

S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL)

Langversion 1.0 - März 2018
AWMF-Registernummer: 018-032OL

Leitlinie (Langversion)

Inhaltsverzeichnis

1.	Informationen zu dieser Leitlinie	9
1.1.	Herausgeber	9
1.2.	Federführende Fachgesellschaft	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	11
1.9.1.	Koordination und Redaktion	11
1.9.2.	Beteiligte Fachgesellschaften und Autoren	11
1.9.3.	Methodische Begleitung	14
1.9.4.	Patientenbeteiligung	14
1.10.	Verwendete Abkürzungen	14
2.	Einführung	17
2.1.	Geltungsbereich und Zweck	17
2.1.1.	Zielsetzung und Fragestellung	17
2.1.2.	Adressaten	18
2.1.3.	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	18
2.2.	Grundlagen der Methodik	18
2.2.1.	Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2009)	18
2.2.2.	Evidenzbewertung nach GRADE	21
2.2.3.	Schema der Empfehlungsgraduierung	22
2.2.4.	Statements	23
2.2.5.	Expertenkonsens (EK)	23
2.2.6.	Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte	23

3.	Initial- und Verlaufsdiagnostik, Stadieneinteilung und Prognosefaktoren.....	25
3.1.	Initialdiagnostik und Diagnosesicherung der CLL	25
3.1.1.	Indikationsstellung.....	26
3.1.2.	Klinische Parameter.....	26
3.1.2.1.	Anamnese und körperliche Untersuchung	26
3.1.2.2.	Bewertung des Allgemeinzustandes und der körperlichen Aktivität.....	27
3.1.3.	Labordiagnostik (peripheres Blut).....	27
3.1.3.1.	Blutbilduntersuchung	27
3.1.3.2.	Immunphänotypisierung	28
3.1.3.3.	Klinische Chemie, Immunerologie.....	29
3.1.3.4.	Zytogenetik	29
3.1.3.4.1.	Karyotypisierung/Chromosomenbandenanalyse.....	29
3.1.3.4.2.	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung.....	30
3.1.3.5.	Molekulargenetik	30
3.1.3.5.1.	Gezielte Mutationsanalysen und Klonalitätsnachweis	30
3.1.3.5.2.	Genomik	31
3.1.3.5.3.	Keimbahndiagnostik bei familiär gehäufte CLL	31
3.1.4.	Histologie und Zytologie	31
3.1.5.	Bildgebung.....	31
3.1.5.1.	Sonographie.....	32
3.1.5.2.	Konventionelle Radiographie und Schnittbildgebung.....	32
3.1.5.3.	Positronenemissionstomographie (PET).....	32
3.2.	Stadieneinteilung der CLL.....	32
3.2.1.	Indikationsstellung.....	33
3.2.1.1.	Klinische Stadieneinteilung nach Binet	33
3.2.1.2.	Klinische Stadieneinteilung nach Rai	34
3.2.2.	CLL Prognoseindex.....	34
3.3.	Verlaufsdiagnostik bei nicht-behandlungsbedürftiger CLL	35
3.3.1.	Indikationsstellung.....	36
3.3.2.	Klinische Parameter.....	37
3.3.2.1.	Anamnese und körperliche Untersuchung	37
3.3.2.2.	Stadieneinteilung	37
3.3.3.	Labordiagnostik (peripheres Blut).....	37
3.3.3.1.	Blutbilduntersuchung, klinische Chemie, Immunerologie.....	37
3.3.4.	Bildgebung.....	38

3.4.	Diagnostik bei klinischer Progression oder Rezidiv mit Therapieindikation	38
3.4.1.	Indikationsstellung	39
3.4.2.	Klinische Parameter	40
3.4.2.1.	Anamnese und körperliche Untersuchung	40
3.4.2.2.	Stadieneinteilung	40
3.4.3.	Labordiagnostik (peripheres Blut)	40
3.4.3.1.	Blutbilduntersuchung	40
3.4.3.2.	Immunphänotypisierung	40
3.4.3.3.	Klinische Chemie, Immun- und Virusserologie	41
3.4.3.4.	Zytogenetik	42
3.4.3.4.1.	Karyotypisierung/Chromosomenbandenanalyse	42
3.4.3.4.2.	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)	42
3.4.3.5.	Molekulargenetik	42
3.4.3.6.	MRD-Diagnostik	43
3.4.4.	Histopathologie und Zytologie	44
3.4.5.	Bildgebung	44
3.4.5.1.	Sonographie	44
3.4.5.2.	Konventionelle Radiographie und Schnittbildgebung	44
3.4.5.3.	Positronenemissionstomographie (PET)	44
3.4.6.	Organfunktionsdiagnostik	44
3.4.7.	Komorbidität	45
3.5.	Verlaufsdagnostik nach Behandlungsbeginn	45
3.5.1.	Indikationsstellung	47
3.5.2.	Labordiagnostik	47
3.5.2.1.	Blutbilduntersuchung	47
3.5.2.2.	Klinische Chemie, Immun- und Virusserologie	48
3.5.2.3.	MRD-Diagnostik	48
3.5.2.3.1.	Immunphänotypisierung	48
3.5.2.3.2.	Molekulargenetik	49
3.5.2.4.	Zytogenetik	49
3.5.3.	Histologie und Zytologie	49
3.5.4.	Bildgebung	49
3.6.	Psychoonkologische Diagnostik	50
3.6.1.	Grundlagen der Psychoonkologischen Diagnostik	50
3.6.2.	Psychoonkologisches Screening	50
3.6.3.	Psychoonkologisches Assessment	51
3.6.3.1.	Krankheitsbedingte und -unabhängige Belastungsfaktoren	52

3.6.3.2.	Diagnostik und Klassifikation psychischer Belastungen und Störungen	52
3.6.4.	Indikation zur psychoonkologischen Versorgung	53
3.7.	Tabellarische Übersicht zu Untersuchungsmethoden und -indikationen zur Initial- und Verlaufsdiagnostik	54
4.	Zeitpunkt und Wahl der Erstlinientherapie	55
4.1.	Wahl der Erstlinientherapie und Zahl der Zyklen	55
4.1.1.	Indikationsstellung zur Therapie	55
4.1.2.	Dosisintensität und Intervallkonformität	56
4.1.3.	Stellenwert der Monochemotherapie	58
4.1.4.	Stellenwert der Chemoimmuntherapie.....	59
4.2.	Therapie der CLL mit del(17p)/TP 53 Mutation	60
4.3.	Therapie jüngerer/fitter versus älterer/unfitter & komorbider Patienten	62
4.3.1.	Therapie fitter versus unfitter Patienten	62
4.3.2.	Alter	65
4.3.3.	Kritische Diskussion des ECOG.....	65
4.4.	Therapie asymptomatischer Patienten versus symptomatischer Patienten	66
4.4.1.	Spezielle Indikation für asymptomatische Hochrisikopatienten	66
4.4.2.	Symptome	66
4.4.2.1.	Knochenmarkinsuffizienz.....	66
4.4.2.2.	Hepatosplenomegalie.....	67
4.4.2.3.	B-Symptome	67
4.4.2.4.	Lymphadenopathie.....	68
4.4.3.	Asymptomatische Binet A- und Binet B-Patienten	68
4.5.	Stellenwert der Erhaltungstherapie	68
4.5.1.	Stellenwert der Erhaltungstherapie mit Rituximab	68
4.5.2.	Alemtuzumab.....	70
4.5.3.	Lenalidomid	70
4.6.	Stellenwert MRD-getriggelter Therapie	70
5.	Neue Substanzen	72
5.1.	Allgemeine Kommentare	72

5.2.	Neue Substanzen in der Erstlinientherapie.....	72
5.3.	Neue Substanzen in der Rezidivtherapie.....	74
6.	Krankheitsrezidiv und refraktäre Erkrankung	79
6.1.	Definition und Diagnostik	79
6.1.1.	Definition Rezidiv und refraktäre Erkrankung	79
6.2.	Rezidivtherapie	81
6.2.1.	Indikation zum Beginn der Rezidivtherapie	81
6.2.2.	Wahl der Rezidivtherapie	82
6.2.3.	Therapie bei älteren/komorbiden Patienten	89
6.2.4.	Stellenwert der Transplantation.....	90
6.2.5.	Stellenwert der Erhaltungstherapie im Rezidiv.....	90
7.	Besondere Diagnostik bei älteren Patienten mit oder ohne Komorbidität.....	93
7.1.	Geriatrisches Assessment.....	93
7.1.1.	Evidenzlage zur Validität geriatrischer Bewertungsinstrumente.....	94
7.2.	Apparative Untersuchungen	96
7.2.1.	Evidenzlage zu technisch-apparativer Diagnostik bei älteren Patienten.....	96
8.	Stellenwert der Stammzelltransplantation bei CLL.....	98
8.1.	Stellenwert der autologen Transplantation	98
8.2.	Grundlegendes zur allogenen Transplantation	98
8.2.1.	Existiert ein GvL-Effekt bei der CLL?.....	98
8.2.2.	Existiert ein kuratives Potenzial?	99
8.2.3.	Risiken	99
8.3.	Stellenwert der Stammzelltransplantation bei CLL	100
8.3.1.	Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation bei CLL.....	100
8.3.2.	Krankheits-spezifische Kriterien: Determinanten des individuellen Krankheitsrisikos ...	101
8.3.3.	Patienten-spezifische Kriterien: Determinanten des individuellen Transplantationsrisikos	101
8.4.	Zeitpunkt der Stammzelltransplantation.....	101

8.5.	Durchführung der Stammzelltransplantation	102
8.5.1.	Konditionierungsintensität (Myeloblativ versus reduzierte Intensität)	102
8.5.2.	Konditionierung	102
8.5.3.	Spenderart: HLA-identer Geschwisterspender versus gut passender Fremdspender	103
9.	Stellenwert der Richter-Transformation	104
9.1.	Definition	104
9.2.	Diagnostik	104
9.2.1.	Symptome und Laborbefunde.....	104
9.2.2.	Apparative Diagnostik	105
9.2.3.	Histologische Diagnostik.....	106
9.2.4.	Immunhistochemie.....	106
9.2.5.	Molekulare Pathologie	107
9.3.	Differentialdiagnose.....	107
9.4.	Risikofaktoren.....	108
9.5.	Therapie	109
10.	Therapie der Autoimmunzytopenie.....	112
10.1.	Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA)	112
10.1.1.	Risikofaktoren	112
10.1.2.	Differentialdiagnosen	112
10.1.3.	Diagnostik.....	113
10.2.	Autoimmunthrombozytopenie.....	114
10.2.1.	Risikofaktoren	114
10.2.2.	Differentialdiagnosen	114
10.2.3.	Diagnostik.....	115
10.3.	Autoimmunthrombozytopenie.....	118
10.3.1.	Therapie der Autoimmunhämolytischen Anämie und Autoimmunthrombozytopenie.....	118
10.3.2.	Therapie der Therapie-refraktären Autoimmunhämolytischen Anämie und Autoimmunthrombozytopenie.....	119
10.4.	Evans-Syndrom.....	121
10.5.	Pure red cell anemia (PRCA).....	121

10.5.1.	Risikofaktoren einer PRCA	121
10.5.2.	Diagnostik einer PRCA.....	122
10.5.3.	Therapie der PRCA	123
10.6.	Therapie einer Zytopenie unter aktiver CLL	124
11.	Supportivtherapie und palliative Maßnahmen.....	126
11.1.	Stellenwert von Immunglobulinen	126
11.2.	Infektionsprophylaxe unter CLL-spezifischer Therapie	127
11.3.	Sport.....	128
11.4.	Komplementäre und alternativmedizinische Verfahren und Ernährung	129
11.4.1.	Komplementäre und alternativmedizinische Verfahren.....	129
11.4.2.	Ernährung	131
11.5.	Einflussfaktoren auf die Lebensqualität	132
11.6.	Stellenwert von palliativen Maßnahmen	134
12.	Zeitplan und Umfang der Nachsorge.....	135
12.1.	Nachsorge.....	135
12.1.1.	Kontrolle nach einer tumorspezifischen Therapie.....	135
12.1.2.	Nachsorge bei kompletter Remission (CR)	136
12.1.3.	Nachsorge bei partieller Remission (PR) oder stable disease (SD)	137
12.1.4.	Diagnostik im Rahmen der Nachsorge.....	137
12.2.	Prävention, Inzidenz und Früherkennung von Sekundärneoplasien	139
12.3.	Impfstatus und Impfungen	140
13.	Qualitätsindikatoren.....	141
14.	Tabellenverzeichnis.....	144
15.	Literaturverzeichnis.....	145

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 Deutschen Krebshilfe (DKH).

1.2. Federführende Fachgesellschaft

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 zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), Langversion 1.0, 2018, AWMF Registernummer: 018-032OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/>
(abgerufen am: TT.MM.JJJJ)

1.6. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit 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 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 Benutzer 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 Warennamen 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 Fachexperten, Anwender und Patienten 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 Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des Gesundheitssystems

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

1.8. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

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

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

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

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

1.9. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.9.1. Koordination und Redaktion

Prof. Dr. med. Michael Hallek
PD Dr. med. Nicole Skoetz
Oliver Blank
Nicola Maria Köhler

Uniklinik Köln
Klinik I für Innere Medizin
Kerpener Str. 62
50937 Köln

1.9.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Autoren

In der folgenden Tabelle 1 sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen sowie deren Mandatsträger und Vertreter aufgeführt. Als federführende Organisation, die primär in die Versorgung von Patienten mit einer CLL involviert ist, benannte die DGHO vier Mandatsträger, alle übrigen Organisationen benannten einen Mandatsträger und einen Vertreter. Für die weiteren beteiligten Organisationen, die keinen Mandatsträger stellten, ist die Spalte Mandatsträger nicht ausgefüllt.

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)	Prof. Dr. med. P. La Rosée
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO)	Dr. med. J.-U. Ruffer, D. Lang
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)	Prof. Dr. med. K. Herfarth, Prof. Dr. med. H.T. Eich
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin (ASORS)	Prof. Dr. med. H. Link, Prof. Dr. med. K. Jordan
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	PD Dr. med. S. Fetscher
Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland (BNHO)	Prof. Dr. med. W. Knauf (zurückgetreten), Dr. med. H. Schulz
Bundesverband Deutscher Pathologen e.V.	Prof. Dr. med. F. Fend, Prof. Dr. med. A. Rosenwald
Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAGKBT)	Prof. Dr. med. P. Dreger
Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)	PD Dr. med. V. Goede, Prof. Dr. med. R. J. Schulz
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. med. M. Hallek, PD. Dr. med. B. Eichhorst, Prof. Dr. med. K.-A. Kreuzer, Prof. Dr. med. C. M. Wendtner
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)	Prof. Dr. med. C. Haferlach
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Prof. Dr. med. W. Knauf (zurückgetreten), Prof. Dr. med. S. Stilgenbauer
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Prof. Dr. med. K. Herrmann, Prof. A.K. Buck
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	PD Dr. med. T. Neuhaus (Mitarbeit bis 06/2014), Dr. I. Strohscheer
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	Prof. Dr. med. F. Fend, Prof. Dr. med. A. Rosenwald

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Prof. Dr. med. H.T. Eich, Prof. Dr. med. K. Herfarth
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)	Prof. Dr. med. C. Dietrich, Dr. H. P. Weskott
Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe (DLH)	Dr. med. U. Holtkamp, R. Göbel, R. Rambach
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	Prof. Dr. med. G. Antoch
Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)	Dr. med. S. Schneider, Dr. med. V. Haselmann
Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID)	Prof. Dr. med. A. Katalinic
Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren (DGE-BV)	Prof. Dr. med. C. Dietrich
Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)	K. Paradies
Beteiligte Fachexperten ohne Mandat (kein Stimmrecht bei der Konsentierung der Empfehlungen)	Dr. med. J. Bahlo, PD Dr. med. S. Böttcher, PD Dr. med. G. Chakurakal, Dr. med. P. Cramer, Dipl.-Psych. B. Hein-Nau, Dr. med. C. Herling, Dr. med. M. Herling, Dr. med. M. Horneber, Prof. Dr. med. K. Hübel, Prof. Dr. med. J. Hübner, PD Dr. med. M. Kusch, Dr. med. P. Langerbeins, Dr. med. C. Maurer, Dr. med. N. Pflug, U. Ritterbusch, Prof. Dr. med. J. Schetelig, Dr. med. J. von Tresckow

An der Erarbeitung dieser S3-Leitlinie waren zu einzelnen Aspekten mit sozialmedizinischer Relevanz Ärztinnen und Ärzte des Kompetenz Centrums Onkologie des GKV-Spitzenverbandes und der MDK-Gemeinschaft beratend beteiligt. Sie haben an den Abstimmungen zu den einzelnen Empfehlungen nicht teilgenommen und sind für den Inhalt dieser Leitlinie nicht verantwortlich.

Durch die eingebundenen Personen waren zudem die Deutsche CLL-Studiengruppe (DCLLSG) und das Kompetenznetz Maligne Lymphome (KML) an der Leitlinienerstellung beteiligt.

Außerdem wurde die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin angeschrieben. Diese hat auf die Anfrage jedoch nicht reagiert und keine Vertreter benannt.

Ebenfalls angeschrieben wurde das Deutsche Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM). Der mandatierte Vertreter ist im Laufe des Projekts in den Ruhestand getreten.

1.9.3. Methodische Begleitung

Durch Evidence Based Oncology:

- PD Dr. med. Nicole Skoetz
- Nicola Maria Köhler

Durch das Leitlinienprogramm Onkologie:

- Dr. med. Markus Follmann MPH MSc (OL-Office)
- Dipl. Soz.Wiss. Thomas Langer (OL-Office)
- Prof. Dr. med. Ina Kopp (AWMF-IMWi)

1.9.4. Patientenbeteiligung

Bei der Leitlinienerstellung waren drei Vertreter der Selbsthilfeorganisation Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe (DLH) aktiv beteiligt, um die Perspektive der Patienten zu berücksichtigen. Die Vertreter der DLH nahmen auch an den Konsensuskonferenzen teil. Der Mandatsträger der DLH nahm mit eigenem Stimmrecht daran teil.

1.10. Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
AG	Arbeitsgruppe
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ARO	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie
ASORS	Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BNHO	Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland
CLL	chronisch lymphatische Leukämie
CT	Computertomographie
DAGKBT	Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation
DCLLSG	Deutsche CLL Studiengruppe
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DGG	Deutsche Gesellschaft für Geriatrie

Abkürzung	Erläuterung
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)
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
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pathologie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DKH	Deutsche Krebshilfe
DLH	Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe
DLI	Donorlymphozyten-Infusionen
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EK	Expertenkonsens
e.V.	Eingetragener Verein
GA	Geriatrisches Assessment
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GfH	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik
GMDS	Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie
GVHD	Graft versus host disease
GVL	Graft-versus-Leukemia
KCO	Kompetenz Centrum Onkologie
KML	Kompetenznetz Maligne Lymphome
KOK	Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege
LA	Leitlinienadaptation
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenversicherung
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MRD	Minimal residual disease
OL-Methodik	Onkologische Leitlinien-Methodik
PFS	progression-free survival
PIOH	Praxis Internistischer Onkologie und Hämatologie
PRCA	Pure red cell anemia
PSO	Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie
RCT	Randomised Controlled Trial

Abkürzung	Erläuterung
SR	Systematische Recherche
TRM	treatment-related mortality
vs.	versus

2. Einführung

2.1. Geltungsbereich und Zweck

2.1.1. Zielsetzung und Fragestellung

Das primäre Ziel der S3-Leitlinie ist es, die Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) zu standardisieren und zu optimieren, um sowohl bei der Ersterkrankung als auch im Rezidiv ein individuell adaptiertes, qualitätsgesichertes Therapiekonzept zu gewährleisten.

Die CLL ist die häufigste Form einer bösartigen Neubildung des lymphatischen Systems in den westlichen Nationen. Sie ist für 25% aller Leukämien verantwortlich und tritt vor allem im höheren Lebensalter auf. Die Erkrankung ist durch ein wechselhaftes klinisches Erscheinungsbild und eine stark variierende Prognose gekennzeichnet. Einige Patienten haben über Jahre keine oder nur minimale Symptome, die keiner Behandlung bedürfen sowie eine normale Lebenserwartung. Andere Patienten hingegen weisen bereits bei Diagnosestellung oder kurz darauf Symptome auf und sterben trotz einer Chemotherapie innerhalb weniger Jahre. Für Patienten in prognostisch günstigen Stadien sollen Akut- und Langzeittoxizitäten wie Sekundär-neoplasien minimiert werden. Patienten in den ungünstigeren Stadien sollen frühzeitig durch verbesserte diagnostische Verfahren identifiziert und wirksameren Therapien zugeführt werden, um die Heilungsrate und das Gesamtüberleben zu verbessern.

Diverse Fragestellungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des CLL-Patienten werden kontrovers diskutiert und entsprechend unterschiedlich in der Patientenversorgung umgesetzt. Die S3-Leitlinie und die damit verbundene Evaluation der derzeit verfügbaren Evidenz sind essentiell für die langfristige und kontinuierliche Qualitätsoptimierung bei der Versorgung von Patienten mit einer CLL.

Folgende beispielhafte Fragestellungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Patienten mit CLL werden kontrovers diskutiert und unterschiedlich in der Patientenversorgung umgesetzt:

- Diagnostik und prognostische Marker für die Therapieentscheidung
- Wahl der Erstlinientherapie
- Wahl der Rezidivtherapie
- Wahl neuer Substanzen
- Therapie älterer Patienten
- Stellenwert der Stammzelltransplantation
- Therapie der Richter-Transformation
- Therapie der Autoimmunzytopenie
- Supportivtherapie
- Zeitplan und Umfang der Nachsorge

Mittels der Beantwortung der Fragen zu diesen Themen werden in der S3-Leitlinie richtungsweisende Standards etabliert. Auf diesem Weg soll die Qualität der Versorgung verbessert werden. Zudem kann die Berücksichtigung der Empfehlungen zu einer Effizienzsteigerung und damit zur Kostendämpfung im Gesundheitswesen beitragen.

2.1.2. Adressaten

Die Empfehlungen dieser S3-Leitlinie richten sich an:

- Ärzte der ambulanten und stationären Versorgung,
- Medizinische Fachgesellschaften,
- Patienten,
- Organisationen der Patientenberatung,
- Selbsthilfegruppen.

Weiterhin kann die Leitlinie von der (Fach)Öffentlichkeit und den folgenden Institutionen zur Information über die gute medizinische Praxis genutzt werden:

- Qualitätssicherungseinrichtungen,
- Kostenträger,
- Gesundheitspolitische Entscheidungsträger.

2.1.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Version dieser S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig. Die Gültigkeitsdauer dieser Version wird auf 3 Jahre geschätzt. Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen bzw. eine kontinuierliche Überprüfung der Aktualität durch die beteiligten Fachexperten und Organisationen. Die jeweils aktuellste Version der Leitlinie kann auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie unter: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/> heruntergeladen werden.

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

2.2.1. Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2009)

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das in

Tabelle 2 aufgeführte System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2009 verwendet. Dieses System sieht die Klassifikation der Studien für verschiedene klinische Fragestellungen (Nutzen von Therapie, prognostische Aussagekraft, diagnostische Wertigkeit) vor. Die Ergebnisse der Evidenzklassifikationen können den Evidenztabelle im Leitlinienreport entnommen werden. Die Evidenzklassifikationen bildeten bei einigen Fragestellungen die Grundlage für eine weitergehende Beurteilung der Evidenz mit GRADE (siehe das folgende Kapitel 2.2.2)

Tabelle 2: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009)

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity) of RCTs	SR (with homogeneity) inception cohort studies; CDR validated in different populations	SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR with 1b studies from different clinical centers	SR (with homogeneity) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR validated in a single population	Validating cohort study with good reference standards; or CDR tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of Level 2b and better studies	SR (with homogeneity) of Level >2 economic studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR or validated on split-sample only	Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after derivation, or validated only on split-sample or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	“Outcomes” Research; Ecological studies	“Outcomes” Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SR (with homogeneity) of case-control studies		SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study; or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations
4	Case-series (and poor quality cohort)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
	and case-control studies)				
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"

2.2.2. Evidenzbewertung nach GRADE

Ausgehend von der Evidenzklassifikation nach Oxford erfolgte eine Graduierung der Evidenzqualität mit dem GRADE-System.

Dazu wurden zunächst die Endpunkte für die einzelnen Fragestellungen im Rahmen einer Online-Umfrage priorisiert. In die Qualitätsbewertung der Evidenz gingen die als wichtig und patientenrelevant erachteten Endpunkte (sogenannte kritische Endpunkte) ein, für die jeweils (also endpunktspezifisch) die Qualität mittels des GRADE-Systems ermittelt wird. Dieses System sieht eine strukturierte und transparente Ab- und Aufwertung des Evidenzgrads in Abhängigkeit von maßgeblichen Faktoren für die Ergebnissicherheit eines Effektschätzers.

Zur Abwertung des Evidenzgrades führten folgende Studien- oder Qualitätscharakteristika:

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

Folgendes Charakteristikum führte zur Aufwertung der Qualität des zugrundeliegenden Evidenzkörpers

- Eine Dosis-Wirkungsbeziehung oder ein sehr ausgeprägter Effekt

Ab- und Aufwertungen der Evidenzgrade sind in den GRADE-Tabellen im Leitlinienreport dargestellt (dort mit +/- Symbolik). Das GRADE-System sieht ein vierstufiges Schema der Evidenzqualität vor (siehe Tabelle 3), dass in den Empfehlungskästen bei allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen jeweils endpunktbezogen angegeben wird.

Tabelle 3: Evidenzgraduierung nach GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org>)

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

2.2.3. Schema der Empfehlungsgraduierung

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Empfehlungen und Statements die Qualität der Evidenz nach GRADE sowie bei 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 Leitlinienautoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurden nominale Gruppenprozesse bzw. strukturierte Konsensuskonferenzen durchgeführt [1], die durch AWMF-zertifizierte Leitlinienberater moderiert wurden. Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensstärke) sind entsprechend den Kategorien in Tabelle 5 den Empfehlungen und Statements zugeordnet.

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Tabelle 5: Konsensusstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 – 75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten

Die Entscheidungskriterien für die Festlegung der Empfehlungsgrade werden im Leitlinienreport (siehe Kapitel 1.8) zu dieser Leitlinie erläutert.

2.2.4. Statements

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

2.2.5. Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als Expertenkonsens ausgewiesen. Für diese Empfehlungen wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt (die in den Hintergrundtexten ggf. angeführten Studien wurden von den beteiligten Fachexperten ausgewählt). Bei Empfehlungen, die auf einem Expertenkonsens basieren werden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, um die Empfehlungsstärke und die Qualität der Evidenz darzustellen. Die Stärke der Empfehlung ergibt sich hier allein aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 4.

2.2.6. Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Die Leitlinie wird finanziell ausschließlich im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert. Insbesondere die Projektkoordination, die Evidenzsuche und -aufbereitung, sowie anfallende Reisekosten sind über diese Finanzierung abgedeckt.

Potentielle Interessenkonflikte aller an der Leitlinie Beteiligten (Kordinator, Mandatsträger, Steuergruppenmitglieder, Autoren) wurden schriftlich abgefragt und dokumentiert und sind im Leitlinienreport (siehe Kapitel 1.8) tabellarisch dargestellt. Die Erklärung, inwiefern durch die jeweiligen Interessenkonflikte die erforderliche Neutralität für die Tätigkeit als Experte in Frage gestellt ist, erfolgte im Rahmen einer Selbsteinschätzung der Experten. Es wurden keine Experten aufgrund eines gravierenden Interessenkonflikts von der Erstellung dieser Leitlinie ausgeschlossen.

Die mögliche unangemessene Beeinflussung durch Interessenkonflikte wurde dadurch reduziert, dass die Recherche, Auswahl, Auswertung und Bewertung der Literatur

durch Methodikerinnen der Evidence Based Oncology erfolgte, die sämtlich keine Interessenkonflikte aufweisen. Die formale Konsensbildung mit externer, unabhängiger Moderation, die interdisziplinäre Erstellung der Leitlinie und die öffentliche Begutachtung der Leitlinie bilden weitere Aspekte zur Reduktion von Verzerrungen und unangemessener Einflussnahme.

Bei der Abstimmung der Empfehlungen bestand für die stimmberechtigten Mandatsträger die Möglichkeit der Enthaltung aufgrund eines Interessenkonflikts. Für maximale Transparenz wurde bei Empfehlungen, zu denen mindestens einer der Mandatsträger einen Sachverhalt offenlegte, der als Indiz für einen bedeutsamen Interessenkonflikt angesehen werden kann (z.B Mitglied eines Advisory Boards zu einem Medikament, das in der Empfehlung adressiert wird, Aktienbesitz, Inhaber eines Patentes oder Drittmitteleinwendung über 50.000 €) doppelte Abstimmungen durchgeführt: einmal mit allen Mandatsträgern, ein weiteres Mal enthielten sich die Mandatsträger, die einen Interessenkonflikt angegeben hatten. Letzteres war das im Vorfeld als verbindliche anzusehende Ergebnis. Bei keiner Abstimmung zeigten sich Differenzen zwischen den beiden Auswertungen.

3. Initial- und Verlaufsdiagnostik, Stadieneinteilung und Prognosefaktoren

Carmen Diana Herling, Paula Cramer, Natali Pflug, Gerald Antoch, Jasmin Bahlo, Sebastian Böttcher, Christoph F. Dietrich, Falko Fend, Rainer Göbel, Claudia Haferlach, Birgitt Hein-Nau, Michael Kusch, Ken Herrmann, Sven Schneider, Stephan Stilgenbauer, Andreas Rosenwald, Karl-Anton Kreuzer

3.1. Initialdiagnostik und Diagnosesicherung der CLL

3.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einer ätiologisch nicht anderweitig erklärbaren persistierenden Lymphozytose (>50% der Leukozyten oder >5 G/l) und/oder einer Lymphadenopathie und/oder Splenomegalie und/oder Autoimmunzytopenie soll eine CLL-Diagnostik durchgeführt werden.
	Starker Konsens

3.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Folgende Untersuchungsverfahren sollen bei der Initialdiagnostik der CLL zur Anwendung kommen: <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), • mikroskopisches Differentialblutbild, • Immunphänotypisierung des peripheren Blutes.
	Konsens

3.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Folgende Untersuchungen sollten bei der Initialdiagnostik einer CLL durchgeführt werden: <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Chemie, • direkter Antiglobulintest, • Abdomensonographie.
	Konsens

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

3.1.1. Indikationsstellung

Die Indikation zur Initialdiagnostik ergibt sich aus dem klinischen, labormedizinischen oder bildgebenden Verdacht auf eine CLL, ein malignes Lymphom oder eine andere hämatologische Neoplasie. Hierzu zählen typischerweise eine ätiologisch unklare Lymphadenopathie und/oder Splenomegalie, konstitutionelle Symptome, eine ätiologisch unklare Autoimmunzytopenie (z. B. Autoimmunhämolyse) sowie eine persistierende Lymphozytose.

3.1.2. Klinische Parameter

3.1.2.1. Anamnese und körperliche Untersuchung

Zur Initialdiagnostik einer CLL soll die Krankengeschichte erhoben werden und eine umfassende körperliche Untersuchung erfolgen. Bei der Patientenbefragung sind zurückliegende bösartige Erkrankungen und deren Therapie, an einer CLL oder anderen Malignomen erkrankte Familienangehörige sowie eine Exposition gegenüber radioaktiver Strahlung oder Chemikalien (z. B. Benzolverbindungen) zu erheben. Ferner sollte der Patient gezielt nach der Art und Häufigkeit von Infekten und dem Vorliegen konstitutioneller Symptome (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, körperliche Abgeschlagenheit bei Alltagsverrichtungen) [2] befragt werden.

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, submandibulär, supra-/infraklavikulär, oropharyngeal bzw. Waldeyerscher Rachenring), axillär und inguinal. Ferner sollen die Milz- und Lebergröße klinisch abgeschätzt und dokumentiert werden. Als gängiges und repräsentatives Maß gilt hier der tastbare Abstand zwischen kaudalem Organrand und Rippenbogen in der Medioklavikularlinie. Da die Qualität der Lymphknoten- und insbesondere der Milz- und Leberuntersuchung abhängig von Untersucher und individuellen Patientenfaktoren ist (z. B. erschwert bei adipösen Patienten), sollte die Ausdehnung darstellbarer Lymphknoten

und insbesondere von Leber/Milz zusätzlich sonographisch bestimmt werden (siehe 3.1.5.1).

3.1.2.2. **Bewertung des Allgemeinzustandes und der körperlichen Aktivität**

Der Allgemeinzustand und die körperlichen Aktivität des Patienten im Alltag können mit Hilfe des ECOG-Scores objektiviert werden (Tabelle 6)[3]. Die Evaluation der körperlichen Fitness des Patienten zur Abschätzung der tolerierbaren Therapieintensität sollte erst zum Zeitpunkt der Therapieeinleitung erfolgen (siehe Abschnitt 3.4).

Tabelle 6 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

3.1.3. **Labordiagnostik (peripheres Blut)**

3.1.3.1. **Blutbilduntersuchung**

Beim Verdacht auf eine CLL soll eine Blutbilduntersuchung durchgeführt werden, welche mindestens folgende Parameter umfasst: Leukozytenzahl, Hämoglobinkonzentration und Thrombozytenzahl. Ferner soll eine vollständige maschinelle Leukozytendifferenzierung mit einer absoluten und relativen Quantifizierung der Lymphozyten erfolgen. Die maschinelle Leukozytendifferenzierung kann jedoch aufgrund der Größenvariabilität bzw. der veränderten Granularität der CLL-Zellen im Vergleich zu normalen Lymphozyten nicht möglich oder ungenau sein. In jedem Fall soll eine mikroskopische Zelldifferenzierung anhand von Blutaussstrichen durchgeführt werden, bei der im Rahmen der Lymphozytencharakterisierung insbesondere der diagnostisch relevante Anteil von Prolymphozyten ermittelt wird [2]: Übersteigt dieser Anteil 55% der Lymphozyten, liegt eine B-Prolymphozytenleukämie (B-PLL) vor. Die Retikulozyten sollen maschinell oder mikroskopisch zur Bestimmung der Knochenmarksreserve und insbesondere bei Vorliegen einer Anämie bestimmt werden.

3.1.3.2. Immunphänotypisierung

Für die Diagnosestellung einer CLL ist der Nachweis einer klonalen B-Zell-Population mit charakteristischem Immunphänotyp obligat. Die Diagnose soll daher primär durch eine Immunphänotypisierung der Lymphozyten aus peripherem Blut gestellt werden [2]. Falls eine Diagnosesicherung aus dem peripheren Blut nicht möglich ist, kann bei weiterbestehendem Verdacht auf eine CLL eine zytologische und/oder histologische Untersuchung des Knochenmarks, eines vergrößerten Lymphknoten oder einer extranodalen Verdachtsläsion sowie die Erhebung zyto- und molekulargenetischer Merkmale erfolgen.

Folgende Antigene bzw. Oberflächenmerkmale sind mittels Immunphänotypisierung auf den Lymphozyten zu untersuchen: CD5, CD19, CD20, CD22, CD23, CD79b, FMC7 und sIgM. Weitere informative Antigene, insbesondere zum Klonalitätsnachweis und zur Abgrenzung gegen verwandte Entitäten sind: kappa, lambda, CD10, CD43, CD200 und ROR1. Eine typische CLL liegt bei folgendem Expressionsmuster vor: CD5+, CD19+, CD20-/dim, CD23+, CD79b-/dim, FMC7-/dim und sIgM-/dim. Hierbei bezeichnet „-/dim“ eine fehlende (<20% der untersuchten Zellen) oder schwache (niedrige Fluoreszenzintensität) Expression des betreffenden Antigens. In der Regel weisen CLL-Zellen eine Leichtkettenrestriktion sowie eine Expression von CD43, CD200 und ROR1 auf, wobei diese Antigene jedoch auch auf verwandten Lymphomen exprimiert werden können. Eine CD10-Expression findet sich in der Regel nicht auf CLL-Zellen [4-6].

In uneindeutigen Fällen sollte die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer CLL in Anlehnung an den Score nach E. Matutes (modifiziert nach E. J. Moreau) errechnet werden (Tabelle 2) [7, 8]. 92% der CLL-Fälle weisen einen Punktwert von 4-5 auf und nur 6% der CLL-Fälle weisen einen Punktwert von 3 auf. Bei einem Punktwert von 0-2 ist das Vorliegen einer CLL hochgradig unwahrscheinlich.

Tabelle 7 Immunphänotypischer Score der CLL nach Matutes bzw. Moreau

Antigenexpression	Punkte
CD5 positiv (+)	1
CD23 positiv (+)	1
CD22 oder CD79b schwach (dim)	1
sIgM schwach (dim)	1
FMC7 schwach (dim) oder negativ (-)	1

Durch die Ermittlung der absoluten Lymphozytenzahl in der Blutbilduntersuchung und des relativen Anteils monoklonaler B-Zellen per Immunphänotypisierung kann die absolute Zahl monoklonaler B-Zellen errechnet werden. Für die Diagnose einer CLL sind mindestens 5 G/l (entspricht 5.000/ μ l) monoklonale B-Zellen erforderlich. Wird dieser Wert nicht erreicht, sollten differentialdiagnostisch eine monoklonale B-Zell-Lymphozytose (MBL), ein kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (SLL) oder andere lymphoproliferative Erkrankungen in Betracht gezogen werden [9].

Die Marker CD38 und ZAP70 haben als prognostische Parameter Bedeutung erlangt [10, 11], für die Diagnosestellung der CLL sind sie jedoch nicht erforderlich.

3.1.3.3. **Klinische Chemie, Immunserologie**

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sollten orientierende Laboruntersuchungen veranlasst werden, um wesentliche Organfunktionsstörungen (z. B. eine eingeschränkte Nierenfunktion) und CLL-assoziierte Phänomene (z. B. Autoimmunhämolyse, Antikörpermangelsyndrom) aufzudecken und deren Entwicklung im Verlauf beurteilen zu können. Besonderen Stellenwert als Parameter der sogenannten „klinischen Chemie“ haben hierbei: Kreatinin, Gamma-Glutamyltransferase (γ -GT), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Bilirubin, Harnsäure, Haptoglobin, und die Laktatdehydrogenase (LDH). Die quantifizierende Untersuchung der Serum-Immunglobuline (IgA, IgG, IgM) kann auf ein Antikörpermangelsyndrom im Rahmen der CLL hinweisen. Der direkte Antiglobulintest (direkter Coombs-Test) sollte zum Ausschluss einer Autoimmunhämolyse ergänzt werden. Die vorgenannten Tests sollen jedoch spätestens vor Einleitung einer Behandlung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 3.4) [12].

Erhöhte Werte der Serumparameter Beta-2-Mikroglobulin (β 2MG) und Thymidinkinase (TK) werden als unspezifische Tumormarker mit einer ungünstigen Prognose der CLL assoziiert [13]. Für die Diagnosestellung der CLL sind sie nicht aussagekräftig. Ihre Bestimmung in der Initialdiagnostik kann in klinisch begründeten Fällen und/oder bei bereits vorliegender Therapiebedürftigkeit erfolgen (siehe Einsatz von Prognosescores, Abschnitt 3.2.2 und Vorgehen bei Progression/Rezidiv mit Behandlungsbedürftigkeit, Abschnitt 3.4)

3.1.3.4. **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 selber weist keine für die Diagnosestellung informativen Chromosomenveränderungen auf [14].

Zur Diagnosestellung kann eine zytogenetische Untersuchung erforderlich sein, wenn der differentialdiagnostische Verdacht auf Vorliegen einer verwandten Erkrankung mit distinkter Chromosomenveränderung besteht (z. B. Mantelzelllymphom mit t(11;14)(q13;q32)).

Bei gesicherter Diagnose der CLL sind zytogenetische Untersuchungen in der Initialdiagnostik nur in klinisch begründeten Fällen und/oder bei bereits vorliegender Therapiebedürftigkeit indiziert (siehe Einsatz von Prognosescores, Abschnitt 3.2.2 und Vorgehen bei Progression/Rezidiv mit Behandlungsbedürftigkeit, Abschnitt 3.4).

3.1.3.4.1. **Karyotypisierung/Chromosomenbandenanalyse**

Unter einer Karyotypisierung/Chromosomenbandenanalyse wird eine vollständige Untersuchung des Chromosomensatzes einer Zellpopulation auf numerische und strukturelle Abweichungen verstanden. Hierfür ist eine kurzzeitige Kultivierung der zu untersuchenden Zellen mit anschließender Metaphasenarretierung notwendig. Bei der CLL sollte hierfür als Ausgangsmaterial peripheres Blut (bevorzugtes Antikoagulum: Heparin) genommen werden, Knochenmarkspirat eignet sich jedoch ebenfalls. Gemäß internationaler methodischer Standards wird angestrebt mindestens 20 Metaphasen zu analysieren. Wird eine durchgehende klonale Aberration nachgewiesen, ist eine

Untersuchung von zumindest 10 Metaphasen ausreichend. Das Untersuchungsergebnis ist nach der aktuellen ISCN-Nomenklatur (International System for Human Cytogenetic Nomenclature) anzugeben.

3.1.3.4.2. **Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung**

Bei der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) werden einzelne Chromosomenloci (informative Loci in der CLL siehe 3.4.3.4.2) mit fluoreszenzmarkierten Hybridisierungssonden untersucht. Bei der CLL sollte hierfür als Ausgangsmaterial peripheres Blut genommen werden, Knochenmarkaspirat eignet sich jedoch ebenfalls. Die Untersuchung wird an Interphasen durchgeführt, was keine vorherige Kultivierung notwendig macht. Gemäß internationalen methodischen Standards sollen mindestens 100 Interphasen analysiert werden. Das Untersuchungsergebnis ist nach der aktuellen ISCN-Nomenklatur (International System for Human Cytogenetic Nomenclature) anzugeben.

3.1.3.5. **Molekulargenetik**

3.1.3.5.1. **Gezielte Mutationsanalysen und Klonalitätsnachweis**

Zur Molekulargenetik gehört die gezielte Erhebung des somatischen Mutations- oder Aberrationsstatus bestimmter Gene, welche in der CLL pathologisch verändert sein können.

Hierfür werden ausgewählte Genregionen mittels spezifischer Oligonukleotide (Primer) und der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) von genomischer DNA oder cDNA amplifiziert und die erzielten Amplifikate durch Sequenzierung üblicherweise durch die Kettenabbruchmethode nach Sanger analysiert [15]. Diesem Verfahren wird eine Sensitivität von 10-20% zugeschrieben. Alternativ kommen Chromatographie-basierte Methoden sowie Sequenziertechniken der neueren Generation zum Einsatz, deren Sensitivität je nach Gen und Methodik deutlich höher ist (bis $\leq 0,01\%$). Die Untersuchungen können an peripherem Blut, Knochenmarkaspirat oder anderweitigem CLL-Zell-haltigen Flüssigmaterial (z. B. Liquor, Aszites) durchgeführt werden.

Die CLL weist nach aktuellem Erkenntnisstand keine krankheitsspezifischen Mutationen oder Aberrationen bzw. Fusionsstranskripte auf. Der genetische Mutationsstatus der variablen Regionen der schweren Immunglobulinketten (IGHV, mutiert versus unmutiert in ca. 50 % der Fälle) hat prognostische, jedoch keine diagnostische Aussagekraft [11, 16]. Durch gezielte oder genomweite Sequenzierung konnten in den letzten Jahren eine Vielzahl von zusätzlichen Mutationen in Genen wie ATM, BIRC3, MYD88, NOTCH1, SF3B1, TP53 u. a. nachgewiesen werden. Dabei hat auch der Mutationsstatus dieser Gene vorwiegend prognostische und keine diagnostische Bedeutung [17].

Molekulargenetische Mutationsanalysen sind daher in der Initialdiagnostik nur in begründeten Ausnahmefällen oder bei bereits vorliegender Therapiebedürftigkeit indiziert (siehe Einsatz von Prognosecores, Abschnitt 3.2.2 und Vorgehen bei Progression/Rezidiv mit Behandlungsbedürftigkeit, Abschnitt 3.4) oder wenn eine Sicherung der CLL Diagnose und Abgrenzung von anderen Lymphomentitäten notwendig ist.

So kann der qualitative Nachweis eines klonalen VDJ-Genrearrangements der schweren Immunglobulinketten (IGH) des B-Zell-Rezeptors bei Diagnosestellung hilfreich sein, um eine monoklonale B-Zell-Erkrankung zu beweisen, sofern der Immunphänotyp nicht ausreichend aussagekräftig ist oder untersucht werden kann (z. B. im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik bei extranodaler Manifestation in serösen Körperflüssigkeiten wie

Liquor oder Aszites). Dieser Klonalitäts-Nachweis sollte bei Bedarf gemäß der BIOMED-2 Konsensus-Empfehlungen erbracht werden [18].

Falls eine individuelle Prognoseabschätzung z. B. mittels eines Prognosescores erfolgen soll, kann die Erhebung des somatischen IGHV- und TP53-Mutationsstatus gemäß aktueller Empfehlungen der European Research Initiative on CLL (ERIC) durchgeführt werden (siehe 3.4.3.5). Der IGHV-Mutationsstatus ist als überwiegend stabiler Parameter im Krankheitsverlauf der CLL zu bewerten. Eine einmalige Analyse zur Kategorisierung IGHV-mutiert versus -unmutiert ist daher in der Mehrzahl der Patienten ausreichend.

3.1.3.5.2. **Genomik**

Die in Abschnitt 3.1.3.5.1 beschriebene gezielte Untersuchung von CLL-DNA bzw. cDNA auf Mutationen bzw. Aberrationen ist bereits als Teil der Genomik bei CLL aufzufassen. Genomik im engeren Sinn, also die genomweite Untersuchung auf genetische Veränderungen der Leukämiezellen, ist aktuell Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen und hat bisher keine Bedeutung bei der Initialdiagnostik der CLL.

3.1.3.5.3. **Keimbahndiagnostik bei familiär gehäufter CLL**

Für Verwandte ersten Grades von CLL-Patienten ist das Risiko ebenfalls an einer CLL zu erkranken ca. 8,5fach erhöht [19]. Daher sollte speziell bei jungen CLL-Patienten eine Familienanamnese gezielt im Hinblick auf das Vorkommen von CLL erhoben werden. Sollte eine Häufung von CLL-Erkrankungen in der Familie vorliegen, ist eine Vorstellung bei einem Humangenetiker zu diskutieren, um zu evaluieren, ob Untersuchungen zur Analyse von Keimbahnmutationen indiziert sind. Mehrere Varianten in Genen, die mit einer Prädisposition für CLL assoziiert sind, wurden bereits beschrieben [20-24].

3.1.4. **Histologie und Zytologie**

Falls eine Diagnosesicherung aus dem peripheren Blut nicht möglich ist, kann bei weiterbestehendem Verdacht auf eine CLL eine zytologische und/oder histologische Untersuchung des Knochenmarks, eines vergrößerten Lymphknoten oder auch einer extranodalen Verdachtsläsion sowie die Erhebung zyto- und molekulargenetischer Merkmale erfolgen. Sofern die Diagnose einer CLL durch Immunphänotypisierung der Lymphozyten aus peripherem Blut sichergestellt werden kann, ist eine histopathologische Untersuchung eines Lymphknotens, des Knochenmarks oder anderen Gewebes 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 oder einen möglicherweise extranodalen Befall angezeigt sein. Grundsätzlich soll jedoch eine zytologische Differenzierung des peripheren Blutes (siehe 3.1.3.1) erfolgen, um den diagnostisch relevanten Anteil von Prolymphozyten zu bestimmen: Übersteigt dieser 55 % der Lymphozyten, liegt eine B-Prolymphozytenleukämie (B-PLL) vor.

3.1.5. **Bildgebung**

Der Einsatz bildgebender Verfahren bei der Initialdiagnostik der CLL wurde bislang nicht ausreichend evaluiert. Die Diagnosestellung der CLL erfolgt maßgeblich über den körperlichen Untersuchungsbefund sowie Laboruntersuchungen des peripheren Blutes.

Sofern eine Bildgebung durchgeführt wird, werden gemäß dem Vorgehen bei der klinischen Untersuchung und der Bestimmung des klinischen Stadiums Lymphknoten >1

cm als vergrößert gewertet. Während und nach einer Behandlung werden hingegen nur Lymphknoten >1,5 cm als vergrößert gewertet. Bei der Bewertung von Leber und Milz sind die Körpergröße und eventuelle Begleiterkrankungen des Patienten zu berücksichtigen, üblicherweise wird die Milz bis zu einer Größe von 12 cm als nicht pathologisch vergrößert bewertet.

3.1.5.1. Sonographie

Die Sonographie sollte als einfach verfügbare und strahlenfreie Untersuchung zur Objektivierung einer vergrößerten Leber (Querdurchmesser in der Medioklavikularlinie [MCL]) und Milz (Messung des Längsdurchmessers von einem Pol zum anderen und Querdurchmesser am Hilus) eingesetzt werden. Des Weiteren eignet sie sich in Ergänzung zum Tastbefund zur Darstellung und Ausmessung vergrößerter Lymphknoten (Messung der Längs- und Querachse) in zugänglichen Regionen des Kopf-Hals-Bereiches, der Axillen und der Leisten. Auch intraabdominale bzw. retroperitoneale Lymphome, welche sich gewöhnlicherweise nicht oder nur bei starker Vergrößerung ertasten lassen, können im Ultraschall detektierbar sein.

Der Nachteil der Ultraschalluntersuchung ist, dass die Ergebnisse untersucherabhängig und eingeschränkt reproduzierbar sind.

3.1.5.2. Konventionelle Radiographie und Schnittbildgebung

Die Durchführung einer Röntgen-Thorax-Untersuchung oder einer Computertomographie (CT) von Hals, Thorax, Abdomen und Leistenregion ist bei der Initialdiagnostik der CLL üblicherweise nicht nötig, sie kann aber bei speziellen Fragestellungen, z. B. bei Verdacht auf klinisch symptomatische, aber sonographisch nicht gut darstellbare Lymphommanifestationen oder im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt werden. Bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen Röntgenkontrastmittel kann eine CT durch eine Magnetresonanztomographie (MRT) ersetzt werden, allerdings sollte die Untersuchungsmodalität (Sonographie, CT oder MRT) möglichst nicht zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten gewechselt werden, um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

3.1.5.3. Positronenemissionstomographie (PET)

Die FDG (2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose) PET-Untersuchung hat keinen Stellenwert in der Initialdiagnostik der CLL. Ausschließlich bei Verdacht auf eine Richter-Transformation (Transformation in ein hochmalignes Lymphom) kann das FDG PET hilfreich sein, um die Lymphknotenregion mit der höchsten Stoffwechselaktivität zu identifizieren und dort eine Probe zur histologischen Sicherung zu entnehmen (siehe Vorgehen bei Progression/Rezidiv mit Behandlungsbedürftigkeit, Abschnitt 3.4 und Abschnitt 9. Stellenwert der Richter-Transformation) [25, 26].

3.2. Stadieneinteilung der CLL

3.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Nach Diagnosesicherung einer CLL <i>soll</i> eine klinische Stadieneinteilung nach Binet oder Rai erfolgen.
	Konsens

3.2.1. Indikationsstellung

Das klinische Stadium beschreibt die Ausbreitung der CLL in den unterschiedlichen Lymphknoten-Regionen und den sekundären immunologischen Organen Leber und Milz sowie im Knochenmark (angezeigt durch das Vorliegen einer Anämie oder Thrombozytopenie).

