

Leitlinienreport zur S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronisch lymphatischen Leukämie

Version 1.0 – März 2018
AWMF-Registernummer: 018-032OL

Leitlinienreport

Inhaltsverzeichnis

1.	Informationen zum Leitlinienreport	4
1.1.	Autoren des Leitlinienreports.....	4
1.2.	Herausgeber	4
1.3.	Federführende Fachgesellschaft der Leitlinie	4
1.4.	Finanzierung der Leitlinie	4
1.5.	Kontakt.....	4
1.6.	Zitierweise des Leitlinienreports	4
1.7.	Weitere Dokumente zur Leitlinie	4
1.8.	Abkürzungsverzeichnis.....	5
2.	Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie.....	8
2.1.	Adressaten	8
2.2.	Zielsetzung.....	8
2.3.	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	9
3.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	10
3.1.	Koordination und Redaktion	10
3.2.	Leitliniensteuergruppe.....	10
3.3.	Beteiligte Fachgesellschaften und Autoren.....	10
3.4.	Patientenbeteiligung.....	12
3.5.	Methodische Begleitung.....	13
3.6.	Arbeitsgruppen.....	13
4.	Fragestellungen und Gliederung.....	14
4.1.	Schlüsselfragen.....	14
5.	Methodisches Vorgehen zur Evidenzaufarbeitung?.....	22
5.1.	Leitlinienadaptation	22
5.1.1.	Recherche.....	22

5.1.2. Auswahl der Leitlinien.....	22
5.1.3. Leitlinienbewertung	22
5.1.4. Leitliniensynopsen / Extraktionen/ Adaptierungsprozess	22
5.2. Systematische Recherchen	22
5.3. Schema der Evidenzklassifikation	23
5.4. Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung	25
5.4.1. Schema der Empfehlungsgraduierung.....	25
5.4.2. Festlegung des Empfehlungsgrades	25
5.4.3. Formale Konsensusverfahren und Konsensuskonferenz.....	26
6. Ableitung der Qualitätsindikatoren	28
6.1. Bestandsaufnahme.....	29
6.2. Vorbereitung Anwesenheitstreffen (Erstellung einer Primärliste potentieller QI).....	29
6.3. Anwesenheitstreffen (Diskussion und primäre Sichtung).....	29
6.4. Bewertung	30
6.5. Telefonkonferenz:	31
7. Review–Verfahren und Verabschiedung	31
8. Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten	31
9. Verbreitung und Implementierung.....	32
10. Abbildungsverzeichnis	33
11. Tabellenverzeichnis	33
12. Anlagen	34
12.1. Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen	34
12.2. Suchstrategien.....	44
12.3. GRADE– und Evidenztabellen.....	93
13. Literatur	184

1. Informationen zum Leitlinienreport

1.1. Autoren des Leitlinienreports

PD Dr. med. Nicole Skoetz
Oliver Blank
Marius Goldkuhle
Nicola Maria Köhler

1.2. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH).

1.3. Federführende Fachgesellschaft der Leitlinie

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) e.V.



1.4. Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

1.5. Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.6. Zitierweise des Leitlinienreports

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften): S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), Leitlinienreport 1.0, 2018, AWMF Registernummer: 018-032OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/>, (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

1.7. Weitere Dokumente zur Leitlinie

Die Leitlinie liegt als Lang- und Kurzversion vor. Außerdem ist eine Patientenleitlinie (Laienversion der Leitlinie) in Bearbeitung. Alle Dokumente zur Leitlinie werden über die folgenden Seiten zugänglich sein:

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (<http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>)
- Leitlinienprogramm Onkologie <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/>
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net)

1.8. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
AG	Arbeitsgruppe
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ARO	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie
ASORS	Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BNHO	Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CHMG	Cochrane Gruppe für Hämato-Onkologische Erkrankungen
CT	Computertomographie
DAGKBT	Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation
DCLLSG	Deutsche CLL Studiengruppe
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DGG	Deutsche Gesellschaft für Geriatrie
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DGKL	Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
DGP	Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin

Abkürzung	Erläuterung
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pathologie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DKH	Deutsche Krebshilfe
DLH	Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe
DLI	Donorlymphozyten-Infusionen
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EK	Expertenkonsens
e.V.	Eingetragener Verein
GA	Geriatrisches Assessment
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GfH	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik
GMDS	Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie
GVHD	Graft versus host disease
GVL	Graft-versus-Leukemia
KCO	Kompetenz Centrum Onkologie
KML	Kompetenznetz Maligne Lymphome
KOK	Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege
LA	Leitlinienadaptation
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenversicherung
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MRD	Minimal residual disease
OL-Methodik	Onkologische Leitlinien-Methodik

Abkürzung	Erläuterung
PFS	progression-free survival
PIOH	Praxis Internistischer Onkologie und Hämatologie
PRCA	Pure red cell anemia
PSO	Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie
RCT	Randomised Controlled Trial
SR	Systematische Recherche
TRM	treatment-related mortality
TTNT	Time to Next Therapy
vs.	versus

2. Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

2.1. Adressaten

Primäre Zielgruppe sind Ärzte, die Patienten mit einer chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) behandeln oder sie im Rahmen der Nachsorge langfristig betreuen. Hier seien Onkologen, Hämatologen, Pathologen, Strahlentherapeuten, Radiologen, Nuklearmediziner, Radioonkologen, Psychoonkologen, Allgemeinmediziner, Internisten sowie Pflegekräfte genannt. Zielgruppe sind auch Patienten mit einer CLL, die direkt durch eine optimierte Versorgung profitieren werden, insbesondere jene Patienten, die außerhalb von klinischen Studien therapiert werden. Die Patientenleitlinie wird die Patienten außerdem in einer partizipativen Entscheidungsfindung unterstützen.

Die nach aktueller wissenschaftlicher Erkenntnis erstellte Leitlinie wird auch Einfluss auf die Planung zukünftiger randomisierter klinischer Studien haben. So werden die Leitlinienempfehlungen in den Studien der Deutschen CLL Studiengruppe (DCLLSG) berücksichtigt und implementiert werden und gewährleisten, dass die partizipierenden Zentren der DCLLSG die Leitlinienempfehlungen umsetzen. Die Leitlinie dient weiterhin zur Information für Weitere Adressaten der Leitlinie sind:

- Ärzte der ambulanten und stationären Versorgung
- Medizinische Fachgesellschaften
- Patienten
- Organisationen der Patientenberatung
- Selbsthilfegruppen
- Qualitätssicherungseinrichtungen
- Kostenträger
- Gesundheitspolitische Entscheidungsträger

Als Versorgungsbereich für die Leitlinie gilt sowohl der ambulante als auch der stationäre Versorgungssektor.

Die Leitlinie gilt für alle Patienten, unabhängig vom Alter und Geschlecht, mit einer histologisch gesicherten CLL. Die Leitlinie gibt sowohl Empfehlungen für neu diagnostizierte Patienten als auch für die mit einem Rezidiv, unabhängig von Stadium oder Risikofaktoren. Außerdem werden Empfehlungen für Patienten nach einer Therapie zur strukturierten Nachsorge gegeben.

In der Leitlinie werden keine Empfehlungen zur Therapie einer Sekundärneoplasie nach CLL gegeben.

2.2. Zielsetzung

Das primäre Ziel der S3-Leitlinie ist es, die Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patienten mit einer CLL zu standardisieren und zu optimieren, um sowohl bei der Ersterkrankung als auch im Rezidiv ein individuell adaptiertes, qualitätsgesichertes Therapiekonzept zu gewährleisten.

Die CLL ist die häufigste Form einer bösartigen Neubildung des lymphatischen Systems und mit einem wechselhaften klinischen Erscheinungsbild sowie einer stark variierenden Prognose verbunden. Einige Patienten haben über Jahre keine oder nur minimale Symptome, die keiner Behandlung bedürfen sowie eine normale Lebenserwartung. Andere Patienten hingegen weisen bereits bei Diagnosestellung oder kurz darauf Symptome wie infektiöse Komplikationen auf und sterben trotz einer

Chemotherapie innerhalb weniger Jahre. Für Patienten in prognostisch günstigen Stadien sollen Akut- und Langzeittoxizitäten wie Sekundärneoplasien minimiert werden, Patienten in den ungünstigeren Stadien sollen frühzeitig durch verbesserte diagnostische Verfahren identifiziert und gegebenenfalls aggressiveren Therapien zugeführt werden, um die Heilungsrate und das Gesamtüberleben zu verbessern.

2.3. **Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren**

Die Version dieser S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig. Die Gültigkeitsdauer dieser Version wird auf 3 Jahre geschätzt. Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen bzw. eine kontinuierliche Überprüfung der Aktualität durch die beteiligten Fachexperten und Organisationen. Die jeweils aktuellste Version der Leitlinie kann auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie unter: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/> heruntergeladen werden.

Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat adressiert werden:

Email: cll@leitlinienprogramm-onkologie.de

3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

3.1. Koordination und Redaktion

Prof. Dr. med. Michael Hallek, Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
 PD Dr. med. Nicole Skoetz, Uniklinik Köln, Evidence-Based Oncology
 Oliver Blank, Uniklinik Köln, Evidence-Based Oncology
 Nicola Maria Köhler, Uniklinik Köln, Evidence-Based Oncology

3.2. Leitliniensteuergruppe

Die Leitliniensteuergruppe ist an der Leitlinienvorbereitung und konzeptionellen Leitliniengestaltung beteiligt und besteht aus den folgenden Personen:

- PD Dr. med. Barbara Eichhorst (Uniklinik Köln)
- PD Dr. med. Valentin Goede (St. Marien Hospital, Köln)
- Prof. Dr. med. Michael Hallek (Uniklinik Köln)
- Prof. Dr. med. Karl-Anton Kreuzer (Uniklinik Köln)
- Dr. med. Holger Schulz (PIOH Frechen)
- PD Dr. med. Nicole Skoetz (Uniklinik Köln)
- Prof. Dr. med. Stephan Stilgenbauer (Uniklinik Ulm)
- Prof. Dr. med. Clemens Wendtner (Uniklinikum München)

3.3. Beteiligte Fachgesellschaften und Autoren

In der folgenden Tabelle 1 sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen sowie deren Mandatsträger und Vertreter aufgeführt. Als federführende Organisation, die primär in die Versorgung von Patienten mit einer CLL involviert ist, benannte die DGHO vier Mandatsträger, alle übrigen Organisationen einen Mandatsträger und einen Vertreter. Für die weiteren beteiligten Organisationen, die keinen Mandatsträger stellten, ist die Spalte Mandatsträger nicht ausgefüllt.

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)	Prof. Dr. med. P. La Rosée
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO)	Dr. med. J.-U. Ruffer, D. Lang
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)	Prof. Dr. med. K. Herfarth, Prof. Dr. med. H.T. Eich

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin (ASORS)	Prof. Dr. med. H. Link, Prof. Dr. med. K. Jordan
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	PD Dr. med. S. Fetscher
Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland (BNHO)	Prof. Dr. med. W. Knauf (zurückgetreten), Dr. med. H. Schulz
Bundesverband Deutscher Pathologen e.V.	Prof. Dr. med. F. Fend, Prof. Dr. med. A. Rosenwald
Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAGKBT)	Prof. Dr. med. P. Dreger
Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)	PD Dr. med. V. Goede, Prof. Dr. med. R. J. Schulz
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. med. M. Hallek, PD. Dr. med. B. Eichhorst, Prof. Dr. med. K.-A. Kreuzer, Prof. Dr. med. C. M. Wendtner
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)	Prof. Dr. med. C. Haferlach
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Prof. Dr. med. W. Knauf (zurückgetreten), Prof. Dr. med. S. Stilgenbauer
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Prof. Dr. med. K. Herrmann, Prof. A.K. Buck
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	PD Dr. med. T. Neuhaus (Mitarbeit bis 06/2014), Dr. I. Strohscheer
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	Prof. Dr. med. F. Fend, Prof. Dr. med. A. Rosenwald
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Prof. Dr. med. H.T. Eich, Prof. Dr. med. K. Herfarth
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)	Prof. Dr. med. C. Dietrich, Dr. H. P. Weskott
Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe (DLH)	Dr. med. U. Holtkamp, R. Göbel, R. Rambach

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	Prof. Dr. med. G. Antoch
Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)	Dr. med. S. Schneider, Dr. med. V. Haselmann
Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID)	Prof. Dr. med. A. Katalinic
Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren (DGE-BV)	Prof. Dr. med. C. Dietrich
Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)	K. Paradies
Beteiligte Fachexperten ohne Mandat (kein Stimmrecht bei der Konsentierung der Empfehlungen)	Dr. med. J. Bahlo, PD Dr. med. S. Böttcher, PD Dr. med. G. Chakupurakal, Dr. med. P. Cramer, Dipl.-Psych. B. Hein-Nau, Dr. med. C. Herling, Dr. med. M. Herling, Dr. med. M. Horneber, Prof. Dr. med. K. Hübel, Prof. Dr. med. J. Hübner, PD Dr. med. M. Kusch, Dr. med. P. Langerbeins, Dr. med. C. Maurer, Dr. med. N. Pflug, U. Ritterbusch, Prof. Dr. med. J. Schetelig, Dr. med. J. von Tresckow

An der Erarbeitung dieser S3-Leitlinie waren zu einzelnen Aspekten mit sozialmedizinischer Relevanz Ärztinnen und Ärzte des Kompetenz Centrus Onkologie des GKV-Spitzenverbandes und der MDK-Gemeinschaft beratend beteiligt. Sie haben an den Abstimmungen zu den einzelnen Empfehlungen nicht teilgenommen und sind für den Inhalt dieser Leitlinie nicht verantwortlich.

Durch die eingebundenen Personen waren zudem die Deutsche CLL-Studiengruppe (DCLLSG) und das Kompetenznetz Maligne Lymphome (KML) an der Leitlinienerstellung beteiligt.

Außerdem wurde die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin angeschrieben. Diese hat auf die Anfrage jedoch nicht reagiert und keine Vertreter benannt.

Ebenfalls angeschrieben wurde das Deutsche Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM). Der mandatierte Vertreter ist im Laufe des Projekts in den Ruhestand getreten.

3.4. Patientenbeteiligung

Bei der Leitlinienerstellung waren drei Vertreter der Selbsthilfeorganisation Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe (DLH) aktiv beteiligt, um die Perspektive der Patienten

zu berücksichtigen. Die Vertreter der DLH nahmen auch an den Konsensuskonferenzen teil. Der Mandatsträger der DLH nahm mit eigenem Stimmrecht daran teil.

3.5. Methodische Begleitung

Die methodische Begleitung erfolgt durch:

- Evidence-Based Oncology (PD Dr. Nicole Skoetz)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Dr. Markus Follmann, MPH, MSc, Dipl.Soz.Wiss Thomas Langer)
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (Prof. Dr. med. Ina Kopp)

3.6. Arbeitsgruppen

Zur Bearbeitung der einzelnen Kapitel der S3-Leitlinie wurden Arbeitsgruppen gebildet, die unter Leitung des benannten Arbeitsgruppenleiters für die Ausarbeitung der einzelnen Kapitel verantwortlich waren.

Tabelle 2: Zusammensetzung Arbeitsgruppen

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe (AG-Leiter und Vertreter fett markiert)
Arbeitsgruppe 1: Diagnostik und Stellenwert der prognostischen Marker	Prof. K.-A. Kreuzer, Prof. Rosenwald , Dr. Herling, Dr. Schweighofer, Dr. Pflug, Dr. Cramer, Frau Dr. Bahlo, Prof. Fend, Prof. Dietrich, Herr Göbel, Prof. Herrmann, Prof. Stilgenbauer, Prof. Antoch, PD Dr. Böttcher, Dr. Schneider, Prof. Dr. Haferlach, PD Dr. Kusch, Frau Hein-Nau
Arbeitsgruppe 2: Zeitpunkt und Wahl der Erstlinientherapie	Prof. Hallek, PD Dr. Eichhorst , Prof. Eich, Herr Göbel, Dr. Strohscheer, Prof. Link, Prof. Stilgenbauer, Frau Ritterbusch, Prof. Wendtner, Prof. Dietrich, PD Dr. Goede
Arbeitsgruppe 3: Neue Substanzen	Prof. Wendtner, Dr. Cramer , Prof. Dreger, Dr. Maurer, PD Dr. Herrmann, Dr. Pflug, PD Dr. Eichhorst
Arbeitsgruppe 4: Wahl der Rezidivtherapie	PD Dr. Eichhorst, Prof. Hallek , Dr. Maurer, Prof. Herfarth, Fr. Ritterbusch, Prof. Wendtner, Prof. Dreger, Dr. Cramer, Prof. Stilgenbauer, Dr. Goede
Arbeitsgruppe 5: Ältere Patienten	Dr. Goede, Prof. Schulz , Dr. Strohscheer, Prof. Dietrich, PD Dr. Eichhorst
Arbeitsgruppe 6: Stellenwert der Transplantation	Prof. Dreger, PD Dr. Schetelig , Dr. Chakupurakal, Prof. Heyll, Frau Ritterbusch, Prof. Wendtner

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe (AG-Leiter und Vertreter fett markiert)
Arbeitsgruppe 7: Stellenwert der Richter Transformation	Dr. Herling, Prof. Rosenwald , Dr. Langerbeins, Dr. Maurer, Prof. La Rosée, Dr. Chakupurakal, Prof. Fend, Frau Bahlo
Arbeitsgruppe 8: Therapie der Autoimmunzytopenie	Dr. Langerbeins , Dr. von Tresckow, Prof. La Rosée, Dr. Chakupurakal
Arbeitsgruppe 9: Supportivtherapie	Prof. La Rosée, PD Dr. Fetscher , Prof. Hübel, Prof. Heyll, Dr. Holtkamp, Dr. Strohscheer, Prof. Link, PD Dr. Ruffer, Dr. Hübner
Arbeitsgruppe 10: Zeitplan und Umfang der Nachsorge	Dr. Schulz, PD Dr. Eichhorst , Prof. Heyll, Prof. Dietrich, Dr. Holtkamp, Prof. Haferlach, Frau Bahlo

4. Fragestellungen und Gliederung

Die Leitlinie gliedert sich in die unten aufgeführten Themenkomplexe. Bei dem Kick-Off Meeting am 21.05.2013 wurden die jeweiligen Themen je Themenkomplex definiert und unter Berücksichtigung der verfügbaren Ressourcen die jeweils angestrebte Art der Bearbeitung (De novo, Leitlinienadaptation oder primär Expertenkonsens) durch die Mandatsträger konsentiert. De novo Recherche bedeutet in diesem Zusammenhang, dass nach systematischen Reviews und randomisiert kontrollierten Studien gesucht wurde.

