*innen ohne relevante Komorbidität eine wirksame Erstlinientherapie (siehe hierzu das Unterkapitel [Kapitel 4.2.1.1](#)).

Für die Kombination Ibrutinib-Venetoclax gibt es noch keine vergleichbaren Langzeit-Daten, nach 3,5 Jahren zeigte sich in der GLOW-Studie jedoch eine PFS-Rate von 75%,

die vergleichbar mit dem 4-Jahres-PFS für Venetoclax-Obinutuzumab (CLL14) ist [127]. In der CAPTIVATE Studie lag das PFS mit der Kombination Ibrutinib-Veneoclax nach 24 Monaten bei 98% [129]. Aus retrospektiven Studien gibt es Hinweise, dass Patient\*innen nach dieser therapiefreien Zeit regelmäßig erneut auf eine zeitlich begrenzte Venetoclax-basierte Behandlung ansprechen [130], [131], [89].

In der Langzeitnachbeobachtung der RESONATE-2-Studie waren 7 Jahre nach Therapiebeginn mit Ibrutinib immer noch über die Hälfte der Patient\*innen ohne Krankheitsprogress (7-Jahres-PFS 59%) [59]. In der ELEVATE-TN-Studie konnte für Acalabrutinib-Monotherapie ein 4-Jahres PFS von ca. 78% erreicht werden, in der SEQUOIA-Studie zeigte Zanubrutinib ein 2-Jahres-PFS von 86% [115], [116].

#### Alter und Fitness

Sowohl die zeitlich begrenzte Therapie mit Venetoclax-Obinutuzumab als auch Dauertherapien mit Zanubrutinib, Acalabrutinib und Ibrutinib wurden in Phase-III-Studien auch bzw. insbesondere von älteren Patient\*innen mit Komorbiditäten gut vertragen, wenn sich auch unter Ibrutinib gerade bei älteren Patient\*innen mehr Nebenwirkungen zeigen. Aufgrund robuster Evidenz sind diese Behandlungsoptionen in dieser Patientengruppe gut einsetzbar. Für hochbetagte (über 80-jährige) oder geriatrische Patient\*innen mit Gebrechlichkeitsmerkmalen besteht weiterhin eine Evidenzlücke [120]. Weil solche Patient\*innen in den Phase-III-Studien kaum eingeschlossen wurden, sind Benefits und Risiken der genannten Therapie in dieser Patientengruppe gegenwärtig schlecht bezifferbar.

#### IGHV- und TP53-Status

In der CLL14-Studie waren für Patient\*innen, die mit Venetoclax-Obinutuzumab behandelt wurden, sowohl ein unmutierter IGHV-Status als auch das Vorliegen einer TP53-Mutation/Deletion mit einem kürzeren PFS assoziiert [74], [91]. Dennoch hatten beide Patientengruppen lange Remissionen und dank der limitierten Therapiedauer eine lange Zeit bis zur nächsten Behandlung (Time to next treatment, TTNT): für Patient\*innen mit unmutiertem IGHV betrug diese im Median 85,4 Monate, bei Patient\*innen mit TP53-Mutation/-Deletion immerhin 57,3 Monate [74]. Nach Abschluss der ca. einjährigen Behandlung hatten diese Patient\*innen mit sog. Hochrisiko-Genetik im Schnitt eine Therapiepause von etwas über 6 bzw. etwas unter 4 Jahren, bevor eine Zweitlinientherapie eingeleitet werden musste.

Unter kontinuierlicher BTK-Inhibitor-Therapie scheint der IGHV- und TP53-Status keinen vergleichbar großen Einfluss zu haben. Bisher zeigten nur wenige Studien einen Einfluss des IGHV-Mutationsstatus auf die Wirksamkeit von BTK-Inhibitoren, wohingegen die Mehrzahl der Studien keinen Unterschied sah [132], [119], [117], [116], [121], [73], [59]. TP53-Aberrationen scheinen auch im Kontext von BTK-Inhibitoren weiterhin mit einem kürzeren Gesamtüberleben assoziiert zu sein [133]. Einige Studien zeigten jedoch keine signifikant schlechtere Wirksamkeit bei Patient\*innen mit TP53-Mutation/-Deletion.

Zusammengefasst weisen Patient\*innen mit unmutiertem IGHV- und/oder TP53-Mutation/Deletion unter Venetoclax-Obinutuzumab also ein signifikant kürzeres PFS auf als Patient\*innen mit mutiertem IGHV- und/oder TP53-Wildtyp, wohingegen diese Faktoren für die Therapie mit BTK-Inhibitoren eine geringere Rolle zu spielen scheinen. Dennoch muss auch bei Patient\*innen mit Hochrisiko-CLL (IGHV unmutiert und/oder TP53-Aberration) individuell entschieden werden, ob eine ggf. etwas

längere erste Remission mit BTK-Inhibitor-Dauertherapie oder eine mögliche mehrjährige Therapiepause nach zeitlich begrenzter Therapie mit Venetoclax-Obinutuzumab vorzuziehen ist.

Letztlich sind also unabhängig von genetischem Risiko, Fitness und Alter vor allem die Patientenpräferenz bezüglich der Therapieform und -dauer sowie die individuellen Komorbiditäten entscheidend für die Therapieauswahl.

#### 4.2.1.1 Individuelle Komorbiditäten

4.5	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Wenn eine Dauertherapie mit einem BTK-Inhibitor gewählt wird, <b>sollten</b> ältere und kardial vorerkrankte Patient*innen aufgrund der günstigeren Toxizitätsprofile mit einem der Zweitgenerations-BTK-Inhibitoren (Acalabrutinib, Zanubrutinib) behandelt werden.	
Level of Evidence (GRADE) ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊕⊕⊕	[116], [115], [126] ⊕⊕⊕⊖: Overall survival ⊕⊕⊕⊕: Progression-free survival ⊕⊖⊖⊖: Quality of life ⊕⊕⊕⊖: Safety	
	Starker Konsens	

4.6	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad <b>B</b>	CLL-Patient*innen mit einer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30ml/min) und einem erhöhten Risiko für Tumorlysesyndrome <b>sollten</b> bevorzugt mit einem BTK-Inhibitor als Erstlinientherapie behandelt werden.	
Level of Evidence (GRADE) ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖	[126], [116], [115] ⊕⊕⊖⊖: Overall survival ⊕⊕⊕⊖: Progression-free survival ⊕⊖⊖⊖: Quality of life ⊕⊕⊕⊖: Safety	
	Starker Konsens	

Sowohl die zeitlich begrenzte Behandlung mit Venetoclax-Obinutuzumab, als auch die Dauerbehandlung mit BTK-Inhibitoren haben in großen randomisierten Studien ihre grundsätzlich gute Verträglichkeit – auch in älteren, komorbidien Patientenkollektiven – unter Beweis gestellt [57], [115], [116], [128]. Es gibt jedoch entscheidende Unterschiede zwischen den zu erwartenden Nebenwirkungen bei Bcl-2-Inhibitoren und BTK-Inhibitoren. Der Bcl-2-Inhibitor Venetoclax sollte aufgrund des erhöhten Risikos eines Tumorlysesyndroms bei Patient\*innen mit Einschränkungen der

Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30ml/min) und Vorliegen eines erhöhten Risikos für Tumorlysesyndrome (d.h. einer hohen CLL-Last) wenn möglich nicht angewendet werden. Unter Einhaltung der vorgeschriebenen Vorsichtsmaßnahmen und bei niedriger CLL-Last ist eine Venetoclax-haltige Therapie jedoch auch für Patient\*innen mit eingeschränkter Nierenfunktion möglich.

Unter der Dauerbehandlung mit Ibrutinib wurde im Rahmen von Phase-III-Studien, sowie von retrospektiven Analysen eine Häufung von kardialen Ereignissen berichtet, die zum geringeren Teil schwer waren und teils tödlich verlaufen sind (v.a. arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, ventrikuläre Tachykardien, plötzlicher Herztod) [117], [118], [59], [122], [124]. Die Zweitgenerations-BTK-Inhibitoren Zanubrutinib und Acalabrutinib haben in großen Phase-III-Studien, in denen sie randomisiert gegen Ibrutinib verglichen wurden, jeweils ein besseres Toxizitätsprofil bei gleichzeitig vergleichbarer (Acalabrutinib) bzw. besserer Wirksamkeit (Zanubrutinib) gezeigt [125], [126], auch wenn hierunter ähnliche Nebenwirkungen wie oben genannt auftraten [123]. In der ACE-CL-006-Studie traten sämtliche BTK-Inhibitoren-assoziierten unerwünschten Ereignisse unter Acalabrutinib seltener auf als unter Ibrutinib (Vorhofflimmern 9% vs. 15,6%, Hypertonie 8,6% vs 22,8%, Blutungen 38% vs 51,3) [126]; Zanubrutinib zeigte ebenfalls eine bessere Verträglichkeit als Ibrutinib, allerdings nicht bzgl. aller BTK-Inhibitoren-assoziierten unerwünschten Ereignisse, sondern vornehmlich bzgl. kardialer Ereignisse (Vorhofflimmern 2,5% vs. 10,1%) [125]. Diese Studien wurden zwar nicht im Erstlinien- sondern im Rezidiv-Kontext durchgeführt, dennoch sollten insbesondere älteren und kardial vorerkrankten Patient\*innen, die eine kontinuierliche BTK-Inhibitor-Therapie beginnen, auf Grundlage dieser beiden Studien Zanubrutinib oder Acalabrutinib gegenüber Ibrutinib bevorzugt empfohlen werden. Bei jungen Patient\*innen ohne Begleiterkrankungen kann auch eine Therapie mit Ibrutinib angeboten werden [119].

Es gibt jedoch Hinweise aus retrospektiven Studien, dass es auch unter Acalabrutinib zu einer Häufung von ventrikulären Tachykardien kommen könnte [123]. Kardiale Nebenwirkungen unter BTK-Inhibitoren scheinen insbesondere bei Patient\*innen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen bzw. Risikoprofilen aufzutreten [134]. Daher ist es wichtig, vor Beginn einer Behandlung mit einem BTK-Inhibitor durch eine gezielte Anamnese (inkl. medizinische Vorgesichte, Familienanamnese, Komadiaktion) und Basisuntersuchung (inkl. Blutdruck, EKG) das kardiovaskuläre Risiko einzuschätzen [122]. Bei Patient\*innen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko sollte zudem eine Echokardiographie erfolgen.

Patient\*innen, die ventrikuläre Arrhythmien in der medizinischen Vorgesichte (oder eine familiäre Häufung plötzlicher Herzode) aufweisen, eine schwer zu kontrollierende arterielle Hypertonie haben oder an einer schweren Herzinsuffizienz (LVEF<30%) leiden, sollten nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt werden [122]. Da es unter BTK-Inhibitoren vermehrt zu Blutungen kommt, sollte auch bei Patient\*innen mit einer stark Blutungs-begünstigenden Medikation (doppelte Plättchenhemmung, therapeutische Antikoagulation) oder einer bestehenden starken Blutungsneigung eine Behandlung mit Venetoclax-Obinutuzumab bevorzugt werden.

Für detaillierte Empfehlungen bzgl. kardiologischer Diagnostik und BTK-Inhibitor-Therapie bei kardial Vorerkrankten verweisen wir hier gerne auf die Stellungnahme eines internationalen Expertengremiums [122].

Auf Grundlage der randomisierten Phase-III-GLOW-Studie, sowie der Phase-II-CAPTIVATE-Studie wurde für die Erstlinienbehandlung der CLL auch die zeitlich

begrenzte, rein orale Kombinationsbehandlung von Ibrutinib und Venetoclax zugelassen [127]. Da sich in dieser Studie unter Ibrutinib-Venetoclax neben einer deutlich besseren Wirksamkeit gegenüber Chlorambucil-Obinutuzumab auch eine Steigerung der behandlungsassoziierten Mortalität (v.a. aufgrund kardialer Ereignisse) zeigte, stellt Ibrutinib-Venetoclax nicht die Erstlinientherapie der Wahl bei älteren Patient\*innen dar. Dennoch kann die Therapie insbesondere für Patient\*innen die beste Wahl darstellen, die jünger und kardial/renal nicht vorerkrankt sind und eine zeitlich begrenzte, rein orale Therapie bevorzugen. Hierbei bietet es sich an, nicht nur das tatsächliche Alter, sondern auch das biologische Alter zu beachten (siehe hierzu [Kapitel 4.2.1](#)).

#### 4.2.1.2 Patientenpräferenz

4.7	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2024
<b>EK</b>	Patient*innen, die eine zeitlich limitierte Therapie präferieren, <i>sollten</i> bevorzugt mit Venetoclax-Obinutuzumab oder Ibrutinib-Venetoclax als Erstlinientherapie behandelt werden (Zur Wahl der zeitlich limitierten Therapie bitte auch Empfehlung 4.4, 4.5 und 4.6 beachten).	
	Starker Konsens	

Während das Langzeit-PFS mit beiden Therapieformen – zeitlich begrenzter Venetoclax-basierter Therapie oder BTK-Inhibitor-Dauertherapie – exzellent ist, gibt es einige Aspekte, die vor einer Therapieeinleitung mit Patient\*innen besprochen werden sollten. Langzeit-Erhebungen von Nebenwirkungen zeigen, dass es während der BTK-Inhibitor-Therapie auch noch nach Jahren zum Auftreten von Müdigkeit, Muskel- und Gelenkschmerzen, Infektionen, arterieller Hypertonie, Blutungen und Vorhofflimmern kommen kann, wohingegen es seltener Nebenwirkungen nach Abschluss der zeitlich begrenzten Therapie mit Venetoclax-Obinutuzumab gibt [74], [59]. Ebenso können bei Dauertherapien mit BTK-Inhibitoren zum Zeitpunkt des Krankheitsprogresses oft Resistenzmutationen in den CLL-Zellen nachgewiesen werden, die eine weitere/erneute Behandlung mit einem kovalenten BTK-Inhibitor erschweren [70], [135], [136].

## 4.2.2 Stellenwert der Chemoimmuntherapie

4.8	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Eine Chemoimmuntherapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab <b>sollte</b> nur noch in Ausnahmefällen und dann ausschließlich bei fitten Patient*innen ≤65 Jahren mit günstigem Risikoprofil (IGHV mutiert, keine TP53-Mutation/Deletion und kein komplexer Karyotyp) eingesetzt werden, die dies nach ausführlicher Aufklärung insbesondere in Bezug auf Sekundärneoplasien explizit wünschen.	
Level of Evidence (GRADE) ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊖ keine Daten	[137] ⊕⊕⊕⊕: Overall Survival ⊕⊕⊕⊕: Progression-free Survival ⊕⊕⊖⊖: Safety keine Daten: Quality of life	
Starker Konsens		

Bcl-2- und BTK-Inhibitor-basierte Therapien haben sich in der CLL gegenüber Chemoimmuntherapien überlegen gezeigt. Einen Sonderfall stellen Patient\*innen mit mutiertem IGHV und ohne TP53-Mutationen/-Deletionen dar; diese bleiben nach einer Chemoimmuntherapie mit FCR zum Teil für viele (im Median 14,6) Jahre ohne Krankheitsprogress, sodass durchaus von einer funktionellen Heilung gesprochen werden kann [137], [138]. Derartige Langzeitremissionen sind bei Chemoimmuntherapie mit BR oder CLB-O nicht berichtet. Da diese Patient\*innen auch unter BTK-Inhibitoren und Venetoclax-Obinutuzumab exzellente Remissionen erreichen und es nach FCR gehäuft zu hämatologischen Zweitkrebskrankungen kommen kann, empfehlen wir jedoch auch in diesem Patientenkollektiv primär die Behandlung mit einem Bcl-2- oder BTK-Inhibitor [139], [140], [141]. In Ausnahmefällen und nach umfassender Aufklärung kann jedoch bei Patient\*innen mit mutiertem IGHV und ohne TP53-Mutation/-Deletion auch weiterhin eine Chemoimmuntherapie durchgeführt werden.

## 4.2.3

### Therapie asymptomatischer Patient\*innen

Auch wenn verschiedene Prognose-Scores gezeigt haben, dass die Zeit bis zum Therapiebeginn für Patient\*innen mit einer Hochrisiko-CLL deutlich kürzer ist, besteht außerhalb klinischer Studien bisher keine Indikation für einen frühzeitigen Therapiebeginn im asymptomatischen Stadium Binet A oder B. Zwei randomisierte Studien haben gezeigt, dass weder der frühzeitige Einsatz einer Chemotherapie mit Fludarabin [142] noch der frühzeitige Einsatz einer Chemoimmuntherapie [143] die Überlebenszeit bei Hochrisiko-CLL im asymptomatischen Stadium Binet A beeinflussen. Ebenso führte eine frühzeitige Behandlung mit dem BTK-Inhibitor Ibrutinib nicht zu einem verbesserten Gesamtüberleben bei gleichzeitiger Häufung kardialer Nebenwirkungen [144]. Diese Daten zeigen, dass auch bei asymptomatischen Hochrisikopatient\*innen mit der Watch & Wait-Strategie fortgefahren werden sollte.

## 4.3 Stellenwert MRD-gesteuerter Therapie

4.9	Konsensbasiertes Statement	neu 2024
<b>EK</b>	Zur Steuerung der Therapie anhand von minimaler Resterkrankung (MRD) liegt keine ausreichende Evidenz vor.	
	Konsens	

Nach Einsatz von Chemo- und Chemoimmuntherapien sowie Venetoclax-Obinutuzumab ist das Erreichen einer sehr guten Remission ohne Nachweis einer minimalen residuellen Resterkrankung (MRD) und damit einer MRD-Negativität mit einer ausgezeichneten Prognose bezüglich der Remissionsdauer assoziiert [91]. Zur MRD-Messung werden durchflusszytometrische und molekulargenetische Verfahren eingesetzt. MRD-Negativität durchflusszytometrisch gemessen liegt vor, wenn in 10000 Zellen keine CLL-Zelle nachgewiesen werden kann.

Verschiedene noch experimentelle Therapiekonzepte versuchen, durch eine MRD-getriggerte Therapiebeendigung (d.h. die Behandlung wird beendet, wenn keine MRD mehr detektiert werden kann) die Therapiedauer an die Bedürfnisse und CLL-Biologie der einzelnen Patient\*innen anzupassen [145], [146], [147], [148], [149], [150], [100], [102], [101]. In zahlreichen Phase-II-Studien konnten so hohe MRD-Negativitätsraten und langanhaltende Remissionen, auch in Patient\*innen mit Hochrisiko-Genetik, erreicht werden [151], [149], [100]. Im Rahmen der randomisierten Phase-III-CLL13-Studie der DCLLSG wurde unter anderem die Dreifach-Kombination Venetoclax-Obinutuzumab-Ibrutinib untersucht, wobei Ibrutinib im Falle eines MRD-Nachweises zum Therapieende noch für weitere ca. 2 Jahre verabreicht werden konnte [128]. Ob dieses MRD-gesteuerte Konzept Vorteile gegenüber einer fixen Therapiedauer hat, steht zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht fest. Im Kontext von BTK-Inhibitor-Dauertherapien spielen MRD-gesteuerte Konzepte aktuell keine Rolle, da unter dieser Therapieform nur selten eine MRD-Negativität erreicht werden kann [121].

# 5 Krankheitsrezidiv und refraktäre Erkrankung

## 5.1 Definition und Diagnostik

Ein Krankheitsrezidiv liegt vor, wenn  $\geq 6$  Monate nach Erreichen eines Therapieansprechens (also einer kompletten oder partiellen Remission), ein Progress (PD) der Erkrankung diagnostiziert wird.

Eine refraktäre Erkrankung liegt vor, wenn die Erkrankung nicht auf die Therapie anspricht (stable disease [SD] oder PD) oder innerhalb von 6 Monaten nach dem Ende einer antileukämischen Therapie ein Progress diagnostiziert wird.

Für eine progrediente Erkrankung (PD) muss nach iwCLL-Kriterien mindestens einer der folgenden Punkte erfüllt sein:

1. Auftreten einer neuen Lymphknotenvergrößerung ( $> 1,5$  cm), einer neuen Hepatosplenomegalie oder einer neuen CLL-Organinfiltration.
2. Zunahme einer bestehenden Lymphadenopathie um mindestens 50% bezogen auf den zuvor bestimmten, größten Durchmesser oder Zunahme einer bestehenden Hepatosplenomegalie um mindestens 50%.
3. Zunahme der Lymphozyten im peripheren Blut um mindestens 50% auf mindestens 5.000 B-Lymphozyten/ $\mu$ l.
4. Transformation der CLL-Erkrankung in ein aggressiveres Lymphom (Richter-Syndrom).
5. Auftreten einer Zytopenie (Neutropenie, Anämie oder Thrombozytopenie) mit Ausnahme einer Autoimmun-Zytopenie, welche frühestens 3 Monate nach Abschluss einer Therapie auftritt und durch eine Infiltration des Knochenmarkes mit monoklonalen CLL-Zellen bedingt ist. Es gelten folgende Grenzwerte:
  - Abnahme des Hämoglobin-Wertes um mehr als 2 g/dl oder Abfall unter 10 g/dl.
  - Abnahme der Thrombozyten um mehr als 50% oder Abfall unter 100.000/ $\mu$ l.

Bezüglich der Beurteilung des Ansprechens nach Therapie, sowie den Zeitpunkten, dem Umfang und der Art der in der Nachsorge sinnvollen Untersuchungen sei auf [Kapitel 10](#) verwiesen.

In der Regel genügen in der Nachsorge eine sorgfältige körperliche Untersuchung und ein Differential-Blutbild; nur in Ausnahmefällen wird eine Schnittbilduntersuchung, MRD-Diagnostik und Knochenmarkspunktion benötigt. Der Nutzen zusätzlicher CT-Untersuchungen im Verlauf zur Detektion eines asymptomatischen Progresses ist als gering einzuschätzen [\[152\]](#).

Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer Richter-Transformation (rasch progrediente Lymphadenopathie, erhöhte LDH) soll ein PET/CT und ggf. eine histologische Sicherung, z.B. durch eine Lymphknotenbiopsie durchgeführt werden (siehe [Kapitel 7](#)).

Bei einem therapiebedürftigen Progress soll (sofern nicht vorbestehend) eine FISH-Untersuchung bzgl. Deletion 17p und eine molekulargenetische Untersuchung bzgl. TP53 Mutation durchgeführt werden. Zudem sollte eine Karyotypisierung erfolgen (siehe [Kapitel 3](#)). Vor Behandlungsbeginn sollte eine bildgebende Untersuchung erfolgen. Insbesondere vor einer Venetoclax-haltigen Therapie ist ein CT/MRT empfohlen, um das Tumor-Lyse-Risiko sicher abschätzen zu können. Es gibt keine Indikation für regelmäßige CT/MRT-Untersuchungen im Verlauf zur Detektion eines asymptomatischen Progresses [\[152\]](#) (siehe auch [Kapitel 10](#)).

## 5.2 Rezidivtherapie

### 5.2.1 Indikation zum Beginn der Rezidivtherapie

5.1	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
<b>EK</b>	Bei rezidivierter Erkrankung <i>sollte</i> , analog zur Erstlinientherapie, erst bei symptomatischer Erkrankung und/oder hämatopoetischer Insuffizienz eine Rezidivtherapie erfolgen (siehe <a href="#">Kapitel 4.1</a> ).	
	Starker Konsens	

Generell gelten im Falle eines Rezidivs die gleichen Therapieindikationen wie bei der Einleitung einer Erstlinientherapie, d.h. eine Rezidivtherapie sollte nur bei klinischen Symptomen und/oder bei hämatopoetischer Insuffizienz begonnen werden (B-Symptome, ausgeprägte Lymphadenopathie, Splenomegalie) (siehe [Kapitel 4.1.1](#)). Insbesondere sollte ein alleiniger Anstieg der MRD bei asymptomatischen Patient\*innen nicht als Rezidiv gewertet werden und keinesfalls eine Indikation für eine Rezidivtherapie darstellen.

Bei Patient\*innen mit einer refraktären Erkrankungssituation kann weiterhin eine Therapiebedürftigkeit bestehen und damit auch die Notwendigkeit, unmittelbar eine Folgetherapie zu beginnen.

## 5.2.2 Wahl der Rezidivtherapie

5.2	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	<b>modifiziert 2024</b>
<b>EK</b>	Patient*innen mit einem Rezidiv <b>soll</b> , sofern eine passende klinische Studie verfügbar ist, die Therapie im Rahmen einer klinischen Studie angeboten werden.	
	Starker Konsens	

5.3	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	<b>modifiziert 2024</b>
<b>EK</b>	Bei der Wahl der Rezidivtherapie <b>sollen</b> patientenindividuelle Faktoren (Fitness-Status, Gebrechlichkeit/Frailty, Begleiterkrankungen, Begleitmedikation, persönliche Präferenz bezüglich zeitlich limitierter vs. Dauertherapie) berücksichtigt werden (siehe <a href="#">Kapitel 3</a> ).	
	Starker Konsens	

5.4	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>modifiziert 2024</b>
<b>A</b>	Als Rezidivtherapie <b>sollen</b> die zeitlich begrenzte, Venetoclax- basierte Behandlung oder die Dauertherapien mit einem BTK-Inhibitor (Acalabrutinib, Zanubrutinib, Ibrutinib) einer Chemoimmuntherapie vorgezogen werden.	
Level of Evidence (GRADE) ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖	[89], [153], [154] ⊕⊕⊕⊖: Overall survival ⊕⊕⊕⊕: Progression-free survival ⊕⊕⊖⊖: Quality of life ⊕⊕⊖⊖: Safety	
	Starker Konsens	

5.5	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei Einsatz von Venetoclax <i>soll</i> dies als zeitlich limitierte Behandlung in Kombination mit einem anti-CD20-Antikörper, gemäß Zulassung mit Rituximab (erste 6 der 24 Behandlungsmonate) erfolgen.	
Level of Evidence (GRADE) ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ keine Daten	[89] ⊕⊕⊕⊖: Overall survival ⊕⊕⊕⊖: Progression-free survival ⊕⊕⊖⊖: Safety keine Daten: Quality of life	
	Starker Konsens	

5.6	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei Einsatz eines BTK-Inhibitors <i>sollten</i> ältere und kardial vorerkrankte Patient*innen aufgrund der günstigeren Toxizitätsprofile mit einem der Zweitgenerations-BTK- Inhibitor (Acalabrutinib und Zanubrutinib) behandelt werden.	
Level of Evidence (GRADE) ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖	[153], [126], [154] ⊕⊕⊕⊖: Overall survival ⊕⊕⊕⊖: Progression-free survival ⊕⊕⊖⊖: Quality of life ⊕⊕⊖⊖: Safety	
	Starker Konsens	

5.7	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
<b>EK</b>	Bei der Wahl der Rezidivtherapie <i>sollte</i> der PI3K-Inhibitor Idelalisib v.a. aufgrund des Nebenwirkungsprofils nur nachrangig (sofern BTK-Inhibitoren und Venetoclax keine Option darstellen) eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

Den Patient\*innen soll, wenn möglich, die Teilnahme an einer klinischen Studie vorgeschlagen werden (siehe [Empfehlung 5.2](#)).

Bei der Wahl der geeigneten Rezidivtherapie sind verschiedene, patientenindividuelle Faktoren wie Fitness-Status, Gebrechlichkeit/Frailty, Begleiterkrankungen, Begleitmedikation, persönliche Präferenz bezüglich zeitlich limitierter vs. Dauertherapie entscheidend. Bezüglich der zielgerichteten Substanzen ist zu

beachten, dass diese bzw. Hauptmetabolite teils über CYP3A4 metabolisiert werden und daher Wechselwirkungen zu einem starken Anstieg oder Abfall der Serumspiegelkonzentration mit entsprechend erhöhter Toxizität oder Wirkverlust führen können.

Eine Therapie mit zielgerichteten Substanzen ist jedoch grundsätzlich einer Chemoimmuntherapie vorzuziehen, auch im Falle lange anhaltender Remissionen nach einer früheren Chemo(immun)therapie. Folgende Substanzen bzw. Substanzklassen haben sich in klinischen Studien als der Chemotherapie überlegen dargestellt:

#### **Venetoclax (+ Rituximab)- Empfehlung [5.5](#)**

Venetoclax ist ein oral verfügbarer Bcl-2-Inhibitor. Dieser ist bei der rezidivierten/refraktären CLL zugelassen als kontinuierliche Monotherapie oder als zeitlich limitierte Therapie in den ersten 6 der 24 Behandlungsmonate kombiniert mit Rituximab. Daten für den Einsatz als Monotherapie liegen unter anderem aus einer Phase-II-Studie mit Venetoclax als kontinuierliche Monotherapie an 158 Patient\*innen mit rezidivierter CLL vor. Hier wurde eine 24 Monate PFS-Rate von 54% berichtet, 11% der Patient\*innen waren hierbei B-Zell-Rezeptor-Inhibitor (also u.a. BTK-Inhibitor und/oder Idelalisib) vorbehandelt [\[87\]](#).

Die Zulassung als zeitlich limitierte Kombinationstherapie basiert auf der Phase-III-Murano-Studie, in der 389 Patient\*innen mit rezidivierter CLL Venetoclax-Rituximab über 24 Monate (Rituximab nur in den ersten 6 Monaten) erhielten. Im Vergleich zum Kontrollarm mit der Chemoimmuntherapie Bendamustin-Rituximab (für 6 Monate) waren das mediane PFS (54 vs. 17 Monate) und das OS (82,1% vs. 62,2%) deutlich überlegen [\[89\]](#), [\[155\]](#).

Zu beachten ist unbedingt das Risiko eines Tumorlysesyndroms, das für jede\*n Patient\*in analog zur Erstlinie individuell eingeschätzt werden und adäquat prophylaktisch behandelt werden muss. Hierzu gehört für Hochrisiko-Patient\*innen ggf. auch die stationäre Überwachung.

#### **BTK-Inhibitoren- Empfehlungen [5.4](#) & [5.6](#)**

##### **Ibrutinib**

Der ebenfalls oral einzunehmende BTK-Inhibitor Ibrutinib führte in der randomisierten Phase-III-Studie RESONATE bei 391 Patient\*innen mit rezidivierter/refraktärer CLL im Vergleich zu Ofatumumab-Monotherapie zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,13; Median: nicht erreicht) und einem verlängerten Gesamtüberleben (HR 0,59). Die signifikanten Vorteile in Bezug auf PFS und OS zeigten sich hierbei unabhängig von der Zytogenetik [\[156\]](#). Analysen mit längerer Nachbeobachtungszeit sowie weitere Studien bestätigten diese Ergebnisse [\[157\]](#), [\[158\]](#), [\[159\]](#).

##### **Acalabrutinib**

Der spezifische BTK-inhibierende Kinase-Inhibitor Acalabrutinib wurde auf Grundlage der [IQWiG Nutzenbewertung A20-104](#) zur Phase-III-ASCEND-Studie für die Rezidivsituation zugelassen [\[153\]](#). In der ASCEND Studie wurde bei 398 Patient\*innen mit rezidivierter/refraktärer CLL mit Acalabrutinib im Vergleich zu Idelalisib-Rituximab oder Bendamustin-Rituximab ein signifikant verlängertes PFS (nicht erreicht

vs. 16,5 Monate) erzielt [153]. In einer ersten randomisierten Phase-III-Studie wurden die zwei BTK-Inhibitoren (Acalabrutinib vs. Ibrutinib) bei Patient\*innen mit rezidivierter oder refraktärer CLL und 11q- oder 17p-Deletion miteinander verglichen. In dieser nicht-Unterlegenheitsstudie zeigte sich bei gleicher Wirksamkeit (primärer Endpunkt PFS) eine geringere Rate an Vorhofflimmern/-flattern (9% vs. 16%, sekundärer Endpunkt). Unter Acalabrutinib traten seltener kardiale Ereignisse (24,1 % vs. 30 %), Blutungsereignisse (38 % vs. 51,3 %), Hypertonie (9,4 % vs. 23,2 %), Infektionen (78,2 % vs. 81,4 %) und Sekundärmalignome auf (9,0 % vs. 7,6 %). Nebenwirkungen führten bei 14,7 % der Patient\*innen unter Acalabrutinib und bei 21,3 % der Patient\*innen unter Ibrutinib zum Abbruch der Behandlung [126].

#### Zanubrutinib

Der ebenfalls orale und spezifischer wirkende BTK-Inhibitor Zanubrutinib wurde in der Phase III-ALPINE-Studie gegen Ibrutinib getestet und führte bei 652 Patient\*innen mit rezidivierter CLL nach einem medianen Follow-Up von 29,6 Monaten zu einem signifikant besseren PFS (HR 0,65). Die Rate an Vorhofflimmern war signifikant niedriger (5 % vs. 13 %), ebenso unerwünschte Nebenwirkungen, die zum Abbruch führten (15 % vs. 22 %) [154]. Auf Basis dieser Daten erfolgte die IQWiG Nutzenbewertung A22-132 zur Zulassungsempfehlung.

#### Idelalisib (+ Rituximab)- Empfehlung 5.7

Idelalisib, ein oraler PI3k-delta-Inhibitor führte in einer randomisierten Phase-III-Studie bei 416 Patient\*innen mit fröhlem (<2 Jahre) Rezidiv einer CLL zu einem signifikant besseren progressionsfreien Überleben verglichen mit dem CD-20-Antikörper Ofatumumab (HR 0,27). Unter Idelalisib wurden schwerwiegende und tödliche Infektionen, wie Pneumocystis-jirovecii Pneumonie (PJP) und Infektionen mit dem Cytomegalievirus (CMV) berichtet [160]. Ähnliches wurde auch in einer Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie mit Bendamustin-Rituximab mit bzw. ohne Idelalisib beobachtet. Es erfolgt engmaschige Überwachung der Patient\*innen auf Infektionen [161]. Daher ist über die gesamte Dauer der Behandlung mit Idelalisib und über einen Zeitraum von 2 bis 6 Monaten nach Behandlungsende eine PJP-prophylaktisch zu empfehlen. Bei Patient\*innen mit positiver CMV-Serologie zu Beginn der Behandlung mit Idelalisib oder anderen Hinweisen auf eine CMV-Infektion in der Vorgeschichte werden eine regelmäßige klinische und Laborüberwachung auf eine CMV-Infektion empfohlen. Bei Patient\*innen mit Hinweisen auf eine CMV-Virämie und klinischen Anzeichen einer CMV-Infektion wird die Therapie mit Idelalisib beendet.

Idelalisib bzw. sein Hauptmetabolit GS-563117, ist ein starker CYP3A4-Inhibitor, wodurch die Serumspiegelkonzentration von weiteren CYP3-Substraten (u.a. Amiodaron, Simvastatin, Midazolam, Sildenafil, etc.) deutlich erhöht sein kann. Eine zeitgleiche Anwendung ist daher, wenn möglich, zu vermeiden.

### 5.2.3 Evidenz für bestimmte Therapiesequenzen

5.8	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	<b>modifiziert 2024</b>
<b>EK</b>	Bei Auftreten eines frühen Rezidivs (<2 Jahre nach der vorausgegangenen Therapie) oder refraktärer Erkrankung, <i>sollte</i> ein Wechsel auf eine andere zielgerichtete Substanzklasse erfolgen (Venetoclax-haltige Therapie auf BTK-Inhibitor bzw. BTK-Inhibitor auf Venetoclax).	
	Starker Konsens	

5.9	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	<b>modifiziert 2024</b>
<b>EK</b>	Bei Auftreten eines späten Rezidivs (>2 Jahre) nach einer zeitlich limitierten Vortherapie mit Venetoclax (in der Erstlinientherapie z.B. kombiniert mit Obinutuzumab oder Ibrutinib), <i>kann</i> erneut eine Venetoclax-basierte Therapie (gemäß Zulassung kombiniert mit dem CD20-Antikörper Rituximab) erfolgen.	
	Starker Konsens	

5.10	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	<b>modifiziert 2024</b>
<b>EK</b>	Bei Auftreten eines Rezidivs nach Therapieabbruch eines BTK-Inhibitors aufgrund von Intoleranz/Nebenwirkungen <i>kann</i> der Wechsel auf einen alternativen BTK-inhibitor erfolgen. In Einzelfällen kann zuvor eine Testung auf BTK- und PLCG2-Resistenzmutationen erfolgen.	
	Starker Konsens	

Es existiert bislang keine gute Datengrundlage für die optimale Therapieabfolge, insbesondere da die meisten Zulassungsstudien bei Patient\*innen mit rezidivierter CLL erfolgten, die als Vortherapie(n) Chemoimmuntherapie erhielten. Analog der Therapieauswahl bei der Initialtherapie ist daher die Patientenpräferenz (Dauertherapie vs. zeitlich limitiert, oral vs. intravenös, ambulant vs. (teil-)stationäre Aufdosierung) Fitness-Status/Gebrechlichkeit, (altersassoziierte) Komorbiditäten und Begleitmedikation zu berücksichtigen (siehe [Kapitel 4](#)).

