

Leitlinien formulieren Behandlungsempfehlungen für bestimmte Erkrankungen und Patientengruppen. In Deutschland wird die Entwicklung von Leitlinien insbesondere durch die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) koordiniert. Die AWMF klassifiziert Leitlinien entsprechend ihrer Methodik ([Stufenklassifikation der AWMF](#)). In S3-Leitlinien stimmt eine repräsentative Autorengruppe unter Einbezug von Patientenvertretern strukturiert über Empfehlungen ab, die auf systematisch gesuchten und kritisch bewerteten Studien basieren. Die AkdÄ bringt sich in ausgewählte S3-Leitlinien bei Empfehlungen zur Arzneimitteltherapie ein.

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL)

Die Leitlinie

Die Leitlinie „[Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patient*innen mit einer chronischen lymphatischen Leukämie \(CLL\)](#)“ ist im Dezember 2024 in der 2. Auflage erschienen, unter der Federführung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Die aktualisierte Leitlinie ist gültig bis 2029. Bei der Aktualisierung wurden insbesondere die Therapieempfehlungen überarbeitet. Außerdem enthält die neue Version der Leitlinie erstmalig ein separates Kapitel zur Behandlung von Infektionen und zur Infektionsprophylaxe.

Einhart, N.
Fetscher, S.

Empfehlungen zur medikamentösen Therapie der CLL (Auswahl)

Die Therapie der CLL zielt auf eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (overall survival, OS) und auf eine bestmögliche Lebensqualität ab. Ein Großteil der vorliegenden klinischen Studien war jedoch nicht dafür ausgelegt, eine Beeinflussung des OS nachzuweisen. Die Aussagekraft der Studien bezüglich der Lebensqualität wird als gering eingeschätzt, da überwiegend keine Verblindung erfolgte und präzise Ergebnisse fehlen. Die Therapieempfehlungen basieren deshalb in erster Linie auf Vorteilen im progressionsfreien Überleben (progression-free survival, PFS).

Bei der CLL besteht eine Therapieindikation bei Übergang in Stadium Binet C oder bei Vorliegen bestimmter Symptome in Stadium A/B (siehe Empfehlung 4.1 zum Beginn der Erstlinientherapie). Untenstehend wird ein kurzer Überblick über die Empfehlungen zur Erstlinientherapie gegeben. Die vollständigen Empfehlungen und Hintergrundinformationen zur Erstlinientherapie finden sich im Kapitel 4.2 der Leitlinie. Außerdem werden die wichtigsten Empfehlungen zur Behandlung von Infektionen und zur Infektionsprophylaxe zusammengefasst (siehe Kapitel 9 der Leitlinie).

Aktuell gibt es keine belastbaren Studien zur Wahl der Therapiesequenz bei einem Rezidiv der CLL. Die Leitlinie empfiehlt bei einem Rezidiv die Behandlung im Rahmen einer Studie. Auf eine Darstellung der Empfehlungen zur Rezidivtherapie wird hier verzichtet (siehe dazu Kapitel 5.2 der Leitlinie).

Welche Erstlinientherapie der CLL wird empfohlen?

In der Erstlinienbehandlung soll eine **Bcl(B-Zell-Lymphom)-2- oder BTK(Bruton-Tyrosinkinase)-Inhibitor-basierte Therapie** gewählt werden (Empfehlung 4.3). Die Auswahl richtet sich nach der Patientenpräferenz und individuellen Komorbiditäten.

Die BTK ist Teil des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs und reguliert das Überleben, die Aktivierung, die Differenzierung und die Interaktion von B-Zellen mit ihrer Umgebung. Der erste zugelassene BTK-Inhibitor war Ibrutinib. BTK-Inhibitoren der 2. Generation sind Zanubrutinib und Acalabrutinib. Venetoclax ist bislang der einzige zugelassene Inhibitor des Bcl-2-Proteins. Dieses Protein beeinflusst die Permeabilität der mitochondrialen Membran und verhindert dadurch den programmierten Zelltod. Es wird bei CLL überexprimiert, seine Inhibition induziert die Apoptose in den Krebszellen.

Venetoclax- und BTK-Inhibitor-basierte Therapien haben Chemoimmuntherapien als Behandlungsstandard der CLL abgelöst (siehe Leitlinie 1.0). Sowohl Venetoclax als auch BTK-Inhibitor-basierte Therapien führten in randomisierten Studien zu einem längeren PFS sowie teilweise auch zu einem längeren OS als Chemoimmuntherapien. Aktuell liegen keine randomisierten Vergleiche zwischen Venetoclax-basierten Therapien und BTK-Inhibitoren vor. Es lässt sich deshalb aktuell nicht beurteilen, welche der beiden Therapieformen wirksamer ist.

