

CLL

Chronische lymphatische Leukämie

Medizinische Leitlinie

Leitlinie erstellt von:	Manuel Orlinger (OKL); Michael Schiffer (SK); Ernst Rechberger (RI); Alex Stefan (KUK)
Leitlinie geprüft von:	Michael Girschikofsky (OKL); Katharina Danner (BR); Johann Mandl (KWG); Henning Popp (KUK)
Fachliche Freigabe:	Manuel Orlinger Revision v. 02.04.2024

Diese Leitlinie ist eine Grundlage für die Diagnostik und Therapie innerhalb des Tumorzentrums Oberösterreich und erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit.

Darüberhinaus von den jeweiligen Fachgesellschaften festgelegte Qualitätsstandards sind dem Stand der Wissenschaft entsprechend einzubeziehen.

Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeines	3
1.1	Diagnose, Abgrenzung.....	3
1.2	Zytologie, Durchflusszytometrie.....	3
2	Diagnostik und Scoring	4
2.1	Diagnostik (adaptiert nach onkopedia.com)	4
2.2	Risikoeinschätzung – Prognose-Score	5
2.3	Zusätzliche genetische Risikofaktoren (routinemäßige Bestimmung nicht zwingend erforderlich).....	5
2.4	Stadieneinteilung nach Binet.....	5
3	Behandlungsplan	6
3.1	Allgemeines zu Therapieauswahl und Ablauf.....	6
3.2	COVID-19	6
3.3	CIRS-Score (Patienten-Fitness)	7
3.4	Therapieindikation.....	7
3.5	Erstlinientherapie	8
3.6	Folgetherapien	9
3.7	Kardiovaskuläre Toxizität, Auswahl des BTK-Inhibitors und mögliche Kontraindikationen.....	10
3.8	Beurteilung des Ansprechens.....	11
3.9	Molekulare Remission - MRD	11
3.10	Resistenzbestimmung.....	11
3.11	Stammzelltransplantation	11
3.12	CAR-T-Zell-Therapie.....	12
4	Besondere klinische Situationen	12
4.1	Vermeidung von Infektionen und assoziierten Komplikationen.....	12
4.2	Medikamentöse Prophylaxe von Infektionen	13
5	Verlaufskontrolle und Nachsorge	13
6	Dokumentation und Qualitätsparameter.....	14
7	Literatur/Quellenangaben.....	14
	Anhang: Therapieprotokolle	15
	Anhang: Studienblatt (optional).....	15
	Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional).....	15

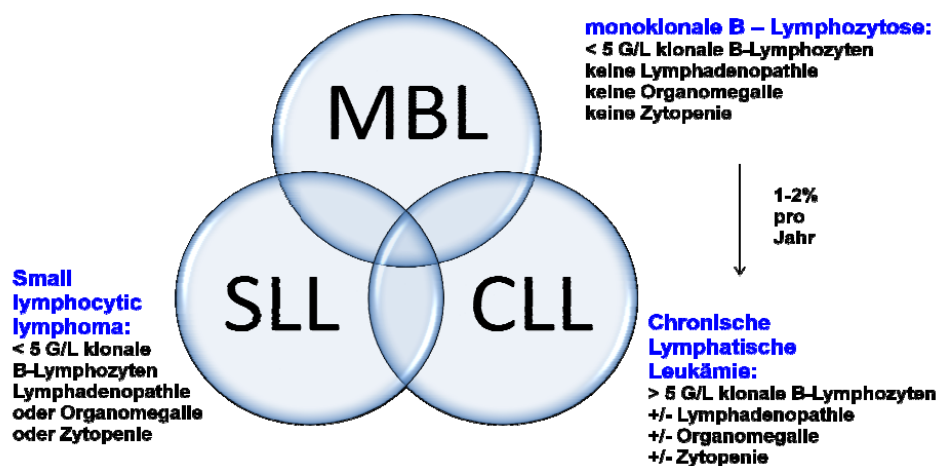
1 Allgemeines

1.1 Diagnose, Abgrenzung

Die Diagnose der CLL wird durch den Nachweis von mindestens 5000 klonalen B-Lymphozyten pro Mikroliter im peripheren Blut über einen Zeitraum von 3 Monaten gestellt.

Bei Nachweis einer typischen monoklonalen Population unterhalb dieses Wertes kann bei Abwesenheit von Lymphadenopathie oder Symptomen eine monoklonale B-Lymphozytose (Präkanzerose) diagnostiziert werden.¹

Bei Nachweis einer typischen monoklonalen B-Zell Population und Lymphadenopathie, Organomegalie oder Zytopenie und fehlender Lymphozytose kann die Diagnose eines „Small Lymphocytic Lymphomas“ gestellt werden.



1.2 Zytologie, Durchflusszytometrie

Zytologisch zeigen sich kleine, morphologisch reif wirkende Lymphozyten im Blutaussstrich. Diese koexprimieren die B-Zell-Antigene CD19, CD20, und CD23 mit dem T-Zell-Antigen CD5 in der multiparametrischen Immunphänotypisierung. Typisch ist die eher schwache Expression von Oberflächenimmunglobulin, CD20 und CD79b. Durch Nachweis einer Leichtkettenrestriktion (Igκ oder Igλ), vorzugsweise durch Doppelmarkierung von CD19/Igκ oder CD19/Igλ kann die Monoklonalität der Zellen nachgewiesen werden.²

