

Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie
hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

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

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	3
2 Grundlagen	3
2.1 Definition und Basisinformationen	3
2.2 Epidemiologie	3
2.3 Pathogenese	4
2.4 Risikofaktoren	4
3 Vorbeugung und Früherkennung	5
4 Klinisches Bild	5
5 Diagnose	5
5.1 Kriterien	5
5.2 Diagnostik	5
5.3 Klassifikation (Stadieneinteilung)	6
5.4 Prognostische Faktoren	7
5.5 Differentialdiagnosen	7
6 Therapie	8
6.1 Therapiestruktur	8
6.1.1 Erstlinientherapie	9
6.1.1.1 Günstiges genetisches Risikoprofil (mutierter IGHV-Status, keine del(17p13)/ TP53-Mutation, kein komplexer Karyotyp)	9
6.1.1.1.1 Schlechter Allgemeinzustand (gebrechliche Patientinnen und Patienten, no go) ..	13
6.1.1.2 Intermediäres genetisches Risiko (unmutierter IGHV-Status, keine del(17p) oder TP53-Mutation, kein komplexer Karyotyp) ..	13
6.1.1.3 Genetisches Hochrisiko (del(17p), TP53-Mutation; komplex aberranter Karyotyp) ..	14
6.1.2 Zweitlinientherapie	15
6.1.2.1 Weitere Empfehlungen bei Progress oder frühem Rezidiv (unter 3 Jahren) ..	18
6.1.3 Allogene Stammzelltransplantation	19
6.1.4 Autologe Stammzelltransplantation	19
6.1.5 CAR-T-Zelltherapie	19
6.1.6 Supportive Therapie und Therapie von Komplikationen	19
6.2 Therapie bei Autoimmunphänomenen	20
6.2.1 Medikamentöse Tumorthherapie - Substanzen	20
6.2.1.1 Acalabrutinib	20
6.2.1.2 Bendamustin	21
6.2.1.3 Chlorambucil	21
6.2.1.4 Cyclophosphamid	21

6.2.1.5 Fludarabin.....	22
6.2.1.6 Ibrutinib	22
6.2.1.7 Idelalisib	23
6.2.1.8 Liso-cel	23
6.2.1.9 Obinutuzumab	23
6.2.1.10 Pirtobrutinib	23
6.2.1.11 Prednison / Prednisolon.....	24
6.2.1.12 Rituximab	24
6.2.1.13 Venetoclax	24
6.2.1.14 Zanubrutinib	25
7 Rehabilitation.....	25
8 Verlaufskontrolle	25
9 Literatur	26
11 Medikamentöse Tumortherapie - Protokolle.....	30
12 Studienergebnisse.....	30
13 Zulassungsstatus	30
14 Links.....	31
15 Anschriften der Verfasser	31
16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten	33

Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)

ICD-10: C91.1

Stand: September 2024

Erstellung der Leitlinie:

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

Autoren: Clemens-Martin Wendtner, Othman Al-Sawaf, Mascha Binder, Peter Dreger, Barbara Eichhorst, Michael Gregor, Richard Greil, Michael Hallek, Ulrike Holtkamp, Wolfgang Ulrich Knauf, Ron Pitzkuleit, Johannes Schetelig, Ingo Schwaner, Philipp Bernhard Staber, Bernhard Wörmann, Thorsten Zenz, Stephan Stilgenbauer

Vorherige Autoren: Eva Lengfelder, Michael Steurer

1 Zusammenfassung

Die Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste leukämische Erkrankung in Mitteleuropa. Die CLL ist klinisch und biologisch heterogen. Das mediane Erkrankungsalter bei 70 Jahren, mit einer großen Altersspannbreite. Der Erkrankung kann eine Monoklonale B-Zell Lymphozytose (MBL) vorausgehen.

Eine antineoplastische Behandlung wird erst bei Symptomen initiiert. Die Wahl der Arzneimittel richtet sich nach dem Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten (Pat.), relevanter Komorbidität und genetischer Veränderungen der CLL-Zellen. Die Therapie hat sich gewandelt, anstelle des früheren Standards von Chemoimmuntherapien werden heute als Standard gezielte Inhibitoren eingesetzt, die in die B-Zellrezeptor-Signalübertragung oder die Regulation des programmierten Zelltodes eingreifen. Die optimalen Kombinationen und Sequenzen der verschiedenen aktuell zur Verfügung stehenden CLL-Therapeutika sind noch nicht sicher etabliert.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

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

2.2 Epidemiologie

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

Während die Inzidenz der CLL über die letzten zwei Dekaden stabil blieb, nahm die Mortalität ab. Die 5-Jahresrate des relativen Überlebens von Fällen mit CLL lag im Jahre 1975 bei 65,1% und verbesserte sich bis 2021 auf 87,2% [2]. Während in Europa über ähnliche epidemiologische Daten berichtet wurde, ist die Inzidenz innerhalb der asiatischen Bevölkerung niedriger [3, 4].

2.3 Pathogenese

Die CLL hat einen charakteristischen Immunphänotyp, ist aber biologisch und klinisch heterogen. Ursache und Pathomechanismus der CLL sind bisher nicht eindeutig geklärt. Zentrale Elemente der Pathogenese sind die Inhibition von Apoptose und die Dysregulation der Proliferation. Genom-Analysen führten zur Identifikation zahlreicher genetischer Aberrationen und zunehmend zur Unterscheidung auch klinisch relevanter Subgruppen mit unterschiedlichen Signalübertragungswegen [5, 6].

Von besonderer Bedeutung ist der B-Zellrezeptor-Signalweg, da die Blockade von kritischen Kinasen, u. a. BTK und PI3K, therapeutisch genutzt werden kann. Auch BCL2-abhängige Signalwege sind pathogenetisch für den Apoptosedefekt der CLL von Bedeutung, wobei BH3-Mimetika durch ihre pro-apoptotische Wirkung diesen Effekt aufheben und daher entsprechend therapeutisch eingesetzt werden können.

Wachstum und Zirkulation der CLL-Zellen werden auch durch die Interaktion mit dem Mikromilieu bestimmt [7].

2.4 Risikofaktoren

Das Risiko, an einer CLL zu erkranken, wird durch folgende Faktoren erhöht:

Hereditäre Faktoren

- Verwandte ersten Grades von CLL-Patienten haben ein 8,5-fach erhöhtes Risiko für die Entstehung einer CLL und ein 1,9-2,6-fach erhöhtes Risiko für die Entstehung eines anderen indolenten Lymphoms [9, 10]. Aufgrund der niedrigen Inzidenz dieser lymphatischen Neoplasien ist das absolute Erkrankungsrisiko der Angehörigen dennoch niedrig.
- Eine kleine Gruppe von Erkrankten entstammt aus Familien mit einer auffallend hohen Inzidenz von CLL und anderen indolenten Lymphomen [9, 10]. Die genetische Basis dieser Prädisposition ist noch nicht vollständig geklärt [10].

Erworbene Faktoren

- Nach deutscher Berufskrankheiten-Verordnung (Nr. 1318) kann die Exposition gegenüber organischen Lösungsmitteln, z. B. Benzol, als Risikofaktor berücksichtigt werden [8]. Belastbare Evidenz hierfür oder für die Bedeutung anderer erworbener Risikofaktoren fehlt jedoch bisher.

Der CLL geht ein zumeist nicht diagnostiziertes, klinisch asymptomatisches Vorstadium mit Vermehrung klonaler B-Zellen voraus. Diese haben die biologischen Merkmale von CLL-Zellen und werden als monoklonale B-Zell Lymphozytose (MBL) bezeichnet, siehe [Onkopedia Monoklonale B-Zell Lymphozytose](#). Bei >5% der über 60-Jährigen ist eine MBL nachweisbar. Das Risiko der Progression in eine behandlungsbedürftige CLL beträgt etwa 1%/Jahr [11]. Es ist abhängig von der Zahl der monoklonalen B-Lymphozyten [12].

3 Vorbeugung und Früherkennung

Es gibt keine Evidenz für wirksame Maßnahmen zur Vorbeugung. Eine Früherkennung auf der Basis der Identifizierung einer monoklonalen B-Zell Lymphozytose ist nicht etabliert. Sie wäre erst dann sinnvoll, wenn die frühe Diagnostik einer CLL zur signifikanten Verbesserung der Prognose führt.

4 Klinisches Bild

Die Erkrankung ist durch eine Lymphozytose charakterisiert, welche häufig zufällig festgestellt wird. Mit Fortschreiten der Erkrankung können Lymphadenopathie, Spleno- und Hepatomegalie, Zeichen der Knochenmarkinsuffizienz und evtl. Autoimmunzytopenien auftreten. Klinische Beschwerden können sich vor allem im Sinne von B-Symptomen und einer vermehrten Infektneigung manifestieren.

5 Diagnose

5.1 Kriterien

Nach den Kriterien des *International Workshop on CLL (iwCLL) 2018* wird die Diagnose einer CLL durch die Erfüllung der folgenden Kriterien definiert [13]:

- Nachweis von mindestens 5.000 klonalen B-Lymphozyten pro μl im peripheren Blut über mindestens drei Monate. Unterhalb dieses Wertes kann eine monoklonale B-Zell Lymphozytose (MBL) festgestellt werden, wenn keine Krankheitszeichen (B-Symptome, Lymphadenopathie, Hepatomegalie, Splenomegalie, Zytopenie etc.) vorliegen.
- Vorherrschen kleiner, morphologisch reif wirkender Lymphozyten in der zytologischen Untersuchung des Blutausstrichs.
- Koexpression der B-Zell-Antigene CD19 und CD23 mit dem T-Zell-Antigen CD5 in der multiparametrischen Immunphänotypisierung. Zusätzlich charakteristisch ist die relativ schwache Expression von Oberflächenimmunglobulin, CD20 und CD79b. Durch die Leichtkettenrestriktion (Ig κ oder Ig λ), vorzugsweise durch Doppelmarkierung von CD19/Ig κ oder CD19/Ig λ , kann die Monoklonalität der Lymphozyten nachgewiesen werden.

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

5.2 Diagnostik

Das diagnostische Vorgehen richtet sich nach der primären Befundkonstellation, in der Regel charakterisiert durch den Leitbefund Lymphozytose mit oder ohne begleitende Lymphadenopathie. Besteht der Verdacht auf eine CLL, so werden folgende Untersuchungen empfohlen, siehe [Tabelle 1](#) und [Tabelle 2](#).

Tabelle 1: Diagnostik bei Verdacht auf CLL

Untersuchung	Anmerkungen
Anamnese	Leistungsschwäche, B-Symptome, Infektneigung etc., frühere Blutbilder / Leukozytenwerte, Familienanamnese
Körperliche Untersuchung	Lymphknotenstatus, Bestimmung von Milz- und Lebergröße, Blutungs- und Anämiezeichen
Blutbild	Leukozyten mit Differentialblutbild (mikroskopische Differenzierung), Thrombozyten, Hämoglobin, Retikulozyten (bei Anämiezeichen)
Multiparametrische Immunphänotypisierung	<ul style="list-style-type: none"> • Expression von CD19 und CD23 • Koexpression von CD5 • schwache oder fehlende Expression von CD20, CD79b, FMC7 • Monoklonalität von Igκ oder Igλ
Knochenmarkpunktion	in der Regel zur Diagnosestellung nicht erforderlich, kann aber im Krankheitsverlauf zur Beurteilung unklarer Zytopenien bzw. der Remissionsqualität angezeigt sein
Lymphknoten-Exstirpation/Biopsie	nur bei nicht sicher einzuordnendem Ergebnis der Immunphänotypisierung oder Verdacht auf Transformation in ein aggressives Lymphom angezeigt (Richter Syndrom)

Tabelle 2: Zusätzliche Diagnostik vor Einleitung einer Therapie

Untersuchung	Anmerkungen
Genetik	<ul style="list-style-type: none"> • del(17p13)* mittels FISH (zwingend), weitere Aberrationen (11q, 13q, 12, 14q etc. optional) • TP53-Mutationsanalyse (Sanger Sequenzierung oder NGS, zwingend) • IGHV-Mutationsstatus (nur einmalig zu bestimmen, zwingend) • BCR-Stereotypen (optional) • komplexer Karyotyp (≥3 Aberrationen), evtl. hochkomplexer Karyotyp (≥5 Aberrationen) sowie Translokationen (Metaphasen-Zytogenetik, optional) • weitere genetische Untersuchungen bei atypischem Phänotyp zur Abgrenzung gegenüber anderen indolenten Lymphomen
weitere Laboranalysen	In Abhängigkeit von Symptomatik und geplanter Therapie, z. B.: <ul style="list-style-type: none"> • Haptoglobin und Coombs-Teste bei Verdacht auf Hämolyse • GFR vor allem bei geplanter Venetoclax-haltiger Therapie • quantitative Bestimmung der Immunglobuline bei Verdacht auf Immundefizienz • β2-Mikroglobulin (prognostischer Parameter, siehe CLL-IPI)
Sonographie	Abdomen: Milz, Leber, Lymphknoten
CT/MRT (Hals/Thorax/Abdomen)	Optional vor geplanter Venetoclax-haltiger Therapie zur Abschätzung des Tumorlyse-Risikos
EKG/Herzecho bzw kardiolog. Untersuchung	vor Initiierung einer Therapie mit BTK-Inhibitoren (Vorhofflimmern, VES)

Legende:

Anmerkungen: *Die Daten zur ungünstigen Prognose von Patienten mit Deletion 17p13 beruhen auf molekular-zytogenetischen Analysen mittels FISH. Das Kollektiv von Patienten mit Inaktivierung von p53 durch Mutationen überlappt sehr stark mit dem der Patienten mit del 17p13, ist aber nicht völlig deckungsgleich.

