

Inhaltsverzeichnis

- Epidemiologie
 - Pathophysiologie – Kernmechanismen
 - Klinische Manifestationen und Komplikationen
 - Staging-Systeme – Rai und Binet
 - Wissenschaftliche Referenzen
- Molekulare Pathogenese
 - Signalwege und Gene
 - Der B-Zell-Rezeptor (BCR) Signalweg – zentrale Schaltstelle
 - BCL-2 und die mitochondriale Apoptoseblockade
 - PI3K/AKT/mTOR-Signalweg
 - NF- κ B-Signalweg und NOTCH1/BIRC3
 - Genetische Aberrationen – Prognostische Marker
 - IGHV-Mutationsstatus – molekulare Basis und prognostische Bedeutung
 - Klonale Evolution und Resistenzmechanismen
 - Wissenschaftliche Referenzen
- Diagnostik
 - Methoden und Funktion
 - Diagnostischer Algorithmus gemäß iwCLL-Kriterien (2018)
 - Durchflusszytometrie (FACS) und Matutes-Score
 - FISH-Analyse
 - TP53-Sequenzierung und Molekulardiagnostik
 - Knochenmarkbiopsie
 - MRD-Messung (Minimale Resterkrankung)
 - Bildgebung
 - Wissenschaftliche Referenzen
- Therapie
 - Leitlinien und aktuelle Standards
 - Watch & Wait vs. aktive Therapie – Grundprinzip
 - Therapieindikation gemäß iwCLL (2018)

- Prätherapeutische Pflichtdiagnostik
 - Geriatrisches Assessment und Fitness-Evaluation
 - 1. CIRS-Score (Cumulative Illness Rating Scale)
 - 2. Kreatinin-Clearance und Nierenfunktion
 - 2.1 Berechnung der Kreatinin-Clearance
 - 2.2 Therapieanpassungen nach CrCl
 - 3. Fitness-Kategorien und Therapieempfehlungen
 - 4. G8-Geriatrie-Screening und weitere Assessment-Tools
 - 5. Wissenschaftliche Referenzen
 - Erstlinientherapie – aktueller Leitlinienstandard
 - Ohne del(17p)/TP53-Mutation – Standardrisiko
 - Venetoclax + Obinutuzumab (VenG) – CLL14-Studie (Fischer 2019, NEJM)
 - Acalabrutinib +/- Obinutuzumab (ELEVATE-TN, Sharman 2020, Lancet)
 - Ibrutinib +/- Rituximab (A041202, Woyach 2018, NEJM)
 - Zanubrutinib (SEQUOIA-Studie, Tam 2022, JCO)
 - Chemo-Immuntherapie FCR – historisch und selektiv
 - Mit del(17p)/TP53-Mutation – Hochrisiko-CLL
 - Rezidiv- und Refraktärtherapie
 - Klinische Schlüsselstudien – Tabellarische Übersicht
 - Supportivtherapie bei CLL – Leitfaden
- 1. Infektionsprophylaxe nach Substanzklasse
- 2. Impfempfehlungen bei CLL
- 3. Immunglobulin-Substitution (IVIg)
 - 3.1 Indikationskriterien (nach EHA/ESMO 2023)
 - 3.2 Dosierung und Monitoring
- 4. Tumor-Lysis-Syndrom (TLS) unter Venetoclax
 - 4.1 TLS-Risikostratifizierung (Venetoclax-spezifisch)
 - 4.2 TLS-Prophylaxe und -Management

