

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

Version 2.0 – Dezember 2024
AWMF-Registernummer: 018-032OL

Leitlinie (Kurzversion)

**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: [Kapitel 3.3.1](#), [Kapitel 3.3.3](#), [Kapitel 3.5.1](#)
 - aktualisiert: [Kapitel 3.1](#), [Kapitel 3.3.2](#), [Kapitel 3.5.1](#), [Kapitel 3.7.2](#), [Kapitel 3.6](#)
- **Kapitel 4 „Zeitpunkt und Wahl der Erstlinientherapie“**
 - neu: [Kapitel 4.2](#), [Kapitel 4.2.1](#), [Kapitel 4.2.1.1](#), [Kapitel 4.2.1.2](#), [Kapitel 4.3](#)
 - aktualisiert: [Kapitel 4.1](#), [Kapitel 4.2.2](#)
- **Kapitel 5 „Krankheitsrezidiv und refraktäre Erkrankung“**
 - neu: [Kapitel 5.2.2](#)
 - aktualisiert: [Kapitel 5.2.1](#), [Kapitel 5.2.2](#), [Kapitel 5.2.3](#)

- **Kapitel 6 „Stellenwert der zellulären Therapien bei CLL“**
neu: [Kapitel 6.3.1](#)
aktualisiert: [Kapitel 6.3.1](#), [Kapitel 6.4.1](#)
- **Kapitel 7 „Richter-Transformation“**
neu: [Kapitel 7.5](#)
aktualisiert: [Kapitel 7.2.2](#), [Kapitel 7.2.3](#), [Kapitel 7.5](#)
- **Kapitel 8 „Komplikationen der CLL (außer Infektionen)“**
neu: [Kapitel 8.2.5](#)
aktualisiert: [Kapitel 8.2](#), [Kapitel 8.2.5](#)
- **Kapitel 9 „Infektionen und Infektionsprophylaxe“**
neu: [Kapitel 9.2](#), [Kapitel 9.2.1](#), [Kapitel 9.4](#)
- **Kapitel 10 "Nachsorge und supportive Maßnahmen"**
neu: [Kapitel 10.3](#), [Kapitel 10.4.2](#), [Kapitel 10.6](#)
aktualisiert: [Kapitel 10.1.1](#), [Kapitel 10.1.2](#), [Kapitel 10.2](#), [Kapitel 10.3](#), [Kapitel 10.4.1](#), [Kapitel 10.4.2](#), [Kapitel 10.7](#)

Inhalt

Wesentliche Neuerungen	2
1 Informationen zu dieser Leitlinie.....	9
1.1 Herausgeber	9
1.2 Federführende Fachgesellschaft(en)	9
1.3 Finanzierung der Leitlinie	9
1.4 Kontakt.....	9
1.5 Zitierweise	9
1.6 Besonderer Hinweis.....	10
1.7 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	10
1.8 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	11
1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe	12
1.9.1 Koordination.....	12
1.9.2 Leitliniensteuergruppe	12
1.9.3 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	12
1.10 Abkürzungsverzeichnis	12
2 Einführung	19
2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung	19
2.1.2 Adressat*innen	20
2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	20
2.2 Grundlagen der Methodik	21
2.2.1 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte.....	21
3 Diagnose, Stadien, Prognosefaktoren	22
3.1 Diagnosesicherung der CLL	22
3.1.1 Anamnese und körperliche Untersuchung	23
3.1.2 Maschinelles Blutbild und mikroskopisches Differentialblutbild	24
3.1.3 Immunophänotypisierung	24
3.1.4 Zytogenetik	25
3.1.5 Histologie	25
3.1.6 Zusammenfassende diagnostische Bewertung und Differentialdiagnosen.....	25

3.2	Untersuchungen nach Diagnosesicherung bei Erstdiagnose der CLL	26
3.2.1	Klinische Chemie, Immunserologie, Urinuntersuchung.....	26
3.2.2	Bildgebung bei Diagnosestellung	26
3.2.3	Keimbahndiagnostik bei familiär gehäufter CLL.....	27
3.3	Stadieneinteilung der CLL.....	27
3.3.1	Indikationsstellung	27
3.3.2	Klinische Stadieneinteilung nach Binet.....	27
3.3.3	IGHV und TP53-Diagnostik	28
3.3.4	Prognosescores	28
3.4	Verlaufsdiagnostik bei nicht-behandlungsbedürftiger CLL	30
3.4.1	Indikationsstellung	30
3.4.2	Klinische Parameter	31
3.4.3	Labordiagnostik.....	31
3.4.4	Bildgebung	31
3.5	Diagnostik vor Therapieeinleitung	32
3.5.1	Indikationsstellung	32
3.5.2	Klinische Parameter	34
3.5.3	Organfunktionsdiagnostik.....	35
3.5.4	Bildgebung	35
3.5.5	Zytologie des Knochenmarks sowie Histopathologie von Knochenmark und Lymphatischem Gewebe	35
3.5.6	Prognostische und prädiktive Untersuchungen Zytogenetik	35
3.6	Verlaufsdiagnostik nach Behandlungsbeginn	36
3.6.1	Indikationsstellung	36
3.6.2	Labordiagnostik.....	37
3.6.3	MRD-Diagnostik	37
3.6.4	Zytogenetik	38
3.6.5	Bildgebung	38
3.6.6	Histologie und Zytologie	38
3.7	Psychoonkologische Diagnostik.....	38
3.7.1	Grundlagen der Psychoonkologischen Diagnostik	38
3.7.2	Psychoonkologisches Screening	39
3.8	Tabellarische Übersicht zu Untersuchungsmethoden und -indikationen zur Initial- und Verlaufsdiagnostik einer CLL	40
4	Zeitpunkt und Wahl der Erstlinientherapie	42
4.1	Indikationsstellung zur Therapie	42

4.1.1	Symptome	43
4.2	Wahl der Erstlinientherapie	43
4.2.1	Wahl des Behandlungsschemas	43
4.2.2	Stellenwert der Chemoimmuntherapie	44
4.2.3	Therapie asymptomatischer Patient*innen	45
4.3	Stellenwert MRD-gesteuerter Therapie.....	45
5	Krankheitsrezidiv und refraktäre Erkrankung	46
5.1	Definition und Diagnostik.....	46
5.2	Rezidivtherapie	47
5.2.1	Indikation zum Beginn der Rezidivtherapie.....	47
5.2.2	Wahl der Rezidivtherapie.....	48
5.2.3	Evidenz für bestimmte Therapiesequenzen	49
5.2.4	Stellenwert der Transplantation.....	49
5.2.5	Neue Substanzen	49
6	Stellenwert der zellulären Therapien bei CLL.....	50
6.1	Stellenwert der autologen Transplantation	50
6.2	Grundlegendes zur allogenen Transplantation	50
6.3	Stellenwert der Stammzelltransplantation bei CLL	50
6.3.1	Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation bei CLL	50
6.3.2	Krankheitsspezifische Kriterien: Determinanten des individuellen Krankheitsrisikos.....	51
6.3.3	Patientenspezifische Kriterien: Determinanten des individuellen Transplantationsrisikos.	51
6.4	Zeitpunkt und Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation.....	52
6.4.1	Konditionierungsintensität (Myeloablativ versus reduzierte Intensität)	52
6.4.2	Konditionierung.....	52
6.4.3	Spenderart: HLA-idente*r Geschwisterspender*in versus gut passende*r Fremdspender*in	53
6.5	Stellenwert der CAR T-Zelltherapie	53
7	Richter-Transformation.....	54
7.1	Definition.....	54
7.2	Diagnostik	54
7.2.1	Symptome und Begleitbefunde.....	54
7.2.2	Apparative Diagnostik.....	54

7.2.3	Histologische Diagnostik.....	55
7.2.4	Immunhistochemie	55
7.2.5	Molekulare Pathohistologie	55
7.3	Differentialdiagnostik	56
7.4	Risikofaktoren	56
7.5	Therapie	56
8	Komplikationen der CLL (außer Infektionen)	57
8.1	Extranodaler Befall	57
8.2	Autoimmunozytopenien	57
8.2.1	AIHA/CAD	58
8.2.2	ITP.....	58
8.2.3	PRCA	58
8.2.4	Weitere Autoimmunkomplikationen.....	58
8.2.5	Therapie von AIHA, CAD und ITP	58
8.2.6	Therapie der PRCA	58
9	Infektionen und Infektionsprophylaxe	59
9.1	Antimikrobielle Prophylaxe.....	59
9.1.1	Prophylaktische Gabe von Immunglobulinen	59
9.2	Infektionen unter zielgerichteter Therapie (inkl. CD20)	59
9.2.1	Interaktionspotential von Antiinfektiva und CLL-Therapeutika	59
9.3	COVID-19	60
9.4	Impfungen	60
10	Nachsorge und supportive Maßnahmen.....	62
10.1	Nachsorge.....	62
10.1.1	Kontrolle nach einer tumorspezifischen Therapie	62
10.1.2	Diagnostik im Rahmen der Nachsorge	62
10.2	Prävention, Inzidenz und Früherkennung von Sekundärneoplasien.....	63
10.3	Körperliche Aktivität.....	63
10.4	Komplementäre und alternativmedizinische Verfahren	64
10.4.1	Komplementäre und alternativmedizinische Verfahren	64
10.4.2	Ernährung.....	64