5.3 Klassifikation (Stadieneinteilung)

Für die Stadieneinteilung nach Binet (in Europa die gebräuchlichere, siehe [Tabelle 3](#)) [14] oder Rai [15] sind lediglich eine körperliche Untersuchung sowie eine Blutbildanalyse notwendig. Die Erfassung der fünf möglichen betroffenen Lymphknotenregionen (Hals, Axilla, Leistenregion, Milz, Leber; z.B. für die Erfassung des Stadiums nach Binet), erfolgt in erster Linie palpatorisch. Die Ergebnisse apparativer Untersuchungen (Organomegalie in Sonografie, CT) sind formal betrachtet für die Stadieneinteilung nicht relevant, auch wenn im Einzelfall ein Lymphom-Bulk (z.B. mediastinal, retroperitoneal) therapierelevant sein kann.

Tabelle 3: Stadieneinteilung nach Binet [14]

Stadium	Definition
A	Hämoglobin ≥ 10 g/dl Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{l}$ unter 3 betroffene Regionen ² (LK ¹ , Leber oder Milz)
B	Hämoglobin ≥ 10 g/dl Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{l}$ 3 oder mehr betroffene Regionen ² (LK ¹ , Leber oder Milz)
C	Hämoglobin < 10 g/dl Thrombozyten $< 100.000/\mu\text{l}$

Legende:

¹ LK = Lymphknoten;

² zu den Regionen (n=5) zählen zervikale, axilläre, inguinale LK-Vergrößerungen (unilateral oder bilateral), sowie Leber- und Milzvergrößerungen (Erfassung nur durch körperliche Untersuchung).

5.4 Prognostische Faktoren

Unter den biologischen Prognosefaktoren sind derzeit insbesondere das β_2 -Mikroglobulin im Serum (Kapitel 5.2, Tabelle 2) und auf genomischer Ebene TP53-Aberrationen (17p13 Deletion (FISH) und TP53 Mutation (NGS)), der Mutationsstatus der variablen Segmente der Immunglobulinschwerketten-Gene (IGHV) sowie der komplexe Karyotyp prognostisch relevant (Tabelle 2). Andere Biomarker wie z.B. *SF3B1*-/ *NOTCH1*-Mutationen sowie weitere genomische Aberrationen bedürfen ergänzender prospektiver Validierung und sind derzeit nicht Grundlage spezifischer, therapeutischer Überlegungen außerhalb klinischer Studien. Ihre routinemäßige Bestimmung ist außerhalb klinischer Studien nicht indiziert.

Um die Prognose vor Einleitung einer Erstlinientherapie besser abschätzen zu können, kann der sog. CLL-IPI (International Prognostic Index) bestimmt werden, wobei folgende Parameter zur Berechnung (<https://www.qxmd.com/calculate/cll-ipi>) erforderlich sind: Alter (\leq/\geq 65 Jahre), Binet-Stadium, β_2 -Mikroglobulin ($</>3.5$ mg/dl), IGHV-Mutationsstatus, Deletion 17p13 (FISH) sowie *TP53*-Mutationsstatus [16]. Dieser prognostische Index wurde auf Basis von Immun-Chemotherapie entwickelt. Zur Einschätzung des Progression-freien Überlebens (PFS) behält er für zielgerichtete Therapien seine Wertigkeit, allerdings nicht für das Gesamtüberleben (OS) und ist daher für die Wahl der Primärtherapie nicht relevant [66].

5.5 Differentialdiagnosen

Die häufigsten Differentialdiagnosen sind:

- Monoklonale B-Zell Lymphozytose (zum Risiko der Progression in eine CLL siehe [Onkopedia Monoklonale B-Zell Lymphozytose](#)).
- Reaktive Lymphozytose (virale Infekte, Kollagenosen).
- Andere, leukämisch verlaufende indolente Lymphome (follikuläres Lymphom siehe [Onkopedia Follikuläres Lymphom](#), lymphoplasmozytisches Lymphom siehe [Onkopedia Morbus Waldenström](#) / Lymphoplasmozytisches Lymphom, Marginalzonenlymphome siehe [Onkopedia Marginalzonenlymphom](#), Mantelzell-Lymphom siehe [Onkopedia Mantelzell-Lymphom](#)).
- Haarzell-Leukämie, siehe [Onkopedia Haarzell-Leukämie](#).

Besonderer Aufmerksamkeit bedarf die Abgrenzung gegenüber dem Mantelzell-Lymphom aufgrund des ähnlichen Immunphänotyps mit Koexpression von CD19 und CD5, wobei Mantelzell-Lymphome im Unterschied zur CLL meist negativ für CD23 sind. Bei nicht-klassischem Immunphänotyp einer CLL sind eine FISH-Analyse zum Ausschluss der typischen Aberration von Man-

telzell-Lymphomen, d. h. der Translokation (11;14), oder eine histologische Untersuchung indiziert.

Bei Patienten mit rasch zunehmender Lymphadenopathie oder starken B-Symptomen sollte zu jedem Zeitpunkt im Verlauf der Erkrankung eine Richter-Transformation mittels Biopsie ausgeschlossen werden. Zur Detektion der wahrscheinlichen Lokalisation der Transformation ist ein PET-CT sinnvoll.

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

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

- Auftreten/Verschlechterung einer Anämie / Thrombozytopenie.
- Massive (>6 cm unter dem Rippenbogen), progrediente oder symptomatische Splenomegalie; Anmerkung: die Milzgröße ist individuell variabel in Abhängigkeit von Körpergröße und -gewicht.
- Massive (>10 cm im Durchmesser), progrediente oder symptomatische Lymphadenopathie.
- Lymphozytenverdopplungszeit von weniger als 6 Monaten oder 50% Anstieg in 2 Monaten, ausgehend von einem Basiswert von mindestens 30.000 Lymphozyten/ μl , und nach Ausschluss anderer Ursachen für eine Lymphozytose.
- Auf Standardtherapie refraktäre Autoimmunzytopenie.
- Eines der folgenden konstitutionellen Symptome:
 - ungewollter Gewichtsverlust >10 % in 6 Monaten
 - Fieber >38°C unklarer Ursache für mehr als 2 Wochen
 - Nachtschweiß über mehr als einen Monat ohne Nachweis einer Infektion
 - schwerwiegende Fatigue

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

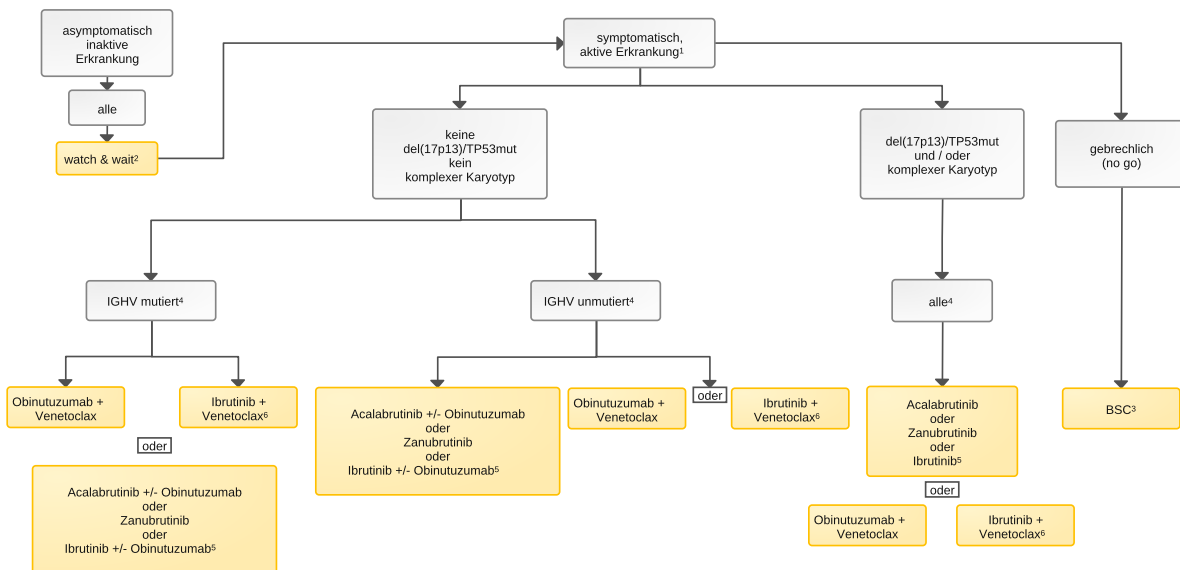
Die **Therapiewahl** orientiert sich bei der CLL an spezifischer therapielimitierender Komorbidität (insbesondere kardiale und renale Erkrankungen), Begleitmedikation (speziell Antikoagulation) und am molekularen und zytogenetischen Status und weniger am kalendarischen Alter. Wenn immer möglich, sollte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

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

Die dem Standard entsprechenden **Dosierungen** aller Therapien orientieren sich an den Daten multizentrischer Studien (siehe [Therapieprotokolle](#)). Bei höherem Alter oder Komorbidität kann im Einzelfall eine Dosisreduktion erforderlich sein, oder (häufiger) im Verlauf der Therapie als

Anpassung an individuelle Nebenwirkungen. Bei Pat. mit umfangreicher Komedikation ist neben der evtl. eingeschränkten Compliance auch das mögliche Auftreten von Medikamenteninteraktionen zu beachten.

Abbildung 1: Erstlinientherapie der CLL



Legende:

— palliativer Therapieansatz

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

² watch & wait – abwartendes Verhalten;

³ BSC – beste supportive Behandlung (best supportive care)

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

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

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

⁶ Bei Verwendung von I+V ist insbesondere bei älteren Patienten die kardiale Toxizität abzuwägen.

6.1.1 Erstlinientherapie

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

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

6.1.1.1 Günstiges genetisches Risikoprofil (mutierter IGHV-Status, keine del(17p13)/TP53-Mutation, kein komplexer Karyotyp)