Das entsprechende Vorgehen sind im Kapitel 5 dargestellt.

4.1. Schlüsselfragen

Tabelle 3: Konsentiert zu bearbeitende Themen je Kapitel

Kapitel	Themen	SR	LA	EK
Diagnostik und Stellenwert der prognostischen Marker	Initialdiagnostik der CLL			
	Indikationsstellung			
	Untersuchungsverfahren			
	Anamnese und körperliche Untersuchung			x
	Blutbild und Zytomorphologie			x
	Immunphänotypisierung			x
	Zytogenetik			

Kapitel	Themen	SR	LA	EK
	Karyotypisierung	x		
	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung	x		
	Molekulargenetik			
	Mutationsanalysen	x		
	Genomik	x		
	Klinische Chemie			x
	Histopathologie und Zytologie			x
	Bildgebende Verfahren			
	Sonographie			x
	Konventionelle Radiographie und Schnittbildgebung			x
	Positronenemissionstomographie (PET)/ CT			x
	Stadieneinteilung der CLL			
	Indikationsstellung			X
	Klinische Stadien nach Binet			X
	Klinische Stadien nach Rai			X
	Neuere Stadieneinteilungen			X
	Verlaufsdagnostik ohne konkreten Progressionsverdacht			
	Indikationsstellung			X
	Untersuchungsmethoden und -intervalle			
	Anamnese und körperliche Untersuchung			X
Blutbild und Differentialblutbild			X	
Klinische Chemie			X	
Bildgebende Verfahren			X	
Diagnostik bei konkretem Progressions- oder Rezidivverdacht bzw. vor Therapiebeginn oder -änderung				
Indikationsstellung			X	

Kapitel	Themen	SR	LA	EK	
	Anamnese und körperliche Untersuchung			X	
	Blutbild und Differentialblutbild			X	
	Immunphänotypisierung			X	
	Zytogenetik	x			
	Molekulargenetik	x			
	Histopathologie und Zytologie			X	
	Bildgebende Verfahren			X	
	Infektionsserologie			X	
	Organfunktionsdiagnostik			X	
	Verlaufsdagnostik nach Behandlungsbeginn				
	Indikationsstellung			X	
	Blutbild und Differentialblutbild			X	
	MRD-Diagnostik	x			
	Immunphänotypisierung	x			
	Molekulargenetik	x			
	Klinische Chemie			X	
	Histopathologie und Zytologie			X	
	Bildgebende Diagnostik			X	
	Psychoonkologische Diagnostik				
	Zeitpunkt und Wahl der Erstlinientherapie	Wahl der Erstlinientherapie und Zahl der Zyklen			
Indikationsstellung zur Therapie				x	
Dosisintensität, Intervallkonformität		x			
Stellenwert der Monotherapie		x			
Stellenwert der Chemoimmuntherapie		x			
Mono- vs. Kombinationsschemata		x			

Kapitel	Themen	SR	LA	EK
	Therapie der 17P-Deletion, TP53-Mutation	x		
	Therapie jüngerer/fitter vs. älterer/ unfitter und komorbider Patienten			
	Fitte vs. unfitte Patienten	X		
	Alter	X		
	Kritische Diskussion des ECOG	X		
	Therapie asymptomatischer vs. symptomatischer Patienten	X		
	Spezielle Indikation für asymptomatische Hochrisikopatienten			
	Symptome	X		
	Knochenmarkinsuffizienz	X		
	Hepatosplenomegalie	X		
	B-Symptome	X		
	Lymphadenopathie	X		
	Asymptomatische Binet A und Binet B Patienten	X		
	Stellenwert der Erhaltungstherapie			X
	Rituximab			X
	Alemtuzumab			X
	Lenalidomid			X
	Stellenwert der MRD-getriggerten Therapie			X
Neue Substanzen	Wahl der Erstlinientherapie und Zahl der Zyklen			
	Neue Antikörper	x		
	BCR-Kinaseinhibitoren	x		
	HDACi	x		
	Vakzinierung/ Immuntherapie (CAR)	x		

Kapitel	Themen	SR	LA	EK
	Stellenwert neuer Medikamente bei älteren Patienten	x		
Krankheitsrezidiv und refraktäre Erkrankung	Definition und Diagnostik			x
	Definition Rezidiv			x
	Wahl der Rezidivtherapie und Zahl der Zyklen			
	Indikation zum Beginn der Rezidivtherapie			x
	Definition der Therapiesequenzen			x
	Stellenwert von Antikörpern			x
	Stellenwert der Transplantation			x
	Stellenwert der MRD			x
	Therapie des Rezidivs bei kurzer Remission (< 2 Jahren)	x		
	Definition von Hochrisiko, therapierefraktären Patienten, Patienten mit primärem Progress			x
	Patienten mit kurzer Remission			x
	Therapie bei älteren/komorbiden Patienten			
	Indikationsstellung zur Therapie (präventiv vs. therapeutisch)			x
	Dosisintensität, Intervallkonformität	x		
Stellenwert der Monotherapie	x			
Stellenwert der Chemoimmuntherapie	x			
Mono vs. Kombinationsschemata	x			
Stellenwert der Erhaltungstherapie im Rezidiv			x	
Ältere Patienten	Soll bei älteren Patienten mit neu diagnostizierter bzw. neu therapiepflichtiger CLL ein „Geriatrisches Assessment“ (GA) durchgeführt werden?			x
	Ab welchem Alter soll ein GA durchgeführt werden? Wenn ja: Abhängig von geplanter Therapie?			x

Kapitel	Themen	SR	LA	EK
	Welche Untersuchungen soll das GA genau beinhalten?			x
	Welcher Patient ist nach GA voll therapiefähig/ nicht therapiefähig			x
	Welcher Patient ist nach GA „eingeschränkt“ therapiefähig?			x
	Bei Vorliegen welcher Kriterien soll ein GA gemacht werden?			x
	Soll bei älteren, komorbiden Patienten mit neu diagnostizierter bzw. neu therapiepflichtiger CLL eine erweiterte apparative Diagnostik zur detaillierten Charakterisierung von Komorbiditäten durchgeführt werden (z.B. Echokardiografie bei kardialer Krankheitsgeschichte Spirometrie bei pulmonaler Krankheitsgeschichte, Kreatinin-Clearance, kardiale Biomarker etc.)?			x
Stellenwert der Transplantation	Stellenwert der autologen Transplantation			X
	Grundlegendes zur allogenen Transplantation			X
	Existiert ein GVL-Effekt bei CLL (MRD-Kinetiken, Effekt von Donorlymphozyten-Infusionen (DLI), Assoziation mit chronischer GVHD, Verteilung der Rezidive im zeitlichen Verlauf im Vergleich zu anderen Therapiemodalitäten inklusive autologer Transplantation)?			X
	Existiert kuratives Potenzial?			X
	Risiken (Non-relapse mortality (NRM), gemessen als Frühsterblichkeit (innerhalb der ersten 3 Monate sowie als NRM nach 2 und 5 Jahren; chronische GVHD, gemessen als kumulative Inzidenz und Prävalenz nach 2 Jahren)			X
	Welche Patienten sollen allogene transplantiert werden?			X
	Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation für CLL			X
	Krankheits-spezifische Kriterien: Profitieren Patienten mit einer Hochrisiko-CLL von allogener Stammzelltransplantation?			X
	Patienten-spezifische Kriterien: Bedeutung von Komorbidität (Sorrer-Score, HCT-CI),			X

Kapitel	Themen	SR	LA	EK
	Alter, Remissionsstatus bei Transplantation, EBMT-Score			
	Wann soll allogene transplantiert werden?			X
	Transplantation in erster Remission der (Hochrisiko-)CLL			X
	Transplantation in späterer Remission der (Hochrisiko-)CLL			X
	Transplantation erst in der refraktären Krankheitssituation			X
	Wie soll allogene transplantiert werden?			X
	Konditionierungsintensität (Myeloblativ vs. reduzierte Intensität)			X
	Konditionierungsqualität (Ganzkörperbestrahlung + Chemotherapie vs. reine Chemotherapie)			X
	Spenderart: HLA-identer Geschwisterspender vs. gut passender Fremdspender (well matched unrelated donor) vs. partiell passender Fremdspender (partially matched unrelated donor)			X
	GVHD-Prophylaxe, speziell T-Zell-Depletion			X
Stellenwert der Richtertransformation	Stellenwert der Lymphknotenentnahme	x		
	Definition			x
	Diagnostik			x
	Therapie, Indikation, Risikofaktoren (klinische und molekulare Faktoren)			x
	Apparative Diagnostik			x
Therapie der Autoimmunzytopenie	Therapie der Autoimmunthrombozytopenie	x		
	Diagnostik			x
	Risikofaktoren			x
	Differentialdiagnose (MDS, etc)			x
	Therapie alleinige Zytopenie vs. Zytopenie unter aktiver CLL			x

Kapitel	Themen	SR	LA	EK
	Therapie der autoimmunhämolytischen Anämie	x		
	Therapie der pure red cell anemia (PRCA)	x		
Supportivtherapie	Stellenwert von Immunglobulinen	x		
	CLL-spezifische Infektionen			x
	Stellenwert der Immunglobulinen in der Prophylaxe und Therapie			x
	Neutropenien			x
	Antiviral			x
	Antibiotisch			x
	Atypische Erreger (antiinfektive)			x
	Stellenwert von Sport			x
	Stellenwert von komplementären Heilverfahren			x
	Ernährung			x
	Einflussfaktoren auf die Lebensqualität: Psychosoziale Aspekte und Lebensqualität		x	
	Zeitplan und Umfang der Nachsorge	Stellenwert von Verlaufskontrollen / Nachsorgeparametern: Wann und welche?		
In Abhängigkeit vorausgegangener Therapie				x
In Abhängigkeit von prognostischen Markern				x
Prävention, Inzidenz und Früherkennung von Sekundärneoplasien		x		
Abkürzungen: EK = Expertenkonsens, LA = Leitlinienadaptation, SR = Systematische Recherche				

5. Methodisches Vorgehen bei der Evidenzaufarbeitung

5.1. Leitlinienadaptation

5.1.1. Recherche

Am 10.07.2014 wurde in der Datenbank des Guideline International Networks (www.g-i-n.net) und MEDLINE (www.pubmed.org) mit den Suchbegriffen „leukaemia“ sowie „leukemia“ nach relevanten Leitlinien gesucht.

5.1.2. Auswahl der Leitlinien

Die Einschlusskriterien für die detaillierte Betrachtung einer Leitlinie waren, dass sie evidenzbasierte Empfehlungen für die Diagnose oder Therapie des Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie geben sollten. Ausgeschlossen wurden Leitlinien, die nicht die chronische lymphatische Leukämie thematisierten.

5.1.3. Leitlinienbewertung

Insgesamt wurden die folgenden 10 potentiell relevanten Leitlinien und Quellen aggregierter Evidenz über die Datenbank des Guideline International Networks und MEDLINE mit den Suchworten „leukaemia“ und „leukemia“ identifiziert und die Volltexte von zwei Methodikern (Dr. med. Nicole Skoetz, Oliver Blank) mit dem Deutschen Leitlinien-Bewertungsinstrument (DELBI)-bewertet:

- AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality (2006) [1];
- AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality (2009) [2];
- AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality (2012) [3];
- Eichhorst et al. (2011) [4];
- Garcia Marco et al. (2013) [5];
- Ghielmini et al. (2013) [6];
- IKNL - Comprehensive Cancer Centre, the Netherlands, (2012) [7];
- Kater et al. (2011) [8];
- Mauro et al. (2012) [9];
- Oscier et al. (2012) [10].

Bei der Beurteilung wurde festgestellt, dass bei den relevanten Leitlinien keine ausführlichen Methodenreports verfügbar waren, sodass die methodische Qualität und Evidenzbasierung der Leitlinie nicht zu überprüfen war. Diese Leitlinien konnten daher nicht für die vorliegende evidenzbasierte Leitlinie adaptiert werden.

5.1.4. Leitliniensynopsen / Extraktionen/ Adaptierungsprozess

Auf eine Synopse / Extraktion der Leitlinien wurde verzichtet, da aus methodischen Gründen keine Leitlinie eingeschlossen werden konnte. Aus diesem Grund wurde auch keine Leitlinienadaptation vorgenommen.

5.2. Systematische Recherchen

Die systematische Literatursuche basierte auf dem Prinzip der besten verfügbaren Evidenz. Die methodischen und inhaltlichen Ein- und Ausschlusskriterien wurden

prospektiv definiert (siehe 1.1 und von einer in der medizinischen Terminologie erfahrenen Bibliothekarin in sensitiven und hochkomplexen Suchstrategien für die jeweilig zu durchsuchende Datenbank umgesetzt. Für alle Suchstrategien wurden neben dem Datum der Suche auch die Anzahl der erzielten Treffer dokumentiert. Bei der de novo Recherche wurde nach Volltextpublikationen randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) gesucht (für die detaillierten Suchstrategien siehe auch 12.2).

Alle Referenzen dieser umfassenden Suchen, die durch die Suchstrategien identifiziert wurden, sind in einem Literaturverwaltungsprogramm erfasst. Sie wurden durch zwei wissenschaftliche Mitarbeiter der CHMG unabhängig auf die potentielle Relevanz für die Leitlinie ausgewählt und von einem weiteren Mitarbeiter überprüft. Unstimmigkeiten in der Vorauswahl der Referenzen wurden gelöst und die so ermittelten Publikationen in einer Literaturlatenbank als PDF-Volltexte abgelegt. In einem Arbeitsgruppentreffen werden alle so identifizierten Studien vorgestellt, anschließend die Studien, die als Volltext publiziert wurden und zur Beantwortung einer der Schlüsselfragen beitragen, in Evidenztabelle extrahiert. Sämtliche Evidenztabelle und die Beurteilung des Vertrauens in die Effektschätzer mittels GRADE sind im Anhang 12.3 dargestellt.

5.3. Schema der Evidenzklassifikation

Die Bewertung der Evidenz erfolgt nach einem formalisierten Verfahren durch die CHMG entsprechend den üblichen Kriterien der evidenzbasierten Medizin. Die in den systematischen Recherchen identifizierte und selektierte Literatur, die den Einschlusskriterien der jeweiligen Schlüsselfragen entsprach, wurde von Methodikern (Oliver Blank, Dr. rer. medic. Michaela Rancea, Nicola Maria Köhler, Marius Goldkuhle, Sascha Macherey) in Evidenztabelle extrahiert, Unstimmigkeiten geklärt, gegebenenfalls unter Hinzuziehung eines weiteren Experten (PD Dr. Nicole Skoetz). Neben dem Studiendesign wurde auch die Qualität der Studiendurchführung, Auswertung und Berichterstattung beurteilt, analog zu den Publikationsrichtlinien PRISMA, REMARK und CONSORT. Die Resultate der Bewertung wurden zusammen mit den Ergebnissen der Studien in Evidenztabelle zusammenfassend dargestellt (siehe Kapitel 12.3) und boten die Diskussionsgrundlage zur internen Validität der Studienergebnisse im Hinblick auf die zu beantwortende Frage.

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde in dieser das in der Langversion aufgeführte System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2009 verwendet. Dieses System sieht die Klassifikation der Studien für verschiedene klinische Fragestellungen (Nutzen von Therapie, prognostische Aussagekraft, diagnostische Wertigkeit) vor.

Bei einigen Fragestellungen erfolgte eine weitergehende Beurteilung der Evidenz unter Verwendung des international anerkannten GRADE-Systems (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

Hierbei handelt es sich um ein System mit speziell entwickelter, online verfügbarer Software, mittels dessen die Qualität der Evidenz formalisiert bewertet und die Güte der aus der Evidenz abgeleiteten Empfehlungen eingeschätzt und übersichtlich dargestellt werden kann (<https://gradepro.org/>). In dieser Leitlinie erfolgte die Bewertung der Evidenz nach GRADE (siehe unten), nicht jedoch die formalisierte Ableitung der Empfehlungen (siehe hierzu Kapitel 5.4). GRADE kann sowohl für diagnostische als auch therapeutische Empfehlungen angewendet werden [11].