Bei der Entscheidung zu einer Therapie mit einem BTK-Inhibitor, sind aufgrund der besseren Sicherheits- (und im Falle von Zanubrutinib auch besseren PFS-)Daten gegenüber Ibrutinib, Zweitgenerations-BTK-Inhibitoren vorzuziehen [\[162\]](#), [\[126\]](#), [\[125\]](#).

Bei progredienter/refraktärer Erkrankung nach BTK-Inhibition sollte ein Wechsel auf eine Therapie mit Venetoclax-Rituximab für 24 Monate (analog MURANO) erfolgen. Die Wirksamkeit von Venetoclax-haltigen Therapien nach BTK-Inhibition ist recht gut belegt; so konnte eine Phase-II-Studie mit Venetoclax-Monotherapie an 91 Patient\*innen mit zuvor erfolgter Ibrutinib-Therapie eine Gesamtansprechraten von

65% sowie ein medianes progressionsfreies Überleben von 25 Monaten zeigen [163]. Analog wurde in einer retrospektiven, multizentrischen Analyse von 321 mehrfach vorbehandelten Patient\*innen mit CLL (79% mit Ibrutinib-Vortherapie) ein Gesamtansprechen von 82% sowie ein 12-Monats-PFS und OS von 74% bzw. 82% auf Venetoclax-Therapie berichtet [164].

Patient\*innen die z.B. aufgrund einer Intoleranz eine BTK-Inhibitoren-Therapie abgebrochen haben, können bei zuvor gutem Ansprechen und Fehlen von BTK-Inhibitoren-Resistenzmutationen mit einem alternativen BTK-Inhibitor exponiert werden. In einer Phase-2-Studie an 60 Patient\*innen mit rezidivierter CLL, die eine vorherige Ibrutinib-Therapie beendet oder aufgrund einer Nebenwirkung abgebrochen hatten, erreichten 73% ein Ansprechen auf eine Acalabrutinib-Therapie sowie ein 2 Jahres-Überleben von 81% [165].

Bei initialer Therapie mit Venetoclax und Obinutuzumab kann bei spätem Rezidiv, also einer Remissionsdauer >2 Jahre, eine Re-Exposition erwogen werden. In einer retrospektiven Studie von 46 Patient\*innen mit erneuter Venetoclax-Behandlung zeigten 79,5% der Patient\*innen ein Ansprechen; nach einem medianen Follow-Up von 10 Monaten lag das mediane progressionsfreie Überleben bei 25 Monaten [130]. Für die Kombination von Venetoclax mit anderen CD20-Antikörpern (z.B. Obinutuzumab) besteht aktuell keine Zulassung. Evidenz bezüglich einer möglichen, besseren Wirksamkeit von Obinutuzumab im Vergleich mit Rituximab liegt bislang nur im Rahmen von Erstlinien-Studien vor [156], [157].

Liegt bereits früher, also <24 Monate ein (behandlungsbedürftiger) Progress vor, sollte eine Therapieumstellung auf einen BTK-Inhibitor erfolgen. Mato et al. konnten in einer retrospektiven Studie an 326 mit Venetoclax vorbehandelten Patient\*innen eine Gesamtansprechrate von 84% in BTK-Inhibitoren-naiven und 54% in BTK-Inhibitoren-vorbehandelten Patient\*innen verzeichnen [166].

## 5.2.4

### Stellenwert der Transplantation

Die allogene Stammzelltransplantation gilt weiterhin als einzige kurative Behandlungsoption der CLL. Aufgrund der zuvor beschriebenen vielfältigen und wirksamen Therapieoptionen sowie vor dem Hintergrund des meist fortgeschrittenen Patientenalters sowie der hiermit assoziierten Komorbiditäten und Medikationen wird die Transplantation selten eingesetzt. Insbesondere bei hierfür geeigneten, fitten Patient\*innen mit Hochrisiko-CLL (*TP53*-mutiert/*del17p* sowie progredienter/refraktärer Erkrankung nach Bcl2- und BTK-Inhibitor-basierter Therapie), ist eine allogene Stammzelltransplantation jedoch zu erwägen und mit dem\*r Patient\*in zu besprechen (siehe [Kapitel 6.3](#)).

## 5.2.5

### Neue Substanzen

Im Progress oder Rezidiv unter BTK- oder Bcl-2-Inhibitoren liegen andere Resistenzmechanismen vor, als bei Versagen einer Chemotherapie.

#### Therapieoptionen nach BTK-Inhibitoren-Versagen

Resistenzen gegenüber kovalenten BTK-Inhibitoren wie Ibrutinib oder Acalabrutinib sind zu einem wesentlichen Anteil durch Mutationen im B-Zellrezeptorsignalweg im Zielmolekül BTK (z.B C481S) selbst, oder im benachbarten Molekül PLGG2 zu suchen. Mutationen in BTK reduzieren die Bindefähigkeit dieser Inhibitoren [167]. Mindestens bei einem Drittel der Patient\*innen liegt allerdings ein Therapieversagen auf

kovalente BTK-Inhibitoren vor, ohne dass sich Mutationen nachweisen lassen. Um die Resistenzmutationen zu überwinden werden verschiedene Strategien verfolgt. Sehr vielversprechend ist der Einsatz nicht-kovalent bindender BTK-Inhibitoren, welche gegenwärtig klinisch getestet werden (Pirtobrutinib, Fenebrutinib, Vecabrutinib, Nemtabrutinib). Pirtobrutinib z.B. zeigte in ersten Studien eine Wirksamkeit in BTK-Inhibitoren und BTK-Inhibitoren/Bcl-2-Inhibitoren vorbehandelten CLL-Patient\*innen [168] und ist seit Dezember 2023 von der FDA für die rezidivierende/refraktäre CLL zugelassen.

In einer zweiten Strategie werden sogenannte PROTACs (Proteolysis-Targeting Chimeras = auf die Proteolyse abzielende duale Moleküle) getestet. Diese Substanzen sind anders als die oben beschriebenen Inhibitoren prinzipiell nicht mehr auf das Vorhandensein einer aktiven Domäne angewiesen, sondern können durch Bindung des Zielmoleküls dessen Abbau auslösen [169]. Klinische Daten liegen hier noch nicht vor.

### Therapieoptionen bei Venetoclax Resistenz

Im Gegensatz zur Resistenz gegenüber BTK-Inhibitoren sind die Resistenzmechanismen gegenüber Venetoclax weitestgehend unabhängig von Mutationen im Zielmolekül Bcl-2. Zwar konnten Mutationen in Bcl-2 (z.B. G101V) in der Bindedomanäne von Venetoclax identifiziert werden, doch lassen sich solche Mutationen in der Regel erst meist nach mindestens 24-monatiger Dauertherapie bei einigen wenigen Patient\*innen nachweisen [68]. Da Venetoclax mittlerweile fast ausschließlich als zeitlich limitierte Therapie verabreicht wird, verlieren diese Mutationen zunehmend ihren Stellenwert in der klinischen Praxis. Zudem ist bisher ungeklärt, ob diese Mutationen tatsächlich alleinig für eine Resistenz verantwortlich sein können, da sie oft nur in einem kleinen Teil der Zellen auftreten [68]. Wahrscheinlicher ist, dass eine Resistenz gegenüber Venetoclax entsteht, indem die Zellen das Überleben ihrer Mitochondrien durch Regulation der Balance der anti- und pro-apoptotischen Moleküle (z.B. MCL1, BAX oder PUMA) schützen [170]. MCL1 spielt hierbei eine zentrale Rolle, da es in vielen resistenten CLL-Patient\*innen hochreguliert wird und Venetoclax-Resistenz vermittelt [170], [74]. Es konnte gezeigt werden, dass insbesondere CLL-Zellen solcher Patient\*innen ex vivo sehr sensitiv auf MCL1-Inhibitoren reagieren [170]. Allerdings ist der Einsatz spezifischer MCL1-Inhibitoren klinisch bisher nicht etabliert, da diese Inhibitoren z.T. starke Organotoxizitäten aufweisen. Verträglicher sind CDK9-Inhibitoren, die indirekt ebenfalls MCL1 hemmen können, sich aber noch in frühen Phasen der klinischen Prüfung befinden.

Thomalla et al. konnten zeigen, dass Zelltod nach Bcl-2-Inhibitoren Resistenz auch über extrinsische Apoptose induziert werden kann. Dabei wird der programmierte Zelltod durch Signale von außen (in der Regel durch das Immunsystem vermittelt) eingeleitet und kann ohne Beteiligung der Mitochondrien ablaufen [170]. Insbesondere Ansätze, die die T-Zell-Antwort nutzen, wie bi-spezifische Antikörper aber auch CAR-T-Zellen (die bisher in der CLL nur unzureichend geprüft wurden) sind vielversprechende Therapiekonzepte für dieses Patientenkollektiv. Epcoritamab und Mosunetuzumab sind zwei bi-spezifische Antikörper, die an CD3 auf T-Zellen und CD20 auf B-Zellen binden und bereits im DLBCL bzw. folliculären Lymphom zugelassen sind.

Insgesamt ist Patient\*innen, die insbesondere rasch refraktär auf die beschriebenen neuen Substanzen reagieren, die Teilnahme an klinischen Prüfungen zu neuen Therapiekonzepten zu empfehlen.

# 6

# Stellenwert der zellulären Therapien bei CLL

## 6.1

## Stellenwert der autologen Transplantation

Eine autologe Transplantation hat keinen Stellenwert in der Therapie der CLL. Eine Ausnahme stellt die Richter-Transformation dar.

Patient\*innen in der ersten oder zweiten Remission wurden in prospektiv randomisierten Phase-III-Studien entweder beobachtet oder erhielten eine autologe Transplantation. Derartige Studien aus der Ära vor Einführung der Chemoimmuntherapie zeigten keinen Vorteil in der Gesamtüberlebensrate, jedoch wiesen die autolog transplantierten Patient\*innen im Vergleich zur Kontrollgruppe eine bessere progressions- und ereignisfreie Überlebensrate auf [171], [172]. Eine prospektiv randomisierte Studie dokumentierte vergleichbares progressionsfreies und Gesamtüberleben zwischen FCR und einer sequenziellen Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation [173]. Die autologe Stammzelltransplantation ist nicht in der Lage, den prognostisch ungünstigen Effekt von del 17p und unmutiertem IGHV zu überwinden [171], [174]. Vergleichende Studien zwischen modernen, Signalwegsinhibitor-basierten Erstlinien- oder Rezidivtherapien existieren nicht.

Aktuell ergibt sich daher keine evidenzbasierte Rolle für eine autologe Transplantation im Standard-Behandlungsalgorithmus der CLL. Eine Ausnahme stellt die Richter-Transformation dar (siehe [Kapitel 7.5.2](#)).

## 6.2

## Grundlegendes zur allogenen Transplantation

Das therapeutische Prinzip der allogenen Stammzelltransplantation (allo-SZT) beruht auf den immunvermittelten Anti-Host-Aktivitäten der Spender-T-Zellen (Graft-versus-Leukämie-Effekt, GVL).

### 6.2.1

### Existiert ein GvL-Effekt bei der CLL?

Für die Wirksamkeit des GVL-Prinzips bei der CLL besteht folgende Evidenzgrundlage:

- Verringerung der Rezidivrate über die Zeit bzw. Ausbleiben später Rezidive nach allo-SZT, auch bei Verwendung Intensitäts-reduzierter Konditionierung (reduced-intensity conditioning, RIC) [175], [176], [177], [178], [179], [180], [171].
- Die chronische Graft-versus-host-Erkrankung (GVHD) als Ausdruck einer effektiven Anti-Rezipienten-Immunantwort ist mit einem verminderten Rezidivrisiko assoziiert [181], [182], [183], [184]. Demgegenüber sind die Rezidivraten bei Verwendung T-Zell-depletierter (immunologisch inerter) Transplantate erhöht [185], [186], [187].
- Durch longitudinale Bestimmung der minimalen Resterkrankung (MRD) mit geeigneten Methoden lässt sich zeigen, dass die Elimination der MRD eng mit dem Auftreten einer chronischen GVHD bzw. immunmodulatorischen Interventionen wie der Reduktion der systemischen Immunsuppression oder Donor-Lymphozyten-Infusionen korreliert. Die auf diese Weise erreichte Eradikation von MRD ist bei der Mehrzahl der Patient\*innen dauerhaft und

mit einer anhaltenden klinischen Krankheitsfreiheit verbunden [188], [189], [182], [190].

## 6.2.2

### Existiert ein kuratives Potenzial?

Das geringe Rezidivrisiko – auch über lange Nachbeobachtungszeit – von Patient\*innen, die ein Jahr nach allo-SZT MRD-Negativität erreicht haben, spricht dafür, dass ein größerer Teil dieser Patient\*innen tatsächlich „geheilt“ sein könnte. Dies ist unabhängig vom Vorhandensein klinischer oder genetischer Hochrisikokriterien vor der Transplantation. Allerdings werden vereinzelt auch nach Jahren noch MRD-Rekonversionen mit nachfolgenden klinischen Rezidiven beobachtet [184] sodass der Befund einer definitiven Heilung im Einzelfall grundsätzlich nicht gestellt werden kann.

## 6.2.3

### Risiken

Die Risiken der Behandlung konnten in den letzten Jahren kontinuierlich reduziert werden. Dies trifft insbesondere für die Frühmortalität (innerhalb der ersten 100 Tage nach Transplantation) zu, die in den initialen Analysen von Transplantationen mit klassischer myeloablativer Konditionierung (myeloablative conditioning, MAC) bis zu 30 % betragen hatte [175]. Die Einführung von Konditionierungsstrategien mit reduzierter Intensität (RIC Allo-SZT) sowie weitere methodische Verbesserungen (Spenderauswahl, supportive Behandlung) haben ermöglicht, die 100-Tage-Mortalität der allo-SZT bei CLL durchgängig unter 10 % zu senken [180], [191], [192], [193], [194]. Auch bei Verwendung reduzierter Konditionierungsregimes kommt es jedoch vor allem in den ersten 2 Jahren nach allo-SZT zu weiteren Todesfällen, die im Wesentlichen mit den immunologischen Komplikationen des Verfahrens im Zusammenhang stehen. In aktuelleren Studien [195], [196], [197] aus der Signalwegsinhibitor-Ära wurde jedoch eine 2-Jahres-NRM-Inzidenz von teils unter 15% beobachtet, so dass sich die generelle Risikoverminderung der allo-SZT auch bei der CLL bemerkbar macht [198].

Hauptverantwortlich für die NRM nach allo-SZT ist die akute bzw. chronische Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (graft-versus-host disease, GvHD). Eine klinisch relevante (Grad 2-4) akute GvHD tritt mit einer Inzidenz von 30-45% auf [176], [180], [191], [193], bei einer Metaanalyse zeigte sich hier eine Inzidenz von 46% für RIC und MAC [199]. Bis zu 20% aller Patient\*innen entwickeln eine schwerwiegende (Grad 3-4) akute GvHD [176], [192], [180], [191], [193], die aufgrund von Therapierefraktärheit oder infektiologischen Komplikationen häufig zum Tode führt.

Infekte stellen auch die Haupttodesursache bei chronischer GVHD dar, die in Abhängigkeit von der eingesetzten immunmodulierenden Strategie bei bis zu 60 % der Patient\*innen, die wegen einer CLL einer RIC allo-SZT unterzogen wurden, in extensiver Form auftritt [180], [192], [171], [193] und im Kontext anderer Faktoren bei etwa einem Viertel der transplantierten Patient\*innen zu einer signifikanten Beeinträchtigung der Lebensqualität führt [200].

## 6.3 Stellenwert der Stammzelltransplantation bei CLL

### 6.3.1 Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation bei CLL

6.1	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
<b>EK</b>	Bei geeigneten Patient*innen mit dokumentiertem Therapieversagen von mindestens einer Signalwegsinhibitorklasse (BTK-Inhibitoren / Bcl-2-Inhibitoren) und gleichzeitig vorhandenem genetischen Hochrisiko ( <i>TP53</i> -Aberration und/oder komplexer Karyotyp) <b>kann</b> eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden.	
	Starker Konsens	

6.2	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
<b>EK</b>	Bei geeigneten Patient*innen mit dokumentiertem Therapieversagen von zwei verschiedenen Signalwegsinhibitorklassen (BTK-Inhibitoren und Bcl-2-Inhibitoren) <b>sollte</b> eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden.	
	Starker Konsens	

6.3	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
<b>B</b>	Bei geeigneten Patient*innen mit Richter-Transformation <b>sollte</b> eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden.	
Empfehlungsgrad <b>B</b>		
Level of Evidence (GRADE) ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ keine Daten keine Daten	<p>[201]</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Overall Survival  ⊕⊕⊕⊖: Progression-free Survival  ⊕⊕⊕⊖: Overall Response Rate  ⊕⊕⊖⊖: Complete Remission  keine Daten: Safety  keine Daten: Quality of life</p>	
	Starker Konsens	

Die Verfügbarkeit von Signalwegsinhibitoren, namentlich der Bruton's-Tyrosinkinase-Inhibitoren (BTK-Inhibitoren) und des Bcl-2-Antagonisten Venetoclax, hat die Therapiealgorithmen der CLL neu definiert, sodass derzeit eine chemotherapiefreie Behandlung sowohl in der Primär- als auch in der Rezidivsituation als Standard angesehen wird. Da sich die Prognose auch der Patient\*innen mit Hochrisiko-CLL durch diese modernen Therapien deutlich verbessert hat, stellt sich die Frage der allo-

SZT nur noch für eine kleine Minderheit der Patient\*innen mit untransformierter CLL [202].

Vor diesem Hintergrund hat sich die Transplantationsindikation bei der vormaligen Hochrisiko-CLL relativiert und ist unter Berücksichtigung des jeweiligen Krankheits- und Transplantations-spezifischen Risikos individuell zu diskutieren [203].

Eine allogene Stammzelltransplantation sollte bei geeigneten Patient\*innen mit CLL mit folgendem Risikoprofil in Betracht gezogen werden (siehe auch [Kapitel 6.3.2](#) und [Kapitel 6.3.3](#)):

- Bei geeigneten Patient\*innen mit dokumentiertem Therapieversagen von zwei verschiedenen Signalwegsinhibitorklassen (BTK-Inhibitoren und Bcl-2-Inhibitoren)
- Bei geeigneten Patient\*innen mit Richter-Transformation, die klonal verwandt ist [204], [205], [201].

Eine allogene Stammzelltransplantation kann bei geeigneten Patient\*innen mit CLL mit folgendem Risikoprofil in Betracht gezogen werden (siehe auch [Kapitel 6.3.2](#) und [Kapitel 6.3.3](#)):

- Bei geeigneten Patient\*innen mit dokumentiertem Therapieversagen von mindestens einer Signalwegsinhibitorklasse (BTK-Inhibitoren / Bcl-2-Inhibitoren) und gleichzeitig vorhandenem genetischem Hochrisiko (*TP53*-Aberration und/oder komplexem Karyotyp).

### 6.3.2 Krankheitsspezifische Kriterien: Determinanten des individuellen Krankheitsrisikos

Die allo-SZT ist derzeit die einzige Heilungsmöglichkeit für Patient\*innen mit CLL [184], [206]. Sie bietet die Möglichkeit einer langfristigen Krankheitskontrolle sogar bei Patient\*innen mit ungünstigem biologischen und klinischen Risikoprofil, sowie bei Patient\*innen mit Therapieversagen von Signalwegsinhibitoren [187], [195], [207].

Das Gesamt- und krankheitsfreie Überleben liegt nach 2 Jahren bei 70-75% bzw. 50-60% [208], [209] und nach 5 Jahren bei 50-60% bzw. 35-45% [176], [180], [191], [192], [210], [211], [194]. MRD-Verlaufskontrollen zeigen, dass bei einem Teil der Patient\*innen minimale Resterkrankung nicht mehr nachweisbar ist. Diese Patient\*innen haben dann ein besonders niedriges Rückfallrisiko [190].

Demgegenüber können weder Venetoclax noch – zumindest in der Rezidivsituation – BTK-Inhibitoren den ungünstigen prognostischen Effekt von *TP53*-Aberrationen neutralisieren [52], [212], [126], [74]. Allerdings ist der nachteilige Effekt von *TP53*-Alterationen auf die Krankheitskontrolle durch BTK-Inhibitoren in der Rezidivsituation nicht dramatisch. Weitere Aspekte, die die Transplantationsindikation bei Versagen von nur einer Substanzklasse relativieren, sind die Dauer des Ansprechens auf Venetoclax (wenn als Primärtherapie eingesetzt), das Erreichen von uMRD unter Venetoclax (wenn als Rezidivtherapie nach BTKi-Versagen eingesetzt) [212] und die absehbare Verfügbarkeit weiterer Substanzklassen wie z.B. der nicht-kovalent bindenden BTKi [168].

Patient\*innen mit Versagen beider Signalwegsinhibitorklassen (doppelrefraktäre Patient\*innen) haben eine schlechte Prognose mit einem medianen Gesamtüberleben von unter 3 Jahren [166]. Bei dieser Patientengruppe könnte die allo-SZT zu einer

prognostischen Verbesserung führen, auch wenn höhergradige Evidenz hierfür nicht existiert.

Patient\*innen, die eine Kombination von Venetoclax und BTK-Inhibitoren mit limitierter Therapiedauer als Erstlinienbehandlung erhalten haben, würden nur dann als „doppelrefraktär“ gelten, wenn das Therapieversagen während der aktiven Behandlungsphase aufgetreten ist, ansonsten wären sie lediglich als Venetoclax-Versager einzustufen.

### 6.3.3 Patientenspezifische Kriterien: Determinanten des individuellen Transplantationsrisikos

Alter [191], [210], Remissionsstatus bei Transplantation [191] und Begleiterkrankungen des\*der Patient\*in [180], sowie die Spenderkompatibilität sind Faktoren, die das Risiko der allo-SZT allgemein beeinflussen. Standardisierte Risikoscores wie der HCT-CI oder der EBMT- Risikoscore können genutzt werden, um das Mortalitätsrisiko eines\*einer individuellen Patient\*in besser einschätzen zu können.

## 6.4 Zeitpunkt und Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation

Die allo-SZT erfolgt, wenn die Transplantationsindikation unter Berücksichtigung der Determinanten des individuellen Transplantationsrisikos und des Patientenwunsches gestellt ist, und idealerweise nachdem durch einen erneuten Therapiewechsel ein Ansprechen erreicht wurde.

### 6.4.1 Konditionierungsintensität (Myeloablativ versus reduzierte Intensität)

6.4	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die Konditionierung bei Patient*innen mit responsiver CLL <b>sollte</b> Intensitätsreduziert durchgeführt werden.	
Level of Evidence (GRADE) ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ keine Daten	[199] ⊕⊕⊖⊖: Overall Survival ⊕⊕⊖⊖: Progression-free Survival/ Event-free Survival ⊕⊕⊖⊖: Safety ⊕⊕⊖⊖: Complete Remission keine Daten: Quality of Life	
	Starker Konsens	

6.5	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
<b>EK</b>	Die Konditionierung bei Patient*innen mit refraktärer CLL <b>kann</b> mit myeloablativer Konditionierung erfolgen.	
	Starker Konsens	

In nahezu allen prospektiven Studien zur Hochrisiko-CLL, in denen Patient\*innen eine allo-SZT erhalten haben, wurde eine reduzierte Konditionierungsstrategie (RIC) verfolgt. Diese Studien, die mehr als 400 Patient\*innen umfassen, zeigen relativ übereinstimmend gute Ergebnisse. Dagegen weisen myeloablative Konditionierungsstrategien in kleineren Einzelzentrums-Studien und Register-Analysen eine hohe Frühmortalität von bis zu 50% auf [177], [179]. Eine Registeranalyse an 684 Patient\*innen mit CLL, die zwischen 2000 und 2011 transplantiert wurden, konnte allerdings keinen Nachteil einer myeloablativen Konditionierung zeigen [213]. Demgegenüber kam eine systematische Metaanalyse zu dem Schluss, dass aufgrund der niedrigeren NRM und den etwas besseren Gesamtüberlebensdaten eine RIC bevorzugt werden sollte [199].

Eine RIC allo-SZT stellt demnach das Standardverfahren für allo-SZT bei Patient\*innen mit responsiver CLL dar. Die myeloablative Konditionierung kann bei jüngeren Patient\*innen in gutem Allgemeinzustand und mit refraktärer Erkrankung erwogen werden.

#### 6.4.2 Konditionierung

6.6	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
<b>EK</b>	Kombinationen von Fludarabin mit Alkyanzien bzw. reduzierter Ganzkörperbestrahlung <b>sollten</b> bevorzugt werden.	
	Starker Konsens	

Keine Studie konnte bisher einen Vorteil für eine spezifische RIC-Strategie bei der CLL nachweisen.

Folgende in Phase-II-Studien und in Kohortenanalysen geprüfte, dosisreduzierte Protokolle sollten bevorzugt werden:

- Fludarabin in Kombination mit Busulfan [210], [197], [195],
- Fludarabin in Kombination mit Treosulfan [183],
- Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid nur bei HLA-identischen Familienspender\*innen [191] und,
- Fludarabin in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung 2 Gy [209], [180], [194].

### 6.4.3 Spenderart: HLA-idente\*r Geschwisterspender\*in versus gut passende\*r Fremdspender\*in

6.7	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
<b>EK</b>	Ein*e HLA-identische*r Geschwisterspender*in <i>sollte</i> für eine allogene Stammzelltransplantation bei der CLL wann immer möglich bevorzugt werden.	
	Starker Konsens	

Ein\*e HLA-identische\*r Geschwisterspender\*in sollte für allo-SZT bei der CLL, wann immer möglich bevorzugt werden. Jedoch ist ein\*e HLA-identische\*r Fremdspender\*in eine sinnvolle und gute Alternative, wenn ein\*e HLA-identische\*r Geschwisterspender\*in nicht verfügbar ist. Die Überlebensraten von Patient\*innen nach einer allo-SZT von einem nichtpassenden Fremdspender\*in sind niedriger aufgrund einer erhöhten nicht rezidiv-bedingten Mortalität [214]. Grundsätzlich gelten für Patient\*innen mit CLL die allgemeinen Kriterien zur Spenderauswahl [215].

## 6.5 Stellenwert der CAR T-Zelltherapie

Es gibt zunehmende Evidenz, dass mit einer CD19-gerichteten CAR T-Zelltherapie eine langfristige Krankheitskontrolle bei ausgewählten Patient\*innen mit fortgeschrittener CLL erreicht werden kann [216], [217]. Bisher ist jedoch kein zugelassenes CAR-T-Zellprodukt in dieser Indikation verfügbar. Daher erfolgt aktuell eine CAR-T-Zelltherapie nur im Rahmen von klinischen Studien.

# 7

# Richter-Transformation

## 7.1

## Definition

Richter-Transformation (RT) definiert die Entwicklung eines aggressiven Lymphoms bei vorangegangener oder gleichzeitiger Diagnose einer CLL oder eines SLLs [218]. Laut aktueller fünfter WHO Klassifikation ist der Begriff Richter-Transformation dem Begriff Richter-Syndrom vorzuziehen [11], [219], [220], [221], [222], [223], [224], [225]. Die geschätzte Inzidenz von RT bei Patient\*innen mit CLL/SLL, die zuvor mit Chemotherapie oder Chemoimmuntherapie behandelt worden sind, liegt bei 0,5-1% pro Jahr. In einer Kohorte von 2975 CLL-Patient\*innen, die von der Deutschen CLL Studiengruppe longitudinal in einer Registerstudie beobachtet wurden, war die Prävalenz von RT 3% [226]. Verschiedene histopathologische Varianten der RT sind in der Literatur beschrieben. Am häufigsten tritt der diffuse großzellige B-Zelllymphom-Subtyp (DLBCL-RT) mit 90-95% der Fälle auf. Eine seltene Variante (5-10%) der RT ist die Entwicklung eines Hodgkin-Lymphoms (HL-RT), das im Vergleich zur klassischen RT eine günstigere Prognose aufweist [227], [228], [229], [230]. Für Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der HL-RT wird auf die [S3-Leitlinie](#) zum Hodgkin-Lymphom verwiesen. Sehr selten wurden auch plasmablastische Transformationen (<1%) beschrieben. Diese Formen und die oft inkorrekt als RT bezeichnete Transformation anderer niedrig-maligner lymphoproliferativer Erkrankungen werden hier nicht näher behandelt. Die Erstbeschreibung der RT erfolgte 1928 durch Maurice Richter [231]. Das Auftreten von sekundären aggressiven Lymphomen bei 14 CLL/SLL-Patient\*innen wurde 1964 durch P. Lortholary beschrieben [232]. H. Stein et al. wiesen 1974 den B-Zell-Ursprung der RT nach [233], [219], [220], [234].

## 7.2

## Diagnostik

### 7.2.1

### Symptome und Begleitbefunde

Klinisch hinweisend sind ein rascher Krankheitsprogress mit aggressivem Verlauf und ausgeprägter Allgemeinsymptome (inkl. neuer B-Symptomatik), ein sich schnell verschlechternder Allgemeinzustand, rapid progressive Vergrößerungen von Lymphknoten, Extranodalmanifestationen, sowie eine Erhöhung der Serum-Laktatdehydrogenase (LDH) oder eine Hyperkalzämie [235]. Leitbefund ist die rapide Vergrößerung einer nodalen oder extranodalen tumorösen Manifestation, oft als Verdopplung der größten Läsion innerhalb von 3 Monaten. Allerdings sind diese Symptome nur in 50-60% spezifisch für eine RT. In den anderen Fällen liegt eine akzelerierte CLL oder eine solider Tumor vor. Diese oder weitere Manifestationen, welche einer Exstirpation nicht zugeführt werden können, sollten als Index-Läsionen für Verlaufsbeurteilungen verwendet werden. Am häufigsten sind die Lymphknoten betroffen; seltener treten Extranodalbefälle der RT auf (GI-Trakt, ZNS, Leber, Tonsillen, Haut) [236], [237]. In einem Teil der Fälle von RT wird die Diagnose am Knochenmarktrepanat gestellt.

## 7.2.2 Apparative Diagnostik

7.1	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
<b>A</b>	<p>Bei Patient*innen mit Verdacht auf eine Transformation <b>soll</b> zur Bestimmung der Lokalisation der Transformation und der Ausbreitung eine weiterführende radiologische Diagnostik durchgeführt werden (kontrastmittelgestütztes PET/CT oder kontrastmittelgestütztes CT; bei Kontraindikationen oder spezifischen Lokalisationen auch eine MRT).</p> <p><i>CAVE: Die PET-/CT-Untersuchung ist kein Gegenstand des Leistungskatalogs der GKV (Kostenübernahme nicht gesichert).</i></p>	
Level of Evidence (GRADE) ⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖ keine Daten keine Daten	<a href="#">[41]</a> , <a href="#">[238]</a> ⊕⊕⊖: Diagnostic accuracy (sensitivity, specificity) ⊕⊕⊖: Overall survival ⊕⊕⊖: Progression-free survival keine Daten: Quality of life keine Daten: Safety	
Starker Konsens		

7.2	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
<b>EK</b>	<p>Für die Diagnostik <b>sollte</b> die Läsion mit dem höchsten SUV-Wert im PET, wenn zugänglich, biopsiert werden.</p> <p><i>CAVE: Die PET-/CT-Untersuchung ist kein Gegenstand des Leistungskatalogs der GKV (Kostenübernahme nicht gesichert).</i></p>	
Starker Konsens		

Da die RT oft nur auf eine Einzelläsion zum Zeitpunkt der Evolution limitiert ist, erfolgt jede Biopsie zur Bestätigung der RT an dieser Indexläsion (Indexläsion: Läsion mit der größten Wachstumsdynamik). Zur exakten Bestimmung des Ausbreitungsstadiums soll eine weiterführende radiologische Diagnostik durchgeführt werden (PET-CT; CT; bei Kontraindikationen oder spezifischen Lokalisationen auch eine MRT). Eine Biopsie kann unter sonographischer oder CT-basierter Steuerung nötig sein. Wichtig: es sind nicht zwingend alle durch die CLL infiltrierten Lymphknoten oder Organe auch von der RT betroffen.

FDG PET-CT ist zur Wahl der richtigen Indexläsion zu betrachten [\[238\]](#), [\[41\]](#). Oft wird der SUV cut-off von 5 gewählt. Bei Läsionen <5 (hoher negative prädiktiver Wert von 97%) erfolgt keine Biopsie. Bei Läsionen >= 5 (eingeschränkter positiver prädiktiver Wert von 53%) erfolgt die Biopsie der Index-Läsion. Bei einem SUV cut-off von 10 ist der positive prädiktive Wert bei 61%, der auch mit dem Gesamtüberleben (OS) korreliert [\[238\]](#). Patient\*innen mit einem SUV >= 10 zeigen ein medianes OS von 6,9 Monaten, während Patient\*innen mit einem SUV < 10 ein OS von 57 Monaten aufweisen [\[41\]](#). Aktuell wird der SUV Grenzwert bei Patient\*innen, die unter

Kinaseinhibitortherapie eine RT entwickeln, untersucht [239], [42], [240], [241]. Das PET-CT sollte in Anbetracht fehlender prospektiver Validierung von SUV cut-offs vor allem als qualitatives Verfahren zur Identifikation der Region mit relativ stärkster Anreicherung genutzt werden. Es bleiben dabei jedoch der problemlose chirurgische oder punktions-bioptische Zugang und damit das niedrigst-mögliche Risiko des Eingriffs das oberste klinische Entscheidungskriterium.

### 7.2.3 Histologische Diagnostik

7.3	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
<b>EK</b>	Eine Richter-Transformation <i>soll</i> histologisch gesichert werden. Die histopathologische Diagnostik <i>soll</i> an der Biopsie eines Lymphknotens oder eines anderen befallenen Organs gestellt werden. Diese <i>soll</i> möglichst einen ganzen Lymphknoten bzw. ausreichendes Gewebematerial (z.B. größere Nadelbiopsie) umfassen. Wenn ein Lymphknoten einer Exzisions- oder Inzisionsbiopsie nicht leicht zugänglich ist, <i>soll</i> eine Stanzbiopsie durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

7.4	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
<b>EK</b>	Die primäre Diagnose einer Richter-Transformation <i>sollte</i> durch eine*n Patholog*in mit besonderer Erfahrung auf dem Gebiet der Lymphom-Diagnostik gestellt bzw. bestätigt werden.	
	Starker Konsens	

Eine RT soll histologisch gesichert werden. Eine Feinnadelaspiration ist nicht ausreichend für die Diagnose einer RT. Die histopathologische Diagnostik soll an der Biopsie eines Lymphknotens oder eines anderen befallenen Organs gestellt werden. Diese soll möglichst einen ganzen Lymphknoten bzw. ausreichendes Gewebematerial umfassen und nicht alleinig eine Feinnadelaspiration (Zytologie) beinhalten. Wenn ein Lymphknoten einer Exzisions- oder Inzisionsbiopsie nicht leicht zugänglich ist, soll eine Stanzbiopsie durchgeführt werden.

### 7.2.4 Immunhistochemie

Die DLBCL als Manifestation der RT kann morphologisch dem zentroblastischen, immunoblastischen oder anaplastischen Subtyp entsprechen. Immunphänotypisch können diese zumeist als die „activated B-cell type“ (ABC) Form kategorisiert werden. Eine Änderung des klassischen Immunphänotyps der CLL mit Verlust von CD5 und/oder CD23 wird in einem hohen Anteil der Fälle (70-85%) beobachtet [229], [242]. CD20 ist in der Regel stärker als in der CLL exprimiert, wird jedoch vor Einleitung einer CD20-antikörperhaltigen Therapie der RT erneut bestimmt. Die Hodgkin-Variante der RT bei Patient\*innen mit CLL ist meist vom Mischtyp oder vom nodulär-sklerosierenden Typ und ist morphologisch und immunphänotypisch nicht vom cHL zu unterscheiden [228], [229].

