

Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)

Textaufbereitung zum Vortrag „Chronische lymphatische Leukämie“ auf dem DLH-Patientenkongress am 21./22. Juni 2025 in Köln. Referentin: Prof. Dr. Barbara Eichhorst, Uniklinik Köln und Leitung der Deutschen CLL Studiengruppe (DCLLSG)

[Erläuterungen zu Fachbegriffen und Abkürzungen siehe Textende]

Medizinische Grundlagen

Bei der Chronischen Lymphatischen Leukämie (CLL) handelt es sich um ein langsam wachsendes, gut behandelbares, aber nicht heilbares B-Zell-Lymphom (Lymphknotenkrebs). Durch genetische Veränderungen (Mutationen) entstehen bösartige B-Lymphozyten, die - im Gegensatz zur Situation bei anderen Lymphomen - früh ins Knochenmark wandern, in welchem sie sich vermehren. Die CLL-Zellen werden vom Knochenmark aus in das periphere Blut ausgeschwemmt. Daher wird diese Erkrankung auch als „Leukämie“ bezeichnet. Von einer CLL wird gesprochen, wenn ≥ 5.000 solcher Zellen pro Mikroliter Blut nachweisbar sind. Über das Blut- und Lymphsystem verteilen sich die CLL-Zellen im ganzen Körper. Sie können sich außer im Blut und in den Lymphknoten teilweise auch in anderen Körperflüssigkeiten wie beispielsweise der Flüssigkeit im Lungenspalt finden. Häufig betroffen sind die Lymphknoten unter den Achseln, am Hals und in den Lenden. Zudem können die Milz und Leber anschwellen. Die Situation ist in Abb. 1 verdeutlicht.

Bei der Entstehung einer CLL werden die B-Lymphozyten durch die Antigene von Bakterien oder auch andere Antigene aktiviert. Während üblicherweise diese Aktivierung wieder zurückgeht, bleibt sie im Falle einer angedehnten CLL-Erkrankung bestehen. Aufgrund

von Mutationen kommt es zu einer Vermehrung der aktivierten B-Lymphozyten. Diese Vorstufe von CLL-Zellen findet sich bei 7-10% der Menschen. Weitere Mutationen führen zur Monoklonalen B-Zell-Lymphozytose (MBL) als einer Krebsvorstufe, bei der sich im Blut bösartige, von einem einzigen B-Lymphozyten abstammende Zellen mit einer Zellzahl von weniger als 5.000 Zellen pro Mikroliter Blut nachweisen lassen. Eine MBL findet sich bei 0,5-5% der Menschen. Aus der MBL kann sich durch weitere Mutationen eine CLL oder ein Kleinzelliges Lymphozytisches Lymphom (Small Lymphocytic Lymphoma, SLL) entwickeln. Im Falle der CLL werden die bösartigen Zellen in das Blut ausgeschwemmt und erreichen eine Zellzahl von mehr als 5.000 Zellen pro Mikroliter Blut, während sich bei einer SLL die bösartigen Zellen primär in den Lymphknoten befinden. Nicht auszuschließen ist, dass bei der SLL die bösartigen Zellen später verstärkt ins Blut ausgeschwemmt werden und sich dann eine CLL entwickelt. SLL und CLL werden als zwei Ausprägungen derselben Erkrankung verstanden. Die Behandlung unterscheidet sich nicht.

Der Entstehungsprozess der CLL kann sich über einen Zeitraum von 5-20 Jahren erstrecken. Folglich ist die CLL eine Erkrankung des älteren Menschen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei über 70 Jahren. Eine familiäre Häufung ist beschrieben.

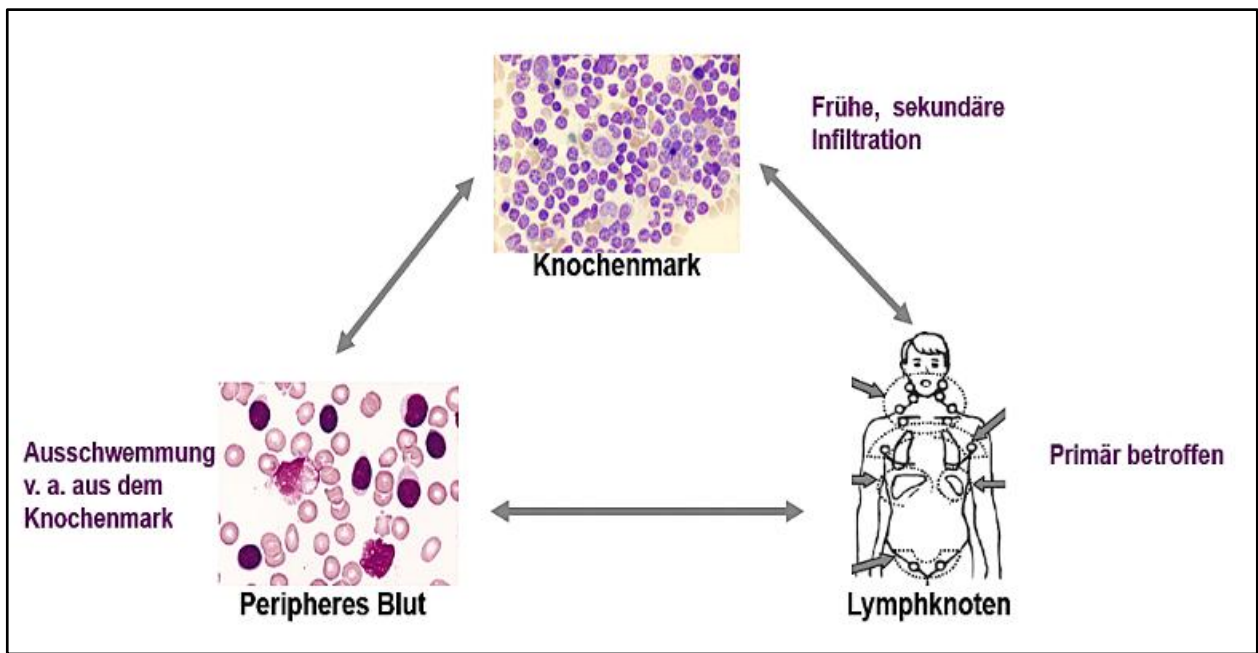


Abb. 1: Veränderungen des lymphatischen Gewebes sowie mikroskopische Bilder von Knochenmark und Blut im Kontext einer CLL

Veränderungen der lymphatischen Gewebe: Vergrößerung der Milz und Leber sowie der Lymphknoten unter den Achseln, am Hals und in den Lenden

Mikroskopisches Bild des Knochenmarks: Das Bild zeigt die vielen gleichförmigen Zellen der CLL. Gesundes Knochenmark zeigt eine größere Zellvielfalt.