- 5. Management von AIHA und ITP bei CLL
 - 5.1 Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA)
 - 5.2 Immunthrombozytopenie (ITP)
- 6. Fatigue-Management bei CLL
- 7. Wissenschaftliche Referenzen
 - Aktuelle Leitlinien – Direkte Referenzen
 - Hinweis zur klinischen Anwendung
 - Ernährung, Bewegung und Psychoonkologie
- 1. Ernährungsinterventionen bei CLL
 - 1.1 Mediterrane Diät – epidemiologische Evidenz
 - 1.2 Intervallfasten und Kalorienrestriktion
 - 1.3 Lebensmittel mit dokumentierter biologischer Aktivität bei CLL
- 2. Bewegung und Sport bei CLL
 - 2.1 Evidenz für körperliche Aktivität bei Leukämie
 - 2.2 Empfehlungen nach CLL-Stadium und Therapiestatus
- 3. Psychoonkologie bei CLL
 - 3.1 Besonderheiten der CLL-Psychoonkologie
 - 3.2 Psychologische Interventionen mit klinischer Evidenz
 - 3.3 Selbsthilfe und Patientenorganisationen
 - 3.4 Partnerinformation und Angehörige
- 4. Wissenschaftliche Referenzen
- Phytotherapeutische Ansätze bei CLL
 - Evidenzrahmen und methodische Grundlagen
 - Grüntee-Polyphenole / Epigallocatechin-3-Gallat (EGCG)
 - Evidenzniveau
 - Molekulare Wirkmechanismen
 - BCR/BTK-Signalweg-Hemmung
 - BCL-2 / Apoptoseinduktion
 - VEGF / Angiogenesehemmung
 - NF-κB-Hemmung

- Klinische Studien
- Präklinische Studien (Auswahl)
- Dosierung und Qualitätskriterien
- Wissenschaftliche Referenzen EGCG
- Curcumin (aus *Curcuma longa*)
 - Evidenzniveau
 - Molekulare Wirkmechanismen
 - NF-κB-Hemmung (primär)
 - BCL-2 / Apoptosemodulation
 - STAT3-Hemmung
 - Proteasom-Hemmung
 - CXCR4/CXCL12-Achse
 - Klinische Daten
- Dosierung
 - Wissenschaftliche Referenzen Curcumin
- Sulforaphan bei CLL
 - Chemie, Botanik und Vorkommen
 - Chemische Struktur und Biosynthese
 - Botanische Quellen und Gehalte
 - Bioverfügbarkeit
 - Molekulare Wirkmechanismen – CLL-Relevanz im Detail
 - Nrf2-Aktivierung: Der primäre Mechanismus
 - HDAC-Hemmung: Epigenetischer Wirkmechanismus
 - NF-κB-Hemmung
 - BCL-2-Modulation und Apoptoseinduktion
 - Hemmung von STAT3 und STAT5
 - PI3K/AKT/mTOR-Hemmung
 - Hemmung von Hitzeschockproteinen (HSP90/HSP70)
 - Anti-Angiogenese
 - Epigenetische Effekte: DNMT-Hemmung und miRNA-Modulation

- Präklinische Studien bei CLL und verwandten B-Zell-Neoplasien
 - CLL-spezifische In-vitro-Studien
 - Präklinische Studien zu Sulforaphan bei hämatologischen Neoplasien
 - In-vivo-Studien (Mausmodelle)
 - Klinische Studien
 - Klinische Studien bei anderen Tumorentitäten
 - CLL-spezifische klinische Daten
 - Dosierung und Präparatekunde
 - Qualitätskriterien
 - Wechselwirkungen mit CLL-Therapeutika – kritisches Kapitel
 - CYP3A4-Induktion – Evidenzbasis
 - Sinnvolle Anwendungsfenster
 - Einordnung im Gesamtranking
 - Wissenschaftliche Gesamtbewertung
 - Stärken
 - Schwächen und Limitationen
 - Klinische Praxisempfehlung
 - Wissenschaftliche Referenzen – Sulforaphan
 - CLL – Vitamin D – Wissenschaftliche Analyse
- 1. Biochemie und Physiologie des Vitamin-D-Systems
 - 2. Epidemiologie: Vitamin-D-Defizienz bei CLL
 - 3. Molekulare Wirkmechanismen bei CLL (präklinisch)
 - 3.1 VDR-Signalgebung in CLL-Zellen – direkte Antitumorwirkung
 - 3.2 Immunmodulation – indirekter antitumoraler Effekt
 - 3.3 miR-15a / miR-16-1 – epigenetischer Link
 - 4. Klinische Daten
 - 5. Dosierung und Substitutionsempfehlung
 - 6. Interaktionen mit CLL-Therapeutika
 - 7. Einordnung im Gesamtranking
 - 8. Wissenschaftliche Referenzen