Bei der Anwendung von GRADE wurden zunächst die Endpunkte für die jeweilige Fragestellung beim Kick-Off Meeting am 21.05.2013 priorisiert. Die jeweils priorisierten Endpunkte können den GRADE-Tabellen in Kapitel 12.3 entnommen werden. In die Qualitätsbewertung der Evidenz gingen die als wichtig und patientenrelevant erachteten Endpunkte ein. Sofern randomisiert kontrollierte Studien vorliegen, geht man zunächst von hoher Evidenzqualität aus. Beobachtungsstudien gehen zunächst mit niedriger Evidenzqualität in die Qualitätsbewertung je Endpunkt ein.

Zur Abwertung des Evidenzgrades führen folgende Studien- oder Qualitätscharakteristika:

- Ein nicht-randomisiertes Studiendesign
- Heterogenität der Studienergebnisse hinsichtlich eines Ergebnisparameters
- Ein potentiell hohes Verzerrungsrisiko des zugrundeliegenden Evidenzkörpers
- Ein unpräzise geschätzter Effekt
- Ein Ergebniswert der indirekt auf die Zielpopulation oder den untersuchten Ergebnisparameter zu übertragen ist

Das folgende Charakteristikum führt zur Aufwertung der Qualität des zugrundeliegenden Evidenzkörpers, sofern vorab nicht die Qualität herabgestuft wurde (also nur für beobachtungsstudine zutreffend)

- Eine Dosis-Wirkungsbeziehung
- Ein sehr großer Effekt

Ab- und Aufwertungen der Evidenzgrade sind in den GRADE-Tabellen in Kapitel 12.3 dargestellt (dort mit +/- Symbolik). Das GRADE-System sieht ein vierstufiges Schema der Evidenzqualität vor (siehe Tabelle 4), dass in den Empfehlungskästen bei allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen jeweils endpunktbezogen angegeben wird.

Tabelle 4: Evidenzgraduierung nach GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org>)

Qualität de Evidenz	Beschreibung	Symbol
Hohe Qualität	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
Moderate Qualität	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕⊖
Geringe Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖
Sehr geringe Qualität	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

5.4. Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung

5.4.1. Schema der Empfehlungsgraduierung

Die in der Leitlinie generierten Empfehlungen und wesentlichen Aussagen zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge der CLL sind thematisch bezogene handlungsleitende Kernsätze der Leitlinie. In der Leitlinie wird zu allen Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in der Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle 5), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln und dem AWMF Regelwerk entsprechen.

Es wurden weiterhin Expertenkonsens-Empfehlungen (in der Leitlinie mit EK gekennzeichnet) generiert, wenn beim Kick-Off Meeting entschieden wurde, eine spezifische Schlüsselfrage nicht über eine systematische Literaturrecherche und -bewertung zu beantworten.

Tabelle 5: Verwendete Empfehlungsgrade

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

5.4.2. Festlegung des Empfehlungsgrades

Grundsätzlich erfolgte eine Anlehnung der evidenzbasierten Empfehlungen hinsichtlich ihres Empfehlungsgrades an die Stärke der verfügbaren Evidenz (siehe Abbildung 1), d.h. ein hoher Evidenzgrad (z.B. Metaanalysen/systematische Übersichten von RCTs oder mehrere methodisch hochwertige RCTs), d.h. eine hohe Sicherheit bzgl. der Ergebnisse soll in der Regel auch zu einer starken Empfehlung (Empfehlungsgrad A, „soll“) führen.

Zusätzlich wurden weitere Kriterien bei der Wahl des Empfehlungsgrades berücksichtigt. Diese folgenden berücksichtigten Kriterien können zu einem Abweichen der Empfehlungsstärke nach oben oder unten führen:

- Konsistenz der Studienergebnisse
Bsp.: Die Effektschätzer der Studienergebnisse gehen in unterschiedliche Richtungen und zeigen keine einheitliche Tendenz.
- Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken
Bsp.: Es liegen zwar Studien mit Ergebnissen in eine Richtung vor, jedoch wird die Bedeutung der gewählten Endpunkte und/oder Effektstärken als nicht relevant eingeschätzt.
- Nutzen-Risiko-Verhältnis
Bsp.: Dem nachgewiesenen Nutzen einer Intervention steht ein relevanter

Schadensaspekt gegenüber, der gegen eine uneingeschränkte Empfehlung spricht.

- Ethische Verpflichtungen

Bsp.: Downgrading: Aus ethischen Gründen kann eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen nicht uneingeschränkt angeboten werden.

Upgrading: Starke Empfehlung auf Basis von z.B. Fall-Kontroll-Studien, da aus ethischen Gründen ein RCT nicht durchführbar ist.

- Patientenpräferenzen

Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen wird nicht stark empfohlen, da sie von den Patienten als belastend oder nicht praktikabel abgelehnt wird.

- Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit in der Versorgung

Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenen positiven Effekten kann nicht empfohlen werden, weil sie im regionalen Versorgungssystem aus strukturellen Gründen nicht angeboten werden kann.

Abbildung 1: Schema zur Darstellung der kriteriengestützten Entscheidungsprozesse bei der Wahl des Empfehlungsgrades



Quelle: modifiziert AWMF-Regelwerk [12]

*: blau = Evidenzstärke nach GRADE bzgl. des gesamten ‚body of evidence‘, schwarz = Evidenzklassifikation bzgl. Einzelstudien, z.B. nach Oxford;

** : Empfehlungsgraduierung im Programm für Nationale Versorgungsleitlinien. Die Empfehlungen werden nach Möglichkeit analog formuliert: Starke Empfehlung: „soll“; (abgeschwächte) Empfehlung: „sollte“; Negativ-Empfehlungen werden entweder rein sprachlich ausgedrückt („nicht“ / „kann verzichtet werden“) bei gleichen Symbolen oder sprachlich mit zusätzlich nach unten gerichteten Pfeilen; Offene Empfehlungen drücken eine Handlungsoption in Unsicherheit aus („kann erwogen werden“ / „kann verzichtet werden“).

5.4.3. Formale Konsensusverfahren und Konsensuskonferenz

Alle Empfehlungen wurden im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet. Hierzu wurden formale Konsensuskonferenz durchgeführt. Der

Konsensusfindungsprozess wurde unter Beratung und Mitwirkung von zwei neutralen, in den Konsensustechniken geschulten und erfahrenen Moderatoren geführt.

Jede teilnehmende Fachgesellschaft/Organisation erhielt im Konsensusverfahren eine Stimme und das Mandat wurde schriftlich von der Organisation erteilt. Wie im Kapitel 3.3 bereits beschrieben, erteilte die DGHO als federführende fachgesellschaft fünf Mandate. Dieses spiegelt die primäre Versorgung der Patienten mit einer CLL wieder, die schwerpunktmäßig über Onkologen erfolgt. Ausschließlich die benannten Mandatsträger oder die benannten Vertreter waren in den Abstimmungsprozessen stimmberechtigt. Die übrigen Mitglieder der Steuergruppe und hinzu geladene Experten haben lediglich beratende Funktion und waren nicht stimmberechtigt.

Eine Empfehlung galt ab einer Zustimmung von mehr als 75 % als angenommen. Ab einer Zustimmung von mehr als 95 % wurde der Konsens als starker Konsens bezeichnet.

Um eine effiziente Durchführung der Konsensuskonferenzen und eine breite Beteiligung zu gewährleisten, wurden Empfehlungsvorschläge der Arbeitsgruppe vor den Konferenzen im Rahmen einer Online-Umfrage vorabgestimmt. Hierbei hatten alle beteiligten Fachexperten, die Möglichkeit den Empfehlungsvorschlägen zuzustimmen oder diese abzulehnen und Verbesserungsvorschläge einzubringen. r

Der Konsensusprozess während der Konferenz fand wie folgt statt:

- Vorstellung der vorgeschlagenen Empfehlung inkl. des Hintergrundes ihrer Entwicklung im Rahmen der AGs, der Evidenzgrundlage und der Begründung des Empfehlungsgrades durch die jeweiligen AG-Leiter/Fachexperten;
- Rückfragen und Diskussion durch das Plenum mit ggf. Einbringen von neuen Vorschlägen bzw. Änderungen (teilweise aus der Online-Vorabstimmung);
- Abstimmung im anonymen Verfahren mittels TED-Systems;
- Bei fehlendem Konsens: Fortführung der Diskussion und erneute Abstimmung.

Die in den beiden Konsensuskonferenzen nicht konsentierten Kapitel 8 Autoimmunzytopenie und Kapitel 10 Nachsorge wurden über ein formales, schriftliches Abstimmungsverfahren (Delphi-Verfahren) abgestimmt und im März 2017 final konsentiert.

Alle Mandatsträger und Autoren erhielten hierfür über eine Online-Umfrage alle abzustimmenden Empfehlungen. Zusätzlich wurde allen Beteiligten der Hintergrundtext zu diesen Kapiteln zur Verfügung gestellt. Die Teilnehmer konnten nun einer Empfehlung zustimmen oder diese ablehnen. Im letzteren Fall wurden die Teilnehmer um einen Änderungsvorschlag gebeten. Die Teilnehmer hatten zwei Wochen Zeit, sich zu den Empfehlungen zu äußern. Bei beiden Kapiteln kam es zu Änderungsvorschlägen, die dann an die Autoren des Kapitels zurück gespiegelt wurden. Nach einer Überarbeitung der jeweiligen Empfehlungen, wurden diese neuen Empfehlungen erneut zur Konsentierung bereitgestellt. Nach der zweiten Runde der online-Konsentierung waren alle Fragen final konsentiert.

Eine Empfehlung aus dem Kapitel Initial- und Verlaufsdagnostik, Stadieneinteilung und Prognosefaktoren zur Untersuchung zum Nachweis einer minimalen Resterkrankung (MRD) wurde nach bereits erfolgter Konsentierung aufgrund relevanter inhaltlicher Anmerkungen in der zweiten Konsensuskonferenz nochmals diskutiert und spezifiziert und am 16. Februar 2017 final konsentiert.

Die Protokolle der Konsensuskonferenzen und des Kick-off-Treffens können beim OL-Office angefragt werden

Im Rahmen der Erstellung der Patientenleitlinie wurden bis dato fehlende, aber als wichtig erachtete Aspekte zur Infektionsprophylaxe ergänzt (Kapitel 11.2 in der Langversion der Leitlinie). Die beiden zu diesem Kapitel abgeleiteten Empfehlungen wurden über ein schriftliches Abstimmungsverfahren abgestimmt und im September 2017 im Delphi-Verfahren final konsentiert. Alle Mandatsträger und Autoren erhielten hierfür Zugang zu einer Online-Umfrage die beiden zu konsentierenden Empfehlungen und den entsprechenden Hintergrundtext. Erneut konnten die Teilnehmer einer Empfehlung zustimmen oder diese ablehnen. Im letzteren Fall wurden die Teilnehmer um einen Änderungsvorschlag gebeten. Die Teilnehmer hatten zwei Wochen Zeit, sich zu den Empfehlungen zu äußern. Bereits nach der ersten Runde der Online-Konsentierung waren beide Empfehlungen final konsentiert.

Bei der Einholung der finalen Zustimmung zur Veröffentlichung durch alle beteiligten Fachgesellschaften wurde das Fehlen einer Empfehlung zur palliativmedizinischen Versorgung angemerkt. Diese und ein entsprechender Hintergrundtext wurden ergänzt (Kapitel 11.6 in der Langversion) und erneut mit einer zweiwöchigen Frist über eine Online-Umfrage im Delphi-Verfahren den Mandatsträgern zur Abstimmung vorgelegt. Auch hier konnte bereits in der ersten Runde des Online-Verfahrens ein starker Konsens erzielt werden.

6. Ableitung der Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung und Auswertung der Qualitätsbeurteilung der zugrundeliegenden Strukturen und Prozesse dient. Das vorrangige Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung. Qualitätsindikatoren als qualitätsbezogene Kennzahlen sind damit ein wesentlicher Bestandteil des Qualitätsmanagements. Dabei ist zu beachten, dass einzelne Indikatoren jeweils nur einen Aspekt des komplexen Versorgungsgeschehens beleuchten. Der Auswahl geeigneter Indikatoren kommt deshalb große Bedeutung zu.

Im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie werden Qualitätsindikatoren in einem standardisierten Prozess aus den Empfehlungen der Leitlinien abgeleitet. Die detaillierte Beschreibung der Methodik findet sich auf der Homepage des Leitlinienprogramms Onkologie [13].

Die Qualitätsindikatoren wurden im Anschluss an die Konsensuskonferenz priorisiert und anschließend mittels Delphi-Verfahren durch die Mitglieder der Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren determiniert. Insbesondere das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie Überleben und die Minimierung von Langzeittoxizitäten belegen in Abhängigkeit von dem Krankheitsstadium die Qualität der Versorgung. Die Auswahl von Qualitätsindikatoren hat sich an der Methodik der Nationalen Versorgungsleitlinien orientiert. Als Grundlage für die Qualitätsindikatoren dienten alle starken Empfehlungen (Empfehlungsgrad A) der Leitlinie.

Für die Unterstützung des Prozesses der Entwicklung der Qualitätsindikatoren wurde der Bereich Zertifizierung der Deutschen Krebsgesellschaft, Frau Dr. Wesselmann beauftragt.

Für die Mitarbeit als Vertreter der Leitliniengruppe haben teilgenommen:

- Dr. med. Walter Baumann (Wissenschaftliche Institut der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen - WINHO)
- Hagen Barlag (Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren für die klinischen Krebsregister)
- Dr. med. Markus Follmann (OL-Office)
- Prof. Dr. med. Claudia Haferlach (Deutsche Gesellschaft für Humangenetik - GfH)
- Prof. Dr. med. Paul La Rosée (Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie - AIO)
- PD Dr. med Nicole Skoetz (Leitlinienkoordination)

Die Generierung der Qualitätsindikatoren wurde in folgenden Schritten durchgeführt:

6.1. Bestandsaufnahme

Bei der Suche nach bereits bestehenden internationalen und nationalen Qualitätsindikatoren erfolgte keine Einschränkung des Suchzeitraums oder der Sprache.

Die Suche wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Literaturdatenbanken: Medline über <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Webseiten von nationalen Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/Qualitätsmessung/Qualitätsindikatoren
- Webseiten von internationaler Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/Qualitätsmessung/Qualitätsindikatoren

Recherchestrategie und -vokabular richten sich nach den Möglichkeiten der jeweiligen Recherchequelle.

Die Recherche führte zu keinen nationalen QI, aber einer Reihe von internationalen QI, die ebenfalls in dem Dokument zusammengefasst wurden (Anlage 1).

6.2. Vorbereitung Anwesenheitstreffen (Erstellung einer Primärliste potentieller QI)

Soweit möglich, wurden im Vorfeld des Anwesenheitstreffens aus den starken Empfehlungen der Leitlinien-Aktualisierung (n= 44) potentielle Indikatoren mit Definition von Zähler und Nenner abgeleitet. Diese Liste und das Dokument mit den internationalen QI wurden den Mitgliedern der AG im Vorfeld des Anwesenheitstreffens zugesandt.

6.3. Anwesenheitstreffen (Diskussion und primäre Sichtung)

Das Treffen der AG QI, die aus Mitgliedern der Leitliniengruppe, je einem Vertreter der klinischen Krebsregister, des Zertifizierungssystems und des OL bestand, fand am 20.03.2017 statt. In dem Treffen wurde den Teilnehmern der Prozessablauf der QI-Erstellung sowie das Bewertungsinstrument des OL erläutert. Außerdem wurde die unter Punkt 2 generierte Zusammenstellung aus den Empfehlungen der Leitlinie und der internationalen QI diskutiert und entschieden, ob aus der jeweiligen Empfehlung ein potentieller QI generiert werden könne. Folgende Ausschlusskriterien kamen bei diesem ersten Screening zur Anwendung:

Tabelle 6: Gründe für einen Ausschluss der Empfehlung aus der Liste der potentiellen Qualitätsindikatoren

Nr.	1	2	3	4
Begründung	Empfehlung ist nicht operationalisierbar (Messbarkeit nicht gegeben)	Fehlender Hinweis auf Verbesserungspotential	Fehlende Verständlichkeit u/o großer Erhebungsaufwand in Verhältnis zu Nutzen	Sonstiges (mit Freitexteingabe in Liste der Empfehlungen)

Die Diskussion und primäre Sichtung der QIs ergab ein Set von 4 potentiellen QIs.

6.4. Bewertung

Das vorselektierte Set der 4 potentiellen QI wurde mit dem Bewertungsinstrument des Leitlinienprogramms Onkologie durch das interdisziplinäre Gremium der Leitliniengruppe bewertet. Jeweils mit dem unten abgebildeten Bogen erhielten die Bewertenden seitens der Krebsregister und des Zertifizierungssystems der DKG pro Indikatorvorschlag die Informationen zur Datenverfügbarkeit. Angenommen wurden die QI, bei denen mind. 75% der Teilnehmer die Kriterien 1,2,3 und 5 mit „Ja“ und das Kriterium 4 mit „Nein“ bewertet haben. Die Auswertung dieser Abstimmungen erfolgte durch einen Methodiker, der nicht am QI-Entwicklungsprozess teilgenommen hatte.