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

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

- Der BTKI **Ibrutinib** führte bei Pat. ≥ 65 Jahre und Komorbidität gegenüber einer Chlorambucil-Monotherapie zur signifikanten Verlängerung sowohl des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio (HR) 0,16; Median nicht erreicht) als auch des Gesamtüberlebens (HR 0,16; Median nicht erreicht) und einer signifikanten Erhöhung der Remissionsrate (86% vs 35%) (RESONATE-2-Studie) [17].
- **Ibrutinib/Rituximab** führte in der E1912-Studie gegenüber Fludarabin/Cyclophosphamid/Rituximab (FCR) bei Patienten ≤ 70 Jahre (jüngeren und fitten Patienten) zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,352) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,168) [18]. Ibrutinib wurde in dieser Studie als Dauertherapie bis zum Krankheitsprogress gegeben. Nach einem längeren Follow-up (5 Jahre) wurde (neben dem schnell erkennbaren Vorteil bei Pat. mit IGHV_{unmut}) auch bei mutiertem IGHV-Status ein signifikant längeres PFS (HR 0,27) unter Ibrutinib/Rituximab dokumentiert [17]. Die E1912-Studie ist die einzige Studie, in der für **Ibrutinib/Rituximab** im Vergleich gegenüber einer Chemoimmuntherapie (FCR) eine längere Überlebenszeit erreicht wurde [18].
- **Ibrutinib** führt in der ALLIANCE-Studie (randomisierter Vergleich von Bendamustin plus Rituximab (BR) mit Ibrutinib-Monotherapie oder Ibrutinib/Rituximab) gegenüber BR bei Patienten ≥ 65 Jahre zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,39), jedoch nicht zuletzt auch wegen erhöhter Toxizität nicht der Gesamtüberlebenszeit bei jedoch noch relativ kurzer Nachbeobachtung [19]. Außerdem zeigt die Kombination von Ibrutinib/Rituximab keinen Vorteil im Vergleich zu einer Ibrutinib-Monotherapie. Deshalb wird Ibrutinib in der Regel als Monotherapie, im Analogieschluss vor allem für jüngere fitte Patienten, empfohlen.
- Für die Kombination von **Ibrutinib/Obinutuzumab** liegen keine Daten randomisierter Studien bei fitten Patienten < 65 Jahre vor. Die Zulassung erfolgte auf der Basis der Daten bei älteren Patienten und bei Patienten mit Komorbidität, siehe Kapitel 6.1.1.1.1. Die EU-Zulassung umfasst auch die jüngeren Patienten (entsprechende Empfehlung in [Abbildung 1](#)).
- Für den Zweitgenerations-BTKI **Acalabrutinib** liegen bisher keine Daten randomisierter Studien bei fitten Patienten < 65 Jahre vor. Die Zulassung im Rahmen der ELEVATE-TN-Studie (Vergleich von Acalabrutinib-Monotherapie mit Acalabrutinib/Obinutuzumab oder Chlorambucil/Obinutuzumab) [20] erfolgte auf Basis der Daten bei älteren Patienten und bei Patienten mit Komorbidität. Die EU-Zulassung umfasst auch jüngeren Patienten (entsprechende Empfehlung in [Abbildung 1](#)). Auch zeigte sich bei längerer Beobachtungsdauer (5-Jahres-Update) im Studienarm mit Acalabrutinib und Obinutuzumab CR/CRI-Rate 37% mit Acalabrutinib/Obi vs. 14% unter Chlorambucil/Obi, was sich in einen Vorteil im PFS und des Gesamtüberlebens gegenüber Chlorambucil/Obinutuzumab überträgt [21].
- Im Rahmen der ELEVATE-RR-Rezidivstudie wurde im direkten Vergleich zu Ibrutinib bei gleicher Wirksamkeit ein günstigeres Toxizitätsprofil für Acalabrutinib beschrieben (insbesondere signifikant reduziertes Risiko für hypertensive Ereignisse und Vorhofflimmer/Vorhofflattern).
- Für den Zweitgenerations-BTKI **Zanubrutinib** liegen derzeit keine Daten randomisierter Studien bei fitten Patienten < 65 Jahre vor. Auf der Basis der SEQUOIA-Studie (Primärtherapie bei Alter ≥ 65 Jahre, randomisierter Vergleich von Zanubrutinib und BR) wurde im November 2022 eine EU-Zulassung von Zanubrutinib bei der CLL ausgesprochen (unabhängig von Fitness und Alter, Erstlinie und Rezidiv). Im Rahmen dieser Studie wurde im Vergleich zu einer Therapie mit Bendamustin/Rituximab in der Erstlinientherapie ein signifikant verbessertes progressionsfreies Überleben dokumentiert [22].

- Im Rahmen einer Rezidivstudie (ALPINE-Trial) wurde im direkten Vergleich von Zanubrutinib und Ibrutinib bei höherer Wirksamkeit (PFS und Gesamtansprechrate) ein verbessertes Toxizitätsprofil zugunsten von Zanubrutinib hinsichtlich kardialer Ereignisse (Vorhofflimmern/ Vorhofflattern) festgestellt. Zusätzlich zeigte sich in dieser Phase III-Studie auch ein verbessertes PFS unter Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib (1-Jahres-PFS 90% vs 78%) [23, 24].
- Im Analogieschluss zu den Daten der Rezidivstudien (ALPINE, ELEVATE-RR) wird bei **Zanubrutinib und Acalabrutinib ein reduziertes Toxizitätsprofil** auch in der Erstlinientherapie angenommen. Insofern werden beide Substanzen als Zweitgenerations-BTKI bei Initiierung einer Erstlinientherapie gleichberechtigt gegenüber Ibrutinib präferiert empfohlen. Acalabrutinib wies in der ELEVATE-RR Studie eine signifikant reduzierte Rate an hypertensiven Ereignissen auf, ist jedoch im Gegensatz zu Zanubrutinib in den ersten Therapiewochen mit einer erhöhten Rate an Cephalgien verbunden.
- Pat. unter bereits laufender Erstlinientherapie mit Ibrutinib ohne relevante Nebenwirkungen sollten jedoch nicht auf Acalabrutinib oder Zanubrutinib umgestellt werden, da es aufgrund der Studiendaten nach jetzigem Kenntnisstand bei beiden Substanzen keine Unterschiede bzgl. des Gesamtüberlebens gegenüber Ibrutinib gibt.
- Sollte eine Dauertherapie nicht gewünscht werden oder eine BTKI-Therapie eher ungeeignet sein (duale Plättchenaggregationshemmung, starke Blutungsneigung, ventrikuläre Arrhythmien, evtl. schwere Herzinsuffizienz), sollte alternativ eine zeitlich limitierte Therapie auf der Basis von Venetoclax/Obinutuzumab (s.u.) gewählt werden. Nach entsprechender Aufklärung über eingeschränkte Therapieeffizienz sowie Langzeitriskien (u.a. Sekundärneoplasien, insbesondere tMDS und AML) kann **FCR oder BR oder Obinutuzumab/Chlorambucil** als eine Therapiealternative für Pat. mit mutiertem IGHV-Status erwogen werden [25, 26]. Falls man sich nach individueller Abwägung für eine Chemoimmuntherapie entscheiden sollte, wird BR aufgrund seines günstigeren Toxizitätsprofils gegenüber FCR bei fitten Patienten jenseits des 65. Lebensjahres bevorzugt empfohlen [27].
- Die Zulassung von **Venetoclax plus Obinutuzumab** (Venetoclax/Obinutuzumab, VenObi) erfolgte auf der Basis der Daten bei Pat. **in höherem Alter oder mit Komorbidität**. Die zeitlich befristete Kombinationstherapie bestehend aus dem BCL2-Inhibitor Venetoclax (12 Zyklen) plus Obinutuzumab (6 Zyklen) erwies sich im Rahmen der CLL14-Studie bezüglich des progressionsfreien Überlebens als signifikant überlegen gegenüber einer Chemoimmuntherapie mit Chlorambucil/Obinutuzumab (Hazard Ratio 0.35; Median nicht erreicht) [28, 29]. Nach einer Beobachtungszeit von median 65,4 Monaten zeigte sich im Vergleich der beiden Therapiearme bisher kein Unterschied im Gesamtüberleben [56].
Insgesamt stellt die Kombination aus Venetoclax/Obinutuzumab (VenObi) eine sehr wirksame, aber zugleich auch zeitlich befristete (12 Zyklen; vorgesehene Therapiedauer ca. 10,5 Monate) Therapieoption in der Erstlinientherapie dar. Pat. mit **mutiertem IGHV-Status** profitieren hierbei am meisten von dieser Therapiekombination, so dass für diese Niedrigrisikogruppe bzgl. VenObi - aufgrund der zeitlich befristeten Therapiedauer im Gegensatz zu einer kontinuierlichen BTKI-Therapie - eine **primäre Empfehlung** ausgesprochen wird.
Aufgrund des Nebenwirkungsprofils erweist sich VenObi darüber hinaus auch als eine günstige Therapieoption bei Pat. mit hohem kardialen Risikoprofil (insbesondere vorbekannte schwere Arrhythmien). VenObi kann jedoch nur in Ausnahmefällen bei Pat. mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30ml/min und >15ml/min) aufgrund eines stark erhöhten Risikos für ein Tumorlyse-Syndrom Anwendung finden (bei Kreatinin-Clearance unter 15ml/min kontraindiziert).
- In der CLL13 Studie der DCLLSG (randomisierter Vergleich **FCR/BR vs. Venetoclax/Rituximab vs. VenObi vs. Venetoclax/Obinutuzumab/Ibrutinib**) konnte mittlerweile

auch ein signifikanter Vorteil von **VenObi** bzgl. des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zu einer Chemoimmuntherapie (FCR, BR) bei jüngeren/ fitten Pat. nachgewiesen werden [30]. VenObi stellt daher auch eine gute, zeitlich befristete Behandlungsoption für **junge/fitte Patienten** mit günstigem Risikoprofil (IGHV_{mut}, keine TP53-Aberration, kein komplexer Karyotyp) dar.

Ibrutinib plus Venetoclax:

- Die Zulassung von Ibrutinib/Venetoclax (I+V) erfolgte im August 2022 auf der Basis einer Phase III Studie (GLOW-Studie), die bei älteren/komorbiden Pat. ein besseres PFS und OS mit I+V im Vergleich zu einer Kombination aus Chlorambucil plus Obinutuzumab nachwies [31]. Hierbei ist jedoch auch die relevante Toxizität der Kombination in genau diesem Pat.-Kollektiv hinzuweisen, das sich beispielsweise durch eine 14% Rate an VHF widerspiegelt. Ergänzend wurden die Daten einer weiteren Studie (Phase II Studie CAPTIVATE), die auch fitte Pat. einschloss, für die Zulassung zugrunde gelegt. In dieser Studie konnte ein relativ gutes Ansprechen auch bei Patienten mit Hochrisikomerkmale (insbesondere mit aberrantem TP53-Status) dokumentiert werden [32], wobei eine direkte Überlegenheit gegenüber anderen Schemata (z.B. Venetoclax/Obinutuzumab) bisher nicht gezeigt werden konnte. Ob eine MRD-gesteuerte I+V Therapie, wie in der FLAIR-Studie mit einer medianen Dauer von 27 Monaten, im Vergleich zu einer FCR-Chemoimmuntherapie überlegen ist, muss jedoch erst noch durch eine randomisierte Studie mit MRD-gesteuerter Therapie versus zeitlich fix begrenzter Therapiedauer gezeigt werden. Bis dato bleibt eine MRD-gesteuerte Therapie auf der Basis von I+V daher experimentell [57]. Durch eine sich über 3 Zyklen erstreckende Monotherapie mit Ibrutinib mit nachfolgender Applikation der zulassungskonformen I+V Kombination über 12 Zyklen konnte das Tumorlyserisiko reduziert werden, so dass die (komplett orale) Therapie in den meisten Fällen ambulant erfolgen kann. Insbesondere für jüngere Pat. mit mutiertem IGHV-Status, die eine zeitlich limitierte komplett orale Therapie wünschen, stellt I+V eine sehr wirksame, aber gleichzeitig auf 15 Zyklen (ca. 14 Monate) befristete Therapie dar. Inzwischen liegen auch einige Daten im Rezidiv nach I+V vor, die zum einen keinen Hinweis auf die Entwicklung klassischer Resistenzmutationen geben und darüber hinaus auch eine effektive Wiederbehandlung mit BTKI nahelegen [58].

Zusammengefasst sollte bei **günstigem genetischem Risikoprofil** (IGHV_{mut}, keine TP53-Mutation, kein komplexer Karyotyp) präferentiell eine zeitlich befristete Therapie mit **Venetoclax/Obinutuzumab** (12 Zyklen) eingesetzt werden. Auch eine zeitlich limitierte, rein orale Therapie auf der Basis von **Ibrutinib plus Venetoclax** ist in der Erstlinientherapie insbesondere für jüngere Patienten ohne bzw. mit nur geringen kardiologischen Begleiterkrankungen mit mutiertem IGHV-Status zu empfehlen. Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min) oder bei Wunsch einer rein oralen Therapie bzw. logistischen und/oder biologischen Problemen hinsichtlich der Venetoclax-Eindosierungsphase sollte eine Primärtherapie mit einem Zweitgenerations-BTK-Inhibitor - **Acalabrutinib oder Zanubrutinib** als orale Dauertherapie in diesem Kollektiv erwogen werden. Bei Kontraindikation gegen diese Substanzen (z.B. vorbekannte Migräne/ Kopfschmerzen und Risiko von Cephalgien unter Acalabrutinib) bzw. auf Patientenwunsch (einmal tägliche Gabe einer Tablette Ibrutinib vs zweimal tägliche Einnahme von Acalabrutinib bzw. 4 Kapseln Zanubrutinib pro Tag) kann ggf. auch Ibrutinib gegeben werden. Auf die erhöhte Kardiotoxizität von Ibrutinib im Vergleich zu Zweitgenerations-BTKI ist jedoch explizit hinzuweisen. Bei schweren kardialen Komorbiditäten (u.a. ventrikuläre Extrasystolen) ist Venetoclax/Obinutuzumab vorrangig zu empfehlen, während bei renaler Einschränkung umgekehrt einer BTKi-basierten Therapie der Vorzug gegeben werden sollte. (Abbildung 1).

Bei Pat., die keine Therapie mit einem Signalwegsinhibitor wünschen oder hierfür ungeeignet sind (z.B. kombinierte schwere kardiale und renale Komorbidität), ist in Ausnahmefällen auch noch eine Chemoimmuntherapie, je nach Fitness bzw. Alter mit **Chlorambucil/Obinutuzumab**

bzw. **Bendamustin/Rituximab** (Bendamustin dosisreduziert auf 70 mg/m², Tag 1 und 2) **oder FCR** (kontraindiziert bei Niereninsuffizienz) möglich. Allerdings ist auf die signifikant reduzierte Wirksamkeit mit kürzerem PFS im Vergleich zu BTK- bzw. BCL2-Inhibitor-basierter Therapie explizit hinzuweisen.