^{1,2} www.onkopedia.com

2 Diagnostik und Scoring
2.1 Diagnostik (adaptiert nach onkopedia.com)

Untersuchung	Anmerkung
Anamnese	Leistungsschwäche, B-Symptomatik, Infektneigung etc., Familienanamnese, Vorbefunde bzgl. Blutbild
Körperliche Untersuchung	LK-Status, Organomegalie, Blutungszeichen, Anämie-Zeichen
Blutbild	Blutbild inkl. Mikroskop. Differentialblutbild, Retikulozyten
Immunphäotypisierung	<ul style="list-style-type: none"> - Expression von CD19, CD23; Koexpression von CD5 - Schwache/fehlende Expression von CD20, CD79b, FMC7 - Monoklonalität von IgK oder IgL
Genetik	IGHV-Mutationsstatus (prognostisch informativ)
Knochenmarkpunktion	nicht routinemäßig erforderlich, kann zur Beurteilung von Zytopenien bzw. Remissionsqualität hilfreich sein
Lymphknotenbiopsie	Nur bei fehlender Ausschwemmung in die Peripherie oder V.a. aggressive Transformation

Tabelle 1 Diagnostik bei Verdacht auf CLL

Untersuchung	Anmerkung
Genetik	<ul style="list-style-type: none"> - del(17p13) - TP53-Mutationsstatus - IGHV-Mutationsstatus (falls zuvor nicht bestimmt) - weitere genetische Untersuchungen inkl. konventionelle Zytogenetik nicht zwingend erforderlich, ggfs. Hilfreich zur Abgrenzung gegenüber anderen indolenten Lymphomen
weitere Laboranalysen	Je nach Symptomen/geplanter Therapie <ul style="list-style-type: none"> - Haptoglobin/COOMBS-Test bei V.a. Hämolyse bzw. vor Einleitung einer Fludarabin-hältigen Therapie - Immunglobuline quantitativ bei V.a. Immundefizienz - β2-Mikroglobulin (prognostisch – CLL-IPI)
Sonografie	<ul style="list-style-type: none"> - Abdomen: Milz, Leber, Lymphknoten - ggfs. periphere LK-Stationen bei Lymphadenopathie - ggfs. Schnittbildgebung bei konkreter Fragestellung (z.B. Einschätzung Tumorlyse-Risiko)

Tabelle 2 Diagnostik vor Therapieeinleitung

2.2 Risikoeinschätzung – Prognose-Score

CLL-IPI (International Prognostic Index)³

Punkte		
TP53 status	Deleted or mutated	4
IGHV mutational status	Unmutated	2
β ₂ -microglobulin concentration	> 3,5mg/L	2
Clinical Stage	RaI I-VI or Binet B-C	1
Age	> 65 years	1

Score	CLL-IPI category	OS at 5 years (%)	Potential clinical consequence
1	Low risk	93,2	Do not treat
2-3	Intermediate risk	79,3	Do not treat except if the disease is really symptomatic
4-6	High risk	63,3	Treatment indicated except if the disease is asymptomatic
7-10	Very high risk	23,3	If you need to treat, do not use chemotherapy but rather novel agents or treatment in clinical trials

QX Calculate: <https://www.qxmd.com/apps/calculate-by-qxmd>

2.3 Zusätzliche genetische Risikofaktoren (routinemäßige Bestimmung nicht zwingend erforderlich)

Das Vorhandensein eines **komplexen Karyotyps** (≥3 chromosomale Aberrationen) ist unabhängig vom CLL-IPI mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert⁴, spezifische therapeutische Implikationen ergeben sich daraus jedoch aktuell nicht.

Zytogenetisch kennzeichnen das Vorhandensein einer Deletion 11q eine Patientengruppe mit schlechterem Gesamtüberleben, therapeutische Konsequenzen werden daraus aktuell nicht abgeleitet.⁵

2.4 Stadieneinteilung nach Binet

Stadium	Definition
A	Hämoglobin ≥ 10 g/dl Thrombozyten ≥ 100.000 / µl < 3 betroffene Regionen ² (LK ¹ , Leber oder Milz)
B	Hämoglobin ≥ 10 g/dl Thrombozyten ≥ 100.000 / µl ≥ 3 betroffene Regionen ² (LK ¹ , Leber oder Milz)
C	Hämoglobin < 10 g/dl Thrombozyten < 100.000 / µl

^{1, 2} Die Beurteilung der Regionen erfolgt klinisch und definiert die Beteiligung der cervikalen, axillären, inguinalen LK, Leber und/oder Milz.

³ The International CLL-IPI working group, Lancet Oncol 2016; 17: 779–90.

⁴ Rigolin, Gian Matteo, et al. "In CLL, comorbidities and the complex karyotype are associated with an inferior outcome independently of CLL-IPI." *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 129.26 (2017): 3495-3498.

⁵ Neilson, J. R., et al. "Deletions at 11q identify a subset of patients with typical CLL who show consistent disease progression and reduced survival." *Leukemia* 11.11 (1997): 1929-1932.

3 Behandlungsplan

3.1 Allgemeines zu Therapieauswahl und Ablauf

Aufgrund der verschiedenen neuartigen Therapieoptionen und der grundsätzlich guten Verträglichkeit dieser Therapien spielt die Fitness der Patienten nicht mehr die gleiche Rolle wie vor wenigen Jahren. Inzwischen erfolgt die Therapieauswahl unter Berücksichtigung von (genetischen) Risikofaktoren und möglichem Nebenwirkungsspektrum der gewählten Therapie sowie Komorbiditäten und Patientenpräferenz.

Bei Patienten ohne genetische Hochrisiko-Faktoren kann unter Einsatz moderner Kombinationstherapien mit begrenzter Therapiedauer oftmals eine tiefe Remission und damit ein langes therapiefreies Intervall erreicht werden. Im Gegensatz dazu gilt bei Nachweis genetischer Hochrisikofaktoren (v.A. del17p, TP-53-Mutation) eine Dauertherapie mit einem BTK-Inhibitor als Standard.