QI-Nr.	Möglicher Qualitätsindikator	Empfehlung	Angaben der S3-Leitlinie im Hinblick auf Qualitätsziel	
1.	Z			
	N			
			Nein	Ja
	Kriterium: Der Qualitätsindikator erfasst für den Patienten relevante Verbesserungspotentiale.			
	Kriterium: Der Indikator ist klar und eindeutig definiert.			
	Kriterium: Der Qualitätsindikator bezieht sich auf einen Versorgungsaspekt, der von den Leistungserbringern beeinflusst werden kann.			
	Kriterium: Gibt es Risiken zur Fehlsteuerung durch den Indikator, die nicht korrigierbar sind?			
	Kriterium: Die Daten werden beim Leistungsbringer routinemäßig dokumentiert oder eine zusätzliche Erhebung erfordert einen vertretbaren Aufwand			

Zusätzlich bestand die Möglichkeit, zu den im Folgenden genannten Kriterien Kommentare abzugeben:

	Kommentar
Risikoadjustierung Können spezifische Merkmale von Patienten z.B. Alter, Komorbidität oder Schweregrad der Erkrankung die Ausprägung des QI beeinflussen?	
Implementierungsbarrieren Gibt es Implementierungsbarrieren, die es zu beachten gilt?	

6.5. Telefonkonferenz

Nach der schriftlichen Bewertung erfolgte am 02.05.2017 eine von Dr. Follmann moderierte Telefonkonferenz, in der die Ergebnisse der Bewertung diskutiert wurden. Auf Basis der Bewertungen und der Diskussion wurden 4 QI in das Set der finalen QI aufgenommen.

Die Primärliste der potentiellen Qualitätsindikatoren inklusive der Ausschlussgründe, die o.g. Zusammenstellung der internationalen QI und die Ergebnisse der schriftlichen Bewertung sind auf Anfrage im Leitliniensekretariat oder Office des Leitlinienprogramms Onkologie erhältlich.

7. Review-Verfahren und Verabschiedung

Nach der Fertigstellung der Leitlinie wurde die Leitlinie und der Leitlinienreport zur externen Kommentierung bereitgestellt. Beide Dokumente waren für sechs Wochen auf den Websites des Leitlinienprogramms Onkologie, der AWMF und der DGHO einsehbar. Alle an der Leitlinie beteiligten Fachgesellschaften wurden per E-Mail auf die Leitlinie aufmerksam gemacht und um Kommentare gebeten, welche an das Leitliniensekretariat zu richten waren. Sämtliche dort eingehenden Kommentare wurden dokumentiert und klassifiziert (redaktionelle Änderungen; Änderungen, die der Zustimmung der Mandatsträger bedürfen). Auf Anfrage sind alle Kommentare im Leitliniensekretariat einsehbar.

Weiterhin erfolgte ein Review-Verfahren aller Dokumente durch Vertreter des Leitlinienprogramms Onkologie und des AWMF-IMWi.

8. Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten

Die Leitlinie wurde finanziell ausschließlich im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert. Insbesondere die Projektkoordination, die Evidenzsuche und -aufbereitung, sowie anfallende Reisekosten waren über diese Finanzierung abgedeckt.

Interessenskonflikte aller an der Leitlinie Beteiligten (Kordinator, Mandatsträger, Steuergruppenmitglieder, Autoren) wurden schriftlich mittels des Formblattes der AWMF abgefragt und dokumentiert und sind im Kapitel 12.1 tabellarisch, nach Maßgabe des AWMF-Regelwerks vollständig dargestellt. Die Erklärung, inwiefern durch

die jeweiligen Interessenskonflikte die erforderliche Neutralität für die Tätigkeit als Experte in Frage gestellt ist, erfolgte im Rahmen einer Selbsteinschätzung der Experten. Es wurden keine Experten bei der Erstellung der Leitlinie ausgeschlossen.

Die mögliche unangemessene Beeinflussung durch Interessenskonflikte wurde dadurch reduziert, dass die Recherche, Auswahl, Auswertung und Bewertung der Literatur durch Methodikerinnen der Abteilung Evidence-Based Oncology erfolgte, die sämtlich keine Interessenskonflikte aufweisen. Die formale Konsensbildung mit externer, unabhängiger Moderation, die interdisziplinäre Erstellung der Leitlinie und die öffentliche Begutachtung der Leitlinie bilden weitere Aspekte zur Reduktion von Verzerrungen und unangemessener Einflussnahme.

Bei der Abstimmung der Empfehlungen bestand für die stimmberechtigten Mandatsträger die Möglichkeit der Enthaltung aufgrund eines Interessenkonflikts. Für maximale Transparenz wurde bei Empfehlungen, zu denen mindestens einer der Mandatsträger einen Sachverhalt offenlegte, der als Indiz für einen bedeutsamen Interessenkonflikt angesehen werden kann (z.B Mitglied eines Advisory Boards zu einem Medikament, das in der Empfehlung adressiert wird, Aktienbesitz, Inhaber eines Patentes oder Drittmittelzuwendung über 50.000 €) doppelte Abstimmungen durchgeführt: einmal mit allen Mandatsträgern, ein weiteres Mal enthielten sich die Mandatsträger, die einen Interessenkonflikt angegeben hatten. Letzteres war das im Vorfeld als verbindliche anzusehende Ergebnis. Bei keiner Abstimmung zeigten sich Differenzen zwischen den beiden Auswertungen.

9. Verbreitung und Implementierung

Die Leitlinie ist bzw wird in den in Kapitel 1 genannten und näher dargestellten Formaten publiziert:

- Kurzfassung in deutscher Sprache
- Langfassung in deutscher Sprache
- Patientenleitlinie
- Leitlinienreport

Alle genannten Formate der Leitlinie sollen über die Internetseiten der folgenden Gesellschaften und Organisationen verfügbar sein:

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (<http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>)
- Leitlinienprogramm Onkologie <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/OL/leitlinien.html>
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net)

Es ist explizit gewünscht, die Leitlinie in die Anwendung in der Versorgung zu überführen. Dieses kann z.B. durch Verwendung der Algorithmen in lokalen Behandlungspfaden, als Kitteltaschenformat oder durch die Einbindung in Praxis- bzw. Klinikinformationssysteme erfolgen. Intensive Öffentlichkeitsarbeit mittels Beiträgen in Fachzeitschriften (Deutsche Ärzteblatt ist in Planung), Buchbeiträgen, Vorträgen auf Kongressen, Symposien, Schulungen und Fortbildungen kann die Verbreitung und Implementierung der Leitlinie ebenfalls unterstützen.

10. **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Schema zur Darstellung der kriteriengestützten Entscheidungsprozesse bei der Wahl des Empfehlungsgrades	26
---	----

11. **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	10
Tabelle 2: Zusammensetzung Arbeitsgruppen	13
Tabelle 3: Konsentiertere zu bearbeitende Themen je Kapitel	14
Tabelle 4: Evidenzgraduierung nach GRADE (http://www.gradeworkinggroup.org)	24
Tabelle 5: Verwendete Empfehlungsgrade	25
Tabelle 6: Gründe für einen Ausschluss der Empfehlung aus der Liste der potentiellen Qualitätsindikatoren.....	30
Tabelle 7: Qualitätsindikatoren zu Non-Hodgkin-Lymphomen aus Wennekes et al. 2011 und mögliche Entsprechungen in der S3-Leitlinie CLL	190

12. Anlagen

12.1. Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen

	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) ³	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) ⁴	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persönliche Beziehungen ⁶	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsvereinigungen, andere Leitlinien-gruppen ⁷	Wissenschaftliche oder persönliche Interessen ⁸	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
Prof. Dr. med. Gerd Antoch	nein	ja Bayer Healthcare, Siemens Medical Solutions, BTG	nein	nein	nein	nein	ja Deutsche Röntgengesellschaft	nein	Universitätsklinikum Düsseldorf
Jasmin Bahlo	nein	ja Hoffman - La Roche	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Uniklinik Köln
Prof. Dr. med. Andreas Buck	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Würzburg
PD Dr. med. Sebastian Böttcher	ja unbezahlter Mitarbeiter beim Qualification Advice für MBO bei der CLL (von Roche initiiert)	ja Vorträge CLL, Roche	ja Roche: Forschungsmittel Celgene: Forschungsmittel 	nein	nein	nein	nein	nein	Universitätsklinikum Schleswig Holstein
Dr. med. Geothy Chakupurakal	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Uniklinik Köln

	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) ³	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) ⁴	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persönliche Beziehungen ⁶	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsvverbände, andere Leitlinien-gruppen ⁷	Wissenschaftliche oder persönliche Interessen ⁸	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
Dr. med. Paula Cramer	nein	nein	ja Reise durch Firmen Roche & Mundipharma	nein	nein	nein	ja Mitgliedschaft DGI, Marburger Bund,	nein	Uniklinik Köln
Prof. Dr. med. Christoph Dietrich	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja DEGUM, DGE-BV	nein	Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim
Prof. Dr. med. Peter Dreger	ja Riemser, Janssen, Gilead, Roche, Abbvie, Novartis, Seropharm	ja Gilead, Novartis	ja Riemser	nein	nein	nein	ja EBMT; DAG-KBT	nein	Uniklinik Heidelberg
Prof. Dr. med. Hans-Theodor Eich	nein	ja Vorträge Merck, Siemens, Varian	nein	nein	nein	nein	ja DEGRO	nein	Universitätsklinikum Münster
PD Dr. med. Barbara Eichhorst	ja Beratung, Advisor Board bei Pharnacyclics, Gilead, Roche	ja Roche, Mundipharma	ja Roche, Mundipharma	nein	nein	nein	ja DGHO, ASH	nein	Uniklinik Köln
Prof. Dr. med. Falko Fend	nein	nein	ja Firma Merck: wissenschaftliche Kooperation	nein	nein	nein	ja Deutsche Gesellschaft für Pathologie;	nein	Universitätsklinikum Tübingen

	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) ³	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) ⁴	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persönliche Beziehungen ⁶	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsvorbände, andere Leitlinien-gruppen ⁷	Wissenschaftliche oder persönliche Interessen ⁸	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
							Berufsverband Pathologie		
PD Dr. med. Sebastian Fetscher	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Sana Kliniken Lübeck
Rainer Göbel	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Freiberuflich
Dr. med. Valentin Goede	ja Advisory Boards: Hoffmann-La Roche, Mundipharma, Gilead	ja Vorträge: Roche	ja Drittmittel: Roche für Forschungsvorhaben	nein	nein	nein	ja DGHO, DGG	ja DCLLSG	Uniklinik Köln
Prof. Dr. med. Claudia Haferlach	nein	nein	ja Beteiligung an einem von der Jose Carreras geförderten Projekt zur Chromosomenanalyse bei Hochrisiko CLL-Patienten	nein	ja Miteigentümerin am Münchner Leukämielabor	nein	ja DGHO, EHA, ASH, GfH, ECA	nein	MLL Münchner Leukämielabor GmbH München
Prof. Dr. med. Michael Hallek	ja Beitrat: Roche, Mundipharma, Janssen, Gilead	nein	ja Roche, Mundipharma	nein	nein	nein	ja DKG, DGHO	nein	Uniklinik Köln

	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) ³	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) ⁴	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persönliche Beziehungen ⁶	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsvorbände, andere Leitlinien-gruppen ⁷	Wissenschaftliche oder persönliche Interessen ⁸	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
Verena Haselmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Universitätsmedizin Mannheim
Prof. Dr. med. Klaus Herfarth	nein	ja Vortrag mit Symposium Roche	ja Studienunterstützung Roche	nein	nein	nein	nein	nein	Universitätsklinikum Heidelberg
Dr. med. Marco Herling	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Uniklinik Köln
Prof. Dr. med. Ken Herrmann	nein	nein	nein	nein	ja Surgiceye GmbH	nein	ja DGN, EANM	nein	Universitätsklinikum Würzburg
Prof. Dr. med. Axel Heyll	nein	nein	nein	nein	ja Aktien an einigen Pharmaunternehmen in USA und EA		ja, DGHO, DKG	nein	MDK Nordrhein
Dr. med. Ulrike Holtkamp	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja Mandatsträgerin DLH, DGHO-Mitglied	nein	Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe
Prof. Dr. med. Kai Hübel	nein	Ja Vorträge: Pfizer, CTI, Sanofi	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Uniklinik Köln
Dr. med. Jutta Hübner	ja	ja	ja Loges	nein	nein	nein	Ja DGHO, DKG	nein	Deutsche Krebsgesellschaft

	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) ³	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) ⁴	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persönliche Beziehungen ⁶	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsvorbände, andere Leitlinien-gruppen ⁷	Wissenschaftliche oder persönliche Interessen ⁸	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
	TK, Hallesche KV, Gutachten	Vorträge: TK, Roche, GSK, Pfizer, Pievve Fabre							
Prof. Dr. med. Karin Jordan	ja Helsinn Healthcare, MSD	ja Helsinn Healthcare, ASO, Pro Staken, Amgen, Riemser	nein	nein	nein	nein	ja, ASORS, AIO	nein	Universitätsklinikum Halle (Saale)
Prof. Dr. med. Alexander Katalinic	nein	ja Vorträge	ja Roche	nein	nein	nein	nein	nein	Universitätsklinikum Lübeck
Sabine Kluge	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Uniklinik Köln, CHMG
Prof. Dr. med. Karl-Anton Kreuzer	ja diverse wie Amgen, Bayer, Biotest, BMS, Boehringer, Celgene, Hexal, Janssen, Millenium, MSD, Munipharma, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi	ja siehe Spalte 2	ja siehe Spalte 2	nein	nein	nein	nein	nein	Uniklinik Köln
Dr. med. Petra Langerbeins	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Uniklinik Köln

	Berater-bzw. Gutachter-tätig-keit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) ³	Eigentümer-interesse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) ⁴	Besitz von Geschäfts-anteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persönliche Beziehungen ⁶	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsv erbände, andere Leitlinien-gruppen ⁷	Wissenschaft-liche oder persönliche Interessen ⁸	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
Ralf Rambach	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Deutsche Leukämie- & Lymphom- Hilfe
Prof. Dr. med. Paul La Rosée	ja Novartis, Janssen-Cilag, Pfizer, Glaxo-Smith-Kline, Roche, Gilead, Millenium	ja Novartis, Janssen-Cilag, Pfizer, Glaxo-Smith-Kline, Roche, Gilead, Millenium	ja Novartis	nein	nein	nein	ja, DKG, DGHO, AIO	nein	Universitätsklini-kum Jena
Prof. Dr. med. Walter Lehmacher	ja IDMCs	Ja Statistik-kurse	ja med.-statistische Beratung klinischer Studien	nein	nein	nein	ja GMDS	nein	Uniklinik Köln
Prof. Dr. med. Hartmut Link	ja AMGEN, Teva, Vifor-Pharma	ja AMGEN, Chugai, Janssen, Novertis-Hexal, Teva, Vifor-Pharma	ja Janssen, Roche, Teva	nein	nein	nein	ja DGHO, DKG: ASORS, EORTC: Anaemia Working Party, DGIM	nein	Westpfalz-Klinikum Kaiserslautern
Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig	ja Mitglied des wissenschaftli-chen Beirats der Techniker Krankenkasse und der Central	ja Vorträge ZENO, Cognomed, RS Consult	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Arzneimittel-kommission der deutschen Ärzteschaft Berlin

	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) ³	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) ⁴	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persönliche Beziehungen ⁶	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsvverbände, andere Leitlinien-gruppen ⁷	Wissenschaftliche oder persönliche Interessen ⁸	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
	Krankenversicherung								
Dr. med. Christian Maurer	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Uniklinik Köln
Ina Monsef	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Uniklinik Köln, CHMG
Kerstin Paradies	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Gyn. Praxisklinik Hamburg
Dr. med. Natali Pflug	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja DGIM	nein	Uniklinik Köln
Nicola Köhler	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Uniklinik Köln, CHMG
Ulrike Ritterbusch	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja KOK	nein	Universitätsklinikum Essen
Prof. Dr. med. Andreas Rosenwald	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Universität Würzburg
PD Dr. med. Jens-Ulrich Ruffer	nein	ja Moderator Ovarial CA Roche, Onkologisches Gipfeltreffen Hexal	nein	nein	ja Sanofi Aventis	nein	ja DKG, DGHO	nein	Takepart media & science Köln

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) ³	Eigentümer-interesse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) ⁴	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persönliche Beziehungen ⁶	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsvorbände, andere Leitlinien-gruppen ⁷	Wissenschaftliche oder persönliche Interessen ⁸	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
Prof. Dr. med. Johannes Schetelig	ja Advisory board meeting (GSIC), Genzyme / Sanofi	ja Vortragshonorare der Firmen GSK, Genzyme, Roche	ja Unterstützung von investigator initiated studies durch GSK und Genzyme/ Sanofi	nein	nein	nein	nein	nein	Medizinische Klinik und Poliklinik I Dresden
Dr. med. Sven Schneider	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Universitätsmedizin Mannheim
Dr. med. Holger Schulz	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja DGHO, BNHO	nein	Pioh, Frechen
Prof. Dr. med. Ralf-Joachim Schulz	ja Nutricia (Danone), Projektberatung	ja Nutricia (Danone)	ja Lilly (klinische Studie zu Sarkopenie)	nein	nein	nein	ja Deutsche Gesellschaft für Geriatrie	nein	Uniklinik Köln
Dr. med. Carmen Schweighofer	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Uniklinik Köln
PD Dr. med. Nicole Skoetz	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja Iodgkin Lymphom Leitlinie	nein	Uniklinik Köln
Prof. Dr. med. Stephan Stilgenbauer	ja Beratung: Amgen, Boehringer	ja Amgen, Boehringer, Celgene, GSK,	Ja Drittmittel: Amgen, Boehringer	nein	nein	nein	nein	nein	Universitätsklinikum Ulm