Mikroskopisches Bild des peripheren Blutes: helle Zellen = Erythrozyten, dunkle Zellen = bösartige Lymphozyten (CLL-Zellen), Zellen ohne klare Zellbegrenzung = geplatze Lymphozyten (Gumprechtsche Kernschatten). Im Vergleich zu gesundem Blut ist die Zahl der Lymphozyten deutlich erhöht.

Symptome einer CLL

Die Diagnose einer CLL ist häufig ein Zufallsbefund im Zuge eines Kleinen und/oder Großen Blutbildes beispielsweise im Rahmen einer Kontrolluntersuchung. Die Patienten haben meist keine Beschwerden.

Im Laufe der Zeit können sich durch die CLL verschiedene Symptome entwickeln. Typisch ist die Schwellung der Lymphknoten insbesondere unter den Achseln, am Hals und in den Lenden sowie die Schwellung der Milz und/oder Leber. Weiterhin können Fatigue (starke Erschöpfung) sowie B-Symptome auftreten. Zu den B-Symptomen zählen starkes nächtliches Schwitzen einschließlich des Wechsels der Nachtkleidung und der Bettwäsche, ungewollter starker Gewichtsverlust und Fieberschübe ohne erkennbare Ursache. Diese Symptome können einzeln oder auch zusammen vorkommen.

Im Verlauf der CLL kann die Zahl der bösartigen B-Lymphozyten deutlich zunehmen. Hierdurch kommt es zu Veränderungen im Blutbild, da die Bildung aller Blutzellreihen in ausreichender Menge im Knochenmark nicht aufrechterhalten werden kann. Die Zahl der normalen Leukozyten kann absinken, was zu einer erhöhten Infektanfälligkeit führt. In Folge treten beispielsweise grippale Infekte, die Grippe und auch Magen-Darm-Erkrankungen häufiger und/oder stärker auf. Zudem findet sich häufig ein verringerter Antikörpergehalt des Blutes - was jedoch nicht notwendigerweise mit einer erhöhten Infektanfälligkeit verbunden ist.

Von der Blutbildveränderung können ebenfalls die Thrombozyten (Blutplättchen) betroffen sein. Ein Mangel führt häufig zu Petechien, kleinen braunen Punkten in der Haut. Später kommt eine erhöhte Zahl an Blutergüssen hinzu.

Ebenfalls kann es zu einer Minderung der Erythrozytenzahl und des Hämoglobinwertes kommen. Hierdurch verringert sich die Sauerstoffversorgung des Körpers. Die Folge sind Kurzatmigkeit, rasche Erschöpfung und Müdigkeit.

Wenn keine Beschwerden und / oder schwere Blutbildveränderungen vorliegen, wird die CLL nicht behandelt! In der sogenannten „Watch & Wait“-Phase werden regelmäßig Kontrolluntersuchungen des Blutes und des körperlichen Zustands der Erkrankten durchgeführt. Diese Phase kann über viele Jahre stabil bleiben. Etwa ein Drittel aller CLL-Patienten benötigt zeitlebens keine Therapie.

Die CLL-Zellen sind relativ klein und können sich dadurch leichter in der Blutbahn bewegen als die größeren Granulozyten. Daher geht auch eine sehr hohe Lymphozytenzahl, wie z.B. 600.000 Lymphozyten pro Mikroliter Blut, nicht notwendigerweise mit Komplikationen wie Thrombosen einher. Eine Behandlung allein aufgrund der hohen Zellzahl ist nicht nötig. Hingegen ist eine Behandlung der CLL zu erwägen, wenn der Hämoglobin-Wert unter 10 g/dl oder der Thrombozyten-Wert unter 100.000/Mikroliter sinkt (siehe Abschnitt „Therapie“).

Untersuchungen

Für die Diagnose einer CLL werden folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Kleines und Großes Blutbild
- Körperliche Untersuchung auf Schwellung der Lymphknoten in den Achseln, am Hals und in den Lenden sowie Schwellung der Milz und / oder Leber
- Durchflusszytometrische Untersuchung des Blutes: Nachweis der CLL mittels Markierung der für die CLL typischen Antigene auf der Zelloberfläche der bösartigen Lymphozyten

Im Gegensatz zur Situation bei anderen Lymphomen bedarf es für die Diagnose einer CLL weder einer Knochenmarktpunktion noch einer Bestimmung des Erkrankungsstadiums mit Hilfe eines CT oder eines PET-CT.

Im Verlauf einer CLL werden Prognosefaktoren bestimmt. Hierbei handelt es sich um Angaben wie beispielsweise das Alter, den gesundheitlichen Zustand sowie genetische Faktoren der bösartigen Zellen. Die Bestim-

mung der genetischen Prognosefaktoren unmittelbar nach der CLL-Diagnose in der Watch & Wait-Phase ist wenig sinnvoll, da ihr Vorliegen keine Konsequenzen hat. Vor der Behandlung sollten die genetischen Prognosefaktoren jedoch ermittelt werden, da sie Rückschlüsse darauf zulassen, wie gut ein Patient voraussichtlich auf die Behandlung ansprechen wird. Entsprechend können die genetischen Prognosefaktoren richtungsweisend für die Form der Behandlung sein.

Watch & Wait-Phase

Insbesondere in der Watch & Wait-Phase fragen sich viele CLL-Patienten, welche Maßnahmen sie selbst aktiv gegen die Erkrankung ergreifen können. Wichtig sind in diesem Zusammenhang die Ernährung und Bewegung sowie die Minderung des Infektionsrisikos, wozu die Durchführung der empfohlenen Impfungen zählt (s. Abschnitt „Minderung des Infektionsrisikos“). Sinnvoll ist es auch, dass sich Patienten über ihre Erkrankung informieren. Sie können zudem andere Personen an ihren Erfahrungen teilhaben lassen, beispielsweise als Mitglied einer Selbsthilfegruppe, als Selbsthilfegruppenleiter oder auch als Patientenvertreter in der Forschung.