10.5	Psychoonkologische Versorgung	64
10.6	Medizinische Rehabilitation und sozialmedizinische Leistungsbeurteilung.....	65
10.7	Palliativmedizinische Versorgung.....	65
11	Forschungsfragen	66
12	Qualitätsindikatoren	67
13	Anhang	69
13.1.1	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	69
13.1.2	Weitere Beteiligte (ohne Stimmrecht)	71
13.1.3	Arbeitsgruppen.....	72
13.1.4	Patientenbeteiligung	73
13.2	Grundlagen der Methodik	74
13.2.1	Schema der Evidenzgraduierung	74
13.2.2	Bewertung des Vertrauens in die Evidenz gemäß GRADE.....	75
13.2.3	Schema der Empfehlungsgraduierung	76
13.2.4	Statements	77
13.2.5	Expertenkonsens (EK)	77
14	Tabellenverzeichnis	78
15	Literaturverzeichnis	79

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(en)



Deutsche Gesellschaft für Hämatologie
und Medizinische Onkologie (DGHO)

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
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), Kurzversion 2.0, 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 Organumorzentren.

1.8

Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

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

- Langversion der Leitlinie
- Foliensatz
- 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)
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net)

Die Leitlinie ist außerdem in der App des Leitlinienprogramms Onkologie enthalten.

Weitere Informationen unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app/>



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)

1.9.2 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)

1.9.3 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Im [Kapitel 13](#) sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen, deren mandatierte Vertreter*innen sowie beteiligte Patientenvertreter*innen und methodische Berater*innen aufgeführt.

Weiterführende Informationen zu den Funktionen der einzelnen Personen und der Zusammensetzung der Arbeitsgruppen können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

1.10 Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
ABC	Active B-cell type
AG	Arbeitsgruppe
AIHA	Autoimmunhämolytische Anämie
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der DKG

Abkürzung	Erläuterung
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
alloSJT	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
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

Abkürzung	Erläuterung
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
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DKH	Stiftung Deutsche Krebshilfe
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma
DLH	Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe
DLI	Donorlymphozyten-Infusionen
DNA	Desoxyribonucleinsäure
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft
e.V.	Eingetragener Verein
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
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

Abkürzung	Erläuterung
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
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

Abkürzung	Erläuterung
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
MD	Medizinischer Dienst
MDS	Myelodysplatisches Syndrom
MMF	Mycophenolat mofetil
MRD	Minimal residual disease
MRT	Magnetresonanztomographie
NGS	Next generation sequencing
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom

Abkürzung	Erläuterung
NIH	National Institutes of Health
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
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	Respiratorisches Synzytial-Virus

Abkürzung	Erläuterung
RT	Richter-Transformation
SARS-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

2.1.1 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 chronisch lymphatische Leukämie (CLL) ist im Erwachsenenalter die häufigste Form der Leukämie in den westlichen Industrieländern [1]. Nach den aktuellen Daten der SEER-Datenbank lag die Inzidenz in den USA zwischen 2017 und 2021 bei 4.6 von 100.000 Menschen pro Jahr. Für 2024 wurden 20.700 Neuerkrankungen geschätzt. Damit repräsentiert die CLL 1.0% aller Neuerkrankungen an Krebs [2]. In Deutschland liegt die Inzidenz bei ca. 6 von 100.000 Personen [3]. Bei schätzungsweise 0.6% der Männer und Frauen wird im Lebenslauf eine CLL diagnostiziert. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnose lag bei 70 Jahren. Bei mehr als 30% der Betroffenen wurde die CLL im Alter zwischen 65 – 74 diagnostiziert; nur 9.1% der Betroffenen sind jünger als 45 Jahre Robak, Tadeusz et al. 2024. Männer sind deutlich häufiger betroffen als Frauen (1,9:1) [2]. Ungefähr 2-10 % der Betroffenen entwickeln eine Richter-Transformation [4].

Die CLL ist 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 (Myeloblastiv vs. reduzierte Intensität)
 - CAR-T Therapie bei CLL
- Komplikationen der CLL (außer Infektionen) (Kapitel 8)
 - Behandlung: Steroid/Rituximab/Ivlg/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, Internist*innen und Patient*innen(vertreter*innen) beteiligt.

Weitere Zielgruppen

Die Leitlinie dient zur Information für folgende Zielgruppen:

- 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 Dezember 2024 ergänzt wurden, ist diese Version der Leitlinie voraussichtlich bis Dezember 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

2.2

Grundlagen der Methodik

Die detaillierte methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport und im Evidenzbericht dargelegt. Diese Dokumente sind im Internet z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/uebersicht>) und den Seiten der AWMF (<register.awmf.org/de/leitlinien/detail/018-032OL>) frei verfügbar.

Die in den Empfehlungskästen aufgeführten Angaben zur Empfehlungsgraduierung (Empfehlungsgrad) sowie weitere methodische Erläuterungen sind in [Kapitel 13.2](#) dargelegt.

2.2.1

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/interessenportal>) abgefragt und sind im Leitlinienreport tabellarisch vollständig dargestellt. Die Erklärung, inwiefern durch die jeweiligen Interessenkonflikte 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 Interessenkonflikts 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

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

3.1 Diagnosesicherung der CLL

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.1	<p>Die Diagnose CLL soll 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"> • Absolute Lymphozytose • Thrombopenie • Anämie • Lymphadenopathie • Splenomegalie • Infektneigung • B-Symptome <p>Eine Indikation zur Diagnosesicherung besteht auch bei unerklärter Autoimmunhämolyse oder Autoimmunthrombopenie.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>
3.2	<p>Folgende Untersuchungsverfahren sollen zur Sicherung der Diagnose einer CLL zur Anwendung kommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maschinelles Blutbild (Hämoglobin, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl) • Mikroskopisches Differentialblutbild (einschließlich Prolymphozytenanteil) • Immunphänotypisierung des peripheren Blutes • Anamnese • Körperliche Untersuchung mit vollständiger Erhebung des peripheren Lymphknotenstatus und Leber- und Milzgrößenabschätzung <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>
3.3	<p>Folgende Untersuchungen sollten bei der Initialdiagnostik einer CLL durchgeführt werden, nachdem die Diagnose gesichert wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Chemie • Abdomensonographie <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>

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

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 Autoimmunanaémie 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 [\[5\]](#)).

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 [\[5\]](#), [\[6\]](#).

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 Blautasstrichen 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 [\[5\]](#), [\[6\]](#).

Der Anteil der Prolymphozyten (mittelgroße Lymphozyten mit mittelweitem Zytoplasma und auffälligem Nukleolus [\[7\]](#)) 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 [\[6\]](#). 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 [8], [9].

Bei der CLL zeigen die klonalen B-Zellen typischerweise den Immunphänotyp CD19+CD20^{niedrig}CD79b niedrig/-CD81^{niedrig/+}CD23+CD5+CD200+CD43+CD10ROR1+. Die relative Gewichtung der einzelnen Parameter zur immunphänotypischen Diagnose erfolgt in jedem Labor aufgrund standardisierter quantitativer Kriterien [9].

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 [10].

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 [9]. Follikuläre Lymphome zeichnen sich gegenüber der CLL v.a. durch das Fehlen von CD5 und CD43 aus [9]. 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 [11].

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/ μ 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 [5], [6].

Eine CLL kann auch diagnostiziert werden, wenn weniger als 5 G/L (5000/ μ 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 [5].

Die Krankheit von Patient*innen mit weniger als 5 G/L (5000/ μ 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 [5], [6]. Die WHO sieht diese Erkrankung als aleukämische Form der CLL an [6].

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/ μ l) liegt, haben eine monoklonale B-Zell-Lymphozytose (MBL). Hierbei handelt es sich um eine Vorläuferläsion der CLL [12], [13]. 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.

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 [5], allerdings beeinflussen Körpergröße und Körpermengewicht die Größe des Organs [14].