- CLL – Melatonin: Wissenschaftliche Analyse
- 1. Biochemie und endogene Produktion
- 2. Molekulare Wirkmechanismen bei CLL-relevanten Prozessen
 - 2.1 Direkte antiproliferative Effekte in Leukämiezellen
 - 2.2 Immunmodulation – CLL-relevante Aspekte
 - 2.3 CYP1A2-Interaktion – wichtigster pharmakokinetischer Aspekt
- 3. Klinische Evidenz
 - 3.1 Schlaf und Fatigue bei CLL und hämatologischen Erkrankungen
 - 3.2 Direkte onkologische Studien (nicht CLL-spezifisch)
- 4. Dosierung
- 5. Einordnung und praktische Empfehlung
- 6. Wissenschaftliche Referenzen
 - Quercetin
 - Evidenzniveau
 - Wirkmechanismen
 - Klinische Daten
 - Dosierung und Qualität
 - Wissenschaftliche Referenzen Quercetin
 - Resveratrol
 - Evidenzniveau
 - Wirkmechanismen bei CLL
 - CLL-Spezifische Studien
 - Bioverfügbarkeit und Dosierung
 - Wissenschaftliche Referenzen Resveratrol
 - Silymarin / Silibinin (aus *Silybum marianum* – Mariendistel)
 - Evidenzniveau
 - Wirkmechanismen
 - Dosierung
 - Wissenschaftliche Referenzen Silibinin
 - Luteolin

- Evidenzniveau
 - Wirkmechanismen
 - Dosierung
 - Wissenschaftliche Referenzen Luteolin
 - Berberin
 - Evidenzniveau
 - Wirkmechanismen
 - CLL-relevante präklinische Daten
 - Dosierung
 - Wissenschaftliche Referenzen Berberin
 - Mistelextrakt (*Viscum album* / Iscador / Helixor)
 - Evidenzniveau
 - Wirkmechanismen
 - Klinische Daten und Limitationen
 - Zugelassene Präparate (Deutschland)
 - Wissenschaftliche Referenzen Mistel
 - Weitere Substanzen: Mechanistisch relevante Phytochemikalien
 - Parthenolid (aus *Chrysanthemum parthenium* – Mutterkraut)
 - Honokiol (aus *Magnolia officinalis*)
 - Emodin (aus Rheim-Arten / Faulbaumrinde)
 - Delphinidin (aus Blauheidelbeer / Delphiniumarten)
 - Granatapfelellagsäure / Punicalagin
 - Omega-3-Fettsäuren (EPA/DHA – nicht klassisch phytogen)
 - Interaktionsmatrix – Phytochemikalien und CLL-Standardtherapeutika
 - Qualitätskriterien für Phytopräparate – Checkliste
 - Pflichtenforderungen
 - Datenbanken zur Interaktionsprüfung
 - Gesamtbewertung und Evidenzzusammenfassung
 - Wissenschaftlicher Gesamtvorbehalt
- Pflanzliche Wirkstoffe bei CLL – wissenschaftliche Evidenz