Ernährung

Untersuchungen haben gezeigt, dass bei einem Mangel an **Vitamin D** die CLL rascher behandelt werden muss als bei einem ausreichenden Vitamin-D-Spiegel. Dies lässt sich dadurch erklären, dass sich bei allen Lymphomen das Immunsystem bei einem Vitamin-D-Mangel weniger gut gegen die Krebszellen wehren kann. Daher sollte der Vitamin-D-Spiegel des Blutes (normal: 20 - 30 ng pro Milliliter Blut bzw. 50-75 nmol pro Liter Blut) im oberen Normalbereich gehalten werden. Es ist allerdings zu beachten, dass eine Überdosierung vermieden wird. Bei einem deutlich erhöhten Vitamin-D-Gehalt des Blutes kann es zu einer Verschiebung der Blutsalze kommen, Dies kann lebensgefährlich sein. Daher sollte Vitamin D in Dosierungen von entweder 1.000-2.000 IU täglich oder aber 10.000-20.000 IU wöchentlich genommen werden. Allenfalls sollte die höhere Dosierung über wenige Tage zur kurzfristigen Anpassung des Blutspiegels eingesetzt werden. Die Einnahme von Vitamin D in Kombination mit Vitamin K ist nicht notwendig. Bei einer Blutuntersuchung wird der Vitamin D-Spiegel nicht rou-

tinemäßig bestimmt. Eine entsprechende Untersuchung muss beim Arzt nachgefragt werden.

Es gibt Hinweise, dass das im **Grünem Tee** enthaltene Epigallocatechingallat (EGCG) bei Krebs eine gewisse Wirksamkeit haben könnte. Die notwendige Dosierung liegt jedoch bei 2.000 mg pro Tag, was sich mit dem bloßen Trinken von Grünem Tee nicht erreichen lässt. Daher wird Epigallocatechingallat als Extrakt angeboten. Bislang gibt es jedoch keine hochwertige klinische Studie mit einer Vergleichsgruppe, in der die Wirksamkeit von Epigallocatechingallat gegen Krebs bewiesen werden konnte. Zudem ist nicht auszuschließen, dass es unter der Einnahme des Epigallocatechingallats zur Schädigung der Leber kommt, weshalb eine Kontrolle der Leberwerte notwendig ist. In diesem Fall sollte die Epigallocatechingallat-Einnahme abgebrochen werden.

Bewegung und Sport

Da bei Lymphompatienten 1-3 Stunden Sport pro Woche die Sterblichkeit um 24% reduziert, ist CLL-Patienten Sport in der Watch & Wait-Phase dringend zu empfehlen und dieser sollte in den Alltag integriert werden. Die Sportmedizin der Uniklinik Köln empfiehlt 3x pro Woche 45 Minuten Sport mit hohem Puls und deutlichem Schwitzen. Auch wenn Krafttraining besonders gut zu sein scheint, kann jede Sportart ausgewählt werden: Laufen, Rudern, Schwimmen, Tennis - alles ist möglich. Schnelles Spaziergehen reicht nicht aus.

Wenn ein Patient durch die Erkrankung unter starker Müdigkeit leidet, ist eine so starke körperliche Aktivität meist nicht möglich. Dennoch sollte versucht werden, sich etwas zu bewegen und zumindest spazieren zu gehen. Manchmal gelingt es, hierdurch nach und nach mehr Aktivität aufzubauen.

Durch die sportliche Aktivität werden die Immunzellen stimuliert. Ein fittes Immunsystem vermag die Lymphomzellen besser zu regulieren als ein nicht-fittes Immunsystem. Zudem werden die Nebenwirkungen einer späteren Behandlung von sportlich aktiven Patienten besser vertragen als von ungeübten Patienten.

Minderung des Infektionsrisikos

Unter einer CLL ist das Infektionsrisiko bis zu 10-fach erhöht. Wichtig ist daher das **Impfen**

gegen viral und bakteriell bedingte Erkrankungen.

Die Bedeutung der Impfungen wird durch eine Studie in Frankreich unterstrichen, in der die Wirksamkeit der Impfung gegen COVID-19 bei CLL-Patienten ermittelt wurde. Die Untersuchung zeigt, dass 60-70% der immungeschwächten Betroffenen mit der Bildung von Antikörpern reagieren, wenn über die Standardempfehlungen hinausgehende Impfdosen verabreicht werden. Auch die übrigen 30-40% haben wahrscheinlich einen Schutz. Denn in anderen Studien konnte gezeigt werden, dass nicht nur die B-Lymphozyten, die die Antikörper bilden, sondern auch die T-Lymphozyten wichtig für die Immunantwort sind. Eine durchlaufene COVID-19-Erkrankung ersetzt die Impfung. Im Falle einer schwer verlaufenden COVID-19-Erkrankung kann der Einsatz des Arzneimittels Nirmatrelvir in Kombination mit Ritonavir (Handelsname: Paxlovid®) erwogen werden, wobei im Falle einer CLL-Behandlung die Wechselwirkungen von Paxlovid® mit den CLL-Medikamenten zu beachten sind. Gegebenenfalls muss die medikamentöse Therapie der CLL kurz unterbrochen werden.

Unbedenklich sind für CLL-Patienten Impfungen mit Totimpfstoffen, die Viren oder Bakterien in abgetöteter Form, Teile von Viren oder Bakterien oder aber die Information zur Bildung von Virusbestandteilen (mRNA-Impfstoff) enthalten. Zu den Totimpfstoffen zählen die Impfstoffe gegen die viral bedingten Erkrankungen COVID-19, Influenza (Grippe), Gürtelrose und vom Respiratorischen Synzytial-Virus (RS-Virus) hervorgerufene Atemwegsinfektionen sowie gegen die Bakterien Pneumokokken (u.a. Lungenentzündung), Haemophilus influenzae (u.a. Lungenentzündung, Hirnhautentzündung) und Meningokokken (u.a. Hirnhautentzündung, Blutstrominfektion). Die Impfungen gegen Grippe und COVID19 sind jährlich zu wiederholen. Zur Frage der Notwendigkeit einer RSV-Wiederholungsimpfung gibt es derzeit noch keine ausreichenden Studiendaten. Da die Impfung gegen Gürtelrose häufig nicht gut vertragen wird, sollten CLL-Patienten nur geimpft werden, wenn sie bereits an einer Gürtelrose erkrankt waren.

Im Gegensatz zu den Totimpfstoffen enthalten Lebendimpfstoffe die lebenden Krankheitserreger in abgeschwächter Form. Nicht auszuschließen ist daher, dass bei einem sehr schwachen Immunsystem diese Impfstoffe die Erkrankungen auslösen. Ihre Anwendung

ist daher in diesem Fall nicht angezeigt. Zu den Lebendimpfstoffen zählen Impfstoffe gegen die viral bedingten Erkrankungen Windpocken, Gelbfieber, Mumps, Masern und Röteln sowie gegen die bakteriell bedingte Erkrankung Tuberkulose.