Grundsätzlich werden bei alleinigem Einsatz eines BTK-Inhibitors in der Regel keine tiefen Remissionen (MRD-Negativität) erreicht, kommt eine Kombination aus BCL2-Inhibitor und CD20-Antikörper oder BTK-Inhibitor zum Einsatz ist dies schon möglich. Um eine langanhaltende Remission mit einem BTK-Inhibitor zu erreichen ist daher eine Dauertherapie erforderlich.

Bei sehr hohen Lymphozytenwerten sollte insbesondere beim Einsatz von CD20-Antikörpern und BCL-2-Inhibitoren eine vorsichtig einschleichende Therapie unter Rücksicht auf das Tumorlyserisiko in Erwägung gezogen werden, gegebenenfalls kann bei exorbitant hohen Werten ein Debulking (z.B. mit Bendamustin) erfolgen. Im Rahmen der Kombinationsstudien mit Ibrutinib und Venetoclax hat sich gezeigt, dass ein Therapiebeginn mit Ibrutinib, gefolgt von einem späteren Therapiebeginn mit Venetoclax unter langsamer Dosissteigerung („Ramp-Up“) das Tumorlyse-Risiko senkt.

Neben CD20-Antikörpern, BCL-2-Inhibitoren und BTK-Inhibitoren stehen verschiedene chemotherapeutische Optionen (FCR, Bendamustin-Rituximab, Chlorambucil-Obinutuzumab) zur Verfügung, **diese stellen aus Sicht der Autoren jedoch keinen Therapiestandard mehr dar.**

Falls eine Therapieindikation bei CLL besteht wird daher in der Regel eine zielgerichtete Therapie (BTK Inhibitor +/- CD-20-Antikörper, BTK-Inhibitor + Venetoclax oder Venetoclax + Obinutuzumab) empfohlen.

Residuelle Lymphknotenvergrößerungen nach Abschluss einer Therapie sind nicht mit fehlendem Ansprechen gleichzusetzen, da auch Patienten mit residuellen LK-Vergrößerungen tiefe Remissionen inkl. MRD-Negativität erreichen können und in solch einem Fall auch ähnlich lang anhaltende Remissionen zu erwarten sind.

3.2 COVID-19

Der Einsatz von CD-20-Antikörpern galt zum Höhepunkt der Pandemie als relevanter Risikofaktor für schwere COVID-19-Verläufe, sodass eine strenge Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich war. Zum aktuellen Zeitpunkt (01/2023) hat jedoch die breite Verfügbarkeit von Impfungen und medikamentöse Therapien, sowie eine hohe Bevölkerungsimpunität, dazu geführt, dass CD-20-Antikörper aufgrund ihrer Effektivität zurecht wieder breite Anwendung in der Therapie der CLL finden, wenngleich eine kritische Abwägung weiterhin indiziert ist.

Eine COVID-19 Impfung sollte bei allen **Patienten mit CLL** unabhängig von der Therapieindikation so früh als möglich erfolgen, in jedem Fall aber vor Beginn einer Therapie.

Die Effektivität von COVID-19 Vakzinen könnte sowohl unter BTK-Inhibitor-Therapie als auch unter anti-CD-20-Therapie potentiell vermindert sein.^{6,7,8}

3.3 CIRS-Score (Patienten-Fitness)

Neben der klinischen Einschätzung erfolgt die Beurteilung der Fitness unter Einsatz des [CIRS-Scores](#) (Cumulative Illness Rating Scale).

3.4 Therapieindikation

Die Therapieindikation richtet sich in der Regel nach dem Vorhandensein von Symptomen, wobei die folgenden Parameter entsprechend den Empfehlungen der International Working Group on CLL (iwCLL) beachtet werden sollen.

Parameter	iwCLL Therapie-Indikation
Lymphknoten	massive ($\geq 10\text{cm}$), rasch progrediente oder symptomatische LK-Vergrößerung
Milzgröße, Leber	massive ($\geq 6\text{cm}$ unterm linken Rippenbogen) Splenomegalie oder rasch progrediente oder symptomatische (Hepato-)Splenomegalie
Konstitutionelle Symptome	Gewichtsverlust $\geq 10\%$ in 6 Monaten; ausgeprägte Fatigue ($\geq \text{ECOG } 2$) oder Fieber ($\geq 38^\circ\text{C}$) für ≥ 2 Wochen ohne sonstige Ursache; Nachtschweiß für ≥ 1 Monat
Lymphozytose	Zunahme $\geq 50\%$ innerhalb von 2 Monaten oder Verdoppelung innerhalb von 6 Monaten; ausgehend von einem Basiswert von mind. 30.000 Lymphozyten/ μl und nach Ausschluss anderer Ursachen für eine Lymphozytose
Thrombozyten	Zunehmende Thrombozytopenie $\leq 100 \cdot 10^9/\text{l}$ als Ausdruck zunehmender KM-Infiltration*
Hämoglobin	Zunehmende Anämie $\leq 10 \text{ g/dl}$ als Ausdruck zunehmender KM-Infiltration*
Extranodal	Symptomatische oder funktionell relevante extranodale Manifestationen (Haut, Niere, Lunge, Wirbelsäule etc.)
Autoimmunologie	Autoimmun-Zytopenie oder sonstige autoimmunologische Phänomene, welche nicht auf immunsuppressive Therapie (mit Glucocorticoiden) ansprechen