- EGCG (Epigallocatechin-3-Gallat) – Grüner Tee
 - Evidenzniveau
 - Mechanismen
 - Wichtige Einschränkung
 - Klinische Studie
- Curcumin – Kurkuma (*Curcuma longa*)
 - Evidenzniveau
 - Mechanismen (direkt an CLL-Zellen belegt)
 - Klinische Studie
- Honokiol – Magnolienrinde (*Magnolia officinalis*)
 - Evidenzniveau
 - Klinische Studie
- Silvestrol – Aglaia-Pflanzen (Meliaceae)
 - Evidenzniveau
 - Klinische Studie
- Resveratrol & Quercetin – Rotwein, Zwiebeln, Äpfel
 - Evidenzniveau
 - Klinische Studie
- Gesamtbewertung aller besprochenen Phytotherapeutika bei CLL
 - Klinische Studie
- Heilpilze und ihre Wirkstoffe bei CLL
 - Evidenzrahmen und Terminologie
 - Ganoderma lucidum (Reishi / Ling Zhi)
 - Botanik, Taxonomie und Wirkstoffe
 - Molekulare Wirkmechanismen (CLL-relevant)
 - NF-κB-Hemmung durch Triterpene
 - BCL-2 / Apoptosemodulation
 - Immunmodulation durch Polysaccharide
 - VEGF-Hemmung und Anti-Angiogenese
 - Telomerase-Hemmung

- Klinische Studien
- Dosierung und Qualitätskriterien
- Wissenschaftliche Referenzen – Ganoderma
- Inonotus obliquus (Chaga-Pilz)
 - Botanik und Wirkstoffe
 - Molekulare Wirkmechanismen (CLL-relevant)
 - Betulinolsäure – direkte proapoptotische Aktivität
 - Inotodiol – NF-κB und STAT3
 - Ergosterol-Peroxid
 - Klinische Daten
 - Dosierung und Qualität
 - Wissenschaftliche Referenzen – Chaga
- Trametes versicolor (Schmetterlingstramete / Turkey Tail)
 - Botanik und Wirkstoffe
 - Wirkmechanismen
 - Immunmodulation durch PSK/PSP – primärer Mechanismus
 - Direkte antiproliferative Wirkung
 - Mikrobiom-Modulation
 - Klinische Studien – höchste Evidenz unter Heilpilzen
 - Dosierung
 - Wissenschaftliche Referenzen – Trametes
- Lentinula edodes (Shiitake)
 - Botanik und Wirkstoffe
 - Wirkmechanismen (Lentinan)
 - AHCC – verbessertes Shiitake-Derivat
 - Klinische Lentinan-Studien
 - Dosierung
 - Wissenschaftliche Referenzen – Shiitake/Lentinan
- Hericium erinaceus (Löwenmähne / Igel-Stachelbart)
 - Botanik und Wirkstoffe

- Wirkmechanismen (onkologisch)
- Klinische Daten
- Dosierung
- Wissenschaftliche Referenzen – Hericium
- Grifola frondosa (Maitake / Klapperschwamm)
 - Botanik und Wirkstoffe
 - Wirkmechanismen
 - Klinische Daten
 - Dosierung
 - Wissenschaftliche Referenzen – Maitake
- Cordyceps sinensis / Cordyceps militaris (Raupenpilz)
 - Botanik und Wirkstoffe
 - Wirkmechanismen (CLL-relevant) – Schwerpunkt Cordycepin
 - Cordycepin – mRNA-Prozessierungshemmung
 - Apoptoseinduktion in Leukämiezellen
 - MCL-1-Downregulation
 - AMPK-Aktivierung
 - Adenosin-Rezeptor-Agonismus
 - Klinische Daten
 - Dosierung
 - Wissenschaftliche Referenzen – Cordyceps
- Huaier-Pilz bei CLL
 - Botanik, Taxonomie und historischer Kontext
 - Pharmakologisch aktive Wirkstoffe
 - Polysaccharide (Hauptfraktion, ca. 41,5 % des Trockenextrakts)
 - Proteinfraction und Lektine
 - Terpenoide und Sterole
 - Phenolische Verbindungen
 - Melanine
 - Molekulare Wirkmechanismen – CLL-Relevanz im Detail