Bei Fernreisen können Impfungen mit Lebendimpfstoffen - beispielsweise gegen Gelbfieber - notwendig werden. Diese Impfungen sind bei einer CLL unter Umständen dann vertretbar, wenn das Immunsystem noch weitgehend intakt ist.

Antikörperinfusionen sind nur bei Antikörpermangel in Verbindung mit wiederholten oder schweren Infektionen angezeigt. In Erwägung ziehen kann man, eventuell Antikörperinfusionen nur während des Winterhalbjahres zu verabreichen. Auf diese Weise kann die Häufigkeit der Antibiotika-Einnahme reduziert werden.

Bei Infektionen mit Fieber sollten CLL-Patienten rascher als üblich zum Arzt gehen und es sollten dann auch **Antibiotika** eingenommen werden. Eine generelle, vorbeugende Einnahme von Antibiotika (Antibiotikaprophylaxe) ist aber nicht sinnvoll.

Therapie

Mit der Behandlung der CLL ist zu beginnen, wenn der Patient unter Beschwerden leidet (siehe Abschnitt Symptome) und die Lymphknoten deutlich vergrößert sind. Eine Therapiebeginn ist insbesondere auch dann angezeigt, wenn der Hämoglobingehalt oder die Zahl der Thrombozyten gering sind (Hämoglobin < 10 g/dl, Thrombozyten < 100.000 / Mikroliter).

Wie in der CLL12-Studie der Deutschen CLL-Studiengruppe (DCLLSG) erneut nachgewiesen, bringt ein Therapiebeginn vor dem Vorliegen von Symptomen keine Vorteile im Vergleich zu einer kontinuierlichen Überwachung der Erkrankung. In dieser Studie wurde für die Einteilung der Patienten in 3 Gruppen ein Prognostischer Index entwickelt, der verschiedene Prognosefaktoren umfasst. Eine Gruppe bildeten Patienten mit einem geringen Risiko. Sie wurden nur beobachtet. Patienten mit einem mittleren bis sehr hohen Risiko wurden in 2 Gruppen unterteilt: Eine Gruppe erhielt das Arzneimittel Ibrutinib als gezieltes Arzneimittel zur Behandlung der CLL, die andere Gruppe ein Placebo. Die Studie ergab, dass alle drei

Gruppen eine vergleichbare Lebenserwartung hatten. Der Verlauf der CLL unterschied sich kaum. Somit hat ein frühzeitiger Beginn der CLL-Therapie keine Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf (s. Abb. 2). Vor diesem Hintergrund ist eine weitere Studie in Planung, die die Wirkung eines intensiven Sportprogramms während der Watch & Wait-Phase der CLL untersucht. Auf diese Weise wird das Immunsystem deutlich aktiviert und vermag wahrscheinlich die CLL gut zu kontrollieren.

Grundlagen der Therapie

Für die Therapie sind die Faktoren

- Vorliegen von genetischen Prognosefaktoren in den CLL-Zellen
- Fitness oder andere Erkrankungen des Patienten im Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen der Therapie
- Zugang zur Behandlung - insbesondere im ländlichen Raum

entscheidend.

Mithilfe der Testung auf genetische Prognosefaktoren in den CLL-Zellen wird bestimmt, auf welche Arzneimittel die CLL-Zellen voraussichtlich am besten ansprechen werden. Diese Angaben in Kombination mit der Berücksichtigung von Begleiterkrankungen wie beispielsweise Herz-Kreislauf-, Leber- oder Nierenerkrankungen als mögliche Ausschlusskriterien für bestimmte Arzneimittel sowie dem Wissen um die Erreichbarkeit des nächsten Arztes oder der nächsten Klinik führen im Sinne des Shared-Decision-Making zur gemeinsamen Therapieentscheidung zwischen Arzt und Patient.

Therapiebausteine

Heute wird für die Behandlung der CLL eine zielgerichtete Therapie eingesetzt, die direkt auf die spezifischen Eigenschaften der CLL-Zellen abzielt. Die Immunchemotherapie wird höchstens noch bei Nichtansprechen der zielgerichteten Therapie und somit tendenziell in späteren Behandlungslinien genutzt.

Zu den zielgerichteten Behandlungen zählt die **Antikörpertherapie**. Aktuell wird schwerpunktmäßig der Antikörper Obinutuzumab genutzt. Ebenfalls eingesetzt wird Rituximab. Obinutuzumab und Rituximab werden per Infusion gegeben und sind daher zeitaufwendig. Weitere Antikörper, die gespritzt werden, sind in der Entwicklung.

Keine Therapien, wenn kein Grund zur Behandlung vorliegt!

CLL12-Studie der DCLLSG

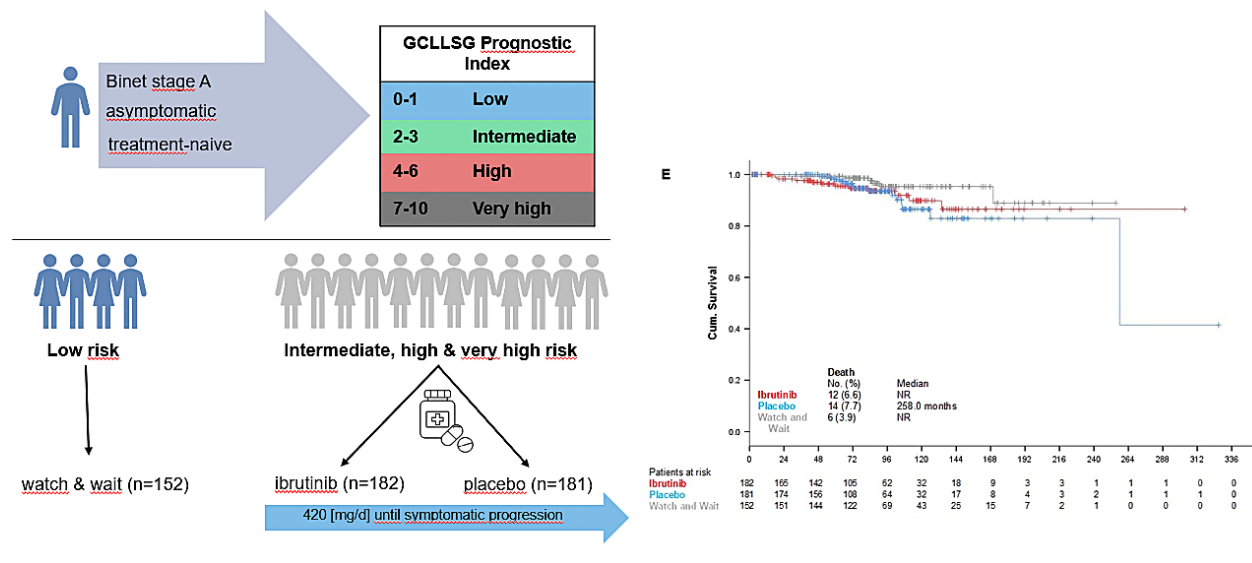


Abb. 2: CLL12-Studie zum Vergleich des Langzeitverlaufs der CLL unter einer frühen gezielten Therapie und unter ausschließlicher Beobachtung