Tabelle 3 Therapieindikationen nach iwCLL, Blood 2018

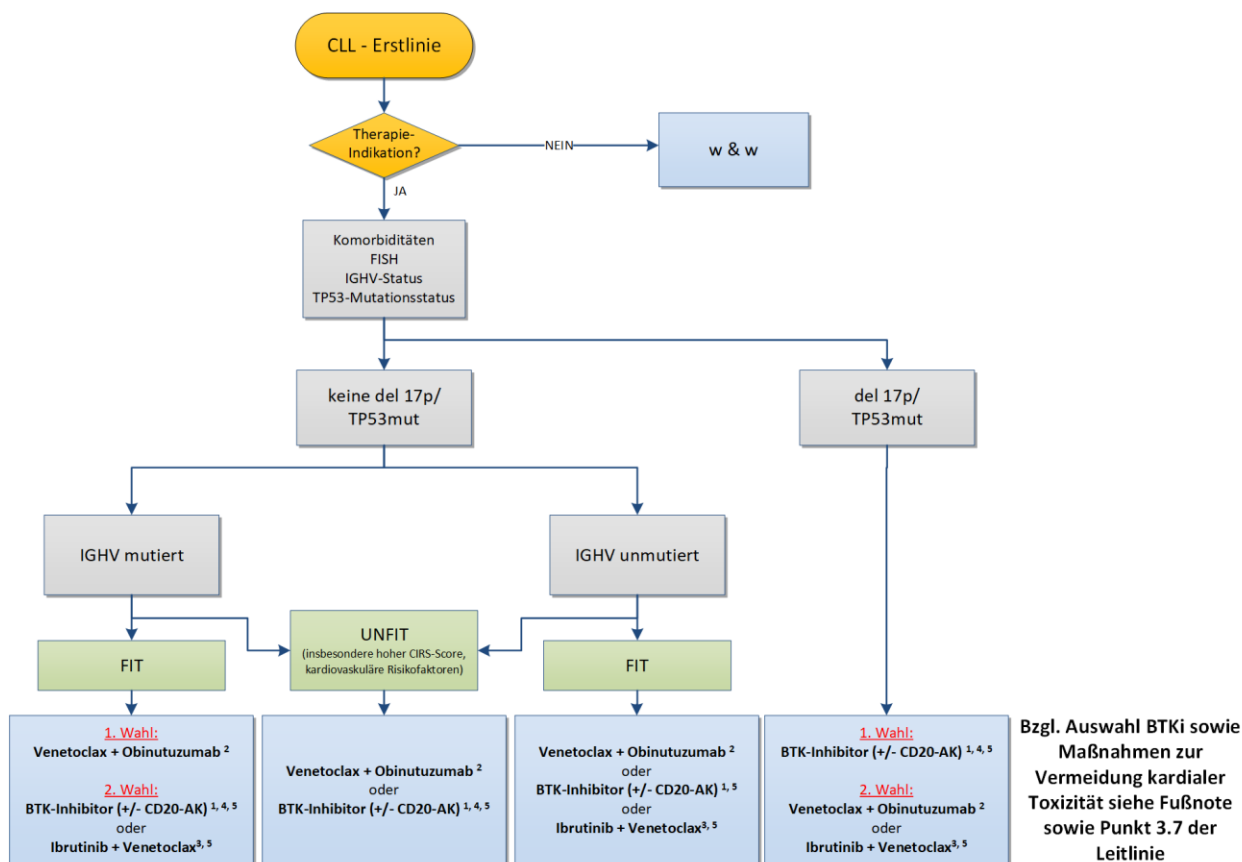
*** Das Unterschreiten eines Grenzwertes stellt keine automatische Therapieindikation dar, stattdessen soll die Dynamik der Blutbild-Veränderungen beachtet werden, da oft stabile Befunde über viele Monate beobachtet werden können.**

⁶ Pleyer, Christopher, et al. "Effect of Bruton tyrosine kinase inhibitor on efficacy of adjuvanted recombinant hepatitis B and zoster vaccines." *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 137.2 (2021): 185-189.

⁷ Baker, David, et al. "COVID-19 vaccine-readiness for anti-CD20-depleting therapy in autoimmune diseases." *Clinical & Experimental Immunology* 202.2 (2020): 149-161.

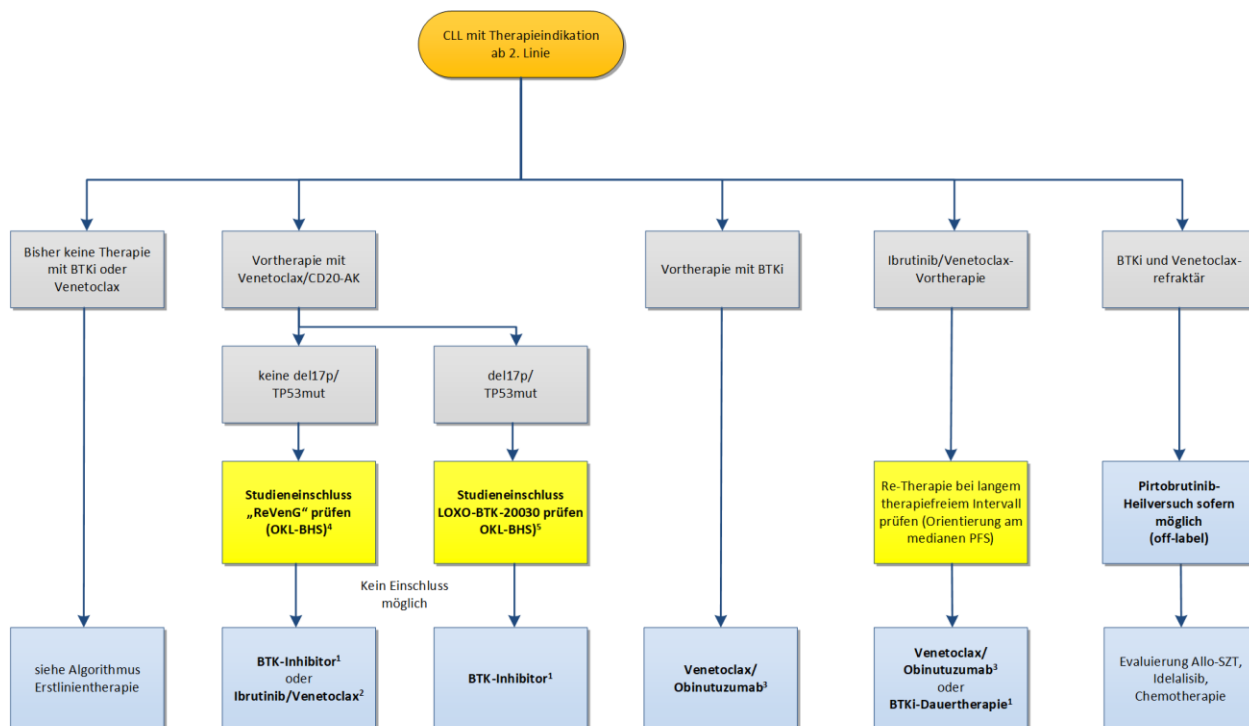
⁸ Houot, Roch, et al. "Could anti-CD20 therapy jeopardise the efficacy of a SARS-CoV-2 vaccine?." *European Journal of Cancer* 136 (2020): 4-6.