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) ³	Eigentümer-interesse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) ⁴	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persönliche Beziehungen ⁶	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsvverbände, andere Leitlinien-gruppen ⁷	Wissenschaftliche oder persönliche Interessen ⁸	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
	Ingelheim, Celgene, GSK, Gilead, Genzyme, Roche, Mundipharma, Janssen	Gilead, Genzyme, Roche, Mundipharma, Janssen	Ingelheim, Celgene, GSK, Gilead, Genzyme, Roche, Mundipharma, Janssen						
Dr. med. Imke Strohscheer	ja Teva (bis Ende 2013)	ja Teva (bis März 2014)	nein	nein	nein	nein	ja DGHO, DKG, DGP, AWMF-Delegierte der DGP	nein	Hamm-Kliniken GmbH & Co. KG, St. Peter-Ording
Dr. med. Julia von Tresckow	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Uniklinik Köln
Prof. Dr. med. Clemens Wendtner	ja Advisory Boards: Hoffmann-La Roche, Mundipharma, Celgene, GSK, MSD, Servier	ja Vorträge: Hoffmann-La Roche, Mundipharma, Celgene, GSK, MSD, Servier	ja Klinische Studien: Hoffmann-La Roche, Mundipharma, Celgene, GSK, MSD, Servier	nein	nein	nein	ja, DGHO, DCLLSG, DGIM	nein	Klinikum Schwabing
Dr. med. Hans-Peter Weskott	nein	GF Healthcare, Philips, Bracco	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Klinikum Siloah Hannover
Andrea Will	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Uniklinik Köln, CHMG

1 = Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) ³	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) ⁴	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persönliche Beziehungen ⁶	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsvereinigungen, andere Leitlinien-gruppen ⁷	Wissenschaftliche oder persönliche Interessen ⁸	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
--	--	---	--	---	--	--------------------------------------	---	--	--

2 = Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

3 = Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

4 = Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)

5 = Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

6 = Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft

7 = Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung

8 = Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten

12.2. Suchstrategien

RCT-Suche für alle Fragestellungen zu prognostischen Markern (Kapitel Diagnostik)

Suche vom 16.06.2014; insgesamt 5758 Treffer in MEDLINE und 130 Treffer in CENTRAL). Zur Identifikation der Primärpublikationen wurden die Datenbanken MEDLINE (über OVID) und die Cochrane Library inklusive CENTRAL und die Referenzlisten von systematischen Übersichtsarbeiten durchsucht. Es konnten 62 RCTs identifiziert werden.

MEDLINE/Ovid (January 1946 to June 2014)

#	Searches
1	exp LEUKEMIA, B-CELL/
2	exp LEUKEMIA, LYMPHOCYTIC, CHRONIC, B-CELL/
3	((leuk?em\$ or leu?em\$ or lymph\$) adj (lymphocyt\$ or lymphoblast\$ or linfoid\$ or b-cell\$)).tw,kf,ot.
4	(chronic\$ or cronic\$ or chroniq\$ or well-differential\$).tw,kf,ot.
5	3 and 4
6	(lymphom\$ and (small cell\$ or small-cell\$)).tw,kf,ot.
7	(lymphom\$ adj2 lymphocyt\$).tw,kf,ot.
8	lymphoplasma?ytoid.tw,kf,ot.
9	cll.tw.
10	sll.tw.
11	or/6-10
12	1 or 2 or 5 or 11
13	randomized controlled trial.pt.
14	controlled clinical trial.pt.

#	Searches
15	randomi?ed.ab.
16	placebo.ab.
17	drug therapy.fs.
18	randomly.ab.
19	trial.ab.
20	groups.ab.
21	or/13-20
22	humans.sh.
23	21 and 22
24	12 and 23

5785 Treffer in Medline

Cochrane Central Register of Controlled Trials 16.06.2014

#	Searches
1	MeSH descriptor: [Leukemia, B-Cell] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell] explode all trees
3	leu*em* NEAR/ lymphocyt* OR leu*em* NEAR/ lymphoblast* OR leu*em* NEAR/ linfoid* OR leu*em* NEAR/ b-cell*
4	leu*em* NEAR/ lymphocyt* OR leu*em* NEAR/ lymphoblast* OR leu*em* NEAR/ linfoid* OR leu*em* NEAR/ b-cell*
5	lymph* NEAR/ lymphocyt* OR lymph* NEAR/ lymphoblast* OR lymph* NEAR/ linfoid* OR lymph* NEAR/ b-cell*

#	Searches
6	chronic* OR cronic* OR chroniq* OR well-differential*
7	#6 and (#3 or #4 or #5)
8	lymphom* AND (small cell* or small-cell*)
9	lymphom* near/2 lymphocyt*
10	lymphoplasma*ytoid*
11	cll or sll
12	#1 or #2 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11

130 Treffer in Central

Auswahl der Evidenz

Einschlusskriterien:

- RCT
- Erkrankung: chronische lymphatische Leukämie

Insgesamt 62 RCTs

Suche für Fragestellungen zu prognostischen Modellen (Kapitel Diagnostik)

Suche vom 06.10.2014; insgesamt 7078 Treffer in MEDLINE und 32 Treffer in CENTRAL. Zur Identifikation der Primärpublikationen wurden die Datenbanken MEDLINE (über OVID) und die Cochrane Library inklusive CENTRAL und die Referenzlisten von systematischen Übersichtsarbeiten durchsucht. Es konnten 89 Studien/Modelle identifiziert werden.

MEDLINE/Ovid (January 1946 to October 2014)

#	Searches
1	exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/
2	((leuk?em\$ or leu?em\$ or lymph\$) adj (lymphocyt\$ or lymphoblast\$ or linfoid\$ or b-cell\$)).tw,kf,ot.
3	(chronic\$ or cronic\$ or chroniq\$ or well-differential\$).tw,kf,ot.
4	2 and 3

#	Searches
5	(lymphom\$ and (small cell\$ or small-cell\$)).tw,kf,ot.
6	(lymphom\$ adj2 lymphocyt\$).tw,kf,ot.
7	lymphoplasma?ytoid.tw,kf,ot.
8	cll.tw.
9	sll.tw.
10	or/5-9
11	1 or 4 or 10
12	# validat\$.mp. or predict\$.ti. or rule\$.mp.
13	(predict\$ and (outcome\$ or risk\$ or models\$)).mp.
14	((history or variable\$ or criteria or scor\$ or characteristic\$ or finding\$ or factor\$) and (predict\$ or model\$ or decision\$ or identif\$ or prognos\$)).mp.
15	decision\$.mp. and ((model\$ or clinical\$).mp. or logistic models
16	(prognostic and (history or variable\$ or criteria\$ or scor\$ or characteristic\$ or finding\$ or factor\$ or model\$)).mp.
17	or/12-16
18	11 and 17
19	(predict\$ or scor\$ or observ\$).tw. or predictive value of tests/ or observer variation/
20	11 and 19
21	("stratification" or "ROC curve" or "discrimination" or "Discriminate" or "c-statistic" or "c statistic" or "area under the curve" or "auc" or "calibration" or "indices" or "algorithm" or "multivariable").mp.

#	Searches
22	11 and 21
23	humans/
24	18 or 20 or 22
25	24 and 23

7078 Treffer in Medline

Cochrane Central Register of Controlled Trials 06.10.2014

#	Searches
1	MeSH descriptor: [Leukemia, B-Cell] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell] explode all trees
3	(leu*em* NEAR/ lymphocyt*) or (leu*em* NEAR/ lymphoblast*) or (leu*em* NEAR/ linfoid*) or (leu*em* NEAR/ b-cell*)
4	(leukem* NEAR/ lymphocyt*) or (leukem* NEAR/ lymphoblast*) or (leukem* NEAR/ linfoid*) or (leukem* NEAR/ b-cell*) or (leukaem* NEAR/ lymphocyt*) or (leukaem* NEAR/ lymphoblast*) or (leukaem* NEAR/ linfoid*) or (leukaem* NEAR/ b-cell*)
5	(lymph* NEAR/ lymphocyt* OR lymph* NEAR/ lymphoblast* OR lymph* NEAR/ linfoid* OR lymph* NEAR/ b-cell*)
6	chronic* OR cronic* OR chroniq* OR well-differential*
7	#6 and (#3 or #4 or #5)
8	lymphom* AND (small cell* or small-cell*)
9	lymphom* near/2 lymphocyt*
10	lymphoplasma*ytoid*

#	Searches
11	cll or sll
12	#1 or #2 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11
13	#12
14	validat* or predict* or rule*
15	(predict* and (outcome* or risk* or models*))
16	((history or variable* or criteria or scor* or characteristic* or finding* or factor*) and (predict* or model* or decision* or identif* or prognos*))
17	decision* and (model* or clinical*)
18	MeSH descriptor: [Logistic Models] explode all trees
19	(prognostic and (history or variable* or criteria* or scor* or characteristic* or finding* or factor* or model*))
20	#14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19
21	#13 and #20
22	(predict* or scor* or observ*)
23	MeSH descriptor: [Predictive Value of Tests] explode all trees
24	MeSH descriptor: [Observer Variation] explode all trees
25	#22 or #23 or #24
26	#13 and #25
27	("stratification" or "ROC curve" or "discrimination" or "Discriminate" or "c-statistic" or "c statistic" or "area under the curve" or "auc" or "calibration" or "indices" or "algorithm" or "multivariable")

#	Searches
28	#13 and #27
29	#21 or #26 or #28 in Trials

32 Treffer in Central

Auswahl der Evidenz

Einschlusskriterien:

- Prognostische Modelle
- Erkrankung: chronische lymphatische Leukämie

89 Studien

RCT-Suche für alle Fragestellungen zur Therapie der CLL (Kapitel Erstlinientherapie)

Suche vom 16.06.2014; insgesamt 5758 Treffer in MEDLINE und 130 Treffer in CENTRAL. Zur Identifikation der Primärpublikationen wurden die Datenbanken MEDLINE (über OVID) und die Cochrane Library inklusive CENTRAL und die Referenzlisten von systematischen Übersichtsarbeiten durchsucht. Es konnten 348 RCTs identifiziert werden.

MEDLINE/Ovid (January 1946 to June 2014)

#	Searches
1	exp LEUKEMIA, B-CELL/
2	exp LEUKEMIA, LYMPHOCYTIC, CHRONIC, B-CELL/
3	((leuk?em\$ or leu?em\$ or lymph\$) adj (lymphocyt\$ or lymphoblast\$ or linfoid\$ or b-cell\$)).tw,kf,ot.
4	(chronic\$ or cronic\$ or chroniq\$ or well-differential\$).tw,kf,ot.
5	3 and 4
6	(lymphom\$ and (small cell\$ or small-cell\$)).tw,kf,ot.
7	(lymphom\$ adj2 lymphocyt\$).tw,kf,ot.
8	lymphoplasma?ytoid.tw,kf,ot.

#	Searches
9	cll.tw.
10	sll.tw.
11	or/6-10
12	1 or 2 or 5 or 11
13	randomized controlled trial.pt.
14	controlled clinical trial.pt.
15	randomi?ed.ab.
16	placebo.ab.
17	drug therapy.fs.
18	randomly.ab.
19	trial.ab.
20	groups.ab.
21	or/13-20
22	humans.sh.
23	21 and 22
24	12 and 23

5785 Treffer in Medline

Cochrane Central Register of Controlled Trials 16.06.2014

#	Searches
1	MeSH descriptor: [Leukemia, B-Cell] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell] explode all trees
3	leu*em* NEAR/ lymphocyt* OR leu*em* NEAR/ lymphoblast* OR leu*em* NEAR/ linfoid* OR leu*em* NEAR/ b-cell*
4	leu*em* NEAR/ lymphocyt* OR leu*em* NEAR/ lymphoblast* OR leu*em* NEAR/ linfoid* OR leu*em* NEAR/ b-cell*
5	lymph* NEAR/ lymphocyt* OR lymph* NEAR/ lymphoblast* OR lymph* NEAR/ linfoid* OR lymph* NEAR/ b-cell*
6	chronic* OR cronic* OR chroniq* OR well-differential*
7	#6 and (#3 or #4 or #5)
8	lymphom* AND (small cell* or small-cell*)
9	lymphom* near/2 lymphocyt*
10	lymphoplasma*ytoid*
11	cll or sll
12	#1 or #2 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11

130 Treffer in Central

RCT-Suche für alle Fragestellungen zur Therapie der CLL (Kapitel Erstlinientherapie/Alemtuzumab)

Suche vom 03.11.2014; insgesamt 1114 Treffer in MEDLINE und 428 Treffer in CENTRAL). Zur Identifikation der Primärpublikationen wurden die Datenbanken MEDLINE (über OVID) und die Cochrane Library inklusive CENTRAL und die Referenzlisten von systematischen Übersichtsarbeiten durchsucht. Es konnten 20 RCTs identifiziert werden.

MEDLINE/Ovid (January 1946 to November 2014)

#	Searches
1	exp LEUKEMIA, B-CELL/
2	exp LEUKEMIA, LYMPHOCYTIC, CHRONIC, B-CELL/
3	((leuk?em\$ or leu?em\$ or lymph\$) adj (lymphocyt\$ or lymphoblast\$ or linfoid\$ or b-cell\$)).tw,kf,ot.
4	(chronic\$ or cronic\$ or chroniq\$ or well-differential\$).tw,kf,ot.
5	3 and 4
6	(lymphom\$ and (small cell\$ or small-cell\$)).tw,kf,ot.
7	(lymphom\$ adj2 lymphocyt\$).tw,kf,ot.
8	lymphoplasma?ytoid.tw,kf,ot.
9	cll.tw.
10	sll.tw.
11	or/6-10
12	1 or 2 or 5 or 11
13	exp ANTIBODIES, MONOCLONAL/
14	(antibod\$ adj2 monoclonal\$).tw,kf,ot.
15	13 or 14
16	alemtuzumab\$.tw,kf,ot,nm.
17	campath\$.tw,kf,ot.
18	((CD52 or CD-52 or CD 52) adj3 antibod\$).tw,kf,ot,nm.
19	(ANTI-CD52 or ANTI CD52).tw,kf,ot,nm.

#	Searches
20	or/16-19
21	12 and 20
22	12 and (15 or 20)
23	randomized controlled trial.pt.
24	controlled clinical trial.pt.
25	randomi?ed.ab.
26	placebo.ab.
27	drug therapy.fs.
28	randomly.ab.
29	trial.ab.
30	groups.ab.
31	or/23-30
32	humans.sh.
33	31 and 32
34	21 and 33
35	22 and 33

1114 Treffer in Medline

Cochrane Central Register of Controlled Trials 03.11.2014

#	Searches
1	MeSH descriptor: [Leukemia, B-Cell] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell] explode all trees
3	(leu*em* NEAR/ lymphocyt*) or (leu*em* NEAR/ lymphoblast*) or (leu*em* NEAR/ linfoid*) or (leu*em* NEAR/ b-cell*)
4	(leuk*em* NEAR/ lymphocyt*) or (leuk*em* NEAR/ lymphoblast*) or (leuk*em* NEAR/ linfoid*) or (leuk*em* NEAR/ b-cell*)
5	(lymph* NEAR/ lymphocyt*) or (lymph* NEAR/ lymphoblast*) or (lymph* NEAR/ linfoid*) or (lymph* NEAR/ b-cell*)
6	(chronic*) or (cronic*) or (chroniq*) or (well-differential*)
7	#3 or #4 or #5
8	#6 and #7
9	(lymphom*) and (small cell* or small-cell*)
10	(lymphom* near/2 lymphocyt*)
11	(lymphoplasma*ytoid*)
12	(c11 or s11)
13	#1 or #2 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12
14	MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal] explode all trees
15	(antibod* near/2 monoclonal*)
16	alemtuzumab*
17	campath*

#	Searches
18	(CD52 near/3 antibod*) or (CD-52 near/3 antibod*) or (CD 52 near/3 antibod*)
19	ANTI-CD52 or ANTI CD52
20	#14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19
21	#13 and #20
22	alemtuzumab*
23	#20 or #22
24	#13 and #23
25	#24 in Trials

428 Treffer in Central

RCT-Suche für Fragestellungen zur Therapie der CLL (Kapitel Erstlinientherapie/Rituximab)

Suche vom 03.11.2014; insgesamt 1406 Treffer in MEDLINE und 97 Treffer in CENTRAL). Zur Identifikation der Primärpublikationen wurden die Datenbanken MEDLINE (über OVID) und die Cochrane Library inklusive CENTRAL und die Referenzlisten von systematischen Übersichtsarbeiten durchsucht. Es konnten **53 RCTs** identifiziert werden.