(Abbildung aus: Langerbeins et al: Ibrutinib in early stage CLL: the randomized, placebo-controlled, double-blind, phase III CLL 12 trial. J Clin Oncol. 2025 Feb;43(4):392-402)

Essenziell für die zielgerichtete Therapie sind blockierende Wirkstoffe, die sogenannten Inhibitoren. Bei der CLL wirksame Inhibitoren sind die BTK-Inhibitoren und BCL-2-Inhibitoren. BTK-Inhibitoren hemmen das Enzym Bruton-Tyrosin-Kinase, BCL-2-Inhibitoren das Regulatorprotein BCL-2. Dieses Enzym bzw. dieses Regulatorprotein sind bei verschiedenen zellulären Wirkmechanismen beteiligt. Entsprechend rufen die Hemmstoffe unterschiedliche Effekte hervor. Letztendlich hemmen BTK-Inhibitoren die Vermehrung und das Überleben der Tumorzellen, während BCL-2-Inhibitoren den natürlichen Zelltod der Tumorzellen wieder herstellen, was zu deren Absterben führt.

Für das Wachstum der CLL-Zellen bedarf es des ständigen Wachstumsreizes von einem Rezeptor auf der Zelloberfläche. Dieser Reiz wird über mehrere Zwischenstufen in den Zellkern weitergeleitet. **BTK-Inhibitoren** greifen in diese Wirkkette ein, indem sie das Enzym Bruton-Tyrosin-Kinase als Bestandteil der Signalkette hemmen. Diese Hemmung kann sowohl durch die kovalente und somit feste chemische Bindung des BTK-Inhibitors an das Enzym als auch durch die vorübergehende und somit reversible Blockierung des aktiven

Teils des Enzyms durch einen nicht-kovalenten Inhibitor erfolgen. Langfristig kommt es zum Absterben der CLL-Zellen. Da das Absterben der CLL-Zellen langsam erfolgt, werden die Nieren der Patienten in der Regel nicht übermäßig belastet. Sehr häufige Kontrollen der Blut- und Nierenwerte sind bei dieser Tabletten Therapie nicht notwendig.

Grundsätzlich ist die Anwendung der BTK-Inhibitoren als Dauertherapie vorgesehen, bis dass die CLL wieder auftritt - was bei ungefähr 20% der Patienten innerhalb von 6 Jahren der Fall ist - oder aber bis die Patienten die Einnahme des Arzneimittels aufgrund der Nebenwirkungen abbrechen - was bei 30-50% der Patienten der Fall ist. Das Absetzen der Dauertherapie scheint jedoch bei gutem, langanhaltendem Ansprechen grundsätzlich möglich zu sein. So zeigt eine Studie, dass es bei einem Absetzen nach 6-jähriger Therapie kaum zu Rückfällen kommt. In einer Beobachtungsstudie aus Spanien kam es innerhalb von 2 Jahren kaum zu Rückfällen, nachdem die BTK-Inhibitor-Therapie über 27 Monate angewendet worden war. Idealerweise sollte jedoch möglichst erst nach 4 - 6 Jahren Be-

handlungszeit ein Absetzversuch unternommen werden. Die Patienten befinden sich so dann wieder in der Watch & Wait-Phase.

Zu den aktuell zugelassenen BTK-Inhibitoren zählen Ibrutinib (Handelsname: Imbruvica®), Acalabrutinib (Handelsname: Calquence®) und Zanubrutinib (Handelsname: Brukinsa®). Diese Wirkstoffe binden kovalent an die Bruton-Tyrosin-Kinase. Zudem wurde im April 2025 Pirtobrutinib (Handelsname: Jaypirca®) als nicht-kovalenter, reversibler Hemmstoff zur Behandlung der CLL bei Krankheitsrückfall zugelassen. Pirtobrutinib wirkt auch bei Vorliegen der häufigsten Resistenzmutation, die sich bei der Behandlung mit Ibrutinib, Acalabrutinib und Zanubrutinib entwickeln kann. Daher wird regelmäßig überprüft, ob die gewählte Therapie noch anschlägt.

Ibrutinib, Acalabrutinib und Zanubrutinib rufen ähnliche Nebenwirkungen hervor. Es kann zu Herzrhythmus-Störungen (Vorhofflimmern), zur Blutungsneigung insbesondere bei bereits bestehender Einnahme einer blutverdünnenden Substanz, hohem Blutdruck, Gelenk- und Muskelschmerzen oder Kopfschmerzen kommen. Bei auftretendem Schwindel sollte unbedingt an die Beeinflussung der Herztätigkeit durch BTK-Inhibitoren gedacht und sowohl ein Langzeit-EKG als auch eine Langzeit-Blutdruckmessung durchgeführt werden. Generell bietet die Anzahl der inzwischen zugelassenen BTK-Inhibitoren die Möglichkeit, bei einer Unverträglichkeit zu einem anderen Wirkstoff der gleichen Klasse zu wechseln.

Von den genannten BTK-Inhibitoren ruft Ibrutinib die meisten Nebenwirkungen hervor, weil es neben der Bruton-Tyrosin-Kinase eine Vielzahl anderer Enzyme blockiert. Eine positive Wirkung von Ibrutinib ist jedoch, dass sich die Aktivität der T-Zellen und somit die Immunabwehr verbessert.

Tendenziell zeigt Zanubrutinib eine bessere Wirkung als Ibrutinib, die möglicherweise durch die relativ hohe Wirkstoffdosis bedingt ist. Eine Reduzierung der eingenommenen Dosis scheint in der Praxis gut umsetzbar zu sein.

Folgende Aspekte sind bei der Anwendung von BTK-Inhibitoren zu berücksichtigen:

- bei jüngeren Patienten: vorzugsweise Zanubrutinib
- bei älteren Patienten: vorzugsweise Acalabrutinib
- bei hohem, bereits mit zwei Arzneimitteln eingestelltem Blutdruck: vorzugsweise Acalabrutinib
- bei der Neigung zu Infektionen: Verzicht auf Zanubrutinib, wenn möglich
- bei der Neigung zu Kopfschmerzen: Verzicht auf Acalabrutinib, wenn möglich

Abb. 3 gibt eine Übersicht über die wichtigsten Nebenwirkungen der BTK-Inhibitoren Ibrutinib, Acalabrutinib und Zanubrutinib.