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 [15]. 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 [16], 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

Nr.	Empfehlungen/Statements	
3.5	Nach Diagnosesicherung einer CLL soll eine klinische Stadieneinteilung nach Binet erfolgen.	
	Konsensbasierte Empfehlung	
3.6	Die Zytogenetische Diagnostik (FISH zur Bestimmung der del(17p)) und Molekulargenetische Diagnostik (IGHV-Status, TP53-Mutationsstatus) kann bei Erstdiagnose erfolgen.	
	GoR: 0	Quellen: [17]
3.7	Eine individuelle Prognoseabschätzung kann anhand von Prognosescores durchgeführt werden, sofern der*die Patient*in eine bessere Abschätzung der Zeit bis zur ersten Therapielinie wünscht.	
	GoR: 0	Quellen: [18]

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) [19]. 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 2: 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) [17]. 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 [18].

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 [20]. Unabhängige prognostische Variablen wurden zu Prognosescores zusammengefasst und gewichtet, um das Gesamtüberleben und die Zeit bis zur ersten Systemtherapie besser abschätzen zu können [18], [21], [22], [23], [24], [25], [26]. 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 [18], [21], [22], [23], [24], [25], [26]. Da eine Reihe von Studien positive Aspekte der Kommunikation der Krankheitsprognose mit Patient*innen herausgearbeitet haben [27], [28], [29], 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*r 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 [30].

Tabelle 3: 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 4: 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

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.8	<p>Bei nicht behandlungsbedürftiger CLL bei Erstdiagnose sollten 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.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>
3.9	<p>Folgende Untersuchungen sollten bei Patient*innen mit nicht-behandlungsbedürftiger CLL durchgeführt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamnese • Körperliche Untersuchung mit vollständiger Erhebung des peripheren Lymphknotenstatus und Leber- und Milzgrößenabschätzung • Maschinelles Blutbild (mindestens Hämoglobin, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl) • Differentialblutbild (maschinell oder mikroskopisch) • Bestimmung des aktuellen klinischen Stadiums nach Binet <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>
3.10	<p>Folgende zusätzliche Untersuchungen können bei Patient*innen mit nicht-behandlungsbedürftiger CLL durchgeführt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Chemie • Retikulozyten • Haptoglobin • Sonographie • Röntgen-Thorax • CT/MRT <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>

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

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

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) [31]. 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 [5].

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

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.11	<p>Folgende Untersuchungsverfahren sollen zeitnah vor Einleitung einer neuen Therapielinie zur Anwendung kommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamnese • Körperliche Untersuchung mit vollständiger Erhebung des peripheren Lymphknotenstatus und Leber- und Milzgrößenabschätzung • Abdomensonographie • Bestimmung des ECOG Scores oder Karnofsky-Index • Bestimmung der Komorbidität • Maschinelles Blutbild • Mikroskopisches Differentialblutbild • Klinische Chemie • β-HCG aus Blut/Urin bei Frauen im gebärfähigen Alter • Virusserologie (HBV, HCV, HEV, HIV) • Bestimmung des aktuellen klinischen Stadiums • Vor geplanter Therapie mit Idelalisib: CMV IgG und IgM, dann auch regelmäßige Kontrollen unter Therapie mit CMV-PCR indiziert
Konsensbasierte Empfehlung	
3.12	<p>Folgende Untersuchungsverfahren sollen vor Einleitung einer neuen Therapielinie zur Anwendung kommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung des <i>TP53</i>-Deletions- und Mutationsstatus (FISH hinsichtlich del(17)(p13) und <i>TP53</i>-Mutationsanalyse) • Erhebung des IGHV-Mutationsstatus (sofern noch nicht bekannt)
GoR: A Quellen: [17]	
3.13	<p>Folgende Untersuchungsverfahren sollten 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"> • Chromosomenbandenanalyse • Bestimmung von β2-Mikroglobulin
Konsensbasierte Empfehlung	

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.14	<p>Folgende Untersuchungsverfahren können bei klinischem Hinweis auf einen therapiebedürftigen Progress bzw. ein Rezidiv zur Anwendung kommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erweiterte FISH-Untersuchung (del(11q), del(13)(q14), +12, del(6)(q21~q23)) • Erweiterte Mutationsdiagnostik für SF3B1, NOTCH1, ATM, BIRC3 • B-Zell Rezeptor subset #2 • Basisuntersuchung oder Materialasservierung für spätere Diagnostik einer minimalen Resterkrankung (MRD) • Bildgebung mittels Röntgen-Thorax oder CT/MRT • Berechnung des CLL-IPI Scores
	Konsensbasierte Empfehlung

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. [17] 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, 3.5.6.4).

3.5.2 Klinische Parameter

3.5.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

3.5.2.2 Stadieneinteilung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

3.5.2.3 ECOG Performance Score

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

Tabelle 5: 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

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

3.5.2.5 Labordiagnostik

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

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 Cockraught-Gault, erfolgen kann [32]. 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.

3.5.5

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 höchsten FDG-Avidität erfolgt.

3.5.6

Prognostische und prädiktive Untersuchungen Zytogenetik

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

3.6 Verlaufsdiagnostik nach Behandlungsbeginn

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.15	<p>Während der Behandlung <i>sollen</i> 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.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>
3.16	<p>Nach Abschluss der Behandlung mit zeitlich begrenzten Therapien <i>soll</i> eine Überprüfung des Behandlungserfolges und der Toxizitätsüberwachung mit folgenden Untersuchungen erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamnese • Körperlicher Untersuchung mit vollständiger Erhebung des peripheren Lymphknotenstatus, Leber- und Milzvergrößerung • Abdomensonographie • Maschinelles Blutbild (mindestens Hämoglobin, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl) • Mikroskopisches Differentialblutbild • Klinische Chemie zur Erfassung von Nierenfunktion, Leberfunktion, Elektrolythaushalt, Immunglobulinstatus • Bestimmung des klinischen Stadiums <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>
3.17	<p>Nach Abschluss der Behandlung mit zeitlich begrenzten Therapien <i>kann</i> zur Überprüfung des Behandlungserfolges (Staging) ein CT oder MRT zur Anwendung kommen.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>
3.18	<p>Nach Abschluss der Behandlung mit zeitlich begrenzten Therapien <i>kann</i> bei Erreichen einer mindestens partiellen Remission eine Untersuchung zum Nachweis einer minimalen Resterkrankung (MRD) angeboten werden.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>

3.6.1 Indikationsstellung

Die Verlaufsdiagnostik nach Behandlungsbeginn zielt einerseits darauf ab Behandlungskomplikationen (z. B. Tumorlyse-Syndrom, Zytopenien und Organoxizitäten) 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

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

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 [\[33\]](#), [\[34\]](#), [\[35\]](#), [\[36\]](#), [\[37\]](#), [\[38\]](#), [\[39\]](#), [\[40\]](#), [\[41\]](#), [\[42\]](#), [\[43\]](#), [\[44\]](#), [\[45\]](#), [\[46\]](#), [\[47\]](#), [\[48\]](#), [\[49\]](#), [\[50\]](#). Untersuchungen, die eine weitere Verbesserung der Aussagekraft von MRD mit einer Sensitivität 10^{-5} (im Vergleich zum bisherigen Standard 10^{-4}) annehmen lassen [\[51\]](#), [\[52\]](#), bedürfen aktuell weiterer Bestätigungen. Die Befundung soll weiterhin auf dem von dem iwCLL etablierten Niveau von 10^{-4} erfolgen [\[5\]](#).

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 [\[39\]](#). In multivariaten Analysen war MRD sowohl für das Gesamtüberleben als auch für das Progressionsfreie Überleben prognostisch, wie auch eine rezente Metaanalyse der DCLLSG belegt [\[53\]](#).

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 [\[54\]](#), [\[55\]](#), [\[56\]](#), [\[57\]](#), [\[58\]](#), [\[59\]](#).

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 mutiertem IGHV 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 [50]. In dieser Situation sollten keine MRD-Bestimmungen durchgeführt werden.

3.6.4 Zytogenetik

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

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

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

3.7 Psychoonkologische Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.19	<p>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 S3-Leitlinie Psychoonkologie).</p>
	Konsensbasierte Empfehlung

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 [60]. Evidenzbasierte Leitlinien dienen der Umsetzung dieses neuen Standards in der psychoonkologischen Versorgung [61]. 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 [62], [63]. 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 [61].