Die heute gebräuchlichen Stadieneinteilungen nach Binet und Rai (siehe 3.2.1.1 und 3.2.1.2) wurden in den 1970er und 1980er Jahren basierend auf klinischen Daten ohne Einschließen von Befunden einer Bildgebung etabliert. Sie berücksichtigen klinisch erastete Vergrößerungen von Lymphknoten (> 1 cm), Leber oder Milz sowie Werte des Blutbildes. Die Anzahl der Lymphozyten im peripheren Blut ist für die Stadieneinteilung jedoch nicht relevant.

Da das klinische Stadium zusammen mit dem Vorliegen von Symptomen über die Einleitung einer Therapie entscheidet, soll es bei jeder Vorstellung des Patienten bestimmt werden. Hierzu ist lediglich eine körperliche Untersuchung des Lymphknotenstatus, der Leber und Milz, sowie die Analyse eines Blutbildes notwendig; eine Bildgebung ist nicht erforderlich. Die Bestimmung des klinischen Stadiums ist also sehr einfach und kostengünstig.

3.2.1.1. Klinische Stadieneinteilung nach Binet

Die in Europa gebräuchliche Stadieneinteilung nach Binet beschreibt abhängig von der Anzahl betroffener Lymphknoten-Regionen und dem Vorliegen einer Anämie/Thrombozytopenie drei Gruppen mit unterschiedlicher Prognose (siehe Tabelle 8) [27].

In historischen Untersuchungen wird das mediane Überleben von Patienten im Binet Stadium A mit über 10 Jahren, im Stadium Binet B mit 5 bis 7 Jahren und im Stadium Binet C bei Vorliegen einer Anämie oder Thrombozytopenie mit 2,5 bis 3 Jahren angegeben, allerdings ist aufgrund der weiteren Entwicklung der Behandlungsoptionen und auch der Supportivtherapie von einer deutlichen Verbesserung dieser Zeiten auszugehen.

Tabelle 8 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, supraclaviculäre, infraclaviculäre, präauriculäre, retroauriculäre und/oder oropharyngeale Lymphknoten als eine Region betrachtet) Lymphknoten, axilläre Lymphknoten, inguinale Lymphknoten, sowie Leber, Milz.

3.2.1.2. Klinische Stadieneinteilung nach Rai

Das in den USA verwendete Staging-System nach Rai berücksichtigt ebenso wie das Staging-System nach Binet das Vorliegen einer Lymphadenopathie, Hepato-/Spleno-megalie und von Anämie oder Thrombozytopenie [28, 29]. Im Gegensatz zum Binet-Staging-System werden fünf Gruppen unterschieden und es wird ein Hämoglobin-Wert <11,0 g/dl anstatt <10,0 g/dl als Grenzwert für das Vorliegen einer relevanten Anämie verwendet. Die initial fünf prognostischen Gruppen wurden allerdings später ebenfalls zu drei Gruppen zusammengefasst; dabei wurden die Rai-Stadien III und IV als „high-risk“, die Stadien I und II als „intermediate risk“ und das Stadium 0 als „low risk“ deklariert. Die mittleren Überlebenszeiten dieser drei Gruppen entsprechen in historischen Kohorten jenen der drei Binet-Stadien.

Tabelle 9 Klinische Stadieneinteilung der CLL nach Rai (1975)

Stadium	Lymphadenopathie	Hepato- oder Spleno-megalie	Hämoglobin [g/dl]	Thrombozyten [G/l]
0	keine	keine	≥ 11,0	≥ 100,0
I	≥ 1	keine	≥ 11,0	≥ 100,0
II	irrelevant	≥ 1	≥ 11,0	≥ 100,0
III	irrelevant	irrelevant	< 11,0	≥ 100,0
IV	irrelevant	irrelevant	irrelevant	< 100,0

3.2.2. CLL Prognoseindex

3.6.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Eine individuelle Prognoseabschätzung kann anhand von Prognosescores durchgeführt werden.
Evidenzlevel 1a	International CLL-IPI working group 2016
	Konsens

Bedingt durch die biologisch-molekulare Heterogenität der CLL werden innerhalb einzelner klinischer Stadien deutlich unterschiedliche klinische Verläufe beobachtet. Eine Vielzahl von Prognosefaktoren wurde bislang identifiziert, welche CLL-Patienten mit prognostisch günstigem und ungünstigem Krankheitsverlauf differenzieren [13]. Um den individuellen Verlauf besser vorhersagen zu können, wurde von einem internationalen Konsortium ein systematischer Prognoseindex entwickelt, in den sowohl molekulare als auch klinische/biologische Parameter einfließen und entsprechend ihrer prognostischen Bedeutung mit einer Punktzahl gewichtet werden (Internationaler Prognostischer Index, CLL-IPI, Tabelle 10) [30]. Allerdings besitzt die Einteilung des Patienten in eine bestimmte prognostische Gruppe, ebenso wie das Ergebnis der einzelnen zu

bestimmenden Prognosefaktoren bisher häufig keine klinische Konsequenz. Es wird empfohlen, die Bestimmung des CLL-IPI Scores daher nur in klinisch begründeten Fällen und/oder bei Therapiebedürftigkeit anzuwenden.

Tabelle 10 Internationaler CLL-Prognoseindex (Variablen)

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

Der Prognoseindex unterscheidet 4 Risikogruppen mit statistisch signifikanten Unterschieden im Gesamtüberleben (Tabelle 11).

Tabelle 11 Internationaler CLL-Prognoseindex Risikogruppen)

Risikogruppe	Gesamtpunktwert	Gesamtüberleben nach 5 Jahren [%]
Niedriges Risiko	0 - 1	93,2
Mittleres Risiko	2 - 3	79,3
Hohes Risiko	4 - 6	63,3
Sehr hohes Risiko	7 - 10	23,3

3.3. Verlaufsdiagnostik bei nicht-behandlungsbedürftiger CLL

3.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei nicht behandlungsbedürftiger CLL bei Erstdiagnose sollten in Abhängigkeit von Klinik und Progression der Erkrankung Verlaufskontrollen im ersten Jahr alle 3 bis 6 Monate und in den folgenden Jahren in 3-bis 12-monatigen Abständen erfolgen. Bei Verdacht auf eine baldige Progression der Erkrankung oder eine baldige Therapiebedürftigkeit können diese Intervalle verkürzt werden.
	Konsens

3.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Folgende Untersuchungen sollten bei Patienten 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.
	Starker Konsens

3.9.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Folgende zusätzliche Untersuchungen können bei Patienten mit nicht-behandlungsbedürftiger CLL durchgeführt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • klinische Chemie, • Retikulozyten und Haptoglobin, • Bildgebung mittels Röntgen-Thorax, Sonographie oder CT/MRT.
	Konsens

3.3.1. Indikationsstellung

Nach Diagnosestellung einer CLL ist in vielen Fällen zunächst keine Behandlung notwendig, sondern es erfolgt zunächst ein abwartendes Vorgehen (sogenanntes „watch & wait“). Die Patienten sollten in Abhängigkeit vom individuellen Patientenprofil und der Krankheitsdynamik in 3-bis 12-monatlichen Intervallen zur Verlaufsbeurteilung wieder einbestellt werden (siehe Abschnitt 12. Zeitplan und Umfang der Nachsorge).

Auch nach einer erfolgreichen Behandlung der CLL wird nach Regeneration des Blutbildes und Abklingen eventueller Toxizitäten ähnlich verfahren.

Falls sich aus den hier genannten Untersuchungen Hinweise auf eine klinische Progression oder ein Rezidiv mit Therapiebedürftigkeit ergeben, sind weitere Untersuchungen entsprechend Abschnitt 3.4. Diagnostik bei klinischer Progression oder Rezidiv mit Therapieindikation zu ergänzen.

Im Falle einer im Verlauf zweifelhaften Diagnose oder Verdacht auf eine Transformation in eine höhermaligne Erkrankung oder einen klinisch relevanten extranodalen Befall sollte eine Diagnosesicherung entsprechend den Empfehlungen in Abschnitt 3.1 erfolgen.

3.3.2. Klinische Parameter

3.3.2.1. Anamnese und körperliche Untersuchung

Bei jeder Wiedervorstellung des Patienten sollte eine Anamnese bezüglich des Vorliegens von B-Symptomen (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, körperliche Abgeschlagenheit bei Alltagsverrichtungen) und anderen CLL-assoziierten Komplikationen (z. B. Infektneigung) erfolgen. In regelmäßigen Abständen, etwa alle 3 bis 12 Monate, und bei Hinweis auf Veränderungen, wie z. B. eine vom Patienten beklagte Zunahme der Lymphadenopathie, sollte eine klinische Untersuchung aller peripheren Lymphknotenstationen (siehe 3.1.2.1) und eine Leber- und Milzgrößenabschätzung erfolgen.

3.3.2.2. Stadieneinteilung

Bei jeder Verlaufsuntersuchung sollte eine Bestimmung des aktuellen klinischen Stadiums nach Binet oder Rai erfolgen (siehe Abschnitt 3.2). Der Übergang in ein höhergradiges Stadium (insbesondere in ein Stadium Binet C oder Rai III/IV) kann Therapiebedürftigkeit anzeigen.

3.3.3. Labordiagnostik (peripheres Blut)

3.3.3.1. Blutbilduntersuchung, klinische Chemie, Immunserologie

Bei den Verlaufsuntersuchungen alle 3 bis 12 Monate, sowie bei Bedarf auch früher, sollte eine Laborkontrolle mit Bestimmung eines Blutbildes (mindestens Leukozyten, Hämoglobin, Thrombozyten) und Differenzierung der Leukozyten erfolgen. Sofern eine maschinelle Differenzierung der Leukozyten erfolgreich möglich ist, ist ein mikroskopisches Differentialblutbild nicht zwingend erforderlich.

Einen besonderen Stellenwert in der Bewertung der Krankheitsdynamik sowie Stellung einer Therapieindikation hat die Lymphozytenverdoppelungszeit (LDT). Für deren Abschätzung sollten mindestens an drei verschiedenen Zeitpunkten erhobene Lymphozyten-Absolutwerte aus dem peripheren Blut herangezogen werden.

Bei Verlaufsuntersuchungen alle 3 bis 12 Monate ohne Hinweis auf eine Krankheitsprogression kann auf die Bestimmung weiterer Laborparameter verzichtet werden.

Bei klinischer Indikation (z. B. neu aufgetretene Beschwerden) können weitere orientierende Laboruntersuchungen der „klinischen Chemie“ durchgeführt werden, um wesentliche Organfunktionen und die Krankheitsaktivität zu überprüfen. Besonderen Stellenwert haben hierbei: Serum-Kreatinin, Gamma-Glutamyltransferase ($\gamma\text{-GT}$), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Bilirubin, und Harnsäure, Haptoglobin und Laktatdehydrogenase (LDH). Im Fall einer rasch fortschreitenden Anämie kann die Bestimmung der Retikulozyten, der Hämolyseparameter im Serum (LDH, Haptoglobin, Bilirubin direkt/indirekt) sowie des direkten Antiglobulintests (Coombs Test) zur Erkennung einer Autoimmunhämolyse beitragen. Die quantitative Bestimmung der Serum-Immunglobuline kann bei gehäuften Infekten zur Feststellung eines behandlungsbedürftigen Antikörpermangelsyndroms führen (siehe Kapitel 11. Supportivtherapie und palliative Maßnahmen).

3.3.4. Bildgebung

Bei Verlaufsuntersuchungen bei nicht behandlungsbedürftiger CLL ohne wesentliche Krankheitsprogression ist eine apparative Diagnostik im Regelfall nicht notwendig.

Bei Verdacht auf eine in der klinischen Untersuchung nicht ausreichend erfasste Krankheitsprogression bzw. ein Rezidiv, bei klinisch unklaren Symptomen oder Laborwertveränderungen können bildgebende Verfahren (z. B. Röntgen-Thorax, Sonographie oder CT/MRT) zur Ursachendiagnostik zum Einsatz kommen.

3.4. Diagnostik bei klinischer Progression oder Rezidiv mit Therapieindikation

3.10.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei klinischer Progression oder Rezidiv mit gestellter Therapieindikation sowie vor jedem Therapiebeginn oder einer Therapieänderung soll zeitnah eine umfassende Diagnostik durchgeführt werden.
	Konsens

3.11.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Folgende Untersuchungsverfahren <i>sollen</i> 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"> • Anamnese, • körperliche Untersuchung mit vollständiger Erhebung des peripheren Lymphknotenstatus und Leber- und Milzgrößenabschätzung, • Bestimmung der Komorbidität und des gesundheitlichen Allgemeinzustandes, • maschinelles Blutbild , • mikroskopisches Differentialblutbild, • klinische Chemie, • Virusserologie (CMV, HBV, HCV, HIV, VZV), • Bestimmung des TP53-Deletions- und Mutationsstatus (FISH hinsichtlich del(17)(p13) und TP53-Mutationsanalyse), • Bestimmung des aktuellen klinischen Stadiums.
	Starker Konsens

3.12.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Folgende Untersuchungen 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"> • FISH-Untersuchung hinsichtlich del(11)(q22.3), • Erhebung des <i>IGHV</i>-Mutationsstatus, • Bestimmung von Serummarkern (β_2MG, TK), • Abdomensonographie.
	Konsens

3.13.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<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(6)(q21~q23), del(13)(q14), +12)), • Karyotypisierung/Chromosomenbandenanalyse, • Basisuntersuchung oder Materialasservierung für spätere Diagnostik einer minimalen Resterkrankung (MRD), • Bildgebung mittels Röntgen-Thorax oder CT/MRT, • Berechnung des CLL-IPI Scores, • Direkter Antiglobulintest.
	Starker Konsens

3.4.1. Indikationsstellung

Ergibt sich aus der Verlaufsbeobachtung der Nachweis einer Erkrankungsprogression oder eines Erkrankungsrezidives mit Behandlungsbedürftigkeit bzw. der Notwendigkeit einer Therapieeinleitung oder -änderung, soll eine umfassende Diagnostik erfolgen. Zum Zeitpunkt des tatsächlichen Therapiebeginnes sollten die erforderlichen Untersuchungen und deren Ergebnisse nicht älter als vier Wochen sein. Die Bestimmung des TP53-Deletions- und Mutationsstatus sollte maximal 12 Wochen vor Therapiebeginn erfolgen. Des Weiteren soll die Diagnose CLL zum Zeitpunkt der Therapieeinleitung gesichert sein, ansonsten ist die Diagnostik entsprechend zu komplettieren (siehe Abschnitt 3.1, z. B. durch Wiederholung der Immunphänotypisierung, Durchführung einer zytogenetischen Untersuchung zum Ausschluss einer t(11;14)(q13;q32) als Hinweis auf ein Mantelzelllymphom, und/oder histologische Untersuchung einer Knochenmarks- oder Lymphknotenbiopsie).

3.4.2. Klinische Parameter

3.4.2.1. Anamnese und körperliche Untersuchung

Im Rahmen der umfassenden Anamneseerhebung sind neu hinzugetretene konstitutionelle Symptome (sogenannte B-Symptome: 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, körperliche Abgeschlagenheit bei Alltagsverrichtungen) sowie Art und Häufigkeit von Infekten zu erheben. Im Hinblick auf eine Therapieentscheidung bzw. einen -beginn soll außerdem das Vorliegen von Begleiterkrankungen zur Bestimmung der Komorbidität des Patienten (siehe Abschnitt 3.4.6 und 3.4.7) eruiert werden.

Bei der körperlichen Untersuchung sollen alle peripheren Lymphknotenstationen zervikal (hierzu zählen im engeren Sinn die Bereiche nuchal/okzipital, prä-/retroauriculär, zervikal, submandibulär, supra-/infraklavikulär, oropharyngeal bzw. Waldeyerscher Rachenring), axillär und inguinal berücksichtigt und etwaige Vergrößerungen dokumentiert werden. Ferner ist eine Leber- und Milzgrößenabschätzung vorzunehmen. Da die Qualität der Lymphknoten- und insbesondere der Milz- und Leberuntersuchung abhängig von Untersucher und individuellen Patientenfaktoren ist (z. B. erschwert bei adipösen Patienten), sollte die Ausdehnung der darstellbaren Lymphknoten und von Leber/Milz zusätzlich sonographisch bestimmt werden

3.4.2.2. Stadieneinteilung

Es soll eine Bestimmung des aktuellen klinischen Stadiums nach Binet oder Rai erfolgen (siehe Abschnitt 3.2). Der Übergang in ein höhergradiges Stadium (insbesondere in ein Stadium Binet C oder Rai III/IV) kann Therapiebedürftigkeit anzeigen.

3.4.3. Labordiagnostik (peripheres Blut)

3.4.3.1. Blutbilduntersuchung

Die Durchführung einer Blutbildbestimmung und eines mikroskopischen Differentialblutbildes ist obligat. Aus den Untersuchungen kann sich eine Progression in ein höheres Erkrankungsstadium ergeben (Binet C oder Rai III/IV). Anhand der Lymphozytenverdoppelungszeit (LDT) kann die Erkrankungsdynamik abgeschätzt werden [31], aus einer LDT < 6 Monate kann zudem eine Therapieindikation abgeleitet werden (siehe Leitlinien Kapitel 4 und 6, Erstlinien-/Rezidivtherapie). Für die Abschätzung der LDT sollten mindestens drei zu verschiedenen Zeitpunkten erhobene Lymphozyten-Absolutwerte aus dem peripheren Blut herangezogen werden. Das Differentialblutbild kann außerdem Hinweise auf eine etwaige Transformation der CLL in eine höhermaligne Erkrankung liefern (z. B. bei Vorliegen eines erhöhten Anteils an Prolymphozyten). Die Retikulozyten sollen maschinell oder mikroskopisch zur Bestimmung der Knochenmarksreserve und insbesondere bei Vorliegen einer Anämie bestimmt werden.

3.4.3.2. Immunphänotypisierung

Eine erneute Immunphänotypisierung des peripheren Blutes kann in Zweifelsfällen den genauen Anteil von CLL-Zellen bestimmen oder durch einen veränderten Immunphänotyp Hinweise auf eine Transformation der Erkrankung liefern.

3.4.3.3. Klinische Chemie, Immun- und Virusserologie

Im Rahmen einer Progressions- oder Rezidivdiagnostik vor Therapiebeginn soll eine orientierende klinisch-chemische Untersuchung des Blutes veranlasst werden, um wesentliche Organfunktionsstörungen (z. B. eine eingeschränkte Nierenfunktion) und CLL-assoziierte Phänomene (z. B. Autoimmunhämolyse, Antikörpermangelsyndrom) aufzudecken und deren Entwicklung im Verlauf beurteilen zu können. Besonderen Stellenwert als Parameter der sogenannten „klinischen Chemie“ haben hierbei: Kreatinin, Gamma-Glutamyltransferase (γ GT), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Bilirubin, Harnsäure, Haptoglobin und die Laktatdehydrogenase (LDH). Der direkte Antiglobulintest (direkter Coombs-Test) sollte bei Verdacht auf eine Autoimmunhämolyse ergänzt werden.

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

Folgende serumchemische Parameter können überdies bestimmt werden, um eine prognostische Einschätzung des individuellen Erkrankungsverlaufes zu ermöglichen: Beta-2-Mikroglobulin und Thymidinkinase (siehe auch Abschnitt 3.2.2). Erhöhte Serumwerte dieser Parameter sind mit einer ungünstigen Langzeitprognose der CLL vergesellschaftet [13].

Vor Einleitung einer Therapie sollen überdies aktive und latente Infektionen mit HIV, virale Hepatitiden durch HBV, HCV und die Immunität bezüglich Varizella-Viren (VZV) serologisch untersucht werden [32], da es unter der immunsuppressiven Wirkung der Behandlung zu einer Verschlechterung oder Reaktivierung der Infektion bzw. Erstinfektion kommen kann. Bei fehlender Immunität für VZV (kein VZV-IgG) kann die Durchführung einer Impfung erwogen werden.

Bei jedem Patienten soll vor Einleitung einer Therapie ein HIV-Test, eine Testung von HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc, sowie anti-HCV durchgeführt werden; bei Anti-HBc positiven Patienten soll die HBV-DNA bestimmt werden, um den Aktivitätsgrad der Hepatitis zu bestimmen. Patienten, welche HBs-Ag- oder HBV-DNA positiv oder Anti-HBc positiv/HBs-Ag negativ sind, sollen unter immunsuppressiver CLL-Therapie, insbesondere unter Verwendung eines CD20-Antikörpers (z. B. Rituximab, Ofatumumab, Obinutuzumab) für bis zu 12 Monate nach Beendigung der immunsuppressiven Therapie mit einem Nukleos(t)idanalogen behandelt werden. Des Weiteren sollten unter immunsuppressiver CLL-Therapie engmaschige Verlaufskontrollen (z. B. in ein- bis zweimonatlichen Abständen) der HBV-DNA und Leberwerte erfolgen, um eine Reaktivierung frühzeitig festzustellen. Bei HIV-/HCV-Positivität sollte das weitere diagnostische und therapeutische Management an einem spezialisierten Zentrum in interdisziplinärer Zusammenarbeit mit Infektio- und/oder Gastroenterologen erfolgen.

Vor Therapieeinleitung mit Medikamenten, welche mit einem erhöhten Risiko einer CMV-Infektion bzw. -Reaktivierung verbunden sind (z. B. bei Einsatz des CD52-Antikörpers Alemtuzumab oder dem Kinase-Inhibitor Idelalisib), sollte der CMV-Status (CMV-IgM, CMV-IgG) erhoben werden. Während und unmittelbar nach der Therapie sowie bei klinischen Symptomen einer CMV-Reaktivierung/-Infektion soll ein weitergeführtes engmaschiges Monitoring der CMV-Virusreplikation (z. B. mittels PCR) und gegebenenfalls Einleitung einer antiviralen Therapie erfolgen [2].

3.4.3.4. Zytogenetik

3.4.3.4.1. Karyotypisierung/Chromosomenbandenanalyse

Die Karyotypisierung/Chromosomenbandenanalyse (Untersuchungsmaterial und Methodik siehe 3.1.3.4.1) von CLL-Zellen des peripheren Blutes ist kein Standardverfahren in der Progressions- oder Rezidivdiagnostik bzw. vor Therapieeinleitung in der CLL. Sie kann bei unsicherer oder zweifelhafter Diagnose CLL zur Abgrenzung verwandter Erkrankungen mit distinkter Chromosomenveränderung (z. B. Mantelzelllymphom mit t(11;14)(q13;q32)) durchgeführt werden.

Es konnte gezeigt werden, dass das Vorliegen von Translokationen und insbesondere von mehrfachen Aberrationen im Sinne eines komplexen Karyotyps per se mit einer ungünstigen Prognose der CLL vergesellschaftet ist [33-35].

Chromosomenveränderungen können im Verlauf auch die Evolution eines oder mehrerer maligner Klone anzeigen. Die daraus resultierende mögliche Rolle der Karyotypisierung/Chromosomenbandenanalyse für die Prognosebestimmung in der CLL sowie im Kontext der modernen Genomik ist aktuell Gegenstand klinischer Studien.

3.4.3.4.2. Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)

Vor Beginn einer Behandlung soll bei CLL-Patienten eine FISH-Untersuchung der peripheren Lymphozyten erfolgen (Untersuchungsmaterial und Methodik siehe 3.1.3.4.2). Hierbei ist insbesondere eine Untersuchung bezüglich einer del(17)(p13) (*TP53*) erforderlich, da Patienten mit einem daraus resultierenden Verlust mindestens eines *TP53*-Allels eine hochgradige Resistenz gegenüber alkylierenden Substanzen und/oder Purinanaloge sowie eine insgesamt sehr ungünstige Prognose aufweisen. Für Hochrisikopatienten mit einer del(17)(p13) wird daher ein besonderes Vorgehen bei der Therapiewahl empfohlen (siehe Kapitel 4 und 6). Die Nachweisbarkeit einer Deletion oder Mutation von mindestens einem *TP53*-Allel geht außerdem in neue Prognosesysteme ein [30]. Da aufgrund der klonalen Dynamik der CLL-Zellen mit dem Zuerwerb bzw. der Evolution chromosomaler Aberrationen im Krankheitsverlauf zu rechnen ist, soll das Ergebnis einer FISH-Untersuchung, insbesondere in Bezug auf den *TP53*-Genort, vor Therapiestart nicht älter als 12 Wochen sein (siehe auch Molekulargenetik, 3.1.3.5)

Auch der Nachweis einer Deletion des *ATM*-Gens auf Chromosome 11 (del(11)(q22.3)) kann für die Wahl der Therapie mit entscheidend sein: Patienten mit einer del(11)(q22.3) können von einer Chemoimmuntherapie profitieren (siehe Kapitel 4 und 6, Erst-/Rezidivtherapie). Weitere informative Loci für eine gezielte FISH-Untersuchung – jedoch bisher ohne therapeutische Konsequenz in der CLL – sind: del(6)(q21~23), del(13)(q14) sowie die Zentromerregion von Chromosom 12 für den Nachweis einer Trisomie 12. Aberrationen bzw. Translokationen mit Involvierung des IGH-Genortes (Chromosom 14q32) können insbesondere beim Nachweis einer t(11;14)(q13;q32) zur Differenzialdiagnose eines Mantelzelllymphomes beitragen.

3.4.3.5. Molekulargenetik

Zur Molekulargenetik gehört die gezielte Erhebung des Mutations- oder Aberrationsstatus bestimmter Gene, welche in der CLL pathologisch verändert sein können (siehe Abschnitt 3.1.3.5).

Auch im therapiebedürftigen Progress oder Rezidiv weist die CLL keine krankheitsspezifischen Mutationen oder Aberrationen bzw. Fusionsstranskripte auf. Durch klonale

Evolution kann jedoch ein Neuerwerb von Mutationen bzw. genetischen Aberrationen erfolgen, welche eine rasche Krankheitsprogression begünstigen [36]. Insbesondere bei Transformation in ein Richter-Syndrom ist mit einer klonalen Evolution und Erwerb prognostisch ungünstiger genetischer Veränderungen zu rechnen [37].

Neben der chromosomalen Deletion des *TP53* Genlokus ist der Nachweis einer *TP53*-Mutation in prospektiven Untersuchungen mit einem besonders verminderten Therapieansprechen und ungünstigen Langzeitüberleben nach Chemo- bzw. Chemoimmuntherapie belegt worden [38, 39]. Zur kritischen Überprüfung möglicher Therapiealternativen für dieses Hochrisiko-Patientenkollektiv soll daher bei erwarteter Therapiebedürftigkeit zusätzlich zur FISH die Untersuchung auf eine *TP53*-Mutation erfolgen. Der *TP53*-Mutationsstatus geht außerdem in die Berechnung des CLL-IPI Scores ein (siehe 3.2.2).

Methodisch maßgebend für die *TP53*-Mutationstestung sind die Empfehlungen der European Research Initiative on CLL (ERIC) [40]. Auch hier gilt, dass aufgrund der klonalen Dynamik der CLL-Zellen mit dem Zuerwerb bzw. der Evolution von Mutationen im Krankheitsverlauf zu rechnen ist. Daher und aufgrund der erheblichen therapeutischen Konsequenz bei Vorliegen einer *TP53*-Genveränderung, soll das Ergebnis einer *TP53*-Mutationsanalyse vor Therapiestart nicht älter als 12 Wochen sein (siehe auch Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, 3.1.3.4.2.).

Weitere molekulargenetische Faktoren, wie ein unmutierter Status der variablen Regionen der schweren Immunglobulinketten (*IGHV*, mutiert in ca. 50 % der Fälle), die Verwendung bestimmter *IGHV*-Gene im VDJ-Rearrangement (z. B. *IGHV3-21*), sowie Mutationen in weiteren Genen wie *ATM*, *BIRC3*, *NOTCH1*, *SF3B1*, *TP53* sind mit einer ungünstigen Langzeitprognose der CLL assoziiert [17].

Die Erhebung des *IGHV*-Mutationsstatus sollte zur individuellen Prognoseeinschätzung vor Therapiebeginn bestimmt werden. Des Weiteren kann er zur Berechnung des CLL-IPI Scores (siehe 3.2.2) herangezogen werden. Auch hier richtet sich das methodische Vorgehen nach ERIC Empfehlungen [41, 42]. Der *IGHV*-Mutationsstatus ist als überwiegend stabiler Parameter im Krankheitsverlauf der CLL zu bewerten. Falls eine Bestimmung bereits bei Erstdiagnose oder im vorhergehenden Verlauf der Erkrankung erfolgt ist, ist eine Wiederholung der Untersuchung in der Regel nicht erforderlich.

Die molekulargenetische Bestimmung des patientenspezifischen *IGH*-Genrearrangements kann außerdem die quantitative molekulargenetische Diagnostik der minimalen Resterkrankung (MRD) im Verlauf ermöglichen, sollte jedoch bevorzugt im Rahmen klinischer Studien erfolgen (siehe 3.4.3.6 und 3.5.2.3).

Weiterführende molekulargenetische Untersuchungen, z. B. des Mutationsstatus von *NOTCH1* oder *SF3B1*, haben keine diagnostische Relevanz bei Progression oder im Rezidiv der CLL und vor Therapiebeginn und sollten daher nur im Rahmen prospektiver klinischer Studien untersucht werden.

3.4.3.6. MRD-Diagnostik

Neben allgemeinen klinischen und hämatologischen Parametern kann das Therapieansprechen bei der CLL im submikroskopischen Bereich immunphänotypisch oder molekulargenetisch durch Messung der minimalen Resterkrankung (**m**inimal **r**esidual **d**isease, MRD) bestimmt werden. Zum Einsatz kommen hierfür immunphänotypische und molekulargenetische Methoden.

Grundsätzlich handelt es sich bei MRD-Diagnostik um eine Verlaufsuntersuchung während bzw. nach Therapie, die aktuell keinen Standard in der Nachsorge von CLL-Patienten darstellt. Sie kann jedoch in bestimmten klinischen Situationen hilfreich sein, um ein frühzeitiges Rezidiv zu detektieren und mögliche Behandlungsoptionen zu evaluieren.

Für das Erreichen der maximalen Sensitivität eingesetzter Methoden zur Detektion einer MRD im Verlauf einer Therapie ist eine Basisuntersuchung *vor* Therapiebeginn zur Bestimmung des patientenspezifischen Immunphänotyps oder des individuellen klonalen *IGH*-Rearrangements erforderlich (weitere Informationen zu Indikation und Methodik der MRD-Diagnostik siehe Abschnitt 3.5.2.3).

3.4.4. Histopathologie und Zytologie

Eine histopathologische Untersuchung des Knochenmarks oder von lymphatischem Gewebe ist in der Regel nicht indiziert. Sie soll jedoch in Betracht gezogen werden, wenn sich aus dem bisherigen Verlauf Zweifel an der Diagnose CLL oder der Verdacht auf eine Transformation der initialen CLL in eine höhermaligne Erkrankung ergibt. Auch bei der Differenzialdiagnose klinisch relevanter extranodaler Manifestationen kann eine Gewebebiopsie und histologische Untersuchung hilfreich sein, sofern der Befund entscheidend für das weitere therapeutische Vorgehen ist.

3.4.5. 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.

3.4.5.1. Sonographie

Die Sonographie stellt eine einfach verfügbare und strahlenfreie Methode zur Bestimmung von Anzahl und Größe vergrößerter Lymphknoten und zur Ausmessung von Leber- und Milz dar. Sie sollte bei erwarteter Therapiebedürftigkeit bzw. vor Therapiebeginn/-änderung durchgeführt werden.

3.4.5.2. Konventionelle Radiographie und Schnittbildgebung

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

3.4.5.3. Positronenemissionstomographie (PET)

Ausschließlich bei Verdacht auf eine Richter-Transformation (Transformation in ein hochmalignes Lymphom) kann das FDG PET hilfreich sein, um die Lymphknotenregion mit der höchsten Stoffwechselaktivität zu identifizieren und dort eine Probe zur histologischen Sicherung zu entnehmen.

3.4.6. Organfunktionsdiagnostik

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

Als Surrogat-Parameter für die Nierenfunktion soll das Serum-Kreatinin im peripheren Blut (siehe 3.4.3.3) bestimmt werden, woraus eine Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) mithilfe der Kreatinin-Clearance, vorzugsweise mit der Formel nach Cockcroft-Gault, erfolgen kann [43]. Bei älteren Patienten oder nur geringer Muskelmasse kann gegebenenfalls auch eine direkte Messung mittels 24-Stunden-Sammelurin notwendig sein. Für den Einsatz von Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) als Chemoimmuntherapie-Schema wird beispielsweise eine Kreatinin-Clearance von mindestens 70 ml/min gefordert, Bendamustin und Chlorambucil können hingegen auch bei einer eingeschränkten Nierenfunktion dosisadaptiert angewendet werden.

Die Leberfunktion soll mittels Untersuchung der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Gamma-Glutamyltransferase (γ -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.

Neben der Leber- und Nierenfunktion kann bei älteren Patienten, bei entsprechenden Begleiterkrankungen, bei klinischen Symptomen oder bei vorangegangenen oder geplanten anthrazyklinhaltigen Therapien eine Evaluation der Herz-Kreislauf-Funktion erfolgen, beispielsweise mittels Ruhe-EKG, transthorakaler Echokardiografie oder Lungenfunktionsstest.

3.4.7. Komorbidität

Neben der Leber- und Nierenfunktion müssen bei einer Therapieentscheidung eventuelle Komorbiditäten und die Medikation des Patienten aufgrund möglicher Neben- und Wechselwirkungen berücksichtigt werden. Beispielsweise sollte eine gleichzeitige Einnahme von starken CYP3A4-Inhibitoren und/oder -Induktoren sowie Vitamin-K-Antagonisten mit dem Kinaseinhibitor Ibrutinib vermieden werden.

Für die Evaluation der Begleiterkrankungen hat sich in Studien die „Cumulative Illness Rating Scale“ (CIRS) als nützliches Werkzeug zur Quantifizierung und Bewertung des Schweregrads der Begleiterkrankungen etabliert. Die CIRS bewertet Komorbiditäten in 14 Organkategorien mit einem Punktwert von 0 bis 4 [44]. Ein Gesamtpunktwert von 6 hat sich als geeignet erwiesen, körperlich fitte Patienten („go go“), die intensiver behandelt werden können, von Patienten mit relevanten Begleiterkrankungen („slow go“), welche alternative, dosisreduzierte Therapien erhalten sollten, zu unterscheiden. Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) können neben der Einschätzung der Komorbidität weitere Instrumente zur Erstellung eines geriatrischen Assessments vor Therapieentscheidung hilfreich sein (siehe auch Leitlinie Kapitel 7 Besondere Diagnostik bei älteren Patienten mit oder ohne Komorbidität) [45, 46].

3.5. Verlaufsdiagnostik nach Behandlungsbeginn

3.14.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	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 von individuellem Patientenrisiko und der gewählten Therapie ab.
	Starker Konsens

3.15.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Nach Abschluss der Behandlung soll eine Überprüfung des Behandlungserfolges (Staging) mit folgenden Untersuchungen erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamnese, • körperlicher Untersuchung mit vollständiger Erhebung des peripheren Lymphknotenstatus, Leber- und Milzgrößenabschätzung, • maschinelles Blutbild (mindestens Hämoglobin, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl), • mikroskopisches Differentialblutbild, • klinische Chemie zur Erfassung von Nierenfunktion, Leberfunktion, Elektrolythaushalt, Immunglobulinstatus, • Bestimmung des klinischen Stadiums.
	Starker Konsens

3.16.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Nach Abschluss der Behandlung sollte zur Überprüfung des Behandlungserfolges (Staging) eine Abdomensonographie durchgeführt werden.
	Konsens

3.17.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Nach Abschluss der Behandlung kann zur Überprüfung des Behandlungserfolges (Staging) eine Röntgenuntersuchung des Thorax, CT oder MRT zur Anwendung kommen.
	Starker Konsens

3.18.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Nach Abschluss der Behandlung kann bei Erreichen einer mindestens partiellen Remission eine durchflusszytometrische Untersuchung zum Nachweis einer minimalen Resterkrankung (MRD) angeboten werden.
	Konsens

3.19.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine molekulargenetische MRD-Bestimmung <i>sollte</i> derzeit nur im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden.
	Konsens

3.20.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Nach Abklingen der Therapienebenwirkungen und erfolgter hämatopoetischer Regeneration <i>sollten</i> im ersten Jahr mindestens 3- bis 6-monatliche Nachsorgen mit folgenden Untersuchungen erfolgen: <ul style="list-style-type: none"> • Anamnese, • körperliche Untersuchung mit vollständiger Erhebung des peripheren Lymphknotenstatus, Leber- und Milzgrößenabschätzung, • maschinelles Blutbild (mindestens Hämoglobin, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl), • maschinelles und/oder mikroskopisches Differentialblutbild, • Bestimmung des klinischen Stadiums.
	Starker Konsens

3.5.1. Indikationsstellung

Die Verlaufsdiagnostik nach Behandlungsbeginn zielt einerseits darauf ab Behandlungskomplikationen (z. B. Tumorlyse-Syndrom, Zytopenien und Organtoxizitäten) frühzeitig zu erkennen und andererseits das Therapieansprechen zu kontrollieren. Die Indikationsstellung, Häufigkeit und Umfang der durchzuführenden Untersuchungen richten sich daher nach der Art der gewählten CLL-spezifischen Therapie und nach dem individuellen Patientenrisiko (bedingt durch die Art der eingesetzten CLL-spezifischen Therapie, dem erreichten Remissionsstatus, Vorliegen individueller Risikofaktoren, Symptome oder Begleiterkrankungen, u. a.; siehe auch Leitlinie Kapitel 12. Zeitplan und Umfang der Nachsorge). Sie können individuell angepasst werden.

3.5.2. Labordiagnostik

3.5.2.1. Blutbilduntersuchung

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

Zur Remissionsbeurteilung nach erfolgter Therapie ist die Bestimmung eines Blutbildes (mindestens Leukozyten, Hämoglobin, Thrombozyten) und Differenzierung der Leukozyten erforderlich. Sofern eine maschinelle Differenzierung der Leukozyten erfolgreich ist, ist ein mikroskopisches Differentialblutbild nicht zwinglich erforderlich.

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

3.5.2.2. **Klinische Chemie, Immun- und Virusserologie**

Klinisch-chemische Verlaufsuntersuchungen sollen nach individueller Patientensituation und je nach gewählter Therapie zur Anwendung kommen. Informativ sind Analysen entsprechen den in der Initialdiagnostik (siehe Abschnitt 3.1.3.1) genannten Parametern).

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

Bei Nachweis einer nicht ausgeheilten Hepatitis B sollten unter immunsuppressiver CLL-Therapie und für mindestens weitere 12 Monate nach Therapieende engmaschige Verlaufskontrollen (z. B. in ein- bis zweimonatlichen Abständen) der HBV-DNA und der Leberwerte erfolgen. Ebenso kann nach Verabreichung einer Therapie, welche mit einem erhöhten Risiko einer CMV-Reaktivierung (z. B. Alemtuzumab) einhergeht, ein weitergeführtes engmaschiges Monitoring der CMV-Serologie bzw. -Replikation erforderlich sein (siehe 3.4.3.3).

3.5.2.3. **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.

Bisherige Untersuchungen haben gezeigt, dass die erzielte Remissionstiefe bzw. minimale Resterkrankung (MRD) insbesondere nach Chemoimmuntherapie mit dem progressionsfreien und Gesamtüberleben korreliert [47-49]. Die Rolle der MRD-Negativität für die Therapiesteuerung in der CLL ist aktuell Gegenstand klinischer Studien. Die MRD-Untersuchung ist *kein* Standard in der Nachsorge von CLL-Patienten nach Behandlung. Sie kann jedoch in bestimmten klinischen Situationen hilfreich sein, um ein frühzeitiges Rezidiv zu detektieren und mögliche Behandlungsoptionen zu evaluieren (z. B. Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation mit konsekutiver Gabe von Donorlymphozyten).

3.5.2.3.1. **Immunphänotypisierung**

Die Immunphänotypisierung aus peripherem Blut bietet sich als gängiges und – im Gegensatz zur *IGH*-Rearrangement-Bestimmung – von einer Vordiagnostik unabhängiges Verfahren zur MRD-Bestimmung an. Ferner kann sie auch bei persistierenden Zytopenien am Knochenmarksaspirat durchgeführt werden, um zwischen hypoplasie- und infiltrationsbedingten Zytopenien unterscheiden zu können. Methodisch sollte sich das Verfahren an dem Harmonisierungsprozess der European Research Initiative on CLL (ERIC) orientieren, womit Sensitivitäten von mindestens 1:10.000 (10-4) erreicht werden [50]. Idealerweise sollte der patientenspezifische Immunphänotyp vor Therapiebeginn bestimmt worden sein (siehe 3.4.3.6).

3.5.2.3.2. Molekulargenetik

Die molekulargenetische MRD-Diagnostik ist der Immunphänotypisierung mindestens gleichwertig, methodisch jedoch erheblich aufwendiger. Sie sollte daher bevorzugt innerhalb klinischer Studien durchgeführt werden.

Sie erfolgt in der Regel mit allel-spezifischen Oligonukleotiden (ASO-PCR) für die Immunglobulin-Schwerkette (*IGH*). Zur technischen Durchführung stehen allgemein akzeptierte Empfehlungen zur Verfügung [51, 52]. Das Verfahren besitzt allgemein eine höhere Sensitivität als die Immunphänotypisierung, weswegen es sich insbesondere für die MRD-Bestimmung bei potentiell kurativen Therapieansätzen eignet. Zur Verlaufsunter-suchung ist es jedoch nur geeignet, wenn das patienten-spezifische *IGH*-Rearrange-ment vor Beginn der Therapie bzw. bei noch Vorliegen einer CLL-Lymphozytose aus Blut oder Knochenmark bestimmt wurde (siehe Abschnitt 3.4.3.6).

3.5.2.4. Zytogenetik

Zytogenetische Techniken (Karyotypisierung/Chromosomenbandenanalyse, FISH) eignen sich wegen ihrer geringen Sensitivität generell nicht, um die Remissionstiefe bei CLL-Patienten zu bestimmen. Sie sollen jedoch eingesetzt werden, um im Rahmen einer Erkrankungsprogression die Evolution von Klonen mit therapie-relevanten akquirierten Aberrationen, insbesondere einer *del(17)(p13)*, aufzudecken.

3.5.3. Histologie und Zytologie

Eine histopathologische Untersuchung des Knochenmarks oder von lymphatischem Ge-webe ist in der Regel nicht indiziert. Sie sollte jedoch in Betracht gezogen werden, wenn sich aus dem bisherigen Verlauf der Verdacht auf eine Transformation der initia-len CLL in ein höhermalignes Lymphom ergibt oder wenn eine unklare Zytopenie be-steht, um eine Abgrenzung zwischen einer Knochenmarksschädigung, einer CLL-Infilt-ration oder einer Zweiterkrankung wie einem Therapie-assoziierten myelodysplasti-schen Syndrom (MDS) vornehmen zu können. Auch aus dem Knochenmark kann eine Bestimmung der MRD erfolgen (siehe 3.5.2.3), wobei die Untersuchung der MRD im Knochenmark sensitiver ist als aus dem peripheren Blut.

3.5.4. Bildgebung

Während der Behandlung sollen in regelmäßigen Abständen (üblicherweise alle 3 Mo-nate) Staging-Untersuchungen zur Beurteilung des Therapieerfolgs erfolgen. Abgese-hen von den Zeitpunkten vor Therapieeinleitung und nach Beendigung der Therapie erfolgt dies mittels klinischer Untersuchung und gegebenenfalls Sonografie. Eine bild-gebende Diagnostik mit CT oder MRT kann vor Therapiebeginn und nach Therapieende erfolgen und ist bei besonderen klinischen Fragestellungen notwendig, beispielsweise zur Beurteilung des Ansprechens abdomineller oder mediastinaler Lymphknoten. Um eine bessere Vergleichbarkeit der Befunde zu gewährleisten, sollte die Untersuchungs-modalität (Sonographie, CT oder MRT) vor und nach Therapie nach Möglichkeit nicht gewechselt werden.

3.6. Psychoonkologische Diagnostik

3.21.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Erstdiagnose der CLL <i>soll</i> ein Screening auf psychische Belastungen anhand geeigneter psychometrischer Instrumente mit validen Schwellenwerten erfolgen.
	Starker Konsens

3.6.1. 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 [53]. Evidenzbasierte Leitlinien dienen der Umsetzung dieses neuen Standards in der psychoonkologischen Versorgung [54]. 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 Krebspatienten sowie klinisch relevanter psychischer Belastungen und der Einleitung gestufter psychoonkologischer Interventionen. Die Darlegung des psychoonkologischen Versorgungsprogramms erfolgt in Form eines in die bio-medizinische Krebstherapie integrierten psychoonkologischen Behandlungspfades [55, 56]. Grundsätzlich richten sich die Empfehlungen zur psychoonkologischen Diagnostik nach [der S3 Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“](#), erstellt unter Federführung der Deutschen Krebsgesellschaft und deren Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie [54].

3.6.2. Psychoonkologisches Screening

Zum psychoonkologischen Screening werden Instrumente und Verfahren eingesetzt, deren Gütekriterien und Praktikabilität gesichert sind. Zur Erfassung der psychosozialen Problem- und Bedürfnislage wird eine Kombination aus einer 1-Item-Belastungsskala inklusive einer Checkliste – zu körperlichen, emotionalen, sozialen und spirituellen Problemen und Bedürfnissen – empfohlen [57]. Zur Erfassung klinisch relevanter psychischer Belastungen werden psychometrische Verfahren empfohlen, die ein gesichertes Screening von Angst und Depression erlauben [58].

Zum Screening behandlungsrelevanter psychosozialer Probleme und klinisch relevanter psychischer Belastungen wird die Angabe von Schwellenwerten als erforderlich angesehen, die eine Indikation zur weitergehenden psychoonkologischen Versorgung erlauben. Tabelle 12 gibt Schwellenwerte für 1-Item-Skalen (Distress-Thermometer [59]) sowie die „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS [60]) wieder.

Tabelle 12 Schwellenwerte für den klinischen Einsatz validierter Screeninginstrumente.

Risikogruppe	Belastungsgrad	Schwellenwerte		
		1-Item-Skala (Range 0-10)	HADS HADS-A/D	HADS-G
Risikogruppe III	hoch	-	11-21	22-42
Risikogruppe II	moderat	4-10	8-10	15-21
Risikogruppe I	gering	0-3	0-7	0-14

HADS-A/D: Einzelskalen Angst oder Depression; HADS-G: Gesamtskala Angst und Depression

In der psychoonkologischen Versorgungspraxis erfolgt das Screening auf Basis strukturierter Behandlungspfade, die insbesondere vorsehen, dass die Screeninginstrumente einem Patienten mit gesicherter Krebsdiagnose bei Erstvorstellung bereits während des ärztlichen Gesprächs ausgehändigt werden. Der Patient soll zudem um ein zeitnahes Ausfüllen der Unterlagen gebeten und die bearbeiteten Verfahren durch den behandelnden Arzt bzw. Pflegekräfte eingeholt und an den psychoonkologischen Dienst weitergeleitet werden [54]. Das Ausfüllen der Fragebogen durch den Patienten ist im Zeitrahmen von unter 10 Minuten möglich, die Auswertung nimmt keine 10 Minuten in Anspruch.

Anmerkung: Auch wenn den psychometrischen Verfahren eine gute Sensitivität und Spezifität zugeschrieben wird [61], so ist davon auszugehen, dass im konkreten Einzelfall ein Patient eine psychische Belastung aufweist, diese sich aber nicht in dem eingesetzten Verfahren abbildet. Hier sind die psychoonkologische Verhaltensbeobachtung des onkologischen Behandlungsteams und die Einleitung des psychoonkologischen Assessments über das persönliche Gespräch mit dem Patienten gefordert.

3.6.3. Psychoonkologisches Assessment

Das psychoonkologische Assessment dient primär der vertieften Abklärung der psychosozialen Problem- und Bedürfnislage sowie der psychischen Belastungen von Krebspatienten mit moderater bis hoher Belastung (RG II bzw. RG III). Zeigen sich im psychoonkologischen Screening anhand einer 1-Item-Skala und einer Checkliste spezifische Problem- und Bedürfnislagen, so sind den Patienten insbesondere vor Beginn einer Behandlung durch den behandelnden Arzt psychosoziale Versorgungsmaßnahmen durch speziell geschultes Fachpersonal anzubieten. Das vertiefte Assessment zu den verursachenden und aufrechterhaltenden Bedingungen der körperlichen, emotionalen, sozialen und spirituellen Probleme und Bedürfnisse erfolgt durch Pflegekräfte [62], Sozialarbeiter [63], Seelsorger [64], Kunst- [65], Musik- [66] sowie Bewegungstherapeuten [67].

Grundsätzlich soll bei Patienten mit Verdacht auf eine subsyndromale oder syndromale psychische Störung ein vertieftes Assessment und eine Klassifikation des „klinischen Schweregrades“ durch einen Haus- oder Facharzt oder Psychotherapeuten mit spezifischer psychoonkologischer Fort- oder Weiterbildung erfolgen. Zeigt sich im psychoonkologischen Screening anhand der HADS eine mindestens moderate psychische

Belastung, so erfolgt auch dann die vertiefte Abklärung im Rahmen eines psychoonkologisch-psychotherapeutischen Erstgespräches. Dieses Gespräch ist durch einen psychoonkologisch qualifizierten Psychotherapeuten zu führen. Die Aufgaben der vertieften Untersuchung sind neben der Entlastung des Patienten, die Klärung der krankheitsbedingten und krankheitsunabhängigen Faktoren, die die psychische Belastung verursachen bzw. aufrechterhalten, sowie die Stellung einer Diagnose, Klassifikation und Indikation zur weitergehenden psychoonkologischen Versorgung [54].

3.6.3.1. Krankheitsbedingte und -unabhängige Belastungsfaktoren

Die psychoonkologisch-psychotherapeutische Diagnostik unterscheidet krankheitsbedingte und -unabhängige Belastungsfaktoren.

- Krankheitsbedingte Belastungen entstehen in Folge von Faktoren der Krebserkrankung und -therapie, die sich unmittelbar auf den Krebspatienten auswirken.
- Krankheitsunabhängige Belastungen entstehen in Folge eines Zusammenwirkens aus Risiko- und Schutzfaktoren auf Seiten des Krebspatienten sowie seiner individuellen Vulnerabilität und Widerstandskraft, die unabhängig von der Krebserkrankung vorliegen und sich zumeist aus der individuellen Lebensgeschichte des Patienten ergeben.

In der klinischen Praxis können die vielfältigsten Einzelfaktoren und deren Zusammenwirken an der Entstehung und Aufrechterhaltung einer psychischen Belastung des Krebspatienten beteiligt sein. Die Klärung krankheitsbedingter und -unabhängiger Ursachenfaktoren psychischer Belastungen und Störungen durch einen Psychotherapeuten dient der klinischen Urteilsfindung und Klassifikation [68].

3.6.3.2. Diagnostik und Klassifikation psychischer Belastungen und Störungen

Die Diagnostik und Klassifikation psychischer Belastungen und Störungen bei Krebspatienten beruht auf einem kategorialen sowie dimensionalen Ansatz. Syndromale psychische Störungen bei Krebspatienten werden auf Basis der Internationalen Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10) bzw. dem Diagnostischen und Statistischen Manual psychischer Störungen DSM verschlüsselt [54].

Syndromale Störungen liegen bei Krebspatienten seltener vor, als bislang angenommen. Subsyndromale psychische Störungen treten bei Krebspatienten dagegen häufiger auf. Sie werden ebenfalls anhand der genannten Diagnose und Klassifikationssysteme abgebildet, wobei in der Literatur nicht einheitlich festgelegt ist, welche Symptome hier als diagnosebestimmend gelten. Unterschwellige jedoch klinisch relevante psychische Belastungen sind ebenso häufig bei Krebspatienten vorzufinden. Hier liegt lediglich das Kernsymptom einer Angst oder depressiven Störung oder einer gemischten Störung mit Symptomen der Angst und Depression vor, ohne weitere diagnosebestimmende Merkmale [69].