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

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

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

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

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

Die vorhandenen Daten können wie folgt zusammengefasst werden:

Aufgrund der günstigen Studienergebnisse wird bei unmutiertem IGHV-Status eine kontinuierliche Therapie auf der Basis von Zweitgenerations-BTKi (**Acalabrutinib +/- Obinutuzumab; Zanubrutinib**) oder eine zeitlich begrenzte Therapie mit **Venetoclax/Obinutuzumab** oder **Ibrutinib plus Venetoclax** primär gleichwertig empfohlen (**Abbildung 1**). Acalabrutinib könnte bei dieser Subgruppe mit Obinutuzumab kombiniert werden, da im 6-Jahres-Follow-up der ELEVATE-TN Studie ein deutlicher PFS-Unterschied (75% vs 60%), wenn auch kein signifikanter OS-Unterschied, im Vergleich zu einer Acalabrutinib-Monotherapie verzeichnet wurde [59]. Weiterhin zeigte sich innerhalb des Ibrutinib-Arms der E1912-Studie (Vergleich von Ibrutinib/Rituximab vs. FCR) nach 4-jähriger Beobachtungszeit kein signifikanter Unterschied zwischen IGHV-mutierten und IGHV-unmutierten Pat bzgl. des PFS. In anderen randomisierten Studien (ALLIANCE, ILLUMINATE) mit BTKI zeigt sich dagegen ein reduziertes PFS in der Gruppe mit unmutiertem IGHV. Aufgrund des kardiovaskulären Toxizitätsprofils (siehe Kapitel 6.1.1.1) wird jedoch eine Therapie mit Ibrutinib – im Gegensatz zu den Zweitgenerations-BTKI Acalabrutinib bzw. Zanubrutinib – nicht primär empfohlen – es sei denn, die Patienten sind jung und fit und haben keine kardiologischen Vorerkrankungen. Mit zeitlich begrenztem **Venetoclax/Obinutuzumab** oder **Ibrutinib plus Venetoclax** zeigt sich ein signifikanter PFS-Unterschied für Pat. mit unmutiertem IGHV-Status (im Vergleich zu IGHV_{mut}). Das mediane PFS für unmutiertem IGHV-Status nach einjähriger Therapie beträgt mehr als 5 Jahre, was eine mindestens 4-jährige Therapie-freien Zeit für die Hälfte der Pat. bedeutet. Die längere Zeit bis zum ersten PFS unter kontinuierlichem BTKi im Vergleich zu zeitlich begrenzten Venetoclax-basierten Therapie zeigt keine grundsätzliche Überlegenheit auf lange Sicht, da (wenngleich die Evidenz limitiert ist) eine Venetoclax-basierte Behandlung im Rezidiv wiederholt werden kann. Ein Ergebnis eines randomisierten Vergleichs (CLL17-Studie), ob Venetoclax/ Obinutuzumab einer BTKI-Dauertherapie (einschließlich unmutierter Pat.) tatsächlich unterlegen ist, steht derzeit noch aus.

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

Auch die Kombination aus **Ibrutinib plus Venetoclax** (I+V) kann bei Patienten mit intermediärem Risiko (IGHV_{unmut}) im Sinne einer zeitlich befristeten Therapie (15 Zyklen) angewendet werden. Die Daten aus der GLOW-Studie zeigen jedoch für den I+V Arm ein verkürztes PFS von Patienten mit IGHV_{unmut} im Vergleich zur Subgruppe der Patienten mit IGHV_{mut}. Daten aus der FLAIR-Studie mit einer längeren Behandlungsdauer für I+V (im Median ca. 2 Jahre, damit aber formal off-label) zeigen auf der anderen Seite ein sehr gutes PFS für Patienten mit IGHV_{unmut} (ca. 90% nach 5 Jahren), wobei dies bisher aufgrund der fehlenden breiten Anwendung einer standardisierten MRD-Messung (noch) nicht praxis-relevant ist.

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

Insgesamt kann daher festgehalten werden, dass für die Gruppe mit intermediärem genetischem Risiko (IGHV_{unmut}) ohne zeitgleichen Nachweis eine Hochrisiko-Genetik, wie beispielsweise *TP53*-Mutation/del(17p13) oder komplex aberranter KT) nach derzeitigem Kenntnisstand gleichrangig eine kontinuierliche Therapie mit einem BTKI oder alternativ eine zeitlich befristete Therapie in Form von VenObi bzw. I+V empfohlen werden kann. Entscheidend für die konkrete Auswahl sind hier individuelle Patientencharakteristika (Begleiterkrankungen, Komedikation, Patientenwunsch etc.).

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

Bei therapiepflichtiger CLL mit del(17p13)/*TP53*-Mutation bzw. Nachweis eines komplex aberranten Karyotyps wird unabhängig vom Allgemeinzustand unter Abwägung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen präferenziell der **kontinuierliche Einsatz von BTKI, primär Acalabrutinib oder Zanubrutinib** (sekundär bei Kontraindikation auch Ibrutinib möglich) empfohlen. Alternativ, insbesondere bei auch bei fehlender Eignung für BTKI, kann die Kombination aus **Venetoclax/Obinutuzumab** (über 12 Zyklen) oder auch eine kontinuierliche Venetoclax-Monotherapie in der Erstlinientherapie eingesetzt werden, wobei in der CLL14-Studie für Venetoclax/Obinutuzumab ein signifikant schlechteres PFS und Gesamtüberleben im Vergleich zu Subgruppen ohne *TP53*-Mutation gezeigt wurde. Seit August 2022 ist auch eine zeitlich limitierte Kombinationstherapie (über ca. 14 Monate) in Form von **Ibrutinib plus Venetoclax** (I+V) in der Erstlinientherapie der CLL zugelassen, was auch Pat. mit Hochrisiko-Aberration einschließt. Im Rahmen der CAPTIVATE-Studie (Kapitel 6.1.1.1.1) zeigte sich auch in dieser Subgruppe, basierend auf einer kleinen Fallzahl (n=27), ein gutes Ansprechen, wobei auch hier das PFS kürzer ist als bei Patienten ohne *TP53*-Aberrationen (EHA2024) [31, 32].

In Ausnahmefällen kann auch die Kombination aus Idelalisib/Rituximab unter Abwägung des Nebenwirkungsprofils, nicht zuletzt auch Beachtung schwerer Autoimmunerkrankungen (Diarrhoen, Hepatitis, Pneumonitis) erwogen werden [34] ([Chronische Lymphatische Leukämie – Zulassungsstatus](#) und Kapitel 6.2.1.7 Idelalisib). Bei Einsatz von Idelalisib sind eine stringente *Pneumocystis jirovecii* Pneumonie (PJP)-Prophylaxe und auch ein CMV-Virämie-Screening durchzuführen.

Insgesamt sollte für die Patienten mit genetischem Hochrisikoprofil trotz derzeit noch begrenzter Datenlage primär eine kontinuierliche Therapie auf der Basis von Zweitgenerations-BTKI

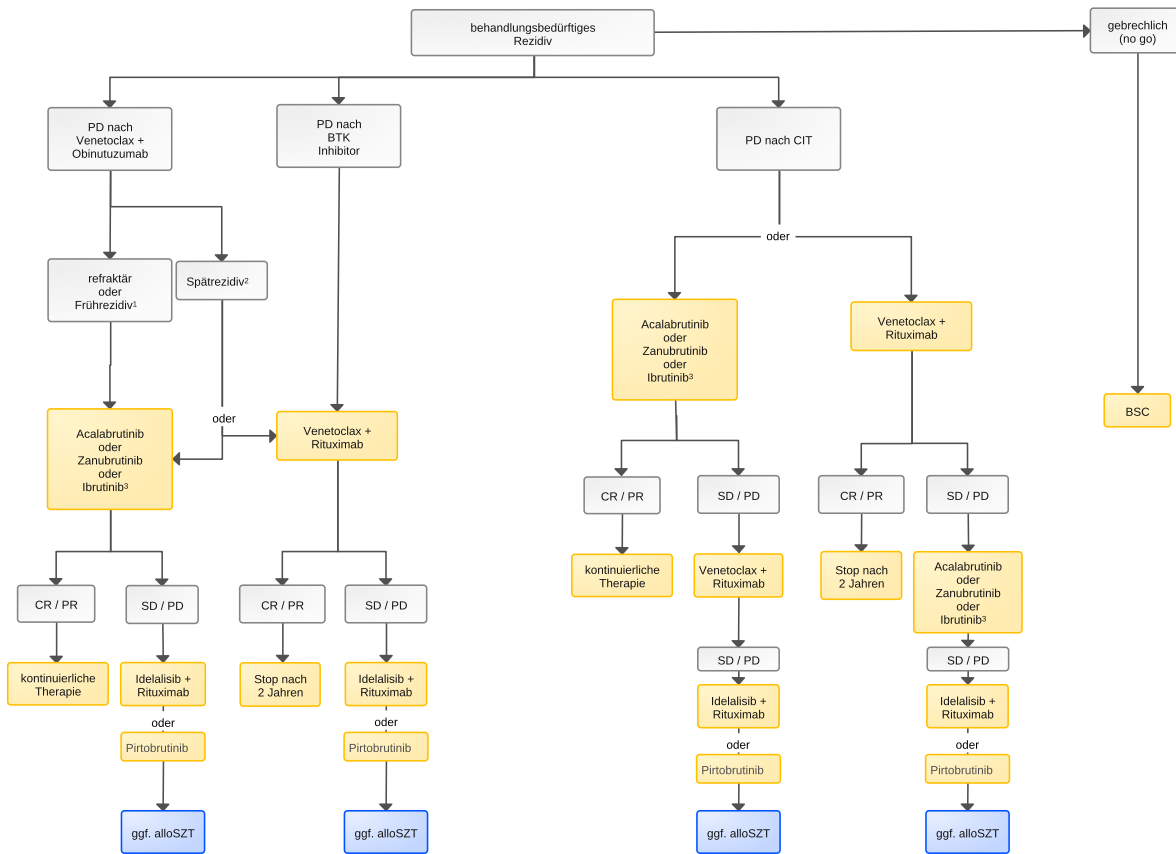
empfohlen werden. Ansonsten sind auch zeitliche befristete Therapien (Ven/Obi bzw. I+V) aufgrund individueller Patientencharakteristika möglich und zugelassen.

6.1.2 Zweitlinientherapie

Die **Auswahl der Rezidivtherapie** hängt von mehreren individuellen Faktoren ab. Dies sind neben Alter und Komorbidität des Patienten vor allem klinische Parameter wie die Art der Primärtherapie, die damit erreichte Remissionsdauer und gegenüber der Erstdiagnose evtl. veränderte biologische Eigenschaften der CLL i.S. einer klonalen Evolution (z. B. Erwerb einer del(17p13) bzw. *TP53*-Mutation). Nach Therapie mit BTK- oder BCL2-Inhibitoren können außerdem spezifische Resistenzmutationen (u.a. in *BTK*, *PLCY2* bzw. *BCL2*) auftreten, deren Nachweis die Wiederholung der entsprechenden Therapie nicht sinnvoll erscheinen lässt. Allerdings besteht bei vielen Varianten noch keine Klarheit bezgl. deren klinischen Bedeutung.

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

Abbildung 2: Therapie der CLL bei Rezidiv und Refraktärität



Legende:

— palliativer Therapieansatz; — kurativer Therapieansatz;

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

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

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

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

Pat., die auf die laufende Therapie refraktär sind oder nur eine Remissionsdauer unter 3 Jahren erzielen und rezidierte Patienten mit Nachweis einer del(17p13) bzw. einer TP53-Mutation haben eine schlechte Prognose. Ihre mittlere Gesamtüberlebenszeit lag vor Einführung der neuen Substanzen bei ein bis zwei Jahren, gerechnet ab dem Zeitpunkt der Salvagetherapie. In diesen Studien wurde das Erreichen des Status einer „stabilen Erkrankung“ bei behandlungspflichtigen Patienten nach den Kriterien des IWCLL 2018 ebenfalls als Therapieversagen gewertet [13].