3.7.2 Psychoonkologisches Screening

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

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

Tabelle 6: Untersuchungsmethoden und -indikationen zur Initial- und Verlaufsdiagnostik einer CLL

	Erstdiagnose	Verlauf	vor Therapie	Während/nach Therapie
Klinische Parameter				
Anamnese	X	(X)	X	X
Körperliche Untersuchung	X	(X)	X	X
Stadienbestimmung	X	(X)	X	X
Komorbiditätsbestimmung			X	
Psychoonkologische Diagnostik	(X)°			
Labordiagnostik (peripheres Blut)				
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))	

	Erstdiagnose	Verlauf	vor Therapie	Während/ nach Therapie
Serummarker (β 2MG)	((X))		(X)	
IGHV-Mutationsstatus	((X))+		X+	
BCR Subset #2			((X))	
Direkter Antiglobulintest (Combs-Test)	((X))		((X))	((X))
Chromosomenbandanalyse (Karyotypisierung)			(X)	
MRD-Diagnostik (Zytometrie, Durchflusszytometrie oder Molekulargenetik)			((X))	((X))#

Histologie und Zytologie

Lymphknotenhistologie*	((X))*		((X))*	((X))*
Knochenmarkshistologie und -zytologie *	((X))*		((X))*	((X))*

Bildgebung

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 Virusinfektion, z. B. durch CMV, HBV. +: eine einmalige Bestimmung des IGHV-Mutationsstatus ist im Krankheitsverlauf ausreichend.

4 Zeitpunkt und Wahl der Erstlinientherapie

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.1 Indikationsstellung zur Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.1	<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 soll mindestens eines der folgenden Kriterien als Indikation zur Therapie gelten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • B-Symptome (Gewichtsabnahme > 10 % innerhalb von 6 Monaten; Fieber über 2 Wochen ohne Anhalt für eine Infektion; Nachtschweiß) • Zunehmende Knochenmarksuffizienz mit zunehmender Anämie und/oder Thrombozytopenie • Autoimmunhämolytische Anämie oder Autoimmunthrombozytopenie, die schlecht auf Corticosteroide anspricht • Massive (> 6 cm unter dem Rippenbogen) Symptome verursachende oder progrediente Splenomegalie • Massive (> 10 cm im Längsdurchmesser) oder progrediente Lymphknotenvergrößerungen • Anstieg der Lymphozytenzahl um über 50 % innerhalb von 2 Monaten oder Lymphozytenverdopplungszeit unter 6 Monaten, gemessen ab einer absoluten Lymphozytenzahl von mindestens 30.000/μl <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>

Die Indikation zur Therapie besteht in Abhängigkeit der Symptomatik im Binetstadium A oder B oder bei Übergang in Stadium Binet C [5].

Im Stadium Binet A und B sollte mindestens eines der folgenden unter [Kapitel 4.1](#) als EK aufgeführten Kriterien als Indikation zur Therapie gelten [5].

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

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.1.1.2 Hepato-/Splenomegalie

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.1.1.3 Lymphadenopathie

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.1.1.4 B-Symptome

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.2	<p>Sofern allein B-Symptome als Indikation für den Therapiebeginn vorhanden sind, <i>soll</i> eine differenzialdiagnostische Abwägung, insbesondere von Infektionen bzw. gastrointestinalen, endokrinologischen und metabolischen Erkrankungen, erfolgen.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>

4.2 Wahl der Erstlinientherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.3	<p>Patient*innen mit CLL <i>sollen</i> in der Erstlinienbehandlung mit einer BCL2- oder BTK-Inhibitor-basierten Therapie behandelt werden.</p> <p>GoR: A Quellen: [64]; [65]; [66]; [67]</p>

4.2.1 Wahl des Behandlungsschemas

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.4	<p>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.</p> <p>GoR: B Quellen: [67]; [66]; [65]; [68]; [69]</p>

4.2.1.1 Individuelle Komorbiditäten

Nr.	Empfehlungen/Statements	
4.5	Wenn eine Dauertherapie mit einem BTK-Inhibitor gewählt wird, sollten ältere und kardial vorerkrankte Patient*innen aufgrund der günstigeren Toxizitätsprofile mit einem der Zweitgenerations-BTK-Inhibitoren (Acalabrutinib, Zanubrutinib) behandelt werden.	
	GoR: B	Quellen: [67] ; [66] ; [70]
4.6	CLL-Patient*innen mit einer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30ml/min) und einem erhöhten Risiko für Tumorlysesyndrome sollten bevorzugt mit einem BTK-Inhibitor als Erstlinientherapie behandelt werden.	
	GoR: B	Quellen: [70] ; [67] ; [66]

4.2.1.2 Patientenpräferenz

Nr.	Empfehlungen/Statements	
4.7	Patient*innen, die eine zeitlich limitierte Therapie präferieren, sollten 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).	
	Konsensbasierte Empfehlung	

4.2.2 Stellenwert der Chemoimmuntherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	
4.8	Eine Chemoimmuntherapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab sollte 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.	
	GoR: B	Quellen: [71]

4.2.3 Therapie asymptomatischer Patient*innen

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.3 Stellenwert MRD-gesteuerter Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.9	Zur Steuerung der Therapie anhand von minimaler Resterkrankung (MRD) liegt keine ausreichende Evidenz vor. Konsensbasierte Empfehlung

5 Krankheitsrezidiv und refraktäre Erkrankung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

5.1 Definition und Diagnostik

Ein Krankheitsrezidiv liegt vor, wenn ≥ 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/ μ 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/ μ 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 [72].

Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer Richter-Transformation (rasch progredient-e 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 [72] (siehe auch [Kapitel 10](#)).

5.2 Rezidivtherapie

5.2.1 Indikation zum Beginn der Rezidivtherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements
5.1	<p>Bei rezidivierter Erkrankung sollte, analog zur Erstlinientherapie, erst bei symptomatischer Erkrankung und/oder hämatopoetischer Insuffizienz eine Rezidivtherapie erfolgen (siehe Kapitel 4.1).</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	
5.2	Patient*innen mit einem Rezidiv soll , sofern eine passende klinische Studie verfügbar ist, die Therapie im Rahmen einer klinischen Studie angeboten werden.	
	Konsensbasierte Empfehlung	
5.3	Bei der Wahl der Rezidivtherapie sollen patientenindividuelle Faktoren (Fitness-Status, Gebrechlichkeit/Frailty, Begleiterkrankungen, Begleitmedikation, persönliche Präferenz bezüglich zeitlich limitierter vs. Dauertherapie) berücksichtigt werden (siehe Kapitel 3).	
	Konsensbasierte Empfehlung	
5.4	Als Rezidivtherapie sollen die zeitlich begrenzte, Venetoclax- basierte Behandlung oder die Dauertherapien mit einem BTK-Inhibitor (Acalabrutinib, Zanubrutinib, Ibrutinib) einer Chemoimmuntherapie vorgezogen werden.	
	GoR: A	Quellen: [45] ; [73] ; [74]
5.5	Bei Einsatz von Venetoclax soll dies als zeitlich limitierte Behandlung in Kombination mit einem anti-CD20-Antikörper, gemäß Zulassung mit Rituximab (erste 6 der 24 Behandlungsmonate) erfolgen.	
	GoR: A	Quellen: [45]
5.6	Bei Einsatz eines BTK-Inhibitors sollten ältere und kardial vorerkrankte Patient*innen aufgrund der günstigeren Toxizitätsprofile mit einem der Zweitgenerations-BTK- Inhibitor (Acalabrutinib und Zanubrutinib) behandelt werden.	
	GoR: B	Quellen: [73] ; [70] ; [74]
5.7	Bei der Wahl der Rezidivtherapie sollte der PI3K-Inhibitor Idelalisib v.a. aufgrund des Nebenwirkungsprofils nur nachrangig (sofern BTK-Inhibitoren und Venetoclax keine Option darstellen) eingesetzt werden.	
	Konsensbasierte Empfehlung	

5.2.3 Evidenz für bestimmte Therapiesequenzen

Nr.	Empfehlungen/Statements
5.8	Bei Auftreten eines frühen Rezidivs (<2 Jahre nach der vorausgegangenen Therapie) oder refraktärer Erkrankung, sollte ein Wechsel auf eine andere zielgerichtete Substanzklasse erfolgen (Venetoclax-haltige Therapie auf BTK-Inhibitor bzw. BTK-Inhibitor auf Venetoclax). Konsensbasierte Empfehlung
5.9	Bei Auftreten eines späten Rezidivs (>2 Jahre) nach einer zeitlich limitierten Vortherapie mit Venetoclax (in der Erstlinientherapie z.B. kombiniert mit Obinutuzumab oder Ibrutinib), kann erneut eine Venetoclax-basierte Therapie (gemäß Zulassung kombiniert mit dem CD20-Antikörper Rituximab) erfolgen. Konsensbasierte Empfehlung
5.10	Bei Auftreten eines Rezidivs nach Therapieabbruch eines BTK-Inhibitors aufgrund von Intoleranz/Nebenwirkungen kann der Wechsel auf einen alternativen BTK-inhibitor erfolgen. In Einzelfällen kann zuvor eine Testung auf BTK- und PLCG2-Resistenzmutationen erfolgen. Konsensbasierte Empfehlung