In der klinischen Praxis ist es zudem erforderlich, anhand der Diagnose und Klassifikation auch die Auswirkungen der Krebserkrankung sowie der Krebstherapie auf die psychische Verfassung des Krebspatienten differentialdiagnostisch zu berücksichtigen [70, 71].

Um das gesamte Spektrum psychosozialer Probleme und Bedürfnisse, psychischer Belastungen und Störungen bei Krebspatienten diagnostisch abzubilden und um einer voreiligen diagnostischen Festlegung und Stigmatisierung des Krebspatienten [72]

entgegenzuwirken, wird der dimensionale Ansatz der *klinischen Schweregrade* zur diagnostischen Urteilsfindung in der Psychoonkologie empfohlen [56]. Der dimensionale Ansatz unterscheidet den:

- „Zustand bei Krebserkrankung ohne zusätzliche Belastung“ (Klinischer Schweregrad I),
- „Zustand bei Krebserkrankung mit zusätzlichen emotionalen und psychosozialen Belastungen“ (Klinischer Schweregrad II) und
- „Zustand bei Krebserkrankung mit zusätzlichen klinisch relevanten Belastungen oder psychischen Störungen“ (Klinischer Schweregrad III).

Ist eine kategoriale, klinisch-psychiatrische Diagnose einer psychischen Störung gerechtfertigt, so sollte diese auf Basis der ICD-10 (F-Codierung) gestellt werden. Ist ein organischer oder medizinischer Krankheitsfaktor identifizierbar, sollte eine „*organisch bedingte*“ psychische Störung klassifiziert werden.

3.6.4. Indikation zur psychoonkologischen Versorgung

Die Indikation zur gestuften psychoonkologischen Versorgung erfolgt auf Grundlage des ermittelten klinischen Schweregrades und/oder auch auf Wunsch des Patienten. Folgende Indikationsstellungen sind vorgesehen:

- „Zustand bei Krebserkrankung ohne zusätzliche Belastung“: Psychoonkologische Basisversorgung durch das ärztliche und pflegerische Behandlungsteam; incl. des Angebotes einer Unterstützung durch Selbsthilfegruppen.
- „Zustand bei Krebserkrankung mit zusätzlichen emotionalen und psychosozialen Belastungen“: Psychosoziale Versorgung durch speziell geschultes psychoonkologisches Fachpersonal; zusätzlich zur psychoonkologischen Basisversorgung.
- „Zustand bei Krebserkrankung mit zusätzlichen klinisch relevanten Belastungen oder psychischen Störungen“: Psychoonkologisch-psychotherapeutische Versorgung durch speziell qualifizierte Psychotherapeuten, bei spezifischer Indikation (z.B. Psychosen) auch unter Einbezug von Psychiatern; zusätzlich zur psychoonkologischen Basisversorgung.

Die psychoonkologische Versorgung ist an die vorhandenen Versorgungsstrukturen im ambulanten und stationären Versorgungssektor anzupassen. Sie kann dabei durch psychosozial und psychotherapeutisch tätige Fachkräfte eines Krankenhauses oder in Kooperation eines niedergelassenen Onkologen mit psychosozialen Krebsberatungsstellen oder Psychotherapeuten in freier Praxis erfolgen. Wird die Patientenversorgung als sektorenübergreifende Versorgung konzipiert, so ist die Gründung eines psychoonkologischen Versorgungsnetzwerkes bestehend aus einem Krankenhaus und niedergelassenen Onkologen zu empfehlen. Die Koordination der Versorgung an den Schnittstellen der ambulanten und stationären Versorgung und zwischen den beteiligten Berufsgruppen sollte in psychoonkologischen Behandlungspfaden und Verfahrensweisungen geregelt werden.

3.7. Tabellarische Übersicht zu Untersuchungsmethoden und -indikationen zur Initial- und Verlaufsdagnostik

Tabelle 13 Untersuchungsmethoden und -indikationen zur Initial- und Verlaufsdagnostik einer CLL

	Erst-diagnose	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§
Immunphänotypisierung	X		((X))*	
Klinische Chemie	(X)	(X)	X	X/((X))
Virusserologie bzw. - Monitoring (CMV, HBV, HCV, HIV, VZV)			X§§	X##
FISH del(17p13) und TP53-Mutationsstatus			X	
FISH del(11q22.3),			(X)	
FISH del(13)(q14), del(6)(q21~23), +12			((X))	
Serummarker (TK1, β2MG)			(X)	
IGHV-Mutationsstatus+			(X)+	
Direkter Antiglobulintest (Coombs-Test)	(X)		((X))	((X))
Chromosomenbanden-analyse (Karyotypisierung)			((X))	
MRD-Diagnostik (Zytometrie oder Molekulargenetik)			((X))	((X))#
Histologie und Zytologie				
Lymphknotenhistologie*	((X))*		((X))*	((X))*
Knochenmarkhistologie und -zytologie*	((X))*		((X))*	((X))*
Bildgebung				
Sonographie	(X)	((X))	(X)	(X)
Röntgen-Thorax	((X))	((X))	((X))	((X))
CT oder MRT	((X))	((X))	((X))	((X))
FDG PET/CT**	((X))**	((X))**	((X))**	((X))**
<p>X: soll; (X): sollte; ((X)): kann; †: beim ärztlichen Diagnose-/Aufklärungsgespräch nach gesicherter Diagnose der CLL; *: zur Differentialdiagnostik und/oder Nachweis einer hochmalignen Transformation; **: Ausschließlich bei Verdacht auf Richter-Syndrom zur Identifizierung einer FDG-anreichernden Läsion mit hoher Stoffwechsellaktivität für gezielte Biopsientnahme; §: maschinelle Differenzierung ausreichend falls möglich; §§: CMV-Serologie vor Therapie nur bei erhöhtem Reaktivierungsrisiko unter immunsuppressiver Therapie, z. B. mit Alemtuzumab. #: nur sinnvoll nach Erzielen einer mindestens partiellen Remission; ##: bei erhöhtem Risiko oder Vorliegen einer reaktivierten Viruserkrankung, z. B. durch CMV, HBV. +: eine einmalige Bestimmung des IGHV-Mutationsstatus ist im Krankheitsverlauf ausreichend.</p>				

4. Zeitpunkt und Wahl der Erstlinientherapie

Barbara Eichhorst, Valentin Goede, Rainer Göbel, Hans Eich, Imke Strohscheer, Hartmut Link, Stephan Stilgenbauer, Ulrike Ritterbusch, Christoph Dietrich, Clemens Wendtner, Michael Hallek

4.1. Wahl der Erstlinientherapie und Zahl der Zyklen

4.1.1. Indikationsstellung zur Therapie

4.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<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 gelten mindestens eines der folgenden Kriterien als Indikation zur Therapie: [2]</p> <ul style="list-style-type: none"> • B-Symptome (Gewichtsabnahme > 10 % innerhalb von 6 Monaten; extreme Schwäche; Fieber über 2 Wochen ohne Anhalt für eine Infektion; Nachtschweiß), • rasch zunehmende Knochenmarkinsuffizienz (zunehmende 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, • Progrediente Lymphozytose mit > 50 % über einen zweimonatigen Zeitraum oder Lymphozytenverdopplungszeit unter 6 Monaten, gemessen ab einer absoluten Lymphozytenzahl von > 30G/L.
	Konsens

Die Indikation zur Therapie besteht in Abhängigkeit der Symptomatik oder bei Übergang in Stadium Binet C. [2]

Therapiebedürftigkeit besteht im Stadium Binet C, welches durch die zunehmende hämatopoetische Insuffizienz gekennzeichnet ist. Allerdings kann auch in diesem Stadium bei nur mäßiggradiger Anämie oder Thrombopenie, die im Verlauf stabil bleibt, noch abgewartet werden.

Im Stadium Binet A und B gelten mindestens eines der folgenden Kriterien als Indikation zur Therapie [2]:

- B-Symptome (Gewichtsabnahme > 10 % innerhalb von 6 Monaten; extreme Schwäche; Fieber über 2 Wochen ohne Anhalt für eine Infektion; Nachtschweiß)
- rasch zunehmende Knochenmarkinsuffizienz (zunehmende 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
- Progrediente Lymphozytose mit > 50 % über einen zweimonatigen Zeitraum oder Lymphozytenverdopplungszeit unter 6 Monaten, gemessen ab einer absoluten Lymphozytenzahl von > 30G/L.

Dagegen stellt weder eine ausgeprägte Hypogammaglobulinämie noch die Höhe der absoluten Lymphozytenzahl eine Therapieindikation dar. Eine Infiltration der CLL-Zellen von Haut, Nerven oder anderer Organe stellt bei Vorliegen von klinischer Symptomatik eine Therapieindikation dar.

4.1.2. Dosisintensität und Intervallkonformität

4.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Gabe von FC und CD20-Antikörper oder Bendamustin und CD20-Antikörper oder Chlorambucil und CD20-Antikörper sollten 6 Zyklen angeboten werden, wenn die Therapie von dem Patienten vertragen wird.
	Starker Konsens

4.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Vor Beginn eines jeweiligen Therapiezyklus sollten keine Zeichen einer aktiven und unkontrollierten Infektion mehr bestehen.
	Starker Konsens

4.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Auftreten von schweren Infektionen, bzw. schweren Zytopenien unter der Therapie, welche durch die verzögerte Erholung zu einer Verzögerung des nächsten Zyklus nach den oben genannten Kriterien führen, soll eine Dosisreduktion der Chemotherapie um mindestens 25% während des nächsten Therapiezyklus erfolgen.
	Konsens

4.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Im Verlauf kann eine weitere Dosisreduktion erfolgen, wobei eine Unterschreitung der Chemotherapiedosis unter 50% nicht sinnvoll ist und die Therapie in diesem Falle abgebrochen werden soll .
	Konsens

Da der Therapieansatz bei der CLL bisher palliativ ist, ist die Einhaltung der Therapieintervalle und der Dosisintensität abzuwägen gegenüber möglichen Toxizitäten. Bei Gabe von FC und CD20-Antikörper oder Bendamustin und CD20-Antikörper oder Chlormambucil und CD20-Antikörper sollten 6 Zyklen angeboten werden, wenn die Therapie von dem Patienten vertragen wird. Vor Beginn eines jeweiligen Therapiezyklus sollten keine Zeichen einer aktiven und unkontrollierten Infektion mehr bestehen. Bezüglich aufgetretener Hämatotoxizitäten sollten zum Zeitpunkt des nächsten Zyklus keine Grad 3 oder 4 Zytopenien nach den Common Toxicity Criteria (CTC) mehr bestehen. Sofern bereits vor Beginn der Therapie Zytopenien bedingt durch die Verdrängung im Knochenmark bestanden haben, sollten die Ausgangswerte zumindest annähernd wieder erreicht worden sein. Bei Auftreten von schweren Infektionen, bzw. schweren Zytopenien unter der Therapie, welche durch die verzögerte Erholung zu einer Verzögerung des nächsten Zyklus nach den oben genannten Kriterien führen, soll eine Dosisreduktion der Chemotherapie um mindestens 25% während des nächsten Therapiezyklus erfolgen. Im Verlauf kann eine weitere Dosisreduktion erfolgen, wobei eine Unterschreitung der Chemotherapiedosis unter 50% nicht sinnvoll ist und die Therapie in diesem Falle abgebrochen werden soll.

Durch die Dosisreduktion ist von einem gewissen Wirkungsverlust auszugehen, da unter dosisreduzierten Regimen niedrigere MRD Raten [73] und insbesondere ein kürzeres progressionsfreies Überleben berichtet wurden [74]. Bisher gibt es keine Daten, welche belegen, dass sich die Verlängerung der Therapieintervalle negativ auf das Ansprechen und progressionsfreie Überleben auswirken. Umgekehrt scheint die Einhaltung der Therapieintervalle z. B. durch Unterstützung mit GCSF günstig für das progressionsfreie Überleben zu sein [75].

4.1.3. Stellenwert der Monochemotherapie

4.6.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Chemoimmuntherapie (unter der Berücksichtigung der Kontraindikationen für Antikörper-Therapien) <i>soll</i> einer alleinigen Chemotherapie vorgezogen werden.
GRADE	Fischer 2016, Goede 2014, Goede 2015, Hallek 2010, Hillmen 2015 [76-80]
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	PFS
⊕⊕⊕⊖ low	TRM
⊕⊕⊕⊖ moderate	Nebenwirkungen
	Starker Konsens

Vor Einführung der Purinanaloga in der Therapie der CLL zeigten mehrere Studien keinen Benefit einer Kombinationstherapie mit Cyclophosphamid und/oder Anthrazyklin und/oder Vincristin gegenüber Chlorambucil [81-83]. Die Monotherapie mit dem Purinanalogen Fludarabin zeigte sich gegenüber einer Kombinationstherapie mit Cyclophosphamid, Adriamycin und Steroiden überlegen [84]. In mehreren Phase III Studien konnte mit der Kombinationstherapie bestehend aus Purinanalogen plus Cyclophosphamid eine längere Remissionsdauer als mit dem Purinanalogen alleine erreicht werden [85-88].

Mit der Einführung der Chemoimmuntherapie und dem Nachweis der sehr deutlichen Überlegenheit dieser Therapieform gegenüber Chemotherapie alleine sowohl bei fitten [76, 77] als auch bei unfitten Patienten [78-80] ist die Monotherapie obsolet. Sie wird höchstens noch bei denjenigen älteren, bzw. komorbiden Patienten eingesetzt, welche auf die Infusion mit CD20-Antikörper mit schwerstem Zytokin-Ausschüttungssyndrom reagieren und daher eine Therapie mit diesem nicht möglich ist (siehe Kapitel 7 Besondere Diagnostik bei älteren Patienten mit oder ohne Komorbidität). Für diese Patienten käme dann lediglich eine Monotherapie mit Chlorambucil über 6 Monate (bei Ansprechen evtl. erweitert auf 12 Monate) oder Bendamustin (6 Zyklen) in Frage. Alternativ steht für diese Patienten, die im Vergleich zur Chlorambucil-Monotherapie deutlich wirksamere Therapie mit dem Btk-Inhibitor Ibrutinib zur Verfügung (siehe auch Kapitel 5. Neue Substanzen).

4.1.4. Stellenwert der Chemoimmuntherapie

4.7.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Chemoimmuntherapie <i>soll</i> basierend auf der Gabe eines CD20-Antikörpers sein.
GRADE	Bauer 2012, Geisler 2014, Skoetz 2012 [89-91]
⊕⊕⊕⊕ moderate	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	PFS
⊕⊕⊕⊖ low	TRM
⊕⊕⊕⊖ moderate	Nebenwirkungen
	Starker Konsens

In mehreren Phase III Studien konnte die Überlegenheit der Kombination aus einer Chemotherapie und einem CD20-Antikörper (Chemoimmuntherapie) gegenüber der alleinigen Chemotherapie sowohl bei fitten [76, 77] als auch bei unfitten Patienten [78-80] gezeigt werden. Die Kombinationstherapie mit CD20-Antikörpern zeigten dabei nicht nur eine Verbesserung der Ansprechraten und des Rezidiv-freien Überlebens [92], sondern zum Teil auch des Gesamtüberlebens [76, 78, 79]. Bei der CLL sind inzwischen drei gegen das CD20-Antigen gerichtete Antikörper zugelassen. Der chimäre Typ I Antikörper Rituximab ist in Kombination mit jeder bei der CLL zugelassenen und nachgewiesener wirksamer Chemotherapie zugelassen und sollte daher in der Erstlinientherapie in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FC) sowie in Kombination mit Bendamustin oder Chlorambucil verabreicht werden. Der humane Typ I Antikörper Ofatumumab ist in der Erstlinientherapie in Kombination mit Chlorambucil oder Bendamustin zugelassen. Obinutuzumab, ein humanisierter Typ II Antikörper, ist lediglich in Kombination mit Chlorambucil zugelassen.

Aufgrund des günstigeren Toxizitätsprofils haben sich als Kombinationspartner in den bei der CLL angewandten Chemoimmuntherapien CD20 Antikörper gegenüber dem CD52 Antikörper Alemtuzumab durchgesetzt. Eine randomisierte Phase III Studie, welche FC in Kombination mit Rituximab gegenüber FC plus Alemtuzumab verglich, musste vorzeitig abgebrochen werden, da sich im Alemtuzumabarm eine deutlich höhere Toxizität mit mehr Therapie-bedingten Todesfällen zeigte [93]. In Bezug auf das progressionsfreie Überleben waren die Unterschiede zugunsten des FCR-Armes bei nicht erreichter Patientenzahl statistisch nicht signifikant [93]. Eine weitere Phase III Studie, welche FC alleine gegenüber FC in Kombination mit einer niedrigeren Dosierung des Antikörpers Alemtuzumab in der Primärtherapie fitter Patienten verglich, zeigte zwar eine Verlängerung des Progressions-freien Überlebens, aber in dem Arm kam es zu einer erhöhten Rate an opportunistischen Infektionen [89].

Eine Chemoimmuntherapie basierend auf der Gabe eines CD20-Antikörpers soll daher einer Kombination mit einem CD52 Antikörper vorgezogen werden, welche bei der CLL zwar noch im Rahmen eines Compassionate use Programmes erhältlich ist, aber nicht mehr zugelassen ist.

Vor der Therapie mit CD20-Antikörpern sollte eine Hepatitis B-Infektion ausgeschlossen werden.

4.2. Therapie der CLL mit del(17p)/TP 53 Mutation

4.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Allen Patienten mit CLL und del(17p)/TP 53 Mutation sollen , sofern eine Studie hierzu vorhanden ist und keine Ausschlusskriterien eine Teilnahme verhindern, die Teilnahme an einer klinischen Studie angeboten werden.
	Konsens

4.9.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Patienten mit del(17p)/TP 53 Mutation sollte , sofern nicht in klinischen Studien, in der Erstlinientherapie der Btk-Kinaseinhibitor Ibrutinib angeboten werden. Patienten, die nicht geeignet für Ibrutinib sind, kann alternativ eine Therapie mit Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab oder Venetoclax angeboten werden.
GRADE	Burger 2014, Burger 2015, Byrd 2015. O'Brien 2016 [94-97]
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	PFS
⊕⊕⊖⊖ low	TRM
⊕⊕⊕⊖ moderate	Nebenwirkungen
	Starker Konsens

Wie im Kapitel Diagnostik beschrieben ist die Prognose der CLL bei Nachweis einer del(17p) und/oder einer TP53-Mutation schlechter, da es in der Regel zu einem deutlich rascheren Progress kommt und häufig eine Therapierefraktärität besteht [98, 99]. Subgruppenanalysen haben gezeigt, dass das Gesamtansprechen und insbesondere die Rate der kompletten Remissionen auf Chemo/Chemoimmuntherapie geringer sind, beziehungsweise die Dauer des Ansprechens sehr kurz ist [78, 86, 100, 101]. Randomisierte Studien, die eine Therapieoptimierung bei Patienten mit del(17p)/TP53 Mutation überprüfen liegen nicht vor.

Die heute bestmögliche Therapie dieser Patienten sollte im Rahmen einer klinischen Studie erfolgen.

Im Rahmen von Phase II-Studien wurde gezeigt, dass der Anti-CD52 Antikörper bei Höchststrisiko-CLL wirksam ist, aber zu keinen länger andauernden Remissionen führt [92, 102], so dass dieser bis zur Zulassung der Kinaseinhibitoren häufig eingesetzt wurde. Heute sollten Patienten mit Höchststrisiko in der Erstlinientherapie mit dem Btk-Kinaseinhibitor Ibrutinib behandelt werden (siehe hierzu auch Kapitel 5 Neue Substanzen). Subgruppenanalysen aus Studien zur rezidierten, refraktären CLL haben gezeigt, dass Patienten mit diesen prognostisch sehr ungünstigen Veränderungen auf die

Kinaseinhibitoren Ibrutinib und Idelalisib besser ansprechen als im historischem Vergleich auf Chemotherapien oder Antikörper alleine [94-96]. Da der PI3K Inhibitor Idelalisib vor allem in der Erstlinientherapie mit vermehrt Toxizitäten einhergeht, sollte in der Erstlinientherapie der CLL mit del(17p) bzw. TP53 Mutation zunächst Ibrutinib eingesetzt und nur bei Unverträglichkeit oder Nichtansprechen auf Idelalisib gewechselt werden. Patienten mit del(17p)/TP 53 Mutation sollten, sofern nicht in klinischen Studien, in der Erstlinientherapie der Btk-Kinaseinhibitor Ibrutinib angeboten werden. Patienten, die nicht geeignet für Ibrutinib sind, kann alternativ eine Therapie mit Idelalisib und Rituximab oder Venetoclax angeboten werden. Bei Einsatz von Idelalisib plus Rituximab oder Ofatumumab ist nach der Fachinformation eine PJP Prophylaxe obligat. Ferner muss regelmäßig nach CMV im Blut im Sinne einer frischen CMV-Infektion bzw. -Reaktivierung gesucht werden. Alternativ zu Ibrutinib sollte Patienten mit del(17p), bzw. TP53-Mutation, bei relativen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit von Ibrutinib, Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab oder Venetoclax als Monotherapie angeboten werden. Patienten mit TP53 del/mut sollte bei Therapieversagen Venetoclax angeboten werden.

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V hat der Gemeinsame Bundesausschuss in seinen Beschlüssen vom 21. Juli 2016 und 15. Dezember 2016 lediglich bei der Erstlinientherapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen für Ibrutinib bescheinigt [103, 104]. Patienten im Rezidiv mit del(17p) haben mit Ibrutinib ein Progressions-freies Überleben von 63% nach 24 Monaten [96], wohingegen dies in der Vergangenheit mit Alemtuzumab bei lediglich 5.8 Monaten im Mittel lag [102]. Im historischen Vergleich zeigt sich in der Patientengruppe der rezidierten/refraktären CLL mit del(17p) eine Verlängerung des PFS um das mehr als 4-fache.

Aufgrund der schlechten Prognose wurde in der Vergangenheit ferner empfohlen in der ersten Remission eine allogene Stammzelltransplantation durchzuführen, um eine längerfristige Remission mit kurativer Therapieoption zu erreichen [105-108].

Bezüglich der Empfehlungen zur Transplantation wird auf das Kapitel 8. Stellenwert der Stammzelltransplantation bei CLL verwiesen.

4.3. Therapie jüngerer/fitter versus älterer/unfitter & komorbider Patienten

4.3.1. Therapie fitter versus unfitter Patienten

4.10.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Körperlich fitten Patienten mit wenig Begleiterkrankungen ohne del(17p) und/oder TP53 Mutation bis maximal 65 Jahre soll als Erstlinientherapie eine intensivere Chemoimmuntherapie bestehend aus dem Purinanalogen Fludarabin, dem Alkylans Cyclophosphamid und dem CD20-Antikörper Rituximab (FCR) angeboten werden. Körperlich fitten Patienten mit wenig Begleiterkrankungen ohne del(17p) und/oder TP53 Mutation über 65 Jahre soll als Erstlinientherapie eine Chemoimmuntherapie bestehend aus Bendamustine und dem CD20-Antikörper Rituximab (BR) angeboten werden.
GRADE	Eichhorst 2016, Fischer 2016, Hallek 2010 [76, 77, 109]
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	PFS
⊕⊕⊕⊖ low	TRM
⊕⊕⊕⊖ moderate	Nebenwirkungen
	Konsens

4.11.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Älteren oder komorbiden Patienten sollen weniger intensive Chemoimmuntherapien, bestehend aus Chlorambucil in Kombination mit einem CD20-Antikörper (Rituximab, Ofatumumab oder Obinutuzumab) oder alternativ Bendamustin und CD20-Antikörper, angeboten werden.
GRADE	Goede 2014, Goede 2015, Hillmen 2015, Michaellet 2015 [78-80, 110]
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	PFS
⊕⊕⊕⊖ low	TRM
⊕⊕⊕⊖ moderate	Nebenwirkungen
	Starker Konsens

Körperlich fitten Patienten mit wenig Begleiterkrankungen (z.B. keine schwere Grad 4 Begleiterkrankung nach Charlson score oder cumulative illness rating scale (CIRS) und einem CIRS < 6) ohne del(17p) und/oder TP53 Mutation bis maximal 65 Jahre soll als Erstlinientherapie eine intensivere Chemoimmuntherapie bestehend aus dem Purinanalogen Fludarabin, dem Alkylans Cyclophosphamid und dem CD20-Antikörper Rituximab (FCR) angeboten werden. Eine Primärtherapie mit FCR erzielte eine Ansprechrate

von 90 % mit 44 % kompletten Remissionen [77]. Darüberhinaus verlängert die FCR Therapie nicht nur das progressionsfreie Überleben, sondern auch das Gesamtüberleben. Hauptnebenwirkungen der Therapie sind neben den Neutropenien, Anämien, Thrombopenien und schwere Infektionen, welche je nach Beobachtungszeitraum bei 20% bis über 39% der Patienten auftreten. An Langzeitnebenwirkungen wurden nach der FCR Therapie vermehrt sekundäre Neoplasien, insbesondere myelodysplastische Syndrome und sekundäre akute myeloische Leukämien beobachtet.

Durch die Kombinationstherapie mit dem Alkylans Bendamustin und Rituximab (BR) konnte in einer Phase II Studie zur Erstlinientherapie eine Ansprechrate von 88 % (23 % CR) erreicht werden [111]. Im direkten Vergleich in der Erstlinientherapie fitter Patienten zeigte sich jedoch, dass BR der Kombination FCR in Bezug auf die Dauer des progressionsfreien Überlebens (42 versus 56 Monate) und des Erreichens kompletter Remissionen signifikant unterlegen war [109]. Da die Rate der schweren Infektionen insbesondere bei den über 65-jährigen Patienten mit FCR mehr als doppelt so hoch im Vergleich zu BR war, soll bei fitten, aber älteren Patienten, BR anstatt FCR verabreicht werden. Körperlich fitten Patienten mit wenig Begleiterkrankungen ohne del(17p) und/oder TP53 Mutation über 65 Jahre soll daher als Erstlinientherapie eine Chemoimmuntherapie bestehend aus Bendamustine und dem CD20-Antikörper Rituximab (BR) angeboten werden.

Alternativ zu der BR Kombination ist auch die Kombination von Bendamustin mit dem CD20-Antikörper Ofatumumab (BO) zugelassen. In einer Phase II Studie wurden 40 Patienten mit dieser Kombination behandelt [112]. Das gesamte Ansprechen lag bei 95% mit 43 % kompletten Remissionen. Nach einer Beobachtungszeit von ca. 29 Monaten war das mittlere Progressions-freie Überleben noch nicht erreicht.

Aus einer Phase IIIb Studie liegen Daten zu einer Kombination aus Bendamustin und Obinutuzumab (BG) vor, welche bei 158 zuvor unvorbehandelten Patienten eingesetzt wurde [113]. Bei 79% der Patienten konnte ein Ansprechen erreicht werden, 32% hatten eine komplette Remission. Aufgrund der noch kurzen Nachbeobachtungszeit von 11 Monaten war das mediane progressionsfreie Überleben noch nicht erreicht. Die Tatsache, dass ein schweres laborchemisches oder klinisches Tumorlysesyndrom bei 10 % der Patienten unter der Therapie mit Bendamustin und Obinutuzumab beobachtet wurde, ist auf die hohe Effektivität des Antikörpers zurückzuführen. Da die Therapie doch mit einigen, zum Teil auch tödlichen Toxizitäten verbunden ist, ist diese Kombination nicht zur generellen Erstlinientherapie zu empfehlen und auch nicht zugelassen.

Da bei älteren und komorbiden Patienten eine voll-dosierte Therapie mit FCR zu hohen Toxizitätsraten führt [114], sollen bei diesen Patienten weniger intensive Chemoimmuntherapien, bestehend aus Chlorambucil in Kombination mit einem CD20-Antikörper (Rituximab, Ofatumumab oder Obinutuzumab) oder alternativ Bendamustin und CD20 Antikörper, verabreicht werden.

Die Kombination mit Obinutuzumab erscheint unter den Chlorambucil-basierten Kombinationen am effektivsten, nachdem die Überlegenheit von Obinutuzumab zumindest gegenüber Rituximab im Rahmen der CLL11 Studie bei komorbiden Patienten gezeigt werden konnte. Durch die Kombination Chlorambucil plus Obinutuzumab (CLBG) konnte gegenüber der alleinigen Therapie mit Chlorambucil, aber auch gegenüber der Kombination Rituximab plus Chlorambucil (CLBR) ein signifikant längeres Progressions-freies Überleben erreicht werden (11 Monate mit Chlorambucil versus 15 Monate mit CLBR versus 29 Monate mit CLBG) [78]. Darüber hinaus zeigen beide Antikörper-

haltige Arme gegenüber der Monotherapie mit Chlorambucil einen signifikanten Vorteil hinsichtlich eines längeren Überlebens [79].

Ebenfalls im Rahmen einer Phase-III-Studie wurde der Antikörper Ofatumumab in Kombination mit Chlorambucil gegenüber Chlorambucil alleine in der Erstlinientherapie getestet [80]. Eingeschlossen wurden Patienten, welche nicht fit genug für eine Fludarabin-haltige Chemoimmuntherapie waren. Im Kombinationsarm Ofatumumab und Chlorambucil fand sich ein deutlich länger anhaltendes Ansprechen von 22 Monaten gegenüber 13 Monaten mit einer alleinigen Chlorambuciltherapie [80]. Ein Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens fand sich in dieser Studie nicht.

In beiden Studien zeigte sich in den CD20-Antikörper-haltigen Kombinationsarmen eine höhere Rate an Hämatotoxizität, insbesondere an Neutropenie. Dennoch fanden sich keine Unterschiede in der Inzidenz der unter der Therapie auftretenden Infektionen. Im Vergleich zu den anderen beiden zugelassenen CD20-Antikörpern traten unter der Erstinfusion von Obinutuzumab mehr Infusions-assoziierte Reaktionen auf (bei Erstinfusion CTC Grad 3 oder 4 Reaktionen in 20 % gegenüber 4 % mit Rituximab und 10 % mit Ofatumumab) [78, 80].

Bei körperlich weniger fitten und/oder komorbiden Patienten ist die Kombination aus Chlorambucil mit Obinutuzumab oder Ofatumumab eine mögliche Erstlinientherapie, die Kombination mit Obinutuzumab ist möglicherweise effektiver.

Im Hinblick auf das Ansprechen und das progressionsfreie Überleben zeigte sich die Kombination BR im Rahmen einer randomisierten Phase-IIIb-Studie (MABLE-Studie) [110] gegenüber der CLBR-Therapie überlegen. Ein Unterschied im Gesamtüberleben ließ sich nicht nachweisen. In die Studie wurden Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 72 Jahren eingeschlossen, die als nicht geeignet für eine Fludarabin-haltige Therapie galten. Mit einer mittleren Anzahl von 3 aktiven Komorbiditäten waren die eingeschlossenen Patienten hier evtl. etwas fitter als Patienten in den obengenannten Studien. Zusammenfassend kann über den indirekten Vergleich der Studien bei den älteren Patienten untereinander die Therapie mit BR als weitere Therapieoption angesehen werden, bei welcher allerdings im Vergleich zu den Chlorambucil-basierten Therapien, mit einer höheren Rate an Myelotoxizitäten und Infektionen zu rechnen ist.

Ebenfalls bei Patienten, die als nicht geeignet für eine Fludarabin-haltige Therapie galten, wurde Ibrutinib gegenüber Chlorambucil alleine in der Erstlinientherapie getestet [97]. Diese Phase III Studie (RESONATE II Studie) zeigte sowohl für das progressionsfreie Überleben, als auch für das Gesamtüberleben einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Dauertherapie mit Ibrutinib gegenüber der maximal 12-monatigen Therapie mit Chlorambucil. Studien, welche den Stellenwert von Ibrutinib gegenüber einer Chemoimmuntherapie vergleichen, laufen aktuell noch.

Insgesamt kann Ibrutinib als eine alternative Therapie zur Chemoimmuntherapie mit CLBG oder CLBO angesehen werden. Zu Bedenken ist jedoch, dass unabhängig von der kürzeren Nachbeobachtungszeit in der RESONATE II Studie eher weniger komorbide Patienten eingeschlossen wurden (nur 30% mit CIRS Score > 6). Allerdings haben Subgruppenanalysen hierfür keine Unterschiede ergeben. Zu Bedenken ist ebenfalls, dass die aktuelle Zeit bis zur nächsten Therapie mit CLBG 52 Monate beträgt und die Patienten mit Ibrutinib aktuell eine Dauertherapie erhalten, welche bisher kein Absetzen vorsieht.

In der Stellungnahme des Gemeinsamen Bundesausschuss in seinen Beschlüssen vom 21. Juli 2016 und 15. Dezember 2016 wird für bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemoimmuntherapie infrage kommt, kein Zusatznutzen gesehen [103, 104]. In der Stellungnahme der DGHO zu dieser Nutzenbewertung des GBA wird darauf hingewiesen, dass Ibrutinib eine alternative Therapie für ältere Patienten darstelle, für die Nutzenbewertung jüngerer Patienten jedoch noch keine Daten vorliegen.

4.3.2. **Alter**

Das Alter des Patienten ist in mehreren Risikoscores als prognostisch unabhängiger Faktor bestätigt, (siehe Kapitel: Prognosefaktoren)[115] [42, 116, 117]. Allerdings ist nicht in allen Scores die Komorbidität und Fitness des Patienten berücksichtigt worden. Die körperliche Belastbarkeit des einzelnen Patienten und damit die mögliche Exposition gegenüber verschiedenen Therapieregimen kann unabhängig vom numerischen Alter sehr stark variieren. Daher wird die Unterscheidung zwischen Patienten, welche für eine intensivere Therapie noch geeignet sind oder nicht nach der Einschätzung der Fitness bzw. besser nach einem geriatrischen Score oder gar Assessment vorgenommen (siehe Kapitel 7. Besondere Diagnostik bei älteren Patienten mit oder ohne Komorbidität).

Dennoch spielt auch das rein numerische Alter bzgl. der möglichen Exposition gegenüber intensiveren Chemoimmuntherapien eine Rolle. In der CLL 10-Studie fand sich bei einem Cut-off von 65 Jahren eine deutlich erhöhte Rate an Nebenwirkungen, wohingegen verschiedene Cut-offs zur Anzahl und/oder Schwere der Komorbiditäten hier keine gute Differenzierung ergaben [109].

4.3.3. **Kritische Diskussion des ECOG**

Der Score der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wird zur Beurteilung des Leistungsstatus eines Tumorpatienten weltweit in der Hämatologie und Onkologie verwendet. Auch wenn der ECOG-Status in einem der bei der CLL evaluierten Prognose-scores als unabhängiger Faktor identifiziert wurde [42], ist der ECOG-Status eines Patienten zur Einschätzung bzgl. der Therapieintensität nur bedingt geeignet. Durch das Vorhandensein von durch die CLL bedingten B-Symptomen oder Müdigkeit kann der ECOG-Status eines Patienten vor Therapiebeginn beeinträchtigt sein und sich anschließend wieder deutlich bessern.

Ca. 78 % der Patienten haben vor Therapiebeginn einen reduzierten ECOG von 1 oder größer [118]. Im klinischen Alltag wird der ECOG zwar gehäuft zu einer Entscheidung bzgl. der Wahl des Therapieregimes und Dosisreduktion einer Therapie herangezogen, jedoch gibt es keine Daten dazu, in wieviel Prozent der Fälle ein reduzierter Allgemeinzustand auf CLL-spezifische Symptome oder auf Begleiterkrankungen zurückzuführen ist.

4.4. Therapie asymptomatischer Patienten versus symptomatischer Patienten

4.4.1. Spezielle Indikation für asymptomatische Hochrisikopatienten

4.12.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei asymptomatischen Hochrisikopatienten <i>sollte</i> mit der watch & wait Strategie fortgefahren werden.
GRADE	Bergmann 2013, Schweighofer 2013 [119, 120]
⊕⊕⊕⊖ moderate	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	PFS
⊕⊕⊕⊖ moderate	Nebenwirkungen
	Starker Konsens

Auch wenn verschiedene Prognosescores gezeigt haben, dass die Zeit bis zum Therapiebeginn für Patienten mit einer Hochrisiko CLL deutlich kürzer ist, besteht außerhalb klinischer Studien bisher keine Indikation für einen frühzeitigen Therapiebeginn im asymptomatischen Stadium Binet A oder B. Zwei randomisierte Studien haben gezeigt, dass weder der frühzeitige Einsatz einer Chemotherapie mit Fludarabin [120] noch der frühzeitige Einsatz einer Chemoimmuntherapie [119] die Überlebenszeit bei Hochrisiko-CLL in asymptomatischen Stadium Binet A beeinflussen. Beide Therapien haben lediglich zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens geführt. Diese Daten zeigen, dass auch bei asymptomatischen Hochrisikopatienten mit der watch & wait Strategie fortgefahren werden sollte. Laufende Studien werden zeigen, ob der frühe Einsatz neuer Substanzen hier eventuell einen Überlebensvorteil bringt.

4.4.2. Symptome

4.4.2.1. Knochenmarkinsuffizienz

4.13.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei nur mäßiggradiger Thrombopenie oder Anämie <i>kann</i> trotz Vorliegen eines Stadium Binet C noch weiter abgewartet werden, wenn sich die Werte hierbei in den kurzfristigeren Kontrolluntersuchungen stabil halten.
	Starker Konsens

Eine zunehmende Knochenmarkinsuffizienz mit Übergang in das Stadium Binet C gilt als Behandlungsindikation. Abzugrenzen ist hier evtl. mittels Knochenmarkpunktion eine autoimmune Zytopenie (siehe Kapitel 3. Initial- und Verlaufsdiagnostik, Stadieneinteilung und Prognosefaktoren und Kapitel 10. Therapie der Autoimmunzytopenie), welche dann zunächst mit Immunsuppressiva alleine behandelt werden sollte [2]. Bei

nur mäßiggradiger Thrombopenie oder Anämie kann trotz Vorliegen eines Stadium Binet C noch weiter abgewartet werden, wenn sich die Werte hierbei in den kurzfristigeren Kontrolluntersuchungen stabil halten. Zu Bedenken ist, dass es bei ausgeprägter Knochenmarkinsuffizienz unter Chemoimmuntherapie zunächst zu einer schweren Thrombopenie und Anämie kommen kann, bevor sich die Blutwerte durch den Rückgang der CLL-Infiltration im Knochenmark bessern.

4.4.2.2. Hepatosplenomegalie

4.14.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Während die Hepatomegalie alleine in der Regel keine Therapieindikation darstellt, kann eine ausgeprägte Splenomegalie mit einer Milzvergrößerung > 6 cm unter dem Rippenbogen eine Therapieindikation darstellen.
	Starker Konsens

Während die Hepatomegalie alleine in der Regel keine Therapieindikation darstellt, kann eine ausgeprägte Splenomegalie mit einer Milzvergrößerung > 6 cm unter dem Rippenbogen eine Therapieindikation darstellen [2]. Zum einen kann sie durch Kompression anderer Organe zu klinischen Beschwerden führen, zum anderen durch das Pooling insbesondere der Thrombozyten zu einer Thrombozytopenie beitragen. Eine Bestrahlung der Leber oder Milz ist in Anbetracht des disseminierten Befalls und der multiplen anderen Therapiemöglichkeiten heute in der Regel obsolet. Bzgl. der Beurteilung des Ansprechens bildet sich auch nach erfolgreicher Chemoimmuntherapie eine ausgeprägte prätherapeutische Splenomegalie selten auf Normalgröße zurück. Daten aus einer Metaanalyse haben jedoch gezeigt, dass bei Vorliegen einer klinischen kompletten Remission mit Ausnahme der residuellen Milzvergrößerung und gleichzeitigem Vorliegen von MRD-Negativität die Prognose genauso gut ist wie bei Vorliegen einer definitionsgemäßen kompletten Remission mit Nachweis von MRD-Negativität [121].

4.4.2.3. B-Symptome

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

4.16.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Therapie sollte begonnen werden, wenn Nachtschweiß länger als einen Monat besteht und für den Patienten Leidensdruck verursacht.
	Starker Konsens

Sofern allein B-Symptome als Indikation für den Therapiebeginn vorhanden sind, soll eine differenzialdiagnostische Abwägung, insbesondere von Infektionen bzw. gastrointestinalen, endokrinologischen und metabolischen Erkrankungen, erfolgen. Eine Therapie sollte begonnen werden, wenn Nachtschweiß länger als einen Monat besteht und für den Patienten Leidensdruck verursacht.[2]. Stehen die B-Symptome im Zusammenhang mit der CLL, sollte sich unter einer erfolgreichen Therapie die Symptomatik rasch bessern.

4.4.2.4. Lymphadenopathie

4.17.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Nach nicht ausreichend erfolgreicher systemischer Therapie kann die lokale Strahlenbehandlung von großen Lymphknoten im Einzelfall als Möglichkeit einer palliativen Therapie angesehen werden.
	Starker Konsens

Nach den IWCLL guidelines gelten sowohl eine Lymphadenopathie mit Lymphknoten > 10 cm, als auch eine rasch progrediente oder klinisch symptomatische Lymphadenopathie als Therapieindikation [2].

Nach nicht ausreichend erfolgreicher systemischer Therapie kann die lokale Strahlenbehandlung von großen Lymphknoten im Einzelfall als Möglichkeit einer palliativen Therapie angesehen werden.

4.4.3. Asymptomatische Binet A- und Binet B-Patienten

Mehrere Phase-III-Studien haben gezeigt, dass die frühzeitige Therapie von asymptomatischen Patienten im frühen Stadium Binet mit Alkylanzien das Überleben nicht verlängert [122-124]. Ähnliche Daten liegen für eine Therapie mit Fludarabin oder auch die FCR Therapie vor [119, 120]. Ob der frühzeitige Beginn einer Therapie mit den neueren Substanzen von Nutzen ist, ist unklar und wird aktuell in klinischen Studien überprüft.

4.5. Stellenwert der Erhaltungstherapie

4.5.1. Stellenwert der Erhaltungstherapie mit Rituximab

4.18.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei der CLL stellt eine Erhaltungs- oder Konsolidierungstherapie mit Rituximab keine Standardtherapie dar. Außerhalb klinischer Studien sollte eine Erhaltungstherapie mit Rituximab nicht durchgeführt werden.
	Starker Konsens

Im Gegensatz zu anderen indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen stellt eine Erhaltungs-

oder Konsolidierungstherapie mit Rituximab bei der CLL keine Standardtherapie dar. Es liegen Daten zur Erhaltungstherapie mit Rituximab basierend auf den Daten mehrerer prospektiver Phase II Studien sowie einer Phase III Studie vor [125] [126] [127] [128] [129].

Bei bis zu 21 % der Patienten konnte eine qualitative Verbesserung des Ansprechens erreicht werden. Das mediane rezidivfreie Überleben mit dieser Dauererhaltungstherapie betrug in der Langzeitnachbeobachtung einer der Studien 69 Monate [130]. Der in einer Phase-II-Studie beobachtete Unterschied im medianen rezidivfreien Überleben zwischen Rituximab-Erhaltungstherapie (38.2 Monate) und Beobachtung (34.7 Monate) war statistisch nicht signifikant ($P=0.07$) [128].

Eine randomisierte Phase-III-Studie zum Einsatz einer Rituximab-Erhaltungstherapie entweder in erster oder zweiter Remission nach Rituximab-haltiger Chemoimmuntherapie fand einen signifikanten Vorteil zugunsten der Rituximab-Erhaltungstherapie, da nach 17 Monaten noch 85 % in Remission waren gegenüber 75 % im Beobachtungsbereich [129]. Ein Unterschied im Gesamtüberleben fand sich bisher nicht.

Bezüglich der Toxizitäten traten in zwei der Phase-II-Studien in der Zeit der Erhaltungstherapie bei 13% der Zyklen [126] bzw. 25% der Patienten [125] Infektionen auf. Auch in der Phase III Studie traten etwas mehr Infektionen unter Erhaltungstherapie auf [131]. Nach vorangegangener Chlorambucil-basierter Chemoimmuntherapie hingegen zeigte sich zwischen Beobachtung und Rituximaberhaltung kein Unterschied in der Rate der Infektionen.

Der CD20-Antikörper Ofatumumab ist aufgrund der Assoziation mit einem längeren Progressions-freien Überleben im Rahmen einer Phase III Studie zur Erhaltungstherapie nach Rezidivtherapie zugelassen [132]. Daten zur Erhaltungstherapie mit Ofatumumab in erster Remission liegen nicht vor. Die Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab wird aktuell in Studien zur Erstlinientherapie und der Rezidivtherapie getestet.

Ein Cochrane Review von Bauer et al. zeigte für Rituximab und Chemotherapie verglichen mit alleiniger Chemotherapie Vorteile beim Gesamtüberleben (HR 0.78, 95% KI 0.62-0.98, $p=0.03$) und progressionsfreien Überleben (HR 0.64, 95% KI 0.55-0.74, $p=0.00001$). Die Behandlung mit Rituximab führte jedoch zu mehr Nebenwirkungen.

Zusammenfassend gibt es bei der CLL Hinweise aus Phase II Studien, dass eine Erhaltungstherapie mit Rituximab bei Patienten, bei denen nach einer Chemoimmuntherapie noch MRD-Positivität besteht, das Rezidiv-freie Überleben verlängern kann. Nach vorangegangener Purinanalogen-haltiger Therapie treten allerdings in einigen wenigen Fällen schwere Infektionen auf, sodass nach intensiveren Chemoimmuntherapien nicht zu einem uneingeschränkten Einsatz einer Rituximab-Erhaltungstherapie geraten werden kann. Nach weniger intensiven Chemoimmuntherapien zeigt sich bisher keine signifikante Verlängerung im Rezidiv-freien Überleben durch eine Rituximaberhaltung. Unklar ist auch die optimale Dosierung einer Rituximab-Erhaltungstherapie bei der CLL (375mg/m² alle 2 oder 3 Monate oder 500mg/m² alle 3 Monate). Außerhalb klinischer Studien sollte daher eine Erhaltungstherapie mit Rituximab nicht routinemäßig durchgeführt werden.

4.5.2. Alemtuzumab

Aufgrund des Nebenwirkungsprofils, der fehlenden Zulassung und der Optionen mit neueren Substanzen ist eine Erhaltungstherapie mit Alemtuzumab heute obsolet. In Ausnahmefällen, kann die Therapie über ein named patient Programm der Firma Clingen eingesetzt werden.

Eine randomisierte Studie, die Alemtuzumab gegenüber Beobachtung nach einer Fludarabin-haltigen Therapie evaluierte, wurde frühzeitig abgebrochen, da die Erhaltungstherapie mit dem CD52-Antikörper zu schweren Infektionen führte [133]. Trotz der geringen Patientenzahl zeigte sich ein signifikanter Vorteil hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens für den Alemtuzumabarm [134]. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils, der fehlenden Zulassung und der Optionen mit neueren Substanzen im Rezidiv ist eine Erhaltungstherapie mit Alemtuzumab heute obsolet.

4.5.3. Lenalidomid

Außerhalb klinischer Studien kann bisher keine Empfehlung zum Einsatz von Lenalidomid in dieser Indikation gegeben werden.

Zur Konsolidierungs- bzw. Erhaltungstherapie mit Lenalidomid nach Chemoimmuntherapie liegen bisher nur Ergebnisse aus einer nicht-randomisierten Phase II-Studie mit historischer Kontrolle vor. Im Rahmen dieser Studie erhielten 34 Patienten nach vorangegangener Therapie mit Pentostatin, Cyclophosphamid und Rituximab (PCR) eine Lenalidomid-Konsolidierungstherapie [135]. Bei 24% der Patienten verbesserte sich das Ansprechen durch die Konsolidierung. Gegenüber einer historischen Kontrollgruppe, die Pentostatin, Cyclophosphamid und Rituximab (PCR) ohne anschließende Konsolidierung mit Lenalidomid erhielt, zeigte sich ein deutlich längeres Rezidiv-freies Überleben [135]. Die CLLM1-Studie der DCLLSG untersucht eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid nach FCR oder BR Erstlinientherapie bei Patienten, die noch eine hohe MRD-Last oder eine mittlere MRD-Last mit begleitenden ungünstigen Prognosefaktoren haben (siehe hierzu auch Abschnitt 4.6 Stellenwert MRD-getriggelter Therapie).

Zusammenfassend zeigen die bisherigen Daten, dass eine Konsolidierungstherapie mit Lenalidomid die Remissionsdauer voraussichtlich verlängern kann, Daten aus randomisierten Studien folgen. Außerhalb klinischer Studie kann daher keine Empfehlung zum Einsatz von Lenalidomid in dieser Indikation gegeben werden.

4.6. Stellenwert MRD-getriggelter Therapie

Nach Einsatz von Chemo- und Chemoimmuntherapien ist das Erreichen einer sehr guten Remission ohne Nachweis einer minimalen residuellen Resterkrankung (MRD; siehe Kapitel 3. Initial- und Verlaufsdiagnostik, Stadieneinteilung und Prognosefaktoren) und damit einer MRD-Negativität mit einer ausgezeichneten Prognose bezüglich der Remissionsdauer assoziiert [47]. Bei Patienten mit ungünstigem genetischen Profil und noch etwas nachweisbarer Resterkrankung ist die Prognose jedoch ähnlich schlecht wie bei Patienten mit noch hoher MRD Last [136]. Der Anteil an MRD negativen Patienten steigt mit der Anzahl der verabreichten Therapiezyklen [47]. Im Rahmen einer monozentrischen Phase II Studie wurde bei 20 Patienten, welche nach 3 Zyklen FCR Therapie bereits MRD negativ waren, die Therapie gestoppt, während 11 Patienten weitere 3 Zyklen und damit insgesamt 6 Zyklen erhielten [48]. In diesem nicht randomisierten Vergleich zeigte sich bei frühem Erreichen von MRD Negativität kein Unterschied zwischen kürzerer und längerer FCR Therapie in Bezug auf das PFS. Daten zu einer MRD

getriggerten Therapiedauer aus einer prospektiven, randomisierten Studie fehlen allerdings bisher. Aktuell wird in Phase II-Studien das Konzept der MRD-gesteuerten Konsolidierungstherapie überprüft. Durch den Einsatz der neuen Substanzen könnte sich das Konzept des Erreichens einer tiefen Remission als Therapieziel jedoch ändern, da unter der Therapie mit Kinaseinhibitoren das Vorhandensein residueller Lymphozyten im Blut nicht mit einer schlechteren Prognose einhergeht [137]. Im Gegensatz zu den Kinaseinhibitoren, die zumindest als Monotherapie oder in Kombination mit Rituximab nur selten zu einer MRD Negativität führen, wird durch den Einsatz von Venetoclax häufiger eine MRD-negative Remission erreicht.