## 7.2.5 Molekulare Pathohistologie

7.5	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
<b>EK</b>	Die Diagnostik <i>soll</i> eine molekulare Analyse der klonalen Verwandtschaft (gleiches IGVH-Arrangement und/oder gleiche Mutationen in umfassender genomicscher Charakterisierung) umfassen, sofern initiales Material der CLL vorhanden ist, weil darin wichtige differentialdiagnostische und prognostische Informationen enthalten sind.	
	Starker Konsens	

Es ist von klinischer Relevanz, ob sich die Richter-Transformation klonal aus der CLL ableiten lässt. Die klonal zur CLL verwandte RT (ca. 80% der Fälle) weist genetisch deutliche Unterschiede zur primären DLBCL auf [243]. Weil das de novo DLBCL als Zweitlymphom bei CLL (ca. 20% der Fälle) eine deutlich bessere Prognose als die RT hat, soll die CLL und das DLBCL auf eine molekulare Verwandtschaft untersucht werden (durch vergleichende molekulare Klonalitätsanalyse des rearrangements der IGHV-D-J Gene). Das Vorliegen einer klonalen Verwandtschaft gilt demnach als wichtigster prognostischer Parameter bei der Einschätzung des vorliegenden DLBCL (RT versus primäres DLBCL). Die häufigsten genetischen Alterationen der RT sind Deletionen/Mutationen von 17p13.1/TP53 in etwa 50-60% der Fälle, sowie NOTCH-1 Mutationen in 30-40% (oft assoziiert mit Trisomie 12), erworbene Verluste von 9p21 mit dem Tumorsuppressor CDKN2A in 20-30% und Zugewinne oder Translokationen von 8q21/C-MYC (ca. 25-40%) [244], [242], [245]. Zusammen finden sich diese Läsionen in über 90% der Fälle mit RT. Ihr Nachweis (Standard Karyogramm, Interphase FISH, Gensequenzierung) ist zwar nicht für eine RT beweisend, liefert aber hilfreiche diagnostische und prognostische (siehe 9.4.) Informationen. Die Mehrzahl der Fälle von RT (75%) zeigt unmutierte IGHV-Gene. Im Gegensatz zur klassischen RT tritt die cHL-Variante vor allem bei CLL mit mutierten IGHV-Genen auf, wobei sowohl mit der CLL klonal verwandte als auch unverwandte Fälle beschrieben wurden. Die Mehrheit dieser Fälle ist EBV-assoziiert [227], [229], [230], [246]. Unter bestimmten Umständen kann eine FISH-Untersuchung (+12, del(11q), del(13q), del(17p)), eine Karyotypuntersuchung (komplexer Karyotyp) und eine TP53-Untersuchung ergänzt werden [247].

## 7.3

### Differentialdiagnostik

Etwa 20 % der Fälle von DLBCL bei Patient\*innen mit CLL sind klonal nicht verwandte Zweitlymphome [229], [245]. Da diese de novo DLBCL eine günstigere Prognose aufweisen, soll insbesondere in Fällen, die nicht den klassischen Immunphänotyp der CLL aufweisen, eine vergleichende Klonalitätsanalyse angestrebt werden (siehe auch [Kapitel 7.2.5](#)). Die sogenannte paraimmunoblastische Progression bzw. Transformation und die tumorbildende Form der CLL mit einer deutlichen Vermehrung von Paraimmunoblasten und Prolymphozyten und großen, konfluenten Proliferationszentren, oder eine deutliche Zunahme des Prolymphozytenanteils im peripheren Blut werden nicht als RT gewertet, obwohl sie klinisch eine Akzeleration der Erkrankung darstellen können.

Von der cHL-Variante der RT, die das typische buntzellige, entzündliche Zellbild mit Dominanz von T-Zellen aufweist, ist das Auftreten von einzelnen CD30+ Reed-

Sternberg Zellen vor dem Hintergrund der CLL abzugrenzen [246]. Diese Fälle unterscheiden sich prognostisch und therapeutisch nicht von der klassischen CLL.

Eine seltene Differentialdiagnose der RT ist das Spektrum EBV-assozierter lymphoproliferativer Erkrankungen, inklusive Lymphomen, bei lange bestehender und tiefer Immunsuppression in CLL-Patient\*innen, z.B. nach Alemtuzumab Therapie [248], da sie auch rein reaktive Läsionen beinhalten [249], [250]. Von prognostischer Relevanz ist auch die Abgrenzung zur seltenen Herpes simplex Virus-Lymphadenitis bei CLL, die sich typischerweise durch eine isolierte, rasch auftretende Lymphknotenvergrößerung äußert.

## 7.4 Risikofaktoren

Mit einer jährlichen Inzidenzrate von 0,5-1 % tritt eine RT bei 2-5 % der Patient\*innen mit CLL im Verlauf der Erkrankung auf [219], [220], [234]. Das mediane Intervall von der Diagnose der CLL bis zur Detektion einer RT beträgt ca. 2 Jahre [234], [251]. Als klinische Risikofaktoren für die Entwicklung einer RT werden ein hohes Rai-Stadium (III-IV) bei Diagnosesstellung der CLL und eine Größe der Lymphknoten von initial bereits >3cm beschrieben [234], [235], [252]. Ein unmutierter Status der IGHV-Gene oder eine Expression stereotyp konstituierter B-Zell-Rezeptoren (z.B. VH4-39), sowie Expression von ZAP70, CD38, CD49d in der CLL sind ebenfalls mit einer erhöhten Rate an Übergängen in eine RT assoziiert worden [225], [235], [253]. In der RT selber findet man gehäuft für die CLL als ungünstig beschriebene zytogenetische Aberrationen (del11q22 oder del17p13.1), sowie Mutationen im NOTCH-1 oder TP53-Gen [244], [242], [254]. Die kumulative Inzidenz einer RT in CLL mit del17p oder TP53-Mutation wird mit ca. 30% angegeben. Nicht endgültig geklärt ist dabei, ob dieses Risiko insbesondere nach Fludarabin-haltiger Therapie zu bestehen scheint und ob eine Präferenz für die Hodgkin-Variante der RT existiert [255], [256], [79]. Das Vorliegen einer NOTCH1 Mutation ist ebenfalls mit einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit (ca. 45%) einer RT assoziiert als in CLL ohne diese Veränderung (ca. 4%) [257], [258].

Ebenso wurde eine erhöhte Inzidenz von RT unter Monotherapie mit Ibrutinib in refraktären CLL beschrieben [156], [259], [260], [261], wenngleich andere Ibrutinib behandelte Kohorten diesen Zusammenhang nicht belegen konnten [158], [79]. Die beobachtete enge zeitliche Abfolge von Initiierung der Therapie mit dieser Substanzklasse und dem Auftreten der RT legt eine Existenz der RT bereits zu Beginn der Behandlung dieser zumeist refraktären und/oder del17p/TP53-mutierten CLL nahe. In der Beurteilung des Beitrages von BTK-Inhibition zur Selektion der RT Klone sind dabei Fragen nach der genetischen Andersartigkeit der RT unter Ibrutinib oder nach der Inzidenz der RT im Setting der Erstlinientherapie mit Ibrutinib noch ungeklärt [260], [261], [262].

Die klinischen Verläufe einer RT spiegeln die Heterogenität der darunter zusammengefassten Erkrankungen wider. Es existiert ein dreistufiger klinisch-genetischer Prognosescore bezogen auf den Zeitpunkt der Diagnose der RT [245]. Darin bilden ECOG Performance-Status (ECOG-PS)  $\leq/ > 1$ , TP53-Status (del17p oder TP53 mutiert) und der Erfolg der Induktionstherapie der RT (komplette Remission (CR) ja oder nein) drei Subgruppen gemäß einem stark unterschiedlichen medianen Überleben ab. Patient\*innen mit RT und einem ECOG-PS  $\leq 1$ , ohne TP53-Anomalie und einer CR nach Induktion überleben mehr als 60 Monate (70% 5-Jahresüberleben). Dagegen ist die Konstellation ECOG-PS  $\leq 1$  mit TP53-Anomalie oder keine CR nach Induktion mit einem medianen Überleben von 25 Monaten assoziiert. Die

ungünstigste Subgruppe mit einem medianen Überleben von nur 8 Monaten umfasst Patient\*innen in einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG-PS >1).

## 7.5 Therapie

7.6	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Abhängig von Alter, Komorbiditäten und Risikoprofil <b>sollten</b> Anthrazyklin-haltige Regime (z.B. R-CHOP) zum Einsatz kommen.	
Level of Evidence (Oxford 2009) <b>2b</b>	[263], [264], [265], [266], [267]	
	Starker Konsens	



7.7	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Eine allogene Blutstammzelltransplantation <b>sollte</b> in der Richter-Transformation primär konsolidierend durchgeführt werden.	
Level of Evidence (GRADE) ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ keine Daten keine Daten	[201] ⊕⊕⊕⊖: Overall survival ⊕⊕⊕⊖: Progression-free Survival keine Daten: Quality of life keine Daten: Safety	
	Konsens	

7.8	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Bei fehlender Eignung zu einer allogenen Blutstammzelltransplantation oder bei fehlendem Spender <b>kann</b> eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation durchgeführt werden.	
Level of Evidence (Oxford 2009) <b>3b</b>	[205]	
	Starker Konsens	

7.9	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	<b>modifiziert 2024</b>
<b>EK</b>	Patient*innen mit einer Richter-Transformation <b>sollen</b> , wann immer möglich, im Rahmen einer passenden klinischen Studie behandelt werden.	
	Starker Konsens	
7.10	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	<b>neu 2024</b>
<b>EK</b>	Bei Nachweis eines de-novo DLBCL (ohne klonale Verwandtschaft zur CLL) <b>sollte</b> die Therapie analog der gültigen DLBCL-Leitlinien erfolgen.	
	Starker Konsens	

Bei Vorliegen einer DLBCL-Typ RT orientiert man sich weitgehend an dem Behandlungsstandard von aggressiven B-Zell Non-Hodgkin Lymphomen (NHL) [226]. Bis dato gibt es noch keine Ergebnisse aus randomisierten klinischen Studien zur RT, sodass Erkenntnisse zur Effektivität und Tolerabilität von RT-Regimen in der Regel nur aus einarmigen Phase-1/2- oder Beobachtungsstudien gewonnen wurden. Insofern gibt es keinen allgemein gültigen Standard-of-Care bei der Behandlung der RT. Prinzipiell erfolgt insbesondere bei Vorliegen einer klonal unverwandten RT im Sinne eines de-novo DLBCL die Therapie analog der gültigen DLBCL-Leitlinien (siehe [S3-Leitlinie DLBCL](#)).

## 7.5.1 Chemoimmuntherapie

Nach konventionellen chemotherapeutischen Maßnahmen liegen die 3-Jahres-Gesamtüberlebensraten bei ca. 25%. Die Hinzunahme von Rituximab kann das Gesamtüberleben verlängern [226], [268], [226]. Prinzipiell stehen Anthrazyklin- oder Platin-haltige Protokolle zur Verfügung [225], [254]. Es liegen aber insgesamt lediglich prospektive Daten zu einarmigen Phase-II-Studien vor. Darin erzielen Anthrazyklin-basierte Therapien, vor allem R-CHOP, Ansprechraten von 67%, bei einem medianen Gesamtüberleben von 21 Monaten [263]. In einer retrospektiven Auswertung der DCLLSG war das Gesamtüberleben von Patient\*innen mit DLBCL-RT, die in der Mehrzahl CHOP-haltige Regime erhielten, mit im Median 9 Monaten deutlich kürzer [226]. Dosisintensivierte Anthrazyklinhaltige Schemata, wie z.B. das hyper-CVXD Protokoll führten zu Gesamtansprechraten von ca. 40%, wobei Ergänzungen durch zusätzliches Methotrexat und Zytosin-Arabinosid jedoch mit einer hohen Toxizität assoziiert waren [267], [264]. Studien mit Platin-basierten Chemoimmuntherapien (z.B. OFAR) zeigten Ansprechraten von 38-50% und ein medianes Gesamtüberleben von 6-8 Monaten [265], [266].

## 7.5.2 Zelluläre Immuntherapien

Obwohl effektiv in der Behandlung des rezidivierten DLBCL, zieht eine Hochdosis-Therapie mit autologer Stammzelltransplantation in Patient\*innen mit RT oft kein Plateau der Überlebenskurven nach sich [205]. Eine allogene Blutstammzelltransplantation (SZT) stellt bei chemo-sensitiven RT eine erfolgversprechende Option dar, da sie das Gesamtüberleben im Vergleich zur

konventionellen Chemotherapie verlängern kann [239], [254] (siehe auch [Kapitel 6](#)). Beide Verfahren sind aber nur in ca. 10-20% der RT-Patient\*innen aus Gründen der hohen Komorbidität, fortgeschrittenem Lebensalter und unzureichender primärer Remissionsinduktion durchführbar. Die allogene SZT ist zudem mit einer relevanten, nicht-Rezidiv-bedingten Mortalität von ca. 26% assoziiert [205], [196]. Insgesamt legen die retrospektiven Serien nahe, dass eine konsolidierende Postremissions-allo-SZT bei Induktions-Respondern erfolgreicher ist als wenn die allo-SZT als Salvage zum Einsatz kommt [239], [254]. Eine autologe SZT kann demnach nur für ausgewählte Patient\*innen in Betracht gezogen werden, wenn diese keine\*n passende\*n Spender\*in haben oder aufgrund von Alter oder Komorbidität nicht für eine allogene SZT geeignet erscheinen. Hierbei zielt die Therapie auf das Eradizieren der DLBCL Komponente ab, aber nicht auf die Behandlung der zugrundeliegenden CLL.

Prospektive Vergleiche von autologer versus allogener SZT im RT liegen nicht vor. Ein EBMT Register assoziiert die autologe SZT mit einem längeren 3-Jahres Rezidiv-freien Überleben und Gesamtüberleben verglichen zur allogenen SZT (45% vs 27% bzw. 59% vs 36%), jedoch unterschieden sich beide Subgruppen beträchtlich hinsichtlich der erhaltenen Vortherapien [205]. In einer weiteren multizentrische Register-Auswertung zeigten sich vergleichbare Überlebensraten mit autologer wie allogener SZT, bei allerdings sehr heterogenen Patientenpopulationen [269]. Eine Überlegenheit der autologen SZT gegenüber konventionellem Vorgehen kann daraus aus Gründen des fehlenden Direktvergleiches und der Patientenselektion ebenfalls nicht abgeleitet werden.

Einige Autor\*innen bevorzugen eine allogene SZT zusätzlich zu den Patient\*innen mit klonal verwandter RT auch in den Patient\*innen mit nicht verwandten DLBCL, deren parallele CLL refraktär gegenüber Purin-Analoga ist oder eine del17p Aberration/TP53-Mutation trägt [254], [270]. Die autologe SZT ist dabei hingegen die präferierte Herangehensweise für Patient\*innen mit klonal unverwandter DLBCL-RT, wobei die Indikation analog den jeweils gültigen Leitlinien zum de-novo DLBCL erfolgt (siehe [S3-Leitlinie DLBCL](#)).

Der Einsatz von CART-Zell-Therapie erscheint insbesondere vor dem Hintergrund des erfolgreichen Einsatzes beim rezidivierten DLBCL auch bei der RT-Therapie als eine sinnvolle Option. Allerdings gibt es zur RT, anders als zum DLBCL, keine randomisierten Daten, die einen Vergleich zu konventioneller Chemoimmuntherapie oder Stammzelltransplantation erlauben. In einer Fallserie von 8 Patient\*innen mit RT, die den CD19-CAR Axicabtagene ciloleucel erhielten, konnte eine Ansprechraten von 100% und eine CR-Rate von 67% beobachtet werden [271]. Darüber hinaus wurde mit einem akademisch hergestellten CD19-CAR in 6 Patient\*innen eine Ansprechraten von 67% erzielt [272]. Insofern ist die CART-Zelltherapie auch bei RT wirksam, der klinische Stellwert bleibt allerdings aufgrund der geringen Fallzahlen und kurzen Beobachtungszeiten unklar. Eine Behandlung mit zellulären Immuntherapien wird im Rahmen von klinischen, präferentiell randomisierten, Studien erprobt.

### 7.5.3

### Zielgerichtete Therapien

Sämtliche Daten zu zielgerichteten Therapien im Kontext von RT stammen aus einarmigen Phase-I- und -II-Studien sowie Observationsstudien. Insofern können keine direkten Vergleiche mit der Wirksamkeit von beispielsweise R-CHOP bei RT gemacht werden. Der Einsatz von zielgerichteten Therapien zur Behandlung der RT wird im Rahmen von klinischen Studien erprobt.

### BTK-Inhibitoren

Der BTK-Inhibitor Ibrutinib erzielte in Kombination mit R-CHOP bei Patient\*innen mit de-novo DLBCL eine Ansprechraten von 95% [273], im Kontext von RT liegen keine Daten zu dieser Kombination vor. In einer Fallserie konnte in 3 von 4 Patient\*innen mit einer Ibrutinib-Monotherapie ein Ansprechen mit einer Dauer von 8-11 Monaten beobachtet werden [274].

In einer prospektiven Phase 1/2 Studie zu Acalabrutinib-Monotherapie in 25 Patient\*innen mit rezidivierter RT konnte eine Ansprechraten von 40% beobachtet werden, allerdings war das mediane PFS mit 3.2 Monaten kurz [275]. Im Rahmen der Phase-1 BRUIN Studie wurde eine RT-Kohorte von 57 Patient\*innen eingeschlossen, die mit dem nicht-kovalenten BTK-Inhibitor Pirtobrutinib behandelt wurden [276]. Es zeigte sich eine Ansprechraten von 54% und ein medianes PFS und OS von 3.7 bzw. 13.1 Monaten. Insgesamt scheinen BTK Inhibitoren eine Wirksamkeit auch im Kontext von RT zu haben, allerdings ist die Ansprechdauer bei einer Monotherapie nicht nachhaltig, sodass eine Kombination mit anderen Substanzen erfolgversprechender ist.

### Bcl-2-Inhibitoren

Die Monotherapie mit Venetoclax wurde nur in kleinen RT-Kohorten im Rahmen von Basket-Studien untersucht und ein Ansprechen bei knapp der Hälfte der untersuchten Patient\*innen beobachtet [277]. Die Kombination von R-CHOP mit Venetoclax wurde im Rahmen der Cavalli-Studie beim de-novo DLBCL exploriert und zeigte eine Ansprechraten von 83% [278]. Im Rahmen einer multizentrischen Phase-2-Studie wurde analog dazu bei RT DA-EPOCH-R oder R-CHOP mit Venetoclax kombiniert und Ansprechraten von 62% und ein PFS bzw OS von 10.1 bzw. 19.6 Monaten berichtet [270]. Mangels randomisierten Vergleichs zu R-CHOP lässt sich jedoch der Mehrwert von Venetoclax in diesem Kontext nicht sicher definieren, sodass die Hinzunahme von Venetoclax zu R-CHOP bei RT eine Einzelfallentscheidung bleibt.

### Checkpoint Inhibitoren

Während PD1-Inhibitoren keine Wirksamkeit bei der CLL haben gibt es mehrere prospektive Datensätze, die eine Aktivität im Kontext der RT demonstrieren. Die Monotherapie mit Pembrolizumab führte zu einem Ansprechen in 44% und einem OS von 10.7 Monaten [277]. Die Kombinationstherapie von Nivolumab plus Ibrutinib erzielte in einer Phase-II Studie ein Ansprechen in 42 % und ein medianes OS von 13 Monaten [276]. Die Kombination von Atezolizumab, Obintuzumab und Venetoclax führte zu einer Ansprechraten von 68% und eine medianes PFS und OS von 10 bzw. 32 Monaten [279]. Insgesamt zeigen Checkpoint-Inhibitoren bei Einsatz als Kombinationstherapie eine gute Wirksamkeit bei begrenzter Toxizität. Auch hier erfolgt der Einsatz mangels randomisierter Daten nur als Einzelfallentscheidung bei Patient\*innen mit RT.

### Bispezifische Antikörper

Bei der Behandlung des rezidivierten DLBCL sind bispezifische Antikörper eine wirksame Salvage-Option. Im Kontext von RT liegen begrenzte Daten zur Wirksamkeit von B-Zell-gerichteten bispezifischen Antikörpern vor. In einer multizentrischen Phase-2-Studie konnte mit dem CD19-CD3-Antikörper Blinatumomab in Patient\*innen mit PR, SD oder PF nach 2 Zyklen R-CHOP eine CR-Rate von 20% erreicht werden [280]. In einer Kohorte von 10 Patient\*innen mit RT wurde mit einer Monotherapie mit

Epcoritamab, ein CD20-CD3-Antikörper, eine ORR von 60% erzielt [281]. Analog konnte mit Glofitamab, ein weiterer CD20-CD3-Antikörper, in 7 von 11 Patient\*innen ein Ansprechen erzielt werden [282]. Aufgrund kurzer Beobachtungsdauer und limitierten Fallzahlen lassen sich zurzeit keine definitiven Rückschlüsse zum Einsatz von bispezifischen Antikörpern zur Therapie der RT ziehen. Auch hier sind Kombinationstherapien ein vielversprechender Ansatz, der in prospektiven klinischen Studien weiter erprobt wird.

Konsolidierung

## 8 Komplikationen der CLL (außer Infektionen)

Auch wenn es sich bei der CLL primär um eine Erkrankung des lymphatischen und blutbildenden Systems handelt, kann sich eine CLL als extranodale Erkrankung manifestieren bzw. rezidivieren. Eine durch den extranodalen Befall ausgelöste Symptomatik oder Bedrohung der normalen Organfunktion stellt eine Indikation für die Einleitung einer gegen die CLL gerichteten Therapie dar.

Des Weiteren manifestiert sich die CLL bei etwa 10-20% der Patient\*innen mit autoimmunen Komplikationen, wovon Autoimmunzytopenien die häufigste Ausprägung darstellen [283], [284], [285]. Die Behandlung dieser Erkrankungen hängt in der Regel vom Ausmaß der CLL und dem Schweregrad der Symptome ab; häufig ist allerdings eine CLL-gerichtete Therapie notwendig.

### 8.1 Extranodaler Befall

8.1	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2024
<b>EK</b>	Bei einem symptomatischen Extranodalbefall (durch Funktionseinschränkung des betroffenen Organs, raumfordernde Wirkung oder Begleitsymptome) <b>soll</b> die Behandlung der zugrundeliegenden CLL erfolgen.	
	Starker Konsens	

Gemäß älteren Registerdaten sind 11% der extranodalen B-NHL-Manifestationen durch eine CLL verursacht [286]. Allerdings wird die Inzidenz der CLL mit extranodalem Befall nur mit 0,3/100.000 angegeben [287]. Eine gepoolte Analyse der Patient\*innen aus 3 Phase-III-Studien der DCLLSG zeigte, dass 3,6% der Studienpatient\*innen einen extranodalen und extramedullären CLL-Befall aufwiesen, obwohl hier ein ZNS-Befall vom Studienprotokoll ausgeschlossen wurde [288]. Es ist also unsicher, wie häufig ein extranodaler und extramedullärer Befall bei der CLL ist, dieser scheint allerdings vermehrt bei Patient\*innen mit rezidivierter/refraktärer CLL vorzuliegen und Ausdruck einer fortgeschrittenen, aktiven Erkrankung zu sein [289].

Ein extranodaler Befall kann grundsätzlich jegliche Gewebe betreffen. Eine retrospektive Analyse der zwischen 1975 und 2012 publizierten 192 extramedullären CLL-Fälle von Ratterman et al. betrafen diese in 33% die Haut und in 27% das zentrale Nervensystem, sowie in 14% den Gastrointestinal- und 10% den Urogenitaltrakt (10%), sowie in je 5% Lunge und Auge [289]. In der o.a. Analyse der DCLLSG Studien waren ein Befall der Lunge und des Gastrointestinaltrakts, sowie der Knochen am häufigsten.

#### Kutane Manifestationen

Hautmanifestationen der CLL gehören mit zu den häufigsten extranodalen Befällen der Erkrankung und treten bei 4-25% der Patient\*innen auf [290], [291]. Die Manifestationen haben hierbei ein breites Spektrum und können als primäre CLL-

Infiltration oder als sekundäre Immunphänomene (Vaskulitiden, Pemphigus, Insektenbiss-ähnliche Läsionen, etc.) auftreten [292]. Eine Hautbiopsie kann hierbei bei der Differenzierung der unterschiedlichen Manifestationen, insbesondere persistierender Läsionen hilfreich sein.

### ZNS-Manifestationen

Die ZNS-Beteiligung kann als parenchymale, leptomeningeale oder liquorigene Manifestation vorliegen. Eine ZNS-Beteiligung der chronischen lymphatischen Leukämie ist jedoch selten; in einer retrospektiven Analyse von über 4000 CLL-Patient\*innen konnte bei 0,4% des Gesamtkollektivs aber 10% der Patient\*innen mit neurologischen Auffälligkeiten eine ZNS-Beteiligung nachgewiesen werden [293]. Die neurologische Symptomatik ist vielfältig und kann sowohl zu zentralenervösen Ausfällen i.S. von kognitiver Dysfunktion, Enzephalopathie und zerebellären Syndromen als auch peripheren Störungen wie Fazialisparese oder Radikulopathien führen. In beinahe der Hälfte der Fälle liegt laut einer retrospektiven Studie von Wanquet et al. eine Erkrankung im frühen und unbehandelten Stadium vor [294].

Eine wichtige Differentialdiagnose der o.a. unterschiedlichen neurologischen Symptome, insbesondere bei Muskelschwäche, Lähmungen, sensorischen Störungen, zerebellären Symptomen und Gesichtsfeldausfällen ist die progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML), die durch eine Reaktivierung des JC (John Cunningham) Virus im Zusammenhang mit Immunsuppression, v.a. durch eine Behandlung mit anti-CD20-Antikörpern ausgelöst wird.

### Renale Manifestationen

Patient\*innen mit CLL weisen häufig Nierenfunktionseinschränkungen auf, die mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind. Meist sind diese durch die Begleiterkrankungen und nicht durch einen extranodalen Befall der CLL bedingt. So konnte in einer Analyse von 4024 Patient\*innen mit CLL in etwa 1% eine Nierenaffektion durch die CLL festgestellt werden, bei einem Großteil als membranoproliferative Glomerulonephritis und nur bei 12% durch eine interstitielle Infiltration durch die CLL [295].

### Weitere Manifestationen

Ebenfalls als Manifestation beschrieben und mit bis zu 14% befallen ist der Gastrointestinaltrakt, welcher bei tumorassoziierten Blutungen auch eine Quelle von Anämien sein kann [296]. In bis zu 2% der CLL-Fälle befallen ist die Leber, meist ausgehend vom Portalfeld und assoziiert mit einer schlechteren Prognose assoziiert [297]. Eine kardiopulmonale Beteiligung tritt zumeist therapie- bzw. infektassoziiert auf, kann jedoch in seltenen Fällen ebenfalls durch eine primäre CLL-Infiltration bedingt sein [298], [299] und sollte insbesondere bei der Ursachensuche persistierender Symptome erwogen werden.

### Therapie

Symptomatische extranodale Befäße, sei es durch Funktionseinschränkung des betroffenen Organs, raumfordernde Wirkung oder Begleitsymptome (z.B. nicht durch eine symptomatische Behandlung ausreichend gemilderter Pruritus bei Hautbefall) werden laut iwCLL-Leitlinien als Therapieindikation gesehen.

Die Wahl der Therapie soll dabei analog der Erstlinien- bzw. Rezidivtherapie auf Basis vom Risikoprofil sowie patientenindividuellen Faktoren erfolgen (siehe [Kapitel 4](#) und [Kapitel 5](#)). Zu berücksichtigen sind etwaige Besonderheiten der extranodalen Manifestation wie z.B. ZNS-Befall sowie Dosismodifikationen bei renalem oder hepatischem Befall.

## 8.2 Autoimmunozytopenien

8.2	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
<b>EK</b>	Bei einem isolierten Abfall einer Zellreihe (insbesondere einer Thrombozytopenie oder Anämie), insbesondere bei Patient*innen mit einem im übrigen indolenten Verlauf der zugrundeliegenden CLL, <b>sollte</b> die Diagnose einer Autoimmunozytopenie unter Berücksichtigung möglicher Differentialdiagnosen erfolgen.	
	Starker Konsens	

8.3	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
<b>EK</b>	Die Differentialdiagnosen <b>sollen</b> durch eine ausführliche Anamnese, eine körperliche und sonographische Untersuchung, eine klinisch-chemische Blutuntersuchung (inkl. Coombs-Test und Autoimmunantikörpern), maschinelle Blutbilddifferenzierung inkl. Retikulozytenbestimmung, einen peripheren Blutausstrich, eine Knochenmarksaspiration /-biopsie, sowie ggf. eine virologische Testung und bakteriologische Untersuchungen abgeklärt werden.	
	Konsens	

Patient\*innen mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) können im Verlauf der Erkrankung autoimmun-getriggerte Zytopenien erleiden [\[218\]](#). Autoimmunozytopenien beinhalten die Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA), die Autoimmunthrombozytopenie, die Pure Red Cell Anemia (PRCA) sowie die Autoimmungranulozytopenie. Am häufigsten treten die AIHA (7-10 %) und die Autoimmunthrombozytopenie (1-5 %) auf, PRCA und Autoimmunneutropenie sind deutlich seltener (<1 %) [\[299\]](#), [\[63\]](#).

Insbesondere bei Patient\*innen mit isolierten Abfällen von einzelnen Zellreihen oder fehlender Erholung unter Therapie ist vor diesem Hintergrund daher weiterführender Diagnostik bezüglich Autoimmunozytopenien sinnvoll. Diese sollen durch eine ausführliche Anamnese, eine körperliche und sonographische Untersuchung, eine klinisch-chemische Blutuntersuchung (ggf. inkl. Coombs-Test und Autoimmunantikörpern), einen peripheren Blutausstrich, ggf. eine Knochenmarksaspiration /-biopsie, sowie ggf. eine virologische Testung und bakteriologische Untersuchungen beinhalten.

## 8.2.1

### AIHA/CAD

Eine autoimmune hämolytische Anämie (AIHA) tritt bei etwa 5-10 % der CLL-Patient\*innen auf, in 90% der Fälle ist dies durch IgG-Wärmeagglutinine (wAIHA) bedingt, seltener sind autoreaktive IgM-Antikörper ursächlich, die kälteassoziiert zur Hämolyse führen (cold agglutinin disease, CAD) [300]. Eine AIHA ist mit höherem Alter, fortgeschrittener Erkrankung (Stadium Binet B/C, hohen Lymphozytenzahlen), kurzer Lymphozytenverdopplungszeit, erhöhtem  $\beta2$ -MG, einem unmutierten IGHV-Status und ungünstigen Zytogenetik assoziiert [301], [283], [284], [302].

Eine AIHA sollte bei einer normo- oder makrozytären Anämie in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Nachweis von Hämolyse-Parametern (LDH und Bilirubin erhöht, Haptoglobin nicht nachweisbar) und einer erhöhten Retikulozytenzahl. Die autoimmun-hämolytische Anämie wird durch den Nachweis von Autoantikörpern mittels eines direkten Antiglobulintests (direkter Coombs-Test) diagnostiziert. Allerdings schließt ein negatives Testergebnis eine AIHA nicht aus. Andererseits liegt bei bis zu 15% der CLL-Patient\*innen ein positiver Coombs-Test vor, auch ohne manifeste AIHA [284]. Die Diagnose einer AIHA ist gesichert bei Vorliegen einer Anämie mit supprimiertem Haptoglobin und positivem Coombstest.

Die zusätzliche Bestimmung von Serumeisen, Ferritin und Transferrin, Vitamin B12 und Folsäure, sowie eine endoskopische Abklärung kann sinnvoll sein zur Abklärung weiterer Differentialdiagnosen einer Anämie. Bei einer ätiologisch unklaren Anämie sollte ergänzend eine hämatologische Diagnostik mittels peripherem Blutausstrich zur Beurteilung der Zellmorphologie und ggf. Knochenmarkaspiration oder -biopsie erfolgen. Andere Ursachen einer sekundären AIHA erfordern u.a. eine ausführliche Medikamentenanamnese, Infektionsserologie oder rheumatologische Abklärung. Bei Patient\*innen mit zurückliegenden Bluttransfusionen sollten zudem Alloantikörper ausgeschlossen werden.

## 8.2.2

### ITP

Bei der Immunothrombozytopenie (ITP) führt eine immunvermittelte Zerstörung und die verminderte Produktion zu einer Thrombozytopenie. Eine isolierte Thrombozytopenie bei Patient\*innen mit CLL, insbesondere bei Patient\*innen ohne Splenomegalie oder weiterer Zytopenien als H.a. eine Knochenmarksinsuffizienz ist verdächtig für das Vorliegen einer ITP. Im Gegensatz zur AIHA werden Anti-Thrombozyten-Antikörper bei der Diagnose der ITP nicht routinemäßig bestimmt, da diese nur bei etwa der Hälfte der Fälle nachweisbar sind, ein negativer Test die Diagnose also keinesfalls ausschließt. Eine Knochenmarkuntersuchung kann indiziert sein, um zwischen ITP und CLL im fortgeschrittenen Stadium oder anderen primären Knochenmarksprozessen zu unterscheiden.

Bevor weitere Diagnostik durchgeführt wird, sollte eine Pseudothrombozytopenie im Heparin- und/oder Citratblut, sowie mit längerer Lagerung der Proben ausgeschlossen werden.

Die folgenden Parameter werden als Risikofaktoren können für die Entwicklung einer Autoimmunthrombozytopenie angesehen: unmutierter IGHV-Status, hohe ZAP70 Expression (> 20%), erhöhte  $\beta2$ -Mikroglobulinspiegel (> 2.5 mg/l) [303], [302], [304], vorangegangene Purinanaloga-Therapie [305], [306], und Infektionen.

### 8.2.3 PRCA

Bei der PRCA handelt es sich um eine isolierte Anämie durch eine komplett oder nahezu komplett fehlende Erythrozytopoese im Knochenmark durch autoimmuner Prozesse (Erythroblastopenie). Patient\*innen mit PRCA haben eine ausgeprägte Anämie (sind allerdings aufgrund der langsam fortschreitenden Bildungsstörung häufig gut daran adaptiert) und im Unterschied zur AIHA eine niedrige Retikulozytenzahl, sowie einen negativen Coombs-Test. Bei Patient\*innen mit vorbehandelter CLL, umfasst die Differentialdiagnose für hypoproliferative Anämie auch das therapiebedingte myelodysplastische Syndrom (MDS) und die akute myeloische Leukämie (AML). Eine Parvovirusinfektion ist eine bekannte Ursache der PRCA, die ebenfalls differentialdiagnostisch abzuklären ist.

Die PRCA ist selten und betrifft < 1-6% der Patient\*innen [307]. Spezifische Risikofaktoren sind nicht bekannt.

### 8.2.4 Weitere Autoimmunkomplikationen

Das simultane oder konsekutive Auftreten einer ITP und einer AIHA wird als Evans Syndrom bezeichnet. Die Häufigkeit ist mit 0,1-2% der CLL-Fälle selten, die Diagnosestellung aufgrund der zugrundeliegenden CLL häufig verzögert [308].

Als seltene Autoimmunzytopenie wurde zudem die Autoimmuno-Granulozytopenie (AIG) beschrieben. Aufgrund häufig nicht nachzuweisender antineutrophiler Antikörper ist die AIG eine Ausschlussdiagnose. Insbesondere im Kontext mannigfaltiger anderer Ursachen bei Patient\*innen mit CLL wie therapieassoziierten Markschäden, MDS/AML, Infektionen, Medikationsnebenwirkungen etc, und erfolgt durch eine Knochenmarkpunktion verifiziert werden [291].