5.2.4 Stellenwert der Transplantation

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

5.2.5 Neue Substanzen

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

6 Stellenwert der zellulären Therapien bei CLL

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

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 [75], [76]. Eine prospektiv randomisierte Studie dokumentierte vergleichbares progressionsfreies und Gesamtüberleben zwischen FCR und einer sequenziellen Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation [77]. Die autologe Stammzelltransplantation ist nicht in der Lage, den prognostisch ungünstigen Effekt von del 17p und unmutiertem IGHV zu überwinden [75], [78]. 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

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

6.3 Stellenwert der Stammzelltransplantation bei CLL

6.3.1 Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation bei CLL

Nr.	Empfehlungen/Statements
6.1	<p>Bei geeigneten Patient*innen mit dokumentiertem Therapieversagen von mindestens einer Signalwegsinhibitorklasse (BTK-Inhibitoren / BCL2-Inhibitoren) und gleichzeitig vorhandenem genetischen Hochrisiko (<i>TP53</i>-Aberration und/oder komplexer Karyotyp) kann eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>
6.2	<p>Bei geeigneten Patient*innen mit dokumentiertem Therapieversagen von zwei verschiedenen Signalwegsinhibitorklassen (BTK-Inhibitoren und BCL2-Inhibitoren) sollte eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>

Nr.	Empfehlungen/Statements	
6.3	Bei geeigneten Patient*innen mit Richter-Transformation sollte eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden.	
	GoR: B	Quellen: [79]

Die Verfügbarkeit von Signalwegsinhibitoren, namentlich der Bruton's-Tyrosinkinase-Inhibitoren (BTK-Inhibitoren) und des BCL2-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 [\[80\]](#).

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 [\[81\]](#).

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 BCL2-Inhibitoren)
- Bei geeigneten Patient*innen mit Richter-Transformation, die klonal verwandt ist [\[82\]](#), [\[83\]](#), [\[79\]](#).

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 / BCL2-Inhibitoren) und gleichzeitig vorhandenem genetischem Hochrisiko (*TP53*-Aberration und/oder komplexem Karyotyp).

6.3.2 Krankheitsspezifische Kriterien: Determinanten des individuellen Krankheitsrisikos

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

6.3.3 Patientenspezifische Kriterien: Determinanten des individuellen Transplantationsrisikos

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

6.4 Zeitpunkt und Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

6.4.1 Konditionierungsintensität (Myeloablativ versus reduzierte Intensität)

Nr.	Empfehlungen/Statements	
6.4	Die Konditionierung bei Patient*innen mit responsiver CLL sollte Intensitäts-reduziert durchgeführt werden.	
	GoR: B	Quellen: [84]
6.5	Die Konditionierung bei Patient*innen mit refraktärer CLL kann mit myeloablativer Konditionierung erfolgen.	
	Konsensbasierte Empfehlung	

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 [\[85\]](#), [\[86\]](#). Eine Registeranalyse an 684 Patient*innen mit CLL, die zwischen 2000 und 2011 transplantiert wurden, konnte allerdings keinen Nachteil einer myeloablativen Konditionierung zeigen [\[87\]](#). Demgegenüber kam eine systematische Metaanalyse zu dem Schluss, dass aufgrund der niedrigeren NRM und den etwas besseren Gesamtüberlebensdaten eine RIC bevorzugt werden sollte [\[84\]](#).

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	
6.6	Kombinationen von Fludarabin mit Alkylanzien bzw. reduzierter Ganzkörperbestrahlung sollten bevorzugt werden.	
	Konsensbasierte Empfehlung	

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

Nr.	Empfehlungen/Statements
6.7	Ein*e HLA-identische*r Geschwisterspender*in sollte für eine allogene Stammzelltransplantation bei der CLL wann immer möglich bevorzugt werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

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 [88], [89]. 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

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

7.1

Definition

Richter-Transformation (RT) definiert die Entwicklung eines aggressiven Lymphoms bei vorangegangener oder gleichzeitiger Diagnose einer CLL oder eines SLLs [90]. Laut aktueller fünfter WHO Klassifikation ist der Begriff Richter-Transformation dem Begriff Richter-Syndrom vorzuziehen [61, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97]. 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% [98]. 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 [99, 100, 101, 102]. 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 [103]. Das Auftreten von sekundären aggressiven Lymphomen bei 14 CLL/SLL-Patient*innen wurde 1964 durch P. Lortholary beschrieben [104]. H. Stein et al. wiesen 1974 den B-Zell-Ursprung der RT nach [105, 91, 92, 106].

7.2

Diagnostik

7.2.1

Symptome und Begleitbefunde

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

7.2.2

Apparative Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements
7.1	<p>Bei Patient*innen mit Verdacht auf eine Transformation soll 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> <p>GoR: A Quellen: [107]; [108]</p>

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

7.2.3 Histologische Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements
7.3	<p>Eine Richter-Transformation soll histologisch gesichert werden. 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 (z.B. größere Nadelbiopsie) umfassen. Wenn ein Lymphknoten einer Exzisions- oder Inzisionsbiopsie nicht leicht zugänglich ist, soll eine Stanzbiopsie durchgeführt werden.</p>
	Konsensbasierte Empfehlung
7.4	<p>Die primäre Diagnose einer Richter-Transformation sollte durch eine*n Patholog*in mit besonderer Erfahrung auf dem Gebiet der Lymphom-Diagnostik gestellt bzw. bestätigt werden.</p>
	Konsensbasierte Empfehlung

7.2.4 Immunhistochemie

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

7.2.5 Molekulare Pathohistologie

Nr.	Empfehlungen/Statements
7.5	<p>Die Diagnostik soll 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.</p>
	Konsensbasierte Empfehlung

7.3 Differentialdiagnostik

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

7.4 Risikofaktoren

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

7.5 Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	
7.6	Abhängig von Alter, Komorbiditäten und Risikoprofil sollten Anthrazyklin-haltige Regime (z.B. R-CHOP) zum Einsatz kommen.	
	GoR: B	Quellen: [109] ; [110] ; [111] ; [112] ; [113]
7.7	Eine allogene Blutstammzelltransplantation sollte in der Richter-Transformation primär konsolidierend durchgeführt werden.	
	GoR: B	Quellen: [79]
7.8	Bei fehlender Eignung zu einer allogenen Blutstammzelltransplantation oder bei fehlendem Spender kann eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation durchgeführt werden.	
	GoR: 0	Quellen: [83]
7.9	Patient*innen mit einer Richter-Transformation sollen , wann immer möglich, im Rahmen einer passenden klinischen Studie behandelt werden.	
	Konsensbasierte Empfehlung	
7.10	Bei Nachweis eines de-novo DLBCL (ohne klonale Verwandtschaft zur CLL) sollte die Therapie analog der gültigen DLBCL-Leitlinien erfolgen.	
	Konsensbasierte Empfehlung	

Details zu diesem Unterkapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

8 Komplikationen der CLL (außer Infektionen)

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

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 [114], [115], [116]. 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

Nr.	Empfehlungen/Statements
8.1	<p>Bei einem symptomatischen Extranodalbefall (durch Funktionseinschränkung des betroffenen Organs, raumfordernde Wirkung oder Begleitsymptome) soll die Behandlung der zugrundeliegenden CLL erfolgen.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>

8.2 Autoimmunozytopenien

Nr.	Empfehlungen/Statements
8.2	<p>Bei einem isolierten Abfall einer Zellreihe (insbesondere einer Thrombozytopenie oder Anämie), insbesondere bei Patient*innen mit einem im übrigen indolenten Verlauf der zugrundeliegenden CLL, sollte die Diagnose einer Autoimmunozytopenie unter Berücksichtigung möglicher Differentialdiagnosen erfolgen.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>
8.3	<p>Die Differentialdiagnosen sollen 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.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>