5. Neue Substanzen

Paula Cramer, Barbara Eichhorst, Nicole Skoetz, Christian Maurer, Clemens Wendtner

5.1. Allgemeine Kommentare

5.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Allen Patienten soll, sofern verfügbar, die Behandlung im Rahmen klinischer Studien angeboten werden.</p> <p>Insbesondere bei Verfügbarkeit neuer Substanzen ist für Patienten mit mehreren Vortherapien oder ungünstigem Risikoprofil die Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie sinnvoll.</p>
	Konsens

5.2.	Statement zur Evidenzlage
EK	<p>Neuere Substanzen, die in Phase-III-Studien als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Substanzen evaluiert wurden, wurden bereits in den Kapiteln 4 Erstlinientherapie und 6 Rezidivtherapie berücksichtigt und dort beschrieben. In diesem Kapitel werden weitere Kombinationstherapien und neue Substanzen dargestellt, zu denen zum Zeitpunkt der Erstellung des Kapitels (Dezember 2016) noch keine publizierten Phase-III-Studienergebnisse vorliegen, daher ist hier keine abschließende Bewertung möglich und somit wurden keine Statements erstellt (Abstracts des Kongresses der American Society of Hematology 2016 wurden berücksichtigt).</p>
	Konsens

Die neuen Substanzen sind meist abgesehen von einigen selteneren spezifischen Nebenwirkungen gut verträglich und können sowohl bei den körperlich fitten, sogenannten „go go“-Patienten und den sogenannten „slow go“-Patienten mit Begleiterkrankungen eingesetzt werden. Dabei sollten die Komorbiditäten und eventuelle Begleitmedikation des Patienten, sowie die spezifischen Nebenwirkungen der neuen Substanz berücksichtigt werden. Beispielsweise können unter Idelalisib v.a. gastrointestinale, hepatische und pulmonale Nebenwirkungen auftreten, während unter Ibrutinib kardiale Nebenwirkungen (Vorhofflimmern) und Blutungsereignisse zu beachten sind. Bei der Wahl zwischen den beiden Substanzen sind also die Begleiterkrankungen und die Komedikation des Patienten zu berücksichtigen. Aufgrund des Fehlens eines direkten randomisierten Vergleichs spielen diese sogar die entscheidende Rolle bei der Entscheidungsfindung.

5.2. Neue Substanzen in der Erstlinientherapie

Bezüglich des Einsatzes der bereits zugelassenen Substanzen Ibrutinib (als Monotherapie) und Idelalisib (in Kombination mit Rituximab bei Patienten mit del(17p), die nicht Ibrutinib geeignet sind) in der Erstlinientherapie sei an dieser Stelle auf das Kapitel 4 Erstlinientherapie verwiesen. Der Einsatz von weiteren neuen Substanzen als

Monotherapie oder in Kombination in der Erstlinientherapie der CLL wird in zahlreichen klinischen Studien evaluiert. Die Studienergebnisse sind allerdings erst nach einem längerem Follow-up zu erwarten und in einigen Phase-III-Studien erfolgte kein Vergleich mit dem aktuellen Standard; somit ist eine Änderung des therapeutischen Vorgehens in der Erstlinie zunächst nicht zu erwarten.

In zwei bis drei Jahren ist eventuell die Zulassung von Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab bei komorbiden Patienten möglich, die Rekrutierung in eine randomisierte Phase-III-Studie (CLL14-Studie der DCLLSG) hierzu ist abgeschlossen. Bei den bereits auswertbaren 13 Patienten der „Safety-Run-in“-Phase traten keine unerwarteten Nebenwirkungen, insbesondere keine klinischen Tumorlyse-Syndrome (2 laborchemische Tumorlyse-Syndrome) auf. Alle 11 bezüglich des Ansprechens auswertbaren Patienten sprachen an (inklusive 6 CRs und 1 CR mit inkompletter Regeneration des Knochenmarks) und 10 Patienten erzielten eine MRD-Negativität [78].

Auch die Kombination Ibrutinib plus Obinutuzumab könnte aufgrund von Phase-III-Daten zur Zulassung kommen. Erste Ergebnisse zeigt eine Phase-II-Studie bei einem gemischten Kollektiv aus insgesamt 66 therapie-naiven und rezidivierten/refraktären Patienten (CLL2-BIG-Studie der DCLLSG). Mit der Kombination aus Ibrutinib und Obinutuzumab, sowie einem vorgeschalteten Debulking mit 2 Zyklen Bendamustin bei Patienten mit einer hohen Tumorlast wurde bei 58 auswertbaren Patienten nach 6 Zyklen der Kombinationstherapie eine Gesamtansprechrate von 100% (inklusive einer CR mit inkompletter Regeneration des Knochenmarks, 24 klinischer CRs und 3 klinischer CRs inkompletter Regeneration des Knochenmarks) und 47% MRD Negativität erzielt [138].

Eine Erhaltungstherapie mit der immunmodulatorischen, bei der CLL nicht zugelassenen Substanz Lenalidomid wurde im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie bei Patienten mit einem sehr hohen Risiko für ein frühes Rezidiv getestet (CLLM1-Studie der DCLLSG). Patienten, bei denen nach einer Erstlinientherapie mit mindestens 4 Zyklen Chemoimmuntherapie das MRD-Level $\geq 10^{-2}$ betrug oder $\geq 10^{-4}$ bis $< 10^{-2}$ bei gleichzeitigem Vorliegen der Risikoparameter unmutierter IGHV-Status, Deletion 17p oder TP53 mutation wurden 2:1 randomisiert zwischen einer Erhaltungstherapie mit Lenalidomid oder Placebo. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 17,7 Monaten zeigte sich bezüglich des primären Endpunkts PFS eine deutliche Verbesserung im Lenalidomid-Arm mit einer HR von 0,198 (95% CI 0,083-0,475; medianes PFS nicht erreicht vs. 14,6 Monate). Das Toxizitätsprofil war abgesehen von Neutropenien, gastrointestinalen, neurologischen, kutanen und respiratorischen Nebenwirkungen günstig, insbesondere zeigte sich keine erhöhte Rate vaskulärer Komplikationen oder Infektionen [139].

Ebenso zeigt die Zwischenanalyse einer weiteren Phase-III-Studie zur Lenalidomid-Erhaltungstherapie bei 79 Patienten mit Nachweis von residueller CLL nach Erstlinientherapie mit FCR eine Verbesserung der MRD-Level in Blut und Knochenmark für Patienten des Lenalidomid-Armes im Vergleich zum Beobachtungsarm. Ergebnisse zu PFS und OS stehen allerdings noch aus [140].

Trotz dieser günstigen Ergebnisse ist es allerdings aufgrund der zahlreichen verfügbaren neuen Substanzen fraglich, ob Lenalidomid als Erhaltungstherapie nach Erstlinienchemoimmuntherapie zugelassen wird.

5.3. Neue Substanzen in der Rezidivtherapie

Bezüglich der Studienlage zu Ibrutinib als Monotherapie und Idelalisib mit Rituximab bzw. Ofatumumab sei an dieser Stelle auf das Kapitel 6 Rezidivtherapie verwiesen. Wie dort bereits erwähnt, lässt sich die Effektivität der beiden Kinase-Inhibitoren Ibrutinib und Idelalisib eventuell in Kombination mit weiteren Substanzen erhöhen. Die Kombination Bendamustin/Rituximab (BR) mit Ibrutinib bzw. mit Idelalisib wurde jeweils in Phase-III-Studien bei rezidivierten Patienten untersucht.

Bendamustin/Rituximab mit Ibrutinib oder Idelalisib

In der randomisierten doppelblinden HELIOS-Studie konnte bei rezidivierter CLL/SLL mit Bendamustin/Rituximab (BR) plus Ibrutinib im Vergleich zu BR mit Placebo eine deutliche Verbesserung des Ansprechens (ORR: 82,7% vs. 76,8%; MRD neg.: 10,4% vs. 2,8%) und medianen PFS (nicht erreicht vs. 13,3 Monate), sowie ein Trend zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens gezeigt werden [141]. Im August 2016 erfolgte eine erweiterte Zulassung für Ibrutinib in Kombination mit BR bei rezidivierter CLL.

Für die Kombination BR plus Idelalisib zeigte sich bei Patienten mit rezidivierter CLL in einer weiteren doppelblinden Phase-III-Studie im Vergleich zu BR ebenfalls eine Verbesserung des Ansprechens (ORR: 68% vs 45%) und des medianen progressionsfreien Überlebens (23,1 vs. 11,1 Monate), sowie auch des Gesamtüberlebens (Median nicht erreicht vs. 41 Monate, HR: 0,67, p=0,036) [142, 143].

In beiden Studien konnte durch Hinzunahme des Kinase-Inhibitors zu BR-Chemoimmuntherapie im Vergleich zu BR allein eine Verbesserung der Qualität und Dauer des Ansprechens erzielt werden. Für die Kombination BR plus Idelalisib konnte sogar eine Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt werden (allerdings war hier im Gegensatz zur HELIOS-Studie im Falle eines Progresses kein Cross-over zum Verum-Arm mit dem Kinase-Inhibitor erlaubt). Offen ist allerdings noch der Vergleich der Kombinationstherapie aus Kinase-Inhibitor und Chemoimmuntherapie gegen eine Monotherapie mit dem Kinase-Inhibitor bzw. die Kombination des Kinase-Inhibitors mit einem Antikörper, kurz der Stellenwert der Chemo(immun)therapie.

Weitere Kombinationstherapien mit Ibrutinib

In Phase-Ib- und Phase-II-Studien wurde Ibrutinib mit verschiedenen Chemotherapeutika und Antikörpern kombiniert; es zeigte sich jeweils eine gute Verträglichkeit ohne unerwartete Nebenwirkungen und eine vielversprechende Effektivität, die die weitere Evaluation in Phase-III-Studien ermöglichen:

In einer Phase-Ib-Studie wurde bei rezidivierten Patienten mit der Kombination aus Ibrutinib mit Bendamustin bzw. Fludarabin/Cyclophosphamid nach 36 Monaten eine PFS-Rate von 70% dokumentiert [144].

Die Kombination aus Ibrutinib mit Rituximab bei Hochrisikopatienten zeigte in einer Phase-II-Studie nach 18 Monaten eine PFS-Rate von 78% [94].

Die Kombination aus Ibrutinib mit Ofatumumab zeigte ein 12-Monats PFS zwischen 75 und 89% bei überwiegend Hochrisikopatienten [145].

Mit der Kombination aus Ibrutinib mit Obinutuzumab wurde nach einem Bendamustin-Debulking bei therapienaiven und rezidivierten/refraktären Patienten eine Gesamtansprechrate von 100% mit 47% MRD Negativität erzielt (s.o.) [138].

Weitere Kombinationstherapien mit Idelalisib

Erste Ergebnisse, zeigen für die Kombination aus Idelalisib mit Ofatumumab im Vergleich zu Ofatumumab ein verlängertes medianes PFS (16,4 versus 8 Monate), aber keinen Unterschied hinsichtlich Gesamtüberleben (25,8 versus 21,7 Monate) [146, 147].

Venetoclax

Der Einsatz des Bcl-2 Antagonisten Venetoclax (ABT-199) als Monotherapie wurde in einer Phase-II-Studie bei 64 CLL-Patienten getestet, deren Erkrankung während oder nach Behandlung mit Ibrutinib oder Idelalisib rezidierte (39 refraktär auf Ibrutinib und 14 refraktär auf Idelalisib). Die Verträglichkeit der Therapie war gut: es traten v.a. Zytopenien (36% Neutropenien, davon 31% CTC °III/IV; 36% Anämien davon 22% CTC°III/IV und 25% Thrombozytopenien davon 16% CTC °III/IV), wenige Infektionen und desweiteren v.a. leichtgradige Diarrhöen, Übelkeit und Fatigue auf. Unter den etablierten Sicherheitsvorkehrungen kam es lediglich bei einem Patienten, der keine Urikostatika erhalten konnte, zu einem laborchemischen Tumorlyse-Syndrom. Die Gesamtansprechrate (durch IRC bewertet) betrug 70% für Ibrutinib-vorbehandelte Patienten (67% bei Ibrutinib-refraktären Patienten) und 48% für Idelalisib-vorbehandelte Patienten (57% bei Idelalisib-refraktären Patienten). 14 von 42 (33%) Patienten erreichten eine MRD-Negativität im peripheren Blut. Die PFS-Rate nach 12 Monaten betrug 72% und die OS-Rate 90% [148].

Kombinationstherapien mit Ofatumumab

Erste Ergebnisse der COMPLEMENT-2 Studie, die Ofatumumab mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FC) kombiniert, deuten auf ein verlängertes PFS (28,9 Monate) und OS (56,4 Monate) im Vergleich zu FC (PFS: 18,8 Monate; OS: 45,8 Monate) bei Patienten mit mindestens einer Vortherapie hin (Binet A 16%, B 55%, C 28%; 6% del(17p). Nebenwirkungen CTC°III und höher waren in beiden Armen vergleichbar (74% versus 69%), allerdings waren >Grad 3 Infusionsreaktionen häufiger bei der Ofatumumab-FC Therapie (9% versus 3%). Die Ergebnisse wurden bisher ausschließlich auf Kongressen präsentiert [149].

2nd-Generations B-Zell-Rezeptor Kinase Inhibitoren (BCR-I)

Der Zweit-Generations BTK-Inhibitor Acalabrutinib zeigte bei 61 CLL-Patienten mit im Median 3 Vortherapien in einer Phase I/II Studie nach 14,5 Monaten medianem Follow-up eine Gesamtansprechrate von 95% (85% partielle Remissionen), bei 19 Patienten mit einer del(17p) sogar von 100%. Die Nebenwirkungen waren überwiegend von Grad 1 oder 2, am häufigsten wurden Kopfschmerzen angegeben [30].

Bei 33 Patienten, die ihre Vorbehandlung mit Ibrutinib aufgrund von Nebenwirkungen nach im Median 10,5 Monaten abbrechen mussten, wurde eine Behandlung mit Acalabrutinib eingeleitet und konnte bei 24 Patienten (73%) mit guter Verträglichkeit fortgesetzt werden (mediane Beobachtungszeit: 9,5 Monate). Schwerere CTC°III/IV Nebenwirkungen waren selten (2 Pneumonien, ansonsten keine AEs CTC°III/IV bei mehr als einem Patienten und keine schweren Blutungen berichtet), allerdings trat bei 2 Patienten unter Acalabrutinib ein Vorhofflimmern auf. Die Gesamtansprechrate der auswertbaren 29 Patienten betrug 76%, das Ansprechen dauerte im Median 13 Monate an (medianes PFS nicht erreicht) [150].

Auch der BTK-Inhibitor ONO/GS-4059 zeigte in einer Phase-1 Studie bei 28 CLL-Patienten mit im Median 3,5 Vortherapien erfolgsversprechende Ansprechraten: 24 von 25 auswertbaren Patienten hatten ein objektives Ansprechen in den Lymphknoten. Allerdings mussten 4 Patienten die Therapie wegen Nebenwirkungen beenden (Sepsis, idiopathische Thrombozytopenie, Purpura und spontanes Psoas-Hämatom), bei einem weiteren Patient wurde der Verdacht einer Richter Transformation geäußert, der sich biopisch nicht bestätigte [151].

BGB-3111, ein weiterer BTK-Inhibitor, wurde in einer Phase-I-Studie bei 45 Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL/SLL, darunter 3 Patienten mit del(17p) als Monotherapie untersucht und zeigte eine günstige Verträglichkeit mit nur wenigen schwereren Nebenwirkungen, inklusive je einem Fall von Vorhofflimmern und Purpura. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,5 Monaten hatten 26 der 29 auswertbaren Patienten angesprochen (23 PR, 3 PR mit Lymphozytose) [24].

Der Zweit-Generations PI3K-Inhibitor TGR-1202 wurde in einer Phase-I/Ib-Studie in Kombination mit dem BTK-Inhibitor Ibrutinib bei insgesamt 28 rezidivierenden/refraktären Patienten mit CLL (17 Patienten) und Mantelzelllymphom (11 Patienten) evaluiert. Die CLL-Patienten hatten im Median 2 Vortherapien und 4 Patienten (24%) wiesen eine del(17p) auf. Die Verträglichkeit war gut, bei den CLL-Patienten traten v.a. CTC^{III/IV} Neutropenien (18%) und leichtgradige Anämien, Thrombozytopenien, Diarrhöen und Übelkeit auf; sowie 3 leichtgradige Blutungsereignisse und ein CTC^{III} Vorhofflimmern. Im Gesamtkollektiv kam es bei 5 von 28 Patienten (18%) zu einer Transaminasen-Erhöhung CTC^I. Die Gesamtansprechrate der CLL-Patienten betrug 82%, alle 3 Patienten mit vorangegangener PI3K-Inhibitor-Therapie und einer der 2 Patienten mit vorangegangener Ibrutinibtherapie sprachen an [152].

Die Zweit-Generations BTK- und PI3K-Inhibitoren beinhalten aufgrund der spezifischeren Wirkung und weniger Off-Target-Effekten die Hoffnung auf eine geringere Nebenwirkungsrate; allerdings wurden in diesen frühen Studien mit geringer Patientenzahl dennoch die für Ibrutinib und Idelalisib spezifischen Nebenwirkungen Blutungsereignisse und Vorhofflimmern bzw. Transaminitis berichtet. Somit sind größere Studien abzuwarten um zu klären, ob sich diese Hoffnung bestätigt.

Die erste Studie zur Kombination eines BTK- und PI3K-Inhibitors zeigte keine unerwarteten, kumulativen Toxizitäten und das Ansprechen von einigen wenigen Patienten, die auf eine der beiden Substanzen progredient waren, weist darauf hin, dass die Kombination ggf. sinnvoll ist, auch wenn eigentlich die Kombination unterschiedlicher Wirkprinzipien vielversprechender erscheint.

Dreifachkombination Obinutuzumab, Ibrutinib und Venetoclax

Preliminäre Ergebnisse zu den 12 Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL aus der Ib-Phase einer Phase-Ib/II-Studie zur Kombination des Antikörpers Obinutuzumab mit dem BTK-Inhibitor Ibrutinib und dem Bcl-2 Antagonisten Venetoclax (ABT-199) zeigen, dass die Kombination dieser 3 Wirkprinzipien möglich ist. Es traten keine DLTs und keine Tumor-Lyse-Syndrome auf; insgesamt entsprachen die beobachteten Nebenwirkungen dem bekannten Toxizitätsprofil der Einzelsubstanzen; die häufigsten CTC^{III/IV} Nebenwirkungen waren: Neutropenien (50%), Lymphopenien (33%), Hypertonie (25%) und Fatigue (17%). Alle Patienten waren zum Analysezeitpunkt noch in der Studie, für 6 konnte das Ansprechen nach 8 Therapiezyklen bestimmt werden und es zeigten sich 5 partielle und eine komplette Remission, je ein Patient mit CR und mit PR erreichte eine MRD-Negativität im Knochenmark [153].

Checkpoint-Inhibitoren

Der Einsatz des PD-1 blockierenden Antikörpers Pembrolizumab wurde bei 16 Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL und 9 Patienten mit bioptisch gesicherter Richter-Transformation (DLBCL) evaluiert und zeigte eine akzeptable Verträglichkeit mit v.a. Zytopenien, Husten und Dyspnoe und nur wenigen Immun-assoziierten Nebenwirkungen. Bei Patienten mit Richter-Transformation wurden 1 komplette und 3 partielle Remissionen erzielt, bei Patienten mit CLL zeigte sich allerdings keine Wirksamkeit [154].

Die Kombination des PD-1 Antikörpers Nivolumab mit Ibrutinib wurde bei 8 Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL (darunter 3 Patienten, die bei Studieneinschluss bereits seit 13-32 Monaten mit Ibrutinib behandelt wurden) und 4 Patienten mit neu diagnostizierter, noch unbehandelter Richter-Transformation getestet. Abgesehen von einer Thyreoiditis wurden keine immunologischen Nebenwirkungen berichtet. Unter den CLL Patienten wurden 3 partielle Remissionen dokumentiert und 7 der 8 CLL-Patienten setzten zum Zeitpunkt der Analyse die Therapie fort [155].

Das bei zahlreichen soliden Tumoren und beim Hodgkin-Lymphom bereits etablierte Wirkprinzip der Checkpoint-Inhibition scheint bei der CLL eher in Kombination mit anderen Substanzen zu wirken, bedarf aber noch einer weiteren Evaluation.

Lenalidomid

Eine Phase-I-Studie zu der Kombinationstherapie aus Bendamustin, Rituximab und Lenalidomid (BR-L) musste vorzeitig abgebrochen werden aufgrund vermehrtem Auftreten von CTC^{III/IV} hämatologischen (71,4%) und infektiologischen (47,6%) Nebenwirkungen. Diese Kombination kann daher nicht empfohlen werden [156].

Die prospektive CLL-009-Studie, die eine Lenalidomid-Monotherapie bei rezidivierenden/refraktären CLL Patienten untersuchte, zeigte ein Ansprechen bei ca. 40% der Patienten, wobei sich die Therapie bei Patienten mit günstigen und ungünstigen Risikoprofil (TP53-Mutation, IGHV unmutiert) gleichermaßen wirksam zeigte [157].

Der Stellenwert einer Erhaltungstherapie mit Lenalidomid nach einer Rezidivtherapie mit 6 Zyklen BR sollte bei 34 Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL/SLL evaluiert werden, allerdings wurde nur bei 19 Patienten die Lenalidomid-Erhaltungstherapie begonnen, von denen nur 6 Patienten die geplanten 12 Zyklen komplettierte, da es zu vermehrten, insbesondere hämatologischen und infektiologischen Nebenwirkungen kam. Das mediane PFS dieser Patienten betrug 18,3 Monate und die Autoren schlussfolgerten, dass dies keine klinisch bedeutsame Verbesserung darstelle [158]. Hingegen zeigt die Phase-III CONTINUUM-Studie, in der 314 CLL-Patienten nach einer Zweitlinientherapie doppelblind 1:1-randomisiert wurden zwischen einer Erhaltungstherapie mit Lenalidomid oder Placebo eine signifikante Verbesserung des medianen PFS, das von 9,2 Monaten auf 33,9 Monaten verlängert wurde. Eine Folgetherapie der CLL wurde bei 58,7% der Patienten des Placebo-Armes und 35,7% der Patienten mit Lenalidomid-Erhaltungstherapie begonnen; obwohl ein relevanter Anteil der Patienten einen Kinase-Inhibitor erhielt, war auch das PFS2 für die Patienten des Lenalidomid-Armes signifikant länger (57,5 vs 32,7 Monate). Ein Effekt auf das Gesamtüberleben oder die Lebensqualität der Patienten zeigte sich allerdings nicht. Das Toxizitätsprofil war akzeptabel, insbesondere traten keine vermehrten Sekundärmalignome auf [159].

Eine Zulassung für Lenalidomid in der CLL steht derzeit aus und wird angesichts zahlreicher anderer Substanzen in dieser Indikationsstellung (Ibrutinib, Idelalisib etc.) als unwahrscheinlich betrachtet.

6. Krankheitsrezidiv und refraktäre Erkrankung

Christian Maurer, Clemens Wendtner, Paula Cramer, Peter Dreger, Valentin Goede, Klaus Herfarth, Ulrike Ritterbusch, Stephan Stilgenbauer, Michael Hallek, Barbara Eichhorst

6.1. Definition und Diagnostik

6.1.1. Definition Rezidiv und refraktäre Erkrankung

Eine rezidierte Erkrankungssituation liegt vor, wenn nach Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission (CR, PR), die für mindestens 6 Monate nach Therapieende besteht, sich Zeichen einer progredienten Erkrankung zeigen. Eine refraktäre Erkrankungssituation besteht, wenn sich die Erkrankung bereits innerhalb von 6 Monaten nach dem Ende einer antileukämischen Therapie progredient zeigt oder es auf die Therapie kein Ansprechen im Sinne einer partiellen oder kompletten Remission gibt (z.B. lediglich stable disease [SD] oder Progress [PD]).

Für eine progrediente Erkrankung muss mindestens einer der folgenden Punkte erfüllt sein [2]:

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:
 - i. Abnahme des Hämoglobin-Wertes um mehr als 2 g/dl oder Abfall unter 10 g/dl
 - ii. Abnahme der Thrombozyten um mehr als 50% oder Abfall unter 100.000/ μ l

6.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten mit einem Rezidiv <i>soll</i> , sofern eine passende klinische Studie verfügbar ist und keine Ausschlusskriterien eine Teilnahme verhindern, die Therapie im Rahmen einer klinischen Studie angeboten werden.
	Starker Konsens

6.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Beurteilung der Response sollte frühestens 2 Monate nach Therapieende erfolgen. Wir verweisen auf das Kapitel 12 Zeitplan und Umfang der Nachsorge.
	Starker Konsens
6.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Diagnostik-Untersuchungen sollen eine sorgfältige körperliche Untersuchung sowie ein Differential-Blutbild enthalten.
	Starker Konsens
6.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	In der klinischen Routine kann auf eine Knochenmarksbiopsie verzichtet werden.
	Starker Konsens
6.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Knochenmarksbiopsie soll bei klinischer Indikation (z.B V.a. Transformation, anhaltende Zytopenie) durchgeführt werden.
	Starker Konsens
6.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Behandlungsindikation im Rezidiv sollte eine bildgebende Untersuchung (Sonographie oder CT/MRT) zu Beginn der Therapie und abschließend zur Beurteilung des Therapieansprechens durchgeführt werden.
	Starker Konsens
6.7.	Statement
EK	Regelmäßige CT/MRT-Untersuchungen im Verlauf zur Detektion eines asymptomatischen Progresses sollten nicht durchgeführt werden [160].
	Konsens

6.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Es soll eine FISH-Untersuchung (del17p) und eine Untersuchung auf <i>TP53</i> -Mutation erfolgen.
	Starker Konsens

In der klinischen Routine kann beim Krankheitsrezidiv auf eine Knochenmarksbiopsie verzichtet werden. Den aktuellen Leitlinien entsprechend sollte die Beurteilung einer kompletten Remission eine Knochenmarkspunktion beinhalten [2]. Bei klinischer Indikation (z. B. V. a. Richter-Transformation, anhaltende Zytopenie) soll eine Knochenmarksbiopsie durchgeführt werden.

Der Nutzen zusätzlicher CT-Untersuchungen im Verlauf zur Detektion eines asymptomatischen Progresses ist als gering einzuschätzen [160]. Zur genauen Diagnostik im Falle eines Rezidivs/einer refraktären Erkrankung verweisen wir auf Abschnitt 3.4 Diagnostik bei klinischer Progression oder Rezidiv mit Therapieindikation. Von besonderer Bedeutung ist hierbei die FISH-Untersuchung zur Analyse des Locus 17p. Weitere informative Loci sind: 6q, 11q, 13q und Zentromer 12 [98]. Neben der FISH-Untersuchung soll die Untersuchung auf eine *TP53*-Mutation erfolgen [161]. Die molekulargentische Untersuchung zur Bestimmung des 17p-Deletions- *TP53*- und Mutationsstatus sollte maximal 12 Wochen vor Therapiebeginn erfolgen. Zur Nachsorge verweisen wir auf das Kapitel 12. Zeitplan und Umfang der Nachsorge.

6.2. Rezidivtherapie

6.2.1. Indikation zum Beginn der Rezidivtherapie

6.9.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Analog zur Erstlinientherapie sollte dem Patienten eine Rezidivtherapie angeboten werden.
	Starker Konsens

Generell gelten im Falle eines Rezidivs die gleichen Therapieindikationen wie bei der Einleitung einer Erstlinientherapie. Auch eine Rezidivtherapie sollte nur bei klinischen Symptomen empfohlen werden (B-Symptome, ausgeprägte Lymphadenopathie, Splenomegalie oder hämatopoetische Insuffizienz). In den meisten Fällen kann auch in der Rezidivsituation erstmal abgewartet werden. Patienten mit einer refraktären Erkrankungssituation benötigen eine Folgetherapie und sind somit weiterhin therapiebedürftig.

6.2.2. Wahl der Rezidivtherapie

6.10.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Chemoimmuntherapie soll einer Chemotherapie vorgezogen werden.
GRADE	Bauer 2012 [90]
⊕⊕⊕⊖ moderate	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊖ moderate	PFS
⊕⊕⊖⊖ low	TRM
⊕⊕⊖⊖ low	Nebenwirkungen
	Starker Konsens

6.11.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Im Fall eines späten, behandlungsbedürftigen Rezidivs (mehr als ein Jahr nach dem Ende der Chemotherapie bzw. mehr als zwei Jahre nach dem Ende einer Chemoimmuntherapie kann die Primärtherapie wiederholt werden.
	Starker Konsens

6.12.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Alternativ zur Chemoimmuntherapie kann eine Therapie mit neuen Substanzen (z. B. Ibrutinib) erwogen werden.
	Starker Konsens

6.13.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Im Falle eines späten, behandlungsbedürftigen Rezidivs mit Nachweis einer Deletion-17p und/oder einer TP53-Mutation soll eine Therapie mit Ibrutinib oder eine Idelalisib-basierte Kombinationstherapie (mit Rituximab bzw. Ofatumumab) oder mit Venetoclax angeboten werden.
GRADE	Byrd 2014, Furman 2014, O'Brien 2016, Roberts 2015, Stilgenbauer 2016 [96, 162-165]
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	PFS
⊕⊕⊖⊖ low	TRM
⊕⊕⊕⊖ moderate	Nebenwirkungen
	Starker Konsens

6.14.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem frühen Erkrankungsrezidiv oder einer refraktären Erkrankung ohne Deletion-17p oder TP53-Mutation sollte eine Therapie mit Ibrutinib oder eine Therapie mit einer Idelalisib-basierten Kombinationstherapie (mit Rituximab bzw. Ofatumumab) angeboten werden.
	Starker Konsens

6.15.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei einem frühen Erkrankungsrezidiv/refraktärer Erkrankung und Nachweis einer Deletion-17p oder TP53-Mutation soll eine Therapie mit Ibrutinib, eine Therapie mit Idelalisib und Rituximab oder Ofatumumab oder mit einer anderen neuen Substanz z. B. Venetoclax, dem Patienten angeboten werden.
GRADE	Byrd 2014, Furman 2014, Roberts 2015, Stilgenbauer 2016 [162-165]
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	PFS
Nicht berichtet	TRM
⊕⊕⊕⊖ moderate	Nebenwirkungen
	Starker Konsens

6.16.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem Progress im Rezidiv unter einem Kinaseinhibitor (Ibrutinib/Idelalisib) sollte bei fortbestehender Therapieindikation eine Therapie mit Venetoclax erfolgen. Bei Unverträglichkeit kann auch die Therapieumstellung auf den jeweils anderen Kinaseinhibitor angeboten werden.
	Starker Konsens

6.17.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit einer behandlungsbedürftigen CLL, welche die Kriterien einer Hochrisiko-Erkrankung (Refraktarität/Frühprogress innerhalb von 2 Jahren nach einer Chemoimmuntherapie und Nachweis einer Deletion-17p und/oder TP53-Mutation) erfüllt, sollte unter Berücksichtigung der Patientencharakteristika wie Alter, Allgemeinzustand und Komorbiditäten, bei Ansprechen auf eine Therapie mit Kinaseinhibitoren (Ibrutinib/Idelalisib) oder mit einer anderen neuen Substanz wie

6.17.	Konsensbasierte Empfehlung
	Venetoclax, die Möglichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation mit dem Patienten besprochen werden. Weitere Indikationen für die Stammzelltransplantation sind Therapieversagen unter Signalwegsinhibitoren in der Rezidivsituation, Therapieversagen unter oder Unverträglichkeit von zwei oder mehr Signalwegsinhibitoren, und die Richter-Transformation. Siehe Kapitel 8 Stammzelltransplantation.
	Starker Konsens

6.18.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Behandlung mit Ibrutinib oder Idelalisib oder Venetoclax <i>soll</i> erst beendet werden, falls limitierende Nebenwirkungen oder ein Progress auftreten.
	Starker Konsens

Chemotherapie und Chemoimmuntherapie

Eine Chemoimmuntherapie soll einer reinen Chemotherapie vorgezogen werden [90]. Im Falle einer reinen Chemotherapie bei Patienten mit rezidivierender CLL und Vortherapie mit einem Alkylans zeigte sich Bendamustin - bezogen auf die Gesamtansprechrate - mindestens gleichwertig verglichen mit Fludarabin [166]. Aktuell liegen zwei randomisierte Phase-III-Studien zur Chemoimmuntherapie in der rezidivierten bzw. refraktären Erkrankungssituation vor [167] [168]. In der ersten Studie von Robak *et al.* zeigte sich unter der Chemoimmuntherapie bestehend aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab ein verbessertes Gesamtansprechen, ein verlängertes progressionsfreies Überleben und ein verbessertes Gesamtüberleben als unter einer reinen Chemotherapie mit Fludarabin und Cyclophosphamid. In der zweiten randomisierten Studie von Leblond *et al.* wurden neben bisher unbehandelten auch Patienten mit einer rezidivierten Erkrankungssituation eingeschlossen. Alle Patienten waren für eine Fludarabin-Therapie ungeeignet und wurden mit Bendamustin/Rituximab oder Chlorambucil/Rituximab therapiert. Hierbei zeigte sich, zumindest bei rezidivierten/refraktären CLL-Patienten, kein Unterschied hinsichtlich Gesamtansprechen oder der Rate an kompletten Remissionen zwischen Bendamustin/Rituximab und Chlorambucil/Rituximab [168]. Die Empfehlung, dass im Falle eines behandlungsbedürftigen Rezidivs der Erkrankung frühestens zwei Jahre nach einer Chemoimmuntherapie bzw. ein Jahr nach einer Chemotherapie die initiale Therapie wiederholt werden kann, beruht auf zwei Analysen (Cramer *et al.*, submitted sowie [169]). Alternativ kann ein Wechsel der Chemotherapiekomponente erfolgen. So kann eine Fludarabin-basierte/Bendamustin-basierte Therapie auf eine Bendamustin-basierte/Fludarabin-basierte Therapie umgestellt werden. Sofern die Erstlinientherapie sehr schwach war (z.B. Chlorambucil mono oder verkürzte Chemoimmuntherapie) kann auch eine Chemoimmuntherapie über 6 Zyklen erfolgen. Die Kombinationen aus Bendamustin, Rituximab (BR) und Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab (FCR) gehören aktuell zu den am häufigsten angewendeten Chemoimmuntherapien zur Behandlung der CLL. In der Rezidivsituation liegen die Gesamtansprechraten zwischen 59 % und 74 %, wobei Patienten mit einer 17p-Deletion nicht ausreichend von

einer Chemoimmuntherapie profitieren [76, 101, 170, 171]. In einem historischen Vergleich führte FCR zu einem besseren Ansprechen und einem längeren Gesamtüberleben als FC [172]. Auch die Kombination aus FC mit Mitoxantron (M) zeigte zusammen mit Rituximab in einer randomisierten Phase II-Studie ein höheres Gesamtansprechen als FCM alleine [173]. Aufgrund der höheren Toxizität durch die Hinzunahme von Mitoxantron ist die FCMR Therapie nicht allgemein gebräuchlich. In einer retrospektiven Analyse zeigte R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cytarabin und Cisplatin) bei fludarabinrefraktären bzw. fludarabinvortherapierten Patienten ein Gesamtansprechen von 80% [174]. Zusammenfassend eignet sich R-DHAP als mögliche Induktionstherapie vor einer geplanten allogenen Stammzelltransplantation. Die Kombination aus Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP) zeigte bei rezidierten, fludarabinrefraktären CLL-Patienten ein Ansprechen von 54 %. Aufgrund des kurzen progressionsfreien Überlebens spielt diese Kombination außer zur Vorbereitung auf die allogene Stammzelltransplantation jedoch keine Rolle [175]. Vor der Therapie mit CD20-Antikörpern sollte eine Hepatitis B-Infektion ausgeschlossen werden.

Ibrutinib

Der orale BTK-Inhibitor führte in einer randomisierten Phase-III-Studie im Vergleich zu Ofatumumab zu einer signifikant höheren Ansprechrate (ORR; 62,6% [inclusive Patienten mit einer partiellen Remission und gleichzeitiger Lymphozytose] vs. 4,1 %), einem verlängerten medianen progressionsfreien Überleben (PFS; not reached vs. 8,1 Monate) und einem verlängerten Gesamtüberleben (OS; nach einem Jahr 90 % vs. 81 %) bei Patienten mit einer rezidierten oder refraktären CLL. Alle drei Parameter (ORR, PFS, OS) zeigten sich unabhängig von der Zytogenetik oder einer möglichen Resistenz gegenüber einer Therapie mit Purinanaloga [162]. Analysen mit längerer Nachbeobachtungszeit sowie weitere Studien bestätigten diese Ergebnisse [95, 153, 176]. Aktuell ist Ibrutinib zur Erstlinienbehandlung von CLL-Patienten mit einer Deletion-17p und/oder einer *TP53*-Mutation und zur Rezidivbehandlung von CLL-Patienten zugelassen, bei denen eine Chemoimmuntherapie nicht indiziert ist. Eine Behandlung soll, falls keine limitierenden Nebenwirkungen auftreten, bis zum Progress durchgeführt werden. Basierend auf den Daten der RESONATE-2-Studie ist Ibrutinib auch zur Erstlinienbehandlung von CLL-Patienten ohne Deletion-17p zugelassen [95]. Anzumerken ist hierbei, dass in der RESONATE-2 Studie nur Patienten ≥ 65 Jahre eingeschlossen wurden. Somit sollte, auch wenn die Zulassung weiter gefasst ist, Ibrutinib nur bei unfitten Patienten ≥ 65 Jahren und bei Patienten mit einer Deletion-17p und/oder *TP53*-Mutation als Erstlinientherapie angewendet werden. Wir verweisen auf das Kapitel 4 Zeitpunkt und Wahl der Erstlinientherapie.

Die Ansprechraten lassen sich eventuell in Kombination mit einem CD20-Antikörper oder einer Chemoimmuntherapie weiter erhöhen [94, 144]. In einer randomisierten Phase III-Studie zeigte die Kombination aus Ibrutinib, Bendamustin und Rituximab im Vergleich zu Bendamustin und Rituximab bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL bzw. kleinzelligem lymphozytischem Lymphom eine signifikant höhere Ansprechrate (83 % vs. 68 %) und ein verbessertes progressionsfreies Überleben (79 % vs. 24 % nach 18 Monaten) [177]. Die genaue Rolle von Ibrutinib, welches auch in Kombination mit Bendamustin plus Rituximab zugelassen ist, als Kombinationspartner wird aktuell in Studien untersucht. Unklar ist, ob die Kombination Bendamustin, Rituximab plus Ibrutinib der alleinigen Therapie mit Ibrutinib in der Rezidivsituation überlegen ist.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Stellungnahme vom 21. Juli 2016 [178] keinen Zusatznutzen für Patienten mit rezidivierender CLL, die Chemotherapie geeignet sind, belegt. Für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, gebe es einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.

Die Empfehlungen der vorliegenden S3-Leitlinie unterscheiden nach dem späten Erkrankungsrezidiv ohne und mit Deletion-17p oder *TP53*-Mutation sowie dem frühen Erkrankungsrezidiv ohne und mit Deletion-17p oder *TP53*-Mutation und sind damit deutlich differenzierter als die Aussagen des G-BA. Abweichend zu den Aussagen des G-BA werden in der Leitlinie für Patienten mit spätem und frühem Rezidiv mit Deletion-17p oder *TP53*-Mutation auf Grundlage der eingeschlossenen Studien für Ibrutinib starke Empfehlungen abgeleitet. Zugleich wird in der Stellungnahme der DGHO zur Nutzenbewertung von Ibrutinib vom 25. Oktober 2016 darauf hingewiesen, dass Ibrutinib, zusammen mit Idelalisib und Venetoclax, zu den Arzneimitteln mit der höchsten Wirksamkeit bei Patienten mit CLL gehöre [179].

Idelalisib und Rituximab oder Ofatumumab

Der orale Inhibitor der delta Isoform der Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K δ) zeigte zusammen mit Rituximab in einer randomisierten Phase-III-Studie im Vergleich zu Rituximab mit Placebo eine signifikant höhere Ansprechrate (81 % vs. 13 %), ein verlängertes medianes progressionsfreies Überleben (not reached vs. 5,5 Monate) und ein verlängertes Gesamtüberleben (nach einem Jahr 92% vs. 80%) bei Patienten mit rezidivierender CLL. Auch in dieser Studie hatten eine mögliche Deletion-17p, eine *TP53*-Mutation und der IGHV-Status keine Auswirkungen auf den Therapieeffekt [163]. Analysen zu einem späteren Zeitpunkt bestätigten die Ergebnisse dieser ersten Interimsanalyse [180]. Aktuell ist Idelalisib in Kombination mit Rituximab zur Rezidivbehandlung von CLL-Patienten zugelassen, bei denen eine Chemoimmuntherapie nicht indiziert ist. Eine Behandlung soll, falls keine limitierenden Nebenwirkungen auftreten, bis zum Progress durchgeführt werden. Rituximab sollte analog der Studie von Furman et al. insgesamt 8-mal verabreicht werden. Eine Zulassung besteht weiterhin zur Erstlinienbehandlung von CLL-Patienten mit einer Deletion-17p und/oder einer *TP53*-Mutation. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils sollte unter dieser Indikation bevorzugt Ibrutinib verwendet werden. Wir verweisen auf das Kapitel 4 Zeitpunkt und Wahl der Erstlinientherapie. Ferner besteht inzwischen auch die Zulassung mit Ofatumumab, so daß alternativ zu Rituximab dieser CVD20-Antikörper eingesetzt werden kann.

Nach Versagen einer Therapie mit Ibrutinib bzw. Idelalisib/Rituximab kann bei fortbestehender Therapieindikation der Wechsel auf den jeweils anderen Kinaseinhibitor oder den bcl2-Inhibitor Venetoclax empfohlen werden. Die Teilnahme an einer Therapiestudie mit neuen Substanzen ist eine weitere gute Behandlungsmöglichkeit.

Nach den Aussagen des Gemeinsamen Bundesausschusses zum Zusatznutzen von Idelalisib vom 15. September 2016 [181] sei für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, ein Zusatznutzen nicht belegt. Für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, gäbe es einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen. Auch für Idelalisib sind die Aussagen der Leitlinie deutlich differenzierter als die Aussagen des G-BA. Abweichend zu den Aussagen des GBA werden in der Leitlinie für Patienten mit spätem und frühem Rezidiv mit Deletion-17p oder *TP53*-Mutation

auf Grundlage der eingeschlossenen Studien für Idelalisib starke Empfehlungen abgeleitet.

Ofatumumab

Ofatumumab, ein CD20-Antikörper, ist aktuell als Monotherapie von CLL-Patienten zugelassen, die auf eine Fludarabin- und Alemtuzumab-Therapie nicht ansprechen. Die Zulassung basiert auf einer Analyse von 201 Patienten. Die Ansprechrate einer Ofatumumab-Monotherapie lag bei fludarabin- und alemtuzumabrefraktären Patienten bei 58%, bei fludarabinrefraktären Patienten mit einer Lymphadenopathie > 5 cm bei 47%. Das progressionsfreie Überleben lag in beiden Gruppen bei ca. 6 Monaten [182]. Ofatumumab kann zusammen mit einem Chemotherapeutikum (beispielsweise Chlorambucil, Bendamustin) eingesetzt werden, auch wenn hierfür in der rezidierten Situation keine Zulassung vorliegt. Weiterhin liegt eine Zulassung in Kombination mit Idelalisib zur Erstlinienbehandlung von CLL-Patienten mit einer Deletion-17p und/oder einer TP53-Mutation sowie zur Rezidivbehandlung von CLL-Patienten, bei denen eine Chemoimmuntherapie nicht indiziert ist, vor.

Obinutuzumab

In einer Phase I/II-Studie zeigte die Monotherapie mit dem CD20-Antikörper Obinutuzumab eine Gesamtansprechrate von 62 % (Phase 1) und von 15 % (Phase 2) bei Patienten mit rezidivierter und refraktärer CLL [183]. Aufgrund der Daten der CLL11-Studie der DCLLSG ist Obinutuzumab aktuell in Kombination mit Chlorambucil zur Erstlinientherapie von komorbiden CLL-Patienten zugelassen [78]. Eine Zulassung für Obinutuzumab in der rezidierten Situation besteht nicht, ein Einsatz beschränkt sich somit auf klinische Studien oder den off-label-use.

Lenalidomid

Die Gesamtansprechraten einer Monotherapie mit Lenalidomid, einem Zweitgenerations-Thalidomid-Analogen, liegen bei Patienten mit einer rezidierten CLL zwischen 32 % und 54 % [184, 185]. Auch Patienten mit einem ungünstigen zytogenetischen Befund (Deletion-17p und/oder Deletion-11q) sprechen auf eine Monotherapie an (Gesamtansprechrate 31 %/38 %) [185, 186]. Die Kombination aus Lenalidomid und Rituximab scheint die Ansprechrate - auch bei Patienten mit einer Deletion-17p - weiter zu erhöhen (ORR 66% bzw. 53% bei Patienten mit einer Deletion-17p) [187]. Studien zur Kombination aus Lenalidomid, Rituximab und Fludarabin betreffen Patienten mit bisher unbehandelter CLL und liefern, insbesondere aufgrund hoher Toxizitätsraten, zumindest bei einem parallelen Start aller drei Substanzen, nicht eindeutige Ergebnisse [188-190]. Auch eine Studie der DCLLSG, welche eine Chemoimmuntherapie (BR) zusammen mit Lenalidomid bei Patienten mit einer rezidierten/refraktären Erkrankung untersuchte, musste trotz verzögertem Beginn von Lenalidomid aufgrund hoher Toxizitätsraten, Dosisreduktionen und geringem Therapieansprechen vorzeitig abgebrochen werden [156]. Somit ist die Kombination aus Chemoimmuntherapie und Lenalidomid nicht zu empfehlen. Auch Lenalidomid ist zur Behandlung der CLL nicht zugelassen.

Alemtuzumab

Alemtuzumab, ein monoklonaler CD52-Antikörper, war bis 2012 zur Behandlung von Patienten mit CLL, die sich nicht für eine Fludarabin-Kombinations-Chemotherapie eignen, zugelassen. Die Ansprechraten in der rezidierten Situation lagen in Phase-II-Studien zwischen 33% und 42% [191-193]. Neben fludarabinvorbehandelten bzw. -

refraktären Patienten sprachen auch solche mit einer Deletion-17p oder einer *TP53*-Mutation auf einer Monotherapie an (ORR 40%) [194] [195]. In einer randomisierten Phase-III-Studie, welche bei rezidierten CLL-Patienten die Kombination aus Fludarabin und Alemtuzumab gegen Fludarabin testete, zeigte sich in der mit Alemtuzumab therapierten Gruppe signifikant mehr CR-Raten, ein verlängertes progressionsfreies und ein verlängertes Gesamtüberleben [196]. Ein Cochrane Review konnte ein Vorteil einer Alemtuzumab Therapie gegenüber keiner weiteren Therapie bezogen auf Gesamtüberleben, progressionsfreiem Überleben und der Ansprechrate nachweisen. Die Autoren konnten keinen eindeutigen Vorteil gegenüber einer Rituximab-Therapie nachweisen. Verglichen mit Chlorambucil, scheint eine Alemtuzumab-Therapie das progressionsfreie Überleben zu verbessern [91]. Die Rücknahme der Zulassung erfolgte nicht aus Sicherheitsbedenken oder einer mangelnden Wirksamkeit, sondern aus marktpolitischen Gründen. Das Medikament steht aktuell über ein Compassionate use Programm zur Verfügung.

Abschließende Bemerkung zu Lenalidomid und Alemtuzumab:

Beide Medikamente sind aktuell zur Therapie der CLL nicht zugelassen. Ein Einsatz von Lenalidomid beschränkt sich auf den off-label-use, Alemtuzumab ist nur über ein Compassionate use Programm erhältlich. Die zwei Medikamente zeigen eine Wirkung in der rezidierten/refraktären Situation auch bei Patienten, welche fludarabinrefraktär sind oder eine Deletion-17p oder eine *TP53*-Mutation aufweisen. Der Nutzen des Einsatzes dieser Medikamente nach einer Therapie mit Ibrutinib und Idelalisib ist nicht bekannt.

Venetoclax

Venetoclax, oder auch ABT-199, ein oral verfügbarer BCL-2-Inhibitor [197], zeigte in einer Phase I/II-Studie bei Patienten mit einer rezidierten/refraktären CLL-Erkrankung eine Gesamtansprechrate von 79% (CR 20%). Die Ansprechraten von Patienten mit einer Deletion-17p lagen bei 71% [165]. Aktuell wird Venetoclax in mehreren Kombinationen (u.a. mit einer Chemoimmuntherapie) in klinischen Studien geprüft. Basierend auf einer Phase II-Studie [164], erhielt Venetoclax 2016 zunächst die FDA und dann auch die EMA Zulassung zur Behandlung von Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL und einer Deletion-17p. Die Zulassung der EMA geht darüberhinaus, da auch Patienten mit alleiniger *TP53*-Mutation (ohne del(17p)), sowie Patienten nach vorheriger Therapie mit Chemoimmuntherapie und einem Kinaseinhibitor ohne eine del(17p) oder *TP53*-Mutation behandelt werden können.

Bei den oral verfügbaren Substanzen Ibrutinib, Idelalisib und Venetoclax sollte der Arzt mit dem Patienten die orale Einnahme besprechen, auf die Notwendigkeit der regelmäßigen Einnahme hinweisen sowie nach potentiellen Nebenwirkungen fragen.

6.2.3. Therapie bei älteren/komorbiden Patienten

6.19.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Im Falle einer refraktären/rezidierten CLL-Erkrankung bei älteren/komorbiden Patienten soll unter Berücksichtigung der Krankheitscharakteristika (Deletion-17p/TP53-Mutation) der progressionsfreien Zeit sowie Art der Vortherapien eine Chemoimmuntherapie, eine Antikörper-Monotherapie, eine Therapie mit Idelalisib zusammen mit Rituximab bzw. Ofatumumab oder eine Therapie mit Ibrutinib angeboten werden.
	Starker Konsens

6.20.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Zusätzlich zu den bereits benannten Therapieoptionen kann je nach Art und Schwere der Komorbidität auch eine Antikörper-Monotherapie angeboten werden.
	Starker Konsens

6.21.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei der Wahl des Kinaseinhibitors sollen die Begleiterkrankungen und die Komedikation berücksichtigt werden.
	Starker Konsens

Im Falle einer refraktären/rezidierten CLL-Erkrankung bei älteren/komorbiden Patienten soll eine Therapie mit Idelalisib zusammen mit Rituximab oder Ofatumumab oder eine Therapie mit Ibrutinib eingeleitet werden. Verglichen mit dem Patientenkollektiv der Studie von Byrd et al. zu Ibrutinib war das Patientenkollektiv in der Studie von Furman et al. zu Idelalisib plus Rituximab deutlich älter (medianes Alter 71 Jahre vs. 67 Jahre) und komorbider (medianer CIRS Score 8 vs. lediglich 32% der Patienten mit einem CIRS Score > 6) [162, 163]. In die Therapieentscheidung, ob primär mit Ibrutinib oder Idelalisib/Rituximab oder Idelalisib/Ofatumumab behandelt werden sollte, sollen die Begleiterkrankungen der Patienten und eine möglicherweise bestehende Komedikation miteinfließen. Ibrutinib kann das Blutungsrisiko erhöhen. Eine Behandlung mit Marcumar oder anderen Vitamin-K-Antagonisten stellte ein Ausschlusskriterium in Ibrutinib-Studien dar. Entsprechende Patienten sollten somit nicht mit Ibrutinib behandelt werden. Da unter Ibrutinib Vorhofflimmern/Vorhofflattern beobachtet wurden, müssen in der Therapieentscheidung eventuell vorhandene kardiale Risikofaktoren, bekanntes Vorhofflimmern oder bestehende Infektionen berücksichtigt werden. Ibrutinib wird hauptsächlich vom Cytochrom P450 3A metabolisiert. Idelalisib wird hauptsächlich durch Aldehydoxidase metabolisiert und in geringerem Maße durch CYP3A und Glucuronidierung. Eine mögliche Medikamenteninteraktion muss berücksichtigt werden. Unter Idelalisib wurden zum Teil schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, insbesondere (teilweise tödliche) Infektionen wie CMV-Reaktivierungen oder Pneumocystis-jirovecii-Pneumonien (PJP), sowie Transaminasenerhöhungen beobachtet. Bei

entsprechender Prädisposition, bestehender Kontraindikation einer prophylaktischen PJP-Behandlung, aktiven Infektionen oder Lebererkrankungen sollte Idelalisib nicht angewendet oder Patienten verstärkt überwacht werden.