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

Die wichtigsten **aktuellen Studiendaten** können folgendermaßen dargestellt werden, wobei zu beachten ist, dass in diesen Studien die Vorbehandlungen meist Chemoimmuntherapie-basiert waren, so dass die Aussagekraft bzgl. einer Rezidivtherapie nach gezielten Therapeutika limitiert ist.:

- Der BTK-Inhibitor **Ibrutinib** führte im Vergleich mit dem Anti-CD20 Antikörper Ofatumumab zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,13; Median nicht erreicht) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,59) (RESONATE-1-Studie) [35].
- Der BTK-Inhibitor **Acalabrutinib** führte bei Patienten nach mindestens einer Vortherapie im Vergleich zu einer Therapie nach Wahl des behandelnden Arztes (Idelalisib/Rituximab oder Bendamustin/Rituximab) zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,31) (ASCEND-Studie) [36].
- Der BTK-Inhibitor **Zanubrutinib** führte bei Pat. mit rezidivierter CLL im Vergleich zu Ibrutinib zu einer besseren Remissionsrate (80.4% vs 72.9%, $p=0,0264$) bzw. einem besseren 2-Jahres PFS (78.4% vs 65.9%) (ALPINE-Studie) [24]. In der Subgruppe der Patienten mit *TP53*-Aberration zeigte sich ein deutlich besseres PFS im Vergleich zu Ibrutinib (HR 0.53) [24].
- Der BCL2-Inhibitor **Venetoclax** führte in Kombination mit Rituximab bei Pat. im ersten oder höheren Rezidiv gegenüber Bendamustin/Rituximab zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,16; Median nicht erreicht) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,50; Median nicht erreicht), zu einer Erhöhung der Rate hämatologischer Remissionen sowie von MRD-Negativität (MURANO-Studie) [37, 38]. Venetoclax führte als Monotherapie bei Pat. mit rezidivierter oder refraktärer CLL mit Nachweis einer *del(17p13)* bzw. einer *TP53*-Mutation und nach Vorbehandlung mit einem Inhibitor des BCR-Signalübertragungswegs zu einer Remissionsrate von 79% (einarmige Studie) [39, 40].
- Der PI3Kdelta-Inhibitor **Idelalisib** führte in Kombination mit Rituximab gegenüber einer Rituximab-Monotherapie bei rezidivierter CLL bzw. Komorbidität ebenfalls zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,15; Median nicht erreicht) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,22; Median nicht erreicht) [41]. In drei randomisierten, bisher nicht publizierten Idelalisib-Studien zur Erstlinientherapie der CLL und zur Therapie rezidivierter indolenter Non-Hodgkin-Lymphome wurde eine erhöhte Todesfallrate in den Idelalisib-Kombinationsarmen beobachtet. Es wird bei allen Pat. eine Prophylaxe gegen *Pneumocystis jirovecii* sowie eine regelmäßige Kontrolle der Entzündungswerte und auch ein CMV-Virämie Surveillance empfohlen.

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

Bei Patienten nach **Erstlinienbehandlung mit Chemoimmuntherapie** stehen neben der Kombination aus Venetoclax/Rituximab alternativ auch BTK-Inhibitoren für die Zweitlinientherapie zur Verfügung. Ergebnisse direkt vergleichender Studien zwischen Venetoclax/Rituximab und Ibrutinib bzw. Acalabrutinib oder Zanubrutinib liegen nicht vor. Auch wenn direkte Daten aus Studien für diese Patientengruppe fehlen, würde bei einem Nachweis einer *TP53*-Aberration auch im Rezidiv prinzipiell eher einer kontinuierlichen Therapie mit einem BTKi gegenüber einer zeitlich befristeten BCL2i-basierten Behandlung (VenR) der Vorzug gegeben werden.

Bei Pat. mit **BTKI-Vorbehandlung** stellt die Kombination Venetoclax/Rituximab (VenR) oder Venetoclax-Monotherapie aufgrund der hohen Effektivität und der limitierten Therapiedauer (2 Jahre für VenR) den präferierten Therapiestandard ab der Zweitlinientherapie unabhängig von der Risikozuordnung und Fitness dar. Aufgrund der deutlichen Überlegenheit von VenObi gegenüber VenR in der Erstlinie (siehe CLL13-Studie der DCLLSG) könnte im Sinne einer Einzelfallentscheidung und nach vorheriger Sicherung der Kostenübernahme auch das VenObi-Schema (analog CLL14-Studie) erwogen werden.

Bei Pat. mit einer **Vortherapie mit Venetoclax plus Obinutuzumab** zeigen BTK-Inhibitoren umgekehrt eine sehr gute Wirksamkeit. Auch nach Vorbehandlung mit Venetoclax plus Obinutu-

zumab scheint eine erneute Therapie mit Venetoclax (plus Rituximab, entsprechend derzeitiger Zulassung) wirksam zu sein, insbesondere bei längerer Remissionsdauer (über 2 bis 3 Jahre). Derzeit wird eine Reexposition mit VenObi im Rezidiv i.R. der ReVenG-Studie getestet, so dass dies bei positiven Ergebnissen künftig Grundlage für eine Einzelfallentscheidung bei den Kostenträgern sein könnte. Bisher gibt es jedoch nur unzureichend Daten, wie lange die Remissionsdauer sein sollte, damit eine Re-Therapie mit dem BCL2-Inhibitor sinnvoll ist.

Für Patienten, die nach oder unter einer Primärtherapie auf der Basis von Ibrutinib plus Venetoclax (I+V) rezidivieren, kann evidenzbasiert noch keine Empfehlung für eine geeignete Rezidivtherapie (z.B. BTKI-Monotherapie, Venetoclax-Monotherapie, Venetoclax/Rituximab, Idelalisib/Rituximab) ausgesprochen werden, so dass dieser Aspekt in der aktuellen Leitlinie noch nicht berücksichtigt wird. Allerdings waren nach 54 Monaten Follow-up noch 87,9% der Patienten der GLOW-Studie noch nicht wieder therapiebedürftig geworden, so dass sich die Frage der Art der Folgetherapie für die Mehrzahl der Patienten (noch) nicht stellt.

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

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

Bei klinischem Progress nach Einsatz von BTKi und BCL2-Inhibitoren (sog. double-refractory oder double-exposed CLL) kann eine Therapie mit dem nicht-kovalent bindenden BTK-Inhibitor Pirtobrutinib prinzipiell sinnvoll sein. In einer Phase I/II-Studie (BRUIN) wurde eine Gesamtansprechrate von 73.3% mit einem medianen PFS von 19.6 Monaten beschrieben [60]. Die FDA hat am 01.12.2023 eine entsprechende Zulassung ausgesprochen, jedoch ist eine Zulassung durch die EMA noch nicht erfolgt, so dass derzeit der Einsatz von Pirtobrutinib nur im Sinne eines off-label Einsatzes möglich ist.

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

Bei Pat. mit Transformation der CLL in ein aggressives Non-Hodgkin Lymphom im Sinne einer Richter-Transformation kann eine Chemoimmuntherapie auf der Basis von R-CHOP durchgeführt werden. Allerdings sind die Ergebnisse sehr schlecht mit Überlebenszeiten von unter 1 Jahr. Bei biologisch jungen Pat. wird, wenn möglich, eine konsolidierende allogene Stammzelltransplantation empfohlen, insbesondere wenn NHL und CLL klonal verwandt sind (kein unabhängiges Zweitlymphom). Bei fehlender Eignung für eine allogene Transplantation kann stattdessen eine autologe Stammzelltransplantation erwogen werden [42]. Bei Kontraindikationen gegen eine allogene oder autologe Stammzelltransplantation kann außerdem eine Immuntherapie mit Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren (off-label) erwogen werden [43], siehe [Chronische Lymphatische Leukämie – Zulassungsstatus](#). Kürzlich wurde auch eine hohe Effektivität (ORR 58.3%; 1-Jahres-OS 74.7%) für die Kombination von Tislelizumab und Zanubrutinib (RT1-Studie) für Patienten mit Richter-Transformation beschrieben [61]. Wann immer möglich sollten Patienten, insbesondere wenn sie nicht für eine allogene Stammzelltransplantation in Frage kommen, im Rahmen von klinischen Studien behandelt werden.

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

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

6.1.3 Allogene Stammzelltransplantation

Die Verfügbarkeit hoch wirksamer molekularer Therapien mit der damit einhergehenden Verbesserung der Prognose hat den Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation (alloSZT) bei der CLL stark relativiert. Sie bleibt jedoch eine Option in Situationen, die auch mit den modernen Therapiemöglichkeiten mit einer relativ ungünstigen Prognose assoziiert sind. Ihre Wirksamkeit auch nach vorausgegangener Exposition gegenüber Signalwegsinhibitoren ist belegt [44]. In Anbetracht der sich abzeichnenden Verfügbarkeit nicht-kovalenter BTK, ist die Indikation für eine alloSZT noch zurückhaltender zu stellen. Sie erscheint im Wesentlichen dann erwägenswert, wenn es bei Patienten mit TP53-Alteration oder komplexem Karyotyp zur Refraktärität gegenüber BTKI oder Venetoclax gekommen ist, oder wenn unabhängig vom TP53-Status beide Substanzklassen versagt haben [46].

Indikation, Zeitpunkt und Durchführung einer Transplantation inklusive der Spendersuche sollten in enger Kooperation mit einem Transplantationszentrum vor Einleitung einer Salvage-Therapie abgeklärt werden. Ein wichtiger prognostischer Faktor für das Erreichen einer langfristigen Krankheitskontrolle ist das Vorhandensein einer Remission zum Zeitpunkt der allogenen Transplantation. Die Transplantation sollte, sofern möglich, innerhalb klinischer Studien erfolgen.

6.1.4 Autologe Stammzelltransplantation

Die Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation kann zur Therapie der CLL nicht mehr empfohlen werden.

6.1.5 CAR-T-Zelltherapie

Eine etablierte Rolle der CAR-T-Zelltherapie existiert weder bei der untransformierten CLL noch bei der Richter-Transformation. Am 15.03.2024 wurde Liso-cel durch die FDA für Patienten mit BTK-Inhibitoren und BCL2-Inhibitoren refraktärer CLL in den USA zugelassen, basierend auf der CLL004-Studie, in der bei dieser Patientenpopulation ein Gesamtansprechen von 47% und eine CR-Rate von 18% mit vielversprechenden Ansprechdauern erzielt wurden [62]. Eine EMA-Zulassung steht derzeit jedoch noch aus, und der Stellenwert der CART-Therapie in der rezidivierten CLL, insbesondere im Vergleich zur alloSZT kann derzeit noch nicht beurteilt werden. Die CART-Therapie sollte daher vorzugsweise im Rahmen klinischer Studien erfolgen.

Bei Patienten mit Richter-Transformation konnte in einer retrospektiven, multizentrischen Analyse unter Einschluss verschiedener CD19 adressierender zugelassener CAR T-Zell Produkte (Axi-cel, Tisa-cel, Liso-cel, Brexu-cel) eine Gesamtansprechrate von 63% und eine 2-Jahres OS Rate von 38% dokumentiert werden [63]. Ob die Wirksamkeit von CD19-CART-Therapien bei großzelligen B-Zell-Lymphomen auf dem Boden einer Richter-Transformation der bei *de novo* LBCL beobachteten vergleichbar ist, kann noch nicht beurteilt werden.

6.1.6 Supportive Therapie und Therapie von Komplikationen

CLL-Patienten zeigen häufig im Krankheitsverlauf Infektionskomplikationen, die durch die Abnahme der Immunglobulin-Konzentrationen und weitere Mechanismen eines erworbenen Immundefizits verstärkt werden, siehe [Onkopedia sekundäre Immundefekte](#). Besonders sorgfältige Überwachung mit intensiver allgemein-internistischer Behandlung z.B. chronischer oder rezidivierender Bronchitiden ist angezeigt. Die prophylaktische Substitution mit Immunglobuli-

nen reduziert das Risiko für schwere Infektionen, hat aber keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität. Die EMA hat im Juni 2018 ihre Guideline in Form einer Summary of Product Characteristics aktualisiert und für Patienten mit sekundärem Immundefekt diese Kriterien für eine Substitution mit Immunglobulinen festgelegt [47]:

- schwere, rezidivierende Infektionen
- ineffektive antimikrobielle Therapie
- Nachweis des Fehlens einer spezifischen Antikörperbildung (nach einer Impfung) oder Serum-IgG Spiegel <4g/l.

Altersentsprechende Impfungen werden empfohlen, siehe [Onkopedia - Impfungen](#), obwohl die Bildung spezifischer Antikörper vermindert sein kann. Reiseimpfungen sollten nur nach Rücksprache mit dem betreuenden Facharzt erfolgen, da u.a. Lebendimpfstoffe den Patienten gefährden könnten.

6.2 Therapie bei Autoimmunphänomenen

Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) und Immunthrombozytopenie (ITP) sind häufige Begleitphänomene der CLL [48]. AIHA ist in der Regel Coombs-positiv. Kälteagglutinine mit Nachweis von IgM-Antikörpern sind die Ausnahme. Coombs-negative hämolytische Anämien wurden nach vorangegangener Purinanaloga - Therapie beschrieben. Die Pat. sind auf die besonders hohe Gefährdung durch Krisen im Rahmen von Infekten hinzuweisen. Selten wird eine Pure Red Cell Aplasia (PRCA) beobachtet. Bei alleinigem Auftreten einer AIHA oder ITP ohne sonstige Symptome einer behandlungsbedürftigen CLL (s.o.) ist eine Therapie mit Kortikosteroiden indiziert. Ansonsten ist eine Therapie entsprechend der o.g. Algorithmen (siehe [Tabelle 1](#) und [2](#)), mit Präferenz für anti-CD20-haltige Therapien (VenObi, Acalabrutinib-Obi, Venetoclax/Rituximab), zu empfehlen, wenngleich es auch nur wenige Daten zum Einsatz von zielgerichteten Substanzen bei Patienten mit Autoimmunphänomenen gibt [49].