Weitere seltene Komplikationen beinhalten immunvermittelte Gerinnungstörungen wie die erworbene von-Willebrand-Erkrankung (AvWD). Exakte Zahlen zur Prävalenz bei Patient\*innen mit CLL liegen nicht vor, jedoch sind lymphoproliferative Erkrankungen für fast 50% der Fälle von AvWD verantwortlich [309]. Insbesondere bei Patient\*innen mit neu aufgetretenen Blutungsstigmata in Abwesenheit einer Thrombozytopenie sollte eine erworbene Gerinnungsstörung bedacht und weiter abgeklärt werden.

### 8.2.5 Therapie von AIHA, CAD und ITP

8.4	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2024
<b>EK</b>	Liegt eine Autoimmunzytopenie im Kontext einer behandlungsbedürftigen CLL vor, <i>sollte</i> die Behandlung der zugrundeliegenden CLL erfolgen (siehe <a href="#">Kapitel 4</a> ; <a href="#">Kapitel 5</a> ).	
	Starker Konsens	

8.5	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
<b>EK</b>	Bei Patient*innen mit symptomatischer CLL-assozierter wAIHA oder ITP, die keine Behandlungsindikation für die CLL aufweisen, <b>sollte</b> zunächst eine Therapie mit Dexamethason-Stoßtherapie (40mg/Tag für 4 Tage) oder Prednisolon (1 - 2 mg/kg KG) durchgeführt.	
	Starker Konsens	
8.6	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
<b>B</b>	Bei Patient*innen mit Steroid-refraktärer symptomatischer wAIHA/ITP, <b>sollte</b> vorzugsweise eine Therapie mit CLL-spezifischer Therapie oder polyvalenten Immunglobulinen und/oder mit wöchentlichen Rituximabgaben (375mg/m <sup>2</sup> ) erfolgen.  <i>CAVE: Rituximab ist in dieser Indikation nicht im Leistungskatalog der GKV (Kostenübernahme nicht gesichert).</i>	
Level of Evidence (Oxford 2009) <b>4</b>	[310]	
	Starker Konsens	

Die Behandlung von Autoimmunzytopenien erfolgt nur bei symptomatischer oder rasch progredienter Erkrankung. Insbesondere bei Patient\*innen mit wenig dynamischer Erkrankung und einem erhöhten Risiko für therapieassoziierte Nebenwirkungen (komorbide, gebrechliche Patient\*innen), ist ein abwartendes Beobachten möglich [311].

Steroide stellen die wichtigste Therapieoption bei CLL-assoziierten Autoimmunzytopenien dar. Zudem kann die Steroidgabe bei einer erschwerten Differenzierung der Genese einer Zytopenie hilfreich sein, da eine rasche Besserung der Zytopenie unter Steroidgabe ein starker Hinweis auf eine autoimmunologische Ursache ist. So sprachen 75% der Patient\*innen mit ITP oder AIHA auf die Gabe von Prednisolon in einer täglichen Dosis von 1-2 mg / kg Körpergewicht (KG) sprachen an [312]. Auch die Gabe eines Dexamethason-Stoßes (40mg/d über 4 Tage) zeigte eine gute Wirksamkeit bei ITP und wAIHA [313], [314].

Bei Patient\*innen mit einer CLL-assoziierten Steroid-refraktären AIHA zeigte der CD-20-Antikörper Rituximab (Dosierung 375mg/m<sup>2</sup> 1x/Woche über 4 Wochen) eine Ansprechraten von 72% ohne relevante Nebenwirkungen [310]. Patient\*innen mit ITP sprechen in etwa 2/3 der Fälle auf Rituximab an, wobei dies nur bei etwa der Hälfte langfristig andauert. Es ist darauf hinzuweisen, dass diese Standardtherapie in Deutschland nicht zugelassen ist und daher als „off-label“-Therapie eingesetzt werden muss.

Als weitere bei den Autoimmunzytopenien eingesetzte Therapieoptionen sind Immunglobuline, Immunsuppressiva, wie u.a. Ciclosporin A (CsA), Mycophenolatmofetil (MMF), Azathioprin und Cyclophosphamid oder auch die Splenektomie zu nennen. Sowie bei der ITP zusätzlich auch die Thrombopoetin-Rezeptor Agonisten (Avathrombopag, Elthrombopag und Romiplostim) und zudem der für die sekundäre Thrombopenie zugelassene Syk-Inhibitor Fostamatinib, dessen Toxizitätsprofil allerdings zu beachten ist.

Da die in der Erstlinien- und Rezidivtherapie der CLL eingesetzten zielgerichteten Substanzen auch bei CLL-assoziierten Autoimmunzytopenien eine gute Wirksamkeit zeigen, sind sie den vorgenannten Optionen meist vorzuziehen. Der BTK-Inhibitor Ibrutinib erzielte z.B. in unterschiedlichen Studien Ansprechraten von ~90% und Patient\*innen konnten in einer Mehrzahl der Fälle ihre bisherige immunsuppressive Therapie beenden [315], [316], [317]. Für den Bcl-2-inhibitor Venetoclax liegen bislang nur Fallberichte vor, die aber ebenfalls für eine deutliche klinische Aktivität sprechen [318], [319]. Im Falle einer Steroid-refraktären Autoimmunzytopenie ist daher die Behandlung der zugrundeliegenden CLL zu erwägen.

Ein Sonderfall stellt die CAD dar, bei welcher eine steroidbasierte Therapie häufig unzureichend ist. Hier ist bei manifesten Symptomen entweder eine Therapie der zugrundeliegenden CLL oder die Behandlung mit dem gegen die Subkomponente s des Komplementfaktors 1 (C1s) gerichteten monoklonalen Antikörper Sutimlimab zu empfehlen, der für die Behandlung der hämolytischen Anämie bei der CAD zugelassen ist [320].

## 8.2.6

### Therapie der PRCA

Bei der PRCA ist die Diagnostik des zugrundeliegenden Pathomechanismus bedeutend für die Therapiewahl [321]. Auch hier gilt allerdings, dass bei Vorliegen einer behandlungsbedürftigen CLL zunächst diese ursächlich zu behandeln werden ist (siehe [Kapitel 4](#); [Kapitel 5](#)).

Sollte eine PRCA im Kontext einer ansonsten nicht behandlungsbedürftigen CLL auftreten, ist eine primäre immunsuppressive Behandlung zu erwägen. Allerdings ist festzustellen, dass die Gabe von Prednisolon (1-2 mg/kg /Tag analog der Behandlung anderer Autoimmunzytopenien) nur in 30 – 60% der Patient\*innen zu einem Ansprechen führt [322], [323] und es beim Ausschleichen der Steroiddosis in bis zu 80% zu einem Rezidiv der PRCA kommt. Auch wenn eine Re-exposition in bis zu 80% zu erneutem Ansprechen führt, scheint daher eine alternative Immunsuppressive Behandlung, z.B. mit Ciclosporin A sinnvoll.

**9**

# Infektionen und Infektionsprophylaxe

Infektionen sind eine häufige Komplikation bei Patient\*innen mit CLL und sind mit hoher Morbidität und Mortalität assoziiert. Sowohl CLL-assoziierte Defekte des zellulären Immunsystems (T-Zell-Defekte), als auch ein eingeschränktes humorales Immunsystem (Hypogammaglobulinämie) tragen zu einer gestörten adaptiven Immunantwort bei. Zusätzlich weisen Patient\*innen mit CLL Defizite der angeborenen Immunantwort (Komplementsystem, neutrophile Granulozyten, Monozyten, dendritische Zellen) auf. CLL-gerichtete Therapien können zusätzlich das Immunsystem kompromittieren.

**9.1**

## Antimikrobielle Prophylaxe

Eine generelle Prophylaxe mit Antibiotika [324], Virostatika [325], [326] oder Antimykotika [327] ist für Patient\*innen mit CLL nicht indiziert. In Sondersituationen kann eine antivirale Prophylaxe indiziert sein, die im Folgenden ausgeführt wird.

**Herpes Simplex Virus (HSV) und Varicella Zoster Virus (VZV).** Eine Prophylaxe kann je nach Risikoprofil erwogen werden [326]. Patient\*innen unter Idovalisib-Therapie sollen immer eine entsprechende Prophylaxe erhalten (s.u.). Weiterhin kann die Prophylaxe bei Vorliegen eines der folgenden Faktoren erwogen werden: Alter >60 Jahre, Prednisolon-Äquivalenz kumulativ >2500 mg/m<sup>2</sup>, fortgeschrittene Therapielinie, Erhaltungstherapie mit einem anti-CD20-Antikörper, Vorgeschichte einer febrilen Neutropenie oder HSV- oder VZV-Reaktivierung.

Für die Prophylaxe von HSV-Reaktivierungen kann Aciclovir in einer Dosierung von 400 mg p.o. 2x tgl. verwendet werden. Für die Prophylaxe von VZV-Reaktivierungen werden Dosierungen von 400 mg 1x tgl. bis 3x tgl. verwendet. Die Evidenz für Valaciclovir ist geringer und kann in Dosierungen von 250 mg oder 500 mg 2x tgl. zur Prophylaxe verwendet werden, ist jedoch nicht zugelassen. Bei der Dosierung beider Medikamente ist die Nierenfunktion zu beachten.

**Hepatitis B.** Patient\*innen mit CLL werden auf eine frühere Hepatitis B-Infektion (HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörper) gescreent. In Abhängigkeit des Serostatus wird das Vorgehen zur Prophylaxe gewählt [326]: Laut der AGIHO Leitlinie ist bei alleiniger Anti-HBc-Antikörper-Positivität die HBV DNA-Viruslast zu bestimmen. Ist der DNA-Nachweis positiv, ist eine Prophylaxe empfohlen. Bei Negativität sind regelmäßige Kontrolle im Abstand von 1 bis 3 Monaten empfohlen. Bei Nachweis von HBs-Antigen ist eine Prophylaxe immer empfohlen. Tenofovir und Entecavir sind zur Prophylaxe zugelassen und empfohlen.

**9.1.1**

### Prophylaktische Gabe von Immunglobulinen

9.1	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Bei rezidivierenden Infektionen <b>kann</b> prophylaktisch die Immunglobulin-Substitution bei Patient*innen mit IgG <4 g/L mit IgG 0,2 bis 0,4 g/kg KG aufgrund eines sekundären Immundefekts angeboten werden.	

9.1	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Level of Evidence (GRADE) ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ keine Daten keine Daten	[296] ⊕⊕⊖⊖: Overall Survival ⊕⊕⊕⊖: Infection Rate ⊕⊕⊖⊖: Safety keine Daten: Progression-free Survival keine Daten: Quality of Life	
	Starker Konsens	

Eine Hypogammaglobulinämie betrifft bis zu 85% der Patient\*innen mit CLL und kann alle Immunglobulin-Unterklassen (IgG, IgA und IgM) betreffen [328]. Mehrere in den 1980er und 1990er Jahren durchgeführte Phase-III-Studien haben gezeigt, dass der prophylaktische Einsatz von IVIG die bakteriellen Infektionsraten bei CLL-Patient\*innen mit schwerer Hypogammaglobulinämie verringert [329], [330]. Bislang konnte jedoch keine Reduktion der Mortalität demonstriert werden [296], [331], [332]. Daten zur Lebensqualität liegen nicht vor.

Ein aktueller systematischer Review mit Metaanalyse zeigt ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Nebenwirkungen wie Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Hypotension und Hautausschlag, die teilweise auch zu einem Therapieabbruch führten [296]. Die Immunglobulin-Substitution kann bei Patient\*innen mit einer erhöhten Infektfälligkeit und Nachweis eines sekundären Immundefekts angewandt werden, die die Kriterien der Europäischen Arzneimittelagentur für eine Immunglobulinsubstitution erfüllen: rezidivierende Infektionen bei Patient\*innen mit IgG <4 g/L aufgrund eines sekundären Immundefekts. In der klinischen Routine können 10 g polyvalente Immunglobuline alle 4 Wochen, bevorzugt über die Wintermonate verabreicht werden [326].

Da die meisten Studien vor mehr als 20 Jahren durchgeführt wurden, werden den Ergebnissen aktuell laufender randomisierter Studien [333] in diesem Gebiet entsprechende Bedeutung zukommen.

## 9.2

### Infektionen unter zielgerichteter Therapie (inkl. CD20)

#### anti-CD20-Antikörper

Patient\*innen unter anti-CD20-Antikörper-Therapie sind einem erhöhten Risiko für eine Reaktivierung einer Hepatitis B-Infektion ausgesetzt. Vor Beginn sollte daher der Hepatitis-Antikörper-Status bestimmt werden. Zeigt dieser eine abgelaufene Hepatitis B-Infektion an, so muss auch bei negativer HBV-PCR eine virostatische Therapie während und bis 12 Monate nach Ende der anti-CD20-Therapie eingenommen werden [326], [334]. Bezuglich einer HSV-/VZV-Prophylaxe muss eine individuelle Risikoeinschätzung vorgenommen werden. Risikofaktoren, die für eine solche Prophylaxe sprechen, sind Alter >60 Jahre, zusätzliche Therapie mit Prednisolon-Äquivalenz kumulativ >2500 mg/m<sup>2</sup> KOF, zusätzliche Therapie mit Bendamustin, febrile Neutropenie oder HSV/VZV-Reaktivierung in der Vorgeschichte [325].

## Neuere zielgerichtete Therapien

Hämatologische Erkrankungen weisen ein sehr unterschiedliches Ausmaß an Immunsuppression auf und ihre Behandlung unterliegt fortlaufender Innovation. Die Auswirkungen neuer zielgerichteter Therapien auf die angeborene und adaptive Immunantwort sind nicht vollständig verstanden. Bislang haben verschiedene Fachgesellschaften Empfehlungen basierend auf Expert\*innen-Meinung ausgesprochen [335], [336]. Evidenz für feste Schemata zur Infektionsprophylaxe fehlen – mit Ausnahme von Impfungen – jedoch.

### BTK-Inhibitoren

Die Bruton-Tyrosin-Kinase (BTK) ist Teil des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs und reguliert das Überleben, die Aktivierung, die Differenzierung und die Interaktion von B-Zellen mit ihrer Umgebung [337]. Keimbahnmutationen in dem Gen, das für die BTK kodiert, führen zu einem fast vollständigen Fehlen reifer B-Zellen und zu einer Hypogammaglobulinämie [338]. Dementsprechend haben sie eine entscheidende Rolle in der adaptiven Immunität und ihre Hemmung zieht ein erhöhtes Risiko für Infektionen nach sich.

Die Zulassungsstudien zeigten ein erhöhtes Risiko für Infektionen der oberen Atemwege [132], [156], [339], welches sich jedoch nicht von dem Risikoprofil eines\*einer Patient\*in mit B-Zell-Neoplasie unterscheidet [335]. Wie zu erwarten, wurden bei den Studienteilnehmer\*innen, die oft intensiv vorbehandelt waren, sporadisch opportunistische Infektionen berichtet; darunter Fälle von Kryptokokken-Infektionen (disseminierte Erkrankung inkl. Meningoenzephalitis) [340], [341], [342], (Miliar-) Tuberkulose [343], Epstein-Barr-Virus (EBV)-assoziertes Hämophagozytose-Syndrom [344] und Hepatitis B-Virus-Reaktivierungen [345], [346].

Neben diesen opportunistischen Infektionen gibt es inzwischen zahlreiche Fallberichte und Fallserien, die ein erhöhtes Risiko für invasive Mykosen unter Ibrutinib berichten [335], [347], [348]. Bislang treten jedoch auch diese Komplikationen so selten auf, dass es keine Empfehlung zur antimykotischen Prophylaxe gibt. Ebenso wenig gibt es klare Evidenz für antivirale Prophylaxen unter dieser Therapie.

### Venetoclax

Venetoclax ist ein wirksamer und sehr spezifischer Inhibitor des anti-apoptotischen Bcl-2-Proteins. Die immunsuppressive Wirkung, die mit einer Venetoclax-Therapie assoziiert ist, besteht in einer effektiven Zytoreduktion: Schwere Neutropenie ist eine häufige unerwünschte Wirkung, die in den Phase-I- und Phase-II-Studien gezeigt wurde [349], [350].

Das absolute Risiko für Infektionen unter Therapie mit Venetoclax bei Patient\*innen mit CLL ist unbekannt. Allerdings war die Rate febriler Neutropenie (Grad 3/4) unter Rituximab-Venetoclax-Kombination deutlich niedriger als unter Rituximab-Bendamustin (3.6 vs. 9.6%) [155]. Es besteht aktuell keine Indikation zu einer Infektionsprophylaxe unter Venetoclax.

**Idelalisib**

9.2	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2024
<b>EK</b>	Bei Patient*innen mit CLL unter Idelalisib-Therapie und erstmaligem Nachweis oder Anstieg von Cytomegalievirus (CMV)-Virämie-Kopien im Blut <b>sollte</b> eine präemptive Therapie gegen CMV und eine Unterbrechung der Einnahme von Idelalisib erfolgen.	
Starker Konsens		

Idelalisib ist ein PI3Kdelta-Inhibitor und wird in Kombination mit Rituximab eingesetzt. Unter Idelalisib wurden schwerwiegende und tödliche Infektionen durch Pneumocystis-jirovecii Pneumonie (PJP) und Reaktivierungen des Cytomegalievirus (CMV) berichtet. Gemäß Fachinformation erhalten alle Patient\*innen über die gesamte Dauer der Behandlung mit Idelalisib und über einen Zeitraum von 2 bis 6 Monaten nach Behandlungsende eine PJP-Prophylaxe. Eine antivirale Prophylaxe zu Vorbeugung erfolgt je nach Risikoprofil und unter Idelalisib-Therapie. Bei Patient\*innen mit positiver CMV-Serologie zu Beginn der Behandlung mit Idelalisib oder anderen Nachweisen einer CMV-Infektion in der Vorgesichte werden eine regelmäßige klinische und Laborüberwachung auf eine CMV-Virämie alle 4 Wochen mittels CMV-PCR empfohlen. Patient\*innen mit einer CMV-Virämie, bei denen keine klinischen Anzeichen (bspw. Fieber, Diarröhö, Dyspnoe, Exanthem, Zytopenie, Abgeschlagenheit) einer CMV-Infektion vorliegen, sind sorgfältig zu überwachen. Bei Patient\*innen mit Hinweisen auf eine CMV-Virämie und klinischen Anzeichen einer CMV-Infektion sollte eine Unterbrechung der Einnahme von Idelalisib erfolgen, bis die Infektion abgeklungen ist. Ganciclovir oder Valganciclovir oral oder intravenös kann bei nachgewiesener und /oder steigender Virämie präemptiv und therapeutisch eingesetzt werden. Die Konsultation eines Infektiologen ist zu empfehlen [247]. Valganciclovir ist für die CMV-Behandlung nur bei Patient\*innen mit CMV-Retinitis und bei organtransplantierten Patient\*innen zugelassen. Wenn der Nutzen einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Idelalisib höher eingeschätzt wird als die Risiken, ist eine vorbeugende CMV-Therapie im Betracht zu ziehen.

**9.2.1****Interaktionspotential von Antiinfektiva und CLL-Therapeutika  
BTK-Inhibitoren und Bcl-2-Inhibitoren**

9.3	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2024
<b>EK</b>	Falls eine CLL-spezifische Therapie mit den neuen Substanzen (BTK- und Bcl-2-Inhibitoren) bereits begonnen/ durchgeführt wird, <b>sollte</b> beim Einsatz von Antiinfektiva eine Reduktion der CLL-Therapie entsprechend Fachinformation aufgrund des Interaktionspotentials erfolgen.	
Starker Konsens		

Die Komedikation mit Triazolen, Fluorchinolonen, Makroliden und HIV-Proteasehemmern ist zu vermeiden, da sie als starke Inhibitoren des CYP3A den Medikamentenspiegel der zielgerichteten CLL-Therapeutika anheben. Falls eine CLL-spezifische Therapie mit den neuen Substanzen bereits begonnen/ durchgeführt wird, ist aufgrund des verlangsamten Abbaus die Dosis der jeweiligen Substanzen entsprechend der jeweiligen Fachinformation zu reduzieren.

## 9.3

### COVID-19

Eine Infektion mit dem Schweres-akutes-Atemwegssyndrom-Coronavirus Typ 2 (SARS-CoV-2) geht bei Patient\*innen mit eingeschränkter Immunabwehr mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf und einer erhöhten Mortalität einher [351], [352], [353].

Das Risiko für einen schweren oder tödlichen Verlauf einer SARS-CoV-2 Infektion unterscheidet sich stark zwischen unterschiedlichen Altersgruppen und wird zusätzlich durch das Vorliegen von Komorbiditäten geprägt. Selbst unter Berücksichtigung dieser Risikofaktoren haben Patient\*innen mit Lymphom durch die zugrundeliegende schwache, humorale Immunantwort und durch immunsuppressive antineoplastische Therapien im Vergleich zur Normalbevölkerung ein etwa verdoppeltes Risiko an COVID-19 schwer zu erkranken. Etwa ein Drittel der Patient\*innen mit Lymphom, die aufgrund von COVID-19 stationär behandelt werden müssen, versterben an der Infektion [352].

Die Fachgruppe COVRIIN des RKI erstellt regelmäßig Übersichten über mögliche Therapeutika zur Behandlung von COVID-19 mit aktuell gültigen Therapieempfehlungen und interaktiven Orientierungshilfe und stellt Informationen zu einzelnen Substanzen zur Verfügung [354].

## 9.4

### Impfungen

Aktuell existieren in Deutschland Empfehlungen des RKI und der DGHO [355], [356] sowie in Europa Empfehlungen der ECIL [357].

Die Impfung von Patient\*innen mit CLL ist eine Herausforderung hinsichtlich der Wirksamkeit, aber dennoch von großer Bedeutung als Strategie zur Infektionsprävention. Dies hat zuletzt die COVID-19-Pandemie gezeigt [358], [359]. Zuverlässige Evidenz aus großen randomisierten Studien liegt für die meisten Impfungen in dieser Population nicht vor. Daher basieren die bestehenden Empfehlungen vor allem auf Daten zu Immunogenität und Sicherheit.

Inaktivierte Impfstoffe sind sicher und können im Allgemeinen ohne Risiko verwendet werden. Lebendimpfstoffe sind weitestgehend kontraindiziert, da sie grundsätzlich bei immunsupprimierten Infektionen auslösen können.

9.4	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Alle CLL Patient*innen <b>sollten</b> gegen COVID-19 geimpft werden und die erforderlichen Booster-Impfungen sollten mindestens einmal im Jahr erfolgen. Gemäß RKI/STIKO Empfehlung sollte ein Abstand zur letzten Infektion eingehalten werden.	

9.4	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Level of Evidence <b>(GRADE)</b>     <b>keine Daten</b> <b>keine Daten</b>	<p>[360]</p> <p>⊕⊖⊖⊖: Overall Survival          ⊕⊕⊖⊖: SARS-CoV-2-Infection          ⊕⊕⊖⊖: Safety          ⊕⊖⊖⊖: Hospitalization          keine Daten: Progression-free Survival          keine Daten: Quality of Life</p>	
	Starker Konsens	

9.5	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Alle Patient*innen mit CLL <b>sollten</b> jährlich zwischen September und Dezember gegen Influenza geimpft werden.	
Level of Evidence <b>(GRADE)</b>   <b>keine Daten</b> <b>keine Daten</b> <b>keine Daten</b>	<p>[361]</p> <p>⊕⊖⊖⊖: Antibody Response          ⊕⊖⊖⊖: Safety          keine Daten: Overall Survival          keine Daten: Progression-free Survival          keine Daten: Quality of Life</p>	
	Starker Konsens	

9.6	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Patient*innen, die nie gegen Pneumokokken geimpft wurden, <b>sollte</b> der konjugierte Impfstoff (PCV13) zuerst und der Polysaccharid-Impfstoff (PSV23) 8-12 Wochen später verabreicht werden. Sofern verfügbar, sollte der 20-valente konjugierte Impfstoff jedoch bevorzugt verwendet werden.	
Level of Evidence <b>(GRADE)</b>    <b>keine Daten</b> <b>keine Daten</b> <b>keine Daten</b>	<p>[362]</p> <p>⊕⊕⊖⊖: Immunological Response          ⊕⊕⊖⊖: Disease Progression          ⊕⊖⊖⊖: Safety          keine Daten: Overall Survival          keine Daten: Quality of Life          keine Daten: Progression-free Survival</p>	
	Starker Konsens	

9.7	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Patient*innen mit CLL <b>sollten</b> aufgrund ihrer Immunschwäche nach individueller Risiko-Nutzen-Abwägung entsprechend mit Varizella-Zoster-Impfung (Totimpfstoff) geimpft werden.	
Level of Evidence (GRADE) ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ keine Daten keine Daten	[363], [364], [365] ⊕⊕⊖⊖: Overall survival ⊕⊕⊕⊖: Safety ⊕⊕⊖⊖: Incidence of Infection keine Daten: Progression-free Survival keine Daten: Quality of Life	
	Starker Konsens	



9.8	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Patient*innen mit CLL <b>sollten</b> aufgrund ihrer Immunschwäche gegen Hepatitis B geimpft werden. Sofern eine Immunisierung in der Vergangenheit erfolgt ist, <b>sollte</b> der Titer bestimmt werden und entsprechend aufgefrischt werden.	
Level of Evidence (GRADE) ⊕⊖⊖⊖ keine Daten keine Daten keine Daten keine Daten	[366] ⊕⊖⊖⊖: Incidence of Infection keine Daten: Overall Survival keine Daten: Progression-free Survival keine Daten: Safety keine Daten: Quality of Life	
	Starker Konsens	

9.9	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2024
<b>EK</b>	Patient*innen mit CLL <b>sollten</b> gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis und Poliomyelitis geimpft werden, sofern keine Grundimmunisierung zu früherem Zeitpunkt erfolgt ist.	
	Starker Konsens	

9.10	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2024
<b>EK</b>	Bei Patient*innen mit CLL <b>kann</b> eine Impfung gegen Hepatitis A, Haemophilus Influenzae B und Meningokokken erwogen werden.	

9.10	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	neu 2024
	Starker Konsens	
9.11	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	neu 2024
EK	<p>Bei Patient*innen mit CLL <i>sollte</i> eine Impfung gegen RSV erfolgen.</p> <p><i>CAVE: Die Impfung ist kein Gegenstand des Leistungskatalogs der GKV (Kostenübernahme nicht gesichert).</i></p>	
	Starker Konsens	

Alle Patient\*innen sollten gegen COVID-19, Influenza und Pneumokokken sowie VZV geimpft werden.

Für diejenigen Patient\*innen, die mit einem anti-CD20-Antikörper behandelt werden, gelten hier andere Empfehlungen: Während COVID-19 und die jährliche Grippe-Schutzimpfung geimpft werden sollten, sind alle anderen Impfungen vor oder frühestens 6 Monate nach Therapieende zu verabreichen.

### COVID-19

Obwohl hämatologisch Erkrankte nicht in die Zulassungsstudien eingeschlossen wurden, ist die klinische Wirksamkeit der Impfung gegen COVID-19 inzwischen auch für diese Population nachgewiesen [367], [368], [360].

Eine systematische Übersichtsarbeit mit 57 eingeschlossene Studien zeigte [360], dass COVID-19-Impfstoffen bei Patient\*innen mit hämatologischen Erkrankungen (inklusive CLL) im Allgemeinen wirksam bei der Reduzierung der Raten von SARS-CoV-2-Infektionen, symptomatischen Erkrankungen, Krankenhausaufenthalten und Todesfällen sind. Allerdings ist ihre Immunantwort deutlich beeinträchtigt. Die Serokonversionsraten variieren erheblich und sind bei Patient\*innen mit CLL am niedrigsten. Jedoch sind die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren, aufgrund von Limitationen im Studiendesign der eingeschlossenen Studien und der kurzen Follow-up-Zeiten.

Die Serokonversionsrate bei Patient\*innen mit CLL liegt unter der von Gesunden und darüber hinaus scheinen die Antikörper-Titer schneller abzufallen [367], [369]. Gleichzeitig scheinen Patient\*innen mit CLL trotz B-Zell-Depletion mindestens teilweise eine robuste zelluläre Impfantwort aufzubauen [370], [371], [372]. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass kontinuierliches Boostern die Höhe der Antikörper-Antwort positiv beeinflussen kann [373]. Regelmäßige Booster-Impfungen sind daher sinnvoll und sollten mindestens einmal im Jahr erfolgen [374].

### Influenza

Alle Patient\*innen mit CLL sollten jährlich zwischen September und Dezember gegen Influenza geimpft werden. Die verfügbaren Daten zeigen, dass eine Impfung gegen Influenza die Infektionen der unteren Atemwege und Krankenhausaufenthalte

reduziert [375]. Es gibt jedoch keine eindeutige Evidenz dafür, dass die Impfung auch die Influenza-bedingte Sterblichkeit reduziert [376]. Grundsätzlich ist die Wirksamkeit des Impfstoffes bei Patient\*innen mit CLL eingeschränkt [377]; dies betrifft insbesondere diejenigen, die eine anti-CD20-Therapie erhalten [378], [379], [380]. Es gibt Hinweise darauf, dass CLL-Patient\*innen analog Immunkompetenten über 60 Jahre [381] von einem hochdosierten Influenza-Impfstoff profitieren könnten.

Eine randomisiert kontrollierte Studie zeigte [361], dass die H1N1-Grippeimpfung bei Erwachsenen mit lymphatischen Malignomen (inklusive CLL) eine reduzierte Immunantwort hervorruft, jedoch gut vertragen wird und keine schwerwiegenden Nebenwirkungen verursacht, unabhängig davon, ob eine oder zwei Dosen des Impfstoffs verabreicht wurden. Die Evidenz ist jedoch aufgrund der wenigen Ereignissen und eingeschlossenen Patient\*innen mit Vorsicht zu interpretieren.

Influenza-Hochdosis-Impfstoffe haben im Vergleich zu inaktivierten, quadrivalenten Influenza-Standard-Impfstoffen eine geringfügig signifikant bessere Wirksamkeit [382]. Die STIKO empfiehlt deshalb für Personen ab 60 Jahren eine Influenza-Impfung mit einem Hochdosis-Impfstoff (siehe Epid Bull 1/2021). Der Hochdosis-Impfstoff hat im Vergleich zu Influenza-Standard-Impfstoffen eine höhere Reaktogenität, das heißt: Es können vermehrt lokale Nebenwirkungen an der Injektionsstelle (Schmerz, Rötung, Schwellung) auftreten.

Die Sicherheit von Influenza-Hochdosis-Impfstoffen wurde in klinischen Studien intensiv geprüft. Es gab - wie für die Influenza-Standard-Impfstoffe - keine Sicherheitsbedenken. Ein Auftreten von seltenen schwereren Nebenwirkungen wurde nicht berichtet. In Deutschland ist der Hochdosis-Impfstoff Efluelda verfügbar. In Einzelfällen kann eine zweifache Impfung pro Saison erwogen werden.

### Pneumokokken

Personen im Alter ab 18 Jahren mit chronischen Krankheiten haben ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer Pneumokokken-Infektion und sollten eine Pneumokokken-Impfung mit PCV20 (Apexxnar) erhalten (STIKO-Empfehlungen). Erwachsene Personen mit Grunderkrankungen, die in der Vergangenheit bereits eine sequentielle Impfung erhalten haben (z.B. PCV13 + PPSV23) [362], sollen in einem Mindestabstand von 6 Jahren nach der PPSV23-Impfung eine Impfung mit PCV20 (Apexxnar) erhalten. Bei einer ausgeprägten Immundefizienz kann bereits im Mindestabstand von 1 Jahr nach der PPSV23-Impfung eine Impfung mit PCV20 (Apexxnar) erfolgen. Für Personen  $\geq 18$  Jahre mit entsprechender Indikation, deren sequenzielle Impfung bereits mit PCV13 begonnen, bisher jedoch nicht mit PPSV23 abgeschlossen wurde, empfiehlt die STIKO eine Impfung mit PCV20 in einem Mindestabstand von einem Jahr. Zur Notwendigkeit von Wiederholungsimpfungen nach der Impfung mit PCV20 liegen noch keine Daten vor und können derzeit noch keine Angaben gemacht werden. Die STIKO wird sich zu gegebener Zeit erneut mit diesem Thema beschäftigen.

### Varizella Zoster

Die Zoster-Impfung besteht aus zwei Impfdosen, die im Abstand von mindestens zwei bis maximal 6 Monaten zu verabreichen sind. Zwei Studien haben bislang gezeigt, dass der Impfstoff in Patient\*innen mit CLL sicher ist, jedoch im Vergleich zu Gesunden weniger wirksam [365], [363], [364]. Patient\*innen ab 50 Jahren sollten gegen Zoster geimpft werden. Die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) hat eine

Zulassungsänderung des Alters für die Impfung mit Shingrix® vorgenommen, die mit dem Vorliegen der deutschen Fachinformation auch für Deutschland gilt. Diese erlaubt die Nutzung von Shingrix® bei Personen mit einem erhöhten Risiko für einen Zoster bereits ab einem Alter von 18 Jahren. Patient\*innen mit CLL sollten aufgrund ihrer Immunschwäche nach individueller Risiko-Nutzen-Abwägung entsprechend geimpft werden.

Konsultationsfassung

# 10 Nachsorge und supportive Maßnahmen

Hinsichtlich der Verlaufsdiagnostik der nicht behandlungsbedürftigen CLL, der Diagnostik bei Progress oder Rezidiv mit Therapieindikation und der Verlaufsdiagnostik nach Behandlungsbeginn wird auf [Kapitel 3](#) verwiesen.

Im Folgenden wird auf die Nachsorge nach der Therapie eingegangen.

## 10.1 Nachsorge

### 10.1.1 Kontrolle nach einer tumorspezifischen Therapie

10.1	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
<b>EK</b>	Nach Abschluss einer Therapie <b>sollten</b> Patient*innen 3- bis 6-monatlich nachuntersucht werden.	
	Starker Konsens	

Die Entdeckung von Früh- und Spätkomplikationen ist ein wichtiger Pfeiler in der Nachsorge von Patient\*innen mit einer vorbehandelten CLL. Insbesondere nach intensiven Chemoimmuntherapien (z.B. FCR und BR) oder anderen Therapien, die Anti-CD20-Antikörper enthalten (z.B. Venetoclax-Obinutuzumab, Venetoclax-Rituximab) sind anhaltende und neu auftretende Zytopenien sowie späte Infektionen zu beobachten [384], [385], [128], [57]. Auftreten können aber auch, ähnlich wie vor Therapiebeginn, autoimmune Komplikationen, wie eine AIHA, AITP oder PRCA (siehe auch Therapie der Autoimmunhämolyse). Sekundärneoplasien wiederum haben eine zunehmende Inzidenz im Verlauf der Dauer der Erkrankung [386].

Im ersten Jahr nach einer zeitlich begrenzten Therapie, d.h. einer Venetoclax-basierten Kombinationstherapie oder Chemo-/Chemoimmuntherapie sollten daher alle Patient\*innen 3- bis 6-monatlich nachuntersucht werden; bei der Festlegung der Intervalle ist es wichtig, neben der Patientenpräferenz auch das Auftreten von späten Nebenwirkungen mit einzubeziehen. Auch bei der Festlegung von Visiten-Intervallen während einer Dauertherapie (z.B. mit BTK-Inhibitoren) spielen die Patientenpräferenz und das Auftreten von Nebenwirkungen neben anderen Faktoren wie der gleichzeitigen Einnahme vieler anderer Medikamente und einer eingeschränkten Therapieadhärenz eine Rolle.

Da neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens vor allem auch ein Erhalt oder eine Verbesserung der Lebensqualität eines der Hauptziele der CLL-Behandlung darstellen, ist es wichtig, die Lebensqualität der Patient\*innen während und nach der Therapie regelmäßig zu erfassen. Einen entscheidenden Einfluss auf die Lebensqualität haben gemeinhin krankheitsassoziierte Symptome und Therapie-Nebenwirkungen, aber auch psychische Belastungen als Folge der Diagnose. Ärzt\*innen können nach Erfassung der Lebensqualität gezielte Therapie- und Unterstützungsangebote machen.

Aufgrund der erforderlichen Langzeitkontrolle der Patient\*innen und dem Ziel Lebensqualität in der Nachsorge, ist es wichtig, diese frühzeitig auf notwendige begleitende Unterstützungsmöglichkeiten, z.B. Selbsthilfe und weitere supportive Angebote i.R. eines „patient empowerment“ hinzuweisen.