MEDLINE/Ovid (January 1946 to November 2014)

#	Searches
1	exp LEUKEMIA, B-CELL/
2	exp LEUKEMIA, LYMPHOCYTIC, CHRONIC, B-CELL/
3	((leuk?em\$ or leu?em\$ or lymph\$) adj (lymphocyt\$ or lymphoblast\$ or linfoid\$ or b-cell\$)).tw,kf,ot.
4	(chronic\$ or cronic\$ or chroniq\$ or well-differential\$).tw,kf,ot.
5	3 and 4

#	Searches
6	(lymphom\$ and (small cell\$ or small-cell\$)).tw,kf,ot.
7	(lymphom\$ adj2 lymphocyt\$).tw,kf,ot.
8	lymphoplasma?ytoid.tw,kf,ot.
9	cll.tw.
10	sll.tw.
11	or/6-10
12	1 or 2 or 5 or 11
13	exp ANTIBODIES, MONOCLONAL/
14	(antibod\$ adj2 monoclonal\$).tw,kf,ot.
15	mabt\$.tw,kf,ot,nm.
16	ritux\$.tw,kf,ot,nm.
17	((CD20 or CD-20 or CD 20) adj3 antibod\$).tw,kf,ot,nm.
18	(ANTI-CD20 or ANTI CD20).tw,kf,ot,nm.
19	(ANTICD20 or ANTI-CD-20 or ANTICD-20).tw,kf,ot,nm.
20	(IDEC-c2b8 or IDECc2b8).tw,kf,ot,nm.
21	idec\$.tw,kf,ot,nm.
22	ofatumumab\$.tw,kf,ot,nm.
23	arzerr\$.tw,kf,ot.
24	13 or 14
25	12 and 24

#	Searches
26	or/15-23
27	12 and (24 or 26)
28	randomized controlled trial.pt.
29	controlled clinical trial.pt.
30	randomi?ed.ab.
31	placebo.ab.
32	drug therapy.fs.
33	randomly.ab.
34	trial.ab.
35	groups.ab.
36	or/28-35
37	humans.sh.
38	36 and 37
39	25 and 38
40	27 and 38

1406 Treffer in Medline

Cochrane Central Register of Controlled Trials 03.11.2014

#	Searches
1	MeSH descriptor: [Leukemia, B-Cell] explode all trees

#	Searches
2	MeSH descriptor: [Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell] explode all trees
3	(leu*em* NEAR/ lymphocyt*) or (leu*em* NEAR/ lymphoblast*) or (leu*em* NEAR/ linfoid*) or (leu*em* NEAR/ b-cell*)
4	(leuk*em* NEAR/ lymphocyt*) or (leuk*em* NEAR/ lymphoblast*) or (leuk*em* NEAR/ linfoid*) or (leuk*em* NEAR/ b-cell*)
5	((lymph* NEAR/ lymphocyt*) or (lymph* NEAR/ lymphoblast*) or (lymph* NEAR/ linfoid*) or (lymph* NEAR/ b-cell*))
6	((chronic*) or (cronic*) or (chroniq*) or (well-differential*))
7	#3 or #4 or #5
8	#6 and #7
9	(lymphom*) and (small cell* or small-cell*)
10	(lymphom* near/2 lymphocyt*)
11	(lymphoplasma*ytoid*)
12	(cli or sli)
13	#1 or #2 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12
14	MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal] explode all trees
15	(antibod* near/2 monoclonal*)
16	mabt*
17	ritux*
18	(CD20 near/3 antibod* OR CD-20 near/3 antibod* OR CD 20 near/3 antibod*)

#	Searches
19	ANTI-CD20 or ANTI CD20
20	ANTICD20 or ANTI-CD-20 or ANTICD-20
21	IDEC-c2b8 or IDECC2b8
22	idec*
23	ofatumumab*
24	arzerr*
25	#14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24
26	#13 and #25
27	#26
28	#26 in Trials
29	#26 Online Publication Date from Apr 2012 to May 2014, in Trials
30	#26 Publication Year from 2014 to 2014
31	#26 Online Publication Date from May 2014 to Nov 2014
32	#30 or #31 in Trials

97 Treffer in Central

Suche für alle Fragestellungen zum Rezidiv (Kapitel Rezidivtherapie)

Suche vom 05.02.2015; insgesamt 1375 Treffer in MEDLINE und 16 Treffer in CENTRAL. Zur Identifikation der Primärpublikationen wurden die Datenbanken MEDLINE (über OVID) und die Cochrane Library inklusive CENTRAL und die Referenzlisten von systematischen Übersichtsarbeiten durchsucht.

MEDLINE/Ovid (January 2005 to February 2015)

#	Searches
1	exp LEUKEMIA, B-CELL/
2	exp LEUKEMIA, LYMPHOCYTIC, CHRONIC, B-CELL/
3	((leuk?em\$ or leu?em\$ or lymph\$) adj (lymphocyt\$ or lymphoblast\$ or linfoid\$ or b-cell\$)).tw,kf,ot.
4	(chronic\$ or cronic\$ or chroniq\$ or well-differential\$).tw,kf,ot.
5	3 and 4
6	(lymphom\$ and (small cell\$ or small-cell\$)).tw,kf,ot.
7	(lymphom\$ adj2 lymphocyt\$).tw,kf,ot.
8	lymphoplasma?ytoid.tw,kf,ot.
9	cll.tw.
10	sll.tw.
11	or/6-10
12	1 or 2 or 5 or 11
13	((richter\$ or paraimmunoblasti\$) adj3 (syndrom\$ or transformation\$)).tw,kf,ot.
14	large cell transformation.tw,kf,ot.
15	((large-cell\$ or largecell\$) adj2 transformation\$).tw,kf,ot.
16	LYMPHOMA, LARGE B-CELL, DIFFUSE/
17	BLBCL\$.tw,kf,ot.
18	((large-cell\$ or largecell\$) adj3 lymphom\$).tw,kf,ot.
19	(larg\$ adj2 (bcell\$ or b-cell\$) adj2 lymphom\$).tw,kf,ot.

#	Searches
20	(larg\$ adj2 lymphoid\$.tw,kf,ot.
21	(larg\$ adj2 lymphoid\$ adj2 lymphom\$.tw,kf,ot.
22	or/18-21
23	12 or 22
24	rezidiv\$.tw,kf,ot.
25	relap\$.tw,kf,ot.
26	refractor\$.tw,kf,ot.
27	pregredient\$.tw,kf,ot.
28	progredient\$.tw,kf,ot.
29	progressiv\$.tw,kf,ot.
30	or/24-29
31	23 and 30
32	randomized controlled trial.pt.
33	controlled clinical trial.pt.
34	randomi?ed.ab.
35	placebo.ab.
36	drug therapy.fs.
37	randomly.ab.
38	trial.ab.
39	groups.ab.

#	Searches
40	or/32-39
41	humans.sh.
42	40 and 41
43	23 and 30 and 42
44	limit 43 to ed=20050101-20150202

1375 Treffer in Medline

Cochrane Central Register of Controlled Trials 05.02.2015

#	Searches
1	MeSH descriptor: [Leukemia, B-Cell] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell] explode all trees
3	((leukem* or leucem* or lymph* or leukaem*) near (lymphocyt* or lymphoblast* or linfoid* or b-cell*))
4	(chronic* or cronic* or chroniq* or well-differential*)
5	#3 and #4
6	(lymphom* and (small cell* or small-cell*))
7	(lymphom* near/2 lymphocyt*)
8	lymphoplasma*ytoid
9	cll
10	sll
11	#1 or #2 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10

#	Searches
12	((richter* or paraimmunoblasti*) near/3 (syndrom* or transformation*))
13	large cell transformation*
14	((large-cell* or largecell*) near/2 transformation*)
15	MeSH descriptor: [Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse] explode all trees
16	BLBCL*
17	((large-cell* or largecell*) near/3 lymphom*)
18	(larg* near/2 (bcell* or b-cell*) near/2 lymphom*)
19	(larg* near/2 lymphoid*)
20	(larg* near/2 lymphoid* near/2 lymphom*)
21	#12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20
22	#11 and #21 in Trials
23	rezidiv*
24	relap*
25	refractor*
26	pregredient*
27	progredient*
28	progressiv*
29	#23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28
30	#22 and #29 in Trials

16 Treffer in Central

Suche für alle Fragestellungen zu Rezidivtherapien (Kapitel Rezidivtherapie)

Suche vom 01.03.2015; insgesamt 772 Treffer in MEDLINE und 427 Treffer in CENTRAL. Zur Identifikation der Primärpublikationen wurden die Datenbanken MEDLINE (über OVID) und die Cochrane Library inklusive CENTRAL und die Referenzlisten von systematischen Übersichtsarbeiten durchsucht.

MEDLINE/Ovid (January 2005 to February 2015)

#	Searches
1	exp Leukemia, B-Cell/
2	exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/
3	((leuk?em\$ or leu?em\$ or lymph\$) adj (lymphocyt\$ or lymphoblast\$ or linfoid\$ or b-cell\$)).tw,kf,ot.
4	(chronic\$ or cronic\$ or chroniq\$ or well-differential\$).tw,kf,ot.
5	3 and 4
6	(lymphom\$ and (small cell\$ or small-cell\$)).tw,kf,ot.
7	(lymphom\$ adj2 lymphocyt\$).tw,kf,ot.
8	lymphoplasma?ytoid.tw,kf,ot.
9	cll.tw.
10	sll.tw.
11	or/6-10
12	1 or 2 or 5 or 11
13	rezidiv\$.tw,kf,ot.
14	relap\$.tw,kf,ot.
15	refractor\$.tw,kf,ot.
16	pregredient\$.tw,kf,ot.

#	Searches
17	progre\$ient\$.tw,kf,ot.
18	progressiv\$.tw,kf,ot.
19	or/13-18
20	randomized controlled trial.pt.
21	controlled clinical trial.pt.
22	randomi?ed.ab.
23	placebo.ab.
24	drug therapy.fs.
25	randomly.ab.
26	trial.ab.
27	groups.ab.
28	or/20-27
29	humans.sh.
30	28 and 29
31	12 and 19
32	randomized controlled trial.pt.
33	controlled clinical trial.pt.
34	randomized controlled trial/
35	random allocation/
36	double blind method/
37	single blind method/

#	Searches
38	or/32-37
39	(ANIMALS not HUMANS).sh.
40	38 not 39
41	clinical trial.pt.
42	exp clinical trial/
43	(clin\$ adj25 trial\$).ti,ab.
44	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj25 (blind\$ or mask\$)).ti,ab.
45	placebos/
46	placebo\$.ti,ab.
47	random\$.ti,ab.
48	research design/
49	or/41-48
50	49 not 39
51	50 not 40
52	40 or 51
53	19 and 30
54	19 and 52
55	"clinical trial".pt.
56	"clinical trial, phase i".pt.
57	"clinical trial, phase ii".pt.
58	clinical trial, phase iii.pt.

#	Searches
59	controlled clinical trial.pt.
60	"multicenter study".pt.
61	double-blind method/
62	clinical trials as topic/
63	clinical trials, phase i as topic/
64	clinical trials, phase ii as topic/
65	clinical trials, phase iii as topic/
66	controlled clinical trials as topic/
67	multicenter studies as topic/
68	(controlled adj3 trial*).kf,tw,ot.
69	(clinical adj2 trial*).tw,kf,ot.
70	((single or doubl* or tripl* or treb*) and (blind* or mask*)).ti,ab.
71	or/55-70
72	31 and (30 or 51 or 71)
73	limit 72 to ed=20050101-20150210

772 Treffer in Medline

Cochrane Central Register of Controlled Trials 17.02.2015

#	Searches
1	MeSH descriptor: [Leukemia, B-Cell] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell] explode all trees
3	((leukem* or leucem* or lymph* or leukaem*) near (lymphocyt* or lymphoblast* or linfoid* or b-cell*))

#	Searches
4	(chronic* or cronic* or chroniq* or well-differential*)
5	#3 and #4
6	(lymphom* and (small cell* or small-cell*))
7	(lymphom* near/2 lymphocyt*)
8	lymphoplasma*ytoid
9	cll
10	sll
11	#1 or #2 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10
12	rezidiv*
13	relap*
14	refractor*
15	pregredient*
16	progredient*
17	progressiv*
18	#12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17
19	#11 and #18 in Trials

427 Treffer in Central

Suche für alle Fragestellungen zu neuen Substanzen (Kapitel neue Substanzen)

Suche vom 02.02.2016 in CENTRAL und MEDLINE; insgesamt 237 Treffer in MEDLINE und 20 in CENTRAL. Zur Identifikation der Primärpublikationen wurden die Datenbanken MEDLINE (über OVID) und die Cochrane Library inklusive CENTRAL und die Referenzlisten von systematischen Übersichtsarbeiten durchsucht. Es konnten 20 Studien identifiziert werden.

MEDLINE/Ovid (01.01.1946 to 02.02.2016)

#	Searches
1	exp LEUKEMIA, B-CELL/
2	exp LEUKEMIA, LYMPHOCYTIC, CHRONIC, B-CELL/
3	((leuk?em\$ or leu?em\$ or lymph\$) adj (lymphocyt\$ or lymphoblast\$ or linfoid\$ or b-cell\$)).tw,kf,ot.
4	(chronic\$ or cronic\$ or chroniq\$ or well-differential\$).tw,kf,ot.
5	3 and 4
6	(lymphom\$ and (small cell\$ or small-cell\$)).tw,kf,ot.
7	(lymphom\$ adj2 lymphocyt\$).tw,kf,ot.
8	lymphoplasma?ytoid.tw,kf,ot.
9	cll.tw.
10	sll.tw.
11	or/6-10
12	1 or 2 or 5 or 11
13	((richter\$ or paraimmunoblasti\$) adj3 (syndrom\$ or transformation\$)).tw,kf,ot.
14	large cell transformation.tw,kf,ot.
15	((large-cell\$ or largecell\$) adj2 transformation\$).tw,kf,ot.
16	LYMPHOMA, LARGE B-CELL, DIFFUSE/
17	BLBCL\$.tw,kf,ot.
18	((large-cell\$ or largecell\$) adj3 lymphom\$).tw,kf,ot.
19	(larg\$ adj2 (bcell\$ or b-cell\$) adj2 lymphom\$).tw,kf,ot.
20	(larg\$ adj2 lymphoid\$).tw,kf,ot.

#	Searches
21	(larg\$ adj2 lymphoid\$ adj2 lymphom\$).tw,kf,ot.
22	or/13-21
23	12 or 22
24	lbrutinib\$.tw,kf,ot,nm.
25	(PCI-32765 or PCI32765).tw,kf,ot,nm.
26	Imbruvica\$.tw,kf,ot.
27	or/24-26
28	Idelalisib\$.tw,kf,ot,nm.
29	(GS-1101 or GS1101).tw,kf,ot,nm.
30	(CAL-101 or CAL-101).tw,kf,ot,nm.
31	Zydelig\$.tw,kf,ot.
32	or/28-31
33	Lenalidomid\$.tw,kf,ot,nm.
34	(CC-5013 or CC5013).tw,kf,ot,nm.
35	(CDC-501 or CDC501).tw,kf,ot,nm.
36	(IMid-1 or IMid1).tw,kf,ot,nm.
37	(IMiD3 or IMiD3).tw,kf,ot,nm.
38	(Revlimid\$ or Ladevina\$ or Ledamin\$).tw,kf,ot,nm.
39	or/33-38
40	Venetoclax\$.tw,kf,ot,nm.
41	(ABT-199 or ABT199).tw,kf,ot,nm.