8.2.1 AIHA/CAD

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

8.2.2 ITP

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

8.2.3 PRCA

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

8.2.4 Weitere Autoimmunkomplikationen

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

8.2.5 Therapie von AIHA, CAD und ITP

Nr.	Empfehlungen/Statements
8.4	Liegt eine Autoimmunozytopenie im Kontext einer behandlungsbedürftigen CLL vor, <i>sollte</i> die Behandlung der zugrundeliegenden CLL erfolgen (siehe Kapitel 4 ; Kapitel 5). Konsensbasierte Empfehlung
8.5	Bei Patient*innen mit symptomatischer CLL-assozierter wAIHA oder ITP, die keine Behandlungsindikation für die CLL aufweisen, <i>sollte</i> zunächst eine Therapie mit Dexamethason-Stoßtherapie (40mg/Tag für 4 Tage) oder Prednisolon (1- 2 mg/kg KG) durchgeführt werden. Konsensbasierte Empfehlung
8.6	Bei Patient*innen mit Steroid-refraktärer symptomatischer wAIHA/ITP, <i>sollte</i> vorzugsweise eine Therapie mit CLL-spezifischer Therapie oder polyvalenten Immunglobulinen und/oder mit wöchentlichen Rituximabgaben (375mg/m ²) erfolgen. <i>CAVE: Rituximab ist in dieser Indikation nicht im Leistungskatalog der GKV (Kostenübernahme nicht gesichert).</i> GoR: B Quellen: [117]

8.2.6 Therapie der PRCA

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

9

Infektionen und Infektionsprophylaxe

Infektionen sind eine häufige Komplikation bei Patient*innen mit CLL und sind mit hoher Morbidität und Mortalität assoziiert. Sowohl CLL-assozierte 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

9.1.1 Prophylaktische Gabe von Immunglobulinen

Nr.	Empfehlungen/Statements
9.1	Bei rezidivierenden Infektionen <i>kann</i> 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.
	GoR: 0 Quellen: [118]

9.2 Infektionen unter zielgerichteter Therapie (inkl. CD20)

Nr.	Empfehlungen/Statements
9.2	Bei Patient*innen mit CLL unter Idelalisib-Therapie und erstmaligem Nachweis oder Anstieg von Cytomegalievirus (CMV)-Virämie-Kopien im Blut <i>sollte</i> eine präemptive Therapie gegen CMV und eine Unterbrechung der Einnahme von Idelalisib erfolgen.
	Konsensbasierte Empfehlung

9.2.1 Interaktionspotential von Antiinfektiva und CLL-Therapeutika

Nr.	Empfehlungen/Statements
9.3	Falls eine CLL-spezifische Therapie mit den neuen Substanzen (BTK- und BCL2-Inhibitoren) bereits begonnen/ durchgeführt wird, <i>sollte</i> beim Einsatz von Antiinfektiva eine Prüfung des Interaktionspotentials und ggf. eine Dosisanpassung erfolgen.
	Konsensbasierte Empfehlung

9.3 COVID-19

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

9.4 Impfungen

Nr.	Empfehlungen/Statements	
9.4	Alle CLL Patient*innen sollten 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.	
	GoR: B	Quellen: [119]
9.5	Alle Patient*innen mit CLL sollten jährlich zwischen September und Dezember gegen Influenza geimpft werden.	
	GoR: B	Quellen: [120]
9.6	Patient*innen, die nie gegen Pneumokokken geimpft wurden, sollte 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.	
	GoR: B	Quellen: [121]
9.7	Patient*innen mit CLL sollten aufgrund ihrer Immunschwäche nach individueller Risiko-Nutzen-Abwägung entsprechend mit Varizella-Zoster-Impfung (Totimpfstoff) geimpft werden.	
	GoR: B	Quellen: [122] ; [123] ; [124]
9.8	Patient*innen mit CLL sollten aufgrund ihrer Immunschwäche gegen Hepatitis B geimpft werden. Sofern eine Immunisierung in der Vergangenheit erfolgt ist, sollte der Titer bestimmt werden und entsprechend aufgefrischt werden.	
	GoR: B	Quellen: [125]
9.9	Patient*innen mit CLL sollten eine Auffrischungsimpfung gegen Diphtherie und Tetanus erhalten, sofern eine letzte Impfung länger als 10 Jahre zurückliegt. Falls die einmalig für das Erwachsenenalter empfohlene Auffrischungsimpfung gegen Pertussis noch nicht erfolgt ist, sollte diese nachgeholt werden. Falls im Kindesalter keine Grundimmunisierung gegen Polio erfolgt ist, sollte diese nachgeholt werden.	
	Konsensbasierte Empfehlung	

Nr.	Empfehlungen/Statements
9.10	Bei Patient*innen mit CLL kann eine Impfung gegen Hepatitis A, Haemophilus Influenzae B und Meningokokken erwogen werden. Konsensbasierte Empfehlung
9.11	Bei Patient*innen mit CLL sollte eine Impfung gegen RSV erfolgen. <i>CAVE: Die Impfung ist bei Patient*innen < 50 Jahren kein Gegenstand des Leistungskatalogs der GKV (Kostenübernahme nicht gesichert).</i> Konsensbasierte Empfehlung

10 Nachsorge und supportive Maßnahmen

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

10.1 Nachsorge

10.1.1 Kontrolle nach einer tumorspezifischen Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements
10.1	<p>Nach Abschluss einer Therapie sollten Patient*innen 3- bis 6-monatlich nachuntersucht werden.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>

10.1.2 Diagnostik im Rahmen der Nachsorge

Nr.	Empfehlungen/Statements
10.2	<p>Die Nachsorgeuntersuchungen sollten Anamnese, körperliche Untersuchung (aller Lymphknotenstationen, sowie von Leber und Milz), Blutbilduntersuchungen mit Differentialblutbild sowie eine Serumchemieuntersuchung umfassen.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>
10.3	<p>Eine regelmäßige bildgebende Untersuchung mit CT/MRT sollte außer bei Vorliegen einer Richter-Transformation nicht erfolgen.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>
10.4	<p>Eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens zur Untersuchung von Leber, Milz und abdominalen Lymphknoten kann bei Bedarf eingesetzt werden.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>

10.2 Prävention, Inzidenz und Früherkennung von Sekundärneoplasien

Nr.	Empfehlungen/Statements
10.5	Aufgrund des erhöhten Risikos für Sekundärmalignome sollten allen CLL-Patient*innen die altersentsprechenden Vorsorgeuntersuchungen empfohlen werden. Konsensbasierte Empfehlung
10.6	Länger anhaltende unklare Myelosuppressionen sollten mittels Knochenmarkpunktion abgeklärt werden. Konsensbasierte Empfehlung

10.3 Körperliche Aktivität

Nr.	Empfehlungen/Statements
10.7	Patient*innen mit CLL sollten auf individuell angepasste bewegungstherapeutische Maßnahmen hingewiesen werden insbesondere um einer Fatigue entgegenzuwirken. GoR: B Quellen: [126]
10.8	Patient*innen sollten 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 Konsensbasierte Empfehlung

10.4 Komplementäre und alternativmedizinische Verfahren

10.4.1 Komplementäre und alternativmedizinische Verfahren

Nr.	Empfehlungen/Statements
10.9	Behandelnde Ärzt*innen sollen gezielt nach jeglicher Begleitmedikation (inkl. rezeptfreie Medikamente, Phytopharmaaka und Nahrungsergänzungsmittel) und nach dem Ernährungsverhalten fragen. Konsensbasierte Empfehlung
10.10	Von nicht konventionellen Behandlungsansätzen der CLL soll wegen fehlender Evidenz für einen Nutzen abgeraten werden. Konsensbasierte Empfehlung

10.4.2 Ernährung

Nr.	Empfehlungen/Statements
10.11	Patient*innen mit CLL sollte 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. Konsensbasierte Empfehlung
10.12	Von speziellen „Krebsdiäten“ soll abgeraten werden. Konsensbasierte Empfehlung

10.5 Psychoonkologische Versorgung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

10.6 Medizinische Rehabilitation und sozialmedizinische Leistungsbeurteilung

Nr.	Empfehlungen/Statements
10.13	Patient*innen mit CLL mit einer Teilhabestörung <i>soll</i> im Verlauf oder nach Abschluss der Therapie eine Rehabilitation angeboten werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

10.7 Palliativmedizinische Versorgung

Nr.	Empfehlungen/Statements
10.14	Alle Patient*innen mit einer fortgeschrittenen und symptomatischen CLL <i>sollen</i> Zugang zu Informationen über Palliativversorgung (z. B. durch Auslage von Flyern) haben.
	Konsensbasierte Empfehlung

11 Forschungsfragen

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:

- Infektionsprävention
- Therapiesequenz
- Ursachenforschung
- Rolle von CAR-T und Stammzelltransplantation
- Erhebung von Fertilitätsdaten bei Patient*innen mit Kinderwunsch
(Registerdaten)- nach zielgerichteter Substanzen, Patient*innen im frühen Stadium