### 10.1.2 Diagnostik im Rahmen der Nachsorge

10.2	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
<b>EK</b>	Die Nachsorgeuntersuchungen <b>sollten</b> Anamnese, körperliche Untersuchung (aller Lymphknotenstationen, sowie von Leber und Milz), Blutbilduntersuchungen mit Differentialblutbild sowie eine Serumchemieuntersuchung umfassen.	
	Starker Konsens	

10.3	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
<b>EK</b>	Eine regelmäßige bildgebende Untersuchung mit CT/MRT <b>sollte</b> außer bei Vorliegen einer Richter-Transformation nicht erfolgen.	
	Starker Konsens	

10.4	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
<b>EK</b>	Eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens zur Untersuchung von Leber, Milz und abdominellen Lymphknoten <b>kann</b> bei Bedarf eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

Für die Nachsorgeuntersuchungen sind zur Detektion eines möglichen Rezidivs Anamnese (Frage nach B-Symptomen, Infekthäufigkeit, Blutungszeichen), körperliche Untersuchung, Blutbilduntersuchungen mit – wenn möglich mikroskopischem – Differentialblutbild, sowie einer Serumchemieuntersuchung (Nieren- und Leberwerte wegen möglicher Toxizitäten nach Therapie im ersten Jahr, quantitative Immunglobulinspiegel bei erhöhter Infektfälligkeit) durchzuführen. Bei der körperlichen Untersuchung sollte eine Evaluation aller Lymphknotenstationen, sowie von Leber und Milz erfolgen. Da sich das Rezidiv einer CLL meist klinisch manifestiert, sind bildgebende Untersuchungen, wie Ultraschall oder gar eine Computertomografie nicht zwingend notwendig [387]. Ein Ultraschall der Leber, Milz und abdominellen Lymphknoten kann bei Bedarf durchgeführt werden. Eine Ausnahme ist die Richter-Transformationen, bei welcher eine Computertomografie und evtl. sogar eine Positronenemissionstomografie (PET) sinnvoll sein können [41]. Eine Untersuchung auf MRD im Rahmen der Nachsorge kann zu prognostischen Zwecken erfolgen; nach allogener Stammzelltransplantation macht eine regelmäßige Untersuchung (alle 3-6 Monate) Sinn.

## 10.2 Prävention, Inzidenz und Früherkennung von Sekundärneoplasien

10.5	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
<b>EK</b>	Aufgrund des erhöhten Risikos für Sekundärmalignome <b>sollten</b> allen CLL-Patient*innen die altersentsprechenden Vorsorgeuntersuchungen empfohlen werden.	
	Konsens	

10.6	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
<b>EK</b>	Länger anhaltende unklare Myelosuppressionen <b>sollten</b> mittels Knochenmarkpunktion abgeklärt werden.	
	Starker Konsens	

Patient\*innen mit einer CLL haben ein ca 1,6 bis 2,2-fach erhöhtes Risiko, an einem Zweitmalignom zu erkranken [386], [388]. Mit zunehmendem Fortschreiten und Dauer der Erkrankung manifestiert sich der mit der Erkrankung einhergehende Immundefekt [389]. Schon lange ist bekannt, dass immunsupprimierte Patient\*innen ein deutlich erhöhtes Risiko haben, an Malignomen zu erkranken [390], [391]. Dementsprechend wird auch bei Patient\*innen mit CLL eine Zunahme des relativen Risikos, Sekundärmalignome zu entwickeln, beobachtet. Bei Diagnosestellung beträgt das relative Risiko 1,6. Nach 10 oder mehr Jahren 1,8. Patient\*innen unter 60 Jahren, bzw. männliche Patienten haben ferner ein höheres relatives Risiko im Vergleich zu über 80-jährigen Patient\*innen, bzw. weiblichen Patientinnen (jüngere gegenüber ältere: 2,1 zu 1,1; männliche gegenüber weiblichen Patient\*innen: 1,7 zu 1,4).

Auch gegenüber anderen Patient\*innen mit indolenten Lymphomen haben CLL Patient\*innen ein deutlich erhöhtes Risiko, an anderen Tumoren zu erkranken [392]. Aufgrund des erhöhten Risikos für Sekundärmalignome sollten alle CLL-Patient\*innen die angebotenen, altersentsprechenden Vorsorgeuntersuchungen wahrnehmen, wenn möglich unter Einbezug der Hausärzt\*innen.

Am häufigsten wurden bei Patient\*innen mit CLL Basalzellkarzinome und Plattenepithelkarzinome der Haut beobachtet. Ebenso zeigt sich eine erhöhte Inzidenz an malignen Melanomen [386], [393]. Bei CLL Patient\*innen, die einer erhöhten UV-Exposition ausgesetzt sind, wurde nicht nur ein erhöhtes Risiko für nicht-melanomatöse Hauttumoren und maligne Melanome gefunden, sondern auch ein aggressiverer Verlauf dieser Neoplasien beobachtet [394]. Von daher ist bei CLL Patient\*innen zu einer regelmäßigen Selbstuntersuchung der Haut, sowie regelmäßigen hautärztlichen Vorstellungen zu raten.

Schon lange ist bekannt, dass nach Therapie der CLL die Inzidenz an myeloischen Neoplasien erhöht ist [395]. Insbesondere die Kombination von Fludarabin und Cyclophosphamid ist mit einer höheren Rate an sekundären akuten myeloischen

Leukämien (sAML) und myelodysplastischem Syndrom (MDS) assoziiert [396], [397], [398]. Längeranhaltende Myelosuppressionen sollten daher mittels Knochenmarkpunktion abgeklärt werden.

Für Therapien mit Kinaseinhibitoren und/oder Venetoclax-basierten Therapien liegen noch keine verlässlichen Daten zur potentiellen Häufung bestimmter Zweitkrebskrankungen vor.

## 10.3 Körperliche Aktivität

10.7	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
<b>B</b>	Patient*innen mit CLL <b>sollten</b> auf individuell angepasste bewegungstherapeutische Maßnahmen hingewiesen werden insbesondere um einer Fatigue entgegenzuwirken.	
Level of Evidence (GRADE) ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ keine Daten ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖	[399] ⊕⊕⊕⊖: Fatigue ⊕⊕⊖⊖: Depression ⊕⊕⊖⊖: Overall Survival keine Daten: Progression-free Survival ⊕⊖⊖⊖: Safety ⊕⊕⊖⊖: Quality of Life	
Starker Konsens		

10.8	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2024
<b>EK</b>	Patient*innen <b>sollten</b> zu körperlicher Aktivität im Alltag (d.h. einem aktiven Lebensstil) motiviert werden.  Konkrete Ziele können hierbei sein:  a.) Die Vermeidung körperlicher Inaktivität und die Rückkehr/der Erhalt einer normalen Alltagsaktivität  b.) Moderate körperliche Aktivität von mindestens 150 min pro Woche	
Starker Konsens		

Aktuelle Untersuchungen zeigen, dass regelmäßige sportliche Aktivitäten bei Patient\*innen mit malignen hämatologischen Erkrankungen vermutlich zur Reduktion von Fatigue und Depressionen beitragen [399]. Die Datenlage bzgl. der Auswirkungen von sportlichen Aktivitäten auf Lebensqualität und Überleben ist uneindeutig. In den randomisierten Studien, die das genannte Review untersucht hat, waren insgesamt nur wenige Patient\*innen mit CLL eingeschlossen, sodass es nur indirekt möglich ist, Empfehlungen hinsichtlich regelmäßiger körperlicher Betätigung spezifisch für CLL-Patient\*innen zu geben. Aus Beobachtungen in Patient\*innen mit anderen

Krebserkrankungen lässt sich jedoch auch für die CLL schließen, dass bewegungstherapeutische Maßnahmen bestimmte krankheits- und therapieassoziierte Beeinträchtigungen verhindern können. Des Weiteren scheint auch eine Integration bzw. ein Erhalt von Bewegung im Alltag (d.h. ein aktiver Lebensstil trotz der Krebsdiagnose) zu einer erhöhten körperlichen Funktionalität, einer besseren Lebensqualität und einer Reduktion von Fatigue beitragen zu können [400]. Hierbei kann als Minimalziel das von der Weltgesundheitsorganisation empfohlene Pensum von 150 Minuten moderater körperlicher Aktivität pro Woche dienen. Besonders vor dem Hintergrund, dass die CLL eine Erkrankung häufig älterer Menschen ist, bei denen Immobilität rasch zu Muskelabbau führen kann, ist anzunehmen, dass ein Vermeiden von körperlicher Inaktivität sich positiv auf die körperliche Funktionalität im Alltag auswirken kann.

Es sei darauf hingewiesen, dass bei Patient\*innen mit Thrombozytopenie, Anämie, Fieber und aktiven Infektionen sowie Einschränkungen durch weitere Komorbiditäten das Bewegungsprogramm mit entsprechender Zurückhaltung bzw. Vorsicht angewendet werden muss.

## 10.4 Komplementäre und alternativmedizinische Verfahren

### 10.4.1 Komplementäre und alternativmedizinische Verfahren

10.9	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
<b>EK</b>	Behandelnde Ärzt*innen <b>sollen</b> gezielt nach jeglicher Begleitmedikation (inkl. rezeptfreie Medikamente, Phytopharmaka und Nahrungsergänzungsmittel) und nach dem Ernährungsverhalten fragen.	
	Starker Konsens	
10.10	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2024
<b>EK</b>	Von nicht konventionellen Behandlungsansätzen der CLL <b>soll</b> wegen fehlender Evidenz für einen Nutzen abgeraten werden.	
	Konsens	

Es gibt keine allseits anerkannte Definition der komplementären und nicht konventionellen Medizin. Meist wird sie von der so genannten Schulmedizin abgegrenzt, ohne dass diese Grenzziehung einheitlich erfolgt.

Komplementäre Verfahren werden parallel zur konventionellen Therapie angewendet und unterscheiden sich von nicht konventionellen Verfahren dadurch, dass sie den Wert der konventionellen Verfahren nicht in Frage stellen, sondern sich als Ergänzung verstehen. Die komplementäre Medizin folgt den Regeln der evidenzbasierten Medizin. Ihre Hypothesen stehen auf dem Boden eines naturwissenschaftlichen

Konzeptes von Biologie und Medizin und werden in präklinischen und klinischen Studien geprüft. Dagegen beruft sich die nicht konventionelle Medizin häufig auf andere Wege des Erkenntnisgewinns bzw. setzt auch außerhalb von Studien Methoden ohne nachgewiesene Wirksamkeit ein.

Umfangreiche Studien zum Gebrauch komplementärer Medizin bei der CLL liegen nicht vor. In einer italienischen Umfrage wurden 442 Patient\*innen mit CLL zur Verwendung komplementärer und alternativer Verfahren befragt [401]. 16,5% der Patient\*innen gaben an, komplementäre oder alternative Medizin zu nutzen.

Die ärztliche Beratung zum Thema Komplementärmedizin sollte das Interesse der Patient\*innen zu diesem Thema gezielt abfragen. Ziel der Beratung ist eine fachlich fundierte Aufklärung über Möglichkeiten und Risiken der komplementären Medizin, soweit entsprechende Informationen vorliegen. Insbesondere zwischen Phytotherapeutika und onkologischen Therapien, aber auch Nahrungsergänzungsmitteln sind Interaktionen möglich. Wichtig ist, die Patient\*innen vor unseriösen, ökonomisch motivierten Angeboten zu schützen und Schaden durch Nebenwirkungen unkontrollierter Anwendung von komplementären und nicht konventionellen Methoden zu verhindern. Von alleinigen nicht konventionellen Behandlungsansätzen der CLL soll wegen fehlender Evidenz für einen Nutzen abgeraten werden.

Komplementärmedizinische Methoden, die vor allem körperliche Aktivität betreffen (z.B. Yoga, Tai Chi, Qigong) zeigten in wenigen randomisierten Studien positive Effekte auf Fatigue, depressive Verstimmungen, Lebensqualität, ähnlich der in [Kapitel 10.3](#) genannten sportlichen Aktivitäten. Zur genaueren Bewertung verschiedener komplementärmedizinischer Methoden verweisen wir auf die die [S3-Leitlinie Komplementärmedizin in der Behandlung onkologischer PatientInnen](#).

## 10.4.2 Ernährung

10.11	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
<b>EK</b>	Patient*innen mit CLL <i>sollte</i> eine natürliche ausgewogene Ernährung (u.a. Vitamine, Spurenelemente und Aminosäuren, ungesättigte Fettsäuren und sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe) entsprechend dem physiologischen Bedarf und möglichst über die Ernährung empfohlen werden.	
	Starker Konsens	

10.12	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2024
<b>EK</b>	Von speziellen „Krebsdiäten“ <i>soll</i> abgeraten werden.	
	Konsens	

Nahrungsergänzungsmittel sind Vitamine und Spurenelemente, Aminosäuren, Fettsäuren und sekundäre Pflanzenstoffe. Z.T. werden sie als Einzelsubstanzen, meist

aber als Mischungen angeboten. Die Zusammensetzung variiert stark, nur einige Präparate sind am physiologischen Bedarf orientiert. Weder für die Einnahme von zusätzlichen Vitaminen oder Spurenelementen noch für spezielle „Krebsdiäten“ existieren ausreichende Daten, die einen Einsatz rechtfertigen. Bei mangelernährten Patient\*innen kann eine Ergänzung der Nahrung durch Zusatzkost (Trinknahrung oder eiweißhaltige Pulver) sinnvoll sein.

Eine neue S3-Leitlinie zur Ernährung in der Onkologie ist aktuell in Arbeit; bis zur Fertigstellung kann auf die aktuelle [S3-Leitlinie Klinische Ernährung in der Onkologie](#) der DGEM verwiesen werden.

## 10.5

### **Psychoonkologische Versorgung**

Angesichts der psychischen Belastung die – trotz der inzwischen weitgehend normalisierten Lebenserwartung für Patient\*innen mit CLL – potentiell mit der Erstdiagnose einer Krebserkrankung einhergeht, kann es unter Berücksichtigung der individuellen Situation der Patient\*innen sinnvoll sein, eine entsprechende Untersuchung auf psychische Belastungen durchzuführen bzw. zu empfehlen. Bezuglich der praktischen Durchführung des psychoonkologischen Screenings verweisen wir auf [Kapitel 3.7.2](#).

Gerade für Patient\*innen mit CLL, die die Diagnose als sehr belastend erleben, stellt auch die Vernetzung mit anderen CLL-Patient\*innen im Rahmen von Selbsthilfegruppen eine gute Möglichkeit zum Austausch, Information und somit auch Krankheitsverarbeitung dar.

Für weitergehende Informationen zur psychoonkologischen Versorgung wird auf die aktuelle [S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient:innen](#) verwiesen.

## 10.6

### **Medizinische Rehabilitation und sozialmedizinische Leistungsbeurteilung**

#### **Rechtliche Regelung von Rehabilitationsleistungen**

In Deutschland wird im 9. Sozialgesetzbuches (SGB IX) das Recht auf Rehabilitationsleistungen gesetzlich geregelt.

§4 SGB IX regelt den gesetzlichen Anspruch auf Leistungen zur Teilhabe mit dem Ziel, bestehende oder drohende Behinderung, Einschränkung der Erwerbsfähigkeit oder Pflegebedürftigkeit abzuwenden, zu beseitigen, zu mindern, Verschlimmerung zu verhüten, Folgen zu mildern, andere Sozialleistungen zu vermeiden oder zu mindern, die Teilhabe am Arbeitsleben und am Leben in der Gesellschaft zu sichern oder zu erleichtern, die persönliche Entwicklung ganzheitlich zu fördern mit dem Ziel einer möglichst selbständigen und selbstbestimmten Lebensführung.

Im 6. Sozialgesetzbuch (SGB VI) ist die Rehabilitation über die gesetzliche Rentenversicherung geregelt. §15 SGB VI regelt insbesondere Leistungen zur medizinischen Rehabilitation über die Träger der Rentenversicherung, wenn sie unmittelbar und gezielt zur wesentlichen Besserung oder Wiederherstellung der Erwerbsfähigkeit insbesondere zur Ausübung des bisherigen Berufs erforderlich sind.

Eine Besonderheit für onkologisch Erkrankte ist der §31 SGB VI, der auch für Patient\*innen mit CLL geltend gemacht werden kann. Dieser regelt u.a. Leistungen zur onkologischen Nachsorge für Versicherte, Bezieher einer Rente u. ihre jeweiligen Angehörigen.

Dadurch erfolgt nur ein Bruchteil medizinischer Rehabilitationsmaßnahmen in onkologischem Bezug über die gesetzliche Krankenversicherung.

#### Indikation zur medizinischen Rehabilitation bei CLL

10.13	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2024
<b>EK</b>	Patient*innen mit CLL mit einer Teilhabestörung <b>soll</b> im Verlauf oder nach Abschluss der Therapie eine Rehabilitation angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Eine CLL ist eine lebenszielverändernde Diagnose, verbunden mit vielen Unsicherheiten in Bezug auf individuelle Belastungen durch Erkrankung und Therapie. Zum Teil kommt es im Verlauf von Erkrankung und Therapie zu einschneidenden Veränderungen des individuellen Lebens, der Lebensplanung sowie zu Belastungen des sozialen Umfeldes. Darüber hinaus kommt es behandlungsassoziiert nicht selten zu verschiedensten Beeinträchtigungen im Sinne von direkten und/oder indirekten Funktionsstörungen. In diesem Zusammenhang ist nicht selten von Teilhabestörungen entsprechend der Sozialgesetzgebung SGB VI und IX auszugehen.

Zunächst stehen häufig psychoonkologische Belastungen im Vordergrund. Bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wird nicht selten von einer Erschöpfung berichtet, die nicht selten der Diagnosefindung Wochen bis Monate vorausgeht, sich z.T. während der Therapie verstärkt und nach Abschluss der Therapie bzw. während einer fortlaufenden Therapie nicht mehr ganz verschwindet. Somit ist bei vielen Patient\*innen in allen Phasen der Erkrankung und unter allen Therapien eine Fatigue (Deutsche Fatigue Gesellschaft e.V., [402]) zu verzeichnen. Auch Ängste (Rezidiv-, Zukunftsängste) treten zu allen Krankheits- und Therapiephasen auf, es kommt zur Beeinträchtigung des Selbstwertgefühls, Sinnfragen werden gestellt. Durch Erkrankung und Therapie kann eine Neuorientierung in der Lebensplanung in jedem Lebensalter des an CLL-Erkrankten notwendig werden, da auch körperliche Symptome wie Schmerzen, Polyneuropathien sowie auch Konzentrationsprobleme und weitere kognitive Dysfunktionen berichtet werden [403]. Des Weiteren ist die Lebensqualität oft durch eine verminderte Leistungsfähigkeit beeinträchtigt. Im Rahmen einer medizinischen Rehabilitation kann frühzeitig zu ausreichend dosierter, selbst kontrollierter Sport- und Bewegungstherapie im Hinblick auf Leistungstraining und Muskelaufbau motiviert werden, dadurch werden körperliche sowie psychische Folgen der Erkrankung und Therapie langfristig besser kontrollierbar.

## Inhalte der medizinischen Rehabilitation

Eine medizinische Rehabilitation mit ihrem ganzheitlichen Ansatz bietet den Patient\*innen vielfältige Hilfen an, unterstützt diese und ihr soziales Umfeld [404].

In der medizinischen Rehabilitation werden den Patient\*innen mit CLL umfangreiche bewegungstherapeutische Angebote wie kontrolliertes Ausdauertraining, Gymnastik, Muskelaufbau und Koordinationstraining angeboten, um eine vorhandene Leistungsminderung zu überwinden, koordinative Fähigkeiten zu verbessern, Fitness und Muskulatur wieder auf zu bauen. Im Kampf gegen Leistungsminderung und Sarkopenie wird auch die Ernährungsmedizin eingesetzt, i.R. Diagnostik, Therapie und Gesundheitsbildung und zur besseren Kontrolle der individuellen Risikofaktoren.

In der medizinischen Rehabilitation wird vornehmlich mit volitionalen Strategien gearbeitet, die den\*die Patient\*in in seinen\*ihren Handlungs- und Bewältigungskompetenzen stärken und ihn\*sie befähigen seine\*ihre individuellen Ziele im Sinne eines gesundheitsförderlichen Verhaltens kontrolliert umzusetzen. Dazu dienen eine Vielzahl edukativer Angebote, die zu einer nachhaltigen Verhaltensmodulation führen [405], [406], [407]. Damit gelingt es krankheits- und therapiebedingte Funktionsstörungen zu beherrschen, eine körperliche und psychische Stabilisierung herbeizuführen und ist in der Gesamtheit für eine Verbesserung der Lebensqualität des\*der Patient\*in mit CLL verantwortlich [408], [409], [410], [411].

## Sozialmedizin und medizinische Rehabilitation

Bei Erkrankung und Therapie während des Berufslebens ist die Bescheinigung einer Arbeitsunfähigkeit im ambulanten Bereich gut zu bedenken, individuell zu begründen und möglichst kurzfristig auszustellen. Bei medizinisch begründeten längeren Arbeitsunfähigkeitszeiten (> 6 Monate) sollte eine berufliche Wiedereingliederung im Sinne eines Stufenplans in die Wege geleitet werden [412], [413], [414]. Bei bestehenden Zweifeln in Bezug auf die mögliche oder/und erfolgreiche berufliche Wiedereingliederung, von Patient\*innen-Seite aber auch von ärztlicher Seite, ist an die Möglichkeit einer medizinischen Rehabilitation bei gesetzlich Versicherten (KV/RV) aber auch i.R. von Sozialleistungen zu denken und eine Sozialberatung einzuschalten [415].

Medizinische Rehabilitationsmaßnahmen nach §15 SGB VI verfolgen u.a. auch die Wiederherstellung der Leistungsfähigkeit der Patient\*innen in Bezug auf die schnellstmögliche berufliche Wiedereingliederung mit eigens dafür entwickelten Programmen [407], [416] und dem Ziel der gelungenen beruflichen und sozialen Reintegration bei gleichbleibend hoher Lebensqualität und selbständiger Lebensführung [417], [418].

Dabei spielen vor allem auch Faktoren der langfristig besseren finanziellen Absicherung bei frühzeitiger Wiederaufnahme des Berufslebens eine große Rolle [410], [409], [419], [420] und reduzieren die soziale Abstiegsgefahr von Patient\*innen mit CLL im berufsfähigen Alter. Mit der Wiederaufnahme der Arbeit kann am besten einer sonst drohenden Altersarmut bei Erkrankungszeitpunkt vor Renteneintritt vorgebeugt werden [406], [412], [417].

Bei Patient\*innen mit CLL im erwerbsfähigen Alter ist die frühzeitige auch besondere individuelle berufliche Problemlage (BBPL) zu beachten [410], [421]. Hierfür stehen überprüfte Screening-/Erhebungsverfahren [422], [423] zur Verfügung, die die Dauer

der Arbeitsunfähigkeitszeiten und die Rückkehrwahrscheinlichkeit in den Beruf mit einbeziehen und in der medizinischen Rehabilitation Anwendung finden [424], [425].

## 10.7 Palliativmedizinische Versorgung

10.14	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
<b>EK</b>	Alle Patient*innen mit einer fortgeschrittenen und symptomatischen CLL <i>sollen</i> Zugang zu Informationen über Palliativversorgung (z. B. durch Auslage von Flyern) haben.	
	Starker Konsens	

Wenn im Folgenden von „Palliativversorgung“ gesprochen wird, sind immer sowohl die Allgemeine Palliativversorgung (APV; z.B. die primärbehandelnden Onkolog\*innen, Hämatolog\*innen, Strahlentherapeut\*innen etc.) als auch die Spezialisierte Palliativversorgung (SPV; z.B. Palliativdienste im Krankenhaus, SAPV (Spez. Ambulante PV) etc.) gemeint. Sollte nur eine der beiden Formen gemeint sein, wird dies explizit benannt.

Hier werden nur kurz die Themen „Zugang zur Palliativversorgung“ und „Strukturen und Aufgaben der allgemeinen und spezialisierten Palliativversorgung“ zusammenfassend beschrieben. Bzgl. der ausführlicheren Empfehlungen und Beschreibungen (inkl. Evidenzdarstellung) wird auf die [S3-Leitlinie Palliativmedizin](#) im onkologischen Leitlinienprogramm verwiesen: Atemnot, Schmerzen, Fatigue, Obstipation, Schlafbezogene Erkrankungen, Übelkeit und Erbrechen (nicht Tumortherapie-induziert), maligne intestinale Obstruktion, maligne Wunden, Angst, Depression, Todeswünsche, Kommunikation, Therapiezielfindung, Belange in der Sterbephase und Versorgungsstrukturen.

### Hintergrund:

Grundsätzlich sollen alle von einer Krebserkrankung betroffenen Patient\*innen Zugang zu Informationen über Palliativversorgung haben, z. B. in Form von ausliegenden Flyern an Orten, wo Patient\*innen aufgrund ihrer Erkrankung behandelt und betreut werden. Gegebenenfalls werden Patient\*innen von sich aus nach Gesprächen mit einer an der Behandlung beteiligten Person über Palliativversorgung suchen. Das bedeutet für die behandelnde Person die Bereitschaft, in ein offenes Gespräch mit dem\*der Patient\*in zu diesem Thema zu treten und ihn, wenn nötig, weiter zu verweisen.

Auch wenn die CLL nicht heilbar ist, so hat doch eine Mehrheit der meist älteren Patient\*innen eine normale Lebenserwartung, auch dank der modernen Therapiemöglichkeiten, die überwiegend im ambulanten Betreuungssetting stattfinden. Einige Patient\*innen haben aber einen symptomreichen und schweren Verlauf und versterben an einer CLL. Studien zu ihrer Lebensqualität weisen darauf hin, dass Patient\*innen, die nicht mit modernen Therapien behandelt werden können, unter besonders hohen physischen und psychischen Belastungen leiden [426], [427], [428], [429]. Da die Diagnose einer CLL die Patient\*innen dennoch auch mit der eigenen Endlichkeit konfrontiert, ist es Aufgabe der behandelnden Ärzt\*innen zu klären, welche Form und Ausführlichkeit der Information über Palliativversorgung zu

welchem Zeitpunkt angemessen ist. Die Aufklärung über den nicht-heilbaren Charakter der Erkrankung und über Möglichkeiten der tumorspezifischen Therapien ist Aufgabe der primärbehandelnden Ärzt\*innen. Im Erkrankungsverlauf haben hämatologische Patient\*innen und ihre Angehörigen immer wieder große Informations- und Unterstützungsbedürfnisse nicht nur in Bezug auf realistische Therapieziele und lindernde Maßnahmen zur Symptomkontrolle, sondern auch in Bezug auf die eigene Endlichkeit [430], [431], [432]. Die Aufklärung über Inhalte der Palliativversorgung kann auch durch ein in der Palliativversorgung erfahrenes Team bzw. durch einzelne Teammitglieder erfolgen bzw. delegiert werden.

Die Durchführung der Palliativversorgung findet überwiegend durch die Primärbehandelnden statt, z.B. Onkolog\*innen/Hämatolog\*innen, Strahlentherapeut\*innen, Hausärzt\*innen (s.g. Allgemeine Palliativversorgung, APV). Zentraler Bestandteil palliativmedizinischen Handelns ist die Kontrolle und Linderung von für Patient\*innen belastenden Symptomen. In der Regel leiden die Patient\*innen unter einer Vielzahl von Symptomen, die deshalb wiederholt und möglichst standardisiert im Rahmen einer mehrere Symptome einschließenden Erfassung (z. B. Fatigue, Schlafstörungen, Schmerzen, Atemnot, Übelkeit, Erbrechen, Angst, Unruhe etc...) erhoben werden. Hier steht mit dem EORTC QLQ-CLL17 auch ein spezifisches Messinstrument für CLL-Patient\*innen zur Verfügung [433], [434]. Zur erfolgreichen Behandlung der Symptome gehören zunächst eine symptombezogene Anamnese und Priorisierung mit dem\*der Patient\*in, welche Symptome ihn am meisten belasten und im Vordergrund der Behandlung stehen sollten. Mit den Symptomen werden weitere Probleme, aber auch Ressourcen und Bedürfnisse des\*der Patient\*in abgefragt, ergänzt durch die Bedürfnisse der Angehörigen. Die Lebenswelt der Betroffenen wird ganzheitlich in den vier Dimensionen – physisch, psychisch, sozial und spirituell – wahrgenommen.

Die kompetente und umfassende Ersterhebung hat weichenstellende Bedeutung, um die palliative Situation der Patient\*innen und ihrer individuellen Bedürfnisse korrekt zu erkennen, dies den Patient\*innen adäquat zu vermitteln und eine entsprechende Palliativbehandlung im Sinne des informierten Patientenwillens einzuleiten. Eine Möglichkeit, dabei strukturiert und vorausschauend vorzugehen und auch Veränderungen der Bedürfnisse und Wünsche der Patient\*innen rechtzeitig zu erkennen und darauf zu reagieren, bietet das Konzept der vorausschauenden Versorgungsplanung (auf Englisch: Advance Care Planning) (siehe [S3-Leitlinie Palliativmedizin](#)).

Über die Symptomkontrolle, Kommunikation und Therapiezielfindung hinaus beinhaltet die allgemeine Palliativversorgung die Koordination der Behandlung und ggf. die Einbeziehung von spezialisierter Palliativversorgung in das Behandlungskonzept. Für Patient\*innen mit komplexen Begleitungssituationen stehen sowohl für den stationären Bereich in Form von Palliativstationen oder Palliativediensten (oft „Konsildienst“ genannt) als auch im ambulanten Bereich im Rahmen der spezialisierten ambulanten Palliativversorgung (SAPV), Tagesklinik und Palliativsprechstunde Angebote zur Verfügung, die die ärztliche und pflegerische Primärversorgung ergänzen, ohne sie zu ersetzen [435].

Bzgl. Einbeziehung von SPV (ambulant oder stationär) liegt zunehmend mehr Evidenz zur Effektivität der Frühintegration von spezialisierter Palliativversorgung in die Standardbehandlung von Patient\*innen mit einer soliden Krebserkrankung vor [436], [437], [438], [439], [440], [441], [442], [443]. Dagegen gibt es derzeit vergleichsweise wenig Evidenz zu hämatologischen Erkrankungen, wobei die verfügbare Evidenz aus

RCTs vielversprechend ist (Übersicht in [444]). Es liegt unserer Kenntnis nach keine Studien zur Integration von Palliativversorgung in die Behandlung speziell von Patient\*innen mit einer CLL vor.

Die spezialisierte Palliativversorgung (SPV) ist laut der S3-Leitlinie Palliativmedizin indiziert bei Patient\*innen mit einer hohen Komplexität ihrer Situation. Die Komplexität wird sowohl von der Intensität einzelner Symptome oder psychosozialer, spiritueller oder ethischer Probleme als auch von deren gleichzeitigen Auftreten (Simultanität; inkl. dem gleichzeitigen Vorliegen von Komorbiditäten) beeinflusst.

Für weitergehende Informationen zur Palliativversorgung wird auf die [S3-Leitlinie Palliativmedizin](#) verwiesen.

Konsultationsfassung

# 11 Forschungsfragen

*Leitung: Barbara Eichhorst, Ana-Mihaela Zorger*

*Autor\*innen: Ulrike Holtkamp, Sibylle Mellinghoff, Christoph Schneider, Nadine Kutsch*

Im Rahmen der Aktualisierung dieser Leitlinie wurden Fragen zur optimierten Versorgung von Patienten\*innen mit einer chronischen lymphatischen Leukämie herausgestellt, die besonderen Forschungsbedarf aufweisen. Nachfolgend werden die jeweiligen Hintergründe dargestellt und die Forschungsfragen – soweit jeweils möglich – gemäß PICO(S)-Schema (Population, Intervention, Comparison, Outcome, ggf. Studiendesign oder Herangehensweise) dargestellt.

Wir haben folgende Forschungsfelder identifiziert:

## 11.1 Infektionsprävention

*Sibylle Mellinghoff*

Hintergrund: Patient\*innen mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) haben aufgrund der CLL-bedingten Immunsuppression ein erhöhtes Risiko für Infektionen und können eine verminderte Antikörperantwort auf Impfungen zeigen. Daher ist die Untersuchung der T-Zell-Antwort nach Impfung besonders wichtig. T-Zellen spielen eine entscheidende Rolle bei der Bekämpfung von Krankheitserregern und könnten möglicherweise einen stärkeren Schutz bieten, insbesondere bei Patient\*innen mit CLL, bei denen die Bildung von Antikörpern möglicherweise beeinträchtigt ist. Die Betrachtung der T-Zell-Antwort könnte ein wichtiger Indikator für die Wirksamkeit von Impfungen bei CLL-Patient\*innen sein und sollte gerade bei der Erforschung der Impfstoffimmunität einen höheren Stellenwert in Impfstudien bekommen als bisher. Implikationen für die Impfstoffforschung und die Frage nach optimalen Auffrischimpfungen sind bislang offen.

Forschungsfrage: Welche Rolle spielt die zelluläre Immunität bei der Impfung von CLL-Patient\*innen? Wie sollten sich die besten Booster-Schemata gestalten (Bsp. Pneumokokken/RSV) und ist das Boostern innerhalb einer Saison sinnvoll (Bsp. COVID/Influenza)?

Population: Patient\*innen mit CLL

Intervention: Booster-Impfung innerhalb einer Saison (Influenza, RSV)

Comparison: Gesunde Proband\*innen (Alters- und Geschlechts-gematched), CLL PatientInnen ohne saisonalen Booster

Outcome: Immunologische Parameter (Antikörper-Titer, spezifische T-Zellen)

Studiendesign: Prospektiv beobachtend

## 11.2 Therapiesequenz

*Christoph Schneider*

Hintergrund: Die Bestimmung der optimalen Therapiesequenz ist von entscheidender Bedeutung, stellt jedoch eine Herausforderung dar, da nur wenige Daten vorliegen, die eine rationale Sequenzierung ermöglichen. Das Management von refraktären

Fällen und die Optimierung der Therapiesequenz sind zentrale Herausforderungen bei der CLL-Behandlung. Die richtige Abfolge der Therapien für die Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) erfordert eine strategische Herangehensweise, um die Wirksamkeit zu maximieren und die Resistenzen zu minimieren. Die richtige Sequenzierung von Therapien ist entscheidend und Behandlungsentscheidungen müssen basierend auf molekulargenetischen und zytogenetischen Faktoren sowie dem Alter und den Komorbiditäten getroffen werden. Es gibt jedoch nur begrenzte Daten, die eine rationale Abfolge oder Kombination dieser Therapien unterstützen.

Forschungsfrage: In welcher Sequenz sollten zielgerichtete Substanzen in Abhängigkeit von den molekulargenetischen und zytogenetischen Faktoren in der Therapie der CLL eingesetzt werden?

Population: Patient\*innen mit CLL / SLL

Intervention: Therapie mit BTKi gefolgt von CD20-Antikörper/Venetoclax

Comparison: Obinutuzumab/Venetoclax gefolgt von BTKi

Outcome: Vorzugsweise OS, alternativ TTNT

Studiendesign: Prospektive Studie mit Randomisierung für unterschiedliche Therapiesequenzen (primäre Festlegung der Therapiesequenz Primär- und Rezidivtherapie), Stratifizierung anhand molekulargenetischer und zytogenetischer Faktoren.

## 11.3 Ursachenforschung

*Ulrike Holtkamp*

Hintergrund: Viele Patient\*innen beschäftigen sich mit der Frage, warum sie an einer CLL erkrankt sind. Meist wird keine eindeutige Ursache gefunden. In welchem Umfang Umweltfaktoren dazu beitragen, dass eine CLL entsteht, ist unklar. Bekannt ist, dass ein regelmäßiger beruflicher Kontakt mit Benzol und organischen Lösungsmitteln vermutlich das Risiko erhöht. Es werden verschiedene weitere Einflussfaktoren diskutiert (wie u.a. chronische Infektionen, Autoimmunerkrankungen), aber die Erkrankung kann auch auftreten, ohne dass diese Faktoren vorliegen. Verwandte ersten Grades von CLL-Patient\*innen haben ein erhöhtes Risiko, an einer CLL zu erkranken. Idealerweise könnten sich aus gesicherten Erkenntnissen zu möglichen Ursachen Ansätze für Prävention, insbesondere für Menschen mit familiärer Belastung, ergeben.