Bei unmutiertem IGHV-Status und/oder TP53-Mutation/Deletion war das PFS unter Venetoclax-Obinutuzumab signifikant kürzer als bei mutiertem IGHV-Status und/oder TP53-Wildtyp. Der Einfluss dieser genetischen Faktoren auf die Wirksamkeit von BTK-Inhibitoren scheint geringer zu sein, die Studienlage hierzu ist jedoch widersprüchlich. Die Leitlinie empfiehlt unabhängig vom genetischen Risikoprofil sowohl BTK-Inhibitoren als auch Kombinationstherapien mit Venetoclax-Obinutuzumab bzw. Ibrutinib-Venetoclax (Empfehlung 4.4).

Venetoclax-basierte Therapien erfolgen über etwa ein Jahr, während die Therapie mit BTK-Inhibitoren eine Dauertherapie darstellt. Nach Abschluss einer Venetoclax-basierten Erstlinientherapie beträgt die therapiefreie Zeit bis zur Einleitung einer Zweitlinientherapie im Median sechs bis sieben Jahre. Bei der Wahl zwischen Venetoclax-basierten Therapien und BTK-basierten Therapien sollte deshalb die Patientenpräferenz bezüglich der Thera piedauer berücksichtigt werden (Empfehlung 4.7).

Die Auswahl der Erstlinientherapie wird durch individuelle Komorbiditäten beeinflusst. Bei hoher CLL-Last und eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) besteht unter Venetoclax ein erhöhtes Risiko für ein Turmorlysesyndrom, sodass bei dieser Patientengruppe vorzugsweise BTK-Inhibitoren eingesetzt werden sollten (Empfehlung 4.6). Im direkten, randomisierten Vergleich traten unter den BTK-Inhibitoren der zweiten Generation Zanubrutinib und Acalabrutinib weniger kardiale Ereignisse auf als unter Ibrutinib. Wenn bei älteren oder kardial vorerkrankten Patienten als Erstlinientherapie ein BTK-Inhibitor gewählt wurde, sollten Zanubrutinib und Acalabrutinib deshalb gegenüber Ibrutinib bevorzugt empfohlen werden (Empfehlung 4.5).

Welche Empfehlungen gibt die Leitlinie zur Infektionsprophylaxe und zur Behandlung von Infektionen?

Eine generelle Prophylaxe mit Antibiotika, Virostatika oder Antimykotika ist bei CLL nicht indiziert. Bei rezidivierenden Infektionen kann prophylaktisch eine **Immunglobulin-Substitution** angeboten werden, wenn ein sekundärer Immundefekt (IgG < 4 g/l mit IgG 0,2 bis 0,4 g/kg KG) nachgewiesen ist (Empfehlung 9.1). Die vorliegenden, überwiegend älteren Studien zeigten eine Verringerung der bakteriellen Infektionsrate durch die prophylaktische Immunglobulin-Gabe, belegten aber keine Reduktion der Mortalität.

Die Leitlinie empfiehlt gemäß RKI/STIKO **Impfungen** gegen COVID-19 (Empfehlung 9.4), Influenza (Empfehlung 9.5), Pneumokokken (Empfehlung 9.6), Varizella-Zoster (Empfehlung 9.7), Hepatitis B (Empfehlung 9.8) sowie – bei fehlender Grundimmunisierung – gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis und Poliomyelitis (Empfehlung 9.9). Außerdem sollte laut Leitlinie eine Impfung gegen RSV erfolgen (Empfehlung 9.11). Inaktivierte Impfstoffe sind sicher und können im Allgemeinen ohne Risiko verwendet werden. Lebendimpfstoffe sind weitestgehend kontraindiziert, da sie grundsätzlich bei Immunsupprimierten Infektionen auslösen können. Unter der Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper sind mit Ausnahme der Impfungen gegen COVID-19 und Influenza alle anderen Impfungen vor oder frühestens sechs Monate nach Therapieende zu verabreichen.

Unter einer Venetoclax- oder BTK-Inhibitor-basierten Therapie sollte beim Einsatz von **Antinfektiva** eine Reduktion der CLL-Therapie entsprechend der Fachinformation aufgrund des **Interaktionspotenzials** erfolgen (Empfehlung 9.3). Die Komedikation mit Triazolen, Fluorchinolonen, Makroliden und HIV-Proteasehemmern ist zu vermeiden, da sie als starke Inhibitoren des CYP3A den Medikamentenspiegel der zielgerichteten CLL-Therapeutika anheben.

Weitere Materialien

- Der **Leitlinienreport** informiert über die Methodik der Leitlinienentwicklung. In den **Evidenztabelle**n finden sich Informationen zur Qualität der eingeschlossenen Studien und zu den Studienergebnissen.
- Die Patientenleitlinie **Chronische lymphatische Leukämie (CLL)** wird derzeit aktualisiert.

Quelle

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patient*innen mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL). Version 2.0 – Dezember 2024. AWMF-Registernummer: 018-032OL. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/file-admin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/Version_2/LL_CLL_Langversion_2.0.pdf.

Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden.

Interessenkonflikte

Die Autorin und der Autor geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dr. med. Natascha Einhart, Berlin
natascha.einhart@baek.de

PD Dr. med. Sebastian Fetscher, Lübeck