Bei ausgeprägter Komorbidität bzw. bei bestehender Kontraindikation für eine Idelalisib-, Ibrutinib- oder Chemoimmuntherapie stellt eine Antikörper-Monotherapie (Ofatumumab, Obinituzumab, ggf. Rituximab) evtl. in Kombination mit Kortikosteroiden eine mögliche Alternative dar. In einer Phase I/II-Studie zeigte die Monotherapie mit dem CD20-Antikörper Obinituzumab eine Gesamtansprechrate von 62% (Phase 1) und von 15% (Phase 2) bei Patienten mit rezidivierender und refraktärer CLL. Das Durchschnittsalter lag bei 64,0 bzw. 62,5 Jahren (Range 46-81 bzw. 36-81 Jahre). Patienten mit einem ECOG Performance Status bis zu 2 wurden akzeptiert. Fast alle Patienten zeigten eine (meist geringgradige) Infusionsreaktion [183]. Eine Zulassung besteht nicht; der Einsatz beschränkt sich auf den off label use. Daten zur Ofatumumab-Monotherapie stammen aus der Studie von Wierda et al., welche diesen Antikörper in Patienten mit fludarabin- und alemtuzumabrefraktärer CLL sowie in Patienten mit fludarabinrefraktären CLL mit einer Lymphadenopathie > 5 cm untersuchte. Das mediane Alter lag bei 64 bzw. 62 Jahre. Patienten mit einem ECOG Performance Status bis zu 2 wurden akzeptiert. Die Ansprechraten lagen bei fludarabin- und alemtuzumabrefraktären Patienten bei 58%, bei fludarabinrefraktären Patienten mit einer Lymphadenopathie > 5 cm bei 47%. Die Ansprechraten von fludarabinrefraktären Patienten mit einer Lymphadenopathie > 5 cm und einer Deletion-17p war deutlich geringer und lag bei 14%. Insgesamt war die Therapie gut verträglich. Die am meisten beobachteten Nebenwirkungen waren geringgradige Infusionsreaktionen sowie Infektionen [182]. Basierend auf dieser Studie besteht eine Zulassung für Ofatumumab als Monotherapie für CLL Patienten bei denen Fludarabin und Alemtuzumab nicht wirksam bzw. Alemtuzumab kontraindiziert sind. Verglichen mit anderen Lymphomen ist eine Rituximab-Monotherapie bei der CLL weniger wirksam, es sei denn es werden sehr hohe Dosen gegeben [198] [199]. In der Studie, die zur Zulassung von Idelalisib+Rituximab führte, lag die Ansprechraten von Rituximab (plus Placebo) bei rezidivierenden CLL Patienten bei lediglich 13% [163].

6.2.4. Stellenwert der Transplantation

Bei Patienten mit einer behandlungsbedürftigen CLL, welche die Kriterien einer Hochrisiko-Erkrankung (Refraktarität/Frühprogress innerhalb von 2 Jahren nach einer Chemoimmuntherapie und Nachweis einer Deletion-17p und/oder *TP53*-Mutation) erfüllt, sollte unter Berücksichtigung der Patientencharakteristika wie Alter, Allgemeinzustand und Komorbiditäten, bei Ansprechen auf eine Therapie mit Kinaseinhibitoren (Ibrutinib/Idelalisib) oder mit einer anderen neuen Substanz wie Venetoclax, die Möglichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation mit dem Patienten besprochen werden. Weitere Indikationen für die Stammzelltransplantation sind Therapieversagen unter Signalwegsinhibitoren in der Rezidivsituation, Therapieversagen unter oder Unverträglichkeit von zwei oder mehr Signalwegsinhibitoren, und die Richter-Transformation (siehe auch Abschnitt 8 Stellenwert der Stammzelltransplantation bei CLL).

6.2.5. Stellenwert der Erhaltungstherapie im Rezidiv

Ibrutinib und die Kombination aus Idelalisib und Rituximab/Ofatumumab gehören aktuell zu den Medikamenten der ersten Wahl bei der Behandlung einer rezidivierenden/refraktären CLL-Erkrankung. Eine Medikation soll bis zum Progress durchgeführt werden. Eine derartige Therapie entspricht jedoch keiner klassischen Erhaltungstherapie.

Aktuell liegen Interimsanalysen zweier randomisierter Studien vor, die eine Erhaltungstherapie mit einem CD20-Antikörper (Rituximab bzw. Ofatumumab) nach einer Induktion mit einer Chemo(immun)therapie untersuchen [200, 201]. Beide Studien zeigten eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens im Falle einer Erhaltungstherapie. Entsprechend kann bei Patienten nach einer Chemoimmuntherapie in der rezidierten/refraktären Erkrankungssituation eine Erhaltungstherapie mit einem CD20-Antikörper durchgeführt werden. Insbesondere bei Patienten mit einer bestehenden Resterkrankung nach der Induktionstherapie sollte eine Erhaltungstherapie diskutiert werden.

Eine randomisierte Studie zur Erhaltungstherapie mit Lenalidomid wurde durchgeführt (siehe Abschnitt Lenalidomid)

Tabelle 14: EMA Zulassungstatus ausgewählter Medikamente

Medikament	EMA Zulassungsstatus
Antikörper	
Ofatumumab	<ul style="list-style-type: none"> • Erstlinienbehandlung von CLL-Patienten in Kombination mit Chlorambucil oder Bendamustin, die nicht für eine Fludarabin-basierte Therapie geeignet sind. • Rezidivbehandlung von CLL-Patienten in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid. • Rezidivbehandlung von CLL-Patienten, die refraktär auf Fludarabin und Alemtuzumab sind. • Erstlinienbehandlung von CLL-Patienten mit einer Deletion-17p und/oder einer TP53-Mutation/Rezidivbehandlung von CLL-Patienten, bei denen eine Chemoimmuntherapie nicht indiziert ist – jeweils in Kombination mit Idelalisib.
Obinutuzumab (in Kombination mit Chlorambucil)	<ul style="list-style-type: none"> • Erstlinienbehandlung von CLL-Patienten, die aufgrund Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind.
Kinaseinhibitoren	
Ibrutinib	<ul style="list-style-type: none"> • Erstlinienbehandlung von CLL-Patienten mit einer Deletion-17p und/oder einer TP53-Mutation • Rezidivbehandlung von CLL-Patienten, bei denen eine Chemoimmuntherapie nicht indiziert ist. • Rezidivbehandlung von CLL-Patienten in Kombination mit BR. • Erstlinienbehandlung von CLL-Patienten ohne Deletion-17p (Anmerkung: Zulassung basiert auf Vergleich mit Chlorambucil; nur Patienten ≥ 65 Jahre wurden eingeschlossen)
Idelalisib (in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab)	<ul style="list-style-type: none"> • Erstlinienbehandlung von CLL-Patienten mit einer Deletion-17p und/oder einer TP53-Mutation (Anmerkung: aufgrund des Nebenwirkungsprofils sollte in dieser Indikation Ibrutinib bevorzugt werden) • Rezidivbehandlung von CLL-Patienten, bei denen eine Chemoimmuntherapie nicht indiziert ist.
BCL2-Inhibitor	
Venetoclax (ABT-199)	<p>Venclyxto wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten.</p> <p>Venclyxto wird als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation angewendet, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immunitherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat.</p>

7. Besondere Diagnostik bei älteren Patienten mit oder ohne Komorbidität

Valentin Goede, Imke Strohscheer, Christoph Dietrich, Barbara Eichhorst, Ralf-Joachim Schulz

7.1. Geriatrisches Assessment

7.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei älteren CLL-Patienten (≥ 65 Jahre) sollte vor Therapiebeginn ein geriatrisches Assessment angestrebt werden mit dem Ziel, hinsichtlich der Auswahl einer antileukämischen Therapie sowie der Veranlassung einer geriatrischen Therapie die Entscheidungsgrundlage zu erweitern.
	Starker Konsens

7.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Beim prätherapeutischen geriatrischen Assessment sollten insbesondere die Komorbidität, kognitive, lokomotorische und nutritive Defizite sowie Autonomiedefizite unter Verwendung dazu geeigneter Testinstrumente beziffert werden.
	Starker Konsens

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) wird überwiegend im fortgeschrittenen Lebensalter diagnostiziert. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der CLL-Diagnose beträgt 72 Jahre [202]. Bei Diagnosestellung sind 68 % der Patienten 65 Jahre alt oder älter, und 42 % der Patienten sind 75 Jahre alt oder älter. Das Alter zum Zeitpunkt des Beginns einer Erstlinientherapie liegt ebenfalls häufig zwischen 65 und 75 Jahren [203].

Ältere CLL-Patienten (ab einem Alter von 65 Jahren) und insbesondere hochaltrige CLL-Patienten (ab einem Alter von 80 Jahren) bilden eine sehr heterogene Gruppe bezüglich des Vorliegens von alternstypischen Problemen. Dazu gehören Multimorbidität und Polypharmazie, kognitive Defizite (Delir, Demenz, Depression), lokomotorische Defizite (inklusive Sturzneigung), chronische Schmerzen und Wunden, nutritive Störungen (Mangelernährung, Dehydratation, Sarkopenie, Dysphagie), Inkontinenz sowie Herabsetzung der Fähigkeit, die Aktivitäten des täglichen Lebens (Körperhygiene, Nahrungszufuhr und -ausscheidung, Haushaltsführung) selbständig durchzuführen. Daten zur Häufigkeit solcher alternstypischer Probleme bei älteren CLL-Patienten liegen bislang nur für die Komorbidität vor [204, 205]. Die Häufigkeit anderer, insbesondere funktionseller Probleme bei älteren CLL-Patienten ist hingegen noch nicht untersucht und kann allenfalls aus Daten, die allgemein an älteren Menschen erhoben wurden, grob abgeschätzt werden.

Die qualitative und quantitative Erfassung der genannten alternstypischen Probleme bei individuellen Patienten gelingt grundsätzlich durch ein geriatrisches Assessment (GA) in Ergänzung zur Anamnese und körperlichen Untersuchung [206]. Beim GA

kommen verschiedene Tests zur Anwendung (z.B. Charlson Comorbidity Index [CCI] [207], Cumulative Illness Rating Scale [CIRS] [208, 209], National Cancer Institute Comorbidity Index [NCI-CI] [210], Mini Mental State Exam [MMSE] [211], Dementia Detection Test [DEMTECT] [212], Geriatric Depression Scale [GDS] [213], Tinetti Test [214], Timed up and go Test [TUG] [215], Mini Nutritional Assessment [MNA] [216], Activities of Daily Living [ADL] [217], Barthel-Index [218], Instrumental Activities of Daily Living [IADL] [219], Advanced Activities of Daily Living [AADL] [220]), mit denen einzelne Problemfelder wie Ko- und Multimorbidität, Polypharmazie, Kognition, Emotion, Lokomotion, Nutrition sowie Alltagskompetenzen überprüft werden. Im erweiterten Sinne werden als GA auch solche diagnostischen Tests betrachtet, welche als Screening-Instrument oder verkürztes GA entwickelt wurden und mehrere Probleme gleichzeitig erfassen sollen (z.B. Geriatric 8 [G8] [221], Vulnerable Elders Survey-13 [VES-13] [222], Flemish Version of the Triage Risk Screening Tool [fTRST] [223], Groningen Frailty Indicator [GFI] [224], Abbreviated Comprehensive Geriatric Assessment [aCGA] [225], Senior Adult Oncology Program [SAOP] Screening [226], Oncogeriatric Screen [OGS] [227], Study of Osteoporosis Fractures [SOF] Index [228, 229], Fried Frailty Criteria [230], Barber Questionnaire [231], Identification of Seniors at Risk [ISAR] [232], Gerematolim [233]).

7.1.1. **Evidenzlage zur Validität geriatrischer Bewertungsinstrumente**

Das GA oder einzelne Tests des GA wurden bislang bei der CLL nur in sehr begrenztem Umfang evaluiert. Mehrere Studien untersuchten retrospektiv Scores zur Erfassung der Komorbidität [204, 234-238]. Höhere Werte vor Therapiebeginn in der Cumulative Illness Rating Scale, dem Charlson Comorbidity Index oder dem National Cancer Institute Comorbidity Index waren bei CLL-Patienten mit einer höheren Mortalität assoziiert. Das mit diesen Scores quantifizierte Komorbiditätsausmaß war ein unabhängiger Prognosefaktor, aber korrelierte nur wenig mit dem Auftreten von Therapietoxizität [234, 235, 238]. Zu anderen, oben genannten Tests des GA bzw. den genannten Screening-Instrumenten liegen bislang sehr wenige bzw. keine CLL-spezifischen Untersuchungen vor. In der bislang einzig verfügbaren Studie war das Vorliegen von kognitiven Defiziten (erfasst mittels DEMTECT), lokomotorischen Defiziten (erfasst mittels TUG) sowie Autonomiedefizite (erfasst mittels IADL) prognostisch relevant [239]. Es existieren aber noch keine prospektiv-randomisierten Untersuchungen zur Frage, ob die Durchführung eines GA vor Beginn einer CLL-Therapie die Therapieentscheidung des Behandlers tatsächlich beeinflusst und ob ältere CLL-Patienten von einem GA im Vergleich zum prätherapeutischen Standardvorgehen (Anamnese, klinische Untersuchung, apparative Diagnostik) profitieren.

Eine umfassendere Evidenz existiert jedoch für solide und hämatologische Malignome allgemein; und von verschiedenen internationalen Fachgesellschaften [13, 240, 241] wird bei älteren Krebspatienten die Durchführung eines GA mit folgender Begründung empfohlen: a) Das GA liefert Informationen über den Patienten, welche durch die hämato-onkologische Standarddiagnostik (d.h. an internistischen Krankheitsbildern orientierte Anamnese und körperliche Untersuchung, Laboruntersuchungen inklusive Zyto- und Histologie, bildgebende und endoskopische Untersuchungen) meist nicht systematisch erfasst werden, aber bei der Prognostizierung des weiteren Krankheits- sowie Behandlungsverlaufs und somit bei der Therapieentscheidung bedeutsam sein könnten (z.B. Hör- und Sehstörungen, leichte bis mittelschwere kognitive Störungen, latente Depression, häufige Stürze mit Frakturgefahr, Risiko der Mangelernährung, drohender Verlust von Alltagskompetenzen). b) Das GA erfasst für den weiteren

Krankheits- und Behandlungsverlauf potentiell bedeutsame Funktions- und Alltagskompetenzdefizite mit größerer Sicherheit und Detailschärfe als die in der Hämato-Onkologie verbreiteten Skalen zur Beschreibung der körperlichen Aktivität (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG PS], World Health Organization Performance Status [WHO PS], Karnofsky Index) [242-245]. c) Im Vergleich zum kalendarischen Alter erlaubt das GA eine individuellere, für manche Therapieentscheidungen bedeutsame Abschätzung der Restlebenserwartung [246, 247]. d) Sowohl bei soliden als auch hämatologischen Malignomen liefert das GA prognostische bzw. prädiktive Information zu verschiedenen klinischen Endpunkten mit potentieller Relevanz für Therapieentscheidungen; insbesondere wird die Bezifferung des Mortalitäts- und Toxizitätsrisikos sowie des Risikos von vorzeitigen Therapieabbrüchen erleichtert [245, 248-253]. e) Das GA nimmt bei Behandlern von älteren Krebspatienten Einfluss auf Therapieentscheidungen [254]. f) Das GA kann bei älteren Krebspatienten Veranlassung zu einer geriatrischen Therapie sein [255]. Es ist jedoch unbekannt, inwieweit die an sehr heterogenen Kollektiven von Krebspatienten mit unterschiedlichsten Krebserkrankungen gewonnenen Erkenntnisse auf ältere CLL-Patienten und den CLL-spezifischen Therapiekontext übertragen werden können. Prospektive Vergleichsstudien, welche zeigen, dass ein prätherapeutisches GA im Unterschied zum diagnostischen Standardvorgehen tatsächlich die Gesamtprognose verbessert, sind genauso wie bei der CLL auch bei soliden und hämatologischen Malignomen nicht in ausreichender Anzahl verfügbar. Von den Fachgesellschaften werden zudem keine Empfehlungen zur genauen Ausgestaltung des GA gemacht; die Auswahl der verwendeten Tests ist somit dem Behandler überlassen [240, 241, 248]. Die Entscheidung, ob überhaupt ein umfassenderes GA mit mehreren Tests vorgenommen wird, kann laut Empfehlungen von Fachgesellschaften vom Ergebnis eines Screenings mit einem der oben genannten Screening-Instrumente abhängig gemacht werden [248]. Generell wird empfohlen, ein GA bzw. Screening bei älteren Krebspatienten ab dem 70. Lebensjahr vorzunehmen [240, 241].

In mehreren randomisiert-kontrollierten CLL-Studien wurde das Komorbiditätsausmaß (dort erfasst mit Hilfe der Cumulative Illness Rating Scale und der Kreatinin-Clearance) zur Entscheidung herangezogen, ob ein Patient voll therapiefähig (Standardtherapie) oder nur eingeschränkt therapiefähig (abweichende Therapie) ist [256-258]. Als Grenzwerte wurden ein Gesamtscore von 6 Punkten in der Cumulative Illness Rating Scale und eine Kreatinin-Clearance von 70 ml/min verwendet. Ob diese Grenzwerte tatsächlich gute Trenner von voll- und eingeschränkt therapiefähigen CLL-Patienten sind, ist bislang jedoch nicht prospektiv evaluiert. Für Patienten mit anderen soliden oder hämatologischen Neoplasien wurde ebenfalls versucht, auf einem GA basierende Kriterien zur Definition der Therapiefähigkeit zu formulieren [259]. Auch zu diesen fehlt bislang eine prospektive Evaluation.

Basierend auf der vorhandenen generellen und speziellen Evidenz empfiehlt ein jüngeres Positionspapier die Durchführung eines GA bei älteren CLL-Patienten (mit besonderer Betrachtung von Komorbidität, Kognition, Lokomotion, Nutrition und Autonomie, ohne spezifische Testinstrumente zu favorisieren) und die Berücksichtigung der Ergebnisse bei der Auswahl der antileukämischen Therapie und der Veranlassung geriatrischer Interventionen [260].

7.2. Apparative Untersuchungen

7.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei älteren CLL-Patienten (≥ 65 Jahre) sollten nur bei Vorliegen von klinischen Hinweisen auf Komorbiditäten und nicht routinemäßig vor Beginn einer Therapie ggf. weitere technisch-apparative Untersuchungen zur Erfassung von Organschäden vorgenommen werden.
	Starker Konsens

Verschiedene im fortgeschrittenen Lebensalter abnehmende Funktionsreserven von Organen bzw. im fortgeschrittenen Lebensalter häufiger anzutreffende Organschädigungen können mittels technisch-apparativer Untersuchungen zum Teil detaillierter erfasst werden, als dies durch die Anamnese und körperliche Untersuchung allein gelingt. Zu solchen apparativen Untersuchungen gehören Blutlabor (ermöglicht die quantitative Erfassung von subklinischen Nierenfunktions-, Leberfunktions-, und Schilddrüsenfunktionsstörungen), Elektrokardiografie (ermöglicht die Erfassung subklinischer kardialer Schädigungen), Spirometrie und Bodyplethysmografie (ermöglichen die quantitative Erfassung von subklinischen pulmonalen Funktionsstörungen), Sonografie (ermöglicht die Erfassung subklinischer renaler und hepatischer Schädigungen), Echokardiografie (ermöglicht die quantitative Erfassung von subklinischen kardialen Funktionsstörungen), Endoskopie (ermöglicht die Erfassung subklinischer gastrointestinaler Schädigungen) sowie Röntgenuntersuchungen (ermöglichen z.B. die Erfassung subklinischer kardialer, pulmonaler, ossärer und neuronaler Schädigungen).

7.2.1. Evidenzlage zu technisch-apparativer Diagnostik bei älteren Patienten

Inwieweit mittels technisch-apparativer Diagnostik erfasste, altersassoziierte Organschädigungen bzw. -Organfunktionsstörungen das Risiko des Auftretens und der Schwere von Therapietoxizität erhöhen oder Dosisanpassungen erfordern, ist bei CLL-Patienten bislang nur in begrenztem und nicht für alle zur Therapie der CLL eingesetzten Tumortherapeutika gleichem Umfang untersucht worden.

Zwischen individueller Nierenfunktion (gemessen mittels Cockcroft-Gault [CG], Modification-of-Diet-in-Renal-Disease [MDRD] oder sonstiger Formel kalkulierter Kreatinin-Clearance bzw. glomerulärer Filtrationsrate), Eliminierung von Fludarabinmetaboliten aus dem Blut und Häufigkeit von hämatologischer Toxizität wurde ein Zusammenhang beschrieben [261, 262]. Durch Anpassung der Fludarabindosis an die Kreatinin-Clearance kann das Toxizitätsrisiko gesenkt werden [261]. Eine prätherapeutische Bestimmung der Kreatinin-Clearance vor Fludarabin-haltiger Therapie wird daher von Fachgesellschaften empfohlen [53, 263]. Aus pathophysiologischen Überlegungen kann eine mittels Laborchemie erfasste Nierenfunktionseinschränkung auch prädisponierend für das Auftreten besonderer Nebenwirkungen (z.B. akutes Nierenversagen durch Tumorlyse-Syndrom) anderer Tumortherapeutika (insbesondere CD20-Antikörper, Venetoclax) sein. Eine robuste Studienevidenz ist dazu bislang jedoch nicht vorhanden.

Bei mittels Laborchemie dokumentierter Leberfunktionsstörung (Serum-Bilirubin $> 1,2$ mg/dl) wird für Bendamustin eine Dosisanpassung empfohlen. Für die

Tyrosinkinaseinhibitoren Ibrutinib und Idelalisib wird bei moderater bzw. schwerer Leberschädigung (Child-Pugh-Klasse B bzw. C) von einem erhöhten Risiko für Hepatotoxizität ausgegangen und eine Dosisanpassung bzw. besondere Überwachung empfohlen [2, 53].

Ibrutinib sowie andere Tumortherapeutika (Cyclophosphamid, CD20-Antikörper) können insbesondere bei kardialer Vorschädigung zu Kardiotoxizität führen [264]. Ob CLL-Patienten vor Therapiebeginn von einer kardialen Diagnostik (Elektrokardiografie, Echokardiografie) profitieren und dadurch Kardiotoxizität vermieden werden kann, ist jedoch nicht untersucht. Mittels Spirometrie und Bodyplethysmografie, Elektrokardiografie und Echokardiografie, Endoskopie sowie Röntgenuntersuchungen diagnostizierte subklinische Organschädigungen können aus pathophysiologischen Überlegungen das Auftreten von verschiedenen Therapietoxizitäten und deren besondere Schwere begünstigen. Zahlreiche Konstellationen sind dazu denkbar. Studienbelege hierzu fehlen jedoch, und es ist somit unbekannt, inwieweit sich bei CLL-Patienten durch solche apparativen Untersuchungen Therapietoxizität prognostizieren bzw. verhindern lässt. Ohne Vorliegen klinischer Hinweise wird die prätherapeutische Durchführung solcher technisch-apparativer Untersuchungen bei CLL-Patienten daher von Fachgesellschaften nicht explizit empfohlen [2, 53, 263].

8. Stellenwert der Stammzelltransplantation bei CLL

Geothy Chakupurakal, Johannes Schetelig, Axel Heyll, Ulrike Ritterbusch, Clemens Wendtner, Peter Dreger

8.1. Stellenwert der autologen Transplantation

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

Patienten 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 Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine bessere progressionsfreie- und ereignisfreie Überlebensrate auf [265, 266]. Eine begleitende Lebensqualitätsanalyse zur größten dieser randomisierten Studien zeigte, dass sich die verbesserte Krankheitskontrolle mit autologer Transplantation nicht in einen Vorteil hinsichtlich der Lebensqualität übersetzt [267]. Der retrospektive Vergleich zwischen der GCLLSG CLL3-Studie und dem Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab (FCR) Arm der GCLLSG CLL8-Studie zeigte keine signifikante Verbesserung des Zeitintervalls bis zur Wiederbehandlung und des Gesamtüberlebens durch eine konsolidierende autologe Transplantation im Rahmen der Erstlinientherapie [268]. Eine prospektiv randomisierte Studie dokumentierte vergleichbares progressionsfreies und Gesamtüberleben zwischen FCR und einer sequenziellen Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation [269]. Die autologe Stammzelltransplantation ist nicht in der Lage, den prognostisch ungünstigen Effekt von del 17p und unmutiertem IGHV zu überkommen [266, 268]

Die beschriebene Inzidenz von behandlungsbedingten myelodysplastischen Syndromen und akuter myeloischer Leukämie (t-MDS/AML) nach der autologen Transplantation für CLL [270] stellt eine relevante Komplikation dar, welche vor dieser Therapieoption in Betracht gezogen werden sollte.

Aktuell ergibt sich keine evidenzbasierte Rolle für eine autologe Transplantation im Standard-Behandlungsalgorithmus der CLL. Eine Ausnahme stellt die Richter-Transformation dar (siehe Abschnitt 9. Stellenwert der Richter-Transformation).

8.2. Grundlegendes zur allogenen Transplantation

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

8.2.1. Existiert ein GvL-Effekt bei der CLL?

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

- Verringerung der Rezidivrate über die Zeit bzw. Ausbleiben später Rezidive nach allo-SZT, auch bei Verwendung Intensitäts-reduzierter Konditionierung (reduced-intensity conditioning, RIC). [266, 271-276]

- Die chronische Graft-versus-host-Erkrankung (GVHD) als Ausdruck einer effektiven Anti-Rezipienten-Immunantwort ist mit einem verminderten Rezidivrisiko assoziiert [272, 277, 278]. Demgegenüber sind die Rezidivraten bei Verwendung T-Zell-depletierter (immunologisch inerter) Transplantate erhöht. [107, 279, 280]
- Durch longitudinale Bestimmung der minimalen Resterkrankung (MRD) mit geeigneten Methoden lässt sich zeigen, dass die Elimination der MRD eng mit dem Auftreten einer chronischen GVHD bzw. immunmodulatorischen Interventionen wie der Reduktion der systemischen Immunsuppression oder Donor-Lymphozyten-Infusionen korreliert. Die auf diese Weise erreichte Eradikation von MRD ist bei der Mehrzahl der Patienten dauerhaft und mit einer anhaltenden klinischen Krankheitsfreiheit verbunden [277, 281-283].

8.2.2. Existiert ein kuratives Potenzial?

Das geringe Rezidivrisiko – auch über lange Nachbeobachtungszeit – von Patienten, die ein Jahr nach allo-SZT MRD-Negativität erreicht haben, spricht dafür, dass ein größerer Teil dieser Patienten tatsächlich „geheilt“ sein könnte. Dies ist unabhängig vom Vorhandensein klinischer oder genetischer Hochrisikokriterien vor der Transplantation. Allerdings werden vereinzelt auch nach Jahren noch MRD-Rekonversionen mit nachfolgenden klinischen Rezidiven beobachtet [284], so dass der Befund einer definitiven Heilung im Einzelfall grundsätzlich nicht gestellt werden kann.

8.2.3. Risiken

Im Vergleich zu älteren Studien zur myeloablativen allo-SZT hat sich die Verträglichkeit der allo-SZT im Allgemeinen und bei der CLL im Besonderen durch Verwendung von Konditionierungsstrategien mit reduzierter Intensität (RIC Allo-SZT) deutlich verbessert. Dies trifft insbesondere für die Frühmortalität (innerhalb der ersten 100 Tage nach Transplantation) zu, die in den initialen Analysen von Transplantationen mit klassischer myeloablativer Konditionierung bis zu 30 % betragen hatte [276]. Die Einführung der RIC sowie weitere methodische Verbesserungen (Spenderauswahl, supportive Behandlung) haben ermöglicht, die 100-Tage-Mortalität durchgängig unter 10 % zu senken [271, 285-288]. Auch bei Verwendung reduzierter Konditionierungsregimes kommt es jedoch vor allem in den ersten 2 Jahren nach allogener Transplantation zu weiteren Todesfällen, die im Wesentlichen mit den immunologischen Komplikationen des Verfahrens im Zusammenhang stehen. Dementsprechend ist auch mit modernen Transplantationsstrategien unter Verwendung von RIC von einer nicht Rezidiv-bedingten kumulativen Mortalität (non-relapse mortality, NRM) zwischen 15 % und 25 % nach 4-5 Jahren nach Transplantation auszugehen [271, 285-287].

Haupttodesursache ist die akute bzw. chronische Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (graft-versus-host disease, GvHD). Eine klinisch relevante (Grad 2-4) *akute* GVHD tritt mit einer Inzidenz von 30-45% auf [271, 275, 285, 286]. Bis zu 20% aller Patienten entwickeln eine schwerwiegende (Grad 3-4) *akute* GvHD [271, 275, 285, 286, 289], die aufgrund von Therapierefraktärität oder infektiologischen Komplikationen häufig zum Tode führt.

Infekte stellen auch die Haupttodesursache bei *chronischer* GVHD dar, die in Abhängigkeit von der eingesetzten immunmodulierenden Strategie bei bis zu 60 % der Patienten, die wegen einer CLL einer RIC Allo-SZT unterzogen wurden, in extensiver Form auftritt [266, 271, 285, 287] und im Kontext anderer Faktoren bei etwa einem

Viertel der transplantierten Patienten zu einer signifikanten Beeinträchtigung der Lebensqualität führt [290].

8.3. Stellenwert der Stammzelltransplantation bei CLL

8.3.1. Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation bei CLL

8.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei refraktären Krankheitsverläufen bei genetisch definierter Hochrisiko-Erkrankung einer CLL sollte eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden.
	Starker Konsens

8.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit dokumentiertem Therapieversagen unter Ibrutinib oder Idelalisib (mit Rituximab oder Ofatumumab) in der Rezidivsituation sollte (erst nach einem erneuten Salvage-Versuch) eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden.
	Starker Konsens

Die Verfügbarkeit von Signalwegsinhibitoren, wie zum Beispiel der B-Zell-Rezeptorinhibitoren Ibrutinib und Idelalisib) oder des BCL2-Antagonisten Venetoclax hat die Behandlungsmöglichkeiten der Hochrisiko-CLL revolutioniert.

Trotz begrenzt verfügbarer Daten weist die Studienlage darauf hin, dass die neuen Substanzen den Therapiealgorithmus der CLL verändern und sie eine komplementäre Rolle neben der allo-SZT einnehmen könnten. 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 [291].

Eine allogene Stammzelltransplantation sollte bei Patienten mit CLL mit folgendem Risikoprofil in Betracht gezogen werden:

- Nicht-Ansprechen oder frühes Rezidiv (<24 Monate) nach Chemoimmuntherapie einer Therapie-bedürftigen CLL mit 17(p)-Deletion oder TP53-Mutation (Hochrisiko-CLL), die auf eine Therapie mit Signalinhibitoren anspricht. [291]
- Patienten mit Therapieversagen unter Signalwegsinhibitoren (z.B. Ibrutinib, Idelalisib, Venetoclax etc.) in der Rezidivsituation.
- Patienten mit Richter-Transformation [292, 293]

Eine allogene Stammzelltransplantation soll bei Patienten mit CLL mit folgendem Risikoprofil in Betracht gezogen werden:

- Patienten mit Therapieversagen unter oder Unverträglichkeit von zwei oder mehr Signalwegsinhibitoren.

8.3.2. Krankheits-spezifische Kriterien: Determinanten des individuellen Krankheitsrisikos

Die allo-SZT ist derzeit die einzige Heilungsmöglichkeit für Patienten mit Hochrisiko-CLL. Das Gesamt- und krankheitsfreie Überleben liegt nach 2 Jahren bei 70-75% bzw. 50-60% [294, 295] und nach 5 Jahren bei 50-60% bzw. 35-45% [271, 275, 284, 286-288, 296]. MRD-Verlaufskontrollen zeigen, dass bei einem Teil der Patienten minimale Resterkrankung nicht mehr nachweisbar ist. Diese Patienten haben dann ein besonders niedriges Rückfallrisiko [281]. Durch die Verfügbarkeit hoch-effizienter Erstlinien- und Salvagetherapie hat sich die Transplantationsindikation für Patienten mit TP53-Läsion und primärer Therapiebedürftigkeit stark relativiert. Dem gegenüber ist die Krankheitskontrolle von TP53-mutierter oder -deletierter CLL in der Rezidivsituation mit Ibrutinib, für das von allen Signalwegsinhibitoren bisher die umfangreichsten Daten vorliegen, nach wie vor unbefriedigend. Noch schwer beurteilbar ist die Prognose von Patienten mit Hochrisiko-CLL in der Rezidivsituation ohne Nachweis von TP53-Läsion.

8.3.3. Patienten-spezifische Kriterien: Determinanten des individuellen Transplantationsrisikos

Alter [286, 296], Remissionsstatus bei Transplantation [286] und Begleiterkrankungen des Patienten [271] sowie die Spenderkompatibilität sind Faktoren, die das Risiko der allo-SZT allgemein beeinflussen.

8.4. Zeitpunkt der Stammzelltransplantation

Bei Patienten mit einer rezidivierten oder refraktären CLL, die durch den klinischen Verlauf oder genetische Merkmale Kriterien einer Hochrisiko-Erkrankung erfüllt und auf Ibrutinib oder Idelalisib nicht oder nicht mehr anspricht, sollte nach einem erneuten Salvage-Versuch eine allo-SZT in Betracht gezogen werden. Unabhängig von der Erfüllung der genetischen oder klinischen Hochrisikokriterien soll eine allogene Transplantation bei Progress unter oder Unverträglichkeit von zwei oder mehr Signalwegsinhibitoren mit dem Patienten diskutiert werden.

Mit Patienten mit rezidivierter/refraktärer Hochrisiko-CLL mit 17(p)-Deletion oder TP53-Mutation, die auf einen ersten Signalwegsinhibitor anspricht, sollten nach Erreichen des maximalen Ansprechens folgende Optionen diskutiert werden:

- eine allo-SZT oder
- die Fortführung der Therapie mit B-Zell-Rezeptorinhibitoren (BCRi) oder BCL2-Antagonisten (BCL2a) bis zum Progress, sodass die allo-SZT auf die nächste Therapielinie verschoben wird

Kriterien für oder gegen eine allo-SZT unter einem Ansprechen auf einen ersten Signalwegsinhibitor in der Rezidivsituation einer Hochrisiko-CLL ergeben sich aus den o.a. Determinanten des Krankheits- bzw. Transplantationsrisikos.

8.5. Durchführung der Stammzelltransplantation

8.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Konditionierung bei Patienten mit responsiver CLL sollte intensitäts-reduziert durchgeführt werden.
	Starker Konsens

8.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Konditionierung bei Patienten mit refraktärer CLL kann mit myeloablativer Konditionierung erfolgen.
	Starker Konsens

8.5.1. Konditionierungsintensität (Myeloblativ versus reduzierte Intensität)

In prospektiven Studien zur Hochrisiko-CLL, in denen Patienten eine allo-SZT erhalten haben, wurde eine reduzierte Konditionierungsstrategie verfolgt. Diese Studien, die mehr als 400 Patienten 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 [272, 274].

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

8.5.2. Konditionierung

8.5.	Konsensbasiertes Statement
EK	Keine Studie konnte bisher einen Vorteil für eine spezifische RIC-Strategie bei der CLL nachweisen. Kombinationen von Fludarabin mit Alkylanzien (Busulfan, Treosulfan, Cyclophosphamid) bzw. reduzierter Ganzkörperbestrahlung sollten bevorzugt werden.
	Starker Konsens

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

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

- Fludarabin in Kombination mit Busulfan , ggf. zusätzlich Cyclophosphamid (Brown et al., 2013 [296]; Dreger et al., 2010 [286], Hahn et al., 2015 [297]),
- Fludarabin in Kombination mit Treosulfan (Hahn et al., 2015 [297]),
- Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid nur bei HLA-identischen Familienspendern (Dreger et al., 2010 [286]) und,
- Fludarabin in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung 2 Gy (Sorrer et al. 2005 und 2008 [271, 295]; Michallet et al., 2013 [288]).

8.5.3. Spenderart: HLA-identer Geschwisterspender versus gut passender Fremdspender

8.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Ein HLA-identischer Geschwisterspender sollte für eine allogene Stammzelltransplantation bei der CLL wann immer möglich bevorzugt werden.
	Starker Konsens

Ein HLA-identischer Geschwisterspender sollte für allo-SZT bei der CLL wann immer möglich bevorzugt werden. Jedoch ist ein HLA-identischer Fremdspender eine sinnvolle und gute Alternative, wenn ein HLA-identischer Geschwisterspender nicht verfügbar ist. Die Überlebensraten von Patienten nach einer allo-SZT von einem nichtpassenden Fremdspender sind niedriger aufgrund einer erhöhten nicht rezidiv-bedingten Mortalität [298]. Grundsätzlich gelten für Patienten mit CLL die allgemeinen Kriterien zur Spenderauswahl [299].

9. Stellenwert der Richter-Transformation

Marco Herling, Petra Langerbeins, Paul La Rosée, Falko Fend, Andreas Rosenwald

9.1. Definition

Als Richter-Transformation (RT, Richter-Syndrom) bezeichnet man die histologische Transformation einer CLL in ein diffuses-großzelliges B-Zell Lymphom (DLBCL), klinisch gekennzeichnet durch raschen Krankheitsprogress mit aggressivem Verlauf. [300-306] Eine seltene Variante (1-5%) der RT ist die Entwicklung eines klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL), das im Vergleich zur klassischen RT eine günstigere Prognose aufweist [307-310]. Diese Form und die oft inkorrekt als RT bezeichnete Transformation anderer niedrig-maligner lymphoproliferativer Erkrankungen sollen hier nicht näher behandelt werden. Die Erstbeschreibung der RT erfolgte 1928 durch Maurice Richter [311]. Die Bezeichnung ‚Richter Syndrom‘ wurde 1964 durch P. Lortholary geprägt [312]. H. Stein et al. wiesen 1974 den B-Zell-Ursprung der RT nach [313]. Eine RT tritt bei 2-5% der Patienten mit CLL im Verlauf der Erkrankung mit einer jährlichen Inzidenzrate von 0.5-1% auf [300, 301, 314].

9.2. Diagnostik

9.2.1. Symptome und Laborbefunde

9.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Charakteristisch für eine Richter-Transformation sind eine systemische (B)-Symptomatik und eine schnelle Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Leitbefund ist dabei die rapide Vergrößerung einer nodalen oder extranodalen tumorösen Manifestation, oft als Verdopplung der größten Läsion innerhalb von 3 Monaten. Diese oder eine weitere Manifestation, die nicht der Exstirpation zugeführt wird, sollte als Index-Läsion für Verlaufsbeurteilungen verwendet werden.
	Starker Konsens

Klinisch hinweisend sind ausgeprägte Allgemeinsymptome (inkl. neue B-Symptomatik), ein sich schnell verschlechternder Allgemeinzustand, rapid progressive Vergrößerungen von Lymphknoten ($\geq 5\text{cm}$), Extranodalmanifestationen, sowie eine Erhöhung der Serum-Laktatdehydrogenase (LDH) oder eine Hyperkalzämie [315]. Leitbefund ist die rapide Vergrößerung einer nodalen oder extranodalen tumorösen Manifestation, oft als Verdopplung der größten Läsion innerhalb von 3 Monaten. Diese oder eine weitere Manifestation, welche nicht der Exstirpation zugeführt wird, sollte als Index-Läsion für Verlaufsbeurteilungen verwendet werden. Am häufigsten sind die Lymphknoten betroffen; seltener treten Extranodalbefälle der RT auf (GI-Trakt, ZNS, Leber, Tonsillen, Haut) [316, 317]. In einem Teil der Fälle von RT wird die Diagnose am Knochenmarktrepant gestellt.

9.2.2. Apparative Diagnostik

9.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Zur exakten Bestimmung des Ausbreitungsstadiums und einer zur Biopsie geeigneten Manifestation soll eine CT/MRT durchgeführt werden.
	Starker Konsens

9.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Während der Biopsiegewinnung kann zudem eine Sonographie und/oder eine CT als hilfreiche Steuerverfahren herangezogen werden.
	Starker Konsens

9.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Ein FDG-PET/CT hat einen hohen negativen prädiktiven Wert. Wenn die Auswahl der zur Biopsie optimal geeigneten Läsion bei multifokalem Befall schwierig ist, sollte die FDG-PET/CT als Leitverfahren eingesetzt werden.
	Starker Konsens

Zur exakten Bestimmung des Ausbreitungsstadiums soll eine weiterführende radiologische Diagnostik durchgeführt werden (CT; bei Kontraindikationen oder spezifischen Lokalisationen auch eine MRT). Eine Biopsie kann unter sonographischer oder CT-basierter Steuerung nötig sein. Wichtig: es sind nicht zwingend alle durch die CLL infiltrierten Lymphknoten oder Organe auch von der RT betroffen. Der hohe negative prädiktive Wert der FDG-PET/CT ist sehr informativ bzgl. der Vorhersage, ob es sich lediglich um eine progrediente CLL handelt (SUV_{max} Werte in der Regel <5-6) oder eher eine RT vorliegt (SUV_{max} hier meist >7, geringe Trennschärfe im Bereich der Werte 5-7) und welche Läsion (idealerweise die mit der höchsten Avidität) der Biopsie zugeführt werden sollte [26, 318, 319]. Daher sollte die FDG-PET/CT als Leitverfahren zur Selektion der geeigneten Biopsieregion v.a. bei multiplen Läsionen eingesetzt werden. Es bleiben dabei jedoch der problemlose chirurgische oder punktions-biopsische Zugang und damit das niedrigst-mögliche Risiko des Eingriffs das oberste klinische Entscheidungskriterium.

9.2.3. Histologische Diagnostik

9.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	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. Eine Feinnadelaspiration (Zytologie) ist nicht ausreichend.
	Starker Konsens

9.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die primäre Diagnose einer Richter-Transformation sollte durch einen Pathologen mit besonderer Erfahrung auf dem Gebiet der Lymphom-Diagnostik gestellt bzw. bestätigt werden.
	Starker Konsens

Eine RT soll histologisch gesichert werden [2]. Die histopathologische Diagnostik soll an der Biopsie eines Lymphknotens oder eines anderen befallenen Organs gestellt werden. Diese soll möglichst einen ganzen Lymphknoten bzw. ausreichendes Gewebematerial umfassen und nicht alleinig eine Feinnadelaspiration (Zytologie) beinhalten. Nur in Ausnahmefällen, wie z. B. einem schlechten Allgemeinzustand oder bei limitierter Zugänglichkeit (z. B. bei exklusiv abdomineller oder retroperitonealer Manifestation) kann eine Stanzbiopsie erfolgen [320]. Die primäre histologische Diagnose sollte durch einen Pathologen mit besonderer Erfahrung auf dem Gebiet der Lymphom-Diagnostik gestellt bzw. bestätigt werden (Referenzpathologie-Zentren für Lymphome).

9.2.4. Immunhistochemie

9.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Das immunhistochemische Panel sollte bei einer Richter-Transformation auch eine erneute CD20-Testung enthalten (therapeutische Zielstruktur).
	Starker Konsens

Das DLBCL als Manifestation der RT kann morphologisch dem zentroblastischen, immunoblastischen oder anaplastischen Subtyp entsprechen. Immunphänotypisch können diese zumeist als die „activated B-cell type“ (ABC) Form kategorisiert werden. Eine Änderung des klassischen Immunphänotyps der CLL mit Verlust von CD5 und/oder CD23 wird in einem hohen Anteil der Fälle (70-85%) beobachtet [309, 321]. CD20 ist in der Regel stärker als in der CLL exprimiert, sollte jedoch vor Einleitung einer CD20-Antikörper-haltigen Therapie der RT erneut bestimmt werden. Die Hodgkin-Variante der RT bei Patienten mit CLL ist meist vom Mischtyp oder vom nodulär-sklerosierenden Typ und ist morphologisch und immunphänotypisch nicht vom cHL zu unterscheiden [308, 309].

9.2.5. Molekulare Pathologie

9.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Es ist von klinischer Relevanz, ob sich die Richter-Transformation klonal aus der CLL ableiten lässt. Die Diagnostik soll daher eine molekulare Analyse der klonalen Verwandtschaft umfassen, sofern initiales Material der CLL vorhanden, weil darin wichtige differentialdiagnostische und prognostische Informationen enthalten sind.
	Starker Konsens

Die klonal zur CLL verwandte RT (ca. 80% der Fälle) weist genetisch deutliche Unterschiede zum primären DLBCL auf [322]. Weil das *de novo* DLBCL als Zweitlymphom bei CLL (ca. 20% der Fälle) eine deutlich bessere Prognose als die RT hat, soll die CLL und das DLBCL auf eine molekulare Verwandtschaft untersucht werden (durch vergleichende molekulare Klonalitätsanalyse des rearrangements der IGHV-D-J Gene). Das Vorliegen einer klonalen Verwandtschaft gilt demnach als wichtigster prognostischer Parameter bei der Einschätzung des vorliegenden DLBCL (RT versus primäres DLBCL). Die häufigsten genetischen Alterationen der RT sind Deletionen/Mutationen von 17p13.1/*TP53* in etwa 50-60% der Fälle, sowie *NOTCH-1* Mutationen in 30-40% (oft assoziiert mit Trisomie 12), erworbene Verluste von 9p21 mit dem Tumorsuppressor *CDKN2A* in 20-30% und Zugewinne oder Translokationen von 8q21/*C-MYC* (ca. 25-40%) [37, 321, 323]. Zusammen finden sich diese Läsionen in über 90% der Fälle mit RT. Ihr Nachweis (Standard Karyogramm, Interphase FISH, Gensequenzierung) ist zwar nicht für eine RT beweisend, liefert aber hilfreiche diagnostische und prognostische (siehe 9.4.) Informationen. Die Mehrzahl der Fälle von RT (75%) zeigt unmutierte *IGHV* Gene. Im Gegensatz zur klassischen RT tritt die cHL-Variante vor allem bei CLL mit mutierten *IGHV* Genen auf, wobei sowohl mit der CLL klonal verwandte als auch unverwandte Fälle beschrieben wurden. Die Mehrheit dieser Fälle ist EBV-assoziiert [307, 309, 310, 324].

9.3. Differentialdiagnose

Etwa 20 % der Fälle von DLBCL bei Patienten mit CLL sind klonal nicht verwandte Zweitlymphome [309, 323]. Da diese *de novo* DLBCL eine günstigere Prognose aufweisen, soll insbesondere in Fällen, die nicht den klassischen Immunphänotyp der CLL aufweisen, eine vergleichende Klonalitätsanalyse angestrebt werden (siehe auch 9.2.5). Die sogenannte paraimmunoblastische Progression bzw. Transformation und die tumorbildende Form der CLL mit einer deutlichen Vermehrung von Paraimmunoblasten und Prolymphozyten und großen, konfluenten Proliferationszentren, oder eine deutliche Zunahme des Prolymphozytenanteils im peripheren Blut werden nicht als RT gewertet, obwohl sie klinisch eine Akzeleration der Erkrankung darstellen können.

Von der cHL-Variante der RT, die das typische buntzellige, entzündliche Zellbild mit Dominanz von T-Zellen aufweist, ist das Auftreten von einzelnen CD30+ Reed-Sternberg Zellen vor dem Hintergrund der CLL abzugrenzen [324]. Diese Fälle unterscheiden sich prognostisch und therapeutisch nicht von der klassischen CLL.

Eine seltene Differentialdiagnose der RT ist das Spektrum EBV-assoziiierter lymphoproliferativer Erkrankungen, inklusive Lymphomen, bei lange bestehender und tiefer Immunsuppression in CLL-Patienten, z.B. nach Alemtuzumab Therapie [325], da sie auch rein reaktive Läsionen beinhalten [326, 327]. Von prognostischer Relevanz ist

auch die Abgrenzung zur seltenen Herpes simplex Virus-Lymphadenitis bei CLL, die sich typischerweise durch eine isolierte, rasch auftretende Lymphknotenvergrößerung äußert.

9.4. Risikofaktoren

Mit einer jährlichen Inzidenzrate von 0,5-1 % tritt eine RT bei 2-5 % der Patienten mit CLL im Verlauf der Erkrankung auf [300, 301, 314]. Das mediane Intervall von der Diagnose der CLL bis zur Detektion einer RT beträgt ca. 2 Jahre [314, 328]. Als klinische Risikofaktoren für die Entwicklung einer RT werden ein hohes Rai-Stadium (III-IV) bei Diagnosestellung der CLL und eine Größe der Lymphknoten von initial bereits >3cm beschrieben [314, 315, 329]. Ein unmutierter Status der *IGHV* Gene oder eine Expression stereotyp konstituierter B-Zell-Rezeptoren (z.B. VH4-39), sowie Expression von ZAP70, CD38, CD49d in der CLL sind ebenfalls mit einer erhöhten Rate an Übergängen in eine RT assoziiert worden [306, 315, 330]. Im RT selber findet man gehäuft für die CLL als ungünstig beschriebene zytogenetische Aberrationen (del11q22 oder del17p13.1), sowie Mutationen im *NOTCH-1* oder *TP53* Gen. [37, 321, 331] Die kumulative Inzidenz einer RT in CLL mit del17p oder *TP53* Mutation wird mit ca. 30% angegeben. Nicht endgültig geklärt ist dabei, ob dieses Risiko insbesondere nach Fludarabin-haltiger Therapie zu bestehen scheint und ob eine Präferenz für die Hodgkin-Variante der RT existiert [332-334]. Das Vorliegen einer NOTCH1 Mutation ist ebenfalls mit einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit (ca. 45%) einer RT assoziiert als in CLL ohne diese Veränderung (ca. 4%) [335, 336].

Ebenso wurde eine erhöhte Inzidenz von RT unter Monotherapie mit Ibrutinib in refraktären CLL beschrieben [264, 337-339], wenngleich andere Ibrutinib behandelte Kohorten diesen Zusammenhang nicht belegen konnten [153, 334]. Die beobachtete enge zeitliche Abfolge von Initiierung der Therapie mit dieser Substanzklasse und dem Auftreten der RT legt eine Existenz der RT bereits zu Beginn der Behandlung dieser zu meist refraktären und/oder del17p/*TP53* mutierten CLL nahe. In der Beurteilung des Beitrages von BTK Inhibition zur Selektion der RT Klone sind dabei Fragen nach der genetischen Andersartigkeit der RT unter Ibrutinib oder nach der Inzidenz der RT im Setting der Erstlinientherapie mit Ibrutinib noch ungeklärt [338-340].

Die klinischen Verläufe einer RT spiegeln die Heterogenität der darunter zusammengefassten Erkrankungen wider. Es existiert ein drei-stufiger klinisch-genetischer Prognosescore bezogen auf den Zeitpunkt der Diagnose der RT [323]. Darin bilden ECOG Performance-Status (ECOG-PS) \leq / $>$ 1, *TP53* Status (del17p oder *TP53* mutiert) und der Erfolg der Induktionstherapie der RT (komplette Remission (CR) ja oder nein) drei Subgruppen gemäß eines stark unterschiedlichen medianen Überlebens ab. Patienten mit RT und einem ECOG-PS \leq 1, ohne *TP53* Anomalie und einer CR nach Induktion überleben mehr als 60 Monate (70% 5-Jahresüberleben). Dagegen ist die Konstellation ECOG-PS \leq 1 mit *TP53* Anomalie oder keine CR nach Induktion mit einem medianen Überleben von 25 Monaten assoziiert. Die ungünstigste Subgruppe mit einem medianen Überleben von nur 8 Monaten umfasst Patienten in einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG-PS $>$ 1).