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

12 Qualitätsindikatoren

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

Tabelle 7: Qualitätsindikatoren

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

QI 1: Untersuchungsverfahren für die Initialdiagnostik der CLL (gestrichen 2024)

Zähler Nenner		Rationale für Streichung: Missverhältnis von Erhebungsaufwand und Nutzen/Verbesserungspotential.
------------------------------------	--	---

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

Zähler Pat. des Nenners mit: \- Bestimmung des TP53-Deletions- und Mutationsstatus (FISH hinsichtlich del17p und TP53-Mutationsanalyse ≤ 12 Wochen vor Therapiebeginn) und \- Erhebung des IGHV-Mutationsstatus Nenner Alle Pat. mit Diagnose einer CLL und erster systemischer Therapie	3.12 Folgende Untersuchungsverfahren sollen vor Einleitung einer neuen Therapielinie zur Anwendung kommen: <ul style="list-style-type: none">• Bestimmung des TP53-Deletions- und Mutationsstatus (FISH hinsichtlich del(17)(p13) und TP53-Mutationsanalyse)• Erhebung des IGHV-Mutationsstatus (sofern noch nicht bekannt)	Empfehlungsgrad: A Level of Evidence/GRADE-Bewertung: ⊕⊕⊖ (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 **Qualitätsziel:** 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 3: Keine alleinige Chemotherapie als Erstlinientherapie bei CLL (gestrichen 2024)

Zähler Nenner		Rationale für Streichung: Wegfall der zugrunde liegenden starken Empfehlung.
------------------------------------	--	---

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

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

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

QI 5: BCL2- oder BTK-Inhibitor-basierten Therapie als Erstlinientherapie (neu 2024)

Zähler Pat. des Nenners mit einer BCL2- oder BTK-Inhibitor-basierten Therapie	4.3 Patient*innen mit CLL sollen in der Erstlinienbehandlung mit einer BCL2- oder BTK-Inhibitor-basierten Therapie behandelt werden.	Empfehlungsgrad: A Level of Evidence/GRADE-Bewertung: ⊕⊕⊖ overall survival ⊕⊕⊕ Progression-free survival) ⊕⊕⊖ QoL ⊕⊕⊕ safety **Qualitätsziel:** möglichst häufig BCL2- oder BTK-Inhibitor-basierte Therapie in der Erstlinie
---	---	---

13 Anhang

13.1.1 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 8: 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
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) - (bis Mai 2024) 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

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und bildgebende Verfahren (DGE-BV)	Prof. Dr. Christoph Frank Dietrich
Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (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
Deutsche Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Therapie (DGKliPha)	Prof. Dr. Hans-Peter Lipp
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS)	Walter Lehmacner Prof. Dr. Martin Hellmich - Stellvertretung - Prof. Dr.
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

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
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- & 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:

- Deutsche Krebsregister e.V. (vorher 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

13.1.2 Weitere Beteiligte (ohne Stimmrecht)

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

- Dr. Moritz Fürstenau
- Dr. Christof 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

13.1.3 Arbeitsgruppen

Zur Bearbeitung der einzelnen Kapitel der S3-Leitlinie wurden beim Steuergruppenmeeting und Kick-off Meeting Arbeitsgruppen gebildet. Die Arbeitsgruppen samt Arbeitsgruppenleitung, die für die Ausarbeitung der jeweiligen Kapitel verantwortlich sind, befinden sich in der untenstehenden Tabelle:

Tabelle 9: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder

Kapitel/ Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
Diagnose, Stadien, Prognosefaktoren (Kapitel 3)	Hauptautoren: Dr. Eugen Tausch, Prof. Dr. Sebastian Böttcher AG-Leitung: Prof. Dr. Karl-Anton Kreuzer, Prof. Dr. Stephan Stilgenbauer Reviewende Autorin: Dr. Claudia Haferlach
Zeitpunkt und Wahl der Erstlinientherapie (Kapitel 4)	Hauptautor*innen: Dr. Moritz Fürstenau, Dr. Christof Schneider AG-Leitung: Prof. Dr. Barbara Eichhorst, Prof. Dr. Michael Hallek Reviewende Autor*innen: Dr. Ulrike Holtkamp, Dr. Paula Cramer, PD. Dr. Valentin Goede, Prof. Dr. Georg Maschmeyer, Dr. Anja Niederste-Hollenberg
Krankheitsrezidiv und refraktäre Erkrankung (Kapitel 5)	Hauptautor*innen: Dr. Florian Simon, Dr. Paula Cramer, Dr. Lukas Frenzel AG-Leitung: Dr. Paula Cramer, Prof. Dr. Clemens Wendtner Reviewende Autor*innen: Dr. Ulrike Holtkamp, PD Dr. Valentin Goede, Dr. Anja Niederste-Hollenberg, Dr. Christina Gerlach, Dr. Petra Langerbeins, Prof. Dr. Johannes Schetelig, Prof. Dr. Stephan Stilgenbauer

Kapitel/ Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
Stellenwert der zellulären Therapien bei CLL (Kapitel 6)	Hauptautorin: Dr. Nadine Kutsch AG-Leitung: Prof. Dr. Peter Dreger, Prof. Dr. Johannes Schetelig Reviewender Autor: Prof. Dr. Clemens Wendtner
Richter-Transformation (Kapitel 7)	Hauptautor*innen: Dr. Othman Al-Sawaf, Dr. Manuela Hoechstetter AG-Leitung: Prof. Dr. Barbara Eichhorst, Prof. Dr. Andreas Rosenwald Reviewende Autor*innen: Dr. Petra Langerbeins, Dr. Anja Niederste-Hollenberg, Prof. Dr. Stephan Stilgenbauer
Komplikationen der CLL (außer Infektionen) (Kapitel 8)	Hauptautor*innen: Dr. Florian Simon, Dr. Paula Cramer AG-Leitung: Dr. Paula Cramer, Prof. Dr. Wolfgang Knauf Reviewende Autor*innen: Dr. Ursula Vehling-Kaiser, Prof. Dr. Steffen Simon, Dr. Christina Gerlach, Dr. Tobias Gaska
Infektionen und Infektionsprophylaxe (inkl. COVID-19) (Kapitel 9)	Hauptautor*innen: Dr. Sibylle Mellinghoff, Dr. Manuela Hoechstetter AG- Leitung: Dr. Petra Langerbeins, Prof. Dr. Clemens Wendtner Reviewende Autor*innen: Prof. Dr. Oliver Cornely, Prof. Dr. Georg Maschmeyer, Prof. Dr. Christina Rieger
Nachsorge und supportive Maßnahmen (Kapitel 10)	Hauptautor*innen: Dr. Moritz Fürstenau, Dr. Birgit Leibbrand, Prof. Dr. Steffen Simon, Dr. Christina Gerlach AG-Leitung: Dr. Kirsten Fischer, Dr. Michael Eckart Reviewende Autor*innen: Dr. Ulrike Holtkamp, Dr. Nadine Kutsch, Dr. Anna-Maria Fink, PD Dr. Jens Ulrich Rüffer, Prof. Dr. Freerk Baumann

13.1.4 Patientenbeteiligung

Frau Dr. Holtkamp ist als Vertreterin der Selbsthilfeorganisation Deutsche Leukämie- & 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.

13.2 Grundlagen der Methodik

13.2.1 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 [127].

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.

13.2.2 Bewertung des Vertrauens in die Evidenz gemäß GRADE

Die Bewertung der den Empfehlungen zugrundeliegenden Evidenz erfolgte gemäß dem GRADE-Schema [127], 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 Leitlinie 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 [128]:

- Ein nicht-randomisiertes Studiendesign [129]
- Ein potentiell hohes Verzerrungsrisiko des zugrundeliegenden Evidenzkörpers [129]
- Heterogenität oder Inkonsistenz eines Ergebnisparameters in den betrachteten Einzelstudien [130]
- Ein unpräzise geschätzter Effekt mit einem breiten Konfidenzintervall [131]
- Ein Ergebniswert der indirekt auf die Zielpopulation oder den untersuchten Ergebnisparameter zu übertragen ist [132]
- Ein Hinweis auf Publikationsbias [133]

Folgende Charakteristika führen zur Aufwertung der Qualität eines zugrundeliegenden Evidenzkörpers [134]:

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

Tabelle 10: Evidenzgraduierung nach GRADE (www.gradepro.org)

Evidenzgrad	Beschreibung
⊕⊕⊕⊕	Hohe Qualität der Evidenz nach GRADE = Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.
⊕⊕⊕⊖	Moderate Qualität nach GRADE = 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.
⊕⊕⊖⊖	Geringe Qualität nach GRADE = Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.
⊕⊖⊖⊖	Sehr geringe Qualität nach GRADE = Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.