6.2.1 Medikamentöse Tumorthherapie - Substanzen

Die Ergebnisse von randomisierten klinischen Studien mit den einzelnen Substanzen und den Kombinationen sind in [Chronische Lymphatische Leukämie Studienergebnisse](#) zusammengefasst. Informationen über den Zulassungsstatus der für die Therapie der CLL geeigneten Medikamente sind in [Chronische Lymphatische Leukämie Zulassungsstatus](#) für Deutschland, Österreich und die Schweiz aufgeführt.

6.2.1.1 Acalabrutinib

[Acalabrutinib](#) ist ein Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK). Diese Kinase spielt eine zentrale Rolle in der Entwicklung, Differenzierung, Signalübertragung und dem Überleben von B-Lymphozyten. Acalabrutinib führte allein oder in Kombination mit Obinutuzumab in der Zulassungsstudie bei Pat. >65 Jahre bzw. bei Pat. <65 Jahre mit Komorbidität bei nicht vorbehandelter CLL zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber Chlorambucil/Obinutuzumab (Acalabrutinib HR 0,2; Acalabrutinib/Obinutuzumab HR 0,1) [20]. Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab führte im Vergleich zu Chlorambucil/Obinutuzumab auch zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens (HR 0.55, p=0.0474) [64]. Pat. mit Nachweis einer del(17p13) bzw. einer TP53-Mutation profitieren nahezu im selben Maße wie Pat. ohne diesen Risikofaktor von Acalabrutinib, allerdings verbessert die Hinzunahme von Obinutuzumab das Ergebnis gegenüber der Monotherapie nicht.

Schwere Nebenwirkungen der Acalabrutinib-Monotherapie im CTCAE-Grad 3/4 in der ELEVATE-TN-Studie [20] waren Neutropenie (10%), Anämie (7%), Thrombozytopenie (3%) und Pneumonie (2%). Diarrhoe aller Schweregrade trat bei 35% der Patienten auf. Unter Acalabrutinib können Arrhythmien auftreten, am häufigsten Vorhofflimmern bei 3-4% der Pat. Eine anfänglich auftretende Diarrhoe (39%) ist oft selbstlimitierend. Die Therapie mit Acalabrutinib kann initial zu einer Lymphozytose aufgrund der Ausschwemmung von Leukämiezellen aus lymphatischen Kompartimenten. Weitere klinisch relevante Nebenwirkungen sind leichte Blutungen (43%), vor allem bei Prellungen (24%), und Entwicklung bzw. Aggravierung einer arteriellen Hypertonie, bei 3% im CTCAE Grad 3. Acalabrutinib wird oral appliziert.

6.2.1.2 Bendamustin

Bendamustin gehört zu den Stickstoff-Lost-Derivaten. Es ist eine alkylierende Substanz und hat gleichzeitig Eigenschaften eines Purin-Antimetaboliten. In der Monotherapie bei unbehandelten Pat. lagen die Remissionsraten mit 68% und das progressionsfreie Überleben mit 21,8 Monaten signifikanter höher als die Vergleichstherapie mit Chlorambucil (31%, 8,0 Monate), siehe [Chronische Lymphatische Leukämie - Studienergebnisse](#). Bendamustin wird bei der CLL als Monotherapie, aber vor allem in Kombination mit Rituximab eingesetzt [27, 50]. Nebenwirkungen im Grad 3/4 betreffen die Blutbildung: Neutropenie (23%), Thrombozytopenie (12%), Anämie (2,5%). In Kombination mit Rituximab können schwere Infektionen auftreten. Die Nebenwirkungen erfordern Dosisanpassungen und ggf. eine antibakterielle (Pneumocystis - jirovecii - Pneumonie) und eine antivirale Prophylaxe (CMV) unter Beachtung der CD4-Lymphozyten. Andere häufigere Nebenwirkungen sind Fieber, Übelkeit/Erbrechen und Hautexanthem. Die Knochenmarkstoxizität von Bendamustin ist kumulativ. Die Applikation von Bendamustin erfolgt intravenös.

6.2.1.3 Chlorambucil

Chlorambucil ist eine alkylierende Substanz. Es wird seit mehr als 50 Jahren in der Therapie der CLL eingesetzt. Die Kombination mit Prednison über 3 Tage wurde über Jahrzehnte als „Knospe-Schema“ verwandt, welches heute nicht mehr empfohlen wird. Die Chlorambucil-Monotherapie (0,4 mg/kg KG 14-tägig mit Dosissteigerung um 0,1 mg/kg KG pro Zyklus bis zu einer maximalen Dosierung von 0,8 mg/kg KG) war die angemessene Vergleichstherapie zur Testung des Zusatznutzens neuer Substanzen. Chlorambucil wird auch mit Anti-CD20-Antikörpern kombiniert. Es ist gut verträglich. Die Nebenwirkungen sind dosisabhängig. Im Vordergrund steht die Hämatotoxizität mit Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 treten selten auf und sind durch Dosisreduktion vermeidbar. Chlorambucil wird oral appliziert.

6.2.1.4 Cyclophosphamid

Cyclophosphamid hat eine Wirkung als Monosubstanz bei der CLL, wird aber vor allem in Kombinationen mit Fludarabin und Rituximab (FCR) eingesetzt. Hauptnebenwirkung von Cyclophosphamid ist die Hämatotoxizität. Bei höheren Dosierungen (>1.000 mg) kann eine hämorrhagische Zystitis auftreten, die durch die prophylaktische Gabe von Uromitexan vermeidbar ist. Cyclophosphamid wird in der Regel intravenös appliziert. Cyclophosphamid ist auch bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen wirksam.

6.2.1.5 Fludarabin

Fludarabin ist ein Purin-Analogon. Es wurde Ende der 60er Jahre des letzten Jahrhunderts synthetisiert und seit den 80er Jahren bei der CLL eingesetzt. Im Vergleich zu Chlorambucil oder zu Alkylanz-haltigen Kombinationstherapien führt die Monotherapie zu einer Steigerung der Remissionsraten, aber nicht der Überlebenszeit, siehe [Chronische Lymphatische Leukämie - Studienergebnisse](#). Im Vergleich zu CHOP waren die Ergebnisse zur Wirksamkeit nicht signifikant unterschiedlich, zur Verträglichkeit aber deutlich besser. Nebenwirkungen der Fludarabin-Monotherapie im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten auftreten, sind Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie und Infektionen. Kritische Nebenwirkung der Fludarabin-Monotherapie ist die erhöhte Rate von Autoimmunzytopenien, bis zur Pure Red Cell Aplasia.

In Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab ist Fludarabin (FCR) eine der Standard-Chemoimmuntherapien (FCR) bei jüngeren Pat. [27]. Fludarabin ist wirksam bei intravenöser, subkutaner und oraler Applikation. In den empfohlenen Therapieschemata wird es intravenös appliziert.

6.2.1.6 Ibrutinib

Ibrutinib ist ein Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK). Diese Kinase spielt eine zentrale Rolle in der Entwicklung, Differenzierung, Signalübertragung und dem Überleben von B Lymphozyten. Ibrutinib führte in der Zulassungsstudie bei Pat. mit rezidivierter oder refraktärer CLL zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,22) und der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,43) [50]. Patienten mit Nachweis einer del(17p13) bzw. einer TP53-Mutation profitieren nahezu im selben Maße wie Pat. ohne diesen Risikofaktor. Bei unbehandelten Pat. im Alter ≥ 65 Jahre ist Ibrutinib einer Chlorambucil-Monotherapie überlegen. Darüber hinaus zeigte sich eine Ibrutinib-basierte Therapie sowohl gegenüber Bendamustin/Rituximab [19] als auch gegenüber einer Kombination aus Chlorambucil/Obinutuzumab [51] in der Erstlinientherapie von älteren bzw. weniger fitten Pat. überlegen. Die Ibrutinib-Monotherapie war der Kombination Ibrutinib/Rituximab nicht unterlegen [19]. Im Kontext der E1912-Studie wurde auch eine Überlegenheit von Ibrutinib/Rituximab gegenüber FCR in der Erstlinientherapie von jungen/fitten CLL-Pat. in der Erstlinie dokumentiert [18], siehe [Chronische Lymphatische Leukämie - Studienergebnisse](#).

Schwere Nebenwirkungen der Ibrutinib-Monotherapie im CTCAE-Grad 3/4 in den RESONATE-Studien [35] und in der ALLIANCE-Studie [19] waren Neutropenie (10-16%), Anämie (4-12%), Thrombozytopenie (2-7%), Pneumonie (4-7%) und Diarrhoe (4%). Unter **Ibrutinib** können Arrhythmien auftreten, am häufigsten Vorhofflimmern bei 5-8% der Patienten. Pat. mit schweren Arrhythmien (ventrikuläre Tachykardien, höhergradiger Block) waren von den Studien ausgeschlossen. Vereinzelt wurden plötzliche Todesfälle und invasive Aspergillosen beschrieben. Eine anfänglich auftretende Diarrhoe ist oft selbstlimitierend. Die Therapie mit Ibrutinib führt initial zu einer Lymphozytose aufgrund der Ausschwemmung von Leukämiezellen aus lymphatischen Kompartimenten. Weitere klinisch relevante Nebenwirkungen sind Hautblutungen (ca. 40%) und Entwicklung bzw. Aggravierung einer arteriellen Hypertonie. Die Raten zur Verschlechterung der Hypertonie werden mit 78% angegeben, wenn ein Grenzwert von 130/90 mmHg entsprechend den Kriterien des American College of Cardiology angenommen wird. Auf der Basis des Grenzwertes der European Society of Cardiology (ESC) wird diese Rate mit 44% berechnet [52]. Ibrutinib wird oral appliziert.

6.2.1.7 Idelalisib

Idelalisib ist ein selektiver Inhibitor der Delta-Isoform der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K δ). Diese Kinase spielt eine wichtige Rolle bei der B-Zell-Rezeptor-induzierten Signalübertragung in reifen B Lymphozyten und in der Pathogenese der CLL. In Kombination mit einem Anti-CD20-Antikörper (Ofatumumab oder Rixuximab) führt Idelalisib zu Steigerungen der Remissionsraten auf 70-85%, zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,2) und der Gesamtüberlebenszeit (Hazard 0,34 – 0,75) [41, 53]. Schwere Nebenwirkungen der Kombinationstherapie von Idelalisib + Rituximab im CTCAE Grad 3/4 waren Neutropenie (34%), Thrombozytopenie (10%), Anämie (5%), Erhöhung der Transaminasen (5%), Diarrhoe (4%), Fieber (3%), Fatigue (3%) und Schüttelfrost (2%). Im Frühjahr 2016 zeigten Zwischenergebnisse aus drei laufenden Studien zur Erstlinientherapie eine erhöhte Anzahl infektionsbedingter Todesfälle im Behandlungsarm unter Idelalisib. Im Bericht des Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der European Medicines Agency (EMA) wird eine antibiotische Prophylaxe für *Pneumocystis jirovecii* und die regelmäßige Überprüfung auf Infektzeichen, insbesondere Zeichen einer CMV-Infektion, empfohlen. Idelalisib wird oral appliziert.

6.2.1.8 Liso-cel

Am 15.03.2024 wurde Liso-cel durch die FDA für Patienten mit BTKi und BCL2-i refraktärer CLL in den USA, basierend auf der CLL004-Studie, zugelassen [65]. Eine Zulassung in Deutschland steht derzeit jedoch noch aus. Basierend auf 49 Patienten mit höher dosierter Gabe von CAR+ T-Zellen (100×10^6 , Dosislevel 2) zeigte sich in der CLL004-Studie in 18% der Patienten eine komplette Remission. Ein schweres Zytokin-Release Syndrom (CRS) wurde, basierend auf 117 Patienten, in 9% der Patienten beobachtet, schwere neurologische Events in 19%. Ein fatales Makrophagen-Aktivierungssyndrom wurde in dieser Studie in einem Patienten beschrieben.

6.2.1.9 Obinutuzumab

Obinutuzumab ist ein Anti-CD20 Antikörper mit einer veränderten Glykosylierung. Bei nicht vorbehandelten, komorbiden Pat. führte es in Kombination mit Chlorambucil gegenüber einer Chlorambucil-Rituximab-Therapie zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,39; median 11,5 Monate) [54] und in einer späteren Auswertung auch bzgl. des Gesamtüberlebens (Hazard Ratio 0.76; Median nicht erreicht) [55], siehe [Chronische Lymphatische Leukämie - Studienergebnisse](#). Schwere Nebenwirkungen der Kombinationstherapie mit Chlorambucil im CTCAE Grad 3/4 waren infusionsbezogene Reaktionen (21%), Neutropenie (35%), Thrombozytopenie (11%), Thrombozytopenie (11%) und Anämie (5%). Obinutuzumab wird intravenös appliziert.