9.5. Therapie

9.9.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei der Behandlung einer Richter-Transformation soll man sich an der von aggressiven B-Zell Non-Hodgkin Lymphomen orientieren.
Evidenzlevel 4	Tadmor 2014 [341]
	Starker Konsens

9.10.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Abhängig von Vortherapien und Nebenwirkungsprofil sollten Anthrazyklin- (z.B. RCHOP) oder Platin-haltige Regime (z.B. OFAR) zum Einsatz kommen.
Evidenzlevel 2b	Langerbeins 2014, Tsimberidou 2013, Tsimberidou 2008, Tsimberidou 2003, Dabaja 2001 [175, 342-345]
	Starker Konsens

9.11.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine allogene Blutstammzelltransplantation kann Remissionsdauern und Überleben im Kontext der Richter-Transformation verlängern und soll geeigneten Patienten angeboten werden.
Evidenzlevel 2b	Tsimberidou 2006 [293]
3b	Cwynarski 2012 [292]
	Starker Konsens

9.12.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Eine allogene Blutstammzelltransplantation <i>sollte</i> in der Richter-Transformation primär konsolidierend durchgeführt werden.
Evidenzlevel 2b	Tsimberidou 2006 [293]
	Starker Konsens

9.13.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei fehlender Eignung zu einer allogenen Blutstammzelltransplantation oder bei fehlendem Spender <i>kann</i> eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation durchgeführt werden.
Evidenzlevel 3b	Cwynarski 2012 [292]
	Starker Konsens

9.14.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bezüglich weiterer Modalitäten wie den Substanzklassen der zielgerichteten Inhibitoren, Folgegenerationen von CD20-Antikörpern oder Immunzell-basierter Ansätze inklusive ihrer Kombination mit Chemotherapie ist noch keine abschließende Aussage zu treffen. Patienten mit einer Richter-Transformation <i>soll</i> , sofern eine passende klinische Studie verfügbar ist und keine Ausschlusskriterien eine Teilnahme verhindern, die Therapie im Rahmen einer klinischen Studie angeboten werden.
	Starker Konsens

Generell orientiert man sich bei der Behandlung einer RT an der von aggressiven B-Zell Non-Hodgkin Lymphomen (NHL). Nach konventionellen chemotherapeutischen Maßnahmen liegen die 3-Jahres-Gesamtüberlebensraten bei ca. 25%. Die Hinzunahme von Rituximab kann das Gesamtüberleben verlängern [341]. Prinzipiell stehen Anthrazyklin- oder Platin-haltige Protokolle zur Verfügung [306, 331]. Es liegen aber insgesamt lediglich prospektive Daten zu einarmigen Phase-II Studien vor. Darin erzielten Anthrazyklin-basierte Therapien, vor allem R-CHOP, Ansprechraten von 67%, bei einem medianen Gesamtüberleben von 21 Monaten [175]. Dosisintensivierte Anthrazyklin-haltige Schemata, wie z.B. das hyper-CVXD Protokoll führten zu Gesamtansprechraten von ca. 40%, wobei Ergänzungen durch zusätzliches Methotrexat und Zytosin-Arabinosid jedoch mit einer hohen Toxizität assoziiert waren [344, 345]. Die Studien mit Platin-basierten Chemoimmuntherapien (z.B. OFAR) zeigten Ansprechraten von 38-50% und ein medianes Gesamtüberleben von 6–8 Monaten [342, 343].

Obwohl effektiv in DLBCL, zieht eine Hochdosis-therapie mit autologer Stammzelltransplantation in Patienten mit RT oft kein Plateau der Überlebenskurven nach sich [292]. Eine allogene Blutstammzelltransplantation (SZT) stellt bei chemo-sensitiven RT eine erfolgversprechende Option dar, da sie das Gesamtüberleben im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie verlängern kann [293, 314, 331]. Beide Verfahren sind aber nur in ca. 10-20% der RT Patienten aus Gründen der hohen Komorbidität und unzureichender primärer Remissionsinduktion durchführbar. Die allogene SZT ist zudem mit einer relevanten, nicht-Rezidiv bedingten Mortalität von ca. 26% assoziiert [292]. Insgesamt legen die retrospektiven Serien nahe, dass eine konsolidierende Post-remissions allo-SZT bei Induktions-Respondern erfolgreicher ist als wenn die allo-SZT als Salvage zum Einsatz kommt [293, 314, 331]. Eine autologe SZT sollte demnach nur für ausgewählte Patienten in Betracht gezogen werden, wenn diese keinen passenden Spender haben oder aufgrund von Alter oder Komorbidität nicht für eine allogene SZT geeignet erscheinen. Hierbei zielt die Therapie auf das Eradizieren der DLBCL Komponente ab, aber nicht auf die Behandlung der zugrundeliegenden CLL.

Direkte Vergleiche von autologer versus allogener SZT im RT liegen nicht vor. Ein EBMT Register assoziiert die autologe SZT mit einem längeren 3-Jahres Rezidiv-freien Überleben und Gesamtüberleben verglichen zur allogenen SZT (45% vs 27% bzw. 59% vs 36%), jedoch unterschieden sich beide Subgruppen beträchtlich hinsichtlich der erhaltenen Vortherapien [292]. Eine Überlegenheit der autologen SZT gegenüber konventionellem Vorgehen kann daraus aus Gründen des fehlenden Direktvergleiches und der Patientenselektion ebenfalls nicht abgeleitet werden.

Einige Autoren bevorzugen eine allogene SZT zusätzlich zu den Patienten mit klonal verwandter RT auch in den Patienten mit nicht verwandten DLBCL, deren parallele CLL refraktär gegenüber Purin-Analoga ist oder eine del17p Aberration / *TP53* Mutation trägt [331]. Die autologe SZT ist dabei hingegen die präferierte Herangehensweise für Patienten mit klonal unverwandtem DLBCL und mit einer CLL mit *TP53* in Wild-Typ Konstellation.

Ibrutinib, ein Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK), ist in Deutschland als Erstlinien- und Rezidivtherapie in der CLL zugelassen. Noch ungeklärt ist ob es sich bei dem teilweise beobachteten erhöhten Anteil von Rezidiven als RT unter Ibrutinib nicht lediglich um bei Therapiebeginn präexistente beginnende RT dieser oft stark vortherapierten refraktären CLL handelt (siehe 9.4).

Ibrutinib in Kombination mit R-CHOP erzielt bei *de novo* DLBCL ein Ansprechen von 95% [346]. Jedoch erscheint eine Ibrutinib-Monotherapie in Ibrutinib-naiven RT nicht effektiv genug (Fallserie; bei 3 von 4 Patienten Ansprechen mit einer Dauer von 8-11 Monaten) [347].

Weitere in der CLL sehr effektive Substanzen, wie der Phosphatidylinositol 3-Kinase-Delta (PI3K δ)-Inhibitor Idelalisib, der Bcl2-Inhibitor ABT-199 oder neue CD20-Antikörper sind bezüglich ihrer Effektivität in der RT nicht systematisch untersucht [78, 163, 197, 348]. Vielversprechende Ansprechraten in Fallserien von RT konnten auch mit dem PD1-blockierenden Antikörper Pembrolizumab erreicht werden [349]. Weitere immuntherapeutische Ansätze mit aktuell vielversprechenden Daten aus primären DLBCL, könnten CAR-T-Zellen oder Blinatumumab darstellen.

10. Therapie der Autoimmunzytopenie

Julia von Tresckow, Paul La Rosée, Geothy Chakupurakal, Petra Langerbeins

Patienten mit Chronischer Lymphatischer Leukämie (CLL) können im Verlauf der Erkrankung Zytopenien als Ausdruck von Autoimmungeschehen erleiden [350]. Autoimmunzytopenien beinhalten die Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA), die Autoimmunthrombozytopenie, die Pure Red Cell Anemia (PRCA) sowie die Autoimmungranulozytopenie. Am häufigsten treten die AIHA (7-10 %) und die Autoimmunthrombozytopenie (1-5 %) auf, PRCA und Autoimmunneutropenie sind deutlich seltener (<1 %) [351, 352].

10.1. Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA)

Bei der AIHA handelt es sich typischerweise um eine normochrome Anämie. Man unterscheidet zwischen einer „kalten“, durch Kälteagglutinine hervorgerufenen Form, und einer „warmen“, durch Wärmeagglutinine hervorgerufenen Form.

In etwa 90 % der Fälle handelt es sich um so genannte „warme“ Formen, bei denen IgG Autoantikörper von nicht-malignen B-Zellen produziert werden, die sich gegen Epitope des Rhesus Systems richten. Diese reagieren bei Körpertemperatur (37° C) und lösen eine extravaskuläre Hämolyse in der Milz aus [353].

Bei den restlichen 10% der Fälle handelt es sich um „kalte“ Formen, bei denen sich IgM Autoantikörper finden, welche eine intravaskuläre Hämolyse mit einer zehnfach stärkeren Zerstörung der Erythrozyten im Vergleich zur IgG-getriggerten Form verursachen.

10.1.1. Risikofaktoren

Folgende Risikofaktoren können für die Entwicklung einer AIHA angesehen werden:

- Fortgeschrittenes Stadium der CLL [354, 355]
- Aktive CLL [356]
- Ältere Patienten (> 65 Jahre), unabhängig von ihrer CLL [355-357]
- Unmutiertes IGHV [358-360]
- Hohe ZAP70 Expression (> 20%) [358-360]
- Erhöhte β 2-Mikroglobulinspiegel (> 2.5 mg/l) [358-360]
- Vorangegangene Therapie mit Purinanaloga [361, 362]

10.1.2. Differentialdiagnosen

Zu den wichtigsten Differentialdiagnosen einer AIHA zählen:

- Störungen im Eisenstoffwechsel (Eisenmangelanämie)
- Vitamin B12- oder Folsäuremangel
- Blutung
- Chronisch-inflammatorische Prozesse (z. B. Rheumatoide Arthritis, M. Crohn)
- Knochenmarkversagen (z. B. Myelodysplastische Syndrome)
- Hypersplenismus

- Vorherige Chemotherapie
- Knochenmarkinfiltration
- Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)
- Hämolytisch-urämisches Syndrom
- Porphyrie
- Mechanische Hämolyse
- Knochenmarkinfiltration der zugrundeliegenden CLL

10.1.3. Diagnostik

10.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem ungeklärten Hämoglobinabfall, insbesondere bei Patienten mit einem indolenten Verlauf der zugrundeliegenden CLL, sollte die Diagnose einer AIHA unter Berücksichtigung möglicher Differentialdiagnosen in Betracht gezogen werden.
	Konsens

10.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei V.a. eine autoimmunhämolytische Anämie sollte zusätzlich ein Coombs-Test sowie klinisch-chemische Laboruntersuchungen (unkonjugiertes Bilirubin, LDH, Haptoglobin) mit Bestimmung der Retikulozyten und Fragmentozyten durchgeführt werden.
	Konsens

10.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einer ätiologisch unklaren Anämie sollten ein peripherer Blutaussstrich und eine Knochenmarkaspiration oder -biopsie durchgeführt werden.
	Konsens

Bei normo- oder makrozytärer Anämie sollte der Diagnose einer AIHA nachgegangen werden. Die Retikulozytenzahl, die bei einer AIHA normalerweise erhöht ist, sollte bestimmt werden. Die laborchemische Bestimmung von Serumeisen, Ferritin und Transferrin kann zum Ausschluss von Störungen im Eisenstoffwechsel (Eisenmangelanämie) erfolgen. Die Bestimmung von Vitamin B12 und Folsäure kann zum Ausschluss eines Vitamin B12- oder Folsäuremangels durchgeführt werden. Zum Ausschluss einer Blutung kann mindestens ein Test auf okkultes Blut (Hämoccult) im Stuhl erfolgen. Bei Patienten mit vorherigen Bluttransfusionen sollte zudem das Vorhandensein von Alloantikörpern, die ebenfalls schwere Hämolysen verursachen können, in Betracht gezogen werden.

Bei einer ätiologisch unklaren Anämie sollten ergänzend folgende Untersuchungen durchgeführt werden:

- peripherer Blutausstrich zur Beurteilung der Zellmorphologie insbesondere von Schistozyten bzw. Fragmentozyten (diese sollten bei einer AIHA nicht vorhanden sein)
- Knochenmarkaspiration oder -biopsie zum Ausschluss einer Infiltration durch die CLL oder andere Ursachen, wie z. B. eines MDS/einer akuten Leukämie

Als sicherstes diagnostisches Mittel wird der direkte Antiglobulin (Coombs) Test angesehen, jedoch schließt ein negatives Testergebnis eine AIHA nicht aus. Die Diagnose einer AIHA kann als gesichert gelten, wenn eine Anämie mit supprimiertem Haptoglobin und positivem Coombstest vorliegt.

10.2. Autoimmunthrombozytopenie

10.2.1. Risikofaktoren

Folgende Risikofaktoren können für die Entwicklung einer Autoimmunthrombozytopenie angesehen werden:

- Unmutiertes IGHV [358-360],
- Hohe ZAP70 Expression (> 20%) [358-360],
- Erhöhte β 2-Mikroglobulinspiegel (> 2.5 mg/l) [358-360],
- vorangegangene Purinanaloga-Therapie [361, 362],
- Infektionen.

10.2.2. Differentialdiagnosen

Folgende Erkrankungen sollten als mögliche Differentialdiagnosen einer Autoimmunthrombozytopenie in Betracht gezogen werden:

- Pseudothrombozytopenie,
- Hereditäre Thrombozytopenie,
- Medikamenten-induzierte Thrombozytopenie,
- Zytostatika-induzierte Thrombozytopenie,
- Virostatika-induzierte Thrombozytopenie,
- Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT),
- Posttransfusionelle Purpura,
- Schwangerschaftsassozierte-Thrombozytopenie,
- Infektionen (Viren, Bakterien, Parasiten),
- Lebererkrankungen,
- Alkoholabusus,
- Sarkoidose,
- Schwere Vitaminmängel (B12, Folsäure, auch schwerster Eisenmangel),
- Andere Autoimmunerkrankungen,

- Evans-Syndrom,
- Hämatologische Zweiterkrankungen (wie z.B. Sekundärneoplasien oder Graft versus Host Erkrankung),
- Thrombotisch Thrombozytopenische Purpura,
- Hämolytisch-urämisches Syndrom,
- Verbrauchskoagulopathie,
- Allo-Immunisierung nach Transfusion,
- Knochenmarkinfiltration.

10.2.3. Diagnostik

10.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit einer bekannten CLL sollte bei jedem isolierten Thrombozytenabfall um die Hälfte im Vergleich zum Ausgangsbefund oder unter $100 \times 10^9/l$ im Blutbild das Vorliegen einer Autoimmunthrombozytopenie in Betracht gezogen werden.
	Konsens

10.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bevor weitere Diagnostik durchgeführt wird, sollte im Heparin- oder Citratblut eine Pseudothrombopenie ausgeschlossen werden.
	Konsens

10.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Differentialdiagnosen sollen durch eine ausführliche Anamnese, eine körperliche und sonographische Untersuchung, eine klinisch-chemische Blutuntersuchung, einen peripheren Blutausschrieb, eine Knochenmarkaspiration oder -biopsie, eine virologische Testung und bakteriologische Untersuchungen ausgeschlossen werden.
	Konsens

Bei Patienten mit einer bekannten CLL sollte bei jedem isolierten Thrombozytenabfall um die Hälfte im Vergleich zum Ausgangsbefund oder unter $100 \times 10^9/l$ im Blutbild das Vorliegen einer Autoimmunthrombozytopenie in Betracht gezogen werden. Nicht-Ansprechen auf Thrombozytengabe unterstützt hierbei den Verdacht auf Immunthrombozytopenie.

Bevor weitere Diagnostik durchgeführt wird, sollte eine Pseudothrombozytopenie im Heparin- oder Citratblut, je nach der im lokalen Labor verfügbaren Methode, ausgeschlossen werden.

Da sensitive und spezifische Tests (analog des Coombs-Test bei der AIHA) für das Vorliegen einer Autoimmunthrombozytopenie fehlen, sollen die oben erwähnten

Differentialdiagnosen durch die im Folgenden beschriebenen Untersuchungen ausgeschlossen werden:

Anamnese

Im Rahmen einer ausführlichen Anamnese sollten mögliche Differentialdiagnosen einer Thrombozytopenie abgefragt werden:

- Weitere Symptome
Es sollte erfragt werden, ob aktuell weitere Symptome wie z.B. eine B-Symptomatik vorliegen, die eine Thrombozytopenie durch ein Fortschreiten der CLL wahrscheinlicher machen. Sollte dies zutreffen, sollte weiterführende Diagnostik (siehe unten) erfolgen.
- Zytostatika-induzierte Thrombozytopenie
Wurde eine Chemotherapie verabreicht?
- Medikamenten-induzierte Thrombozytopenie
Eine Medikamentenanamnese der letzten 3 Monate sollte erfolgen.
- Virostatika-induzierte Thrombozytopenie
Wird der Patient virostatisch behandelt?
- Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT)
Legt der zeitliche Verlauf (Heranziehen von Vorwerten; Abfall der Thrombozyten im Zeitraum 5 – 10 Tagen nach Heparin-Exposition) eine HIT nahe? Eine Prä-Test Wahrscheinlichkeit sollte vor HIT-Labordiagnostik eruiert werden [35, 363]
- Alkoholabusus
Ein Alkoholabusus sollte gezielt erfragt werden.
- Thrombozytopenie durch ionisierende Strahlen
Es sollte erfragt werden, ob in den letzten Monaten Kontakt zu ionisierenden Strahlen bestand.
- Posttransfusionelle Purpura
Es sollte erfragt werden, ob in den letzten Tagen Bluttransfusionen (Erythrozyten- oder Thrombozytenkonzentrate) verabreicht wurden.
- Schwangerschaftsassozierte-Thrombozytopenie
Eine Menstruationsanamnese sowie eine β HCG-Bestimmung sollten bei Frauen im gebärfähigen Alter erfolgen.
- Alloimmunisierung
Eine Transfusionsanamnese sollte erfolgen.

Körperliche Untersuchung

Im Rahmen einer körperlichen Untersuchung sollte der Lymphknotenstatus sowie Leber- und Milzgröße erhoben werden.

Sonographische Untersuchung

Eine Ultraschalluntersuchung sollte erfolgen, um die Ergebnisse der körperlichen Untersuchung zu objektivieren und weitere Kriterien des Progresses (abdominelle Lymphknoten/parenchymatöse Herdbefunde) zu erfassen.

Klinisch-chemische Blutuntersuchung

Eine erhöhte LDH gibt Hinweise auf eine begleitende Hämolyse oder eine Transformation.

Die Leberwerte (z.B. GOT/GPT/GGT) können zum Ausschluss einer Lebererkrankung bestimmt werden.

Vitamin B12 und Folsäure können zum Ausschluss eines schweren Vitaminmangels bestimmt werden.

Eisen, Transferrin und Ferritin können zum Ausschluss eines schwersten Eisenmangels bestimmt werden.

Die Gerinnungsparameter können zum Ausschluss einer Verbrauchskoagulopathie bestimmt werden.

Eine Analyse des Von-Willebrand-Faktor kann zum Ausschluss eines von Willebrand Syndrom Typ IIb durchgeführt werden.

Peripherer Blutausstrich

Ein peripherer Blutausstrich zeigt Thrombozytenaggregate (Pseudothrombozytopenie) und erlaubt die Erfassung von Fragmentozyten (thrombotische Mikroangiopathie).

Zudem sollte dieser zur Bestimmung der Größe der Thrombozyten herangezogen werden; bei sehr großen (Makrothrombozytopenie) oder kleinen Thrombozyten (Wiskott-Aldrich-Syndrom) kann eine hereditäre Thrombozytopenie als Ursache der Thrombozytopenie erwogen werden.

Bei Vorliegen von Fieber sollte differentialdiagnostisch eine Malaria ausgeschlossen werden.

Knochenmarkaspiration oder -biopsie

Durch eine Knochenmarkaspiration oder -biopsie wird durch das Vorliegen einer normalen oder erhöhten Anzahl von Megakaryozyten eine Produktionsstörung, z.B. im Rahmen einer Knochenmarkinfiltration der CLL oder aufgrund anderer Ursachen (z. B. aufgrund eines myelodysplastischen Syndroms) ausgeschlossen.

Virologische Testung

Virusinfektionen, insbesondere durch Hepatitis-Viren, HIV, CMV, EBV, Röteln, Parvovirus B19 oder Hantavirus, sollten ausgeschlossen werden. Aufgrund der Möglichkeit einer gestörten Antikörperbildung sollte eine PCR-Analyse (insbesondere bei CMV) durchgeführt werden.

Bakteriologische Untersuchungen

Durch eine Blutkultur wird bei Vorliegen von Fieber einer bakteriellen Blutstrominfektion als Ursache für ein septisches Geschehen nachgegangen.

Eine *Helicobacter pylori* -Infektion als assoziierte Triggerinfektion [364] kann mittels Atemtest oder Stuhl-Antigentest mit monoklonalen Antikörpern diagnostiziert werden.

Insbesondere bei Patienten im Stadium Binet C mit einer hohen Knochenmarkinfiltration kann die Diagnose einer Autoimmunthrombozytopenie schwierig sein. In dieser Situation kann zu diagnostischen Zwecken eine Thrombozytentransfusion (fehlendes Ansprechen bei Autoimmunthrombozytopenie) oder eine hochdosierte, intravenöse Immunglobulingabe (schneller Anstieg der Thrombozyten) hilfreich sein.

10.3. Autoimmunthrombozytopenie

10.3.1. Therapie der Autoimmunhämolytischen Anämie und Autoimmunthrombozytopenie

10.7.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit symptomatischen CLL-assoziierten Autoimmunzytopenien (Blutungszeichen; symptomatische Anämie) sollte zunächst eine Therapie mit Prednison in einer Dosierung von 1- 1,5 mg / kg KG durchgeführt werden.
Level of Evidence 4	O'Brien 1995 [365]
	Starker Konsens

10.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Autoimmunthrombozytopenie und Blutung Grad III-IV sollte zusätzlich polyvalentes Immunglobulin in einer Dosierung von 0,4 g/kg KG täglich über 2-5 Tage ggf. kombiniert mit Thrombozytenkonzentraten appliziert werden.
	Konsens

10.9.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit Steroid-refraktärer symptomatischer Autoimmunzytopenie kann eine Therapie mit polyvalenten Immunglobulinen oder mit wöchentlichen Rituximabgaben (375mg/m ²) erwogen werden.
Level of Evidence 4	D'Arena 2006 [366]
	Konsens

10.10.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Cyclosporin A (CSA) in einer Dosierung von 5-8 mg/kg/d, Ziel-Talspiegel 5-8ng/ml, sowie MMF, Azathioprin und Cyclophosphamid können für die Therapie der Autoimmunzytopenie erwogen werden.
Level of Evidence 2b	Cortes 2001 [367]
	Starker Konsens

10.3.2. Therapie der Therapie-refraktären Autoimmunhämolytischen Anämie und Autoimmunthrombozytopenie

10.11.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Eine Behandlung der komplexen Autoimmunzytopenie kann in späteren Therapielinien mit dem CD52-Antikörper Alemtuzumab durchgeführt oder mit RCD, RCVP oder R-CHOP erwogen werden.
Level of Evidence 2b	Langerbeins 2014 [175]
3b	Kaufman 2009, Bowen 2010, Cheung 2006, Borthakur 2007 [368-371]
	Konsens

10.12.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Eine Splenektomie kann bei Patienten mit Steroid-refraktärer Autoimmunhämolyse bzw. Autoimmunthrombozytopenie erwogen werden, wenn alle anderen vorher genannten Therapieempfehlungen nicht in Frage kommen.
Level of Evidence 3b	Neal 1992 [372]
	Starker Konsens

10.13.	Evidenzbasierte Empfehlung
EK	Purinanaloga als Monotherapie der Autoimmunhämolytischen Anämie und Autoimmunthrombozytopenie sollten vermieden werden.
	Konsens

Als Behandlungsindikation gelten eine symptomatische Anämie bei Patienten mit AIHA bzw. Blutungszeichen bei Patienten mit Autoimmunthrombozytopenie.

Steroide sind die anerkannte Standardtherapie für Patienten mit CLL-assoziierten Autoimmunzytopenien. 75% der mit Steroiden behandelten Patienten mit Autoimmunthrombozytopenie oder Autoimmunhämolytischer Anämie sprechen auf die eine Therapie mit Prednisolon in einer täglichen Dosis von 1 mg / kg Körpergewicht (KG) an [365]. Somit sollte bei Patienten mit symptomatischen CLL-assoziierten Autoimmunzytopenien zunächst eine Therapie mit Prednisolon in einer Dosierung von 1 mg / kg KG durchgeführt werden. Ein Dexamethason-Stoß in einer Dosis von 40mg absolut über vier Tage ist als Therapiealternative anzusehen.

Bei Autoimmunthrombozytopenie und Blutung Grad III-IV sollte zusätzlich polyvalentes Immunglobulin ggf. kombiniert mit Thrombozytenkonzentraten appliziert werden. Immunglobuline (IVIG) in der Dosierung von 0,4g/kg KG über zwei bis fünf Tage sind ebenso bei Patienten, die nicht auf Steroide ansprechen, eine verfügbare Alternative, da sie bei diesen Patienten mit Steroid-refraktärer Erkrankung ein Ansprechen hervorrufen können.

Mit dem CD20-Antikörper Rituximab, welcher eine B-Zell-Depletion hervorruft, konnte bei der Steroid-refraktären AIHA ein Ansprechen von 72% ohne signifikante Nebenwirkungen erreicht werden [366]. Wöchentliche Rituximab-Gaben in einer Dosierung von 375mg/m² stellen somit eine weitere Behandlungsoption bei Patienten mit Steroid-refraktärer Erkrankung dar.

Eine weitere verfügbare Behandlungsalternative ist die Splenektomie, da Antikörperbeladene Thrombozyten in der Milz durch Makrophagen opsoniert und aus der Blutbahn entfernt werden [373]. Diese invasive Behandlungsmethode kann bei Patienten mit Steroid-refraktärer Autoimmunhämolyse bzw. Autoimmunthrombozytopenie erwogen werden. Es konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit CLL und AIHA durch eine Splenektomie ein gutes Ansprechen bei 38–82% der Patienten beobachtet werden kann, ca. 20% der Patienten profitieren auch langfristig [372]. Ob auch das Gesamtüberleben durch eine Splenektomie positiv beeinflusst werden kann ist unklar, da die Nebenwirkungen dieses invasiven Eingriffs die weitere Behandlung der CLL verkomplizieren können [374].

In Studien mit kleinen Fallzahlen konnte gezeigt werden, dass Cyclosporin A ebenfalls eine effektive und gut verträgliche Therapie von CLL-Patienten mit Autoimmunzytopenien darstellt. Das Ansprechen auf CsA ist mit einer medianen Dauer von 10 Monaten als gut zu betrachten [375]. Cyclosporin A in einer Dosierung von 5-8mg/kg/d, Ziel-Talspiegel 100 – 150ng/ml, sowie MMF, Azathioprin und Cyclophosphamid können somit für die Therapie der Autoimmunzytopenie erwogen werden.

Ein gutes Ansprechen in der Behandlung komplexer Autoimmunzytopenien konnte in Einzelfallberichten ebenfalls mit dem CD52-Antikörper Alemtuzumab gezeigt werden [368]. Eine Behandlung der komplexen Autoimmunzytopenie kann mit dem CD52-Antikörper Alemtuzumab durchgeführt werden.

Bei Patienten mit komplexen, therapie-refraktären Autoimmunzytopenien wurden zudem Kombinationsregime mit Rituximab/Cyclophosphamid/Dexamethason (RCD) [369, 370], Rituximab/Cyclophosphamid/Vincristin/Prednison (RCVP) [371] oder Rituximab/Cyclophosphamid/Vincristin/Daunorubicin/Prednisolon (R-CHOP) [175]

untersucht. Diese sind effektiv und gut verträglich. Die Dauer des Ansprechens ist jedoch suboptimal. Eine Therapie der komplexen Autoimmunzytopenie mit RCD, RCVP oder R-CHOP kann in späteren Therapielinien bei komplexen Autoimmunzytopenien erwogen werden.

Unter einer Monotherapie mit Purinanaloga sind schwerwiegende und sogar lebensbedrohliche Exazerbationen von CLL-assoziierten Autoimmunzytopenien beobachtet worden [361, 362]. Purinanaloga als Monotherapie sollten daher vermieden werden.

10.4. Evans-Syndrom

30% der Patienten mit einer Autoimmunthrombozytopenie weisen simultan eine AIHA auf; dieses bezeichnet man als Evans-Syndrom.

Ebenso wie bei einer alleinigen Autoimmunanämie oder -thrombozytopenie sollten zum Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen die oben aufgeführten diagnostischen Schritte mit angebrachter Sorgfalt durchgeführt werden. Die Therapie erfolgt analog.

10.5. Pure red cell anemia (PRCA)

Bei der PRCA handelt sich um eine isolierte Anämie durch eine komplette oder nahezu komplette Beendigung der Produktion roter Blutzellen im Rahmen autoimmuner Prozesse (Erythroblastopenie). Da rote Blutzellen normalerweise 120 Tage überleben, entwickelt sich die Anämie langsam, so dass die Patienten häufig klinisch über längere Zeit adaptiert sind.

Eine PRCA kann in jedem Stadium der Erkrankung auftreten und den Verlauf der Grunderkrankung negativ beeinflussen. Die PRCA ist selten und betrifft < 1-6% der Patienten [376].

10.5.1. Risikofaktoren einer PRCA

Es sind keine Risikofaktoren für das gleichzeitige Auftreten einer PRCA und einer CLL beschrieben.

10.5.2. Diagnostik einer PRCA

10.14.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Diagnose einer PRCA <i>sollte</i> bei jedem CLL-Patienten mit Anämie und Retikulozytopenie erwogen werden.
	Konsens

10.15.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Um bei Patienten mit einer CLL und gleichzeitig vorliegender Anämie die Diagnose einer PRCA stellen zu können <i>soll</i> eine sorgfältige Diagnostik durchgeführt werden, um mögliche Differentialdiagnosen, die einer anderen Behandlung bedürften, auszuschließen.
	Konsens

Die Diagnose einer PRCA sollte bei jedem CLL-Patienten mit Anämie und Retikulozytopenie erwogen werden.

Um bei Patienten mit einer CLL und gleichzeitig vorliegender Anämie die Diagnose einer PRCA stellen zu können soll eine sorgfältige Diagnostik durchgeführt werden, um mögliche Differentialdiagnosen, die einer anderen Behandlung bedürften, auszuschließen.

Anamnese

Patienten bei denen eine PRCA vermutet wird sollten gründlich bezüglich Anämiesymptomatik befragt werden. Durch den schleichenden Beginn sind Patienten mit einer PRCA lange symptomlos, bevor es zu einer plötzlichen Leistungsminderung kommt.

Peripherer Blutausstrich

Zur Diagnostik einer PRCA sollte ein peripherer Blutausstrich erfolgen, welcher typischerweise eine Verminderung der Retikulozytenzahl zeigt. Die vorhandenen Erythrozyten sind normochrom und normozytär. Alle anderen Zellreihen müssen vorhanden sein und eine normale Morphologie vorweisen.

Klinisch-chemische Labordiagnostik

Zum Ausschluss einer Hämolyse sollten das indirekte Bilirubin, das Haptoglobin und die LDH bestimmt werden. Diese sind bei der PRCA normwertig, der direkte Antiglobulin (Coombs) Test ist negativ.

Die Serumeisenkonzentration ist aufgrund des gestörten Transfers von Eisen aus dem Plasma in das Knochenmark erhöht. Die Transferrinsättigung erreicht oft 100%.

Knochenmarkpunktion

Eine Knochenmarkpunktion sollte zur definitiven Diagnosestellung erfolgen.

Im Knochenmarkausstrich ist je nach Aktivität und Therapiestand der CLL die Zellularität variabel mit einer verminderten oder stark reduzierten Anzahl der roten Vorläuferzellen. Charakteristische Reifungsstörungen finden sich auf den residuell vorhandenen Erythroblasten.

Virologische Testung

Eine Epstein-Barr-Virus-, eine Parvovirus B19-, eine HIV- sowie eine Hepatitis B und C-Infektion sollten ausgeschlossen werden.

Ein Thymom sollte anamnestisch oder mittels einer radiologischen Untersuchung ausgeschlossen werden.

Hinweisen auf kongenitale Formen einer PRCA, wie z.B. eine Fanconi-Anämie, sollte anamnestisch nachgegangen werden.

10.5.3. Therapie der PRCA

10.16.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei alleinigem Auftreten einer CLL-assoziierten PRCA ohne sonstige Symptome einer behandlungsbedürftigen CLL sollte zunächst eine Therapie mit Prednisolon (1 mg / kg / Tag) durchgeführt werden.
Level of Evidence 4	Sawada 2008, D´Arena 2009 [377, 378]
	Starker Konsens

10.17.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Cyclosporin A kann zur Therapie der CLL-assoziierten PRCA eingesetzt werden.
Level of Evidence 4	Sawada 2008, Aviv 2014 [377, 379].
	Konsens

10.18.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Cyclophosphamid, Anti-Thymozyten-Globulin (ATG), Rituximab, Alemtuzumab, intravenöse Immunglobuline oder Kombinationen dieser Medikamente können zur Therapie der CLL-assoziierten PRCA erwogen werden.
	Konsens

10.19.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Purinanaloga als Monotherapie der PRCA <i>sollten</i> vermieden werden.
	Konsens

Es existieren diverse Therapieoptionen für Patienten mit CLL und begleitender PRCA.

In vielen Fällen wird zunächst Prednison analog der Behandlung anderer Autoimmunzytopenien eingesetzt. Ein Ansprechen wird bei 30 – 60% der Patienten innerhalb von 2-3 Wochen beobachtet [377, 378]. Bei alleinigem Auftreten einer CLL-assoziierten PRCA ohne sonstige Symptome einer Behandlungsbedürftigen CLL sollte zunächst eine Therapie mit Prednisolon (1 mg / kg / Tag) durchgeführt werden. Wird die Steroiddosis ausgeschlichen, wird in bis zu 80% der Patienten ein Rezidiv beobachtet. Re-exposition führt in bis zu 80% zu erneutem Ansprechen.

Wegen der bekannten Steroidnebenwirkungen ist eine Dauertherapie nicht möglich/empfohlen. Cyclosporin A in einer Dosis von 5 – 12 mg / kg / Tag kann als Steroidsersatz erfolgreich bei der Behandlung der CLL-assoziierten PRCA eingesetzt werden. Die Wirkung wird durch eine Inhibition von Interleukin-2, welches für die zytotoxische T-Zell-Aktivierung notwendig ist, erzielt. Eine Reduktion der Transfusionspflichtigkeit mit Transfusionsfreiheit innerhalb eines Monats konnte in 74% der Patienten gezeigt werden [377]. Frühzeitiges Absetzen von Cyclosporin A kann zu Rezidiven führen, so dass eine Erhaltungstherapie erwogen mit konsequentem Nebenwirkungsmanagement und Surveillance notwendig sind [378, 380].

Andere Therapieoption sind Cyclophosphamid, Anti-Thymozyten-Globulin (ATG), Rituximab, Alemtuzumab, intravenöse Immunglobuline oder Kombinationen dieser Medikamente. Hierzu existiert jedoch keine ausreichende Evidenz [379]. Cyclophosphamid, Anti-Thymozyten-Globulin (ATG), Rituximab, Alemtuzumab, intravenöse Immunglobuline oder Kombinationen dieser Medikamente können zur Therapie der CLL-assoziierten PRCA erwogen werden.

Unter einer Monotherapie mit Purinanaloga sind schwerwiegende und sogar lebensbedrohliche Exazerbationen von CLL-assoziierten Autoimmunzytopenien beobachtet worden [361, 362]. Purinanaloga als Monotherapie sollten von daher vermieden werden.

10.6. Therapie einer Zytopenie unter aktiver CLL

10.20.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Liegt eine behandlungsbedürftige Autoimmunzytopenie vor, <i>soll</i> die Behandlung der zugrundeliegenden CLL erfolgen.
	Konsens

10.21.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Die Kombination aus Bendamustin und Rituximab (BR) und anderer Chemoimmuntherapien kann zur Behandlung einer Zytopenie bei behandlungsbedürftiger CLL eingesetzt werden.
Level of Evidence 3b	Quinquenel 2015 [381]
	Starker Konsens

Liegt eine behandlungsbedürftige Autoimmunzytopenie vor, soll die Behandlung der zugrundeliegenden CLL erfolgen.

Die Kombination aus Bendamustin und Rituximab (BR) und anderer Chemoimmuntherapien kann zur Behandlung einer Zytopenie bei behandlungsbedürftiger CLL eingesetzt werden [381]. BR kann zur Behandlung einer Zytopenie unter aktiver CLL eingesetzt werden.

11. Supportivtherapie und palliative Maßnahmen

Kai Hübel, Jutta Hübner, Imke Strohscheer, Ulrike Holtkamp, Hartmut Link, Paul La Rosée

11.1. Stellenwert von Immunglobulinen

11.1.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei ausgewählten CLL-Patienten mit vorausgegangenen bakteriellen lebensbedrohlichen Infektionen und einem IgG-Wert im Serum von kleiner 3 g/l sollte eine prophylaktische intravenöse Immunglobulin-Gabe erfolgen.
Empfehlungsgrad B	Die Dosierung richtet sich nach Wirksamkeit und gemessenen IgG-Spiegeln und sollte nicht weniger als 250 mg/kg betragen, die Applikation sollte alle 3-4 Wochen erfolgen.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ very low	Ranaani 2008: [382] Infektionen
⊕⊕⊕⊕ very low	Nebenwirkungen
	Starker Konsens

Relevante Studien zur Begleittherapie mit Immunglobulinen bei CLL-Patienten stammen aus dem Zeitraum 1988 bis 1996 und wurden 2008 in einer Übersichtsarbeit von Cochrane zusammengefasst [382]. So zeigte eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, verblindete Studie mit 84 CLL-Patienten mit Hypogammaglobulinämie oder Infektionen in der Anamnese einen signifikanten Vorteil hinsichtlich Anzahl an Infektionen oder Beginn bis zum Auftreten der ersten Infektion, wenn prophylaktisch Immunglobuline intravenös alle 3 drei Wochen über ein Jahr verabreicht wurden [383]. Der Vorteil war allerdings nur bei bakteriellen Infektionen signifikant; auch zeigte sich kein Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens. In einer weiteren randomisierten Studie empfahlen die Autoren die prophylaktische intravenöse Gabe von Immunglobulinen bei IgG-Werten im Serum von kleiner 3 g/l [384]. Als ausreichende Dosierung wird eine Gabe von 250 mg/kg alle 4 Wochen über ein Jahr angesehen [385]. Die Nebenwirkungen (überwiegend febrile Reaktionen, Schüttelfrost oder Kopfschmerzen) werden bei ca. 25% der Patienten beobachtet und als tolerabel beschrieben [386]. In einer aktuellen Übersichtsarbeit wird die Bedeutung wiederholter bakterieller Infektionen als Voraussetzung einer Immunglobulingabe hervorgehoben [387].

Zusammengefasst unterstützen diese Daten eine prophylaktische intravenöse Immunglobulin-Gabe bei ausgewählten CLL-Patienten mit vorausgegangenen bakteriellen lebensbedrohlichen Infektionen oder einem IgG-Wert im Serum von kleiner 3 g/l. Die Dosierung richtet sich nach Wirksamkeit und gemessenen IgG-Spiegeln und sollte nicht weniger als 250 mg/kg betragen, die Applikation erfolgt alle 3-4 Wochen. Siehe S3-Leitlinie supportive Therapie bei onkologischen Patienten [388], Kapitel 12.

11.2. Infektionsprophylaxe unter CLL-spezifischer Therapie

11.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Substanzspezifische Hinweise zur obligaten medikamentösen Prophylaxe (z.B. Idelalisib, Alemtuzumab) sollen sorgfältig eingehalten werden
	Starker Konsens

11.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die durchflusszytometrische Quantifizierung der Helferzellen (CD4-Messung) nach Therapie mit Substanzen mit hoher Lymphopenierate kann zur Einschätzung der Länge der prophylaktischen Therapie eingesetzt werden.
	Starker Konsens

Patienten mit CLL weisen nicht nur ein Krankheits-inhärentes, sondern insbesondere auch ein medikamentös-induziertes Infektionsrisiko auf.

In der Fachinformation von Idelalisib wird die obligatorische *Pneumocystis jirovecii* Pneumonie (PJP) Prophylaxe und die sequentielle Diagnostik bzgl. Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung vorgegeben. Alle Patienten sollen über die gesamte Dauer der Behandlung und über einen Zeitraum von 2 bis 6 Monaten nach Behandlungsende prophylaktisch gegen eine PJP behandelt werden. Die Dauer der Prophylaxe nach der Behandlung richtet sich nach der klinischen Beurteilung, wobei Risikofaktoren des Patienten wie die gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden und eine länger andauernde Neutropenie berücksichtigt werden können. Darüberhinaus ist sowohl bei Fludarabin, als auch bei Bendamustin eine CD4-Depletion bekannt. Eine erhöhte Rate schwerer Infektionen ist in Studien dokumentiert. Unter einer Therapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) sind in einer Studie 37% Grad 3 bis 5 Infektionen berichtet [109]. Unter Bendamustin kombiniert mit Rituximab zeigt sich eine Infektionsrate von 26% Grad 3 bis 5 Infektionen. Unter Ibrutinib-Monotherapie liegt die Infektionsrate Grad 3 bis 5 in Abhängigkeit von der Therapielinie zwischen 13% (Erstlinie) und 51% (Folgetherapien) [162]. Die Rate von Grad 3 bis 5 Infektionen in der CLL12 Studie unter Obinutuzumab-Chlorambucil lag bei 12% [78]. In den meisten Studien ist keine obligatorische Prophylaxe vorgegeben. Jedoch wird in der Fachinformation aller Substanzen auf das hohe Infektionsrisiko mit zum Teil tödlichem Ausgang hingewiesen. Die durchflusszytometrische Quantifizierung der Helferzellen (CD4-Messung) nach Therapie mit Substanzen mit hoher Lymphopenierate kann zur Einschätzung der Länge der prophylaktischen Therapie eingesetzt werden.

11.3. Sport

11.4.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Ein individuell angepasstes, regelmäßiges körperliches Training für Patienten mit hämatologisch malignen Erkrankungen beeinflusst hinsichtlich Lebensqualität und Fatigue mit sehr großer Wahrscheinlichkeit die spezifische onkologische Therapie günstig. Vor dem Hintergrund, dass die CLL eine Erkrankung häufig älterer Menschen ist, bei denen Immobilität rasch zu Muskelabbau führen kann, sollte eine entsprechende Empfehlung an diese Patienten erfolgen.
GRADE	Bergenthal 2014
⊕⊕⊕⊖ moderate	Mortalität
⊕⊕⊖⊖ low	Lebensqualität
⊕⊕⊕⊖ moderate	Fatigue
⊕⊕⊖⊖ low	Nebenwirkungen
	Starker Konsens

Aktuelle Untersuchungen zeigen, dass regelmäßige sportliche Aktivitäten bei Patienten mit Tumorerkrankungen zur Verbesserung der Lebensqualität, Reduktion von Fatigue und u. U. auch zu besserer Verträglichkeit tumorspezifischer Therapien beitragen. Bezüglich hämatologischer Erkrankungen liegt der Schwerpunkt in der Literatur bei Patienten nach Stammzelltransplantation. In einem kürzlich publizierten Review [389] konnten zwei Studien identifiziert werden, die Patienten mit Lymphomen eingeschlossen hatten, allerdings keine Patienten mit CLL. Insofern ist es nur indirekt möglich, Empfehlungen hinsichtlich regelmäßiger körperlicher Betätigung spezifisch für CLL-Patienten zu geben.

Patienten mit CLL berichten häufig über Symptome wie Fatigue oder Schlafstörungen und generell über Einschränkungen der Lebensqualität [390]. Unter einer Chemotherapie, insbesondere unter einer Fludarabin-haltigen Therapie, können sich diese Symptome noch verschlechtern [391].

Ein strukturiertes, aerobes Bewegungsprogramm mit einem Fahrradergometer 3x/Woche über 12 Wochen verbesserte in einer Studie mit 122 Lymphom-Patienten subjektive Symptome wie Fatigue, objektive Kriterien wie die kardiovaskuläre Leistungsfähigkeit und die fettfreie Körpermasse sowie die Lebensqualität (Stimmung, physische Fitness), und zwar sowohl während als auch nach einer Therapie [392]. Die Autoren konnten in einer späteren Auswertung ihrer Daten zeigen, dass auch das progressionsfreie Überleben im Trend verlängert war, allerdings nicht signifikant [393]. Spezifische sensomotorische Trainingsformen konnten in einer weiteren Untersuchung Symptome der Polyneuropathie verbessern [394]. In einer Meta-Analyse der Cochrane Haematological Malignancies Group wurden neun randomisierte Studien zu Sport bei hämatologischen Neoplasien ausgewertet [394]. Auch hier zeigte sich eine Verbesserung der Körperfunktionen und der Lebensqualität durch Bewegung. Körperliche Aktivität zeigt eine immunmodulatorische Wirkung im Sinne eines Anstiegs proinflammatorischer Zytokine, Aktivierung von Lymphozyten und anderer Mechanismen [395, 396]. Daraus lässt sich indirekt ein positiver Einfluss schließen.

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

Zusammenfassend lässt sich anhand der vorhandenen Daten festhalten, dass ein individuell angepasstes, regelmäßiges körperliches Training für Patienten mit CLL hinsichtlich Lebensqualität und Fatigue mit sehr großer Wahrscheinlichkeit die spezifische onkologische Therapie günstig beeinflusst. Vor dem Hintergrund, dass die CLL eine Erkrankung häufig älterer Menschen ist, bei denen Immobilität rasch zu Muskelabbau führen kann, sollte eine entsprechende Empfehlung an diese Patienten erfolgen.

11.4. Komplementäre und alternativmedizinische Verfahren und Ernährung

11.4.1. Komplementäre und alternativmedizinische Verfahren

11.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die ärztliche Beratung zum Thema Komplementärmedizin <i>sollte</i> das Interesse des Patienten zu diesem Thema gezielt abfragen.
	Starker Konsens

11.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Der behandelnde Arzt <i>soll</i> gezielt nach jeglicher Begleitmedikation (inkl. rezeptfreie Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel) und nach dem Ernährungsverhalten fragen.
	Starker Konsens

11.7.	Konsensbasiertes Statement
EK	Von alternativmedizinischen Ansätzen <i>soll</i> wegen fehlender Evidenz für einen Nutzen abgeraten werden
	Starker Konsens

11.8.	Statement
EK	Der therapeutische Nutzen von z. B. Nahrungsergänzungsmitteln, Immunstimulanzien, Phytotherapeutika, Traditionelle Chinesische Medizin, Homöopathie, Hypnose, Visualisierungen, Akupunktur oder „Healing Touch“ ist nicht erwiesen.
	Starker Konsens

11.9.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Insbesondere wegen der immunmodulatorischen Wirkung und der damit unzureichenden Abschätzbarkeit der Risiken <i>soll</i> eine Misteltherapie (<i>Viscum album</i>) bei Patienten mit CLL <i>nicht</i> durchgeführt werden.
	Starker Konsens

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

Komplementäre Verfahren werden parallel zur konventionellen Therapie angewendet und unterscheiden sich von alternativen Verfahren dadurch, dass sie den Wert der konventionellen Verfahren nicht in Frage stellen, sondern sich als Ergänzung verstehen. Die komplementäre Medizin folgt den Regeln der evidenzbasierten Medizin. Ihre Hypothesen stehen auf dem Boden eines naturwissenschaftlichen Konzeptes von Biologie und Medizin und werden in präklinischen und klinischen Studien geprüft. Dagegen bezieht sich die alternative Medizin häufig auf andere Wege des Erkenntnisgewinns bzw. setzt auch außerhalb von Studien Methoden ohne nachgewiesene Wirksamkeit ein.

Umfangreiche Studien zum Gebrauch komplementärer Medizin bei der CLL liegen nicht vor. In einer italienischen Umfrage wurden 442 Patienten mit CLL zur Verwendung komplementärer und alternativer Verfahren befragt [397]. 16,5% der Patienten gaben an, komplementäre oder alternative Medizin zu nutzen.

Die ärztliche Beratung zum Thema Komplementärmedizin sollte das Interesse des Patienten zu diesem Thema gezielt abfragen. Ziel der Beratung ist eine fachlich fundierte Aufklärung über Möglichkeiten und Risiken der komplementären Medizin, soweit entsprechende Informationen vorliegen. Insbesondere zwischen Phytotherapeutika und onkologischen Therapien, aber auch zwischen Nahrungsergänzungsmitteln und Medikamenten sind Interaktionen möglich. Der Patient soll aufgefordert werden, jede potentielle Begleitmedikation mit dem behandelnden Onkologen abzusprechen. Wichtig ist, den Patienten vor unseriösen, ökonomisch motivierten Angeboten zu schützen und Schaden durch Nebenwirkungen unkontrollierter Anwendung von komplementären und alternativen Methoden zu verhindern. Von alternativmedizinischen Ansätzen soll wegen fehlender Evidenz für einen Nutzen abgeraten werden.

Grundsätzlich wird bei komplementären und alternativen Verfahren unterschieden zwischen Diagnostik und eigentlicher Therapie. Beispiele für diagnostische Verfahren sind die Irisdiagnostik, die Bioresonanz, oder die Enderlein-Diagnostik. Z.T. werden Methoden der wissenschaftlichen Diagnostik eingesetzt, aber in einem Kontext verwendet, der nicht dem wissenschaftlichen Erkenntnisstand entspricht (Beispiel sind „zirkulierende Tumorzellen“, „Allergiediagnostik“, „Immunstatus“...). Die Durchführung einer solchen Diagnostik kann nicht empfohlen werden.

Therapeutisch kommen beispielsweise Nahrungsergänzungsmittel (z.B. Vitamine, Spurenelemente), Immunstimulantien (z.B. Thymuspräparate, Heilpilze), Phytotherapeutika (z.B. Mariendistel, Johanniskraut, Aloe vera), Traditionelle Chinesische Medizin, Homöopathie, Hypnose, Visualisierungen, Akupunktur oder „Healing Touch“ zum Einsatz,

ohne dass der therapeutische Nutzen erwiesen ist. Bezüglich der häufig empfohlenen Misteltherapie (*Viscum album*) zeigen *in vitro*-Studien eine Tumor-Aktivität für Mistel, es fehlen jedoch umfangreiche, klinische Studien, die einen Nutzen für hämato-onkologische Erkrankungen sicher belegen [389]. Insbesondere wegen der immunmodulatorischen Wirkung und der damit unzureichenden Abschätzbarkeit der Risiken einer Misteltherapie soll eine Behandlung bei Patienten mit CLL nicht durchgeführt werden. Die in der Praxis gelegentlich vertretene Auffassung, dass die anthroposophische Misteltherapie eine andere Wirksamkeit aufweist als die nicht-anthroposophische Misteltherapie, ist durch keine wissenschaftliche Untersuchung begründet.