- Apoptoseinduktion über den mitochondrialen Weg
- NF-κB-Hemmung
- VEGF-Hemmung und Anti-Angiogenese
- Autophagie-Induktion
- Hemmung des PI3K/AKT/mTOR-Signalwegs
- Immunmodulation – NK-Zell- und T-Zell-Aktivierung
- Stammzell-Aktivierung und anti-Metastasierungs-Effekte
- Hemmung des Wnt/beta-Catenin-Signalwegs
- Präklinische Studien – Übersicht
 - In-vitro-Studien (CLL und verwandte B-Zell-Neoplasien)
 - In-vivo-Studien (Tiermodelle)
- Klinische Studien – Detailanalyse
 - Klinische Studien bei soliden Tumoren (höchste Evidenz)
 - Klinische Studien bei hämatologischen Neoplasien
 - CLL-spezifische klinische Situation
- Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik
- Dosierung und Präparatekunde
- Wechselwirkungen mit CLL-Therapeutika
 - CYP450- und P-Glycoprotein-Interaktionen
 - Hämatologische Interaktionen
 - Interaktionstabelle
- Einordnung von Huaier im Gesamttranking
 - Aktualisiertes Gesamttranking (Auszug) mit Huaier-Einordnung
- Wissenschaftliche Gesamtbewertung
 - Stärken
 - Schwächen und Limitationen
 - Einordnung für die klinische Praxis
- Wissenschaftliche Referenzen – Huaier
- *Phellinus linteus* (Meshimakobu / Mesima)
 - Botanik und Wirkstoffe

- Wirkmechanismen
- Klinische Daten
- Dosierung
- Wissenschaftliche Referenzen – Phellinus
- Weitere Heilpilze – Mechanistisch relevante Spezies
 - Agaricus blazei Murrill (ABM / Mandelpilz)
 - Pleurotus ostreatus (Austernseitling)
 - Antrodia cinnamomea (Niu Zhang / Birken-Antrodia)
- Interaktionsmatrix – Heilpilze und Phytochemikalien
- Gesamtranking – alle Therapeutika
 - Unberücksichtigte Aspekte – Kritische Analyse
 - Immunologischer Widerspruch – Immunstimulation bei CLL
 - Pharmakogenetik und CYP-Varianten
 - Mikrobiomdimension – weitgehend unerforscht
 - Richter-Transformation und Phytotherapie
 - Synergismus-Toxizität unter Kombinationstherapien
 - Fehlende Standardisierung und Reproduzierbarkeit
 - Palliative und integrative Aspekte
 - Epigenetische Dimension
 - Resistenz-Sensibilisierung – Präklinische Kombinations-Chancen
 - Fehlende Aspekte
 - Wissenschaftlicher Gesamtvorbehalt
- Glossar – Fachbegriffe und Literatur
- Abkürzungsverzeichnis

Lesedauer 108 Minuten

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste Leukämieform im westlichen Erwachsenenalter, – überwiegend zwischen 60 und 70 Jahren.

Bei dieser Erkrankung verändern sich B-Zellen bösartig, vermehren sich unkontrolliert und sind nicht mehr funktionsfähig. Sie häufen sich in Lymphknoten, Milz und Knochenmark an, werden deshalb den Lymphomen

zugeordnet, auch – und trotz – des Nachweises im Blut.

Die Krankheit verläuft langsam und ist meist ein Zufallsbefund, da in der Anfangsphase keine Beschwerden auftreten. Mit aktiver Überwachung ist indiziert, eine medikamentöse Therapie ermöglicht ein nahezu normales jahre- oder jahrzehntelanges Überleben.

Nach der aktuellen WHO-Klassifikation (5. Edition, 2022) der *hämatopoetischen* Tumoren (bösartige Neubildungen, die von blutbildenden Zellen (Hämatopoese) und dem lymphatischen System ausgehen) wird die CLL den reifen B-Zell-Neoplasien zugeordnet.

Pathologisch-anatomisch handelt es sich um eine klonale Proliferation und Akkumulation morphologisch reifer, jedoch funktionell inkompetenter B-Lymphozyten, die sich charakteristischerweise im peripheren Blut, Knochenmark, Lymphknoten und in der Milz anreichern.

Das verbindliche diagnostische Kriterium gemäß iwCLL (International Workshop on CLL – 2018) ist der Nachweis einer **über 3 Monate anhaltenden Lymphozytose** mit mindestens **$5 \times 10^9/L$ monoklonaler B-Zellen** im peripheren Blut, persistierend über mindestens 3 Monate und bestätigt durch eine charakteristische Immunphänotypisierung (Matutes-Score $\geq 4/5$).