#	Searches
42	(GDC-0199 or GDC0199).tw,kf,ot,nm.
43	(RG-7601 or RG7601).tw,kf,ot,nm.
44	or/40-43
45	ofatumumab\$.tw,kf,ot,nm.
46	arzerr\$.tw,kf,ot.
47	(HuMax-CD20 or HuMaxCD20).tw,kf,ot,nm.
48	or/45-47
49	Obinutuzumab\$.tw,kf,ot,nm.
50	Afutuzumab\$.tw,kf,ot,nm.
51	Gazyvaro\$.tw,kf,ot,nm.
52	Gazyva\$.tw,kf,ot,nm.
53	or/49-52
54	Acalabrutinib\$.tw,kf,ot,nm.
55	(ACP-196 or ACP196).tw,kf,ot,nm.
56	or/54-55
57	27 or 32 or 39 or 44 or 48 or 53 or 56
58	23 and 57

Cochrane Central Register of Controlled Trials 02.02.2016

#	Searches
1	MeSH descriptor: [Leukemia, B-Cell] explode all trees

#	Searches
2	MeSH descriptor: [Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell] explode all trees
3	leu*em* NEAR/ lymphocyt* OR leu*em* NEAR/ lymphoblast* OR leu*em* NEAR/ linfoid* OR leu*em* NEAR/ b-cell*
4	leu*em* NEAR/ lymphocyt* OR leu*em* NEAR/ lymphoblast* OR leu*em* NEAR/ linfoid* OR leu*em* NEAR/ b-cell*
5	lymph* NEAR/ lymphocyt* OR lymph* NEAR/ lymphoblast* OR lymph* NEAR/ linfoid* OR lymph* NEAR/ b-cell*
6	chronic* OR cronic* OR chroniq* OR well-differential*
7	#6 and (#3 or #4 or #5)
8	lymphom* AND (small cell* or small-cell*)
9	lymphom* near/2 lymphocyt*
10	lymphoplasma*ytoid*
11	cII or sII
12	#1 or #2 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11
13	((richter* or paraimmunoblasti*) near/3 (syndrom* or transformation*))
14	large cell transformation
15	((large-cell* or largecell*) near/2 transformation*)
16	MeSH descriptor: [Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse] explode all trees
17	LBCL*
18	((large-cell* or largecell*) near/3 lymphom*)
19	(larg* near/2 (bcell* or b-cell*) near/2 lymphom*)

#	Searches
20	larg* near/2 lymphoid*
21	(larg* near/2 lymphoid* near/2 lymphom*)
22	#13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21
23	#12 or #22
24	Ibrutinib*
25	(PCI-32765 or PCI32765)
26	Imbruvica*
27	#24 or #25 or #26
28	Idelalisib*
29	GS-1101 or GS1101
30	CAL-101 or CAL-101
31	Zydelig*
32	#28 or #29 or #30 or #31
33	Lenalidomid*
34	(CC-5013 or CC5013)
35	(CDC-501 or CDC501)
36	(IMid-1 or IMid1)
37	(IMiD3 or IMiD3)
38	(Revlimid* or Ladevina* or Ledamin*)
39	#33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38
40	Venetoclax*

#	Searches
41	(ABT-199 or ABT199)
42	(GDC-0199 or GDC0199)
43	(RG-7601 or RG7601)
44	#40 or #41 or #42 or #43
45	ofatumumab*
46	arzerr*
47	(HuMax-CD20 or HuMaxCD20)
48	#45 or #46 or #47
49	Obinutuzumab*
50	Afutuzumab*
51	Gazyvaro*
52	Gazyva*
53	#49 or #50 or #51 or #52
54	Acalabrutinib*
55	(ACP-196 or ACP196)
56	#54 or #55
57	#27 or #32 or #39 or #44 or #48 or #53 or #56
58	#23 and #57 in Trials

Suche für alle Fragestellungen zur Richter Transformation (Kapitel Richter-Transformation)

Suche vom 14.01.2015 in CENTRAL und 26.01.2015 in MEDLINE; insgesamt 608 Treffer in MEDLINE und 37 Treffer in CENTRAL. Zur Identifikation der Primärpublikationen wurden die Datenbanken MEDLINE (über OVID) und die Cochrane

Library inklusive CENTRAL und die Referenzlisten von systematischen Übersichtsarbeiten durchsucht. Es konnten 16 Studien identifiziert werden.

MEDLINE/Ovid (01.01.1946 to 26.01.2015)

#	Searches
1	exp Leukemia, B-Cell/
2	exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/
3	((leuk?em\$ or leu?em\$ or lymph\$) adj (lymphocyt\$ or lymphoblast\$ or linfoid\$ or b-cell\$)).tw,kf,ot.
4	(chronic\$ or cronic\$ or chroniq\$ or well-differential\$).tw,kf,ot.
5	3 and 4
6	(lymphom\$ and (small cell\$ or small-cell\$)).tw,kf,ot.
7	(lymphom\$ adj2 lymphocyt\$).tw,kf,ot.
8	lymphoplasma?ytoid.tw,kf,ot.
9	cll.tw.
10	sll.tw.
11	or/6-10
12	1 or 2 or 5 or 11
13	((richter\$ or paraimmunoblasti\$) adj3 (syndrom\$ or transformation\$)).tw,kf,ot.
14	large cell transformation.tw,kf,ot.
15	((large-cell\$ or largecell\$) adj2 transformation\$).tw,kf,ot.
16	Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse/
17	BLBCL\$.tw,kf,ot.

#	Searches
18	((large-cell\$ or largecell\$) adj3 lymphom\$).tw,kf,ot.
19	(larg\$ adj2 (bcell\$ or b-cell\$) adj2 lymphom\$).tw,kf,ot.
20	(larg\$ adj2 lymphoid\$).tw,kf,ot.
21	(larg\$ adj2 lymphoid\$ adj2 lymphom\$).tw,kf,ot.
22	or/13-21
23	randomized controlled trial.pt.
24	controlled clinical trial.pt.
25	randomi?ed.ab.
26	placebo.ab.
27	drug therapy.fs.
28	randomly.ab.
29	trial.ab.
30	groups.ab.
31	or/23-30
32	humans.sh.
33	31 and 32
34	exp cohort studies/
35	cohort\$.tw.
36	controlled clinical trial.pt.
37	epidemiologic methods/

#	Searches
38	limit 36 to yr=1966-1989
39	exp case-control studies/
40	(case\$ and control\$).tw.
41	34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40
42	Epidemiologic studies/
43	exp case control studies/
44	exp cohort studies/
45	Case control.tw.
46	(cohort adj (study or studies)).tw.
47	Cohort analy\$.tw.
48	(Follow up adj (study or studies)).tw.
49	(observational adj (study or studies)).tw.
50	Longitudinal.tw.
51	Retrospective.tw.
52	Cross sectional.tw.
53	Cross-sectional studies/
54	or/42-53
55	41 or 54
56	Case-Control Studies/
57	Control Groups/

#	Searches
58	Matched-Pair Analysis/
59	((case* adj5 control*) or (case adj3 comparison*) or control group*).ti,ab.
60	retrospective studies/
61	or/56-60
62	cohort studies/
63	longitudinal studies/
64	follow-up studies/
65	prospective studies/
66	retrospective studies/
67	cohort.ti,ab.
68	longitudinal.ti,ab.
69	prospective.ti,ab.
70	retrospective.ti,ab.
71	or/62-70
72	Cross-Sectional Studies/
73	cross-sectional.ti,ab.
74	("prevalence study" or "incidence study" or "prevalence studies" or "incidence studies" or "transversal studies" or "transversal study").ti,ab.
75	or/72-74

#	Searches
76	("clinical trial" or "clinical trial, phase i" or "clinical trial, phase ii" or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or "multicenter study" or "randomized controlled trial").pt.
77	double-blind method/
78	clinical trials as topic/
79	clinical trials, phase i as topic/
80	clinical trials, phase ii as topic/
81	clinical trials, phase iii as topic/
82	clinical trials, phase iv as topic/
83	controlled clinical trials as topic/
84	randomized controlled trials as topic/
85	early termination of clinical trials as topic/
86	multicenter studies as topic/
87	((randomi?ed adj7 trial*) or (controlled adj3 trial*) or (clinical adj2 trial*) or ((single or doubl* or tripl* or treb*) and (blind* or mask*))).ti,ab.
88	or/76-87
89	Epidemiologic Studies/
90	((("semi-structured" or semistructured or unstructured or informal or "in-depth" or indepth or "face-to-face" or structured or guide) adj3 (interview* or discussion* or questionnaire*))).ti,ab.
91	(focus group* or qualitative or ethnograph* or fieldwork or "field work" or "key informant").ti,ab.

#	Searches
92	interviews as topic/
93	focus groups/
94	narration/
95	qualitative research/
96	or/89-95
97	61 or 71 or 75 or 88 or 96
98	study.tw,kf,ot.
99	12 and 22 and (55 or 97 or 33 or 98)

608 Treffer in Medline

Cochrane Central Register of Controlled Trials 14.01.2015

#	Searches
1	MeSH descriptor: [Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Leukemia, B-Cell] explode all trees
3	((leukem* or leucem* or lymph* or leukaem*) near (lymphocyt* or lymphoblast* or linfoid* or b-cell*))
4	(chronic* or cronic* or chroniq* or well-differential*)
5	#3 and #4
6	(lymphom* and (small cell* or small-cell*))
7	(lymphom* near/2 lymphocyt*)
8	lymphoplasma*ytoid

#	Searches
9	cll
10	sll
11	#1 or #2 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10
12	((richter* or paraimmunoblasti*) near/3 (syndrom* or transformation*))
13	large cell transformation*
14	((large-cell* or largecell*) near/2 transformation*)
15	MeSH descriptor: [Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse] explode all trees
16	BLBCL*
17	((large-cell* or largecell*) near/3 lymphom*)
18	(larg* near/2 (bcell* or b-cell*) near/2 lymphom*)
19	(larg* near/2 lymphoid*)
20	(larg* near/2 lymphoid* near/2 lymphom*)
21	#12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20
22	#11 and #21 in Trials

37 Treffer in Central

Auswahl der Evidenz

Einschlusskriterien:

- Klinische Studien, retrospektiv und prospektiv
- Studien mit Patientenkollektiv >10
- Richter Transformation
- Erkrankung: chronische lymphatische Leukämie

Suche für alle Fragestellungen zur Autoimmunzytopenie (Kapitel Autoimmunzytopenie)

Suche vom 02.05.2016 in MEDLINE und CENTRAL, insgesamt 34 Treffer. Zur Identifikation der Primärpublikationen wurden die Datenbanken MEDLINE (über OVID) und die Cochrane Library inklusive CENTRAL und die Referenzlisten von systematischen Übersichtsarbeiten durchsucht.

MEDLINE/Ovid (January 1946 to May 2016)

#	Searches
1	(autoimmun* adj2 (cytopeni* or cytopaeni*)).tw,kf,ot.
2	(autoimmun* adj2 (thrombocytopaeni* or thrombocytopeni*)).tw,kf,ot.
3	(autoimmun* adj2 (thrombopeni* or thrombopaeni*)).tw,kf,ot.
4	(autoimmun* adj2 cytopenia*).tw,kf,ot.
5	or/1-4
6	ANEMIA, HEMOLYTIC, AUTOIMMUNE/
7	((anemi* or anaemi*) adj2 autoimmun* adj2 (haemolytic* or hemolytic*)).tw,kf,ot.
8	((agglutinin* or antibod*) adj2 cold adj2 diseases*).tw,kf,ot.
9	(haemolyt* or hemolyt*).tw,kf,ot.
10	AIHA.tw,kf,ot.
11	evans.tw,kf,ot.
12	or/6-11
13	exp RED-CELL APLASIA, PURE/
14	(aplasia adj2 (erythrocyt* or pure red-cell* or pure redcell*)).tw,kf,ot.
15	or/13-14
16	5 or 12 or 15

#	Searches
17	exp NEOPLASMS BY HISTOLOGIC TYPE/
18	exp NEOPLASMS BY SITE/
19	neoplas*.tw,kf,ot.
20	tumo?r*.tw,kf,ot.
21	(Krebs* or cancer*).tw,kf,ot.
22	malignan*.tw,kf,ot.
23	(carcino* or karzino*).tw,kf,ot.
24	karzinom*.tw,kf,ot.
25	sarcom*.tw,kf,ot.
26	leuk#?m*.tw,kf,ot.
27	lymphom*.tw,kf,ot.
28	melano*.tw,kf,ot.
29	metastas*.tw,kf,ot.
30	(mesothelio* or mesotelio*).tw,kf,ot.
31	carcinomatos*.tw,kf,ot.
32	(gliom* or glioblastom*).tw,kf,ot.
33	osteo?sarcom*.tw,kf,ot.
34	(blastom* or neuroblastom*).tw,kf,ot.
35	or/17-34
36	randomized controlled trial.pt.

#	Searches
38	controlled clinical trial.pt.
39	randomized controlled trials as topic/
40	RANDOM ALLOCATION/
41	SINGLE BLIND METHOD/
42	or/36-41
43	(ANIMALS not HUMANS).sh.
44	42 not 43
45	clinical trial.pt.
46	exp clinical trial as topic/
47	(clin* adj25 trial*).ti,ab.
48	((singl* or doubl* or trebl* or tripl*) adj25 (blind* or mask*)).ti,ab.
49	placebos/
50	placebo*.ti,ab.
51	random*.ti,ab.
52	research design/
53	or/45-52
54	53 not 43
55	54 not 44
56	comparative study/

#	Searches
57	exp evaluation studies/
58	follow up studies/
59	prospective studies/
60	(control* or prospectiv* or volunteer*).ti,ab.
61	or/56-60
62	61 not 43
63	62 not (44 or 55)
64	44 or 55 or 63
65	16 and 35
66	16 and 35 and 64

Cochrane Central Register of Controlled Trials 02.05.2016

#	Searches
1	(autoimmun* near/2 (cytopeni* or cytopaeni*))
2	(autoimmun* near/2 (thrombocytopaeni* or thrombocytopeni*))
3	(autoimmun* near/2 (thrombopeni* or thrombopaeni*))
4	(autoimmun* near/2 cytopenia*)
5	#1 or #2 or #3 or #4
6	MeSH descriptor: [Anemia, Hemolytic, Autoimmune] explode all trees

#	Searches
7	((anemi* or anaemi*) near/2 autoimmun* near/2 (haemolytic* or hemolytic*))
8	((agglutinin* or antibod*) near/2 cold near/2 diseases*)
9	(haemolyt* or hemolyt*)
10	AIHA
11	evans
12	#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11
13	MeSH descriptor: [Red-Cell Aplasia, Pure] explode all trees
14	(aplasia near/2 (erythrocyt* or pure red-cell* or pure redcell*))
15	#13 or #14
16	#5 or #12 or #15
17	MeSH descriptor: [Neoplasms by Histologic Type] explode all trees
18	MeSH descriptor: [Neoplasms by Site] explode all trees
19	neoplas*
20	tumor* or tumour*
21	(Krebs* or cancer*)
22	malignan*
23	(carcino* or karzino*)
24	karzinom*
25	sarcom*

#	Searches
26	leukaem* or leukem* or leucem*
27	lymphom*
28	melano*
29	metastas*
30	(mesothelio* or mesotelio*)
31	carcinomatos*
32	(gliom* or glioblastom*)
33	osteo*sarcom*
34	(blastom* or neuroblastom*)
35	#17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34
36	#16 and #35 in Trials

Suche für alle Fragestellungen zu Sekundärneoplasien (Kapitel Nachsorge)

Suche vom 01.03.2015; insgesamt 405 Treffer in MEDLINE und 40 Treffer in CENTRAL. Zur Identifikation der Primärpublikationen wurden die Datenbanken MEDLINE (über OVID) und die Cochrane Library inklusive CENTRAL und die Referenzlisten von systematischen Übersichtsarbeiten durchsucht.

MEDLINE/Ovid (January 1946 to March 2015)

#	Searches
1	exp LEUKEMIA, B-CELL/
2	exp LEUKEMIA, LYMPHOCYTIC, CHRONIC, B-CELL/
3	((leuk?em\$ or leu?em\$ or lymph\$) adj (lymphocyt\$ or lymphoblast\$ or linfoid\$ or b-cell\$)).tw,kf,ot.

#	Searches
4	(chronic\$ or cronic\$ or chroniq\$ or well-differential\$).tw,kf,ot.
5	3 and 4
6	(lymphom\$ and (small cell\$ or small-cell\$)).tw,kf,ot.
7	(lymphom\$ adj2 lymphocyt\$).tw,kf,ot.
8	lymphoplasma?ytoid.tw,kf,ot.
9	cll.tw.
10	sll.tw.
11	or/6-10
12	1 or 2 or 5 or 11
13	randomized controlled trial.pt.
14	controlled clinical trial.pt.
15	randomized.ab.
16	placebo.ab.
17	clinical trials as topic.sh.
18	randomly.ab.
19	trial.ti.
20	or/13-19
21	humans.sh.
22	20 and 21
23	exp COHORT STUDIES/
24	cohort\$.tw.

#	Searches
25	controlled clinical trial.pt.
26	EPIDEMIOLOGIC METHODS/
27	limit 26 to yr=1966-1989
28	exp CASE-CONTROL STUDIES/
29	(case\$ and control\$).tw.
30	23 or 24 or 25 or 27 or 28 or 29
31	EPIDEMIOLOGIC STUDIES/
32	exp CASE CONTROL STUDIES/
33	exp COHORT STUDIES/
34	Case control.tw.
35	(cohort adj (study or studies)).tw.
36	Cohort analy\$.tw.
37	(Follow up adj (study or studies)).tw.
38	(observational adj (study or studies)).tw.
39	Longitudinal.tw.
40	Retrospective.tw.
41	Cross sectional.tw.
42	Cross-sectional studies/
43	or/31-42
44	30 or 43
45	(therapy-induced\$ or therapyinduced\$).tw,kf,ot.