11.4.2. Ernährung

11.10.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Während einer Chemo- oder Strahlentherapie sollte eine ausgewogene Ernährung (Vitamine und Spurenelemente, Aminosäuren, Fettsäuren und sekundäre Pflanzenstoffe) entsprechend dem physiologischen Bedarf und möglichst über die natürliche, ausgewogene Ernährung zugeführt werden. Weder für die Einnahme von zusätzlichen Vitaminen oder Spurenelementen noch für spezielle „Krebsdiäten“ existieren ausreichende Daten, die einen Einsatz rechtfertigen.
	Starker Konsens

11.11.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bekannte Mangelzustände (z.B. Vitamin D-Mangel) sollten ausgeglichen werden.
	Starker Konsens

11.12.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Hinweisen auf eine Mangelernährung (regelmäßiges Screening) sollte zunächst eine Ernährungsberatung erfolgen und bei nicht ausreichender oraler Zufuhr ein Versuch mit Supplementen (Trinknahrung, eiweiß- oder kohlenhydrathaltige Pulver) gemacht werden.
	Starker Konsens

11.13.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Ernährungsberatung zur möglichst natürlichen und ausgewogenen Ernährung zur Vermeidung und Reduktion von Mangelernährung soll angeboten werden.
	Starker Konsens

11.14.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Der Ernährungsstatus <i>sollte</i> regelmäßig erfasst werden.
	Starker Konsens

Nahrungsergänzungsmittel sind Vitamine und Spurenelemente, Aminosäuren, Fettsäuren und sekundäre Pflanzenstoffe. Z.T. werden sie als Einzelsubstanzen, meist aber als Mischungen angeboten. Die Zusammensetzung variiert stark, nur einige Präparate sind am physiologischen Bedarf orientiert. Während einer Chemo- oder Strahlentherapie sollten diese Substanzen entsprechend dem physiologischen Bedarf und möglichst über die natürliche, ausgewogene Ernährung zugeführt werden. Weder für die Einnahme von zusätzlichen Vitaminen oder Spurenelementen noch für spezielle „Krebsdiäten“ existieren ausreichende Daten, die einen Einsatz rechtfertigen. Die Nahrung bei mangelernährten Patienten sollte durch Zusatzkost (Trinknahrung oder eiweißhaltige Pulver) erweitert werden.

Bezüglich der weiteren Ernährung von Tumorpatienten sei auf die DGEM- und ESPEN-Leitlinien verwiesen (Deutsche Krebsgesellschaft (http://www.krebsgesellschaft.de/download/II_o_12.pdf) „Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten“. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut (Bundesgesundheitsbl 2010 · 53:357–388 DOI 10.1007/s00103-010-1028-9 Online publiziert: 20. März 2010 © Springer-Verlag 2010).

11.5. Einflussfaktoren auf die Lebensqualität

11.15.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bezogen auf die Lebensqualität <i>sollten</i> systematisch Therapie- und krankheitsassoziierte Symptome erfasst und Lösungen aufgezeigt werden.
	Starker Konsens

11.16.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Einbindung weiterer Professionen, eine psychosoziale oder psychoonkologische sowie geriatrische Beratung und Betreuung <i>kann</i> bei ermitteltem Bedarf behilflich sein bei der Identifikation und Lösung von Problemen.
	Starker Konsens

Auf Grund der langfristigen Krankheitskontrolle, die heutzutage bei der CLL in vielen Fällen möglich ist, kommt der Erhaltung der Lebensqualität eine besondere Rolle zu. Kontrollierte, randomisierte Studien, die Einflussfaktoren auf die Lebensqualität messen und definieren sind aufgrund von methodischen Schwierigkeiten nicht vorhanden. Allerdings existieren breit angelegte longitudinale Studien, Reviews, sowie

Begleituntersuchungen bei klinischen Studien, so dass Faktoren mit einem wahrscheinlichen Einfluss auf die Lebensqualität zumindest benannt werden können.

In einer Befragung von 1482 Patienten mit CLL zeigte sich bezüglich physischen und sozialen Kriterien eine der Normalbevölkerung vergleichbare Einschätzung, hingegen war die Einschätzung „Wohlfühlen“ signifikant geringer im Vergleich zur Normalbevölkerung und auch zu anderen Krebspatienten [398]. Erwartungsgemäß beurteilten Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung ihre Lebensqualität ungünstiger als Patienten in frühen Stadien. Folgende Faktoren waren mit einer schlechteren Lebensqualität verbunden: höheres Alter, Fatigue, Schweregrad von Komorbiditäten und eine aktuelle Therapie. In einer systematischen Literaturanalyse wurde ebenfalls die Schwere der Erkrankung als Einflussfaktor auf die Lebensqualität identifiziert, darüber hinaus zeigten jedoch behandelte Patienten eine bessere Lebensqualität als unbehandelte Patienten [399]. Das gewählte Therapieregime scheint dabei keinen wesentlichen Einfluss auf die längerfristige Lebensqualität zu besitzen [399-401].

Eine niederländische Erhebung zeigte einen signifikanten Verlust an Lebensqualität bei CLL-Patienten auf Grund von Fatigue, Dyspnoe, Schlafstörungen und Appetitverlust, wobei diese Faktoren bei unbehandelten Patienten weniger ausgeprägt waren [402]. Auch geschlechterspezifische Unterschiede konnten identifiziert werden. So empfinden Frauen die allgemeine Lebensqualität eingeschränkter als Männer [403]. Weiterhin führt das Vorliegen von ökonomischen Belastungen zu einer Verschlechterung der Lebensqualität [399].

Zusammengefasst lässt sich feststellen, dass eine CLL-Erkrankung sicher einen Einfluss auf die Lebensqualität besitzt, die Daten hierzu in der Literatur aber nicht einheitlich sind. Fatigue wird als wesentliches Problem bei mehreren Untersuchungen genannt, darüber hinaus besitzt die soziale Integration einen wichtigen Einfluss auf die Lebensqualität. Maßnahmen mit Wirksamkeit zur Optimierung der Lebensqualität sind nicht durch prospektive randomisierte Studien bei Patienten mit CLL abgesichert. Kohortenstudien zeigen einen klaren Vorteil für Patienten mit regelmäßiger sportlicher Aktivität, Gewichtskontrolle, Verzicht auf Rauchen und Verzehr von Obst und Gemüse [404, 405]. Darüber hinaus spielt eine gute Beziehung und gelungene Kommunikation zwischen Behandlern und Patienten eine wichtige Rolle [406]. Therapie- und krankheitsassoziierte Symptome sollten systematisch erfasst und Lösungen aufgezeigt werden. Die Einbindung weiterer Professionen, ggf. eine psychosoziale oder psychoonkologische Beratung und Betreuung kann behilflich sein bei der Identifikation und Lösung von Problemen.

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

11.6. Stellenwert von palliativen Maßnahmen

11.17.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Alle Patienten mit einer fortgeschrittenen und symptomatischen CLL <i>sollen</i> Zugang zu Informationen über Palliativversorgung haben.
	Starker Konsens

Palliativversorgung ist definiert als ein Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten und ihren Familien, die mit Problemen konfrontiert sind, welche mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung einhergehen. Dies geschieht durch Vorbeugen und Lindern von Leiden durch frühzeitige Erkennung, sorgfältige Einschätzung und Behandlung von Schmerzen sowie anderen Problemen körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art. Bezüglich palliativmedizinischer Aspekte sei an dieser Stelle auf die allgemeinen Richtlinien hingewiesen, wie sie in der im Mai 2015 erschienenen „S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ [407]). Dort finden sich auch wesentliche Empfehlungen zu Versorgungsstrukturen in der Palliativmedizin mit einem Behandlungspfad für Patienten und Angehörige, da den Angehörigen bei der Betreuung dieser Patientengruppe eine wichtige Rolle zukommt.

Insbesondere bei Patienten mit einer fortgeschrittenen CLL stehen infektionsprophylaktische und -therapeutische Maßnahmen im Vordergrund.

Es sei auch auf die S3-Leitlinien [“Supportive Therapie bei onkologischen Patienten“](#) [388] und [„Psychoonkologische Diagnostik und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“](#) [54] verwiesen.

12. Zeitplan und Umfang der Nachsorge

Barbara Eichhorst, Claudia Haferlach, Christoph Dietrich, Jasmin Bahlo, Ulrike Holtkamp, Axel Heyll, Holger Schulz

Hinsichtlich der Verlaufsdiagnostik der nicht behandlungsbedürftigen CLL, der Diagnostik bei Progress oder Rezidiv mit Therapieindikation und der Verlaufsdiagnostik nach Behandlungsbeginn wird auf das Kapitel 3 Initial- und Verlaufsdiagnostik, Stadieneinteilung und Prognosefaktoren verwiesen.

Im Folgenden wird auf die Nachsorge nach der Therapie eingegangen:

12.1. Nachsorge

12.1.1. Kontrolle nach einer tumorspezifischen Therapie

12.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Im ersten Jahr nach einer Chemo-/Chemoimmuntherapie sollen alle Patienten 3-monatlich gesehen werden.
	Konsens

12.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Auftreten von Toxizitäten nach einer tumorspezifischen Therapie sollen die Kontrollzeitpunkte individuell angepasst werden.
	Starker Konsens

12.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Unter der Therapie mit Kinaseinhibitoren sollten kontinuierliche Kontrollen zur Detektion des Progresses und von Belastungen und Schwierigkeiten des Patienten bei der der Medikamenteneinnahme durchgeführt werden.
	Konsens

12.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine weitere Anpassung der Nachsorgeuntersuchungen sollte anhand des Remissionsstatus, der Konstellation von Prognosefaktoren und in Abstimmung mit den Patientenbedürfnissen erfolgen.
	Konsens

Die Entdeckung von Früh- und Spätkomplikationen ist ein wichtiger Pfeiler in der Nachsorge von Patienten mit einer vorbehandelten CLL. Insbesondere im ersten Jahr nach

intensiven Chemoimmuntherapien (z.B. FCR und BR), sind anhaltende und neu auftretende Zytopenien zu beobachten. Diese sind wiederum mit einem erhöhten Risiko für Infektionen verbunden [408]. Auftreten können aber auch, ähnlich wie vor Therapiebeginn, autoimmune Komplikationen, wie eine AIHA, AITP oder PRCA (siehe auch Therapie der Autoimmunhämolyse). Sekundärneoplasien wiederum (siehe Kapitel 0) haben eine zunehmende Inzidenz im Verlauf der Dauer der Erkrankung [409].

Im ersten Jahr nach einer Chemo-/Chemoimmuntherapie sollen daher alle Patienten 3-monatlich gesehen werden. Bei Auftreten von Toxizitäten nach einer tumorspezifischen Therapie, sollen die Kontrollzeitpunkte individuell angepasst werden.

Unter den neuen Therapien mit Kinaseinhibitoren, die bisher als Dauertherapie bis zum erneuten Krankheitsprogress erfolgen, sollten kontinuierliche Kontrollen zur Detektion des Progresses und ein Hinterfragen der Compliance bezüglich der Medikamenteneinnahme durchgeführt werden. Eine weitere Anpassung der Nachsorgeuntersuchungen sollte anhand des Remissionsstatus, der Konstellation von Prognosefaktoren und in Abstimmung mit den Patientenbedürfnissen erfolgen.

12.1.2. Nachsorge bei kompletter Remission (CR)

12.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit einer klinischen CR insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen von günstigen Prognosefaktoren (mutierter IGHV-Status, keine TP53 Mutation/Deletion, keine del(11q)) können – nach intensiveren dreimonatlichen Kontrollen im ersten Jahr bezüglich möglicher Komplikationen – die Nachsorgeuntersuchungen ab dem 2. Jahr in 6-monatigen Abständen erfolgen.
	Konsens

Bei Erreichen einer klinischen CR, bzw. bei Erreichen einer bestätigten CR im Rahmen einer klinischen Studie, ist die Wahrscheinlichkeit für eine langdauernde Remission insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen von günstigen Prognosefaktoren (mutierter IGHV-Status, keine TP53 Mutation/Deletion, keine del(11q)) sehr hoch [136]. Bei diesen Patienten können – nach intensiveren dreimonatlichen Kontrollen im ersten Jahr bezüglich möglicher Komplikationen – die Nachsorgeuntersuchungen ab dem 2. Jahr in 6-monatigen Abständen erfolgen. Da die CLL bisher nicht kurativ behandelbar ist, muss mit dem Auftreten eines Rezidivs früher oder später gerechnet werden, so dass bisher eine Beendigung der Nachsorge für die Patienten nicht in Aussicht gestellt werden kann.

12.1.3. Nachsorge bei partieller Remission (PR) oder stable disease (SD)

12.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten, deren Therapieziel aufgrund der Begleiterkrankungen/des Alters lediglich die Krankheitskontrolle ist und die deswegen oder aufgrund des gleichzeitigen Vorliegens von ungünstigen Prognosefaktoren (unmutierter IGHV-Status, TP53 Mutation/Deletion) nur eine partielle Remission erreicht und damit eine höhere Rezidivwahrscheinlichkeit haben, sollten engmaschiger kontrolliert werden. Hier empfiehlt es sich, die 3-monatigen Abstände beizubehalten.
	Konsens

Patienten, deren Therapieziel aufgrund der Begleiterkrankungen/des Alters lediglich die Krankheitskontrolle ist und die deswegen oder aufgrund des gleichzeitigen Vorliegens von ungünstigen Prognosefaktoren (unmutierter IGVH-Status, TP53 Mutation/Deletion) nur eine partielle Remission erreicht und damit eine höhere Rezidivwahrscheinlichkeit haben, sollten engmaschiger kontrolliert werden. Hier empfiehlt es sich die 3-monatigen Abstände beizubehalten.

12.1.4. Diagnostik im Rahmen der Nachsorge

12.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Für die Nachsorgeuntersuchungen durch den Facharzt sollen zur Detektion eines möglichen Rezidivs Anamnese, körperliche Untersuchung, Blutbilduntersuchungen mit Differentialblutbild sowie eine Serumchemieuntersuchung durchgeführt werden.
	Konsens

12.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei der körperlichen Untersuchung sollte eine Evaluation aller Lymphknotenstationen, sowie von Leber und Milz erfolgen.
	Konsens

12.9.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine regelmäßige bildgebende Untersuchung mit CT/MRT sollte außer bei Vorliegen einer Richter-Transformation nicht erfolgen.
	Starker Konsens

12.10.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens zur Untersuchung von Leber, Milz und abdominellen Lymphknoten kann bei Bedarf eingesetzt werden.
	Starker Konsens
12.11.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Untersuchung auf MRD, Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) oder Mutationsanalysen (außer vor Beginn einer neuen Therapie) sollte außerhalb von klinischen Studien nicht durchgeführt werden.
	Konsens

Für die Nachsorgeuntersuchungen sind zur Detektion eines möglichen Rezidivs Anamnese (Frage nach B-Symptomen, Infekthäufigkeit, Blutungszeichen), körperliche Untersuchung, Blutbilduntersuchungen mit – wenn möglich mikroskopischem – Differentialblutbild, sowie einer Serumchemieuntersuchung (Nieren- und Leberwerte wegen möglicher Toxizitäten nach Therapie im ersten Jahr, quantitative Immunglobulinspiegel bei erhöhter Infektanfälligkeit) durchzuführen. Bei der körperlichen Untersuchung sollte eine Evaluation aller Lymphknotenstationen, sowie von Leber und Milz erfolgen. Da sich das Rezidiv einer CLL meist klinisch manifestiert, sind bildgebende Untersuchungen, wie Ultraschall oder gar eine Computertomografie nicht zwingend notwendig [410]. Ein Ultraschall der Leber, Milz und abdominellen Lymphknoten kann bei Bedarf durchgeführt werden. Eine Ausnahme ist die Richtertransformationen, bei welcher eine Computertomografie und evtl. sogar eine Positronenemissionstomografie (PET) sinnvoll sein können [25]. Eine Untersuchung auf MRD im Rahmen der Nachsorge wird außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen. Ebenso wenig kann eine Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) oder Mutationsanalyse, außer vor Beginn einer neuen Therapie, wo sie obligat ist, empfohlen werden.

12.2. Prävention, Inzidenz und Früherkennung von Sekundärneoplasien

12.12.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Aufgrund des erhöhten Risikos für Sekundärmalignome sollen alle CLL-Patienten die angebotenen, altersentsprechenden Vorsorgeuntersuchungen wahrnehmen.
	Starker Konsens

12.13.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	CLL-Patienten sollen regelmäßige Vorstellungen beim Hautarzt und regelmäßige Selbstuntersuchungen der Haut angeraten werden.
	Konsens

12.14.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Allen Patienten soll zum Verzicht auf Nikotin geraten werden.
	Konsens

12.15.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Länger anhaltende Myelosuppressionen (> 8 Wochen) nach FCR Therapie oder auch nach anderen intensiveren Chemoimmuntherapien sollten mittels Knochenmarkpunktion abgeklärt werden.
	Konsens

Patienten mit einer CLL haben ein ca 1,6 bis 2,2-fach erhöhtes Risiko an einem Zweitmalignom zu erkranken [409, 411]. Mit zunehmendem Fortschreiten und Dauer der Erkrankung manifestiert sich der mit der Erkrankung einhergehende Immundefekt [412]. Schon lange ist bekannt, dass immunsupprimierte Patienten ein deutlich erhöhtes Risiko haben an Malignomen zu erkranken [413, 414]. Dementsprechend wird auch bei CLL Patienten eine Zunahme des relativen Risikos, Sekundärmalignome zu entwickeln, beobachtet. Bei Diagnosestellung beträgt das relative Risiko 1,6 nach 10 oder mehr Jahren auf 1,8. Patienten unter 60 Jahren, bzw. für männliche Patienten haben ferner ein höheres relatives Risiko im Vergleich zu über 80-jährigen Patienten, bzw. weiblichen Patienten (jüngere gegenüber ältere: 2,1 zu 1,1; männliche gegenüber weibliche Patienten: 1,7 zu 1,4).

Auch gegenüber anderen Patienten mit indolenten Lymphomen haben CLL Patienten ein deutlich erhöhtes Risiko an anderen Tumoren zu erkranken [415]. Aufgrund des

erhöhten Risikos für Sekundärmalignome sollen alle CLL-Patienten die angebotenen, altersentsprechenden Vorsorgeuntersuchungen wahrnehmen. Hierbei sollten insbesondere die Hausärzte miteinbezogen werden.

Am häufigsten wurden bei CLL Patienten Malignome der Haut beobachtet (ca. 30%). Weitere häufige Malignome sind die der Prostata (6% - 13%), Tumoren der Lunge (ca. 6% - 12%), der Brust (3% - 9%), des Gastrointestinaltraktes (4% - 9%), Melanome (ca. 8%), andere Lymphome (ca. 8%), gefolgt von Tumoren des Urogenitaltraktes (ca. 4%), der Genitale (ca. 4%), sowie myeloide Tumore (ca. 3%), endokrine Tumore (3%), Hirntumore (1%) und Sarkome (1%) [409, 416]. Insbesondere Hauttumore, einschließlich maligne Melanome, Plattenepithelcarcinome und Basaliome, treten bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen gehäuft auf [416, 417]. Bei CLL Patienten, die einer erhöhten UV-Exposition ausgesetzt sind, wurde nicht nur ein erhöhtes Risiko für nicht-melanomatöse Hauttumoren und maligne Melanome gefunden, sondern auch ein aggressiverer Verlauf dieser Neoplasien beobachtet [418]. Von daher ist bei CLL Patienten zu einer regelmäßigen Selbstersuchung der Haut, sowie regelmäßigen Vorstellung beim Hautarzt zu raten.

Das relative Risiko ein Lungenkarzinom zu entwickeln ist bei CLL-Patienten auf das 1,8 bis 2,7-fache erhöht ist [411, 416]. Auch hier haben vor allem die unter 60-jährigen Patienten mit einem deutlich erhöhten Risiko zu rechnen (2,2 gegenüber 1,1 bei > 80-jährigen) [411]. Histologisch fanden sich häufiger Adenocarcinome der Lunge [411]. Aussagen über die Häufigkeit von genetischen Veränderungen der die CLL begleitenden Lungenkarzinome bzgl. EGFR-, ALK- oder ROS-Mutationen liegen nicht vor. Allen Patienten soll daher zum Verzicht auf Nikotin geraten werden.

Schon lange ist bekannt, dass nach Therapie der CLL die Inzidenz an myeloischen Neoplasien erhöht ist [419]. Insbesondere die Kombination von Fludarabin und Cyclophosphamid ist mit einer höheren Rate an sekundären akuten myeloischen Leukämien (sAML) und myelodysplastischem Syndrom (MDS) assoziiert [420-422]. In einer Meta-Analyse zu Patienten, welche eine Therapie mit Chemotherapie oder Chemoimmuntherapie erhalten hatten, fand sich nur eine mäßig erhöhte Inzidenz an sekundären Leukämien mit einem 20% höheren Risiko gegenüber der Normalbevölkerung [416]. In einer monozentrischen Untersuchung zum Auftreten von MDS oder AML nach einer Chemoimmuntherapie mit FCR wurde bei fast der Hälfte der Patienten mit myeloischer Neoplasie diese aus einer prolongierten Myelosuppression nach FCR heraus diagnostiziert werden [421]. Die mittlere Zeit bis Diagnose eines MDS oder sAML nach FCR lag bei 35 Monaten [421]. Längeranhaltende Myelosuppressionen nach FCR Therapie oder auch anderen intensiveren Chemoimmuntherapien sollten daher mittels Knochenmarkpunktion abgeklärt werden.

12.3. Impfstatus und Impfungen

Generell sollten bei allen Patienten bei der Nachsorge der Vakzinierungsstatus erhoben werden. Fehlende Impfungen sollten ergänzt werden. Nach einer Therapie mit Nukleosidanaloga ist der Impfstatus aufzufrischen.

13. Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren (QI) sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrunde liegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient [423, 424][422, 423][424, 425]. Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung indem die Ergebnisse der Versorgung dargestellt, kritisch reflektiert und wenn nötig verbessert werden. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren wurde gemäß der Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie erstellt [425]. Die Grundlage für die Erstellung der Qualitätsindikatoren waren alle starken Empfehlungen (Empfehlungsstärke A, „soll“) der Leitlinie, sowie eine Recherche nach bestehenden nationalen und internationalen QIs. Für den Prozess konstituierte sich eine Arbeitsgruppe „AG Qualitätsindikatoren“. Die genaue Vorgehensweise ist im Leitlinienreport dargelegt. Nach 1 Präsenzsitzung und 1 Telefonkonferenz dieser AG wurden 4 Indikatoren angenommen (QI 1- 4).

Tabelle 15: Qualitätsindikatoren

Der Zähler ist stets eine Teilmenge des Nenners.

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
QI 1: Untersuchungsverfahren für die Initialdiagnostik der CLL		
<p>Zähler: Anzahl Patienten mit Gesamt Leukozytenzahl %-Lymphozyten aus Diff-BB Immunphänotypisierung d. peripheren Blutes</p> <p>Nenner: Alle Patienten mit Erstdiagnose einer CLL</p>	<p>3.2 Untersuchungsverfahren</p> <p>Folgende Untersuchungsverfahren <i>sollen</i> bei der Initialdiagnostik der CLL zur Anwendung kommen:</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) • mikroskopisches Differentialblutbild • Immunphänotypisierung des peripheren Blutes 	<p>Konsens</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig Bestimmung der Gesamt-Leukozytenzahl, der %-Lymphozyten aus Diff.-BB und Durchführung der Immunphänotypisierung des peripheren Blutes für die Initialdiagnostik der CLL</p>

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
QI 2: Bestimmung TP53-Deletions- und Mutationsstatus vor erster systemischer CLL-Therapie		
<p>Zähler: Anzahl Patienten mit Bestimmung des TP53-Deletions- und Mutationsstatus (FISH hinsichtlich del17p und TP53-Mutationsanalyse ≤ 12 Wochen vor Therapiebeginn</p> <p>Nenner: Alle Patienten mit Diagnose einer CLL und erster system. Therapie</p>	<p>3.1.1 Indikationsstellung</p> <p>Bei klinischer Progression oder Rezidiv mit gestellter Therapieindikation sowie vor jedem Therapiebeginn oder einer Therapieänderung soll zeitnah eine umfassende Diagnostik durchgeführt werden.</p> <p>4b Untersuchungsverfahren</p> <p>Folgende Untersuchungsverfahren sollen 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"> • Anamnese • körperliche Untersuchung mit vollständiger Erhebung des peripheren Lymphknotenstatus und Leber- und Milzgrößenabschätzung • Bestimmung der Komorbidität und des gesundheitlichen Allgemeinzustandes • maschinelles Blutbild • mikroskopisches Differentialblutbild • klinische Chemie • Virusserologie (CMV, HBV, HCV, HIV, VZV) • Bestimmung des TP53-Deletions- und Mutationsstatus (FISH hinsichtlich del(17)(p13) und TP53-Mutationsanalyse) • Bestimmung des aktuellen klinischen Stadiums 	<p>Starker Konsens, EK</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig Bestimmung des TP53-Deletions- und Mutationsstatus (FISH hinsichtlich del17p und TP53-Mutationsanalyse ≤ 12 Wochen vor Beginn der ersten systemischen Therapie</p>

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

QI 3: Keine alleinige Chemotherapie als Erstlinientherapie bei CLL

<p>Zähler: Anzahl Patienten mit alleiniger Chemotherapie</p> <p>Nenner: Alle Patienten mit CLL und Erstlinientherapie</p>	<p>4.6 Stellenwert der Monochemotherapie</p> <p>Eine Chemoimmuntherapie (unter der Berücksichtigung der Kontraindikationen für Antikörper-Therapien) soll einer alleinigen Chemotherapie vorgezogen werden.</p> <p>Starker Konsens</p>	<p>EG A, Evidenzlevel 4</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst selten alleinige Chemotherapie als Erstlinientherapie bei CLL</p>
---	--	---

QI 4: Einschluss in klinische Studien

<p>Zähler: Anzahl Patienten, die in klinische Studien eingeschlossen sind</p> <p>Nenner: Alle Patienten mit CLL und Therapie</p>	<p>5.1 Empfehlung zur Studienteilnahme</p> <p>Allen Patienten soll, sofern verfügbar, die Behandlung im Rahmen klinischer Studien angeboten werden.</p> <p>Insbesondere bei Verfügbarkeit neuer Substanzen ist für Patienten mit mehreren Vortherapien oder ungünstigem Risikoprofil die Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie sinnvoll.</p>	<p>Konsens, EK</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig Einschluss in klinische Studien</p>
--	---	---

14. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	12
Tabelle 2: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009)	20
Tabelle 3: Evidenzgraduierung nach GRADE (http://www.gradeworkinggroup.org)	22
Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung	22
Tabelle 5: Konsensusstärke	23
Tabelle 6 Allgemeinzustandsabschätzung der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)	27
Tabelle 7 Immunphänotypischer Score der CLL nach Matutes bzw. Moreau	28
Tabelle 8 Klinische Stadieneinteilung der CLL nach Binet (1981)	33
Tabelle 9 Klinische Stadieneinteilung der CLL nach Rai (1975)	34
Tabelle 10 Internationaler CLL-Prognoseindex (Variablen)	35
Tabelle 11 Internationaler CLL-Prognoseindex Risikogruppen)	35
Tabelle 12 Schwellenwerte für den klinischen Einsatz validierter Screeninginstrumente.	51
Tabelle 13 Untersuchungsmethoden und -indikationen zur Initial- und Verlaufsdiagnostik einer CLL..	54
Tabelle 14: EMA Zulassungstatus ausgewählter Medikamente	92
Tabelle 15: Qualitätsindikatoren.....	141

15. Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission, L. AWMF-Regelwerk "Leitlinien". 1. Auflage 2012 [cited 09.12.2013; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk.html>.
2. Hallek, M., et al., *Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines*. Blood, 2008. **111**(12): p. 5446-56.
3. Oken, M.M., et al., *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group*. Am J Clin Oncol, 1982. **5**(6): p. 649-55.
4. Swerdlow, S.H., et al., *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th edition*. International Agency for Research on Cancer (IARC) Lyon 2008.
5. Costa, E.S., et al., *Automated pattern-guided principal component analysis vs expert-based immunophenotypic classification of B-cell chronic lymphoproliferative disorders: a step forward in the standardization of clinical immunophenotyping*. Leukemia, 2010. **24**(11): p. 1927-33.
6. van Dongen, J.J., et al., *EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes*. Leukemia, 2012. **26**(9): p. 1908-75.
7. Matutes, E., et al., *The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL*. Leukemia, 1994. **8**(10): p. 1640-5.
8. Moreau, E.J., et al., *Improvement of the chronic lymphocytic leukemia scoring system with the monoclonal antibody SN8 (CD79b)*. Am J Clin Pathol, 1997. **108**(4): p. 378-82.
9. Shanafelt, T.D., et al., *Monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL): biology, natural history and clinical management*. Leukemia, 2010. **24**(3): p. 512-20.
10. Crespo, M., et al., *ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia*. N Engl J Med, 2003. **348**(18): p. 1764-75.
11. Damle, R.N., et al., *Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia*. Blood, 1999. **94**(6): p. 1840-7.
12. (NCCN), N.C.C.N., *Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's Lymphomas (Version 3.2014)* http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf.
13. Parikh, S.A. and T.D. Shanafelt, *Prognostic factors and risk stratification in chronic lymphocytic leukemia*. Semin Oncol, 2016. **43**(2): p. 233-40.
14. Haferlach, C. and U. Bacher, *Cytogenetic methods in chronic lymphocytic leukemia*. Methods Mol Biol, 2011. **730**: p. 119-30.
15. Sanger, F. and A.R. Coulson, *A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase*. J Mol Biol, 1975. **94**(3): p. 441-8.
16. Hamblin, T.J., et al., *Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia*. Blood, 1999. **94**(6): p. 1848-54.
17. Gruber, M. and C.J. Wu, *Evolving understanding of the CLL genome*. Semin Hematol, 2014. **51**(3): p. 177-87.
18. van Dongen, J.J., et al., *Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936*. Leukemia, 2003. **17**(12): p. 2257-317.
19. Goldin, L.R., et al., *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): p. 647-53.
20. Speedy, H.E., et al., *A genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for chronic lymphocytic leukemia*. Nat Genet, 2014. **46**(1): p. 56-60.
21. Di Bernardo, M.C., et al., *A genome-wide association study identifies six susceptibility loci for chronic lymphocytic leukemia*. Nat Genet, 2008. **40**(10): p. 1204-10.
22. Crowther-Swanepoel, D., et al., *Common variants at 2q37.3, 8q24.21, 15q21.3 and 16q24.1 influence chronic lymphocytic leukemia risk*. Nat Genet, 2010. **42**(2): p. 132-6.
23. Slager, S.L., et al., *Common variation at 6p21.31 (BAK1) influences the risk of chronic lymphocytic leukemia*. Blood, 2012. **120**(4): p. 843-6.
24. Berndt, S.I., et al., *Meta-analysis of genome-wide association studies discovers multiple loci for chronic lymphocytic leukemia*. Nat Commun, 2016. **7**: p. 10933.
25. Falchi, L., et al., *Correlation between FDG/PET, histology, characteristics, and survival in 332 patients with chronic lymphoid leukemia*. Blood, 2014. **123**(18): p. 2783-90.

26. Papajik, T., et al., *2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography examination in patients with chronic lymphocytic leukemia may reveal Richter transformation*. *Leuk Lymphoma*, 2014. **55**(2): p. 314-9.
27. Binet, J.L., et al., *A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis*. *Cancer*, 1981. **48**(1): p. 198-206.
28. Rai, K.R., Sawitsky, A., Cronkite, E.P., Chanana, A.D., Levy, R.N., Pasternack, B.S., *Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia*. *Blood*. 1975;**46**(2):219-234. *Blood*, 2016. **128**(17): p. 2109.
29. Rai, K.R., *A critical analysis of staging in CLL*. In Gale RP, Rai KR (Eds): *Chronic Lymphocytic Leukemia: Recent Progress and Future Directions*. New York: Alan R. Liss 1987.
30. Byrd, J.C., et al., *Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia*. *N Engl J Med*, 2016. **374**(4): p. 323-32.
31. Montserrat, E., et al., *Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukaemia: analysis of its prognostic significance*. *Br J Haematol*, 1986. **62**(3): p. 567-75.
32. AWMF (Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich medizinischer Fachgesellschaften). Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF) *Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion, AWMF-Registernummer: 021/011 (Stand: Januar 2011)*. 2011.
33. Baliakas, P., et al., *Chromosomal translocations and karyotype complexity in chronic lymphocytic leukemia: a systematic reappraisal of classic cytogenetic data*. *Am J Hematol*, 2014. **89**(3): p. 249-55.
34. Mayr, C., et al., *Chromosomal translocations are associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia*. *Blood*, 2006. **107**(2): p. 742-51.
35. Herling, C.D., et al., *Complex karyotypes and KRAS and POT1 mutations impact outcome in CLL after chlorambucil-based chemotherapy or chemoimmunotherapy*. *Blood*, 2016. **128**(3): p. 395-404.
36. Landau, D.A., et al., *Evolution and impact of subclonal mutations in chronic lymphocytic leukemia*. *Cell*, 2013. **152**(4): p. 714-26.
37. Fabbri, G., et al., *Genetic lesions associated with chronic lymphocytic leukemia transformation to Richter syndrome*. *J Exp Med*, 2013. **210**(11): p. 2273-88.
38. Zenz, T., et al., *TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia*. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(29): p. 4473-9.
39. Stilgenbauer, S., et al., *Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial*. *Blood*, 2014. **123**(21): p. 3247-54.
40. Pospisilova, S., et al., *ERIC recommendations on TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia*. *Leukemia*, 2012. **26**(7): p. 1458-61.
41. Ghia, P., et al., *ERIC recommendations on IGHV gene mutational status analysis in chronic lymphocytic leukemia*. *Leukemia*, 2007. **21**(1): p. 1-3.
42. Pflug, N., et al., *Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia*. *Blood*, 2014. **124**(1): p. 49-62.
43. Cockcroft, D.W. and M.H. Gault, *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine*. *Nephron*, 1976. **16**(1): p. 31-41.
44. Linn, B.S., M.W. Linn, and L. Gurel, *Cumulative illness rating scale*. *J Am Geriatr Soc*, 1968. **16**(5): p. 622-6.
45. Eichhorst, B., V. Goede, and M. Hallek, *Treatment of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia*. *Leuk Lymphoma*, 2009. **50**(2): p. 171-8.
46. Goede, V. and M. Hallek, *Optimal pharmacotherapeutic management of chronic lymphocytic leukaemia: considerations in the elderly*. *Drugs Aging*, 2011. **28**(3): p. 163-76.
47. Bottcher, S., 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**(9): p. 980-8.
48. Strati, P., et al., *Eradication of bone marrow minimal residual disease may prompt early treatment discontinuation in CLL*. *Blood*, 2014. **123**(24): p. 3727-32.
49. Kovacs, G., 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.
50. Rawstron, A.C., et al., *Improving efficiency and sensitivity: European Research Initiative in CLL (ERIC) update on the international harmonised approach for flow cytometric residual disease monitoring in CLL*. *Leukemia*, 2013. **27**(1): p. 142-9.

51. van der Velden, V.H., et al., *Analysis of minimal residual disease by Ig/TCR gene rearrangements: guidelines for interpretation of real-time quantitative PCR data*. *Leukemia*, 2007. **21**(4): p. 604-11.
52. Bottcher, S., et al., *Standardized MRD flow and ASO IGH RQ-PCR for MRD quantification in CLL patients after rituximab-containing immunochemotherapy: a comparative analysis*. *Leukemia*, 2009. **23**(11): p. 2007-17.
53. Institute of Medicine (US) Committee on Psychosocial Services to Cancer Patients/Families in a Community Setting, A.N., Page AEK, editors, *Cancer Care for the Whole Patient: Meeting Psychosocial Health Needs*. National Academies Press (US), Washington (DC), 2008.
54. AWMF (Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich medizinischer Fachgesellschaften). Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF) *S3-Leitlinie, Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten*, AWMF-Registernummer: 032/051OL (Stand: Januar 2014). 2014.
55. Kusch, M., Labouvie, H., Hein-Nau, B., Schwarzkamp, U., Wolf, J., Hallek, M., *Integrierte Psychoonkologie am Centrum für Integrierte Onkologie Köln Bonn*. *Dtsch Med Wochenschr*, 2014 Nov. **139**(46): p. 2357-60.
56. Kusch, M., Labouvie, H., Hein-Nau, B., *Klinische Psychoonkologie*. Springer, Heidelberg, 2013.
57. Pirl, W.F., et al., *Recommendations for the implementation of distress screening programs in cancer centers: report from the American Psychosocial Oncology Society (APOS), Association of Oncology Social Work (AOSW), and Oncology Nursing Society (ONS) joint task force*. *Cancer*, 2014. **120**(19): p. 2946-54.
58. Andersen, B.L., et al., *Screening, assessment, and care of anxiety and depressive symptoms in adults with cancer: an American Society of Clinical Oncology guideline adaptation*. *J Clin Oncol*, 2014. **32**(15): p. 1605-19.
59. Donovan, K.A., et al., *Validation of the distress thermometer worldwide: state of the science*. *Psychooncology*, 2014. **23**(3): p. 241-50.
60. Herrmann, C., Buss, U., Snaith, R.P., *HADS-D: Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version. Testdokumentation und Handanweisung*. Huber, Bern, 1993.
61. Mitchell, A.J., *Screening procedures for psychosocial distress*. In: Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB, Lederberg MS, Loscalzo MJ, McCorkle R (Eds.) *Psycho-Oncology* (2nd ed.), Oxford University Press, New York 2010.
62. Carroll-Johnson, R.M., Gorman, L.M., Bush, N.J., *Psychosocial nursing care along the cancer continuum* (2nd ed.) Oncology Nursing Society, Pittsburgh, PA
63. Preyde, M. and E. Synnott, *Psychosocial intervention for adults with cancer: a meta-analysis*. *J Evid Based Soc Work*, 2009. **6**(4): p. 321-47.
64. Proserpio, T., C. Piccinelli, and C.A. Clerici, *Pastoral care in hospitals: a literature review*. *Tumori*, 2011. **97**(5): p. 666-71.
65. Zhang, J.M., et al., *Music interventions for psychological and physical outcomes in cancer: a systematic review and meta-analysis*. *Support Care Cancer*, 2012. **20**(12): p. 3043-53.
66. Wood, M.J., A. Molassiotis, and S. Payne, *What research evidence is there for the use of art therapy in the management of symptoms in adults with cancer? A systematic review*. *Psychooncology*, 2011. **20**(2): p. 135-45.
67. Buffart, L.M., et al., *Evidence-based physical activity guidelines for cancer survivors: current guidelines, knowledge gaps and future research directions*. *Cancer Treat Rev*, 2014. **40**(2): p. 327-40.
68. Breitbart, W.S., *Psychiatric disorders*. In: Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB, Lederberg MS, Loscalzo MJ, McCorkle R (Eds.). *Psycho-Oncology* (2nd ed.), Oxford University Press, New York, 2010.
69. Brintzenhofe-Szoc, K.M., et al., *Mixed anxiety/depression symptoms in a large cancer cohort: prevalence by cancer type*. *Psychosomatics*, 2009. **50**(4): p. 383-91.
70. Mitchell, A.J., et al., *Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies*. *Lancet Oncol*, 2011. **12**(2): p. 160-74.
71. Wise, T.N.B., M., Costantini, A., *Psycho-Oncology*. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2013.
72. Holland, J.C., Weis, T.R., *History of Psycho-Oncology*. *Psycho-Oncology* (2nd ed.). New York: Oxford University Press, In: Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB, Lederberg MS, Loscalzo MJ, McCorkle R (Eds.), 2010.
73. Lew, T.E., et al., *Dose-reduced fludarabine, cyclophosphamide and rituximab is well tolerated in older patients with chronic lymphocytic leukemia and has preserved therapeutic efficacy*. *Leuk Lymphoma*, 2016. **57**(5): p. 1044-53.

74. Kovacs G, B.J., Kluth S, Cramer P, Fink A-M, Fischer K, et al. , *Prognostic Impact and Risk Factors of Reducing Prescribed Doses of Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab (FCR) during Frontline Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)*. Blood, 2015. **126**:4156.
75. Gruber, M., et al., *Prolonged progression-free survival in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving granulocyte colony-stimulating factor during treatment with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab*. Ann Hematol, 2011. **90**(10): p. 1131-6.
76. Hallek, M., et al., *Addition of Rituximab to Fludarabine and Cyclophosphamide in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: a Randomised, Open-label, Phase III Trial*. Lancet, 2010. **376**: p. 1164-1174.
77. Fischer, K., et al., *Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial*. Blood, 2016. **127**(2): p. 208-15.
78. Goede, V., et al., *Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions*. N Engl J Med, 2014. **370**(12): p. 1101-10.
79. Goede, V., et al., *Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study*. Leukemia, 2015. **29**: p. 1602-4.
80. Hillmen, P., et al., *Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial*. Lancet, 2015. **385**(9980): p. 1873-83.
81. Montserrat, E., et al., *Treatment of chronic lymphocytic leukemia in advanced stages. A randomized trial comparing chlorambucil plus prednisone versus cyclophosphamide, vincristine, and prednisone*. Cancer, 1985. **56**(10): p. 2369-75.
82. Hansen, M.M., et al., *CHOP versus prednisolone + chlorambucil in chronic lymphocytic leukemia (CLL): preliminary results of a randomized multicenter study*. Nouv Rev Fr Hematol, 1988. **30**(5-6): p. 433-6.
83. Jaksic, B., et al., *High dose chlorambucil versus Binet's modified cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone regimen in the treatment of patients with advanced B-cell chronic lymphocytic leukemia. Results of an international multicenter randomized trial. International Society for Chemo-Immunotherapy, Vienna*. Cancer, 1997. **79**(11): p. 2107-14.
84. FrenchCooperativeGrouponCLL, et al., *Multicentre prospective randomised trial of fludarabine versus cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (CAP) for treatment of advanced-stage chronic lymphocytic leukaemia. The French Cooperative Group on CLL*. Lancet, 1996. **347**(9013): p. 1432-8.
85. Eichhorst, B.F., et al., *Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia*. Blood, 2006. **107**(3): p. 885-91.
86. Flinn, I.W., et al., *Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997*. J Clin Oncol, 2007. **25**(7): p. 793-8.
87. Catovsky, D., et al., *Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial*. Lancet, 2007. **370**(9583): p. 230-9.
88. Robak, T., et al., *Cladribine alone and in combination with cyclophosphamide or cyclophosphamide plus mitoxantrone in the treatment of progressive chronic lymphocytic leukemia: report of a prospective, multicenter, randomized trial of the Polish Adult Leukemia Group (PALG CLL2)*. Blood, 2006. **108**(2): p. 473-9.
89. Geisler, C.H., et al., *Frontline low-dose alemtuzumab with fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival in high-risk CLL*. Blood, 2014. **123**(21): p. 3255-62.
90. Bauer, K., et al., *Rituximab, ofatumumab and other monoclonal anti-CD20 antibodies for chronic lymphocytic leukaemia*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **11**: p. CD008079.
91. Skoetz, N., et al., *Alemtuzumab for patients with chronic lymphocytic leukaemia*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **2**(2): p. CD008078.
92. Pettitt, A.R., et al., *Alemtuzumab in combination with methylprednisolone is a highly effective induction regimen for patients with chronic lymphocytic leukemia and deletion of TP53: final results of the national cancer research institute CLL206 trial*. J Clin Oncol, 2012. **30**(14): p. 1647-55.
93. Lepretre, S., et al., *Excess mortality after treatment with fludarabine and cyclophosphamide in combination with alemtuzumab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia in a randomized phase 3 trial*. Blood, 2012. **119**(22): p. 5104-10.
94. Burger, J.A., et al., *Safety and activity of ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, phase 2 study*. Lancet Oncol, 2014. **15**(10): p. 1090-9.

95. Byrd, J.C., et al., *Three-year follow-up of treatment-naive and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib*. Blood, 2015. **125**: p. 2497-506.
96. O'Brien, S., et al., *Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study*. Lancet Oncol, 2016. **17**(10): p. 1409-1418.
97. Burger, J.A., et al., *Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia*. N Engl J Med, 2015. **373**(25): p. 2425-37.
98. Döhner, H., et al., *Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia*. N Engl J Med, 2000. **343**(26): p. 1910-6.
99. Landau, D.A., et al., *Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse*. Nature, 2015. **526**(7574): p. 525-30.
100. Zenz, T., et al., *Monoallelic TP53 inactivation is associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia: results from a detailed genetic characterization with long-term follow-up*. Blood, 2008. **112**(8): p. 3322-9.
101. Stilgenbauer, S., et al., *Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial*. Blood, 2014. **123**(21): p. 3247-54.
102. Stilgenbauer, S., et al., *Subcutaneous alemtuzumab in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: clinical results and prognostic marker analyses from the CLL2H study of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group*. J Clin Oncol, 2009. **27**(24): p. 3994-4001.
103. GBA, *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ibrutinib 21.07.2016 07/2016*.
104. GBA, *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet) 15.12.2016 12/2016*.
105. Ritgen, M., et al., *Graft-versus-leukemia activity may overcome therapeutic resistance of chronic lymphocytic leukemia with unmutated immunoglobulin variable heavy-chain gene status: implications of minimal residual disease measurement with quantitative PCR*. Blood, 2004. **104**(8): p. 2600-2.
106. Dreger, P., et al., *Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus*. Leukemia, 2007. **21**(1): p. 12-7.
107. Schetelig, J., et al., *Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: a retrospective European Group for Blood and Marrow Transplantation analysis*. J Clin Oncol, 2008. **26**(31): p. 5094-100.
108. Dreger, P., et al., *Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the GCLLSG CLL3X trial*. Blood, 2010. **116**: p. 2438-2447.
109. Eichhorst, B., et al., *First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial*. Lancet Oncol, 2016.
110. Michallet, A.-S., et al., *Rituximab in combination with bendamustine or chlorambucil for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: Primary results from the randomised phase IIIb MABLE study*. Leukemia and Lymphoma, 2015. **Volume 56**(Supplement 1): p. Abstract 88.
111. Fischer, K., 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): p. 3209-16.
112. Flinn, I.W., et al., *A phase 2, multicenter study investigating ofatumumab and bendamustine combination in patients with untreated or relapsed CLL*. Am J Hematol, 2016.
113. Stilgenbauer S, I.O., Woszczyk D, Renner C, Mikuskova E, Böttcher S, et al., *Safety and Efficacy of Obinutuzumab Plus Bendamustine in Previously Untreated Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: Subgroup Analysis of the Green Study*. . Blood 2015. **126**: p. 493.
114. Shvidel, L., et al., *Conventional dose fludarabine-based regimens are effective but have excessive toxicity in elderly patients with refractory chronic lymphocytic leukemia*. Leuk Lymphoma, 2003. **44**(11): p. 1947-50.
115. Wierda, W.G., et al., *Prognostic nomogram and index for overall survival in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia*. Blood, 2007. **109**(11): p. 4679-85.

116. Haferlach, C., et al., *Toward a comprehensive prognostic scoring system in chronic lymphocytic leukemia based on a combination of genetic parameters*. *Genes Chromosomes Cancer*, 2010. **49**(9): p. 851-9.
117. International, C.L.L.I.P.I.w.g., *An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data*. *Lancet Oncol*, 2016. **17**(6): p. 779-90.
118. Kleeberg, U.R., et al., *Bendamustin-Rituximab Combination Is a Safe and Effective, Ambulatory Treatment for Elderly Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: Retrospective Real-world Analysis by Age from a German Registry and Review of the Literature*. *Anticancer Res*, 2016. **36**(6): p. 2827-38.
119. Schweighofer, C., et al., *Early Versus Deferred Treatment With Combined Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab (FCR) Improves Event-Free Survival In Patients With High-Risk Binet Stage A Chronic Lymphocytic Leukemia – First Results Of a Randomized German-French Cooperative Phase III Trial*. *Blood*, 2013. **122**: p. Abstract 524.
120. Bergmann M, B.R., Eichhorst B, Bühler A, Fischer N, Eckart M, Vehling-Kaiser U, Jäger U, Hopfinger G, Wendtner CM, Fischer K, Emmerich B, Döhner H, Hallek M and Stilgenbauer S, *Overall Survival In Early Stage Chronic Lymphocytic Leukemia Patients With Treatment Indication Due To Disease Progression: Follow-Up Data Of The CLL1 Trial Of The German CLL Study Group (GCLLSG)* *Blood*, 2013. **122**: p. Abstract 4127.
121. Kovacs, G., et al., *Value of Minimal Residual Disease (MRD) Negative Status at Response Evaluation in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Combined Analysis of Two Phase III Studies of the German CLL Study Group (GCLLSG)*. *Blood*, 2014. **124**: p. Abstract 23.
122. Dighiero, G., et al., *Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia*. *N Engl J Med*, 1998. **338**(21): p. 1506-14.
123. Montserrat, E., et al., *Chronic lymphocytic leukemia treatment: An interim report of PETHEMA trials*. *Leuk Lymphoma*, 1991. **5**: p. 89-92.
124. Shustik, C., et al., *Treatment of early chronic lymphocytic leukemia: intermittent chlorambucil versus observation*. *Hematol Oncol*, 1988. **6**(1): p. 7-12.
125. Del Poeta, G., et al., *Consolidation and maintenance immunotherapy with rituximab improve clinical outcome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia*. *Cancer*, 2007.
126. Abrisqueta, P., et al., *Rituximab maintenance after first-line therapy with rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) for chronic lymphocytic leukemia*. *Blood*, 2013. **122**(24): p. 3951-9.
127. Foon, K.A., et al., *Chemoimmunotherapy with low-dose fludarabine and cyclophosphamide and high dose rituximab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(4): p. 498-503.
128. Foa, R., et al., *Chlorambucil plus rituximab with or without maintenance rituximab as first-line treatment for elderly chronic lymphocytic leukemia patients*. *Am J Hematol*, 2014. **89**(5): p. 480-6.
129. Greil R., O.P., Smolej L., Kozak T., Steurer M., Andel J., Thaler J., Mikuskova E., Gercheva, Nösslinger T., Ladicka M., Girschikofsky M., Hrubíško M., Jäger U., Fridrik M., Pecherstorfer M., Kralikova E., Burcoveanu C., Goranov S., Jurkovicova J., Petzer A., Mihaylov G., Raynov J., Oexle H., Zabernigg A., Flochova E., Palasthy S., Melchardt T., Mayer J. and Egle A., *Rituximab Maintenance after Chemoimmunotherapy Induction in 1st or 2nd Line Improves Progression-Free Survival : Planned Interim Analysis of the International Randomized AGMT-CLL8/A Maintenance Trial*. *Blood*, 2014. **124**(21): p. Abstract 20.
130. Foon, K.A., et al., *Long-term results of chemoimmunotherapy with low-dose fludarabine, cyclophosphamide and high-dose rituximab as initial treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia*. *Blood*, 2012. **119**(13): p. 3184-5.
131. Steurer, M., et al., *Single-agent purine analogues for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: a systematic review and meta-analysis*. *Cancer Treat Rev*, 2006. **32**(5): p. 377-89.
132. van Oers, M.H., et al., *Ofatimumab maintenance versus observation in relapsed chronic lymphocytic leukaemia (PROLONG): an open-label, multicentre, randomised phase 3 study*. *Lancet Oncol*, 2015. **16**(13): p. 1370-9.
133. Wendtner, C.M., et al., *Consolidation with alemtuzumab in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) in first remission--experience on safety and efficacy within a randomized multicenter phase III trial of the German CLL Study Group (GCLLSG)*. *Leukemia*, 2004. **18**(6): p. 1093-101.
134. Schweighofer, C.D., et al., *Consolidation with alemtuzumab improves progression-free survival in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in first remission: long-term follow-up of*

- a randomized phase III trial of the German CLL Study Group (GCLLSG).* Br J Haematol, 2009. **144**(1): p. 95-8.
135. Shanafelt, T.D., et al., *Long-term repair of T-cell synapse activity in a phase II trial of chemoimmunotherapy followed by lenalidomide consolidation in previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL).* Blood, 2013. **121**(20): p. 4137-41.
 136. Fink, A.M., et al., *Prediction of poor outcome in CLL patients following first-line treatment with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab.* Leukemia, 2013. **27**(9): p. 1949-52.
 137. Woyach, J.A., et al., *Prolonged lymphocytosis during ibrutinib therapy is associated with distinct molecular characteristics and does not indicate a suboptimal response to therapy.* Blood, 2014. **123**(12): p. 1810-7.
 138. Von Tresckow, J., *CLL2-BIG - a Novel Treatment Regimen of Bendamustine Followed By GA101 and Ibrutinib Followed By Ibrutinib and GA101 Maintenance in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results of a Phase II-Trial.* Abstract ASH 2016.
 139. Fink, A.M., *Lenalidomide Maintenance after Front Line Therapy Substantially Prolongs Progression Free Survival in High Risk CLL: Interim Results of a Phase 3 Study (CLL M1 study of the German CLL Study Group).* Abstract ASH 2016.
 140. Gottlieb, D., *Interim Analysis of Lenalidomide Consolidation on Minimal Residual Disease in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia Following Initial FCR Chemotherapy - CLL6 Residuum Study of the Australian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) and the French Innovative Leukemia Organization (FILO).* Abstract ASH 2016.
 141. Chanan-Khan, A., et al., *Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study.* The Lancet Oncology. **17**(2): p. 200-211.
 142. Zelenetz AD, R.T., Coiffier B, et al, *Idelalisib plus bendamustine and rituximab (BR) is superior to BR alone in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: Results of a phase 3 randomized double-blind placebo-controlled study.* ASH Annual Meeting. Abstract LBA-5, 2015.
 143. Zelenetz, A., *Updated Analysis of Overall Survival in Randomized Phase III Study of Idelalisib in Combination with Bendamustine and Rituximab in Patients with Relapsed/Refractory CLL.* Abstract ASH 2016.
 144. Brown, J.R., et al., *The Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib with chemoimmunotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia.* Blood, 2015. **125**(19): p. 2915-22.
 145. Jaglowski, S.M., et al., *Safety and activity of BTK inhibitor ibrutinib combined with ofatumumab in chronic lymphocytic leukemia: a phase 1b/2 study.* Blood, 2015. **126**(7): p. 842-50.
 146. Jones, J.A., et al., *Updated results of a phase III randomized, controlled study of idelalisib in combination with ofatumumab for previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL).* ASCO Meeting Abstracts, 2016. **34**(15_suppl): p. 7515.
 147. Jones, J.A., et al. *Results of a phase III randomized, controlled study evaluating the efficacy and safety of idelalisib (IDELA) in combination with ofatumumab (OFA) for previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL).* Journal of Clinical Oncology, 2015.
 148. Jones, J.A., *Venetoclax (VEN) Monotherapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Who Relapsed after or Were Refractory to Ibrutinib or Idelalisib.* Abstract ASH 2016.
 149. Robak, T., et al. *Results of a phase 3 randomized controlled study evaluating the efficacy and safety of idelalisib (IDELA) in combination with ofatumumab (OFA) for previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL).* Haematologica, 2015. 229.
 150. Awan, F.T., et al., *Acalabrutinib Monotherapy in Patients with Ibrutinib Intolerance: Results from the Phase 1/2 ACE-CL-001 Clinical Study.* Blood, 2016. **128**(22).
 151. Walter, H.S., et al., *A phase 1 clinical trial of the selective BTK inhibitor ONO/GS-4059 in relapsed and refractory mature B-cell malignancies.* Blood, 2016. **127**(4): p. 411-9.
 152. Davids, M., *TGR-1202 in Combination with Ibrutinib in Patients with Relapsed or Refractory CLL or MCL: Preliminary Results of a Multicenter Phase I/Ib Study.* Abstract ASH 2016.
 153. Farooqui, M.Z., et al., *Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial.* Lancet Oncol, 2015. **16**(2): p. 169-76.
 154. Ding, W., *PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Relapsed CLL Including Richter's Transformation: An Updated Report from a Phase 2 Trial (MC1485).* Abstract ASH 2016.
 155. Jain, N., *Nivolumab Combined with Ibrutinib for CLL and Richter Transformation: A Phase II Trial.* Abstract ASH 2016.
 156. Maurer, C., et al., *Bendamustine and rituximab in combination with lenalidomide in patients with chronic lymphocytic leukemia.* Eur J Haematol, 2016. **97**(3): p. 253-60.