6.2.1.10 Pirtobrutinib

Pirtobrutinib ist ein selektiver, nicht-kovalent bindender BTK-Inhibitor, der im Rahmen einer Phase I/II-Studie bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL/SLL (BRUIN) evaluiert wurde. Bei Patienten, die zum großen Teil (78%) einen BTKi und z.T. auch Venetoclax (40.5%) als Vortherapie erhalten haben, zeigte sich ein Ansprechen von 73.3% mit einem medianen PFS von 19.6 Monaten [60]. Als häufigste Nebenwirkung werden Infektionen (71%), Blutungen (42.6%) und Neutropenien (32.5%) beschrieben. Darüber hinaus traten folgende Nebenwirkungen in dieser Studie unter Pirtobrutinib auf: Hypertonie (14.2%), Vorhofflimmern/-flattern (3.8%) und schwere Hämorrhagien (2.2%). Die Substanz wurde am 01.12.2023 durch die FDA für doppelt refraktäre (BTKi, BCL2i) CLL-Patienten zugelassen, eine Zulassung durch die EMA steht derzeit aus.

6.2.1.11 Prednison / Prednisolon

Heutzutage reduziert sich der Einsatz von Prednison/ Prednisolon auf die Therapie von Patienten mit Autoimmunphänomenen. Kurzfristige Nebenwirkungen der Glukokortikoide sind Flush, innere Unruhe und Störungen des Glukose-Stoffwechsels. Mittel- und längerfristige Nebenwirkungen entsprechen den Symptomen des Cushing-Syndroms u. a. Osteoporose und Veränderung des Körperbildes. Kritische Nebenwirkungen insbesondere bei CLL-Pat. sind Infektionen, vor allem auch viraler und fungaler Genese, aufgrund Verstärkung der Immunsuppression. Glukokortikoide können oral und intravenös appliziert werden.

6.2.1.12 Rituximab

Rituximab ist ein chimärer Anti-CD20 Antikörper. Er wurde zuerst für die Therapie von Pat. mit indolenten Lymphomen zugelassen. Rituximab ist in der Monotherapie der CLL wirksam, der Effekt ist Dosis-abhängig. In Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR) war Rituximab die erste Substanz, die zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit führte, siehe [Chronische Lymphatische Leukämie Studienergebnisse](#). Die häufigsten Nebenwirkungen von Rituximab sind unmittelbar infusionsbedingt mit Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit und allgemeinem Krankheitsgefühl. Ein Zytokin-Release-Syndrom kann zu schwerer Hypotonie mit hohen Temperaturen, Hypoxie und Intensivpflichtigkeit führen. Das Auftreten des Zytokin-Release-Syndroms korreliert mit der Tumormasse und ist abhängig von der Rituximab-Dosierung. Nebenwirkungen der FCR-Kombinationstherapie im CTCAE Grad 3/4 sind Zytokin-Release-Syndrom (Neutropenie (34%), Infektionen (25%), Thrombozytopenie (7%) und Anämie (4%). Rituximab kann intravenös und subkutan appliziert werden. Zugelassen bei der CLL ist derzeit nur die intravenöse Applikation.

6.2.1.13 Venetoclax

[Venetoclax](#) blockiert das anti-apoptotisch wirksame B-Cell-Lymphoma-2-Protein (BCL2) und induziert damit den programmierten Zelltod. In einer der beiden nicht-randomisierten Zulassungsstudien führte Venetoclax bei vorbehandelten Pat. mit del17p oder *TP53* Mutation in 75% zu einer partiellen oder kompletten Remission. Bei Pat. ohne del17p oder *TP53* Mutation, aber nach Vorbehandlung mit einem Inhibitor des BCR-Signalübertragungswegs ([Ibrutinib](#) oder [Idelalisib](#)) erreichten 67% eine partielle oder komplette Remission. Weiterhin zeigt Venetoclax eine klinische Aktivität bei Patienten nach Vorbehandlung mit Chemoimmuntherapie und BCR-Inhibitor, unabhängig vom *TP53*-Aberrationsstatus [37, 39]. Weiterhin wurden im Kontext der MURANO-Studie Daten einer randomisierten Studie im Vergleich zu Bendamustin publiziert, wobei die Ansprechraten inkl. der MRD-Negativitätsrate sowie das progressionsfreie Überleben signifikant zugunsten der Venetoclax/Rituximab-Kombination (zeitlich limitierte Therapie über insg. 2 Jahre), unabhängig vom *TP53*-Status, verbessert werden konnten [39]. Venetoclax ist in der Monotherapie in der Erstlinientherapie von Pat. mit 17p- bzw. *TP53*-Mutation zugelassen, sofern ein Pat. für eine Ibrutinib-Therapie nicht geeignet ist. Die Kombination aus Venetoclax/Obinutuzumab (begrenzt auf eine Gesamttherapiedauer von ca. 10,5 Monaten entsprechend 12 Zyklen Venetoclax) wurde 2020 durch die FDA und EMA, basierend auf den Daten der CLL14-Studie, zugelassen [28], zu nationalen Regelungen siehe [Chronische Lymphatische Leukämie – Zulassungsstatus](#).

Häufigste Nebenwirkungen von [Venetoclax](#) sind Neutropenie, Diarrhoe, Übelkeit, Anämie, Infekte der oberen Luftwege, Fatigue und eine Erhöhung von Phosphat im Blut. Als schwere Nebenwirkungen können febrile Neutropenie, Pneumonie und ein initiales Tumorlyse-Syndrom auftreten. Zur Vermeidung des Tumorlyse-Syndroms wurde ein Aufdosierungsschema für die

ersten Wochen in die Fachinformation aufgenommen. Es startet bei 20 mg und erreicht in der 5. Woche die Zieldosis von 400 mg. Venetoclax wird oral appliziert.

6.2.1.14 Zanubrutinib

[Zanubrutinib](#) ist ein Zweitgenerationsinhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK) mit spezifischerer Kinasehemmung im Vergleich zu Ibrutinib. Zanubrutinib führte im Rahmen der SEQUOIA-Studie [22] in der Monotherapie bei Patienten >65 Jahre bzw. bei Pat. <65 Jahre mit Komorbidität bei nicht vorbehandelter CLL zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber Bendamustin/Rituximab (Zanubrutinib HR 0,3), nicht jedoch der Gesamtüberlebenszeit bei noch relativ kurzer Nachbeobachtungszeit von 43 Monaten. Pat. mit Nachweis einer del(17p13) bzw. einer *TP53*-Mutation profitieren nahezu im selben Maße wie Pat. ohne diesen Risikofaktor, dasselbe gilt bei unmutiertem IGHV-Status.

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

7 Rehabilitation

Die Pat. sollen über die Möglichkeiten ambulanter und stationärer Rehabilitationsmaßnahmen sowie weiterer Ansprüche, die sich aus dem Sozialrecht ergeben, frühzeitig informiert werden. Hinsichtlich der Rehabilitationsklinik sollen die Wünsche der Patienten berücksichtigt werden (in Deutschland nach §9 SGB IX). Dennoch sollte eine Empfehlung für eine Klinik mit onkologischem Schwerpunkt abgegeben werden, um einen optimalen Rehabilitationserfolg zu gewährleisten.

8 Verlaufskontrolle

Die Nachsorge asymptomatischer Patienten sollte eine Blutbilduntersuchung in einem Zeitabstand von ca. 3-6 Monaten neben einer klinischen Untersuchung von Lymphknoten, Leber und Milz einschließen. Radiologische Untersuchungen mit Einsatz der Computer- oder Magnetresonanztomographie sind bei der Nachsorge von Patienten in Remission in der Regel nicht erforderlich. Geachtet werden sollte auf das Auftreten von Autoimmunzytopenien (Autoimmunhämolytische Anämie, Immunthrombozytopenie) und Infektionen. Des Weiteren sollten schnelle Lymphknotenvergrößerungen, B-Symptome und/oder eine Erhöhung der LDH Anlass geben, neben einem Rezidiv der CLL auch eine Transformation in ein hochmalignes Lymphom (Richter-Transformation) auszuschließen. Bei klinischem Verdacht auf ein Rezidiv der CLL sind molekular(zyto)genetische Untersuchungen erneut zu veranlassen, um neu aufgetretene und therapierelevante Hochrisikoaberrationen (insbesondere del17p13 bzw. *TP53*-Mutation, komplexer Karyotyp) sicher ausschließen zu können.

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

9 Literatur

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36:1720-1748, 2022. DOI:10.1038/s41375-022-01620-2
2. The Surveillance E, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Leukemia-Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>; 2021
3. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al.: Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 116:3724-3734, 2020. DOI:10.1182/blood-2010-05-282632
4. Bassig BA, Au WY, Mang O, et al.: Subtype-specific incidence rates of lymphoid malignancies in Hong Kong compared to the United States, 2001-2010. *Cancer Epidemiol* 42:15-23, 2016. DOI:10.1016/j.canep.2016.02.007
5. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al.: Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 343:1910-1916, 2000. PMID:11136261
6. Knisbacher BA, Lin Z, Hahn CK, et al.: Molecular map of chronic lymphocytic leukemia and its impact on outcome. *Nat Genet* 54:1664-1674, 2022. DOI:10.1038/s41588-022-01140-w
7. Burger JA, Gribben JG: The microenvironment in chronic lymphocytic leukemia and other B cell malignancies: insight into disease biology and targeted therapies. *Semin Cancer Biol* 24:71-81, 2014. DOI:10.1016/j.semcancer.2013.08.011
8. Berufskrankheitenverordnung: <http://www.gesetze-im-internet.de/bkv/BJNR262300997.html>
9. Goldin LR, Landgren O, Marti GE, et al.: Familial aspects of chronic lymphocytic leukemia, monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL) and related lymphomas. *Eur J Clin Med Oncol* 2:119-216, 2010. PMID:21191471
10. Cerhan JR, Slager SL: Familial predisposition and risk factors for lymphoma. *Blood* 125:2265-2273, 2015. DOI:10.1182/blood-2015-04-537498
11. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, et al.: Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *N Engl J Med* 359:575-583, 2008. DOI:10.1056/NEJMoa075290
12. Strati P, Shanafelt TD: Monoclonal B-cell lymphocytosis and early-stage chronic lymphocytic leukemia: diagnosis, natural history, and risk stratification. *Blood* 126:454-462, 2015. DOI:10.1182/blood-2015-02-585059
13. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al.: IWCLL guidelines diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 131:2745-2760, 2018. DOI:10.1182/blood-2017-09-806398
14. Binet JL, Auquier A, Dighiero G et al.: A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 48:198-204, 1981. PMID:7237385
15. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al.: Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 46:219-234, 1975. PMID:1139039
16. The International CLL-IPI working group: An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 17:779-790, 2016. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30029-8

17. Barr PM, Owen C, Robak T, et al.: Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv* 6:3440-3450, 2022. DOI:10.1182/bloodadvances.2021006434
18. Shanafelt TD, Wang XV, Hanson CA, et al.: Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial. *Blood* 140:112-120, 2022. DOI:10.1182/blood.2021014960
19. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al.: Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med* 379:2517-2528, 2018. DOI:10.1056/NEJMoa1812836
20. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al.: Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 36:1171-1175, 2022. DOI:10.1038/s41375-021-01485-x
21. Byrd J, Hillmen P, Ghia P, et al.: Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: results of the first randomized phase III Trial. *J Clin Oncol* 39:3441-3452, 2021. DOI:10.1200/JCO.21.01210
22. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, et al.: Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 23:1031-1043, 2022. DOI:10.1016/S1470-2045(22)00293-5
23. Hillmen P, Eichhorst B, Brown JR, et al.: Zanubrutinib Versus Ibrutinib in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma: Interim Analysis of a Randomized Phase III Trial [published online ahead of print, 2022 Nov 17]. *J Clin Oncol* 2022; JCO2200510. DOI:10.1200/JCO.22.00510
24. Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P et al.: Zanubrutinib or ibrutinib in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *NEJM* 2022 Dec 13. Epub ahead of print. DOI:10.1056/NEJMoa2211582
25. Hallek M, Fingerle-Rowson G, Fink A-M, et al.: First-Line Treatment with Fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Improves Overall Survival (OS) in Previously Untreated Patients (pts) with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results of a Randomized Phase III Trial On Behalf of An International Group of Investigators and the German CLL Study Group. *Lancet* 376:1164-1174, 2010. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61381-5
26. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka A, et al.: Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood* 123:3247-3254, 2014. DOI:10.1182/blood-2014-01-546150
27. Eichhorst BF, Fink AM, Bahlo J, et al.: First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 17:928-942, 2016. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30051-1
28. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al.: Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 30:3209-3216, 2012. DOI:10.1200/JCO.2011.39.2688
29. Al-Sawaf O, Zhang C, Lu T, et al.: Minimal Residual Disease Dynamics after Venetoclax-Obinutuzumab Treatment: Extended Off-Treatment Follow-up From the Randomized CLL14 Study. *J Clin Oncol* 39:4049-4060, 2021. DOI:10.1200/JCO.21.01181