3.5 Erstlinientherapie



- 1) Ibrutinib (Resonate-2, ALLIANCE: DOI: 10.1056/NEJMoa1812836)
Ibrutinib/Obinutuzumab (iLLUMINATE: DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30788-5)
Ibrutinib/Rituximab (E1912: DOI:10.1056/NEJMoa1817073)
Acalabrutinib +/- Obinutuzumab (ELEVATE-TN: DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30262-2)
- 2) Venetoclax/Obinutuzumab (CLL-14: DOI:10.1056/NEJMoa1815281; CLL-13: DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.TPS7582 Journal of Clinical Oncology 36, no. 15_suppl)
- 3) Ibrutinib/Venetoclax (GLOW: DOI: <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200006>; CAPTIVATE: DOI <https://doi.org/10.1182/blood.2021014488>)
- 4) Die Auswahl des BTK-Inhibitors soll primär anhand des Nebenwirkungsspektrums erfolgen. **In direkten Vergleichsstudien zeigen die neueren (selektiveren) BTK-Inhibitoren Acalabrutinib und Zanubrutinib ein besseres NW-Profil (insbesondere kardiovaskuläre NW betreffend), sodass diese für die meisten Patienten bevorzugt eingesetzt werden sollen.** (siehe auch Punkt 3.7 in diesem Dokument)
- 5) Unter Therapie mit Ibrutinib zeigte sich sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit Venetoclax eine erhöhte Inzidenz an bedrohlichen Rhythmusstörungen sowie an plötzlichen (kardial bedingten) Todesfällen. Dies betrifft vor allem Patienten mit kardiovaskulärem Risikoprofil, sodass Ibrutinib bei diesen Patienten nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden soll. Es wird ein Klasseneffekt von BTK-Inhibitoren vermutet, wobei zumindest die Rate an Vorhofflimmern unter Therapie mit Acalabrutinib und Zanubrutinib geringer ausgeprägt war. (siehe auch Punkt 3.7 in diesem Dokument)

3.6 Folgetherapien



- 1) **Ibrutinib** (Resonate-1: DOI: 10.1056/NEJMoa1400376)
Acalabrutinib (<https://doi.org/10.26442/18151434.2021.3.201207>)
Zanubrutinib (DOI: 10.1056/NEJMoa2211582)
- 2) **Ibrutinib/Venetoclax** (GLOW: DOI: <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200006>; CAPTIVATE: DOI <https://doi.org/10.1182/blood.2021014488>)
- 3) **Venetoclax/Obinutuzumab** (CLL-14: DOI:10.1056/NEJMoa1815281; CLL-13: DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.TPS7582 Journal of Clinical Oncology 36, no. 15_suppl)
Alternativ: Venetoclax/Rituximab (MURANO: DOI:10.1056/NEJMoa1713976)
- 4) ReVenG-Studie (M20-356): Multizentrische Phase-2 Studie, welche Sicherheit und Wirksamkeit einer Re-Therapie mit Venetoclax-Obinutuzumab nach erfolgter Therapie mit Venetoclax-Obinutuzumab untersucht (zumindest 12 Monate therapiefreies Intervall erforderlich)
- 5) LOXO-BTK 20030 Studie: Multizentrische randomisierte Phase-3 Studie, welche die Monotherapie mit LOXO-305 (Pirtobrutinib) mit Ibrutinib vergleicht, wobei nur noch Patienten mit vorbehandelter CLL eingeschlossen werden können und diese BTK-Inhibitor-naiv sein müssen.

3.7 **Kardiovaskuläre Toxizität, Auswahl des BTK-Inhibitors und mögliche Kontraindikationen**

Soll eine BTK-Inhibitor-Dauertherapie erfolgen, so stehen aktuell 3 kovalente BTK-Inhibitoren (Ibrutinib, Acalabrutinib, Zanubrutinib) zur Verfügung, wobei zu Ibrutinib aufgrund des langjährigen Einsatzes die meisten Erfahrungen vorliegen. Dabei wurde im Rahmen von gepoolten Analysen aus randomisierten Studien eine 5-fach erhöhte Inzidenz an plötzlichem (Herz-)Tod sowie eine erhöhte Inzidenz an bedrohlichen Rhythmusstörungen festgestellt.⁹

Demgegenüber steht ein in direkten Vergleichsstudien tendenziell günstigeres Nebenwirkungsprofil der neueren und selektiveren BTK-Inhibitoren (Acalabrutinib¹⁰, Zanubrutinib¹¹), wobei auch in einer großen Fallserie von mit Acalabrutinib behandelten Patienten ein 8-fach erhöhtes Risiko ventrikulärer Arrhythmien (3% der Patienten betroffen) festgestellt wurde, sodass diesbezüglich ein **Klasseneffekt der BTK-Inhibitoren vermutet wird**¹² und für eine abschließende Beurteilung des Nebenwirkungsprofils von Acalabrutinib und Zanubrutinib eine längere Beobachtungszeit erforderlich ist.