157. Buhler, A., et al., *Lenalidomide treatment and prognostic markers in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: data from the prospective, multicenter phase-II CLL-009 trial*. Blood Cancer J, 2016. 6: p. e404.
158. Chang, J.E., et al., *Bendamustine + rituximab chemoimmunotherapy and maintenance lenalidomide in relapsed, refractory chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: A Wisconsin Oncology Network Study*. Br J Haematol, 2016. 173(2): p. 283-91.
159. Foa, R., *Results of the Phase 3 Study of Lenalidomide Versus Placebo As Maintenance Therapy Following Second-Line Treatment for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (the CONTINUUM Trial)*. Abstract ASH 2016.
160. Blum, K.A., 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(35): p. 5624-9.
161. Pospisilova, S., et al., *ERIC recommendations on TP53 mutation analysis in Chronic Lymphocytic Leukemia*. Leukemia, 2012. 26(7): p. 1458-61.
162. Byrd, J.C., et al., *Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia*. N Engl J Med, 2014. 371: p. 213-223.
163. Furman, R.R., et al., *Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia*. N Engl J Med, 2014. 370(11): p. 997-1007.
164. Stilgenbauer, S., et al., *Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study*. Lancet Oncol, 2016.
165. Roberts, A.W., et al., *Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia*. N Engl J Med, 2015.
166. Niederle, N., et al., *Bendamustine compared to fludarabine as second-line treatment in chronic lymphocytic leukemia*. Ann Hematol, 2013. 92(5): p. 653-60.
167. Robak, T., et al., *Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia*. J Clin Oncol, 2010. 28(10): p. 1756-65.
168. Leblond, V., et al., *Rituximab in Combination with Bendamustine or Chlorambucil for Treating Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: Interim Results of a Phase IIIb Study (MaBLLe)*. ASH Annual Meeting Abstracts, 2012. 120(21): p. 2744-.
169. Fornecker, L.M., et al., *Salvage outcomes in patients with first relapse after fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for chronic lymphocytic leukemia: the French intergroup experience*. Am J Hematol, 2015. 90(6): p. 511-4.
170. Fischer, K., et al., *Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group*. J Clin Oncol, 2011. 29(26): p. 3559-66.
171. Badoux, X.C., et al., *Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL*. Blood, 2011. 117(11): p. 3016-24.
172. Wierda, W., et al., *A retrospective comparison of three sequential groups of patients with Recurrent/Refractory chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine-based regimens*. Cancer, 2006. 106(2): p. 337-45.
173. Hillmen, P., et al., *A randomized phase II trial of fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone (FCM) with or without rituximab in previously treated chronic lymphocytic leukaemia*. Br J Haematol, 2011. 152(5): p. 570-8.
174. Tonino, S.H., et al., *R-DHAP is effective in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia*. Leukemia, 2010. 24(3): p. 652-4.
175. Langerbeins, P., et al., *Poor efficacy and tolerability of R-CHOP in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and Richter transformation*. Am J Hematol, 2014. 89(12): p. E239-43.
176. Brown, J.R., et al., *Updated Efficacy Including Genetic and Clinical Subgroup Analysis and Overall Safety in the Phase 3 RESONATETM Trial of Ibrutinib Versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma*. Blood, 2014. 124(21): p. 3331-3331.
177. Chanan-Khan, A., et al., *Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study*. Lancet Oncol, 2016. 17(2): p. 200-11.
178. GBA, *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib*. 2016.
179. DGHO, *Stellungnahme zur erneuten Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet, nach Überschreiten der Umsatzgrenze 25.10.2016)*. 12/2016.

180. Sharman, J.P., et al., *Second Interim Analysis of a Phase 3 Study of Idelalisib (ZYDELIG[®]) Plus Rituximab (R) for Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Efficacy Analysis in Patient Subpopulations with Del(17p) and Other Adverse Prognostic Factors*. Blood, 2014. 124(21): p. 330-330.
181. GBA, *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idelalisib* 2016.
182. Wierda, W.G., et al., *Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia*. J Clin Oncol, 2010. 28(10): p. 1749-55.
183. Cartron, G., et al., *Obinutuzumab (GA101) in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: final data from the phase 1/2 GAUGUIN study*. Blood, 2014. 124(14): p. 2196-202.
184. Chanan-Khan, A., et al., *Clinical efficacy of lenalidomide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II study*. J Clin Oncol, 2006. 24(34): p. 5343-9.
185. Ferrajoli, A., et al., *Lenalidomide induces complete and partial remissions in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia*. Blood, 2008. 111(11): p. 5291-7.
186. Sher, T., et al., *Efficacy of lenalidomide in patients with chronic lymphocytic leukemia with high-risk cytogenetics*. Leuk Lymphoma, 2010. 51(1): p. 85-8.
187. Badoux, X.C., et al., *Phase II study of lenalidomide and rituximab as salvage therapy for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia*. J Clin Oncol, 2013. 31(5): p. 584-91.
188. Brown, J.R., et al., *A phase I study of lenalidomide in combination with fludarabine and rituximab in previously untreated CLL/SLL*. Leukemia, 2010. 24(11): p. 1972-5.
189. Flinn, I.B., JG; Waselenko, JK; Cooper, RS; Bi, J; Shih, K; et al., *Preliminary Results From a Phase I/II Study of Fludarabine, Rituximab, and Lenalidomide In Untreated Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)*. ASH Annu Meet Abstr 2010. 116: p. 2461.
190. Egle, A.S., M; Melchardt, T; Stoll, M; Greil, R, *The REVLIRIT CLL5 AGMT Study - a Phase I/II Trial Combining Fludarabine/Rituximab with Escalating Doses of Lenalidomide Followed by Rituximab/Lenalidomide in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results of a Planned Interim Analysis*. ASH Annu Meet Abstr, 2009. 114: p. 3453.
191. Osterborg, A., et al., *Phase II multicenter study of human CD52 antibody in previously treated chronic lymphocytic leukemia*. European Study Group of CAMPATH-1H Treatment in Chronic Lymphocytic Leukemia. J Clin Oncol, 1997. 15(4): p. 1567-74.
192. Rai, K.R., et al., *Alemtuzumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients who also had received fludarabine*. J Clin Oncol, 2002. 20(18): p. 3891-7.
193. Keating, M.J., et al., *Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study*. Blood, 2002. 99(10): p. 3554-61.
194. Stilgenbauer, S. and H. Dohner, *Campath-1H-induced complete remission of chronic lymphocytic leukemia despite p53 gene mutation and resistance to chemotherapy*. N Engl J Med, 2002. 347(6): p. 452-3.
195. Lozanski, G., et al., *Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions*. Blood, 2004. 103(9): p. 3278-81.
196. Elter, T., et al., *Fludarabine plus alemtuzumab versus fludarabine alone in patients with previously treated chronic lymphocytic leukaemia: a randomised phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2011. 12(13): p. 1204-13.
197. Souers, A.J., et al., *ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets*. Nat Med, 2013. 19(2): p. 202-8.
198. O'Brien, S.M., et al., *Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia*. J Clin Oncol, 2001. 19(8): p. 2165-70.
199. Byrd, J.C., et al., *Rituximab using a thrice weekly dosing schedule in B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma demonstrates clinical activity and acceptable toxicity*. J Clin Oncol, 2001. 19(8): p. 2153-64.
200. Greil, R., et al., *Rituximab Maintenance after Chemoimmunotherapy Induction in 1st and 2nd Line Improves Progression Free Survival: Planned Interim Analysis of the International Randomized AGMT-CLL8/a Maintenance Trial*. Blood, 2014. 124(21): p. 20-20.
201. van Oers, M.H.J., et al., *Ofatumumab (OFA) Maintenance Prolongs PFS in Relapsed CLL: Prolong Study Interim Analysis Results*. Blood, 2014. 124(21): p. 21-21.
202. Howlader, N., et al., *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations)*, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/, based on November 2011 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2012. 2012.

203. Knauf, W., et al., *Routine treatment of patients with chronic lymphocytic leukaemia by office-based haematologists in Germany-data from the Prospective Tumour Registry Lymphatic Neoplasms*. Hematological oncology, 2014.
204. Reyes, C., et al., *What Is the Impact of Comorbidity Burden On Treatment Patterns and Outcomes in Elderly Chronic Lymphocytic Leukemia Patients?* ASH Annual Meeting Abstracts, 2012. **120**(21): p. 758-.
205. Thurmes, P., et al., *Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia*. Leukemia & lymphoma, 2008. **49**(1): p. 49-56.
206. *National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: geriatric assessment methods for clinical decision-making*. Journal of the American Geriatrics Society, 1988. **36**(4): p. 342-7.
207. Charlson, M.E., et al., *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation*. Journal of chronic diseases, 1987. **40**(5): p. 373-83.
208. Linn, B.S., M.W. Linn, and L. Gurel, *Cumulative illness rating scale*. Journal of the American Geriatrics Society, 1968. **16**(5): p. 622-6.
209. Parmelee, P.A., et al., *Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population*. Journal of the American Geriatrics Society, 1995. **43**(2): p. 130-7.
210. Yancik, R., et al., *Comorbidity and age as predictors of risk for early mortality of male and female colon carcinoma patients: a population-based study*. Cancer, 1998. **82**(11): p. 2123-34.
211. Folstein, M.F., S.E. Folstein, and P.R. McHugh, *"Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*. Journal of psychiatric research, 1975. **12**(3): p. 189-98.
212. Kalbe, E., et al., *DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia*. International journal of geriatric psychiatry, 2004. **19**(2): p. 136-43.
213. Yesavage, J.A., et al., *Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report*. Journal of psychiatric research, 1982. **17**(1): p. 37-49.
214. Tinetti, M.E., T.F. Williams, and R. Mayewski, *Fall risk index for elderly patients based on number of chronic disabilities*. The American journal of medicine, 1986. **80**(3): p. 429-34.
215. Podsiadlo, D. and S. Richardson, *The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons*. Journal of the American Geriatrics Society, 1991. **39**(2): p. 142-8.
216. Guigoz, Y., B. Vellas, and P.J. Garry, *Assessing the nutritional status of the elderly: The Mini Nutritional Assessment as part of the geriatric evaluation*. Nutr Rev, 1996. **54**(1 Pt 2): p. S59-65.
217. Katz, S. and C.A. Akpom, *12. Index of ADL*. Med Care, 1976. **14**(5 Suppl): p. 116-8.
218. Mahoney, F.I. and D.W. Barthel, *Functional Evaluation: The Barthel Index*. Maryland state medical journal, 1965. **14**: p. 61-5.
219. Lawton, M.P. and E.M. Brody, *Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living*. Gerontologist, 1969. **9**(3): p. 179-86.
220. Reuben, D.B., et al., *A hierarchical exercise scale to measure function at the Advanced Activities of Daily Living (AADL) level*. Journal of the American Geriatrics Society, 1990. **38**(8): p. 855-61.
221. Bellera, C.A., et al., *Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool*. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO, 2012. **23**(8): p. 2166-72.
222. Saliba, D., et al., *The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community*. Journal of the American Geriatrics Society, 2001. **49**(12): p. 1691-9.
223. Meldon, S.W., et al., *A brief risk-stratification tool to predict repeat emergency department visits and hospitalizations in older patients discharged from the emergency department*. Acad Emerg Med, 2003. **10**(3): p. 224-32.
224. Steverink, N., et al., *Measuring frailty: developing and testing the GFI (Groningen Frailty Indicator)*. Gerontologist 2001; 41 (Special Issue 1): 236
Gerontologist, 2001.
225. Overcash, J.A., et al., *The abbreviated comprehensive geriatric assessment (aCGA): a retrospective analysis*. Crit Rev Oncol Hematol, 2005. **54**(2): p. 129-36.
226. Extermann, M., et al., *Validation of the Senior Adult Oncology Program (SAOP) 2 screening questionnaire*. Crit Rev Oncol Hematol 2009; 69:185 (abstr
P24a). Crit Rev Oncol Hematol, 2009.
227. Valéro, S., et al., *Who needs a comprehensive geriatric assessment? A French Onco-Geriatric Screening tool (OGS)*. J Geriatr Oncol 2011;2:130-136. J Geriatr Oncol 2011.

228. Ensrud, K.E., et al., *A comparison of frailty indexes for the prediction of falls, disability, fractures, and mortality in older men*. Journal of the American Geriatrics Society, 2009. 57(3): p. 492-8.
229. Ensrud, K.E., et al., *Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women*. Archives of internal medicine, 2008. 168(4): p. 382-9.
230. Fried, L.P., et al., *Frailty in older adults: evidence for a phenotype*. The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences, 2001. 56(3): p. M146-56.
231. Barber, J.H., J.B. Wallis, and E. McKeating, *A postal screening questionnaire in preventive geriatric care*. The Journal of the Royal College of General Practitioners, 1980. 30(210): p. 49-51.
232. McCusker, J., et al., *Screening for geriatric problems in the emergency department: reliability and validity. Identification of Seniors at Risk (ISAR) Steering Committee*. Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine, 1998. 5(9): p. 883-93.
233. Fargeas, J.B., et al., *Reproducibility of the screening tool GERHEMATOLIM in geriatric patients over 70 years with malignant haemopathy*. Crit Rev Oncol Hematol 2009; 72 (suppl 1): S24 (abstr P14). Crit Rev Oncol Hematol, 2009.
234. Goede, V., et al., *Interactions between comorbidity and treatment of chronic lymphocytic leukemia: results of German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group trials*. Haematologica, 2014. 99(6): p. 1095-100.
235. Goede, V., et al., *Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) is a valuable tool to assess and weigh comorbidity in patients with chronic lymphocytic leukemia: Results from the CLL8 trial of the German CLL Study Group*. Haematologica, 2012. 97(S1): p. 0154.
236. Baumann, T., et al., *Chronic lymphocytic leukemia in the elderly: clinico-biological features, outcomes, and proposal of a prognostic model*. Haematologica, 2014. 99(10): p. 1599-604.
237. Manda, S., et al., *Impact of Comorbidities on Treatment Outcomes in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Retrospective Analysis*. Vol. 124. 2014. 1312-1312.
238. Mulligan, S.P., et al., *Toxicity Is Not Associated with Age or Comorbidity Score in a Randomised Study of Oral Fludarabine and Cyclophosphamide and IV Rituximab (FCR) As First-Line Therapy of Fit, Elderly Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)*. Vol. 124. 2014. 4695-4695.
239. Goede, V., et al., *Evaluation of geriatric assessment in patients with chronic lymphocytic leukemia: Results of the CLL9 trial of the German CLL study group*. Leukemia & lymphoma, 2016. 57(4): p. 789-96.
240. Extermann, M., et al., *Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG)*. Critical reviews in oncology/hematology, 2005. 55(3): p. 241-52.
241. Wildiers, H., et al., *International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2014. 32(24): p. 2595-603.
242. Repetto, L., et al., *Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2002. 20(2): p. 494-502.
243. Karnofsky, D.A. and J.H. Burchenal, (1949). "The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer." In: MacLeod CM (Ed), Evaluation of Chemotherapeutic Agents. Columbia Univ Press. Page 196.
244. Oken, M.M., et al., *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group*. American journal of clinical oncology, 1982. 5(6): p. 649-55.
245. Hurria, A., et al., *Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2011. 29(25): p. 3457-65.
246. Carey, E.C., et al., *Development and validation of a functional morbidity index to predict mortality in community-dwelling elders*. Journal of general internal medicine, 2004. 19(10): p. 1027-33.
247. Lee, S.J., et al., *Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults*. JAMA : the journal of the American Medical Association, 2006. 295(7): p. 801-8.
248. Decoster, L., et al., *Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations*. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO, 2014.

249. Hamaker, M.E., M.C. Prins, and R. Stauder, *The relevance of a geriatric assessment for elderly patients with a haematological malignancy--a systematic review*. *Leukemia research*, 2014. **38**(3): p. 275-83.
250. Hamaker, M.E., et al., *The value of geriatric assessments in predicting treatment tolerance and all-cause mortality in older patients with cancer*. *The oncologist*, 2012. **17**(11): p. 1439-49.
251. Puts, M.T., et al., *Use of geriatric assessment for older adults in the oncology setting: a systematic review*. *Journal of the National Cancer Institute*, 2012. **104**(15): p. 1133-63.
252. Ramjaun, A., et al., *Improved targeting of cancer care for older patients: a systematic review of the utility of comprehensive geriatric assessment*. *Journal of geriatric oncology*, 2013. **4**(3): p. 271-81.
253. Extermann, M., et al., *Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score*. *Cancer*, 2012. **118**(13): p. 3377-86.
254. Hamaker, M.E., et al., *The effect of a geriatric evaluation on treatment decisions for older cancer patients--a systematic review*. *Acta oncologica*, 2014. **53**(3): p. 289-96.
255. Magnuson, A., et al., *Geriatric assessment with management in cancer care: Current evidence and potential mechanisms for future research*. *Journal of geriatric oncology*, 2016. **7**(4): p. 242-8.
256. Goede, V., et al., *Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions*. *The New England journal of medicine*, 2014. **370**(12): p. 1101-10.
257. Hallek, M., et al., *Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial*. *Lancet*, 2010. **376**(9747): p. 1164-74.
258. Eichhorst, B., et al., *Frontline Chemoimmunotherapy with Fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Shows Superior Efficacy in Comparison to Bendamustine (B) and Rituximab (BR) in Previously Untreated and Physically Fit Patients (pts) with Advanced Chronic ...* Vol. 124. 2014. 19-19.
259. Balducci, L., *Cancer in the elderly: tailoring treatment*. *Hosp Pract (1995)*, 2000. **35**(3): p. 73-9; discussion 79-80; quiz 135.
260. Stauder, R., et al., *Management of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) in the Elderly: A Position Paper from an International Society of Geriatric Oncology (SIOG) Task Force*. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 2016.
261. Lichtman, S.M., et al., *The pharmacokinetics and pharmacodynamics of fludarabine phosphate in patients with renal impairment: a prospective dose adjustment study*. *Cancer investigation*, 2002. **20**(7-8): p. 904-13.
262. Martell, R.E., et al., *Analysis of age, estimated creatinine clearance and pretreatment hematologic parameters as predictors of fludarabine toxicity in patients treated for chronic lymphocytic leukemia: a CALGB (9011) coordinated intergroup study*. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2002. **50**(1): p. 37-45.
263. Eichhorst, B., et al., *Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 2011. **22** Suppl 6: p. vi50-4.
264. Byrd, J.C., et al., *Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia*. *The New England journal of medicine*, 2014. **371**(3): p. 213-23.
265. Brion, A., 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): p. 542-8.
266. Sutton, L., 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): p. 6109-19.
267. de Wreede, L.C., et al., *Improved relapse-free survival after autologous stem cell transplantation does not translate into better quality of life in chronic lymphocytic leukemia: lessons from the randomized European Society for Blood and Marrow Transplantation-Intergroup study*. *Am J Hematol*, 2014. **89**(2): p. 174-80.
268. Dreger, P., 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): p. 4851-9.
269. Magni, M., 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): p. 485-91.

270. Milligan, D.W., et al., *High incidence of myelodysplasia and secondary leukaemia in the UK Medical Research Council Pilot of autografting in chronic lymphocytic leukaemia*. Br J Haematol, 2006. **133**(2): p. 173-5.
271. Sorrow, M.L., et al., *Five-year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning*. J Clin Oncol, 2008. **26**(30): p. 4912-20.
272. Dreger, P., 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): p. 1029-33.
273. Moreno, C., et al., *Allogeneic stem-cell transplantation may overcome the adverse prognosis of unmutated VH gene in patients with chronic lymphocytic leukemia*. J Clin Oncol, 2005. **23**(15): p. 3433-8.
274. Pavletic, S.Z., 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): p. 5788-94.
275. Schetelig, J., et al., *Evidence of a graft-versus-leukemia effect in chronic lymphocytic leukemia after reduced-intensity conditioning and allogeneic stem-cell transplantation: the Cooperative German Transplant Study Group*. J Clin Oncol, 2003. **21**(14): p. 2747-53.
276. Michallet, M., et al., *HLA-identical sibling bone marrow transplantation in younger patients with chronic lymphocytic leukemia*. European Group for Blood and Marrow Transplantation and the International Bone Marrow Transplant Registry. Ann Intern Med, 1996. **124**(3): p. 311-5.
277. Farina, L., et al., *Qualitative and quantitative polymerase chain reaction monitoring of minimal residual disease in relapsed chronic lymphocytic leukemia: early assessment can predict long-term outcome after reduced intensity allogeneic transplantation*. Haematologica, 2009. **94**(5): p. 654-62.
278. Toze, C.L., et al., *Myeloablative allografting for chronic lymphocytic leukemia: evidence for a potent graft-versus-leukemia effect associated with graft-versus-host disease*. Bone Marrow Transplant, 2005. **36**(9): p. 825-30.
279. Delgado, J., et al., *Results of alemtuzumab-based reduced-intensity allogeneic transplantation for chronic lymphocytic leukemia: a British Society of Blood and Marrow Transplantation Study*. Blood, 2006. **107**(4): p. 1724-30.
280. Gribben, J.G., et al., *Autologous and allogeneic stem cell transplantations for poor-risk chronic lymphocytic leukemia*. Blood, 2005. **106**(13): p. 4389-96.
281. Bottcher, S., M. Ritgen, and P. Dreger, *Allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: lessons to be learned from minimal residual disease studies*. Blood Rev, 2011. **25**(2): p. 91-6.
282. Ritgen, M., et al., *Quantitative MRD monitoring identifies distinct GVL response patterns after allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: results from the GCLLSG CLL3X trial*. Leukemia, 2008. **22**(7): p. 1377-86.
283. Moreno, C., et al., *Clinical significance of minimal residual disease, as assessed by different techniques, after stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia*. Blood, 2006. **107**(11): p. 4563-9.
284. Dreger, P., et al., *TP53, SF3B1, and NOTCH1 mutations and outcome of allotransplantation for chronic lymphocytic leukemia: six-year follow-up of the GCLLSG CLL3X trial*. Blood, 2013.
285. Bashey, A., et al., *T-cell-replete HLA-haploidentical hematopoietic transplantation for hematologic malignancies using post-transplantation cyclophosphamide results in outcomes equivalent to those of contemporaneous HLA-matched related and unrelated donor transplantation*. J Clin Oncol, 2013. **31**(10): p. 1310-6.
286. Dreger, P., et al., *Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial*. Blood, 2010. **116**(14): p. 2438-47.
287. Khouri, I.F., et al., *Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up, prognostic factors, and effect of human leukocyte histocompatibility antigen subtype on outcome*. Cancer, 2011. **117**(20): p. 4679-88.
288. Michallet, M., et al., *Rituximab, fludarabine, and total body irradiation as conditioning regimen before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced chronic lymphocytic leukemia: long-term prospective multicenter study*. Exp Hematol, 2013. **41**(2): p. 127-33.
289. Khouri, I.F., et al., *Eight-year experience with allogeneic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab*. Blood, 2008. **111**(12): p. 5530-6.

290. Pidala, J., C. Anasetti, and H. Jim, *Quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation*. *Blood*, 2009. **114**(1): p. 7-19.
291. Dreger, P., et al., *Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents?* *Blood*, 2014. **124**(26): p. 3841-9.
292. Cwynarski, K., 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): p. 2211-7.
293. Tsimberidou, A.M., 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): p. 2343-51.
294. Dreger, P., et al., *Treatment-related mortality and graft-versus-leukemia activity after allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia using intensity-reduced conditioning*. *Leukemia*, 2003. **17**(5): p. 841-8.
295. Sorror, M.L., et al., *Hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning for advanced chronic lymphocytic leukemia*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(16): p. 3819-29.
296. Brown, J.R., et al., *Long-term follow-up of reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: prognostic model to predict outcome*. *Leukemia*, 2013. **27**(2): p. 362-9.
297. Hahn, M., et al., *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for poor-risk CLL: dissecting immune-modulating strategies for disease eradication and treatment of relapse*. *Bone Marrow Transplant*, 2015. **50**(10): p. 1279-85.
298. Michallet, M., et al., *The impact of HLA matching on long-term transplant outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for CLL: a retrospective study from the EBMT registry*. *Leukemia*, 2010. **24**(10): p. 1725-31.
299. Ottinger, H.D., et al., *Second German consensus on immunogenetic donor search for allotransplantation of hematopoietic stem cells*. *Ann Hematol*, 2001. **80**(12): p. 706-14.
300. Tsimberidou, A.M. and M.J. Keating, *Richter syndrome: biology, incidence, and therapeutic strategies*. *Cancer*, 2005. **103**(2): p. 216-28.
301. Tsimberidou, A.M. and M.J. Keating, *Richter's transformation in chronic lymphocytic leukemia*. *Semin Oncol*, 2006. **33**(2): p. 250-6.
302. Yee, K.W., S.M. O'Brien, and F.J. Giles, *Richter's syndrome: biology and therapy*. *Cancer J*, 2005. **11**(3): p. 161-74.
303. Vitale, C. and A. Ferrajoli, *Richter Syndrome in Chronic Lymphocytic Leukemia*. *Curr Hematol Malig Rep*, 2016. **11**(1): p. 43-51.
304. Jamroziak, K., et al., *Richter syndrome in chronic lymphocytic leukemia: updates on biology, clinical features and therapy*. *Leuk Lymphoma*, 2015. **56**(7): p. 1949-58.
305. Hossfeld, D.K., E.S. Jaffe, N.L. Harris, H. Stein, J.W. Vardiman (eds). *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. *Annals of Oncology*, 2002. **13**(3): p. 490-491.
306. Rossi, D., *Richter's syndrome: Novel and promising therapeutic alternatives*. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2016. **29**(1): p. 30-39.
307. Bockorny, B., I. Codreanu, and C.A. Dasanu, *Hodgkin lymphoma as Richter transformation in chronic lymphocytic leukaemia: a retrospective analysis of world literature*. *Br J Haematol*, 2012. **156**(1): p. 50-66.
308. Brecher, M. and P.M. Banks, *Hodgkin's disease variant of Richter's syndrome. Report of eight cases*. *Am J Clin Pathol*, 1990. **93**(3): p. 333-9.
309. Mao, Z., 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): p. 1605-14.
310. Ohno, T., et al., *Origin of the Hodgkin/Reed-Sternberg cells in chronic lymphocytic leukemia with "Hodgkin's transformation"*. *Blood*, 1998. **91**(5): p. 1757-61.
311. Richter, M.N., *Generalized Reticular Cell Sarcoma of Lymph Nodes Associated with Lymphatic Leukemia*. *Am J Pathol*, 1928. **4**(4): p. 285-292 7.
312. Lortholary, P., et al., *[Chronic Lymphoid Leukemia Secondarily Associated with a Malignant Reticulopathy: Richter's Syndrome]*. *Nouv Rev Fr Hematol*, 1964. **4**: p. 621-44.
313. Stein, H., E. Kaiserling, and K. Lennert, *Evidence for B-cell origin of reticulum cell sarcoma*. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*, 1974. **364**(1): p. 51-67.

314. Parikh, S.A., 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): p. 774-82.
315. Rossi, D., et al., *Biological and clinical risk factors of chronic lymphocytic leukaemia transformation to Richter syndrome*. Br J Haematol, 2008. **142**(2): p. 202-15.
316. Ott, M.M., et al., *Localized gastric non-Hodgkin's lymphoma of high-grade malignancy in patients with pre-existing chronic lymphocytic leukemia or immunocytoma*. Leukemia, 1995. **9**(4): p. 609-14.
317. Omoti, C.E. and A.E. Omoti, *Richter syndrome: a review of clinical, ocular, neurological and other manifestations*. Br J Haematol, 2008. **142**(5): p. 709-16.
318. Bruzzi, J.F., et al., *Detection of Richter's transformation of chronic lymphocytic leukemia by PET/CT*. J Nucl Med, 2006. **47**(8): p. 1267-73.
319. Mauro, F.R., et al., *Diagnostic and prognostic role of PET/CT in patients with chronic lymphocytic leukemia and progressive disease*. Leukemia, 2015. **29**(6): p. 1360-5.
320. Metzgeroth, G., et al., *Fine needle aspiration and core needle biopsy in the diagnosis of lymphadenopathy of unknown aetiology*. Ann Hematol, 2012. **91**(9): p. 1477-84.
321. Chigrinova, E., et al., *Two main genetic pathways lead to the transformation of chronic lymphocytic leukemia to Richter syndrome*. Blood, 2013. **122**(15): p. 2673-82.
322. Scandurra, M., et al., *Genomic profiling of Richter's syndrome: recurrent lesions and differences with de novo diffuse large B-cell lymphomas*. Hematol Oncol, 2010. **28**(2): p. 62-7.
323. Rossi, D., et al., *The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation*. Blood, 2011. **117**(12): p. 3391-401.
324. Momose, H., et al., *Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma with Reed-Sternberg-like cells and possible transformation to Hodgkin's disease. Mediation by Epstein-Barr virus*. Am J Surg Pathol, 1992. **16**(9): p. 859-67.
325. Karlsson, C., et al., *Alemtuzumab as first-line therapy for B-cell chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up of clinical effects, infectious complications and risk of Richter transformation*. Leukemia, 2006. **20**(12): p. 2204-7.
326. Gotze, K.S., et al., *Fatal Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorder following treatment with a novel mTOR inhibitor for relapsed chronic lymphocytic leukemia leukemia cells*. Haematologica, 2007. **92**(9): p. 1282-3.
327. Jain, P., et al., *Spontaneous remission of chemo-immunotherapy related, non-transplant Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorder in a patient with chronic lymphocytic leukemia*. Leuk Lymphoma, 2013. **54**(11): p. 2540-2.
328. Parikh, S.A., et al., *Hodgkin transformation of chronic lymphocytic leukemia: Incidence, outcomes, and comparison to de novo Hodgkin lymphoma*. Am J Hematol, 2015. **90**(4): p. 334-8.
329. Parikh, S.A. and T.D. Shanafelt, *Risk factors for Richter syndrome in chronic lymphocytic leukemia*. Curr Hematol Malig Rep, 2014. **9**(3): p. 294-9.
330. Rossi, D., et al., *Stereotyped B-cell receptor is an independent risk factor of chronic lymphocytic leukemia transformation to Richter syndrome*. Clin Cancer Res, 2009. **15**(13): p. 4415-22.
331. Parikh, S.A., N.E. Kay, and T.D. Shanafelt, *How we treat Richter syndrome*. Blood, 2014. **123**(11): p. 1647-57.
332. Hamblin, T.J., *Richter's syndrome--the downside of fludarabine?* Leuk Res, 2005. **29**(10): p. 1103-4.
333. Rossi, D., *Richter syndrome and fludarabine: a controversial relationship*. Leuk Lymphoma, 2013. **54**(2): p. 213-4.
334. Strati, P., et al., *Outcomes of first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion*. Haematologica, 2014. **99**(8): p. 1350-5.
335. Rossi, D., et al., *Different impact of NOTCH1 and SF3B1 mutations on the risk of chronic lymphocytic leukemia transformation to Richter syndrome*. Br J Haematol, 2012. **158**(3): p. 426-9.
336. Villamor, N., et al., *NOTCH1 mutations identify a genetic subgroup of chronic lymphocytic leukemia patients with high risk of transformation and poor outcome*. Leukemia, 2013. **27**(5): p. 1100-6.
337. Byrd, J.C., et al., *Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia*. N Engl J Med, 2013. **369**(1): p. 32-42.
338. O'Brien, S., et al., *Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial*. Lancet Oncol, 2014. **15**(1): p. 48-58.

339. Jain, P., et al., *Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia after discontinuing ibrutinib*. Blood, 2015. **125**(13): p. 2062-7.
340. Maddocks, K.J., et al., *Etiology of Ibrutinib Therapy Discontinuation and Outcomes in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia*. JAMA Oncol, 2015. **1**(1): p. 80-7.
341. Tadmor, T., et al., *Richter's transformation to diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study reporting clinical data, outcome, and the benefit of adding rituximab to chemotherapy, from the Israeli CLL Study Group*. Am J Hematol, 2014. **89**(11): p. E218-22.
342. Tsimberidou, A.M., 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): p. 196-203.
343. Tsimberidou, A.M., 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): p. 568-74.
344. Dabaja, B.S., et al., *Fractionated cyclophosphamide, vincristine, liposomal daunorubicin (daunoXome), and dexamethasone (hyperCVXD) regimen in Richter's syndrome*. Leuk Lymphoma, 2001. **42**(3): p. 329-37.
345. Tsimberidou, A.M., 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): p. 1711-20.
346. Younes, A., et al., *Combination of ibrutinib with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) for treatment-naive patients with CD20-positive B-cell non-Hodgkin lymphoma: a non-randomised, phase 1b study*. Lancet Oncol, 2014. **15**(9): p. 1019-26.
347. Tsang, M., et al., *The efficacy of ibrutinib in the treatment of Richter syndrome*. Blood, 2015. **125**(10): p. 1676-8.
348. Roberts, A.W., et al., *Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia*. N Engl J Med, 2016. **374**(4): p. 311-22.
349. Ding, W., et al., *PD-1 Blockade with Pembrolizumab (MK-3475) in Relapsed/Refractory CLL Including Richter Transformation: An Early Efficacy Report from a Phase 2 Trial (MC1485)*. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), 2015. **126**(23).
350. Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L., Jaffe, E.S., Pileri, S.A., Stein, H., Thiele, J., Vardiman, J.W., *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition*. 2008.
351. Kipps, T.J. and D.A. Carson, *Autoantibodies in chronic lymphocytic leukemia and related systemic autoimmune diseases*. Blood, 1993. **81**(10): p. 2475-87.
352. Zenz, T., et al., *From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia*. Nat Rev Cancer, 2010. **10**(1): p. 37-50.
353. Rebmann, V., et al., *HLA-G in B-chronic lymphocytic leukaemia: clinical relevance and functional implications*. Semin Cancer Biol, 2007. **17**(6): p. 430-5.
354. Hamblin, T.J., D.G. Oscier, and B.J. Young, *Autoimmunity in chronic lymphocytic leukaemia*. J Clin Pathol, 1986. **39**(7): p. 713-6.
355. Barcellini, W., et al., *Relationship between autoimmune phenomena and disease stage and therapy in B-cell chronic lymphocytic leukemia*. Haematologica, 2006. **91**(12): p. 1689-92.
356. Mauro, F.R., et al., *Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia: clinical, therapeutic, and prognostic features*. Blood, 2000. **95**(9): p. 2786-92.
357. Dearden, C., et al., *The prognostic significance of a positive direct antiglobulin test in chronic lymphocytic leukemia: a beneficial effect of the combination of fludarabine and cyclophosphamide on the incidence of hemolytic anemia*. Blood, 2008. **111**(4): p. 1820-6.
358. Zent, C.S., et al., *The prognostic significance of cytopenia in chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma*. Br J Haematol, 2008. **141**(5): p. 615-21.
359. Moreno, C., et al., *Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance*. Blood, 2010. **116**(23): p. 4771-6.
360. Visco, C., et al., *Un-mutated IgVH in chronic lymphocytic leukemia is associated with a higher risk of immune thrombocytopenia*. Leukemia, 2007. **21**(5): p. 1092-3.
361. Myint, H., et al., *Fludarabine-related autoimmune haemolytic anaemia in patients with chronic lymphocytic leukaemia*. Br J Haematol, 1995. **91**(2): p. 341-4.
362. Ding, W. and C.S. Zent, *Diagnosis and management of autoimmune complications of chronic lymphocytic leukemia/ small lymphocytic lymphoma*. Clin Adv Hematol Oncol, 2007. **5**(4): p. 257-61.

363. Warkentin, T.E., *How I diagnose and manage HIT*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2011. **2011**: p. 143-9.
364. Fischbach, W., *S2k-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit*. Zeitschrift für Gastroenterologie 2016. **54.04** p. 327-363.
365. O'Brien, S., A. del Giglio, and M. Keating, *Advances in the biology and treatment of B-cell chronic lymphocytic leukemia*. Blood, 1995. **85**(2): p. 307-18.
366. D'Arena, G., et al., *Rituximab therapy for chronic lymphocytic leukemia-associated autoimmune hemolytic anemia*. American Journal of Hematology, 2006. **81**(8): p. 598-602.
367. Cortes, J., et al., *Cyclosporin A for the treatment of cytopenia associated with chronic lymphocytic leukemia*. Cancer, 2001. **92**(8): p. 2016-22.
368. Cheung, W.W., et al., *Alemtuzumab induced complete remission of autoimmune hemolytic anemia refractory to corticosteroids, splenectomy and rituximab*. Haematologica, 2006. **91**(5 Suppl): p. ECR13.
369. Borthakur, G., et al., *Immune anaemias in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab--incidence and predictors*. Br J Haematol, 2007. **136**(6): p. 800-5.
370. Kaufman, M., et al., *A combination of rituximab, cyclophosphamide and dexamethasone effectively treats immune cytopenias of chronic lymphocytic leukemia*. Leuk Lymphoma, 2009. **50**(6): p. 892-9.
371. Bowen, D.A., et al., *Treatment of autoimmune cytopenia complicating progressive chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone*. Leukemia & Lymphoma, 2010. **51**(4): p. 620-7.
372. Neal, T.F., Jr., et al., *Splenectomy in advanced chronic lymphocytic leukemia: a single institution experience with 50 patients*. Am J Med, 1992. **93**(4): p. 435-40.
373. Diehl, L.F. and L.H. Ketchum, *Autoimmune disease and chronic lymphocytic leukemia: autoimmune hemolytic anemia, pure red cell aplasia, and autoimmune thrombocytopenia*. Semin Oncol, 1998. **25**(1): p. 80-97.
374. Hill, J., et al., *Laparoscopic splenectomy for autoimmune hemolytic anemia in patients with chronic lymphocytic leukemia: a case series and review of the literature*. American Journal of Hematology, 2004. **75**(3): p. 134-8.
375. Emilia, G., et al., *Long-term salvage treatment by cyclosporin in refractory autoimmune haematological disorders*. Br J Haematol, 1996. **93**(2): p. 341-4.
376. Rogers, K.A. and J.A. Woyach, *Secondary autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia*. Semin Oncol, 2016. **43**(2): p. 300-10.
377. Sawada, K., N. Fujishima, and M. Hirokawa, *Acquired pure red cell aplasia: updated review of treatment*. Br J Haematol, 2008. **142**(4): p. 505-14.
378. D'Arena, G. and N. Cascavilla, *Chronic lymphocytic leukemia-associated pure red cell aplasia*. Int J Immunopathol Pharmacol, 2009. **22**(2): p. 279-86.
379. Aviv, A., E. Chubar, and M. Bennett, *Successful treatment of pure red cell aplasia secondary to chronic lymphocytic leukemia using cyclosporine A*. Israel Medical Association Journal: Imaj, 2014. **16**(1): p. 63-5.
380. Zent, C.S. and N.E. Kay, *Autoimmune complications in chronic lymphocytic leukaemia (CLL)*. Best Pract Res Clin Haematol, 2010. **23**(1): p. 47-59.
381. Quinquenel, A., et al., *Bendamustine and rituximab combination in the management of chronic lymphocytic leukemia-associated autoimmune hemolytic anemia: a multicentric retrospective study of the French CLL intergroup (GCFLLC/MW and GOELAMS)*. American Journal of Hematology, 2015. **90**(3): p. 204-7.
382. Raanani, P., et al., *Immunoglobulin prophylaxis in hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplantation*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(4): p. Cd006501.
383. *Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia*. N Engl J Med, 1988. **319**(14): p. 902-7.
384. Boughton, B.J., et al., *Randomized trial of intravenous immunoglobulin prophylaxis for patients with chronic lymphocytic leukaemia and secondary hypogammaglobulinaemia*. Clin Lab Haematol, 1995. **17**(1): p. 75-80.
385. Chapel, H., et al., *Immunoglobulin replacement in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a comparison of two dose regimes*. Br J Haematol, 1994. **88**(1): p. 209-12.
386. Sklenar, I., et al., *Effect of various doses of intravenous polyclonal IgG on in vivo levels of 12 pneumococcal antibodies in patients with chronic lymphocytic leukaemia and multiple myeloma*. Oncology, 1993. **50**(6): p. 466-77.

387. Dhalla, F., et al., *Antibody deficiency secondary to chronic lymphocytic leukemia: Should patients be treated with prophylactic replacement immunoglobulin?* J Clin Immunol, 2014. 34(3): p. 277-82.
388. AWMF (Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich medizinischer Fachgesellschaften). Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF) *S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen Patienten*, AWMF-Registernummer: 032/054OL (Stand: November 2016). 2016.
389. Bergenthal, N., et al., *Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies*. Cochrane Database Syst Rev, 2014. 11: p. CD009075.
390. Else, M., et al., *Patients' experience of chronic lymphocytic leukaemia: baseline health-related quality of life results from the LRF CLL4 trial*. Br J Haematol, 2008. 143(5): p. 690-7.
391. Else, M., et al., *Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: 5-year results from the multicenter randomized LRF CLL4 trial*. Leuk Lymphoma, 2012. 53(7): p. 1289-98.
392. Courneya, K.S., et al., *Randomized controlled trial of the effects of aerobic exercise on physical functioning and quality of life in lymphoma patients*. J Clin Oncol, 2009. 27(27): p. 4605-12.
393. Courneya, K.S., et al., *Effects of supervised exercise on progression-free survival in lymphoma patients: an exploratory follow-up of the HELP Trial*. Cancer Causes Control, 2015. 26(2): p. 269-76.
394. Skoetz, N., et al., *Physical exercise improves fatigue in patients with haematological malignancies: a Cochrane systematic review and meta-analysis*. Oncol Res Treat, 2014. 37((suppl 5)): p. 277.
395. Zimmer, P., et al., *Impact of exercise on pro inflammatory cytokine levels and epigenetic modulations of tumor-competitive lymphocytes in Non-Hodgkin-Lymphoma patients-randomized controlled trial*. Eur J Haematol, 2014. 93(6): p. 527-32.
396. Walsh, N.P., et al., *Position statement. Part one: Immune function and exercise*. Exerc Immunol Rev, 2011. 17: p. 6-63.
397. D'Arena, G., et al., *Complementary and alternative medicine use in patients with chronic lymphocytic leukemia: an Italian multicentric survey*. Leuk Lymphoma, 2014. 55(4): p. 841-7.
398. Shanafelt, T.D., et al., *Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: an international survey of 1482 patients*. Br J Haematol, 2007. 139(2): p. 255-64.
399. Frey, S., C.R. Blankart, and T. Stargardt, *Economic Burden and Quality-of-Life Effects of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review of the Literature*. Pharmacoeconomics, 2016. 34(5): p. 479-98.
400. Cannella, L., et al., *Health-related quality of life and symptom assessment in randomized controlled trials of patients with leukemia and myelodysplastic syndromes: What have we learned?* Crit Rev Oncol Hematol, 2015. 96(3): p. 542-54.
401. Eichhorst, B.F., et al., *Health-related quality of life in younger patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine plus cyclophosphamide or fludarabine alone for first-line therapy: a study by the German CLL Study Group*. J Clin Oncol, 2007. 25(13): p. 1722-31.
402. Holtzer-Goor, K.M., et al., *Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands: results of a longitudinal multicentre study*. Qual Life Res, 2015. 24(12): p. 2895-906.
403. Holzner, B., et al., *Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukemia: results of a longitudinal investigation over 1 yr*. Eur J Haematol, 2004. 72(6): p. 381-9.
404. Spector, D.J., et al., *Are lifestyle behavioral factors associated with health-related quality of life in long-term survivors of non-Hodgkin lymphoma?* Cancer, 2015. 121(18): p. 3343-51.
405. Bellizzi, K.M., et al., *Physical activity and quality of life in adult survivors of non-Hodgkin's lymphoma*. J Clin Oncol, 2009. 27(6): p. 960-6.
406. Shanafelt, T.D., et al., *The physician-patient relationship and quality of life: lessons from chronic lymphocytic leukemia*. Leuk Res, 2009. 33(2): p. 263-70.
407. AWMF (Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich medizinischer Fachgesellschaften). Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF) *S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung*, AWMF-Registernummer: 128/001OL (Stand: Mai 2015) 2015.
408. Strati, P., et al., *Myelosuppression after frontline fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia: analysis of persistent and new-onset cytopenia*. Cancer, 2013. 119(21): p. 3805-11.
409. Tsimberidou, A.M., et al., *Other malignancies in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma*. J Clin Oncol, 2009. 27(6): p. 904-10.

410. Eichhorst, B.F., et al., *Limited clinical relevance of imaging techniques in the follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia: results of a meta-analysis*. Blood, 2011. **117**(6): p. 1817-21.
411. Schollkopf, C., et al., *Risk of second cancer after chronic lymphocytic leukemia*. Int J Cancer, 2007. **121**(1): p. 151-6.
412. Ramsay, A.G., et al., *Multiple inhibitory ligands induce impaired T-cell immunologic synapse function in chronic lymphocytic leukemia that can be blocked with lenalidomide: establishing a reversible immune evasion mechanism in human cancer*. Blood, 2012. **120**(7): p. 1412-21.
413. Frisch, M., et al., *Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults*. JAMA, 2001. **285**(13): p. 1736-45.
414. Gallagher, M.P., et al., *Long-term cancer risk of immunosuppressive regimens after kidney transplantation*. J Am Soc Nephrol, 2010. **21**(5): p. 852-8.
415. Beiggi, S., et al., *Increased risk of second malignancies in chronic lymphocytic leukaemia patients as compared with follicular lymphoma patients: a Canadian population-based study*. British Journal of Cancer, 2013. **109**(5): p. 1287-90.
416. Maurer, C., et al., *Effect of first-line treatment on second primary malignancies and Richter's transformation in patients with CLL*. Leukemia, 2016.
417. Brewer, J.D., et al., *Increased incidence and recurrence rates of nonmelanoma skin cancer in patients with non-Hodgkin lymphoma: a Rochester Epidemiology Project population-based study in Minnesota*. J Am Acad Dermatol, 2015. **72**(2): p. 302-9.
418. Royle, J.A., et al., *Second cancer incidence and cancer mortality among chronic lymphocytic leukaemia patients: a population-based study*. British Journal of Cancer, 2011. **105**(7): p. 1076-81.
419. Morrison, V.A., et al., *Therapy-related myeloid leukemias are observed in patients with chronic lymphocytic leukemia after treatment with fludarabine and chlorambucil: results of an intergroup study, cancer and leukemia group B 9011*. J Clin Oncol, 2002. **20**(18): p. 3878-84.
420. Colovic, M., et al., *Therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine and cyclophosphamide*. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2011. **65**(5): p. 319-21.
421. Zhou, Y., et al., *Therapy-related myeloid neoplasms following fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma*. Mod Pathol, 2012. **25**(2): p. 237-45.
422. Smith, M.R., et al. *Incidence of therapy-related myeloid neoplasia after initial therapy for chronic lymphocytic leukemia with fludarabine-cyclophosphamide versus fludarabine: long-term follow-up of US Intergroup Study E2997*. Blood, 2011. 3525-7 DOI: 10.1182/blood-2011-03-342485.
423. (ÄZQ), Ä.Z.f.Q.i.d.M., et al., *Kompendium Q-M-A. Qualitätsmanagement in der ambulanten Versorgung*. 3. ed. 2008: Dt. Ärzte-Verl.
424. *Qualitätsindikatoren. Manual für Autoren*. 3 ed, ed. Zentralstelle der Deutschen Ärzteschaft zur Qualitätssicherung in der Medizin (ÄZQ). Vol. 36. 2009, Berlin: Schriftenreihe ÄZQ.
425. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). *Manual Qualitätsindikatoren. Manual für Autoren*. 2009 [cited äzq Schriftenreihe: 36; Available from: <http://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe36.pdf>].