Forschungsfragen: Welche Einflussfaktoren führen zur Entstehung einer CLL? Welche Rolle spielt insbesondere eine familiäre Prädisposition?

Studiendesigns/ Herangehensweise: Registerauswertungen, Fragebogenuntersuchungen, genetische Untersuchungen

## 11.4 Rolle von CAR-T und Stammzelltransplantation

Nadine Kutsch

Hintergrund: Das bessere Ansprechen unter Signalwegsinhibitoren hat auch die Prognose der CLL verbessert. Im Falle von doppelt refraktären Verläufen bzw. Richtertransformationen sollte aber bei jüngeren Patient\*innen eine allogene Stammzelltransplantation diskutiert werden. Die CAR T-Zelltherapie hingegen ist aktuell nur im Rahmen von klinischen Studien verfügbar. Wie häufig diese zellulären Therapien mit welchem Outcome durchgeführt werden, sollte z.B. im Rahmen von Registerdaten erhoben werden.

Forschungsfrage: Kuratives Potential von CAR T Zellen in der CLL, Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation und CAR T-Zelltherapien, wie häufig werden Patient\*innen mit zellulären Therapien behandelt, Outcome?

Population: CLL- Patient\*innen jeden Alters

Intervention: CAR-T, allogene SZT

Comparison: historische Daten von CLL-Patient\*innen in der Chemotherapie-Ära

Outcome: Durchführung der allo SZT und CAR T-Zelltherapie, Langzeitansprechen

## 11.5 Erhebung von Fertilitätsdaten bei Patient\*innen mit Kinderwunsch (Registerdaten)- nach zielgerichteter Substanzen, Patient\*innen im frühen Stadium

Nadine Kutsch

Hintergrund: Frauen im reproduktiven Alter werden vor Beginn einer Chemotherapie fertilitätsprotektive Maßnahmen empfohlen. Daten zu Schwangerschaften unter Signalwegsinhibitoren sind bisher nicht berichtet worden. Daher sollten diese am besten im Rahmen von Registerdaten systematisch erhoben und ausgewertet werden.

Forschungsfrage: Wie hoch ist die Lebendgeburtenrate nach/ unter Therapie mit Signalwegsinhibitoren, im Vergleich zu CLL Patient\*innen, die therapienaiiv sind und im Vergleich zur Normalbevölkerung?

Population: Frauen im reproduktiven Alter

Intervention: -

Comparison: Gesunde Normalbevölkerung

Outcome: Lebendgeburtenrate

Studiendesign: Beobachtungsstudien

## 12 Qualitätsindikatoren

*Autor: Martin Utzig*

*Arbeitsgruppenmitglieder: Barbara Eichhorst, Ulrike Holtkamp, Nadine Kutsch,  
Sebastian Fetscher*

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrunde liegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient.

Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements [445]. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung, indem die Ergebnisse der Versorgung dargestellt, kritisch reflektiert und wenn nötig verbessert werden. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren wurde gemäß der Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie erstellt [446]. Für den Ableitungsprozess konstituierte sich eine „Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren“ (AG QI). Diese erstellte das finale Set der Qualitätsindikatoren auf Grundlage der bereits bestehenden Qualitätsindikatoren der Leitlinie „Chronisch lymphatische Leukämie (CLL)“ (2018), der neuen starken Empfehlungen („soll“) der aktualisierten Leitlinie „Chronisch lymphatische Leukämie (CLL)“ sowie der Ergebnisse der Recherche nach bestehenden internationalen Qualitätsindikatoren. Ergebnisse der bereits bestehenden Qualitätsindikatoren aus den zertifizierten Krebszentren lagen vor und wurden der AG QI präsentiert. Die genaue Vorgehensweise und die Zusammensetzung der AG QI sind im [Leitlinienreport zur Version 2](#) dargelegt.

Nach zwei Online-Sitzungen dieser AG wurden zwei der vier vorbestehenden Qualitätsindikatoren gestrichen, zwei vorbestehende Qualitätsindikatoren modifiziert und ein Qualitätsindikator neu definiert. Das finale Set besteht somit aus 3 QI (QI 1 und QI 3 unbesetzt).

Zusätzliche Informationen zur QI-Tabelle:

Der Zähler ist stets eine Teilmenge des Nenners. Die drei Qualitätsindikatoren sind mit dem onkologischen Basisdatensatz der Krebsregister zu dokumentieren. (Stand: 05/2024).

**Tabelle 11: Qualitätsindikatoren**

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
--------------------	---------------------	--

**QI 2: Bestimmung TP53-Deletions- und TP53-/IGHV-Mutationsstatus vor erster systemischer CLL-Therapie (modifiziert 2024)**

<b>Zähler</b>  Pat. des Nenners mit: <ul style="list-style-type: none"><li>• Bestimmung des TP53-Deletions- und Mutationsstatus (FISH hinsichtlich del17p und TP53-Mutationsanalyse ≤ 12 Wochen vor Therapiebeginn) und</li><li>• Erhebung des IGHV-Mutationsstatus</li></ul> <b>Nenner</b>  Alle Pat. mit Diagnose einer CLL und erster systemischer Therapie	<b>Empfehlung 3.12</b>  Folgende Untersuchungsverfahren <b>sollen</b> vor Einleitung einer neuen Therapielinie zur Anwendung kommen: <ul style="list-style-type: none"><li>• Bestimmung des TP53-Deletions- und Mutationsstatus (FISH hinsichtlich del(17)(p13) und TP53-Mutationsanalyse)</li><li>• Erhebung des IGHV-Mutationsstatus (sofern noch nicht bekannt)</li></ul>	<b>Empfehlungsgrad: A</b>  <b>Level of Evidence/GRADE-Bewertung:</b>  ⊕⊕⊖ (overall survival) (IGHV-Status, FISH zur Bestimmung der del(17p)) ⊕⊕⊕ (Progression-free survival) (IGHV-Status, FISH zur Bestimmung der del(17p)) keine Daten: QoL, safety  <b>Qualitätsziel:</b> Möglichst häufig Bestimmung des TP53-Deletions- und Mutationsstatus (FISH hinsichtlich del17p und TP53-Mutationsanalyse ≤ 12 Wochen vor Beginn der ersten systemischen Therapie) und Erhebung des IGHV-Mutationsstatus
---	--	--

**QI 4: Einschluss von Pat. mit Rezidiv in klinische Studien (modifiziert 2024)**

<b>Zähler</b>  Pat. des Nenners, die in eine klinische Studie eingeschlossen sind	<b>Empfehlung 5.2</b>  Patient*innen mit einem Rezidiv <b>soll</b> , sofern eine passende klinische Studie verfügbar ist, die Therapie im Rahmen einer klinischen Studie angeboten werden.	<b>EK, starker Konsens</b>  <b>Qualitätsziel:</b> Möglichst häufig Einschluss von Pat. mit einem Rezidiv in klinische Studien
---	--	--

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
<b>QI 5: Bcl-2- oder BTK-Inhibitor-basierten Therapie als Erstlinientherapie (neu 2024)</b>		
<b>Zähler</b> Pat. des Nenners mit einer Bcl-2- oder BTK-Inhibitor-basierten Therapie <b>Nenner</b> Alle Pat. mit CLL und Erstlinientherapie	<u>Empfehlung 4.3</u> Patient*innen mit CLL <b>sollen</b> in der Erstlinienbehandlung mit einer Bcl-2- oder BTK-Inhibitor-basierten Therapie behandelt werden.	Empfehlungsgrad: A Level of Evidence/GRADE-Bewertung: ⊕⊕⊕⊖ overall survival ⊕⊕⊕⊖ Progression-free survival ⊕⊕⊖⊖ QoL ⊕⊕⊕⊖ safety <b>Qualitätsziel:</b> möglichst häufig Bcl-2- oder BTK-Inhibitor-basierte Therapie in der Erstlinie

Konsultation

## 13 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch) .....	14
Tabelle 2: Kapitelstruktur und AG-Leitungen .....	17
Tabelle 3: Evidenzgraduierung nach GRADE .....	28
Tabelle 4: Empfehlungsgrade .....	29
Tabelle 5: Konsensusstärke .....	29
Tabelle 6: Klinische Stadieneinteilung der CLL nach Binet (1981) .....	38
Tabelle 7: Internationaler CLL-Prognoseindex (Variablen).....	39
Tabelle 8: Internationaler CLL-Prognoseindex (Risikogruppen).....	39
Tabelle 9: Allgemeinzustandsabschätzung der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) .....	44
Tabelle 10: Untersuchungsmethoden und -indikationen zur Initial- und Verlaufsdiagnostik einer CLL.....	56
Tabelle 11: Qualitätsindikatoren .....	128

## 14 Literaturverzeichnis

1. Guyatt GH, Andrew D Oxman, Gunn E Vist, Regina Kunz, Yngve Falck-Ytter, Pablo Alonso-Coello, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. 2008;336:924. URL: <http://www.bmjjournals.org/content/336/7650/924.abstract>
2. Guyatt G, Oxman A, Vist G, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008;336(7650):924-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948/>
3. Balshem H, Helfand M, Schünemann H, Oxman A, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3 Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011;64(4):401-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21208779/>
4. Guyatt G, Oxman A, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 4 Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). J Clin Epidemiol. 2011;64(4):407-15. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21247734/>
5. Guyatt G, Oxman A, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 7 Rating the quality of evidence--inconsistency. J Clin Epidemiol. 2011;64(12):1294-302. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21803546/>
6. Guyatt G, Oxman A, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6 Rating the quality of evidence--imprecision. J Clin Epidemiol. 2011;64(12):1283-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21839614/>
7. Guyatt G, Oxman A, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 8 Rating the quality of evidence--indirectness. J Clin Epidemiol. 2011;64(12):1303-10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21802903/>
8. Guyatt G, Oxman A, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 5 Rating the quality of evidence--publication bias. J Clin Epidemiol. 2011;64(12):1277-82. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21802904/>
9. Guyatt G, Oxman A, Sultan S, Glasziou P, Akl E, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9 Rating up the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011;64(12):1311-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21802902/>
10. Hallek M, Cheson B, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 2018;131(25):2745-2760. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29540348/>
11. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBdO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. 2022;36:1720. URL: <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>
12. Oscier D, Else M, Matutes E, Morilla R, Strelford J, Catovsky D. The morphology of CLL revisited: the clinical significance of prolymphocytes and correlations with prognostic/molecular markers in the LRF CLL4 trial. Br J Haematol. 2016;174(5):767-75. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27151266/>
13. Rawstron A, Kreuzer K, Soosapilla A, Spacek M, Stehlíková O, Gambell P, et al. Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: An European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) Harmonisation project.

- Cytometry B Clin Cytom. 2018;94(1):121-128. URL:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29024461/>
14. Böttcher S, Engelmann R, Grigore G, Fernandez P, Caetano J, Flores-Montero J, et al. Expert-independent classification of mature B-cell neoplasms using standardized flow cytometry: a multicentric study. Blood Adv. 2022;6(3):976-992. URL:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34814179/>
15. Haferlach C, Bacher U. Cytogenetic methods in chronic lymphocytic leukemia. Methods Mol Biol. 2011;730:119-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21431638>
16. Strati P, Shanafelt T. Monoclonal B-cell lymphocytosis and early-stage chronic lymphocytic leukemia: diagnosis, natural history, and risk stratification. Blood. 2015;126(4):454-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26065657/>
17. Shanafelt TD, Ghia P, Lanasa MC, Landgren O, Rawstron AC. Monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL): biology, natural history and clinical management. Leukemia. 2010;24:512-20. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20090778>
18. Rawstron A, Bennett F, O'Connor S, Kwok M, Fenton J, Plummer M, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2008;359(6):575-83. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18687638/>
19. Chow K, Luxembourg B, Seifried E, Bonig H. Spleen Size Is Significantly Influenced by Body Height and Sex: Establishment of Normal Values for Spleen Size at US with a Cohort of 1200 Healthy Individuals. Radiology. 2016;279(1):306-13. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26509293/>
20. Goldin LR, Bjorkholm M, Kristinsson SY, Turesson I, Landgren O. Elevated risk of chronic lymphocytic leukemia and other indolent non-Hodgkin's lymphomas among relatives of patients with chronic lymphocytic leukemia. Haematologica. 2009;94:647-53. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19286886>
21. Kleinster G, Camp N, Goldin L, Vachon C, Vajdic C, de Sanjose S, et al. Association of polygenic risk score with the risk of chronic lymphocytic leukemia and monoclonal B-cell lymphocytosis. Blood. 2018;131(23):2541-2551. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29674426/>
22. Parikh S, Strati P, Tsang M, West C, Shanafelt T. Should IGHV status and FISH testing be performed in all CLL patients at diagnosis? A systematic review and meta-analysis. Blood. 2016;127(14):1752-60. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID: 26841802/>
23. International CLL-IPIwg. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol. 2016;17:779-90. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27185642>
24. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguet H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer. 1981;48:198-206. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7237385>
25. Parikh SA, Shanafelt TD. Prognostic factors and risk stratification in chronic lymphocytic leukemia. Semin Oncol. 2016;43:233-40. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27040701>
26. Hoechstetter M, Busch R, Eichhorst B, Bühler A, Winkler D, Bahlo J, et al. Prognostic model for newly diagnosed CLL patients in Binet stage A: results of the multicenter, prospective CLL1 trial of the German CLL study group. Leukemia. 2020;34(4):1038-1051. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32042081/>

27. Gentile M, Shanafelt T, Rossi D, Laurenti L, Mauro F, Molica S, et al. Validation of the CLL-IPI and comparison with the MDACC prognostic index in newly diagnosed patients. *Blood*. 2016;128(16):2093-2095. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27549308/>
28. Molica S, Shanafelt T, Giannarelli D, Gentile M, Mirabelli R, Cutrona G, et al. The chronic lymphocytic leukemia international prognostic index predicts time to first treatment in early CLL: Independent validation in a prospective cohort of early stage patients. *Am J Hematol*. 2016;91(11):1090-1095. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27465919/>
29. da Cunha-Bang C, Christiansen I, Niemann C. The CLL-IPI applied in a population-based cohort. *Blood*. 2016;128(17):2181-2183. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27605511/>
30. Parikh S, Rabe K, Kay N, Call T, Ding W, Leis J, et al. The CLL International Prognostic Index predicts outcomes in monoclonal B-cell lymphocytosis and Rai 0 CLL. *Blood*. 2021;138(2):149-159. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33876228/>
31. Rotbain E, da Cunha-Bang C, Brieghel C, Niemann C. CLL-IPI applied in Binet A CLL: a nationwide cohort study. *Blood Adv*. 2022;6(21):5698-5701. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35090168/>
32. van der Velden N, Meijers M, Han P, van Laarhoven H, Smets E, Henselmans I. The Effect of Prognostic Communication on Patient Outcomes in Palliative Cancer Care: a Systematic Review. *Curr Treat Options Oncol*. 2020;21(5):40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32328821/>
33. LeBlanc T, Marron J, Ganai S, McGinnis M, Spence R, Tenner L, et al. Prognostication and Communication in Oncology. *J Oncol Pract*. 2019;15(4):208-215. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30908141/>
34. Gray T, Temel J, El-Jawahri A. Illness and prognostic understanding in patients with hematologic malignancies. *Blood Rev*. 2021;45:100692. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32284227/>
35. Baumann T, Moia R, Gaidano G, Delgado J, Condoluci A, Villamor N, et al. Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukemia modern era: a real-life study in 848 unselected patients. *Leukemia*. 2021;35(8):2325-2331. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID: 33542480/>
36. Baumann T, Moia R, Gaidano G, Delgado J, Condoluci A, Villamor N, et al. Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukemia modern era: a real-life study in 848 unselected patients. 2021;35:2325. URL: <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01149-w>
37. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5:649-55. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7165009>
38. AWMF (Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich medizinischer Fachgesellschaften). Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK). Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion, AWMF-Registernummer: 021/011 (Stand: Januar 2011). 2011
39. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. 2008;111:5446. URL: <https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-093906>
40. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1244564>

41. Falchi L, Keating MJ, Marom EM, Truong MT, Schlette EJ, Sargent RL, et al. Correlation between FDG/PET, histology, characteristics, and survival in 332 patients with chronic lymphoid leukemia. *Blood*. 2014;123:2783-90. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24615780>
42. Papajik T, Myslivecek M, Urbanova R, Buriankova E, Kapitanova Z, Prochazka V, et al. 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography examination in patients with chronic lymphocytic leukemia may reveal Richter transformation. *Leuk Lymphoma*. 2014;55:314-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23656196>
43. Baliakas P, Iskas M, Gardiner A, Davis Z, Plevova K, Nguyen-Khac F, et al. Chromosomal translocations and karyotype complexity in chronic lymphocytic leukemia: a systematic reappraisal of classic cytogenetic data. *Am J Hematol*. 2014;89:249-55. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24166834>
44. Mayr C, Speicher MR, Kofler DM, Buhmann R, Strehl J, Busch R, et al. Chromosomal translocations are associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2006;107:742-51. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16179374>
45. Herling CD, Klaumunzer M, Rocha CK, Altmuller J, Thiele H, Bahlo J, et al. Complex karyotypes and KRAS and POT1 mutations impact outcome in CLL after chlorambucil-based chemotherapy or chemoimmunotherapy. *Blood*. 2016;128:395-404. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27226433>
46. Jarošová M, Plevová K, Kotašková J, Doubek M, Pospíšilová Š. The importance of complex karyotype in prognostication and treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL): a comprehensive review of the literature. *Leuk Lymphoma*. 2019;60(10):2348-2355. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30773964/>
47. Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, Puiggros A, Plevova K, Nguyen-Khac F, et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact. *Blood*. 2019;133(11):1205-1216. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30602617/>
48. Al-Sawaf O, Lilienweiss E, Bahlo J, Robrecht S, Fink A, Patz M, et al. High efficacy of venetoclax plus obinutuzumab in patients with complex karyotype and chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2020;135(11):866-870. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31990291/>
49. Fürstenau M, Thus Y, Robrecht S, Mellink C, van der Kevie-Kersemaekers A, Dubois J, et al. High karyotypic complexity is an independent prognostic factor in patients with CLL treated with venetoclax combinations. *Blood*. 2023;142(5):446-459. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37172204/>
50. Baliakas P, Espinet B, Mellink C, Jarosova M, Athanasiadou A, Ghia P, et al. Cytogenetics in Chronic Lymphocytic Leukemia: ERIC Perspectives and Recommendations. *Hemisphere*. 2022;6(4):e707. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35392482/>
51. Thompson P, O'Brien S, Wierda W, Ferrajoli A, Stingo F, Smith S, et al. Complex karyotype is a stronger predictor than del(17p) for an inferior outcome in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia patients treated with ibrutinib-based regimens. *Cancer*. 2015;121(20):3612-21. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26193999/>
52. Munir T, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *American Journal of Hematology*. 2019;94:1353. URL: <https://doi.org/10.1002/ajh.25638>
53. Ramos-Campoy S, Puiggros A, Beà S, Bougeon S, Larráyoz M, Costa D, et al. Chromosome banding analysis and genomic microarrays are both useful but not equivalent methods for

- genomic complexity risk stratification in chronic lymphocytic leukemia patients. *Haematologica.* 2022;107(3):593-603. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33691382/>
54. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Krober A, Bullinger L, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2000;343:1910-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11136261>
55. Campo E, Cymbalista F, Ghia P, Jäger U, Pospisilova S, Rosenquist R, et al. TP53 aberrations in chronic lymphocytic leukemia: an overview of the clinical implications of improved diagnostics. *Haematologica.* 2018;103(12):1956-1968. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30442727/>
56. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, Zenz T, Rossi M, Dohner K, et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood.* 2014;123:3247-54. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24652989>
57. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink A, Tandon M, Dixon M, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med.* 2019;380(23):2225-2236. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31166681/>
58. Tausch E, Beck P, Schlenk R, Jebaraj B, Dolnik A, Yosifov D, et al. Prognostic and predictive role of gene mutations in chronic lymphocytic leukemia: results from the pivotal phase III study COMPLEMENT1. *Haematologica.* 2020;105(10):2440-2447. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33054084/>
59. Barr P, Owen C, Robak T, Tedeschi A, Bairey O, Burger J, et al. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv.* 2022;6(11):3440-3450. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35377947/>
60. Tausch E, Schneider C, Robrecht S, Zhang C, Dolnik A, Bloehdorn J, et al. Prognostic and predictive impact of genetic markers in patients with CLL treated with obinutuzumab and venetoclax. *Blood.* 2020;135(26):2402-2412. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32206772/>
61. Knisbacher B, Lin Z, Hahn C, Nadeu F, Duran-Ferrer M, Stevenson K, et al. Molecular map of chronic lymphocytic leukemia and its impact on outcome. *Nat Genet.* 2022;54(11):1664-1674. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35927489/>
62. Sanger F, Coulson AR. A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. *J Mol Biol.* 1975;94:441-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1100841>
63. Zenz T, Mertens D, Kuppers R, Dohner H, Stilgenbauer S. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Cancer.* 2010;10:37-50. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19956173>
64. Malcikova J, Pavlova S, Kunt Vonkova B, Radova L, Plevova K, Kotaskova J, et al. Low-burden TP53 mutations in CLL: clinical impact and clonal evolution within the context of different treatment options. *Blood.* 2021;138(25):2670-2685. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33945616/>
65. Blakemore S, Clifford R, Parker H, Antoniou P, Stec-Dziedzic E, Larrayoz M, et al. Clinical significance of TP53, BIRC3, ATM and MAPK-ERK genes in chronic lymphocytic leukaemia: data from the randomised UK LRF CLL4 trial. *Leukemia.* 2020;34(7):1760-1774. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32015491/>
66. Baghaei Vaji F, Boroumand Nasr A, Rezvani A, Ayatollahi H, Goudarzi S, Lavasani S, et al. Prognostic significance of ATM mutations in chronic lymphocytic leukemia: A meta-analysis. *Leuk Res.* 2021;111:106729. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34735935/>

67. Condoluci A, Terzi di Bergamo L, Langerbeins P, Hoechstetter M, Herling C, De Paoli L, et al. International prognostic score for asymptomatic early-stage chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2020;135(21):1859-1869. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32267500/>
68. Blomberg P, Anderson M, Gong J, Thijssen R, Birkinshaw R, Thompson E, et al. Acquisition of the Recurrent Gly101Val Mutation in BCL2 Confers Resistance to Venetoclax in Patients with Progressive Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer Discov*. 2019;9(3):342-353. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30514704/>
69. Wang E, Mi X, Thompson M, Montoya S, Notti R, Afaghani J, et al. Mechanisms of Resistance to Noncovalent Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors. *N Engl J Med*. 2022;386(8):735-743. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID: 35196427/>
70. Woyach J, Ruppert A, Guinn D, Lehman A, Blachly J, Lozanski A, et al. BTK(C481S)-Mediated Resistance to Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2017;35(13):1437-1443. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28418267/>
71. Damle RN, Wasil T, Fais F, Ghiootto F, Valetto A, Allen SL, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999;94:1840-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10477712>
72. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999;94:1848-54. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10477713>
73. Sharman J, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel J, Flinn I, 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*. 2022;36(4):1171-1175. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34974526/>
74. Al-Sawaf O, Zhang C, Jin H, Robrecht S, Choi Y, Balasubramanian S, et al. Transcriptomic profiles and 5-year results from the randomized CLL14 study of venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Nat Commun*. 2023;14(1):2147. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37072421/>
75. Agathangelidis A, Darzentas N, Hadzidimitriou A, Brochet X, Murray F, Yan X, et al. Stereotyped B-cell receptors in one-third of chronic lymphocytic leukemia: a molecular classification with implications for targeted therapies. *Blood*. 2012;119(19):4467-75. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22415752/>
76. Jaramillo S, Agathangelidis A, Schneider C, Bahlo J, Robrecht S, Tausch E, et al. Prognostic impact of prevalent chronic lymphocytic leukemia stereotyped subsets: analysis within prospective clinical trials of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Haematologica*. 2020;105(11):2598-2607. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33131249/>
77. Abrisqueta P, Villamor N, Terol MJ, Gonzalez-Barca E, Gonzalez M, Ferra C, et al. Rituximab maintenance after first-line therapy with rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) for chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2013;122:3951-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24124086>
78. Fischer K, Cramer P, Busch R, Bottcher S, Bahlo J, Schubert J, 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*. 2012;30:3209-16. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22869884>
79. Strati P, Keating MJ, O'Brien SM, Ferrajoli A, Burger J, Faderl S, et al. Outcomes of first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion. *Haematologica*. 2014;99:1350-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24859876>

80. Thompson P, Tam C, O'Brien S, Wierda W, Stingo F, Plunkett W, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016;127(3):303-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26492934/>
81. Bottcher S, Ritgen M, Fischer K, Stilgenbauer S, Busch RM, Fingerle-Rowson G, et al. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30:980-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22331940>
82. Greil R, Obrlíková P, Smolej L, Kozák T, Steurer M, Andel J, et al. Rituximab maintenance versus observation alone in patients with chronic lymphocytic leukaemia who respond to first-line or second-line rituximab-containing chemoimmunotherapy: final results of the AGMT CLL-8a Mabtenance randomised trial. *Lancet Haematol*. 2016;3(7):e317-29. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27374465/>
83. Kovacs G, Robrecht S, Fink AM, Bahlo J, Cramer P, von Tresckow J, et al. Minimal Residual Disease Assessment Improves Prediction of Outcome in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Who Achieve Partial Response: Comprehensive Analysis of Two Phase III Studies of the German CLL Study Group. *J Clin Oncol*. 2016; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27573660>
84. Santacruz R, Villamor N, Aymerich M, Martínez-Trillo A, López C, Navarro A, et al. The prognostic impact of minimal residual disease in patients with chronic lymphocytic leukemia requiring first-line therapy. *Haematologica*. 2014;99(5):873-80. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24700492/>
85. Moreton P, Kennedy B, Lucas G, Leach M, Rassam S, Haynes A, et al. Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):2971-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15738539/>
86. Fraser G, Cramer P, Demirkiran F, Silva R, Grosicki S, Pristupa A, et al. Updated results from the phase 3 HELIOS study of ibrutinib, bendamustine, and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Leukemia*. 2019;33(4):969-980. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30315239/>
87. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Hillmen P, Seymour J, Coutre S, et al. Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion: Results From the Full Population of a Phase II Pivotal Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(19):1973-1980. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29715056/>
88. Kwok M, Rawstron A, Varghese A, Evans P, O'Connor S, Doughty C, et al. Minimal residual disease is an independent predictor for 10-year survival in CLL. *Blood*. 2016;128(24):2770-2773. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27697770/>
89. Seymour J, Kipps T, Eichhorst B, D'Rosario J, Owen C, Assouline S, et al. Enduring undetectable MRD and updated outcomes in relapsed/refractory CLL after fixed-duration venetoclax-rituximab. *Blood*. 2022;140(8):839-850. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35605176/>
90. Langerak A, Ritgen M, Goede V, Robrecht S, Bahlo J, Fischer K, et al. Prognostic value of MRD in CLL patients with comorbidities receiving chlorambucil plus obinutuzumab or rituximab. *Blood*. 2019;133(5):494-497. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30455380/>
91. Al-Sawaf O, Zhang C, Lu T, Liao M, Panchal A, Robrecht S, et al. Minimal Residual Disease Dynamics after Venetoclax-Obinutuzumab Treatment: Extended Off-Treatment Follow-up From the Randomized CLL14 Study. *J Clin Oncol*. 2021;39(36):4049-4060. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34709929/>

92. Letestu R, Dahmani A, Boubaya M, Baseggio L, Campos L, Chatelain B, et al. Prognostic value of high-sensitivity measurable residual disease assessment after front-line chemoimmunotherapy in chronic lymphocytic leukemia. 2021;35:1597. URL: <https://doi.org/10.1038/s41375-020-01009-z>
93. Herling C, Cymbalista F, Groß-Ophoff-Müller C, Bahlo J, Robrecht S, Langerbeins P, et al. Early treatment with FCR versus watch and wait in patients with stage Binet A high-risk chronic lymphocytic leukemia (CLL): a randomized phase 3 trial. Leukemia. 2020;34(8):2038-2050. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32071431/>
94. Wang X, Hanson C, Tschumper R, Lesnick C, Braggio E, Paietta E, et al. Measurable residual disease does not preclude prolonged progression-free survival in CLL treated with ibrutinib. Blood. 2021;138(26):2810-2827. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34407545/>
95. Thompson P, Srivastava J, Peterson C, Strati P, Jorgensen J, Hether T, et al. Minimal residual disease undetectable by next-generation sequencing predicts improved outcome in CLL after chemoimmunotherapy. Blood. 2019;134(22):1951-1959. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31537528/>
96. Hengeveld P, van der Klift M, Kolijn P, Davi F, Kavelaars F, de Jonge E, et al. Detecting measurable residual disease beyond 10<sup>-4</sup> by an IGHV leader-based NGS approach improves prognostic stratification in CLL. Blood. 2023;141(5):519-528. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36084320/>
97. Endpoint Surrogacy in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Pooled Analysis of the German CLL Study Group. 2023
98. Michallet A, Letestu R, Le Garff-Tavernier M, Aanei C, Ticchioni M, Dilhuydy M, et al. A fixed-duration, measurable residual disease-guided approach in CLL: follow-up data from the phase 2 ICLL-07 FILO trial. Blood. 2021;137(8):1019-1023. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33167024/>
99. Munir T, Emmerson J, Hockaday A, Oughton J, Howard D, Phillips D, et al. Obinutuzumab as consolidation after chemo-immunotherapy: Results of the UK National Cancer Research Institute phase II/III GALACTIC trial. Br J Haematol. 2022;199(5):707-719. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36017875/>
100. Wierda W, Allan J, Siddiqi T, Kipps T, Opat S, Tedeschi A, et al. Ibrutinib Plus Venetoclax for First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Primary Analysis Results From the Minimal Residual Disease Cohort of the Randomized Phase II CAPTIVATE Study. J Clin Oncol. 2021;39(34):3853-3865. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34618601/>
101. Kater A, Levin M, Dubois J, Kersting S, Enggaard L, Veldhuis G, et al. Minimal residual disease-guided stop and start of venetoclax plus ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia (HOVON141/VISION): primary analysis of an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2022;23(6):818-828. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35654052/>
102. Hillmen P, Rawstron A, Brock K, Muñoz-Vicente S, Yates F, Bishop R, et al. Ibrutinib Plus Venetoclax in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: The CLARITY Study. J Clin Oncol. 2019;37(30):2722-2729. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31295041/>
103. Munir T, Cairns D, Bloor A, Allsup D, Cwynarski K, Pettitt A, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia Therapy Guided by Measurable Residual Disease. N Engl J Med. 2023;; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID: 38078508/>
104. Rawstron A, Fazi C, Agathangelidis A, Villamor N, Letestu R, Nomdedeu J, et al. A complementary role of multiparameter flow cytometry and high-throughput sequencing for

- minimal residual disease detection in chronic lymphocytic leukemia: an European Research Initiative on CLL study. Leukemia. 2016;30(4):929-36. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26639181/>
105. van der Velden VH, Cazzaniga G, Schrauder A, Hancock J, Bader P, Panzer-Grumayer ER, et al. Analysis of minimal residual disease by Ig/TCR gene rearrangements: guidelines for interpretation of real-time quantitative PCR data. Leukemia. 2007;21:604-11. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17287850>
106. Bottcher S, Stilgenbauer S, Busch R, Bruggemann M, Raff T, Pott C, et al. Standardized MRD flow and ASO IGH RQ-PCR for MRD quantification in CLL patients after rituximab-containing immunochemotherapy: a comparative analysis. Leukemia. 2009;23:2007-17. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19641522>
107. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health, in Cancer Care for the Whole Patient: Meeting Psychosocial Health Needs. 2008
108. AWMF (Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich medizinischer Fachgesellschaften). Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK. S3-Leitlinie, Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten, AWMF-Registernummer: 032/051OL (Stand: Januar 2014). 2014
109. Kusch M. Integrierte Psychoonkologie am Centrum für Integrierte Onkologie Koeln Bonn. Dtsch Med Wochenschr. 2014;139(46):2357-60
110. Kusch M. Klinische Psychoonkologie. Springer, Heidelberg. 2013
111. Pirl WF, Fann JR, Greer JA, Braun I, Deshields T, Fulcher C, et al. Recommendations for the implementation of distress screening programs in cancer centers: report from the American Psychosocial Oncology Society (APOS), Association of Oncology Social Work (AOSW), and Oncology Nursing Society (ONS) joint task force. Cancer. 2014;120:2946-54. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24798107>
112. Donovan KA, Grassi L, McGinty HL, Jacobsen PB. Validation of the distress thermometer worldwide: state of the science. Psychooncology. 2014;23:241-50. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25160838>
113. Andersen BL, DeRubeis RJ, Berman BS, Gruman J, Champion VL, Massie MJ, et al. Screening, assessment, and care of anxiety and depressive symptoms in adults with cancer: an American Society of Clinical Oncology guideline adaptation. J Clin Oncol. 2014;32:1605-19. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24733793>
114. Kovacs G, Böttcher S, Bahlo J, Kluth S, Ritgen M, Fink A, et al. Value of Minimal Residual Disease (MRD) Negative Status at Response Evaluation in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Combined Analysis of Two Phase III Studies of the German CLL Study Group (GCLSG). Blood. 2014;124:Abstract 23. URL: <https://ashpublications.org/blood/article/124/21/23/89826/Value-of-Minimal-Residual-Disease-MRD-Negative>
115. Tam C, Brown J, Kahl B, Ghia P, Giannopoulos K, Jurczak W, 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. 2022;23(8):1031-1043. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35810754/>
116. Sharman J, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel J, Flinn I, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020;395(10232):1278-1291. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32305093/>

117. Woyach J, Ruppert A, Heerema N, Zhao W, Booth A, Ding W, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2517-2528. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30501481/>
118. Moreno C, Greil R, Demirkhan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):43-56. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30522969/>
119. Shanafelt T, Wang X, Kay N, Hanson C, O'Brien S, Barrientos J, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2019;381(5):432-443. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31365801/>
120. Efficacy of Acalabrutinib in Very Old or Frail Patients With Treatment-naïve or Relapsed/Refractory CLL (CLL-Frail). 2022
121. Shanafelt T, Wang X, Hanson C, Paietta E, O'Brien S, Barrientos J, et al. Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial. *Blood.* 2022;140(2):112-120. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35427411/>
122. Awan F, Addison D, Alfraih F, Baratta S, Campos R, Cugliari M, et al. International consensus statement on the management of cardiovascular risk of Bruton's tyrosine kinase inhibitors in CLL. *Blood Adv.* 2022;6(18):5516-5525. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35790105/>
123. Bhat S, Gambril J, Azali L, Chen S, Rosen L, Palettas M, et al. Ventricular arrhythmias and sudden death events following acalabrutinib initiation. *Blood.* 2022;140(20):2142-2145. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35917449/>
124. Lampson B, Yu L, Glynn R, Barrientos J, Jacobsen E, Banerji V, et al. Ventricular arrhythmias and sudden death in patients taking ibrutinib. *Blood.* 2017;129(18):2581-2584. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28223277/>
125. Brown J, Eichhorst B, Hillmen P, Jurczak W, Kaźmierczak M, Lamanna N, et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2022;388(4):319-332. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36511784/>
126. Byrd J, Hillmen P, Ghia P, Kater A, Chanan-Khan A, Furman R, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(31):3441-3452. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34310172/>
127. Kater A, Owen C, Moreno C, Follows G, Bch B, Munir T, et al. Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. 2022;1
128. Eichhorst B, Niemann C, Kater A, Fürstenau M, von Tresckow J, Zhang C, et al. First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2023;388(19):1739-1754. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37163621/>
129. Tam C, Allan J, Siddiqi T, Kipps T, Jacobs R, Opat S, et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. *Blood.* 2022;139(22):3278-3289. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35196370/>
130. Thompson M, Harrup R, Coombs C, Roeker L, Pu J, Choi M, et al. Venetoclax retreatment of patients with chronic lymphocytic leukemia after a previous venetoclax-based regimen. *Blood Adv.* 2022;6(15):4553-4557. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35736670/>
131. Ma S, Seymour J, Brander D, Kipps T, Choi M, Anderson M, et al. Efficacy of venetoclax plus rituximab for relapsed CLL: 5-year follow-up of continuous or limited-duration therapy. *Blood.* 2021;138(10):836-846. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34115103/>

132. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2015;373:2425-37. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26639149>
133. Ahn I, Tian X, Ipe D, Cheng M, Albitar M, Tsao L, et al. Prediction of Outcome in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Treated With Ibrutinib: Development and Validation of a Four-Factor Prognostic Model. *J Clin Oncol.* 2021;39(6):576-585. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33026937/>
134. Munir T, Pitchford A, Bloor A, Broom A, Young M, Kennedy D, et al. Sudden or Cardiac Deaths on Ibrutinib-Based Therapy Were Associated with a Prior History of Hypertension or Cardiac Disease and the Use of ACE-Inhibitors at Study Entry: Analysis from the Phase III NCRI FLAIR Trial. *2021;138:2636*
135. Woyach J, Huang Y, Rogers K, Bhat S, Grever M, Lozanski A, et al. Resistance to Acalabrutinib in CLL Is Mediated Primarily By BTK Mutations. *2019;134:504*
136. Quinquenel A, Fornecker L, Letestu R, Ysebaert L, Fleury C, Lazarian G, et al. Prevalence of BTK and PLCG2 mutations in a real-life CLL cohort still on ibrutinib after 3 years: a FILO group study. *Blood.* 2019;134(7):641-644. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31243043/>
137. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood.* 2016;127:208-15. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26486789>
138. Thompson P, Bazinet A, Wierda W, Tam C, O'Brien S, Saha S, et al. Sustained remissions in CLL after frontline FCR treatment with very long-term follow-up. *Blood.* 2023;: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37595283/>
139. Carney D, Westerman D, Tam C, Milner A, Prince H, Kenealy M, et al. Therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia following fludarabine combination chemotherapy. *Leukemia.* 2010;24(12):2056-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20962860/>
140. da Cunha-Bang C, Rostgaard K, Andersen M, Rotbain E, Grønbæk K, Frederiksen H, et al. Risk of new malignancies among patients with CLL treated with chemotherapy: results of a Danish population-based study. *Br J Haematol.* 2021;193(2):339-345. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33570184/>
141. Benjamini O, Jain P, Trinh L, Qiao W, Strom S, Lerner S, et al. Second cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia who received frontline fludarabine, cyclophosphamide and rituximab therapy: distribution and clinical outcomes. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(6):1643-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25308294/>
142. Bergmann MA, Busch R, Eichhorst B, Buehler A, Fischer N, Eckart MJ, et al. Overall Survival In Early Stage Chronic Lymphocytic Leukemia Patients With Treatment Indication Due To Disease Progression: Follow-Up Data Of The CLL1 Trial Of The German CLL Study Group (GCLLSG). *2013;122:4127.* URL: <https://doi.org/10.1182/blood.V122.21.4127.4127>
143. Schweighofer C, Levy V, Mueller C, Busch R, Porcher R, Ibach S, et al. Early Versus Deferred Treatment With Combined Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab (FCR) Improves Event-Free Survival In Patients With High-Risk Binet Stage A Chronic Lymphocytic Leukemia - First Results Of a Randomized German-French Cooperative Phase III Trial. *Blood.* 2013;122:Abstract 524. URL: <https://ashpublications.org/blood/article/122/21/524/112931/Early-Versus-Deferred-Treatment-With-Combined>

144. Langerbeins P, Zhang C, Robrecht S, Cramer P, Fürstenau M, Al-Sawaf O, et al. The CLL12 trial: ibrutinib vs placebo in treatment-naïve, early-stage chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2022;139(2):177-187. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34758069/>
145. Cramer P, Fürstenau M, Robrecht S, Giza A, Zhang C, Fink A, et al. Obinutuzumab, acalabrutinib, and venetoclax, after an optional debulking with bendamustine in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia (CLL2-BAAG): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2022;9(10):e745-e755. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35988545/>
146. Cramer P, Tresckow J, Robrecht S, Bahlo J, Fürstenau M, Langerbeins P, et al. Bendamustine, followed by ofatumumab and ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia (CLL2-BIO): primary endpoint analysis of a multicenter, open-label phase-II trial. *Haematologica*. 2021;106(2):543-554. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32107341/>
147. Cramer P, von Tresckow J, Bahlo J, Robrecht S, Langerbeins P, Al-Sawaf O, 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*. 2018;19(9):1215-1228. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30115596/>
148. von Tresckow J, Cramer P, Robrecht S, Langerbeins P, Fink A, Al-Sawaf O, et al. Sequential treatment with bendamustine, obinutuzumab (GA101) and Ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia (CLL): final results of the CLL2-BIG trial. *Leukemia*. 2022;36(8):2125-2128. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35752657/>
149. Huber H, Edenhofer S, von Tresckow J, Robrecht S, Zhang C, Tausch E, et al. Obinutuzumab (GA-101), ibrutinib, and venetoclax (GIVe) frontline treatment for high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2022;139(9):1318-1329. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35108374/>
150. Soumerai J, Mato A, Dogan A, Seshan V, Joffe E, Flaherty K, et al. Zanubrutinib, obinutuzumab, and venetoclax with minimal residual disease-driven discontinuation in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2021;8(12):e879-e890. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34826411/>
151. Cramer P, Tausch E, von Tresckow J, Giza A, Robrecht S, Schneider C, et al. Durable remissions following combined targeted therapy in patients with CLL harboring TP53 deletions and/or mutations. *Blood*. 2021;138(19):1805-1816. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34086865/>
152. Blum KA, Young D, Broering S, Lucas MS, Fischer B, Lin TS, et al. Computed tomography scans do not improve the predictive power of 1996 national cancer institute sponsored working group chronic lymphocytic leukemia response criteria. *J Clin Oncol*. 2007;25:5624-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17984187>
153. Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Simkovic 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*. 2020;38(25):2849-2861. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32459600/>
154. Hillmen P, Eichhorst B, Brown J, Lamanna N, O'Brien S, Tam C, et al. Zanubrutinib Versus Ibrutinib in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma: Interim Analysis of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(5):1035-1045. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36395435/>
155. Seymour J, Kipps T, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1107-1120. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29562156/>

156. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *N Engl J Med.* 2014;371:213-223. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24881631>
157. Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy N, Coutre S, et al. Updated Efficacy Including Genetic and Clinical Subgroup Analysis and Overall Safety in the Phase 3 RESONATE™ Trial of Ibrutinib Versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. *Blood.* 2014;124:3331-3331
158. Farooqui MZ, Valdez J, Martyr S, Aue G, Saba N, Niemann CU, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:169-76. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25555420>
159. Byrd J, Furman R, Coutre S, Burger J, Blum K, Coleman M, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood.* 2015;125(16):2497-506. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25700432/>
160. Jones J, Robak T, Brown J, Awan F, Badoux X, Coutre S, et al. Efficacy and safety of idelalisib in combination with ofatumumab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2017;4(3):e114-e126. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28257752/>
161. Zelenetz A, Barrientos J, Brown J, Coiffier B, Delgado J, Egyed M, et al. Idelalisib or placebo in combination with bendamustine and rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: interim results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):297-311. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28139405/>
162. Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Simkovic M, et al. Acalabrutinib vs Rituximab Plus Idelalisib (IdR) or Bendamustine (BR) by Investigator Choice in Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia: Phase 3 ASCEND Study. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia.* 2019;19:S280. URL: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2019.07.217>
163. Jones J, Mato A, Wierda W, Davids M, Choi M, Cheson B, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):65-75. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29246803/>
164. Mato A, Roeker L, Eyre T, Nabhan C, Lamanna N, Hill B, et al. A retrospective comparison of venetoclax alone or in combination with an anti-CD20 monoclonal antibody in R/R CLL. *Blood Adv.* 2019;3(10):1568-1573. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31101647/>
165. Rogers K, Thompson P, Allan J, Coleman M, Sharman J, Cheson B, et al. Phase II study of acalabrutinib in ibrutinib-intolerant patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica.* 2021;106(9):2364-2373. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33730844/>
166. Mato A, Roeker L, Jacobs R, Hill B, Lamanna N, Brander D, et al. Assessment of the Efficacy of Therapies Following Venetoclax Discontinuation in CLL Reveals BTK Inhibition as an Effective Strategy. *Clin Cancer Res.* 2020;26(14):3589-3596. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32198151/>
167. Woyach J, Furman R, Liu T, Ozer H, Zapata M, Ruppert A, et al. Resistance mechanisms for the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib. *N Engl J Med.* 2014;370(24):2286-94. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24869598/>

168. Mato A, Woyach J, Brown J, Ghia P, Patel K, Eyre T, et al. Pirtobrutinib after a Covalent BTK Inhibitor in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2023;389(1):33-44. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37407001/>
169. Lim Y, Yoo S, Patil V, Kim H, Kim H, Suh B, et al. Orally bioavailable BTK PROTAC active against wild-type and C481 mutant BTKs in human lymphoma CDX mouse models. *Blood Adv.* 2023;7(1):92-105. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36269842/>
170. Thomalla D, Beckmann L, Grimm C, Oliverio M, Meder L, Herling C, et al. Dereulation and epigenetic modification of BCL2-family genes cause resistance to venetoclax in hematologic malignancies. *Blood.* 2022;140(20):2113-2126. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35704690/>
171. Sutton L, Chevret S, Tournilhac O, Divine M, Leblond V, Corront B, et al. Autologous stem cell transplantation as a first-line treatment strategy for chronic lymphocytic leukemia: a multicenter, randomized, controlled trial from the SFGM-TC and GFLLC. *Blood.* 2011;117:6109-19. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21406717>
172. Brion A, Mahe B, Kolb B, Audhuy B, Colombat P, Maisonneuve H, et al. Autologous transplantation in CLL patients with B and C Binet stages: final results of the prospective randomized GOELAMS LLC 98 trial. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47:542-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21725374>
173. Magni M, Di Nicola M, Patti C, Scime R, Mule A, Rambaldi A, et al. Results of a randomized trial comparing high-dose chemotherapy plus Auto-SCT and R-FC in CLL at diagnosis. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49:485-91. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24442244>
174. Dreger P, Dohner H, McClanahan F, Busch R, Ritgen M, Greinix H, et al. Early autologous stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up of the German CLL Study Group CLL3 trial. *Blood.* 2012;119:4851-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22490331>
175. Michallet M, Archimbaud E, Bandini G, Rowlings PA, Deeg HJ, Gahrton G, et al. HLA-identical sibling bone marrow transplantation in younger patients with chronic lymphocytic leukemia European Group for Blood and Marrow Transplantation and the International Bone Marrow Transplant Registry. *Ann Intern Med.* 1996;124:311-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8554226>
176. Schetelig J, Thiede C, Bornhauser M, Schwerdtfeger R, Kiehl M, Beyer J, et al. Evidence of a graft-versus-leukemia effect in chronic lymphocytic leukemia after reduced-intensity conditioning and allogeneic stem-cell transplantation: the Cooperative German Transplant Study Group. *J Clin Oncol.* 2003;21:2747-53. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12860954>
177. Dreger P, Brand R, Milligan D, Corradini P, Finke J, Lambertenghi Deliliers G, et al. Reduced-intensity conditioning lowers treatment-related mortality of allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: a population-matched analysis. *Leukemia.* 2005;19:1029-33. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15830011>
178. Moreno C, Villamor N, Colomer D, Esteve J, Martino R, Nomdedeu J, et al. Allogeneic stem-cell transplantation may overcome the adverse prognosis of unmutated VH gene in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2005;23:3433-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15809449>
179. Pavletic SZ, Khouri IF, Haagenson M, King RJ, Bierman PJ, Bishop MR, et al. Unrelated donor marrow transplantation for B-cell chronic lymphocytic leukemia after using myeloablative conditioning: results from the Center for International Blood and Marrow Transplant research. *J Clin Oncol.* 2005;23:5788-94. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16043827>

180. Sorror ML, Storer BE, Sandmaier BM, Maris M, Shizuru J, Maziarz R, et al. Five-year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol.* 2008;26:4912-20. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18794548>
181. Toze CL, Galal A, Barnett MJ, Shepherd JD, Conneally EA, Hogge DE, et al. Myeloablative allografting for chronic lymphocytic leukemia: evidence for a potent graft-versus-leukemia effect associated with graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36:825-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16151430>
182. Farina L, Carniti C, Dodero A, Vendramin A, Raganato A, Spina F, et al. Qualitative and quantitative polymerase chain reaction monitoring of minimal residual disease in relapsed chronic lymphocytic leukemia: early assessment can predict long-term outcome after reduced intensity allogeneic transplantation. *Haematologica.* 2009;94:654-62. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19377072>
183. Hahn M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for poor-risk CLL: dissecting immune-modulating strategies for disease eradication and treatment of relapse. 2015;p. 1279-85. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26146810/>
184. Krämer I, Stilgenbauer S, Dietrich S, Böttcher S, Zeis M, Stadler M, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for high-risk CLL: 10-year follow-up of the GCLLSG CLL3X trial. *Blood.* 2017;130(12):1477-1480. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28716861/>
185. Gribben JG, Zahrieh D, Stephans K, Bartlett-Pandite L, Alyea EP, Fisher DC, et al. Autologous and allogeneic stem cell transplantsations for poor-risk chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2005;106:4389-96. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16131571>
186. Delgado J, Thomson K, Russell N, Ewing J, Stewart W, Cook G, et al. Results of alemtuzumab-based reduced-intensity allogeneic transplantation for chronic lymphocytic leukemia: a British Society of Blood and Marrow Transplantation Study. *Blood.* 2006;107:1724-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16239425>
187. Schetelig J, van Biezen A, Brand R, Caballero D, Martino R, Itala M, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: a retrospective European Group for Blood and Marrow Transplantation analysis. *J Clin Oncol.* 2008;26:5094-100. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18711173>
188. Moreno C, Villamor N, Colomer D, Esteve J, Gine E, Muntanola A, et al. Clinical significance of minimal residual disease, as assessed by different techniques, after stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2006;107:4563-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16449533>
189. Ritgen M, Bottcher S, Stilgenbauer S, Bunjes D, Schubert J, Cohen S, et al. Quantitative MRD monitoring identifies distinct GVL response patterns after allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: results from the GCLLSG CLL3X trial. *Leukemia.* 2008;22:1377-86. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18418404>
190. Bottcher S, Ritgen M, Dreger P. Allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: lessons to be learned from minimal residual disease studies. *Blood Rev.* 2011;25:91-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21269744>
191. Dreger P, Dohner H, Ritgen M, Bottcher S, Busch R, Dietrich S, et al. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia:long-term clinical and MRD results of the GCLLSG CLL3X trial. *Blood.* 2010;116:2438-2447. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20595516>

192. Khouri IF, Bassett R, Poindexter N, O'Brien S, Bueso-Ramos CE, Hsu Y, et al. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up, prognostic factors, and effect of human leukocyte histocompatibility antigen subtype on outcome. *Cancer*. 2011;117:4679-88. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21455998>
193. Bashey A, Zhang X, Sizemore CA, Manion K, Brown S, Holland HK, et al. T-cell-replete HLA-haploididentical hematopoietic transplantation for hematologic malignancies using post-transplantation cyclophosphamide results in outcomes equivalent to those of contemporaneous HLA-matched related and unrelated donor transplantation. *J Clin Oncol*. 2013;31:1310-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23423745>
194. Michallet M, Socie G, Mohty M, Sobh M, Bay JO, Morisset S, et al. Rituximab, fludarabine, and total body irradiation as conditioning regimen before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced chronic lymphocytic leukemia: long-term prospective multicenter study. *Exp Hematol*. 2013;41:127-33. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23089183>
195. Kim H, Shaughnessy C, Rai S, Reynolds C, Ho V, Cutler C, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation after prior targeted therapy for high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv*. 2020;4(17):4113-4123. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32882002/>
196. Roeker L, Dreger P, Brown J, Lahoud O, Eyre T, Brander D, et al. Allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia in the era of novel agents. *Blood Adv*. 2020;4(16):3977-3989. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32841336/>
197. Tournilhac O, Le Garff-Tavernier M, Nguyen Quoc S, Forcade E, Chevallier P, Legrand-Izadifar F, et al. Efficacy of minimal residual disease driven immune-intervention after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for high-risk chronic lymphocytic leukemia: results of a prospective multicenter trial. *Haematologica*. 2021;106(7):1867-1875. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32527951/>
198. Penack O, Pczynski C, Mohty M, Yakoub-Agha I, Styczynski J, Montoto S, et al. How much has allogeneic stem cell transplant-related mortality improved since the 1980s? A retrospective analysis from the EBMT. *Blood Adv*. 2020;4(24):6283-6290. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33351121/>
199. Kharfan-Dabaja M, Moukalled N, Reljic T, El-Asmar J, Kumar A. Reduced intensity is preferred over myeloablative conditioning allogeneic HCT in chronic lymphocytic leukemia whenever indicated: A systematic review/meta-analysis. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2018;11(2):53-64. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29197550/>
200. Pidala J, Anasetti C, Jim H. Quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2009;114:7-19. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19336756>
201. Aulakh S, Reljic T, Yassine F, Ayala E, Chavez J, Chanan-Khan A, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation is an effective treatment for patients with Richter syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2021;14(1):33-40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32473105/>
202. Eyre T, Hess L, Sugihara T, He D, Khanal M, Pagel J, et al. Clinical outcomes among patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL) who received treatment with a covalent BTK and BCL2 inhibitor in the United States: a real-world database study. *Leuk Lymphoma*. 2023;64(5):1005-1016. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36987650/>
203. Dreger P. Is There a Role for Cellular Therapy in Chronic Lymphocytic Leukemia?. *Cancer J*. 2021;27(4):297-305. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34398556/>

204. Tsimberidou AM, O'Brien S, Khouri I, Giles FJ, Kantarjian HM, Champlin R, et al. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with Richter's syndrome treated with chemotherapy or chemoimmunotherapy with or without stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2006;24:2343-51. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16710033>
205. Cwynarski K, van Biezen A, de Wreede L, Stilgenbauer S, Bunjes D, Metzner B, et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for transformed chronic lymphocytic leukemia (Richter's syndrome): A retrospective analysis from the chronic lymphocytic leukemia subcommittee of the chronic leukemia working party and lymphoma working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol.* 2012;30:2211-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22547610>
206. van Gelder M, de Wreede L, Bornhäuser M, Niederwieser D, Karas M, Anderson N, et al. Long-term survival of patients with CLL after allogeneic transplantation: a report from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(3):372-380. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27941763/>
207. Schetelig J, Chevallier P, van Gelder M, Hoek J, Hermine O, Chakraverty R, et al. Idelalisib treatment prior to allogeneic stem cell transplantation for patients with chronic lymphocytic leukemia: a report from the EBMT chronic malignancies working party. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(3):605-613. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33004942/>
208. Dreger P, Brand R, Hansz J, Milligan D, Corradini P, Finke J, et al. Treatment-related mortality and graft-versus-leukemia activity after allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia using intensity-reduced conditioning. *Leukemia.* 2003;17:841-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12750695>
209. Sorror ML, Maris MB, Sandmaier BM, Storer BE, Stuart MJ, Hegenbart U, et al. Hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning for advanced chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2005;23:3819-29. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15809448>
210. Brown JR, Kim HT, Armand P, Cutler C, Fisher DC, Ho V, et al. Long-term follow-up of reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: prognostic model to predict outcome. *Leukemia.* 2013;27:362-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22955330>
211. Dreger P, Schnaiter A, Zenz T, Bottcher S, Rossi M, Paschka P, et al. TP53, SF3B1, and NOTCH1 mutations and outcome of allotransplantation for chronic lymphocytic leukemia: six-year follow-up of the GCLLSG CLL3X trial. *Blood.* 2013; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23435461>
212. Kater A, Wu J, Kipps T, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, et al. Venetoclax Plus Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: 4-Year Results and Evaluation of Impact of Genomic Complexity and Gene Mutations From the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(34):4042-4054. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32986498/>
213. Schetelig J, de Wreede L, Andersen N, Moreno C, van Gelder M, Vitek A, et al. Centre characteristics and procedure-related factors have an impact on outcomes of allogeneic transplantation for patients with CLL: a retrospective analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol.* 2017;178(4):521-533. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28589551/>
214. Michallet M, Sobh M, Milligan D, Morisset S, Niederwieser D, Koza V, et al. The impact of HLA matching on long-term transplant outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for CLL: a retrospective study from the EBMT registry. *Leukemia.* 2010;24:1725-31. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20703257>

215. Fleischhauer K, Tran T, Meisel R, Mytilineos J, Dreger P, Kröger N. Donor Selection for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Dtsch Arztebl Int.* 2023;120(15):261-268. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36949660/>
216. Frey N, Gill S, Hexner E, Schuster S, Nasta S, Loren A, et al. Long-Term Outcomes From a Randomized Dose Optimization Study of Chimeric Antigen Receptor Modified T Cells in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2020;38(25):2862-2871. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32298202/>
217. Siddiqi T, Maloney D, Kenderian S, Brander D, Dorritie K, Soumerai J, et al. Lisocabtagene maraleucel in chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (TRANSCEND CLL 004): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 study. *Lancet.* 2023;402(10402):641-654. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37295445/>
218. Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues 4th edition. International Agency for Research on Cancer (IARC) Lyon. 2008; URL: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Haematopoietic-And-Lymphoid-Tissues-2017>
219. Tsimberidou AM, Keating MJ. Richter syndrome: biology, incidence, and therapeutic strategies. *Cancer.* 2005;103:216-28. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15578683>
220. Tsimberidou AM, Keating MJ. Richter's transformation in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol.* 2006;33:250-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16616072>
221. Yee KW, O'Brien SM, Giles FJ. Richter's syndrome: biology and therapy. *Cancer J.* 2005;11:161-74. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16053658>
222. Vitale C, Ferrajoli A. Richter Syndrome in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2016;11:43-51. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26830086>
223. Jamroziak K, Tadmor T, Robak T, Polliack A. Richter syndrome in chronic lymphocytic leukemia: updates on biology, clinical features and therapy. *Leuk Lymphoma.* 2015;56:1949-58. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25356923>
224. Hossfeld DK. ES Jaffe, NL Harris, H Stein, JW Vardiman (eds) World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. *Annals of Oncology.* 2002;13:490-491. URL: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/13/3/490.2.short>
225. Rossi D. Richter's syndrome: Novel and promising therapeutic alternatives. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2016;29:30-39. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27742070>
226. Al-Sawaf O, Robrecht S, Bahlo J, Fink A, Cramer P, V Tresckow J, et al. Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia (CLL)-a pooled analysis of German CLL Study Group (GCLSG) front line treatment trials. *Leukemia.* 2021;35(1):169-176. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32203141/>
227. Bockorny B, Codreanu I, Dasanu CA. Hodgkin lymphoma as Richter transformation in chronic lymphocytic leukaemia: a retrospective analysis of world literature. *Br J Haematol.* 2012;156:50-66. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22017478>
228. Brecher M, Banks PM. Hodgkin's disease variant of Richter's syndrome Report of eight cases. *Am J Clin Pathol.* 1990;93:333-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1689938>
229. Mao Z, Quintanilla-Martinez L, Raffeld M, Richter M, Krugmann J, Burek C, et al. IgVH mutational status and clonality analysis of Richter's transformation: diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma in association with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) represent 2

- different pathways of disease evolution. Am J Surg Pathol. 2007;31:1605-14. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17895764>
230. Ohno T, Smir BN, Weisenburger DD, Gascoyne RD, Hinrichs SD, Chan WC. Origin of the Hodgkin/Reed-Sternberg cells in chronic lymphocytic leukemia with "Hodgkin's transformation". Blood. 1998;91:1757-61. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9473243>
231. Richter MN. Generalized Reticular Cell Sarcoma of Lymph Nodes Associated with Lymphatic Leukemia. Am J Pathol. 1928;4:285-292 7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19969796>
232. Lortholary P, Boiron M, Ripault P, Levy JP, Manus A, Bernard J. [Chronic Lymphoid Leukemia Secondarily Associated with a Malignant Reticulopathy: Richter's Syndrome]. Nouv Rev Fr Hematol. 1964;4:621-44. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14199493>
233. Stein H, Kaiserling E, Lennert K. Evidence for B-cell origin of reticulum cell sarcoma. Virchows Arch A Pathol Anat Histol. 1974;364:51-67. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4374798>
234. Parikh SA, Rabe KG, Call TG, Zent CS, Habermann TM, Ding W, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (Richter syndrome) in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL): a cohort study of newly diagnosed patients. Br J Haematol. 2013;162:774-82. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23841899>
235. Rossi D, Cerri M, Capello D, Deambrogi C, Rossi FM, Zucchetto A, et al. Biological and clinical risk factors of chronic lymphocytic leukaemia transformation to Richter syndrome. Br J Haematol. 2008;142:202-15. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18492108>
236. Ott MM, Ott G, Roblick U, Linke B, Kneba M, de Leon F, et al. Localized gastric non-Hodgkin's lymphoma of high-grade malignancy in patients with pre-existing chronic lymphocytic leukemia or immunocytoma. Leukemia. 1995;9:609-14. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7723393>
237. Omoti CE, Omoti AE. Richter syndrome: a review of clinical, ocular, neurological and other manifestations. Br J Haematol. 2008;142:709-16. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18492119>
238. Mato A, Wierda W, Davids M, Cheson B, Coutre S, Choi M, et al. Utility of positron emission tomography-computed tomography in patients with chronic lymphocytic leukemia following B-cell receptor pathway inhibitor therapy. Haematologica. 2019;104(11):2258-2264. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID: 30923097/>
239. Bruzzi JF, Macapinlac H, Tsimberidou AM, Truong MT, Keating MJ, Marom EM, et al. Detection of Richter's transformation of chronic lymphocytic leukemia by PET/CT. J Nucl Med. 2006;47:1267-73. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16883004>
240. Mauro FR, Chauvie S, Paoloni F, Biggi A, Cimino G, Rago A, et al. Diagnostic and prognostic role of PET/CT in patients with chronic lymphocytic leukemia and progressive disease. Leukemia. 2015;29:1360-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25650091>
241. Mato AR, Wierda WG, Davids MS, Cheson BD, Coutre S, Choi M, et al. Analysis of PET-CT to Identify Richter's Transformation in 167 Patients with Disease Progression Following Kinase Inhibitor Therapy. 2017;130:834. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497119813502>
242. Chigrinova E, Rinaldi A, Kwee I, Rossi D, Rancoita PM, Strefford JC, et al. Two main genetic pathways lead to the transformation of chronic lymphocytic leukemia to Richter syndrome. Blood. 2013;122:2673-82. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24004666>

243. Scandurra M, Rossi D, Deambrogi C, Rancoita PM, Chigrinova E, Mian M, et al. Genomic profiling of Richter's syndrome: recurrent lesions and differences with de novo diffuse large B-cell lymphomas. *Hematol Oncol.* 2010;28:62-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20014148>
244. Fabbri G, Khiabanian H, Holmes AB, Wang J, Messina M, Mullighan CG, et al. Genetic lesions associated with chronic lymphocytic leukemia transformation to Richter syndrome. *J Exp Med.* 2013;210:2273-88. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24127483>
245. Rossi D, Spina V, Deambrogi C, Rasi S, Laurenti L, Stamatopoulos K, et al. The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation. *Blood.* 2011;117:3391-401. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21266718>
246. Momose H, Jaffe ES, Shin SS, Chen YY, Weiss LM. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma with Reed-Sternberg-like cells and possible transformation to Hodgkin's disease. *Mediation by Epstein-Barr virus. Am J Surg Pathol.* 1992;16:859-67. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1384376>
247. Wierda W, Brown J, Abramson J, Awan F, Bilgrami S, Bociek G, et al. NCCN Guidelines® Insights: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 3 2022. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(6):622-634. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35714675/>
248. Karlsson C, Norin S, Kimby E, Sander B, Porwit Macdonald A, Nilsson B, et al. Alemtuzumab as first-line therapy for B-cell chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up of clinical effects, infectious complications and risk of Richter transformation. *Leukemia.* 2006;20:2204-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17051245>
249. Gotze KS, Hoffmann D, Schatzl HM, Peschel C, Fend F, Decker T. Fatal Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorder following treatment with a novel mTOR inhibitor for relapsed chronic lymphocytic leukemia cells. *Haematologica.* 2007;92:1282-3. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17768130>
250. Jain P, Benjamini O, Konoplev S, Mohamed MS, Romo CG, Estrov Z. Spontaneous remission of chemo-immunotherapy related, non-transplant Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorder in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2013;54:2540-2. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23387894>
251. Parikh SA, Habermann TM, Chaffee KG, Call TG, Ding W, Leis JF, et al. Hodgkin transformation of chronic lymphocytic leukemia: Incidence, outcomes, and comparison to de novo Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol.* 2015;90:334-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25581025>
252. Parikh SA, Shanafelt TD. Risk factors for Richter syndrome in chronic lymphocytic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2014;9:294-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25218362>
253. Rossi D, Spina V, Cerri M, Rasi S, Deambrogi C, De Paoli L, et al. Stereotyped B-cell receptor is an independent risk factor of chronic lymphocytic leukemia transformation to Richter syndrome. *Clin Cancer Res.* 2009;15:4415-22. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19509140>
254. Parikh SA, Kay NE, Shanafelt TD. How we treat Richter syndrome. *Blood.* 2014;123:1647-57. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24421328>
255. Hamblin TJ. Richter's syndrome--the downside of fludarabine?. *Leuk Res.* 2005;29:1103-4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16111529>
256. Rossi D. Richter syndrome and fludarabine: a controversial relationship. *Leuk Lymphoma.* 2013;54:213-4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22897730>

257. Rossi D, Rasi S, Spina V, Fangazio M, Monti S, Greco M, et al. Different impact of NOTCH1 and SF3B1 mutations on the risk of chronic lymphocytic leukemia transformation to Richter syndrome. *Br J Haematol.* 2012;158:426-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22571487>
258. Villamor N, Conde L, Martinez-Trillo A, Cazorla M, Navarro A, Bea S, et al. NOTCH1 mutations identify a genetic subgroup of chronic lymphocytic leukemia patients with high risk of transformation and poor outcome. *Leukemia.* 2013;27:1100-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23295735>
259. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2013;369:32-42. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23782158>
260. O'Brien S, Furman RR, Coutre SE, Sharman JP, Burger JA, Blum KA, et al. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:48-58. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24332241>
261. Jain P, Keating M, Wierda W, Estrov Z, Ferrajoli A, Jain N, et al. Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia after discontinuing ibrutinib. *Blood.* 2015;125:2062-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25573991>
262. Maddocks KJ, Ruppert AS, Lozanski G, Heerema NA, Zhao W, Abruzzo L, et al. Etiology of Ibrutinib Therapy Discontinuation and Outcomes in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *JAMA Oncol.* 2015;1:80-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26182309>
263. Langerbeins P, Busch R, Anheier N, Durig J, Bergmann M, Goebeler ME, et al. Poor efficacy and tolerability of R-CHOP in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and Richter transformation. *Am J Hematol.* 2014;89:E239-43. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25196783>
264. Tsimberidou AM, Kantarjian HM, Cortes J, Thomas DA, Faderl S, Garcia-Manero G, et al. Fractionated cyclophosphamide, vincristine, liposomal daunorubicin, and dexamethasone plus rituximab and granulocyte-macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) alternating with methotrexate and cytarabine plus rituximab and GM-CSF in patients with Richter syndrome or fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Cancer.* 2003;97:1711-20. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655528>
265. Tsimberidou AM, Wierda WG, Plunkett W, Kurzrock R, O'Brien S, Wen S, et al. Phase I-II study of oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, and rituximab combination therapy in patients with Richter's syndrome or fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2008;26:196-203. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182662>
266. Tsimberidou AM, Wierda WG, Wen S, Plunkett W, O'Brien S, Kipps TJ, et al. Phase I-II clinical trial of oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, and rituximab therapy in aggressive relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia or Richter syndrome. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2013;13:568-74. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23810245>
267. Dabaja BS, O'Brien SM, Kantarjian HM, Cortes JE, Thomas DA, Albitar M, et al. Fractionated cyclophosphamide, vincristine, liposomal daunorubicin (daunoXome), and dexamethasone (hyperCVXD) regimen in Richter's syndrome. *Leuk Lymphoma.* 2001;42:329-37. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11699397>
268. Tadmor T, Shvidel L, Bairey O, Goldschmidt N, Ruchlemer R, Fineman R, et al. Richter's transformation to diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study reporting clinical data, outcome, and the benefit of adding rituximab to chemotherapy, from the Israeli CLL Study

- Group. Am J Hematol. 2014;89:E218-22. URL:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25110869>
269. Herrera A, Ahn K, Litovich C, Chen Y, Assal A, Bashir Q, et al. Autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation for diffuse large B-cell lymphoma-type Richter syndrome. Blood Adv. 2021;5(18):3528-3539. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34496026/>
270. Davids M, Rogers K, Tyekucheva S, Wang Z, Pazienza S, Renner S, et al. Venetoclax plus dose-adjusted R-EPOCH for Richter syndrome. Blood. 2022;139(5):686-689. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34788401/>
271. Kittai A, Bond D, William B, Saad A, Penza S, Efebera Y, et al. Clinical activity of axicabtagene ciloleucel in adult patients with Richter syndrome. Blood Adv. 2020;4(19):4648-4652. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002129/>
272. Benjamini O, Shimon A, Besser M, Shem-Tov N, Danylesko I, Yerushalmi R, et al. Safety and Efficacy of CD19-CAR T Cells in Richter's Transformation after Targeted Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. 2020;136:40. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497118697472>
273. Younes A, Brody J, Carpio C, Lopez-Guillermo A, Ben-Yehuda D, Ferhanoglu B, et al. Safety and activity of ibrutinib in combination with nivolumab in patients with relapsed non-Hodgkin lymphoma or chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1/2a study. Lancet Haematol. 2019;6(2):e67-e78. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30642819/>
274. Tsang M, Shanafelt TD, Call TG, Ding W, Chanan-Khan A, Leis JF, et al. The efficacy of ibrutinib in the treatment of Richter syndrome. Blood. 2015;125:1676-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25745187>
275. Eyre T, Riches J, Patten P, Walewska R, Marr H, Follows G, et al. Richter transformation of chronic lymphocytic leukaemia: a British Society for Haematology Good Practice Paper. Br J Haematol. 2022;196(4):864-870. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34607388/>
276. Jain N, Senapati J, Thakral B, Ferrajoli A, Thompson P, Burger J, et al. A phase 2 study of nivolumab combined with ibrutinib in patients with diffuse large B-cell Richter transformation of CLL. Blood Adv. 2023;7(10):1958-1966. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36287248/>
277. Davids M, Roberts A, Seymour J, Pagel J, Kahl B, Wierda W, et al. Phase I First-in-Human Study of Venetoclax in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol. 2017;35(8):826-833. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28095146/>
278. Morschhauser F, Feugier P, Flinn I, Gasiorowski R, Greil R, Illés Á, et al. A phase 2 study of venetoclax plus R-CHOP as first-line treatment for patients with diffuse large B-cell lymphoma. Blood. 2021;137(5):600-609. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538797/>
279. Frustaci AM, Tedeschi A, Zinzani PL, Pietrasanta D, Coscia M, Zenz T, et al. MOLTO, A MULTICENTER, OPEN LABEL, UNCONTROLLED, PHASE II CLINICAL TRIAL ON VENETOCLAX, ATEZOLIZUMAB, OBINUTUZUMAB IN RICHTER TRANSFORMATION: SAFETY INTERIM ANALYSIS. Hematological Oncology. 2021;39: URL: [https://doi.org/10.1002/hon.40\\_2880](https://doi.org/10.1002/hon.40_2880)
280. Guieze R, Ysebaert L, Roos-Weil D, Fornecker L, Ferrant E, Molina L, et al. Blinatumomab for Patients with Richter Syndrome: Final Results of the Phase 2 Blinart Trial from the Filo Group. 2022;140:6631. URL: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-159695>
281. Kater AP, Ye JC, Sandoval-Sus J, Bellido M, Christensen JH, Mato AR, et al. Subcutaneous Epcoritamab in Patients with Richter's Syndrome: Early Results from Phase 1b/2 Trial (EPCORE CLL-1). 2022;140:850. URL: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-158298>