Entsprechend einem **internationalen Consensus-Statement** vom September 2022 soll dennoch **bei erhöhtem kardiovaskulärem Risiko eine Therapie mit den neueren BTK-Inhibitoren Acalabrutinib und Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib vorgezogen werden**, wobei bei Patienten mit Herzinsuffizienz eine BTK-Inhibitor-Therapie generell vermieden werden sollte.¹³ Entsprechend einer Empfehlung der EMA soll bei Patienten mit neu aufgetretener Herzinsuffizienz CTCAE Grad 2 oder Herzrhythmusstörungen CTC Grad 3 oder Verschlechterung einer Herzinsuffizienz die Therapie mit Ibrutinib unterbrochen werden.

Vor Beginn einer jeden BTK-Inhibitor-Therapie soll eine klinische Anamnese bezüglich kardialer Vorerkrankungen sowie eine Echokardiografie und EKG-Diagnostik erfolgen. Unter laufender Therapie regelmäßige Kontrollen mittels EKG, z.B. alle 3 Monate.

⁹ EMA Direct Healthcare Professional Communication: Imbruvica (ibrutinib): New risk minimisation measures, including dose modification recommendations, due to the increased risk for serious cardiac events

¹⁰ Bialik, T. E., Vorob'ev, V. I., Ionin, V. A., Ysebaert, L., Kaplanov, K. D., Mendeleeva, L. P., ... & Stadnik, E. A. (2021). ELEVATE-RR—first head-to-head trial of acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated high risk chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Modern Oncology*, 23(3), 404-406.

¹¹ Hillmen, P., Eichhorst, B., Brown, J. R., Lamanna, N., O'Brien, S. M., Tam, C. S., ... & Jurczak, W. (2022). Zanubrutinib versus ibrutinib in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: interim analysis of a randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*, JCO-22.

¹² Bhat, S. A., Gambriel, J., Azali, L., Chen, S. T., Rosen, L., Palettas, M., ... & Addison, D. (2022). Ventricular arrhythmias and sudden death events following acalabrutinib initiation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 140(20), 2142-2145.

¹³ Awan, F. T., Addison, D., Alfraih, F., Baratta, S. J., Campos, R. N., Cugliari, M. S., ... & Ysebaert, L. (2022). International consensus statement on the management of cardiovascular risk of Bruton's tyrosine kinase inhibitors in CLL. *Blood Advances*.

3.8 Beurteilung des Ansprechens

Group	Parameter	CR	PR	PD	SD
A	Lymph nodes	None ≥ 1.5 cm	Decrease $\geq 50\%$ (from baseline)*	Increase $\geq 50\%$ from baseline or from response	Change of -49% to $+49\%$
	Liver and/or spleen size†	Spleen size < 13 cm; liver size normal	Decrease $\geq 50\%$ (from baseline)	Increase $\geq 50\%$ from baseline or from response	Change of -49% to $+49\%$
	Constitutional symptoms	None	Any	Any	Any
	Circulating lymphocyte count	Normal	Decrease $\geq 50\%$ from baseline	Increase $\geq 50\%$ over baseline	Change of -49% to $+49\%$
B	Platelet count	$\geq 100 \times 10^9/L$	$\geq 100 \times 10^9/L$ or increase $\geq 50\%$ over baseline	Decrease of $\geq 50\%$ from baseline secondary to CLL	Change of -49 to $+49\%$
	Hemoglobin	≥ 11.0 g/dL (untransfused and without erythropoietin)	≥ 11 g/dL or increase $\geq 50\%$ over baseline	Decrease of ≥ 2 g/dL from baseline secondary to CLL	Increase < 11.0 g/dL or $< 50\%$ over baseline, or decrease < 2 g/dL
	Marrow	Normocellular, no CLL cells, no B-lymphoid nodules	Presence of CLL cells, or of B-lymphoid nodules, or not done	Increase of CLL cells by $\geq 50\%$ on successive biopsies	No change in marrow infiltrate

Tabelle 4 Response-Kriterien entsprechend iwCLL, Hallek et al. Blood 2018

3.9 Molekulare Remission - MRD

Optional, da vorerst ohne klinische Konsequenz.

Die MRD wird definiert als < 1 CLL Zelle/10.000 Blut oder KM Zellen (bei < 3 mo post Therapie) und kann sowohl mit PCR als auch mit Durchflusszytometrie nachgewiesen werden.

3.10 Resistenzbestimmung

Nach einer Therapie mit BTK-Inhibitoren oder BCL-2-Inhibitoren kann eine Resistenzbestimmung bzgl. Mutationen in *BTK*, *PLCG2* und *BCL-2* sinnvoll sein um die Folgetherapie auszuwählen. Dabei ist zu beachten, dass subklonale Mutationen mit unklarer Signifikanz auftreten können.