Ibrutinib	Acalabrutinib	Zanubrutinib
<ul style="list-style-type: none"> Durchfall / Verstopfung Blutbildveränderungen Erhöhung des Blutdrucks Infektionen Herzrhythmusstörungen Gelenk- / Muskelschmerzen Hautausschlag Blutungsneigung Lungenentzündung Müdigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> Kopfschmerzen Durchfall / Verstopfung Blutbildveränderungen Infektionen Gelenk- / Muskelschmerzen Hautausschlag Blutungsneigung Herzrhythmusstörungen Erhöhung des Blutdrucks Lungenentzündung Müdigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> Blutbildveränderungen Erhöhung des Blutdrucks Infektionen Durchfall / Verstopfung Gelenk- / Muskelschmerzen Hautausschlag Blutungsneigung Lungenentzündung Herzrhythmusstörungen Müdigkeit

Abb. 3: Nebenwirkungen der BTK-Inhibitoren Ibrutinib, Acalabrutinib und Zanubrutinib

(rot: häufigere Nebenwirkungen im Vergleich zu einer der/den anderen genannten Substanzen; grün: geringste Nebenwirkungen im Vergleich mit den anderen BTK-Inhibitoren)

Venetoclax	Antikörper Obinutuzumab
<ul style="list-style-type: none"> • Blutbildveränderung • Nerven- / Muskelschmerzen • Durchfall / Verstopfung • Müdigkeit • Verschlechterung der Nierenwerte / -Funktion 	<ul style="list-style-type: none"> • Infusions-verbundene Nebenwirkungen: Fieber / Schüttelfrost Herzrasen Luftnot • Blutbildveränderungen

Abb. 4: Nebenwirkungen des BCL-2-Inhibitors Venetoclax und des Antikörpers Obinutuzumab (rot: häufigere Nebenwirkungen im Vergleich zu einer der/den anderen genannten Substanzen)

Bei den CLL-Zellen ist der übliche, natürliche Zelltod (Apoptose) gestört, der zu einem längeren Überleben der Zellen führt. Die Störung des natürlichen Zelltods beruht bei der CLL auf der sehr starken Bildung des Regulatorproteins BCL-2. **BCL-2-Inhibitoren** blockieren dieses Regulatorprotein und ermöglichen so wieder die Apoptose. BCL-2-Inhibitoren sind hochwirksam und lösen innerhalb kürzester Zeit das Absterben von CLL-Zellen aus, was wiederum aufgrund der Anhäufung von Zelltrümmern zu einer deutlichen Belastung der Nieren und eventuell Nierenversagen führen kann. Entsprechend sind BCL-2-Inhibitoren über Wochen und unter ständiger Kontrolle der Nierenwerte und Blutsalze einzudosieren. Damit ist die Therapie aufwendiger als eine Behandlung mit einem BTK-Inhibitor, hat aber den großen Vorteil, dass sie in Kombination mit anderen Medikamenten nach ungefähr einem Jahr wieder beendet werden kann.

Aktuell ist der BCL-2-Inhibitor Venetoclax (Handelsname: Venclyxto®) für die Behandlung der CLL zugelassen. Voraussichtlich kommt in den nächsten 2 Jahren der Wirkstoff Sonrotoclax als weiterer BCL-2-Inhibitor mit vergleichbarer Wirkung und ebenfalls notwendiger Eindosierung auf den Markt.

Abb. 4 zeigt eine Übersicht über die wichtigsten Nebenwirkungen des BCL-2-Inhibitors Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab. Anzumerken ist, dass es unter Venetoclax häufig zu Veränderungen des Blutbildes kommt. Die Zahl der neutrophilen Granulozyten als Untergruppe der Leukozyten zur Infektabwehr kann sich stark verringern. Hier kann eine Dosisminderung von Venetoclax helfen. Eine Alternative ist die Anwendung des Wachstumsfaktors G-CSF (Wirkstoffnamen: Lenograstim, Filgrastim, Pegfilgrastim)

für die Vermehrung und Ausdifferenzierung der blutbildenden Vorläuferzellen zu - insbesondere - Granulozyten.

Erstlinientherapie

Aktuell werden folgende **Erstlinientherapien** zur Behandlung der CLL angewendet:

- BTK-Inhibitor auf Dauer mit dem Risiko einer Resistenzentwicklung
- BCL-2-Inhibitor in Kombination mit einem Antikörper über 12 Zyklen mit Therapiepause ohne Risiko einer Resistenzentwicklung und mit grundsätzlicher Wiederholbarkeit der Therapie
- BTK-Inhibitor und BCL2-Inhibitor über 15 Zyklen mit Therapiepause ohne Risiko einer Resistenzentwicklung und mit grundsätzlicher Wiederholbarkeit der Therapie

Somit können heute die BTK-Inhibitoren und BCL-2-Inhibitoren einzeln oder in Kombination zur Behandlung der CLL zu Behandlungsbeginn eingesetzt werden. Sofern man sich für eine Dauertherapie entscheidet, sollte diese beibehalten werden, bis sie nicht länger greift und ein Krankheitsrückfall eintritt. In Abhängigkeit von der Genetik der CLL-Zellen ist ein Therapieansprechen über 7 Jahre und mehr möglich.

Die **CLL17-Studie** der DCLLSG verglich die Dauertherapie mit Ibrutinib gegenüber den zeitlich begrenzten Therapien mit Venetoclax plus Ibrutinib oder Venetoclax plus Obinutuzumab. Ende 2025 und somit ihm Nachgang zum DLH-Patientenkongress in Köln wurden Ergebnisse dieser Studie veröffentlicht. Nach drei Jahren zeigte sich kein Unterschied im Progressionsfreien Überleben zwischen den

Therapien, bis auf einen tendenziellen Unterschied in der Gruppe der Patienten mit CLL, bei denen eine TP53-Mutation festgestellt wurde. Damit etabliert die Studie die zeitlich begrenzte Behandlung als bevorzugte Standardtherapie.

Wächst im Rahmen einer Richter-Transformation unter einer zielgerichteten CLL-Therapie ein Lymphknoten und erweist sich dieser in einem PET-CT als aktiver Herd, ist die Biopsie des Lymphknotens sinnvoll, da die zu diesem Zeitpunkt vorliegende Form der CLL nicht mehr ausreichend auf den Inhibitor anspricht. Wahrscheinlich wird eine Immunchemotherapie notwendig.