30. Fürstenau M, Kater AP, Robrecht S, von Tresckow J, Zhang C, Gregor M, Thornton P, Staber PB, Tadmor T, Lindström V, Juliusson G, Janssens A, Levin MD, da Cunha-Bang C, Schneider C, Goldschmidt N, Vandenberghe E, Rossi D, Benz R, Nösslinger T, Heintel D, Poulsen CB, Christiansen I, Frederiksen H, Enggaard L, Posthuma EFM, Issa DE, Visser HPJ, Bellido M, Kutsch N, Dürig J, Stehle A, Vöhringer M, Böttcher S, Schulte C, Simon F, Fink AM, Fischer K, Holmes EE, Kreuzer KA, Ritgen M, Brüggemann M, Tausch E, Stilgenbauer S, Hallek M, Niemann CU, Eichhorst B. First-line venetoclax combinations versus chemoimmunotherapy in fit patients with chronic lymphocytic leukaemia (GAIA/CLL13): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2024 Jun;25(6):744-759. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00196-7. PMID:38821083.
31. Kater AP, Owen C, Moreno C, et al.: Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities *NEJM Evidence* 2022];1(7) DOI:10.1056/EVIDoa2200006)
32. Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. *Blood* 139:3278-3289, 2022. DOI:10.1182/blood.2021014488
33. Cramer P, von Tresckow J, Bahlo J, et al.: Bendamustine followed by obinutuzumab and venetoclax in chronic lymphocytic leukaemia (CLL2-BAG): primary endpoint analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 19:1215-1228, 2018. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30414-5
34. Lampson BL, Kasar SN, Matos TR, et al.: Idelalisib given front-line for treatment of chronic lymphocytic leukemia causes frequent immune-mediated hepatotoxicity. *Blood* 128:195-203, 2016. DOI:10.1182/blood-2016-03-707133
35. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al.: Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 371:213-223, 2014. DOI:10.1056/NEJMoa1400376
36. Ghia P, Pluta A, Wach M et al.: ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 38:2849-2961, 2020. DOI:10.1200/JCO.19.03355
37. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst BF, et al.: Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 378:1107-1120, 2018. DOI:10.1056/NEJMoa1713976
38. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst BF, et al.: Enduring undetectable MRD and updated outcomes in relapsed/refractory CLL after fixed-duration venetoclax-rituximab. *Blood* 140:839-850, 2022. DOI:10.1182/blood.2021015014
39. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al.: Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 17:768-778, 2016. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30019-5
40. Stilgenbauer S, Eichhorst BF, Schetelig J, et al.: Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia with 17 deletion: results from the full population of a phase II pivotal trial. *J Clin Oncol* 36:1973-1980, 2018. DOI:10.1200/JCO.2017.76.6840
41. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al.: Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 370:997-1007, 2014. DOI:10.1056/NEJMoa1315226
42. S3 Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), 2018. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/018-032OL.html>
43. Ding W, Dong H, Call TG et al.: PD-1 Blockade with Pembrolizumab (MK-3475) in Relapsed/Refractory CLL Including Richter Transformation: An Early Efficacy Report from a

- Phase 2 Trial (MC1485). American Society for Hematology (ASH) Annual Meeting: Abstract 834, 2016. <https://ash.confex.com/ash/2015/webprogram/Paper84816.html>
44. Roeker LE, Dreger P, Brown JR, et al.: Allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia in the era of novel agents. *Blood Adv* 4:3977-3989, 2020. DOI:10.1182/bloodadvances.2020001956
 45. Dreger P, Ghia P, Schetelig J, et al.: for the European Research Initiative on CLL (ERIC) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT): High-risk chronic lymphocytic leukemia in the era of pathway inhibitors: integrating molecular and cellular therapies. *Blood* 132:892-902, 2018. DOI:10.1182/blood-2018-01-826008
 46. Dreger P: Is There a Role for Cellular Therapy in Chronic Lymphocytic Leukemia? *Cancer J* 27:297-305, 2021. DOI:10.1097/PPO.0000000000000532
 47. Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). European Medicines Agency. Coming into effect January 1, 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-core-smpc-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-5_en
 48. Hodgson K, Ferrer G, Pereira A et al.: Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: diagnosis and treatment. *Brit J Haematol* 154:14-22, 2011. DOI:10.1111/j.1365-2141.2011.08707.x
 49. Vitale C, Salvetti C, Griggio V, et al.: Preexisting and treatment-emergent autoimmune cytopenias in patients with CLL treated with targeted drugs. *Blood* 137:3507-3517, 2021. DOI:10.1182/blood.2020008201
 50. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al.: Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 380:2225-2236, 2019. DOI:10.1056/NEJMoa1815281
 51. Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al.: First-line treatment of chronic lymphocytic leukemia with ibrutinib plus obinutuzumab *versus* chlorambucil plus obinutuzumab: final analysis of the randomized, phase III iLLUMINATE trial. *Haematologica* 107:2108-2120, 2022. DOI:10.3324/haematol.2021.279012
 52. Dickerson T, Wiczer T, Waller A, et al.: Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation. *Blood* 134:1919-1928, 2019. DOI:10.1182/blood.2019000840
 53. Jones JA, Robak T, Brown JR, et al.: Efficacy and safety of idelalisib in combination with ofatumumab of previously treated chronic lymphocytic leukaemia: an open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Haematol* 4:e114-e126, 2017. DOI:10.1016/S2352-3026(17)30019-4
 54. Goede V, Fischer K, Busch R, et al.: Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 370:1101-1110, 2014. DOI:10.1056/NEJMoa1313984
 55. Goede V, Fischer K, Dyer MJS, et al.: Overall survival benefit of obinutuzumab over rituximab when combined with chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities. Final survival analysis of the CLL11 study. EHA23, Presidential Symposium, Abstract S151, 2018. https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/215923/valentin.goede.overall.survival.benefit.of.obinutuzumab.over.rituximab.when.html?f=topic=1574*media=3
 56. Al-Sawaf O, Zhang C, Jin H Y, et al.: Transcriptomic profiles and 5-year results from the randomized CLL14 study of venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Nat Commun.* 2023 Apr 18;14(1):2147. DOI:10.1038/s41467-023-37648-w

57. Munir T, Cairns D a, Bloor A, et al.: Chronic Lymphocytic Leukemia Therapy Guided by Measurable Residual Disease. *N Engl J Med.* 2024 Jan 25;390(4):326-337. DOI:10.1056/NEJMoa2310063
58. Jain N, Croner Lisa J, Allan J N, et al.: Absence of BTK, BCL2, and PLCG2 Mutations in Chronic Lymphocytic Leukemia Relapsing after First-Line Treatment with Fixed-Duration Ibrutinib plus Venetoclax. 2024 Feb 1;30(3):498-505. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-22-3934
59. Sharman J P, Egyed M, Jurczak W, et al.: 636 Acalabrutinib ± Obinutuzumab Vs Obinutuzumab + Chlorambucil in Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia: 6-Year Follow-up of Elevate-TN. *ASH Oral and Poster Abstracts*, S.642; 2023. <https://ash.confex.com/ash/2023/webprogram/Paper174750.html>
60. Mato A R, Woyach J A, Brown J R, et al.: Pirtobrutinib after a Covalent BTK Inhibitor in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2023 Jul 6;389(1):33-44. DOI:10.1056/NEJMoa2300696
61. Al-Sawaf O, Ligtoet R, Robrecht S, et al.: Tislelizumab plus zanubrutinib for Richter transformation: the phase 2 RT1 trial. *Nat Med.* 2024 Jan;30(1):240-248. DOI:10.1038/s41591-023-02722-9
62. Siddiqi T, Maloney DG, Kenderian SS, et al.: Lisocabtagene maraleucel in chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (TRANSCEND CLL 004): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 study. *Lancet.* 2023 Aug 19;402(10402):641-654. DOI:10.1016/S0140-6736(23)01052-8
63. Kittai A S, Bond D, Huang Y, et al.: Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Richter Transformation: An International, Multicenter, Retrospective Study. *J Clin Oncol.* 2024 Jun 10;42(17):2071-2079. DOI:10.1200/JCO.24.00033
64. Sharman J P, Egyed M, Jurczak W, et al.: Acabrutinib ± Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil in Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia: 5-Year Follow-Up of Elevate-TN. *EHA Library*. P. Sharman J. 06/10/2022; 357528; P666. <https://library.ehaweb.org/eha/2022/eha2022-congress/357528/jeff.p.sharman.acabrutinib.obinutuzumab.vs.obinutuzumab.2B.chlorambucil.in.html>
65. Siddiqi T, Maloney D G, Kenderian S S, et al.: Lisocabtagene maraleucel in chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (TRANSCEND CLL 004): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 study. *Lancet.* 2023 Aug 19;402(10402):641-654. DOI:10.1016/S0140-6736(23)01052-8
66. Langerbeins P, Giza A, Robrecht S, et al.: Reassessing the chronic lymphocytic leukemia International Prognostic Index in the era of targeted therapies. *Blood.* 2024 Jun 20;143(25):2588-2598. DOI:10.1182/blood.2023022564

11 Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle

- [Chronische Lymphatische Leukämie - Medikamentöse Tumorthherapie](#)

12 Studienergebnisse

- [Chronische Lymphatische Leukämie Studienergebnisse \(randomisierte Phase II Studien, Phase III Studien, Metaanalysen\)](#)

13 Zulassungstatus

- [Chronische Lymphatische Leukämie - Zulassungstatus von Medikamenten](#)

14 Links

Kompetenznetzwerk Maligne Lymphome

www.kompetenznetz-leukaemie.de

Deutsche Leukämie - & Lymphom - Hilfe e. V.

www.leukaemie-hilfe.de

Deutsche CLL Studiengruppe

www.dcllsg.de

15 Anschriften der Verfasser

Dr. med. Othman Al-Sawaf

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

Prof. Dr. med. Mascha Binder

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

Prof. Dr. med. Peter Dreger

Universitätsklinikum Heidelberg
Medizinische Klinik und Poliklinik V
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
peter.dreger@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Barbara Eichhorst

Universität zu Köln
Klinik I für Innere Medizin
Kerpener Str. 62
50937 Köln
barbara.eichhorst@uk-koeln.de

Dr. med. Michael Gregor

Luzerner Kantonsspital
Departement Medizin
Hämatologische Abteilung
Spitalstr.
CH-6000 Luzern 16
michael.gregor@luks.ch

Prim. Univ.-Prof. Dr. Richard Greil

Landeskrankenhaus Salzburg
Universitätsklinik f. Innere Medizin III
Onkologisches Zentrum
Müllner Hauptstr. 48
A-5020 Salzburg
r.greil@salk.at

Prof. Dr. med. Michael Hallek

Universitätsklinikum Köln
Klinik I für Innere Medizin
Kerpener Str. 62; Haus 16
50937 Köln
michael.hallek@uk-koeln.de

Dr. med. Ulrike Holtkamp

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

Prof. Dr. med. Wolfgang Ulrich Knauf

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

Dr. Ron Pritzkeleit

Institut für Krebsepidemiologie
Krebsregister Schleswig-Holstein
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
ron.pritzkeleit@krebsregister-sh.de

Prof. Dr. med. habil. Johannes Schetelig

Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus Dresden
Station MK1-KMT
Medizinische Klinik I
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
johannes.schetelig@uniklinikum-dresden.de

Dr. med. Ingo Schwaner

Onkologische Schwerpunktpraxis
Kurfürstendamm 65
10707 Berlin
ingo.schwaner@onkologie-kurfuerstendamm.de

Prof. Dr. Philipp Bernhard Staber

Medizinische Universität Wien
Klinische Abteilung für Hämatologie
und Hämostaseologie
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
philipp.staber@meduniwien.ac.at

Prof. Dr. med. Stephan Stilgenbauer

Universitätsklinikum Ulm
Comprehensive Cancer Center Ulm (CCCU)
Albert-Einstein-Allee 23
89081 Ulm
stephan.stilgenbauer@uniklinik-ulm.de

Prof. Dr. med. Clemens-Martin Wendtner

LMU Klinikum
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Campus Innenstadt
Ziemssenstr. 1
80336 München
clemens.wendtner@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann

Amb. Gesundheitszentrum der Charité
Campus Virchow-Klinikum
Med. Klinik m.S. Hämatologie & Onkologie
Augustenburger Platz 1
13344 Berlin
bernhard.woermann@charite.de

Prof. Dr. med. Thorsten Zenz

UniversitätsSpital Zürich
Zentrum für Hämatologie und Onkologie
Rämistr. 100
CH-8091 Zürich
thorsten.zenz@usz.ch

16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#).