CLL-Zellen zeigen einen definierten Immunphänotyp: CD5+, CD19+, CD23+, schwache Oberflächenimmunglobuline-Expression, schwache oder negative CD22/CD79b-Expression.

Abzugrenzen sind zwei verwandte Entitäten:

- Die Monoklonale B-Zell-Lymphozytose (MBL) bezeichnet eine klonale B-Zell-Expansion mit CLL-Immunphänotyp, jedoch mit weniger als 5.000 Zellen pro Mikroliter. Sie ist per Definition nicht behandlungsbedürftig, birgt jedoch ein jährliches Progressionsrisiko zur manifesten CLL von ca. 1-2 % (sog. high-count MBL).
- Das CLL-assoziierte Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) beschreibt dieselbe biologische Erkrankung, wenn die B-Lymphozytose im Blut unter 5.000/mikrol liegt, aber eine Lymphadenopathie oder Knochenmarkinfiltration histologisch gesichert ist. SLL und CLL werden therapeutisch identisch behandelt.

Epidemiologie

Die CLL zeigt eine ausgeprägt altersabhängige Inzidenz und tritt fast ausschliesslich im Erwachsenenalter auf:

- Inzidenz: ca. 4-5 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr in Westeuropa und Nordamerika; damit häufigste Leukämieform des Erwachsenenalters in der westlichen Welt.
- Medianalter bei Diagnosestellung: ca. 70-72 Jahre. Weniger als 10-15 % der Patienten sind bei Diagnose jünger als 55 Jahre; CLL unter 40 Jahren ist eine Rarität.
- Geschlechtsverteilung: Männer erkranken ca. 1,5-2-fach häufiger als Frauen. Die Ursache dieser Diskrepanz ist nicht vollständig geklärt, hormonelle und genetische Faktoren werden diskutiert.
- Geographische Verteilung: Die CLL ist ausgeprägte eine Erkrankung westlicher Bevölkerungen. In Ost- und Südostasien ist die Inzidenz auffällig gering ($< 1/100.000$), was starke genetische und ethnische Suszeptibilitätsfaktoren impliziert und auf unterschiedliche Vorläufer-B-Zell-Populationen hindeutet.
- Familiäre Häufung: Das Erkrankungsrisiko für Erstgradverwandte von CLL-Patienten ist 3-8-fach erhöht. Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) haben über 40 Suszeptibilitätsloci identifiziert, u.a. in der Nähe von IRF4, LEF1 und SP140.
- Prognose allgemein: Die CLL ist mit modernen konventionellen Therapien nicht heilbar (Ausnahme: allogene Stammzelltransplantation). Der klinische Verlauf ist jedoch extrem heterogen – ein Teil der Patienten benötigt jahrzehntelang keine Therapie, ein anderer Teil zeigt rasche therapiepflichtige Progression.

Pathophysiologie – Kernmechanismen

Das pathophysiologische Kernprinzip der CLL ist die Apoptoseresistenz in Kombination mit fokaler Proliferation in spezialisierten lymphatischen Mikroumgebungen. CLL-Zellen sterben nicht in der Masse, wie sie sich anreichern – ihre Akkumulation im Blut ist weniger Folge exzessiver Proliferation als vielmehr Folge verlangsamten Sterbens. Proliferation findet bevorzugt in sogenannten Proliferationszentren (Pseudofollikeln) statt, spezialisierten Strukturen in Lymphknoten und Knochenmark, wo Stromazellen, CD4+-T-Helferzellen und dendritische Zellen durch direkten Zell-Zell-Kontakt und lokale Faktoren (CXCL12, CXCL13, BAFF, APRIL, IL-4) die CLL-Zellen stimulieren.