13.2.3 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 (siehe [AWMF-Regelwerk](#)), 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 11: Empfehlungsgrade

Empfehlungsgrad	Beschreibung
0	offene Empfehlung (Option) bzgl. einer Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = kann
A	Starke Empfehlung für oder gegen ein Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = soll/soll nicht
B	Empfehlung für oder gegen eine Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = sollte/sollte nicht

13.2.4 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.

13.2.5

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.

14 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis.....	12
Tabelle 2: Klinische Stadieneinteilung der CLL nach Binet (1981)	28
Tabelle 3: Internationaler CLL-Prognoseindex (Variablen).....	29
Tabelle 4: Internationaler CLL-Prognoseindex (Risikogruppen)	29
Tabelle 5: Allgemeinzustandsabschätzung der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)	34
Tabelle 6: Untersuchungsmethoden und -indikationen zur Initial- und Verlaufsdiagnostik einer CLL...	40
Tabelle 7: Qualitätsindikatoren	67
Tabelle 8: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	69
Tabelle 9: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder.....	72
Tabelle 10: Evidenzgraduierung nach GRADE (www.gradepro.org)	76
Tabelle 11: Empfehlungsgrade.....	77

15 Literaturverzeichnis

1. Robak T, Pula A, Braun M, Robak E. Extramedullary and extranodal manifestations in chronic lymphocytic leukemia - an update. Ann Hematol. 2024;103(9):3369-3383. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39052034/>
2. National Cancer Institute (NIH), Cancer Stat Facts: Leukemia — Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL), 2022, URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>
3. Deutsche CLL Studiengruppe (DCLLSG), Was ist chronische lymphatische Leukämie (CLL)?, URL: https://dcllsq.de/cll_info/index.php
4. Robak T, Pula A, Braun M, Robak E. Extramedullary and extranodal manifestations in chronic lymphocytic leukemia \u2013 an update. 2024;103:1. URL: https://www.researchgate.net/publication/382558945_Extramedullary_and_extranodal_manifestations_in_chronic_lymphocytic_leukemia_-_an_update
5. 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/>
6. 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>
7. Oscier D, Else M, Matutes E, Morilla R, Strefford 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/>
8. 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/>
9. 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/>
10. 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>
11. 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/>
12. Shanafelt TD, Ghia P, Lanasa MC, Landgren O, Rawstron AC. Monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL): biology, natural history and clinical management. Leukemia. 2010;24(3):512-20. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20090778>
13. 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/>

14. 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/>
15. 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(5):647-53. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19286886>
16. 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/>
17. 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/>
18. International CLL-IPI. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):779-90. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27185642>
19. 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>
20. Parikh SA, Shanafelt TD. Prognostic factors and risk stratification in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol*. 2016;43(2):233-40. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27040701>
21. Hoechstetter M, Busch R, Eichhorst B, Bfchler A, Winkler D, Bahlo J, et al. Prognostic model for newly diagnosed CLL patients in Binet stage A: results of the multicenter, prospective CLL trial of the German CLL study group. *Leukemia*. 2020;34(4):1038-1051. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32042081/>
22. 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/>
23. 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/>
24. 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/>
25. 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/>
26. 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/>
27. 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/>
28. 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/>
29. 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/>
30. 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/>
31. 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>
32. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1244564>
33. 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>
34. 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(26):3209-16. URL:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22869884>
35. 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(8):1350-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24859876>
36. 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/>
37. Böttcher 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>
38. Greil R, Obrtledkove1 P, Smolej L, Koze1k 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 Maintenance randomised trial. *Lancet Haematol.* 2016;3(7):e317-29. URL:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27374465/>
39. 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>
40. Santacruz R, Villamor N, Aymerich M, Martednez-Trillo A, Lf3pez 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/>
41. 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/>
42. 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/>
43. 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/>
44. 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/>
45. Seymour J, Kipps T, Eichhorst B, D'Rozario 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/>
46. 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/>
47. 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/>
48. 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>
49. Herling C, Cymbalista F, Grodf-Ophoff-Mfcller 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/>
50. 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/>
51. 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/>
52. Hengeveld P, van der Klift M, Kolijn P, Davi F, Kavelaars F, de Jonge E, et al. Detecting measurable residual disease beyond 10⁻⁴ 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/>
53. Endpoint Surrogacy in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Pooled Analysis of the German CLL Study Group. 2023;142(Supplement 1):1901. URL: <https://doi.org/10.1182/blood-2023-178597>
54. 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/>
55. 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/>
56. 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/>
57. 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/>
58. Hillmen P, Rawstron A, Brock K, Mufloz-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/>
59. 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/>
60. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health, in Cancer Care for the Whole Patient: Meeting Psychosocial Health Needs. 2008; URL: <https://doi.org/10.17226/11993>
61. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DKG) & AWMF (Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich medizinischer Fachgesellschaften). S3-Leitlinie, Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen, AWMF-Registernummer: 032/051OL (Stand: Januar 2014). 2014; URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie/>
62. Kusch, M., Labouvie, H., Hein-Nau, B., Schwarzkamp, U., Wolf, J., Hallek, M. Integrierte Psychoonkologie am Centrum für Integrierte Onkologie. Koeln Bonn. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2014. 139(46): p. 2357-60; URL: https://www.researchgate.net/publication/356064316_Integrierte_sektorenübergreifende_Psychoonkologie

63. Kusch M. Klinische Psychoonkologie. Springer, Heidelberg. 2013; URL: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-642-31748-4>
64. 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/>
65. 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/>
66. 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/>
67. 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-naive 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/>
68. Eichhorst B, Niemann C, Kater A, Ffcrstenu 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/>
69. 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; URL: <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200006>
70. 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/>
71. 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(2):208-15. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26486789>
72. 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>
73. 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/>
74. 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/>
75. 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(23):6109-19. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21406717>
76. 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(4):542-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21725374>
77. 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(4):485-91. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24442244>
78. 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(21):4851-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22490331>
79. 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/>
80. 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/>
81. 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/>
82. Tsimerman 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(15):2343-51. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16710033>
83. 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(18):2211-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22547610>
84. 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/>
85. 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(6):1029-33. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15830011>
86. 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(24):5788-94. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16043827>

87. 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/>
88. 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/>
89. 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/>
90. 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>
91. Tsimberidou AM, Keating MJ. Richter syndrome: biology, incidence, and therapeutic strategies. *Cancer.* 2005;103(2):216-28. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15578683>
92. Tsimberidou AM, Keating MJ. Richter's transformation in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol.* 2006;33(2):250-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16616072>
93. Yee KW, O'Brien SM, Giles FJ. Richter's syndrome: biology and therapy. *Cancer J.* 2005;11(3):161-74. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16053658>
94. Vitale C, Ferrajoli A. Richter Syndrome in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2016;11(1):43-51. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26830086>
95. 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(7):1949-58. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25356923>
96. 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>
97. Rossi D. Richter's syndrome: Novel and promising therapeutic alternatives. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2016;29(1):30-39. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27742070>
98. 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 (GCLLSG) front line treatment trials. *Leukemia.* 2021;35(1):169-176. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32203141/>
99. 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>
100. 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>

101. 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(10):1605-14. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17895764>
102. 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(5):1757-61. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9473243>
103. Richter MN. Generalized Reticular Cell Sarcoma of Lymph Nodes Associated with Lymphatic Leukemia. *Am J Pathol.* 1928;4(4):285-292 7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19969796>
104. 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>
105. Stein H, Kaiserling E, Lennert K. Evidence for B-cell origin of reticulum cell sarcoma. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol.* 1974;364(1):51-67. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4374798>
106. 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(6):774-82. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23841899>
107. 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(18):2783-90. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24615780>
108. 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/>
109. 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(12):E239-43. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25196783>
110. 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(7):1711-20. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655528>
111. 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(2):196-203. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182662>
112. 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(5):568-74. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23810245>
113. 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(3):329-37. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11699397>
114. Hamblin T. Autoimmune complications of chronic lymphocytic leukemia. Semin Oncol. 2006;33(2):230-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16616070/>
115. 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/>
116. Demir C, Ekinci d6. 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/>
117. 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(8):598-602. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16823816>
118. 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/>
119. 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/>
120. 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/>
121. Svensson T, Ke4ttstrf6m 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/>
122. 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/>
123. 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/>
124. Dagnan 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/>
125. 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/>
126. 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/>
127. 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/>
128. Balshem H, Helfand M, Schifnemann 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/>
129. 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/>
130. 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/>
131. 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/>
132. 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/>
133. 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/>
134. 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/>