3.11 Stammzelltransplantation

Autologe Transplantation (entnommen aus den Empfehlungen der DGHO/OEGHO/SGMO „Onkopedia“)

Die Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation führt im Vergleich zu Chemoimmuntherapien zu keiner Erhöhung der Remissions- und der langfristigen Überlebensraten, so dass dieses Verfahren zur Therapie der CLL nicht mehr empfohlen werden kann. Eine Ausnahme stellt die Richter-Transformation dar, wenn eine allogene Transplantation nicht möglich ist.

Allogene Transplantation (entnommen aus den Empfehlungen der DGHO/OEGHO/SGMO „Onkopedia“)

Die Verfügbarkeit hoch wirksamer molekularer Therapien mit der damit einhergehenden Verbesserung der Prognose hat den Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation 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. Die European Research Initiative on CLL (ERIC) und die

European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) haben die Indikationskriterien aktuell mit dieser Unterteilung revidiert¹⁴:

- CLL Hochrisiko I: resistent gegenüber Chemoimmuntherapie (falls durchgeführt), *TP53*-Mutation oder -Deletion, sensitiv gegenüber Signalwegsinhibitoren (BTKI, Venetoclax);
- CLL Hochrisiko II: resistent gegenüber Chemoimmuntherapie und gegenüber mindestens einem Signalwegsinhibitor (BTKI und/oder Venetoclax).

Bei Patienten mit Hochrisiko I kann bei Ansprechen auf eine zielgerichtete Substanz eine allogene Transplantation bei niedrigem Transplantationsrisiko (gut passender Spender, keine Komorbidität, <65 Jahre) erwogen werden. Im Gegensatz dazu wird bei Patienten mit *TP53*-Aberration eine konsolidierende allogene Transplantation in der ersten Therapielinie nicht mehr empfohlen.

Bei Patienten mit Hochrisiko II, die sowohl auf Chemoimmuntherapie und mindestens eine gezielte Therapie refraktär sind, stellt die allogene Transplantation unabhängig vom *TP53*-Status eine Option dar. Auch Patienten mit CLL und Richter-Transformation sollten einer allogenen Transplantation zugeführt werden, sofern dies die Fitness des Patienten und die Spendersituation erlauben.

Indikation, Zeitpunkt und Durchführung einer Transplantation inklusive der Spendersuche sollten in enger Kooperation mit einem Transplantationszentrum vor Einleitung einer Salvage- bzw. Erstlinientherapie 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.

3.12 CAR-T-Zell-Therapie

Die Car-T-Zell-Therapie stellt aktuell keinen klinischen Standard dar und sollte nur im Rahmen von Studien in ausgewählten Fällen zum Einsatz kommen. Falls erforderlich sollte die Kontaktaufnahme eines Zentrums über die CAR-T-Cell Plattform Österreich erfolgen.

4 Besondere klinische Situationen

4.1 Vermeidung von Infektionen und assoziierten Komplikationen

- Hep B Screening vor Antikörpertherapie
- Neben der COVID-19 Impfung werden jährliche Influenza- und alle 5 Jahre die Pneumokokkenimpfung empfohlen.
- Rekurrente Infektionen und IgG < 500 mg/dl: 0,3-05 g/kgKG IVIG/mo
- Nur bestrahlte Blutprodukte supportieren

¹⁴ Dreger, Peter, et al. "High-risk chronic lymphocytic leukemia in the era of pathway inhibitors: integrating molecular and cellular therapies." *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 132.9 (2018): 892-902.

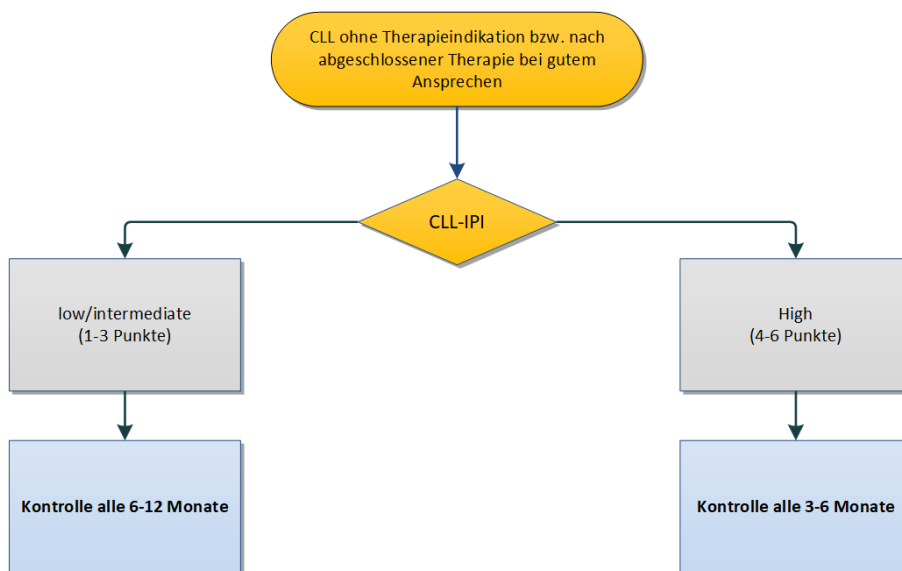
4.2 Medikamentöse Prophylaxe von Infektionen

Es soll eine individuelle Risikoeinschätzung bzgl. antimikrobieller Prophylaxe erfolgen. Bei Therapie mit BTK-Inhibitoren oder Venetoclax kann eine Prophylaxe (insbesondere in späteren Therapielinien) gerechtfertigt sein, wenngleich keine allgemeine Empfehlung für alle Patienten ausgesprochen werden kann. Eine Prophylaxe von HSV/VZV-Reaktivierung sowie eine Pneumocystis-Prophylaxe wird jedenfalls bei Purinanaloga-Therapie empfohlen, eine unbedingte Prophylaxe von Pneumocystis-Infektionen sowie eine CMV Prophylaxe soll bei Therapie mit Idelalisib erfolgen. Folgende Quellen sind hilfreich bei der Entscheidung, ob eine antimikrobielle Prophylaxe erfolgen soll:

- 1) [tumorzentrum.at: Leitlinie Medikamentöse Therapie](https://www.tumorzentrum.at/leitlinie/medikamentose-therapie)
- 2) [Onkopedia: Pneumocystis-Prophylaxe](#)
- 3) [Onkopedia: Prophylaxe von HSV/VZV-Infektionen](#)

5 Verlaufskontrolle und Nachsorge

Sowohl bei Patienten ohne vorherige Therapie, als auch unter laufender Therapie bzw. nach Abschluss einer solchen, sollen die Nachsorge bzw. Verlaufskontrollen anhand klinischer Parameter (Lymphknoten, Milzgröße, B-Symptome) sowie unter Berücksichtigung von Laborparametern (Blutbild + Differentialblutbild, NFP, LFP, LDH) erfolgen. Routinemäßige Bildgebungen sind nicht zwingend erforderlich, sollten jedoch **bei Symptomen oder Verdacht auf aggressive Transformation (Richter-Syndrom, LDH!) erfolgen**. Es soll auf das Auftreten von Autoimmun-Zytopenien geachtet werden, ebenso sollte anlassbezogen (rezidivierende Infektionen) die Bestimmung von Immunglobulinen erfolgen.^{15,16}



¹⁵ Hallek, M., Cheson, B. D., Catovsky, D., Caligaris-Cappio, F., Dighiero, G., Döhner, H., ... & Kipps, T. J. (2018). iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 131(25), 2745-2760.

¹⁶ www.onkopedia.com

6 Dokumentation und Qualitätsparameter

Dokumentation in celsius37 „Hämoblastosen“, Kennzahlen entsprechend OnkoZert.

7 Literatur/Quellenangaben

Hallek, Met al. (2018). iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 131(25), 2745-2760.

[DGHO/Onkopedia, Leitlinie Chronische Lymphatische Leukämie \(CLL\)](#)

Hampel, P. J., & Parikh, S. A. (2022). Chronic lymphocytic leukemia treatment algorithm 2022. *Blood Cancer Journal*, 12(11), 1-10.

Böttcher, S et al. (2012). Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *Journal of clinical oncology*, 30(9), 980-988.

International CLL-IPI Working Group. (2016). An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *The Lancet Oncology*, 17(6), 779-790.

Rigolin, Gian Matteo, et al In CLL, comorbidities and the complex karyotype are associated with an inferior outcome independently of CLL-IPI. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 129.26 (2017): 3495-3498.

Neilson, J. R., et al. Deletions at 11q identify a subset of patients with typical CLL who show consistent disease progression and reduced survival. *Leukemia* 11.11 (1997): 1929-1932.

Pleyer, C et al. Effect of Bruton tyrosine kinase inhibitor on efficacy of adjuvanted recombinant hepatitis B and zoster vaccines. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 137.2 (2021): 185-189.

Baker, D et al. COVID-19 vaccine-readiness for anti-CD20-depleting therapy in autoimmune diseases. *Clinical & Experimental Immunology* 202.2 (2020): 149-161.

Houot, R et al. Could anti-CD20 therapy jeopardise the efficacy of a SARS-CoV-2 vaccine?. *European Journal of Cancer* 136 (2020): 4-6.

EMA Direct Healthcare Professional Communication: Imbruvica (ibrutinib): New risk minimisation measures, including dose modification recommendations, due to the increased risk for serious cardiac events.

Bialik, TE et al. (2021). ELEVATE-RR—first head-to-head trial of acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated high risk chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Modern Oncology*, 23(3), 404-406.

Hillmen, P et al. (2022). Zanubrutinib versus ibrutinib in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: interim analysis of a randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*, JCO-22.

Bhat, SA et al (2022). Ventricular arrhythmias and sudden death events following acalabrutinib initiation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 140(20), 2142-2145.

Awan, FT et al. (2022). International consensus statement on the management of cardiovascular risk of Bruton's tyrosine kinase inhibitors in CLL. *Blood Advances*.

Dreger, P et al. "High-risk chronic lymphocytic leukemia in the era of pathway inhibitors: integrating molecular and cellular therapies." *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 132.9 (2018): 892-902.

[Onkopedia: Pneumocystis-Prophylaxe](#)

[Onkopedia: Prophylaxe von HSV/VZV-Infektionen](#)

[tumorzentrum.at: Leitlinie Medikamentöse Therapie](#)

Anhang: Therapieprotokolle

Anhang: Studienblatt

ReVenG (M20-356)

Multizentrische Phase-2 Studie, welche Sicherheit und Wirksamkeit einer Re-Therapie mit Venetoclax-Obinutuzumab nach erfolgter Therapie mit Venetoclax-Obinutuzumab untersucht (zumindest 12 Monate therapiefreies Intervall erforderlich). Studieninformationen finden sich [hier](#).

Ordensklinikum Linz BHS, PI OA Dr. Manuel Orlinger, 0732 7677 - 4894

LOXO-BTK 20030

Multizentrische randomisierte Phase-3 Studie, welche die Monotherapie mit LOXO-305 (Pirtobrutinib) mit Ibrutinib vergleicht, wobei nur noch Patienten mit vorbehandelter CLL eingeschlossen werden können und die BTK-Inhibitor-naiv sein müssen. Studieninformationen finden sich [hier](#).

Ordensklinikum Linz BHS, PI OA Dr. Manuel Orlinger, 0732 7677 - 4894

Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)