Die drei zentralen pathophysiologischen Säulen sind:

- **BCR-Signalgebung**
Konstitutive Aktivierung des B-Zell-Rezeptors und seiner nachgeschalteten Kinasen (BTK, PI3K-delta, SYK) liefert kontinuierliche Proliferations- und Überlebenssignale.
- **BCL-2-vermittelte Apoptoseblockade**

Überexpression von BCL-2 und verwandten antiapoptotischen Proteinen (BCL-XL, MCL-1) blockiert den intrinsischen (mitochondrialen) Apoptoseweg dauerhaft.

- **Immunevasion**

CLL-Zellen supprimieren aktiv das Immunsystem durch Induktion regulatorischer T-Zellen (Tregs), Sekretion immunsuppressiver Zytokine (IL-10, TGF-beta) und Hemmung zytotoxischer T-Lymphozyten über PD-L1/PD-1-Wechselwirkungen.

Klinische Manifestationen und Komplikationen

Bei Diagnosestellung sind viele CLL-Patienten asymptomatisch; die Erkrankung wird als Zufallsbefund im Rahmen einer Blutbildkontrolle entdeckt. Im Verlauf können sich folgende Manifestationen entwickeln:

- **Lymphozytose**

Das Leitsymptom. Monoklonale B-Lymphozytose $> 5.000/\text{Mikroliter}$ als Diagnosekriterium; im Verlauf können Leukozytenzahlen $> 100.000/\text{Mikroliter}$ erreicht werden (Leukostase-Risiko bei sehr hohen Werten selten).

- **Lymphadenopathie**

Vergrößerung zervikaler, axillärer und inguinaler Lymphknoten, oft symmetrisch, weich und nicht schmerzhaft. Massive Lymphknoten ($> 10\text{ cm}$) sind ein Therapieindikationskriterium.

- **Hepato-/Splenomegalie**

Infiltration von Leber und Milz durch CLL-Zellen. Massive Splenomegalie verursacht Schmerzen, Völlegefühl und kann zu sekundären Zytopenien durch Hypersplenismus führen.

- **Knochenmarkinsuffizienz**

Progressive CLL-Infiltration des Knochenmarks verdrängt die normale Hämatopoese und führt zu Anämie ($\text{Hb} < 10\text{ g/dl}$), Thrombozytopenie ($< 100.000/\text{Mikroliter}$) und seltener Granulozytopenie.

- **Immundefizienz und Hypogammaglobinämie**

Die funktionell inkompetenten CLL-B-Zellen supprimieren die normale Antikörperproduktion. Rezidivierende bakterielle Infektionen (v.a. Pneumonien, Sinusitiden) sind eine der häufigsten und klinisch bedeutsamsten Komplikationen – oft die Haupttodesursache bei CLL.

- **Autoimmunphänomene**

Die autoimmunhämolytische Anämie (AIHA, Coombs-positiv) tritt bei 5-10 % der Patienten auf, die Immunthrombozytopenie (ITP) bei 1-5 %. Beide können unabhängig vom CLL-Stadium behandlungsbedürftig sein. Seltener: Pure Red Cell Aplasia (PRCA) durch T-Zell-vermittelte Suppression der Erythropoese.

- **Richter-Transformation**

In ca. 5-10 % der Fälle transformiert die CLL in ein aggressives diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom

(DLBCL, sog. Richter-Syndrom) oder seltener in ein Hodgkin-Lymphom. Klinische Warnsignale: rasches Lymphknotenwachstum, B-Symptome, starker LDH-Anstieg, SUV-Anstieg im PET-CT. Die Richter-Transformation ist prognostisch sehr ungünstig mit einem medianen Überleben von oft nur wenigen Monaten; Behandlungsoptionen umfassen R-CHOP und CAR-T-Therapie.

Staging-Systeme – Rai und Binet

Zwei klinische Staging-Systeme werden international nebeneinander verwendet. Beide basieren ausschliesslich auf klinischen Befunden (körperliche Untersuchung, Blutbild) ohne molekulare oder genetische Parameter und wurden in den 1970er bzw. 1980er Jahren entwickelt.