Vor dem Hintergrund einer zielgerichteten CLL-Therapie hat eine prophylaktische Behandlung mit Cotrimoxazol (Handelsname: Cotrim®) als Vorbeugung gegen den Pilz *Pneumocystis jirovecii* an Bedeutung verloren, da dieser unter einer zielgerichteten Therapie deutlich seltener auftritt als unter einer Immunchemotherapie. Zur Behandlung einer Lippen-Herpes-Infektion kann das Virostatikum Aciclovir erst bei Bläschenbildung eingesetzt werden. Als Schutz dient Aciclovir bei früheren Problemen mit Lippen-Herpesinfektionen sowie als Vorbeugung vor einer Gürtelrose.

Rückfalltherapie

Bei einem Krankheitsrückfall können die zeitlich begrenzten Therapien mit BCL-2-Inhibitor in Kombination mit einem Antikörper erneut eingesetzt werden, da hier die CLL-Zellen nicht resistent gegen die Wirkstoffe geworden sind. Eine Therapie ist wiederholbar, wenn diese über 3 Jahre nach Absetzen Wirkung gezeigt hat. Möglicherweise kann dieser Zeitraum sogar kürzer sein. Belastbare Daten liegen diesbezüglich jedoch noch nicht vor. Zu bedenken ist, dass Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab für eine wiederholte Therapie nicht zugelassen ist. Für ihren erneuten Einsatz ist daher ein Antrag bei der Krankenkasse zu stellen. Eine Genehmigung ist nicht unwahrscheinlich, da durch die wiederholte Therapie keine höheren Kosten entstehen als bei dem zugelassenen Therapieansatz (Venetoclax / Rituximab).

TP53-Mutation

Einen Sonderfall stellt die Mutation des TP53-Gens dar, die bei einer CLL vorliegen kann. Das TP53-Gen kodiert das Protein p53, welches die Tumorbildung unterdrückt. Daher

sind Mutationen des TP53-Gens häufig mit der Entstehung verschiedener Krebsarten verbunden.

Bei Vorliegen einer TP53-Mutation scheint eine Dauertherapie mit einem BTK-Inhibitor die Erkrankung länger zu kontrollieren als eine 12-monatige Therapie mit einem BCL-2-Inhibitor. Die letztgenannte Therapie ist zwar nur für 4-5 Jahre wirksam, hat aber den Vorteil, dass die CLL in der Regel empfindlich gegenüber den eingesetzten Substanzklassen bleibt. Eine Aussage zur Gesamtüberlebenszeit kann jedoch noch nicht getroffen werden. Aktuell läuft eine Studie, bei der die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie mit einem BTK-Inhibitor, einem BCL-2-Inhibitor und einem Antikörper bei einer CLL mit einer TP53-Mutation untersucht wird.

Therapien in der Entwicklung

Während gängige Antikörper gegen die CLL wie Obinutuzumab das Immunsystem allgemein für die Bekämpfung der Erkrankung aktivieren, wirken **bispezifische Antikörper** gezielter. Sie binden sowohl an die CLL-Zelle als auch an eine T-Zelle und führen diese für die gezielte Abtötung der CLL-Zelle zusammen. Diese Therapie zeigt ein rasches Ansprechen innerhalb von 2-3 Monaten. Aufgrund der möglichen Nebenwirkungen wird die Dosierung stationär eingeschlichen. Später ist eine ambulante Behandlung möglich. Auch erfordert die Therapie in der Regel hohe Dosen an Cortison, wodurch das Immunsystem geschwächt wird. In Folge werden für die Infektionsprophylaxe Cotrimoxazol und Aciclovir eingesetzt. Aufgrund der bislang geringen Erfahrungen mit der Therapie ist die durchschnittliche Zeitdauer bis zum Krankheitsrückfall nicht bekannt. Zudem wurden bislang primär Patienten in späten Therapielinien behandelt, da man Patienten in der Erstlinie nicht dem Risiko schwerer Nebenwirkungen aussetzen möchte.

Aktuell ist eine neuartige Klasse von zielgerichteten Arzneimitteln in der Entwicklung. Es handelt sich um **BTK-Degrader**, die aufgrund der guten Untersuchungsergebnisse wahrscheinlich in den nächsten 3 Jahren zur Behandlung der CLL zugelassen werden. Diese Degrader markieren die BTK-Tyrosin-Kinase durch die Anheftung des kleinen Proteins Ubiquitin und leiten damit ihren Abbau durch andere Enzyme ein. BTK-Degrader kommen zum Einsatz, wenn die CLL aufgrund von Mutationen nicht mehr auf eine Behandlung mit

den bisher verfügbaren BTK-Inhibitoren Ibrutinib, Acalabrutinib, Zanubrutinib und Pirtobrutinib anspricht.

Bislang ist eine **CAR-T-Zell-Therapie** zur Behandlung der CLL nur in den USA zugelassen. Bei der CAR-T-Zell-Therapie werden die T-Zellen des Patienten entnommen und durch ein eingeschleustes Virus dahingehend genetisch verändert, dass sie eine für die Erkrankung spezifische Struktur (Antigen) auf der Oberfläche der CLL-Zellen erkennen und so dann diese Zellen zerstören. Die CAR-T-Zell-Therapie zeigt beim Follikulärem Lymphom, Mantelzell-Lymphom sowie Diffusen Großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) eine sehr gute Wirkung, nicht jedoch bei der CLL. Bei der CLL sprechen nur etwa 20% der Patienten auf die Behandlung an. Eventuell ist dies in der Tatsache begründet, dass die T-Zellen bei einer CLL nicht mehr sehr aktiv sind. Entsprechend würde eine CAR-T-Zell-Therapie erst gut greifen, wenn eine Möglichkeit zur Reaktivierung der T-Zellen besteht.

Vor diesem Hintergrund sowie dem Fehlen einer Phase-III-Studie im Rahmen der Arzneimittelzulassung, die die Wirksamkeit der CAR-T-Zell-Therapie mit der Wirksamkeit einer heutigen Standardtherapie mit beispielsweise Pirtobrutinib vergleicht, wurde seitens der Europäischen Arzneimittelzulassungsbehörde EMA die CAR-T-Zell-Therapie zur Behandlung der CLL nicht zugelassen. Bedauerlicherweise hat das pharmazeutische Unternehmen mit Zulassung der CAR-T-Zell-Therapie bei CLL in den USA die angedachte Phase-III-Studie in Europa abgesagt.