282. Carlo-Stella C, Hutchings M, Offner F, Mulvihill E, Relf J, Byrne B, et al. GLOFITAMAB MONOTHERAPY INDUCES DURABLE COMPLETE REMISSIONS AND HAS A MANAGEABLE SAFETY PROFILE IN PATIENTS WITH RICHTER'S TRANSFORMATION. *Hematological Oncology*. 2023;41:63. URL: [https://doi.org/10.1002/hon.3163\\_28](https://doi.org/10.1002/hon.3163_28)
283. Hamblin T. Autoimmune complications of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol*. 2006;33(2):230-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16616070/>
284. Dearden C. Disease-specific complications of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008;:450-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19074125/>
285. Demir C, Ekinci Ö. Clinical and serological autoimmune complications in chronic lymphocytic leukemia. *Wien Klin Wochenschr*. 2017;129(15-16):552-557. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28477093/>
286. Krol A, le Cessie S, Snijder S, Kluin-Nelemans J, Kluin P, Noordijk E. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma (NHL): the impact of alternative definitions tested in the Comprehensive Cancer Centre West population-based NHL registry. *Ann Oncol*. 2003;14(1):131-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12488305/>
287. Groves F, Linet M, Travis L, Devesa S. Cancer surveillance series: non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(15):1240-51. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10922409/>
288. Cramer P, Bahlo J, Eichhorst B, Fischer K, Hallek M. Extramedullary manifestations of chronic lymphocytic leukaemia are not unusual. *Leuk Res*. 2014;38(3):284-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24412156/>
289. Ratterman M, Kruczak K, Sulo S, Shanafelt T, Kay N, Nabhan C. Extramedullary chronic lymphocytic leukemia: systematic analysis of cases reported between 1975 and 2012. *Leuk Res*. 2014;38(3):299-303. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24064196/>
290. Greenwood R, Barker D, Tring F, Parapia L, Reid M, Scott C, et al. Clinical and immunohistological characterization of cutaneous lesions in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Dermatol*. 1985;113(4):447-53. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3877521/>
291. Gordon M, Ferrajoli A. Unusual complications in the management of chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol*. 2022;97 Suppl 2:S26-S34. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35491515/>
292. Robak E, Robak T. Skin lesions in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2007;48(5):855-65. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17487727/>
293. Strati P, Uhm J, Kaufmann T, Nabhan C, Parikh S, Hanson C, et al. Prevalence and characteristics of central nervous system involvement by chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2016;101(4):458-65. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26819053/>
294. Wanquet A, Birsen R, Bonnet C, Boubaya M, Choquet S, Dupuis J, et al. Management of central nervous system involvement in chronic lymphocytic leukaemia: a retrospective cohort of 30 patients. *Br J Haematol*. 2017;176(1):37-49. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27858991/>
295. Strati P, Nasr S, Leung N, Hanson C, Chaffee K, Schwager S, et al. Renal complications in chronic lymphocytic leukemia and monoclonal B-cell lymphocytosis: the Mayo Clinic experience. *Haematologica*. 2015;100(9):1180-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26088927/>
296. Chai K, Wong J, Weinkove R, Keegan A, Crispin P, Stanworth S, et al. Interventions to reduce infections in patients with hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2023;7(1):20-31. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35882473/>

297. Walz-Mattmüller R, Horny H, Ruck P, Kaiserling E. Incidence and pattern of liver involvement in haematological malignancies. *Pathol Res Pract.* 1998;194(11):781-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9842637/>
298. Robak T, Kasprzak J, Jesionek-Kupnicka D, Chudobiński C, Robak P. Cardiac Involvement in Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. *J Clin Med.* 2022;11(23): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36498556/>
299. Kipps TJ, Carson DA. Autoantibodies in chronic lymphocytic leukemia and related systemic autoimmune diseases. *Blood.* 1993;81:2475-87. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8490163>
300. Rebmann V, Nuckel H, Duhrsen U, Grosse-Wilde H. HLA-G in B-chronic lymphocytic leukaemia: clinical relevance and functional implications. *Semin Cancer Biol.* 2007;17:430-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17683947>
301. Maura F, Visco C, Falisi E, Reda G, Fabris S, Agnelli L, et al. B-cell receptor configuration and adverse cytogenetics are associated with autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol.* 2013;88(1):32-6. URL: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23115077/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23115077)
302. Moreno C, Hodgson K, Ferrer G, Elena M, Filella X, Pereira A, et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance. *Blood.* 2010;116:4771-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20736453>
303. Zent CS, Ding W, Schwager SM, Reinalda MS, Hoyer JD, Jelinek DF, et al. The prognostic significance of cytopenia in chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma. *Br J Haematol.* 2008;141:615-21. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18373706>
304. Visco C, Giaretta I, Ruggeri M, Madeo D, Tosetto A, Rodeghiero F. Un-mutated IgVH in chronic lymphocytic leukemia is associated with a higher risk of immune thrombocytopenia. *Leukemia.* 2007;21:1092-3. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17301811>
305. Myint H, Copplestone JA, Orchard J, Craig V, Curtis D, Prentice AG, et al. Fludarabine-related autoimmune haemolytic anaemia in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 1995;91:341-4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8547072>
306. Ding W, Zent CS. Diagnosis and management of autoimmune complications of chronic lymphocytic leukemia/ small lymphocytic lymphoma. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2007;5:257-61. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17607284>
307. Rogers KA, Woyach JA. Secondary autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol.* 2016;43:300-10. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27040709>
308. Vitale C, Montalbano M, Salvetti C, Boccellato E, Griggio V, Boccadoro M, et al. Autoimmune Complications in Chronic Lymphocytic Leukemia in the Era of Targeted Drugs. *Cancers (Basel).* 2020;12(2): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31979293/>
309. Federici A, Rand J, Bucciarelli P, Budde U, van Genderen P, Mohri H, et al. Acquired von Willebrand syndrome: data from an international registry. *Thromb Haemost.* 2000;84(2):345-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10959711/>
310. D'Arena G, Laurenti L, Capalbo S, D'Arco AM, De Filippi R, Marcacci G, et al. Rituximab therapy for chronic lymphocytic leukemia-associated autoimmune hemolytic anemia. *American Journal of Hematology.* 2006;81:598-602. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16823816>
311. Jäger U, Barcellini W, Broome C, Gertz M, Hill A, Hill Q, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev.* 2020;41:100648. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31839434/>

312. O'Brien S, del Giglio A, Keating M. Advances in the biology and treatment of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1995;85:307-18. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7811987>
313. Meyer O, Stahl D, Beckhove P, Huhn D, Salama A. Pulsed high-dose dexamethasone in chronic autoimmune haemolytic anaemia of warm type. *Br J Haematol*. 1997;98(4):860-2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9326179/>
314. Wei Y, Ji X, Wang Y, Wang J, Yang E, Wang Z, et al. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. *Blood*. 2016;127(3):296-302; quiz 370. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26480931/>
315. Rogers K, Ruppert A, Bingman A, Andritsos L, Awan F, Blum K, et al. Incidence and description of autoimmune cytopenias during treatment with ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2016;30(2):346-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26442611/>
316. Quinquenel A, Godet S, Dartigeas C, Ysebaert L, Dupuis J, Ohanyan H, et al. Ibrutinib and idelalisib in the management of CLL-associated autoimmune cytopenias: a study from the FILO group. *Am J Hematol*. 2019;94(7):E183-E185. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30945328/>
317. Hampel P, Larson M, Kabat B, Call T, Ding W, Kenderian S, et al. Autoimmune cytopenias in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with ibrutinib in routine clinical practice at an academic medical centre. *Br J Haematol*. 2018;183(3):421-427. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30117139/>
318. Gordon M, Maldonado E, Danilov A. Refractory Autoimmune Cytopenias Treated With Venetoclax. *Hemisphere*. 2019;3(3):e202. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31723832/>
319. Galindo-Navarro P, Delgado-García A, Rodríguez-Gil M, Puerta-Puerta J. Venetoclax for treating refractory autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia: report of two cases in Spain. *Haematologica*. 2023;108(8):2261-2264. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36861400/>
320. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sutimlimab (Kälteagglutinin-Krankheit). 2023; URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/912/>
321. Gurnari C, Maciejewski J. How I manage acquired pure red cell aplasia in adults. *Blood*. 2021;137(15):2001-2009. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33657207/>
322. Sawada K, Fujishima N, Hirokawa M. Acquired pure red cell aplasia: updated review of treatment. *Br J Haematol*. 2008;142:505-14. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18510682>
323. D'Arena G, Cascavilla N. Chronic lymphocytic leukemia-associated pure red cell aplasia. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009;22(2):279-86. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19505381/>
324. Classen A, Henze L, von Lilienfeld-Toal M, Maschmeyer G, Sandherr M, Graeff L, et al. Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematologic malignancies and solid tumors: 2020 updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO/DGHO). *Ann Hematol*. 2021;100(6):1603-1620. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33846857/>
325. Henze L, Buhl C, Sandherr M, Cornely O, Heinz W, Khodamoradi Y, et al. Management of herpesvirus reactivations in patients with solid tumours and hematologic malignancies: update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO) on herpes simplex virus type 1, herpes simplex

- virus type 2, and varicella zoster virus. Ann Hematol. 2022;101(3):491-511. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34994811/>
326. Sandherr M, Henrich M, von Lilienfeld-Toal M, Massenkeil G, Neumann S, Penack O, et al. Antiviral prophylaxis in patients with solid tumours and haematological malignancies--update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Hematol. 2015;94(9):1441-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26193852/>
327. Stemler J, Mellinghoff S, Khodamoradi Y, Sprute R, Classen A, Zapke S, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal diseases in patients with haematological malignancies: 2022 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). J Antimicrob Chemother. 2023;78(8):1813-1826. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37311136/>
328. Freeman J, Crassini K, Best O, Forsyth C, Mackinlay N, Han P, et al. Immunoglobulin G subclass deficiency and infection risk in 150 patients with chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma. 2013;54(1):99-104. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22738394/>
329. Molica S, Musto P, Chiurazzi F, Specchia G, Brugiatelli M, Cicora L, et al. Prophylaxis against infections with low-dose intravenous immunoglobulins (IVIG) in chronic lymphocytic leukemia Results of a crossover study. Haematologica. 1996;81(2):121-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8641639/>
330. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia A randomized, controlled clinical trial Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 1988;319:902-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2901668>
331. Sim B, Ng J, Teh B, Talaulikar D. Immunoglobulin replacement in hematological malignancies: a focus on evidence, alternatives, dosing strategy, and cessation rule. Leuk Lymphoma. 2023;64(1):18-29. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36218218/>
332. Vacca A, Melaccio A, Sportelli A, Solimando A, Dammacco F, Ria R. Subcutaneous immunoglobulins in patients with multiple myeloma and secondary hypogammaglobulinemia: a randomized trial. Clin Immunol. 2018;191:110-115. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29191714/>
333. Cornely O, Mato A, Robak T, Mellinghoff S, Lavrova T. The Prosid Study: Evaluating Efficacy and Safety of Intravenous Immunoglobulin (IVIG) 10% in Primary Infection Prophylaxis in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia- Study Design. 2020;136:20. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000649711870534X>
334. Sandherr M, Einsele H, Hebart H, Kahl C, Kern W, Kiehl M, et al. Antiviral prophylaxis in patients with haematological malignancies and solid tumours: Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Oncology (DGHO). Ann Oncol. 2006;17(7):1051-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16410361/>
335. Maschmeyer G, De Greef J, Mellinghoff S, Nosari A, Thiebaut-Bertrand A, Bergeron A, et al. Infections associated with immunotherapeutic and molecular targeted agents in hematology and oncology A position paper by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL). Leukemia. 2019;33(4):844-862. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30700842/>
336. Mikulska M, Lanini S, Gudiol C, Drgona L, Ippolito G, Fernández-Ruiz M, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid cells surface antigens [I]: CD19, CD20 and CD52). Clin Microbiol Infect. 2018;24 Suppl 2:S71-S82. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29447988/>

337. Satterthwaite A, Witte O. The role of Bruton's tyrosine kinase in B-cell development and function: a genetic perspective. *Immunol Rev.* 2000;175:120-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10933597/>
338. BRUTON O. Agammaglobulinemia. *Pediatrics.* 1952;9(6):722-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14929630/>
339. Wang M, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl B, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2013;369(6):507-16. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23782157/>
340. Okamoto K, Proia L, Demarais P. Disseminated Cryptococcal Disease in a Patient with Chronic Lymphocytic Leukemia on Ibrutinib. *Case Rep Infect Dis.* 2016;2016:4642831. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27703818/>
341. Sun K, Kasparian S, Iyer S, Pingali S. Cryptococcal meningoencephalitis in patients with mantle cell lymphoma on ibrutinib. *Ecancermedicalscience.* 2018;12:836. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29910833/>
342. Messina J, Maziarz E, Spec A, Kontoyiannis D, Perfect J. Disseminated Cryptococcosis With Brain Involvement in Patients With Chronic Lymphoid Malignancies on Ibrutinib. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(1):ofw261. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28480254/>
343. Wang S, Ebert T, Jaekel N, Schubert S, Niederwieser D, Al-Ali H. Miliary tuberculosis after initiation of ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia. *Ann Hematol.* 2015;94(8):1419-20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25903044/>
344. Cavallari M, Ciccone M, Falzoni S, Cavazzini F, Formigaro L, Di Virgilio F, et al. "Hemophagocytic Lymphohistiocytosis after EBV reactivation and ibrutinib treatment in relapsed/refractory Chronic Lymphocytic Leukemia". *Leuk Res Rep.* 2017;7:11-13. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28180067/>
345. Hammond S, Chen K, Pandit A, Davids M, Issa N, Marty F. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients treated with ibrutinib. *Blood.* 2018;131(17):1987-1989. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29490923/>
346. Herishanu Y, Katchman H, Polliack A. Severe hepatitis B virus reactivation related to ibrutinib monotherapy. *Ann Hematol.* 2017;96(4):689-690. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28058492/>
347. Ghez D, Calleja A, Protin C, Baron M, Ledoux M, Damaj G, et al. Early-onset invasive aspergillosis and other fungal infections in patients treated with ibrutinib. *Blood.* 2018;131(17):1955-1959. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29437588/>
348. Fürstenau M, Simon F, Cornely O, Hicketier T, Eichhorst B, Hallek M, et al. Invasive Aspergillosis in Patients Treated With Ibrutinib. *Hemasphere.* 2020;4(2):e309. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32309779/>
349. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, Kahl BS, Puvvada SD, Gerecitano JF, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2015; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26639348>
350. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27178240>

351. Bonuomo V, Ferrarini I, Dell'Eva M, Sbisà E, Krampera M, Visco C. COVID-19 (SARS-CoV-2 infection) in lymphoma patients: A review. *World J Virol.* 2021;10(6):312-325. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34909405/>
352. Infante M, Salmanton-García J, Fernández-Cruz A, Marchesi F, Jaksic O, Weinbergerová B, et al. B-cell malignancies treated with targeted drugs and SARS-CoV-2 infection: A European Hematology Association Survey (EPICOVIDEHA). *Front Oncol.* 2022;12:992137. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36276116/>
353. Blennow O, Salmanton-García J, Nowak P, Itri F, Van Doesum J, López-García A, et al. Outcome of infection with omicron SARS-CoV-2 variant in patients with hematological malignancies: An EPICOVIDEHA survey report. *Am J Hematol.* 2022;97(8):E312-E317. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35702878/>
354. Fachgruppe – COVRIIN. 2021
355. Rieger C, Liss B, Mellinghoff S, Buchheidt D, Cornely O, Egerer G, et al. Anti-infective vaccination strategies in patients with hematologic malignancies or solid tumors-Guideline of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Oncol.* 2018;29(6):1354-1365. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29688266/>
356. Giesen N, Busch E, Schalk E, Beutel G, Rüthrich M, Henrich M, et al. AGIHO guideline on evidence-based management of COVID-19 in cancer patients: 2022 update on vaccination, pharmacological prophylaxis and therapy in light of the omicron variants. *Eur J Cancer.* 2023;181:102-118. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36652889/>
357. Cordonnier C, Mikulska M, Einarsdottir S, Cesaro S, Ljungman P. 2017 ECIL 7 vaccine guidelines. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(7):694-695. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31250818/>
358. Salmanton-García J, Marchesi F, Glenthøj A, Bilgin Y, van Praet J, Dávila-Valls J, et al. Improved Clinical Outcome of COVID-19 in Hematologic Malignancy Patients Receiving a Fourth Dose of Anti-SARS-CoV-2 Vaccine: An EPICOVIDEHA Report. *Hemisphere.* 2022;6(11):e789. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36310756/>
359. Pagano L, Salmanton-García J, Marchesi F, Blennow O, Gomes da Silva M, Glenthøj A, et al. Breakthrough COVID-19 in vaccinated patients with hematologic malignancies: results from the EPICOVIDEHA survey. *Blood.* 2022;140(26):2773-2787. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36126318/>
360. Piechotta V, Mellinghoff S, Hirsch C, Brinkmann A, Iannizzi C, Kreuzberger N, et al. Effectiveness, immunogenicity, and safety of COVID-19 vaccines for individuals with hematological malignancies: a systematic review. *Blood Cancer J.* 2022;12(5):86. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35641489/>
361. Villa D, Gubbay J, Sutherland D, Laister R, McGeer A, Cooper C, et al. Evaluation of 2009 pandemic H1N1 influenza vaccination in adults with lymphoid malignancies receiving chemotherapy or following autologous stem cell transplant. *Leuk Lymphoma.* 2013;54(7):1387-95. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23240909/>
362. Svensson T, Kättström M, Hammarlund Y, Roth D, Andersson P, Svensson M, et al. Pneumococcal conjugate vaccine triggers a better immune response than pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia A randomized study by the Swedish CLL group. *Vaccine.* 2018;36(25):3701-3707. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29748028/>

363. Mullane K, Morrison V, Camacho L, Arvin A, McNeil S, Durrand J, et al. Safety and efficacy of inactivated varicella zoster virus vaccine in immunocompromised patients with malignancies: a two-arm, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Infect Dis. 2019;19(9):1001-1012. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31399378/>
364. Mullane K, Winston D, Wertheim M, Betts R, Poretz D, Camacho L, et al. Safety and immunogenicity of heat-treated zoster vaccine (ZVHT) in immunocompromised adults. J Infect Dis. 2013;208(9):1375-85. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23908479/>
365. Dagnew A, Ilhan O, Lee W, Woszczyk D, Kwak J, Bowcock S, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. Lancet Infect Dis. 2019;19(9):988-1000. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31399377/>
366. Sodhi J, Raja W, Zargar S, Showkat A, Parveen S, Nisar S, et al. The efficacy of accelerated, multiple, double-dose hepatitis B vaccine against hepatitis B virus infection in cancer patients receiving chemotherapy. Indian J Gastroenterol. 2015;34(5):372-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26531066/>
367. Lee L, Starkey T, Ionescu M, Little M, Tilby M, Tripathy A, et al. Vaccine effectiveness against COVID-19 breakthrough infections in patients with cancer (UKCCEP): a population-based test-negative case-control study. Lancet Oncol. 2022;23(6):748-757. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35617989/>
368. Bergman P, Blennow O, Hansson L, Mielke S, Nowak P, Chen P, et al. Safety and efficacy of the mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 in five groups of immunocompromised patients and healthy controls in a prospective open-label clinical trial. EBioMedicine. 2021;74:103705. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34861491/>
369. Debie Y, Vandamme T, Goossens M, van Dam P, Peeters M. Antibody titres before and after a third dose of the SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in patients with cancer. Eur J Cancer. 2022;163:177-179. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35077960/>
370. Mellinghoff S, Mayer L, Robrecht S, Weskamm L, Dahlke C, Gruell H, et al. SARS-CoV-2-specific cellular response following third COVID-19 vaccination in patients with chronic lymphocytic leukemia. Haematologica. 2022;107(10):2480-2484. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35734927/>
371. Blixt L, Wullimann D, Aleman S, Lundin J, Chen P, Gao Y, et al. T-cell immune responses following vaccination with mRNA BNT162b2 against SARS-CoV-2 in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from a prospective open-label clinical trial. Haematologica. 2022;107(4):1000-1003. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35045694/>
372. Lee H, Hoechstetter M, Buchner M, Pham T, Huh J, Müller K, et al. Analysis of immune responses in patients with CLL after heterologous COVID-19 vaccination. Blood Adv. 2023;7(10):2214-2227. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36630562/>
373. Shen Y, Freeman J, Holland J, Naidu K, Solterbeck A, Van Bilsen N, et al. Multiple COVID-19 vaccine doses in CLL and MBL improve immune responses with progressive and high seroconversion. Blood. 2022;140(25):2709-2721. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36206503/>
374. Epidemiologisches Bulletin 21/2023. 2023
375. Rapezzi D, Sticchi L, Racchi O, Mangerini R, Ferraris A, Gaetani G. Influenza vaccine in chronic lymphoproliferative disorders and multiple myeloma. Eur J Haematol. 2003;70(4):225-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12656745/>

376. Cheuk D, Chiang A, Lee T, Chan G, Ha S. Vaccines for prophylaxis of viral infections in patients with hematological malignancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(3):CD006505. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21412895/>
377. van der Velden A, Mulder A, Hartkamp A, Diepersloot R, van Velzen-Blad H, Biesma D. Influenza virus vaccination and booster in B-cell chronic lymphocytic leukaemia patients. *Eur J Intern Med.* 2001;12(5):420-424. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11557327/>
378. Sun C, Gao J, Couzens L, Tian X, Farooqui M, Eichelberger M, et al. Seasonal Influenza Vaccination in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Treated With Ibrutinib. *JAMA Oncol.* 2016;2(12):1656-1657. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27533065/>
379. Berglund A, Willén L, Grödeberg L, Skattum L, Hagberg H, Pauksens K. The response to vaccination against influenza A(H1N1) 2009, seasonal influenza and Streptococcus pneumoniae in adult outpatients with ongoing treatment for cancer with and without rituximab. *Acta Oncol.* 2014;53(9):1212-20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24865118/>
380. Douglas A, Trubiano J, Barr I, Leung V, Slavin M, Tam C. Ibrutinib may impair serological responses to influenza vaccination. *Haematologica.* 2017;102(10):e397-e399. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28659336/>
381. DiazGranados C, Dunning A, Kimmel M, Kirby D, Treanor J, Collins A, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2014;371(7):635-45. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25119609/>
382. Hsiao A, Yee A, Fireman B, Hansen J, Lewis N, Klein N. Recombinant or Standard-Dose Influenza Vaccine in Adults under 65 Years of Age. *N Engl J Med.* 2023;389(24):2245-2255. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38091531/>
383. Muchtar E, Koehler A, Johnson M, Rabe K, Ding W, Call T, et al. Humoral and cellular immune responses to recombinant herpes zoster vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia and monoclonal B cell lymphocytosis. *Am J Hematol.* 2022;97(1):90-98. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34699616/>
384. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2010;376:1164-74. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888994>
385. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med.* 2014;370:1101-10. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24401022>
386. Tsimerman AM, Wen S, McLaughlin P, O'Brien S, Wierda WG, Lerner S, et al. Other malignancies in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009;27:904-10. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19114699>
387. Eichhorst BF, Fischer K, Fink AM, Elter T, Wendtner CM, Goede V, et al. Limited clinical relevance of imaging techniques in the follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia: results of a meta-analysis. *Blood.* 2011;117:1817-21. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21139079>
388. Schollkopf C, Rosendahl D, Rostgaard K, Pipper C, Hjalgrim H. Risk of second cancer after chronic lymphocytic leukemia. *Int J Cancer.* 2007;121:151-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17351903>
389. Ramsay AG, Clear AJ, Fatah R, Gribben JG. Multiple inhibitory ligands induce impaired T-cell immunologic synapse function in chronic lymphocytic leukemia that can be blocked with

- lenalidomide: establishing a reversible immune evasion mechanism in human cancer. *Blood*. 2012;120:1412-21. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22547582>
390. Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ, Group AIMRS. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA*. 2001;285:1736-45. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11277828>
391. Gallagher MP, Kelly PJ, Jardine M, Perkovic V, Cass A, Craig JC, et al. Long-term cancer risk of immunosuppressive regimens after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:852-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20431040>
392. Beiggi S, Johnston JB, Seftel MD, Pitz MW, Kumar R, Banerji V, et al. Increased risk of second malignancies in chronic lymphocytic leukaemia patients as compared with follicular lymphoma patients: a Canadian population-based study. *British Journal of Cancer*. 2013;109:1287-90. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23860531>
393. Maurer C, Langerbeins P, Bahlo J, Cramer P, Fink AM, Pflug N, et al. Effect of first-line treatment on second primary malignancies and Richter's transformation in patients with CLL. *Leukemia*. 2016; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27133817>
394. Royle JA, Baade PD, Joske D, Girschik J, Fritsch L. Second cancer incidence and cancer mortality among chronic lymphocytic leukaemia patients: a population-based study. *British Journal of Cancer*. 2011;105:1076-81. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21847118>
395. Morrison VA, Rai KR, Peterson BL, Kolitz JE, Elias L, Appelbaum FR, et al. Therapy-related myeloid leukemias are observed in patients with chronic lymphocytic leukemia after treatment with fludarabine and chlorambucil: results of an intergroup study, cancer and leukemia group B 9011. *J Clin Oncol*. 2002;20:3878-84. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12228208>
396. Colovic M, Suvajdzic N, Jankovic G, Tomin D, Colovic N, Fekete MD, et al. Therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine and cyclophosphamide. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2011;65:319-21. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21775097>
397. Zhou Y, Tang G, Medeiros LJ, McDonnell TJ, Keating MJ, Wierda WG, et al. Therapy-related myeloid neoplasms following fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Mod Pathol*. 2012;25:237-45. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22080061>
398. Smith MR, Neuberg D, Flinn IW, Grever MR, Lazarus HM, Rowe JM, et al. Incidence of therapy-related myeloid neoplasia after initial therapy for chronic lymphocytic leukemia with fludarabine-cyclophosphamide versus fludarabine: long-term follow-up of US Intergroup Study E2997. *Blood*. 2011;3525-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21803850/>
399. Knips L, Bergenthal N, Streckmann F, Monsef I, Elter T, Skoetz N. Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1(1):CD009075. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30702150/>
400. Voskuil D, van Nes J, Junggeburt J, van de Velde C, van Leeuwen F, de Haes J. Maintenance of physical activity and body weight in relation to subsequent quality of life in postmenopausal breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2010;21(10):2094-2101. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20357033/>
401. D'Arena G, Laurenti L, Coscia M, Cortelezzi A, Chiarenza A, Pozzato G, et al. Complementary and alternative medicine use in patients with chronic lymphocytic leukemia: an Italian multicentric survey. *Leuk Lymphoma*. 2014;55:841-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23829282>
402. Fatigue – das tumorbedingte Erschöpfungssyndrom. 2013;33

403. Kognitive Dysfunktion bei Krebspatienten. 2017;20(6):34-37
404. Rehabilitation Vom Antrag bis zur Nachsorge - für Ärzte, Psychologische Psychotherapeuten und andere Gesundheitsberufe. 2018
405. Bennett S, Pigott A, Beller E, Haines T, Meredith P, Delaney C. Educational interventions for the management of cancer-related fatigue in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2016;11(11):CD008144. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27883365/>
406. Onkologische Rehabilitation: Wege zurück ins Leben. 2008;8
407. Kähnert H, Exner A, Brand S, Leibbrand B. [Development and Evaluation of the Work-Related Intervention "Perspective Job" for the Oncological Rehabilitation]. Rehabilitation (Stuttg). 2016;55(3):150-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27284730/>
408. Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2012;11(11):CD006145. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23152233/>
409. Mehnert-Theuerkauf A, Härter M, Koch U. Long-term effects of cancer Aftercare and rehabilitation requirements. 2012/04/01;55:509
410. Mehnert A, Koch U. Predictors of employment among cancer survivors after medical rehabilitation--a prospective study. Scand J Work Environ Health. 2013;39(1):76-87. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22422040/>
411. Verbeek J, Spelten E, Kammeijer M, Sprangers M. Return to work of cancer survivors: a prospective cohort study into the quality of rehabilitation by occupational physicians. Occup Environ Med. 2003;60(5):352-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12709521/>
412. de Boer A, Taskila T, Ojajärvi A, van Dijk F, Verbeek J. Cancer survivors and unemployment: a meta-analysis and meta-regression. JAMA. 2009;301(7):753-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19224752/>
413. McGrath P, Hartigan B, Holewa H, Skarpantis M. Returning to work after treatment for haematological cancer: findings from Australia. Support Care Cancer. 2012;20(9):1957-64. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22033835/>
414. Roelen C, Koopmans P, Groothoff J, van der Klink J, Bültmann U. Return to work after cancer diagnosed in 2002, 2005 and 2008. J Occup Rehabil. 2011;21(3):335-41. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21796373/>
415. Positive und gesundheitsförderliche Aspekte der Arbeit und ihre Bedeutung für Patienten in medizinischer Rehabilitation. 1998;6:137
416. Arbeits-und berufsbezogene Orientierung in der medizinischen Rehabilitation-Praxishandbuch. 2011
417. Medizinische Rehabilitation: Berufliche Teilhabe als Leitziel. 2011;108:A-154
418. Peteet J. Cancer and the meaning of work. Gen Hosp Psychiatry. 2000;22(3):200-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10880715/>
419. Böttcher H, Steimann M, Rotsch M, Zurborn K, Koch U, Bergelt C. Occupational stress and its association with early retirement and subjective need for occupational rehabilitation in cancer patients. Psychooncology. 2013;22(8):1807-14. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23175474/>
420. Feuerstein M, Todd B, Moskowitz M, Bruns G, Stoler M, Nassif T, et al. Work in cancer survivors: a model for practice and research. J Cancer Surviv. 2010;4(4):415-37. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20945110/>

421. Wienert J, Bethge M. [Work-Related Medical Rehabilitation in Cancer Rehabilitation - Short-Term Results from a Cluster-Randomized Multicenter-Trial]. *Rehabilitation (Stuttg)*. 2019;58(3):181-190. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29801187/>
422. Sautier L, Scherwath A, Weis J, Sarkar S, Bosbach M, Schendel M, et al. [Assessment of Work Engagement in Patients with Hematological Malignancies: Psychometric Properties of the German Version of the Utrecht Work Engagement Scale 9 (UWES-9)]. *Rehabilitation (Stuttg)*. 2015;54(5):297-303. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26505182/>
423. Bürger W, Deck R. [SIBAR - a short screening instrument for the assessment of need for occupation related treatment in medical rehabilitation]. *Rehabilitation (Stuttg)*. 2009;48(4):211-21. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19688659/>
424. Mehnert A. Employment and work-related issues in cancer survivors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;77(2):109-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20117019/>
425. Mehnert A, Barth J, Gaspar M, Leibbrand B, Kegel C, Bootsvelt W, et al. Predictors of early retirement after cancer rehabilitation-a longitudinal study. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017;26(5): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27334307/>
426. Holtzer-Goor KM, Schaafsma MR, Joosten P, Posthuma EF, Wittebol S, Huijgens PC, et al. Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands: results of a longitudinal multicentre study. *Qual Life Res*. 2015;24:2895-906. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26205768>
427. Trevino K, Martin P, Chen Z, Leonard J. Worsening Quality of Life in Indolent Non-Hodgkin Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia Patients in Active Surveillance: A 12-Month Longitudinal Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022;22(2):82-88. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34479847/>
428. Shanafelt TD, Bowen D, Venkat C, Slager SL, Zent CS, Kay NE, et al. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: an international survey of 1482 patients. *Br J Haematol*. 2007;139:255-64. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17897301>
429. Youron P, Singh C, Jindal N, Malhotra P, Khadwal A, Jain A, et al. Quality of life in patients of chronic lymphocytic leukemia using the EORTC QLQ-C30 and QLQ-CLL17 questionnaire. *Eur J Haematol*. 2020;105(6):755-762. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32748412/>
430. McCaughey D, Roman E, Smith A, Garry A, Johnson M, Patmore R, et al. Haematology nurses' perspectives of their patients' places of care and death: A UK qualitative interview study. *Eur J Oncol Nurs*. 2019;39:70-80. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30850141/>
431. McCaughey D, Roman E, Smith A, Garry A, Johnson M, Patmore R, et al. Perspectives of bereaved relatives of patients with haematological malignancies concerning preferred place of care and death: A qualitative study. *Palliat Med*. 2019;33(5):518-530. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30696347/>
432. Odejide O, Cronin A, Condon N, Fletcher S, Earle C, Tulsky J, et al. Barriers to Quality End-of-Life Care for Patients With Blood Cancers. *J Clin Oncol*. 2016;34(26):3126-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27400944/>
433. Oerlemans S, Efficace F, Kieffer J, Kyriakou C, Xochelli A, Levedahl K, et al. International validation of the EORTC QLQ-CLL17 questionnaire for assessment of health-related quality of life for patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2022;197(4):431-441. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35255152/>
434. van de Poll-Franse L, Oerlemans S, Bredart A, Kyriakou C, Sztankay M, Pallua S, et al. International development of four EORTC disease-specific quality of life questionnaires for patients with Hodgkin lymphoma, high- and low-grade non-Hodgkin lymphoma and chronic

- lymphocytic leukaemia. Qual Life Res. 2018;27(2):333-345. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29127596/>
435. Leben bis zuletzt Hausärztliche und spezialisierte Palliativversorgung bei schwerstkranken Patienten. 2012;11:43
436. Adler K, Schlieper D, Kindgen-Milles D, Meier S, Schwartz J, van Caster P, et al. [Integration of palliative care into intensive care : Systematic review]. Anaesthetist. 2017;66(9):660-666. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28589374/>
437. Dalgaard K, Bergenholz H, Nielsen M, Timm H. Early integration of palliative care in hospitals: A systematic review on methods, barriers, and outcome. Palliat Support Care. 2014;12(6):495-513. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24621947/>
438. Davis M, Temel J, Balboni T, Glare P. A review of the trials which examine early integration of outpatient and home palliative care for patients with serious illnesses. Ann Palliat Med. 2015;4(3):99-121. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26231807/>
439. Hui D, Kim Y, Park J, Zhang Y, Strasser F, Cherny N, et al. Integration of oncology and palliative care: a systematic review. Oncologist. 2015;20(1):77-83. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25480826/>
440. Hui D, Meng Y, Bruera S, Geng Y, Hutchins R, Mori M, et al. Referral Criteria for Outpatient Palliative Cancer Care: A Systematic Review. Oncologist. 2016;21(7):895-901. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27185614/>
441. Gaertner J, Siemens W, Meerpohl J, Antes G, Meffert C, Xander C, et al. Effect of specialist palliative care services on quality of life in adults with advanced incurable illness in hospital, hospice, or community settings: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2017;357:j2925. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28676557/>
442. Haun M, Estel S, Rücker G, Friederich H, Villalobos M, Thomas M, et al. Early palliative care for adults with advanced cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2017;6(6):CD011129. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28603881/>
443. Tassinari D, Drudi F, Monterubbianesi M, Stocchi L, Ferioli I, Marzaloni A, et al. Early Palliative Care in Advanced Oncologic and Non-Oncologic Chronic Diseases: A Systematic Review of Literature. Rev Recent Clin Trials. 2016;11(1):63-71. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26464077/>
444. El-Jawahri A, Nelson A, Gray T, Lee S, LeBlanc T. Palliative and End-of-Life Care for Patients With Hematologic Malignancies. J Clin Oncol. 2020;38(9):944-953. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32023164/>
445. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Manual Qualitätsindikatoren Manual für Autoren. 2009;äzq Schriftenreihe: 36: URL: <http://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe36.pdf>
446. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft D. Entwicklung von leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie, Version 30. 2021; URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/methodik/grundlegende-informationen-zur-methodik/>