Rai-Klassifikation (USA, 1975): Fünf Stadien 0-IV. Stadium 0: alleinige Lymphozytose; Stadium I: Lymphozytose + Lymphadenopathie; Stadium II: Lymphozytose + Hepato- oder Splenomegalie; Stadium III: Lymphozytose + Anämie (Hb < 11 g/dl); Stadium IV: Lymphozytose + Thrombozytopenie (< 100.000/Mikroliter). Prognostische Einteilung: Low Risk (Stadium 0), Intermediate Risk (I-II), High Risk (III-IV).

Binet-Klassifikation (Europa, 1981): Drei Stadien A-C. Stadium A: weniger als 3 betroffene Lymphknotenregionen; Stadium B: 3 oder mehr betroffene Lymphknotenregionen; Stadium C: Anämie (Hb < 10 g/dl) und/oder Thrombozytopenie (< 100.000/Mikroliter), unabhängig von der Lymphknotenausdehnung. Stadium A und B ohne Aktivitätssymptome entsprechen der Watch & Wait-Indikation.

Wichtige Einschränkung beider Systeme: Sie reflektieren nur die Tumorlast zu einem Zeitpunkt und korrelieren schlecht mit dem biologischen Verlauf. Für die moderne Risikostratifizierung sind molekulare Parameter (FISH, IGHV-Status, TP53-Sequenzierung) unverzichtbar – zwei Patienten im gleichen Binet-Stadium können völlig unterschiedliche Prognosen haben.

Staging-Systeme bei CLL – Rai und Binet

Stadium	Definition / Befunde	Risikogruppe	Therapieindikation
RAI-KLASSIFIKATION (USA, 1975) – Rai KR et al., Blood 1975			
Rai 0	Alleinige Lymphozytose im Blut (>5.000 klonale B-Zellen/ μ l)	Low Risk	Watch & Wait
Rai I	Lymphozytose + Lymphadenopathie	Intermediate	Watch & Wait (ohne Symptome)
Rai II	Lymphozytose + Hepato- oder Splenomegalie	Intermediate	Watch & Wait (ohne Symptome)
Rai III	Lymphozytose + Anämie (Hb <11 g/dl durch CLL)	High Risk	Therapieindikation prüfen
Rai IV	Lymphozytose + Thrombozytopenie (<100.000/ μ l durch CLL)	High Risk	Therapieindikation prüfen

Stadium	Definition / Befunde	Risikogruppe	Therapieindikation
BINET-KLASSIFIKATION (Europa, 1981) - Binet JL et al., Cancer 1981			
Binet A	Weniger als 3 betroffene Lymphknotenregionen; kein Hb- oder Thrombozyten-Abfall	Guenstig	Watch & Wait (Standard)
Binet B	3 oder mehr betroffene Lymphknotenregionen; kein Hb- oder Thrombozyten-Abfall	Intermediär	Watch & Wait (ohne Aktivitätssymptome)
Binet C	Anämie (Hb <10 g/dl) und/oder Thrombozytopenie (<100.000/μl), unabhängig von Lymphknotenausdehnung	Unguenstig	Therapieindikation prüfen

□ Wichtige Einschränkung beider Systeme: Rai und Binet reflektieren nur die Tumorlast zum Untersuchungszeitpunkt und korrelieren schlecht mit dem biologischen Verlauf. Für die moderne Risikostratifizierung sind zusätzlich molekulare Parameter zwingend erforderlich: FISH-Panel (del17p, del11q, Trisomie 12, del13q), TP53-Sequenzierung und IGHV-Mutationsstatus. Zwei Patienten im gleichen Binet-Stadium können völlig unterschiedliche Prognosen haben.

Referenzen: Rai KR et al. (1975). Blood. PMID: 1139039 • Binet JL et al. (1981). Cancer. DOI: 10.1002/1097-0142 • Hallek M et al. (2018). iwCLL Guidelines. Blood. DOI: 10.1182/blood-2017-09-806398 • Stand 2024. Kein Ersatz für individuelle ärztliche Beratung.