Zudem befindet sich am Universitätsklinikum Tübingen eine **Impfung gegen die CLL** in der Entwicklung. Untersucht werden Patienten unter Ibrutinib-Behandlung mit aktuell vielversprechenden Ergebnissen. Für eine erfolgreiche Impfung bedarf es eines relativ aktiven Immunsystems, sodass eine Impfung bei Patienten mit vielen vorangegangenen Behandlungen und dadurch geschwächtem Immunsystem oder mit einer das Immunsystem für wenigstens 1 Jahr stark belastenden Immunchemotherapie nicht ausreichend wirksam sein dürfte. Im Vergleich hierzu schwächt Ibrutinib das Immunsystem weniger stark. Für eine Zulassung der Impfung bedarf es jedoch noch einer Phase-III-Studie.

Studien

Seitens der Deutschen CLL-Studiengruppe (DCLLSG) wird aktuell die **CLL18** Studie durchgeführt. In dieser Studie wird an knapp 900 Patienten aus vielen europäischen Ländern die Wirksamkeit der Standardtherapie Venetoclax/Obinutuzumab über 12 Monate mit der Wirksamkeit von Pirtobrutinib/Venetoclax über 15 Monate als Erstlinientherapie sowie der Wirksamkeit von Pirtobrutinib/Venetoclax über 15-36 Monate bis zur negativen Bestimmung der Minimalen Resterkrankung (MRD) verglichen. Die Studie hat das Ziel, die Messung der Minimalen Resterkrankung zur Steuerung der Behandlungsdauer zu etablieren und dadurch die Behandlungsergebnisse zu verbessern.

Für 2026 ist zudem eine Studie geplant, die sich mit der Wirksamkeit von bispezifischen Antikörpern nach dem Übergang der CLL in eine stärker maligne Form, die Richter-Transformation, befasst.

Referentenkontakt

Prof. Dr. Barbara Eichhorst, Uniklinik Köln, Innere Medizin I - Innere Medizin I - Onkologie, Hämatologie, Klinische Infektiologie, Klinische Immunologie, Hämostaseologie, Internistische Intensivmedizin, Kerpener Straße 62, 50937 Köln, E-Mail: barbara.eichhorst@uk-koeln.de

Die Abbildungen sind der Präsentation von Prof. Dr. Barbara Eichhorst beim Vortrag „Chronische Lymphatische Leukämie“ beim DLH-Patientenkongress in Köln am 21. Juni 2025 entnommen.

Erläuterungen zu Fachbegriffen und Abkürzungen

Antibiotikum:

medizinischer Wirkstoff zur Hemmung/Abtötung von Bakterien

Anamnese:

körperliche Untersuchung

Antigen:

Molekulare Struktur auf der Zelloberfläche

Apoptose:

natürlicher Zelltod

BTK-Inhibitor:

Hemmstoff des Enzyms Bruton-Tyrosinkinase

Bcl-2-Inhibitor:

Hemmstoff des Regulatorproteins BCL-2 für den natürlichen Zelltod (Apoptose)

Cortison:

körpereigenes Hormon, das entzündungshemmend wirkt und das Immunsystem hemmt

CT:

Computertomografie

del17p:

für die Auslösung von Krebs kritische Mutation; Verlust des kurzen Arms des Chromosoms 17

Durchflusszytometrie:

labormedizinische Analyse- und Zählmethode zur Bestimmung von Zellen in der durchlaufenden Flüssigkeit

EKG (Elektrokardiogramm):

Messung der elektrischen Aktivität und somit Funktion des Herzens

Enzyme:

Protein, das als Biokatalysator eine Reaktion in der Zelle beschleunigt

Enzyminhibitor:

Substanz, die die Wirkung von Enzymen blockiert

Erythrozyten:

rote Blutkörperchen

Großes Blutbild:

erweiterte Laboruntersuchung der Blutprobe, die neben den Werten des kleinen Blutbildes

auch die verschiedenen Unterarten der weißen Blutkörperchen (Leukozyten) detailliert erfasst. Das Große Blutbild wird auch Differentialblutbild genannt.

Kleines Blutbild:

Laboruntersuchung zur Bestimmung der Anzahl und Verteilung der wichtigsten Blutbestandteile wie rote Blutkörperchen (Erythrozyten), weiße Blutkörperchen (Leukozyten) und Blutplättchen (Thrombozyten) sowie des Hämoglobin- und Hämatokritwertes im Blut

Hämoglobin:

Roter Blutfarbstoff, dient dem Sauerstofftransport im Blut

IGHV:

Gen für den variablen Bereich der Immunglobulin-Schwerketten. Prognostischer Faktor bei der CLL, wobei ein unveränderter Zustand (IGHV-unmutiert) mit einem schnelleren Krankheitsverlauf assoziiert ist und der veränderte Zustand (IGHV-mutiert) mit einer günstigeren Prognose.

Lymphome:

von Lymphozyten ausgehende Tumore

Lymphozyten:

Unterart der Leukozyten, unterschieden werden B- und T-Lymphozyten. Bei der CLL sind die B-Lymphozyten krankhaft vermehrt.

Leukozyten:

weiße Blutkörperchen

Malignität:

Bösartigkeit

Mutation:

Veränderung der genetischen Information einer Zelle

MRD:

Minimale Resterkrankung (minimal residual disease)

PET:

Positronen-Emissions-Tomografie (PET)

PET-CT:

Positronen-Emissions-Tomografie (PET) in Verbindung mit Computertomografie (CT)

Placebo:

Scheinmedikament ohne pharmakologisch wirksame Bestandteile

Prophylaxe:

Vorbeugung

Regulatorprotein:

Protein, das in die Regulierung der Zellen eingreift

Richter-Transformation:

Übergang der CLL in eine höher maligne Form, meist ein Diffus Großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), seltener ein Hodgkin Lymphom

Shared-Decision-Making:

gemeinsame Entscheidungsfindung von Patient und Arzt

TP53:

Tumorsuppressor-Gen, das für das p53-Protein kodiert. Dieses kontrolliert den Zellzyklus und repariert DNA-Schäden. TP53-Mutationen führen zum Verlust dieser Schutzfunktion.

Thrombozyten:

Blutplättchen

Ubiquitin:

kleines Protein; markiert andere Proteine für eine Änderung ihrer Funktion oder ihren Abbau durch ein proteinabbauendes Enzym

Virostatikum:

Arzneimittel zur Hemmung der Virusvermehrung im menschlichen Körper und somit zur Behandlung oder Vorbeugung von Virusinfektionen