#	Searches
46	(therapy-related\$ or therapyrelated\$).tw,kf,ot.
47	((long-term or late) adj1 toxicit\$).tw,kf,ot.
48	second\$.tw,kf,ot.
49	or/45-48
50	12 and 49
51	12 and 49 and (22 or 44)

405 Treffer in Medline

Cochrane Central Register of Controlled Trials 01.03.2015

#	Searches
1	MeSH descriptor: [Leukemia, B-Cell] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell] explode all trees
3	((leukem* or leucem* or lymph* or leukaem*) near (lymphocyt* or lymphoblast* or linfoid* or b-cell*))
4	(chronic* or cronic* or chroniq* or well-differential*)
5	#3 and #4
6	(lymphom* and (small cell* or small-cell*))
7	(lymphom* near/2 lymphocyt*)
8	lymphoplasma*ytoid
9	cll
10	sll
11	#1 or #2 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10
12	therapy-induced* or therapyinduced*

#	Searches
13	therapy-related* or therapyrelated*
14	((long-term or late) near/2 toxicit*)
15	(second* near/1 malignanc*)
16	(second* near/1 cancer*)
17	(second* near/2 neoplas*)
18	(second* near/2 (tumor* or tumour*))
19	(second* near/2 carcino*)
20	(second* near/2 (sarcom* or leukem* or leukaem* or leucem* or lymphom* or melano*))
21	#12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20
22	#11 and #21 in Trials

40 Treffer in Central

12.3. GRADE- und Evidenztabellen

Kapitel Diagnostik:

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Verblindung	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis
Pflug 2014 [14]	Review of 3 prospective randomized phase 3 trials 1b	N=1948	<p><u>Trial 1.:</u> Watch-and- wait strategy vs. Fludarabine (n=876)</p> <p><u>Trial 2.:</u> Fludarabine vs. Fludarabine and cyclophosph amide (n=375)</p> <p><u>Trial 3.:</u> Fludarabine and cyclophosph amide vs. Fludarabine, cyclophosph amide and</p>	<p>Untreated pts. with CLL diagnosis</p> <p>–Median age: 60 years (30– 81)</p> <p>–Female gender: 615 pts. (31.5%)</p> <p><u>Trial 1:</u> Binet stage A pts. and high risk of progression</p> <p><u>Trial 2:</u> Pts. younger than 65, requiring therapy</p> <p><u>Trial 3:</u> Pts. in the need of treatment</p>	Yes	Not reported	Not reported	Median observation time: 63.4 months	OS Treatment-free survival PFS	<p>485 deaths from all causes were reported</p> <p>8 independent predictors of OS: Sex, age, ECOG status, del(17p), del(11q), IGHV mutation status, serum β2- microglobulin, serum thymidine kinase</p> <p>4 risk categories with 5-year OS ranging from 18.7% to 95.2% (C-statistic: 0,75)</p>

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Verblindung	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Hauptergebnis
			rituximab (n=817)							

Kapitel Erstlinientherapie:

GRADE:

Systematic Review Skoetz et al. [15]: Patientenrelevante, bedeutsame Endpunkte: PFS, TTNT, TRM, Nebenwirkungen

Vergleich: Alemtuzumab zusätzlich zur Chemotherapie versus gleiche Chemotherapie nach Ansprechen auf Primärtherapie als Erhaltung

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
4.1.4	RCT, Meta-analysis	Gesamtüberleben						Nicht berichtet
		PFS	-	-	-	++	-	⊕⊕⊕⊕ low
		TRM	-	-	-	++	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Nebenwirkungen	-	-	-	++	-	⊕⊕⊕⊕ low

Systematic Review Skoetz et al. Bzw. Lepretre 2012 [15] (für den Vergleich für first line wurde nur diese Studie im Systematic Review eingeschlossen): Patientenrelevante, bedeutsame Endpunkte: Gesamtüberleben, PFS, TTNT, TRM, Nebenwirkungen; Vergleich: Rituximab versus Alemtuzumab (FCR versus FCCam)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
4.1.4	RCT, Meta-analysis	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	nicht berichtet
		PFS	-	-	-	-	-	nicht berichtet
		TRM	-	-	-	++	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Nebenwirkungen	-	-	-	++	-	⊕⊕⊕⊕ low

RCT CLL1: Bergmann 2013 [16] Patientenrelevante, bedeutsame Endpunkte: Gesamtüberleben, PFS, Nebenwirkungen (Abstract only!) Vergleich: Rituximab + Chlorambucil versus Rituximab + Bendamustine

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
4.4.1	RCT	Gesamtüberleben	-	-	-	+	Abstract only	⊕⊕⊕⊖ moderate
		PFS	-	-	-	-	Abstract only	⊕⊕⊕⊕ high
		Nebenwirkungen	-	-	-	+	Abstract only	⊕⊕⊕⊖ moderate

RCT RESONATE 2: Burger 2015 [17] Patientenrelevante, bedeutsame Endpunkte: Gesamtüberleben, PFS, Nebenwirkungen
 Vergleich: Ibrutinib versus Chlorambucil

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
4.2.b	RCT	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		PFS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		Nebenwirkungen	-	-	-	+	-	⊕⊕⊕⊖ moderate

RCT Geisler 2014: Patientenrelevante, bedeutsame Endpunkte: Gesamtüberleben, PFS, TRM, Nebenwirkungen
 Vergleich: FC versus FCCam

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
4.1.4	RCT	Gesamtüberleben	-	-	-	+	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
		PFS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		TRM	-	-	-	++	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Nebenwirkungen	-	-	-	+	-	⊕⊕⊕⊖ moderate

RCT CLL 11: Goede 2014 und Goede 2015 [18]: Patientenrelevante, bedeutsame Endpunkte: Gesamtüberleben, PFS, Nebenwirkungen
 Vergleich: Chlorambucil, Obinutuzumab + Chlorambucil, Rituximab + Chlorambucil

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
4.1.3	RCT	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
4.3.1.b		PFS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		Nebenwirkungen	-	-	-	+	-	⊕⊕⊕⊖ moderate

RCT CLL 8; Hallek 2010 und Fischer 2016 [19]: Patientenrelevante, bedeutsame Endpunkte: Gesamtüberleben, PFS, TRM, Nebenwirkungen
 Vergleich: Rituximab + Chemotherapie (FC) versus Chemotherapie (FC)

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
4.1.3	RCT	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
4.3.1.a		PFS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		TRM	-	-	-	++	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Nebenwirkungen	-	-	-	+	-	⊕⊕⊕⊖ moderate

RCT CLL 10; Eichhorst 2016 [20]: Patientenrelevante, bedeutsame Endpunkte: Gesamtüberleben, PFS, TRM, Nebenwirkungen
 Vergleich: Bendamustine + Rituximab versus FCR

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
4.3.1.a	RCT	Gesamtüberleben	-	-	-	+	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
		PFS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ moderate

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
		TRM	-	-	-	++	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Nebenwirkungen	-	-	-	+	-	⊕⊕⊕⊖ moderate

RCT COMPLEMENT 1: Hillmen 2015 [21]: Patientenrelevante, bedeutsame Endpunkte: Gesamtüberleben, PFS, TRM, Nebenwirkungen
 Vergleich: Chlorambucil, Ofatumuab + Chlorambucil

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
4.1.3	RCT	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
4.3.1.b		PFS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		TRM	-	-	-	++	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Nebenwirkungen	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ moderate

RCT MABLE: Michallet 2015 [22]: Patientenrelevante, bedeutsame Endpunkte: Gesamtüberleben, PFS, Nebenwirkungen (Abstract only!)
 Vergleich: Rituximab + Chlorambucil versus Rituximab + Bendamustine

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
4.3.1.b	RCT	Gesamtüberleben	-	-	-	+	Abstract only	⊕⊕⊕⊖ moderate
		PFS	-	-	-	-	Abstract only	⊕⊕⊕⊕ high
		Nebenwirkungen	-	-	-	+	Abstract only	⊕⊕⊕⊖ moderate

RCT CLL 7: Schweighofer 2013 [23]: Patientenrelevante, bedeutsame Endpunkte: Gesamtüberleben, PFS, Nebenwirkungen (Abstract only!)
 Vergleich: frühes versus spätes FCR

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
4.4.1	RCT	Gesamtüberleben	-	-	-	+	Abstract only	⊕⊕⊕⊖ moderate
		PFS	-	-	-	-	Abstract only	⊕⊕⊕⊕ high
		Nebenwirkungen	-	-	-	+	Abstract only	⊕⊕⊕⊖ moderate

Non-RCT Burger 2014 [24]: Patientenrelevante, bedeutsame Endpunkte: Gesamtüberleben, PFS, Nebenwirkungen
 Substanz: Ibrutinib + Rituximab

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
4.2.b	Non-RCT	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
		PFS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Nebenwirkungen	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low

Non-RCT Byrd 2015 [25]: Patientenrelevante, bedeutsame Endpunkte: Gesamtüberleben, PFS, TRM, Nebenwirkungen
 Substanz: Ibrutinib

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
4.2.b	Non-RCT	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
		PFS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
		TRM	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Nebenwirkungen	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low

Non-RCT O'Brien [26]: Patientenrelevante, bedeutsame Endpunkte: Gesamtüberleben, PFS, TRM, Nebenwirkungen
 Substanz: Ibrutinib

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs-risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
4.2.b	Non-RCT	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
		PFS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
		TRM	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Nebenwirkungen	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low

Evidenztabelle:

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Verblindung	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
Bergmann 2013 [16]	Follow-up data of a prospective randomized trial (Abstract)	N=710	Risk group 1: „Low risk“ (LR) (n=521 pts. (73%)) Risk group 2: „High risk“ (HR) (n=189 pts. (27%)) HR-arm A: Fludarabine (n=93) HR-arm B: Watch & Wait (n=96 pts.)	Pts. with Binte A stage CLL –Median age: 60 years (32– 75) –Male gender: 61%	Yes „HR pts. were randomized in a 1:1 ratio to early F (HR-F), or to W&W until classical treatment indication“	Not reported	No „Per protocol“	Median follow- up: 8.5 years (0–13.9 years)	OS	A significantly prolonged PFS (30 vs. 13 months; p<0.001) and TFS (74 vs. 41 months; p=0.036) but did not significantly impact OS (127 months vs. not reached; p=0.75) 23% of pts. received combination chemotherapy , 22% chemoimmun otherapy, 18% monotherapy with chlorambucil, and 15% monotherapy with purine analogues. Median OS for	Not reported

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Verblindung	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
										<p>all pts. was 91 months (95% CI 86–101) from start of first treatment due to active disease</p> <p>HR pts. for disease progression according to risk stratification had significant shorter OS from start of first treatment than pts. with low risk (71 months vs. not reached; $p=0.001$)</p>	
Burger 2014 [24]	Single-arm phase 2 study 4	N=40	Arm A: Ibrutinib and rituximab (n=40)	-Pts aged \geq 18 years with previously treated high-risk CLL or untreated CLL with del(17p) or TP53	No	No	Not reported	Median follow-up: 16,8 months	ORR ORR in subgroups PFS	ORR 37 Pts. (95%) Median time to response:	Pharmacyclics Inc.

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Verblindung	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
				<p>mutation</p> <p>-i. deletion 17p (del[17p]) or TP53 mutations (n=20)</p> <p>-ii. relapsed CLL with deletion 11q (del[11q]) (n=13)</p> <p>-iii. PFS < 36 months after first-line chemoimmunotherapy (n=7)</p>					OS AE QOL	<p>5,72 months</p> <p>Median duration of response: 15,44 months</p> <p>18 months PFS: 78%</p> <p>18 months OS: 83,8%</p> <p>Pts who received ibrutinib and rituximab showed significant improvements in overall health and quality of life after 6 and 12 months</p> <p>Treatment was well tolerated</p>	

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Verblindung	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
Burger 2015 [17]	Patients were enrolled in the United States, countries in Europe, and other countries Patients with chromosome 17p13.1 deletion excluded 1b	N=269	Arm A: Ibrutinib daily (n=136) Arm B: Chlorambucil (up to 12 months) (n=133)	Pts. with histologically confirmed CLL, SLL, previously untreated, who were 65 years of age or older The median age of the patients was 73 years, with 70% of the patients being 70 years of age or older; 45% of the patients had advanced-stage disease (Rai stage III or IV) 20% had chromosome	yes	no	yes	Median follow-up: 18.4 months	OS PFS AE	OS: OS at 24 months: 98% with ibrutinib versus 85% with chlorambucil, (hazard ratio, 0.16; 95% CI 0.05 to 0.56; P = 0.001) PFS: Median PFS not reached vs 18.9 months (hazard ratio, 0.16; 95% CI 0.09 to 0.28 P<0.001) AE: Adverse events of any grade that occurred in at least 20%;	Pharmacyclics

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Verblindung	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
				11q22.3 deletion						ibrutinib-arm: diarrhea, fatigue, cough, and nausea; chlorambucil- arm: nausea, fatigue, neutropenia, anemia, and vomiting. In the ibrutinib group, four patients grade 3 hemorrhage one grade 4 hemorrhage	
Byrd 2015 [25]	Prospective, non- experimental, 3 year follow up 4	N=132	Arm A: Ibrutinib (n=132)	-85 patients with R/R CLL or SLL -31 sympto- matic TN patients with CLL/SLL aged >=65 years	No	No	Not reported	Median 3 year follow-up	Safety ORR CR PFS OS	Most common AEs after 3- year follow- up: Hypertension (23% TN, 20% R/R); Pneumonia (6% TN, 25%	Specialized Center of Research program of the Leukemia and Lymphoma Society, National Institutes of Health,

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Verblindung	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
				-16 patients with CLL who had received >=2 prior therapies						R/R); Neutropenia (3% TN, 18% R/R), Thrombocyto- penia (3% TN, 10% R/R) ORR TN: 83% (CR: 23%) R/R: 90% (CR: 7%) PFS at 35,2 months TN: 96%; R/R: 69% OS at 30 months TN: 97%; R/R: 79%	National Cancer Institute grants, and The D. Warren Brown Foundation

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Verblindung	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
Eichhorst 2016 [20]	International, open-label, randomised, phase 3, non- inferiority trial 1b	N=564	Within the two-group parallel design of this investigator -initiated trial, six cycles of rituximab- based chemo- immunother- apy with fludarabine and cyclophosp- hamide were compared with six cycles of bendamusti- ne and rituximab. Patients were allocated to receive six cycles of intravenous fludarabine	Chronic lymphocytic leukaemia (aged 33-81 years) without del(17p)	Yes	Not reported	561 patients were included in the ITT population: 1) 282 patients in the fludarabine, cyclophospha- mide, and rituximab group and 2) 279 in the bendamustine and rituximab group.	yes	Efficacy and tolerance of the standard therapy with a potentially less toxic combination consisting of bendamustine and rituximab. Primary objective: Showing non- inferiority of bendamustine and rituximab compared with the standard treatment of fludarabine, cyclophospha- mide, and rituximab. Primary endpoint: Progression-	The combination of fludarabine, cyclophospha- mie, and rituximab (progression- free survival was 55.2 months) remains the standard front-line therapy, but bendamustine and rituximab (progression- free survival was 41.7 months) is associated with less toxic effects.	Roche Pharma AG, Mundipharma, German Federal Ministry of Education and Research.

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Verblindung	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
			and cyclophosphamide for the first 3 days or to intravenous bendamustine for the first 2 days of each cycle. Rituximab 375 mg/m ² was given intravenously in both groups on day 0 of cycle 1 and subsequently was given at 500 mg/m ² during the next five cycles on day 1.						free survival.		

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Verblindung	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
Goede 2014/ 2015 [18]	Patients were enrolled in 26 countries, 189 centers 1b	N=779	Arm A: up to 6 cycles obinutuzum ab chlorambuci I (Ga101- Clb) (n=331) Arm B: up to 6 cycles rituximab chlorambuci I (R- Clb)(n=330) Arm C: up to 6 cycles chlorambuci I (Clb) (n=118)	Previously untreated patients requiring treatment with a clinically meaningful burden of coexisting conditions were included. m edian age 73 years	yes	no	yes	Median follow- up: 42 months	OS PFS TRM AE	OS: hazard ratio, 0.77; 95% CI 0.57 to 1.05) favouring GA101-Clb versus R-Clb hazard ratio, 0.62; 95% CI 0.42 to 0.92) favouring GA101-Clb versus Clb PFS: hazard ratio, 0.46; 95% CI 0.38 to 0.55) favouring GA101-Clb versus R-Clb hazard ratio, 0.20; 95% CI 0.15 to 0.26)	Hoffmann-La Roche

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Verblindung	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
										favouring GA101-Clb versus Clb TRM: GA101-Clb: 4%, R-Clb: 6%, Clb: 9% AE: Second cancer risk: in each arm 4%, Richtertransfo- rmation < 1%	
Hallek 2010/ Fischer 2016 [19]	Patients were enrolled 11 countries in 190 centers 1b	N=817	Arm A: 6 cycles fludarabine, cyclophosp hamide (FC) (n=409) Arm B: 6 cycles fludarabine,	Previously untreated patients requiring treatment The median age of the patients was 61 years	yes	no	yes	Median follow- up: 70 months	OS PFS TRM AE	OS: hazard ratio, 0.68; 95% CI 0.54 to 0.89; P = 0.001) favouring FCR PFS: hazard ratio, 0.59; 95% CI	Hoffmann-La Roche

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Verblindung	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
			cyclophosphamide rituximab (FCR) (n=408)							0.50 to 0.69 P<0.001) TRM: FC: 3%, FCR: 3% AE: Second cancer: 17% FC arm, 13% FCR	
Hillmen 2015 [21]	Randomized, multicentre, open-label phase 3 trial 1b	N=447	Arm A: Ofatumumab and chlorambucil (n=221) Arm B: Chlorambucil (n=226)	Untreated pts. of any age who were diagnosed with chronic lymphocytic leukaemia, had active disease that needed treatment, and for whom fludarabine- based therapy was considered inappropriate -Median age:	Yes „We randomly assigned (1:1) pts. [...]“	No	Yes	Median follow- up: 28.9 months	PFS OS Time to progression ORR CRR Time to response Duration of response	PFS PFS was significantly improved in A Median PFS: A: 22.4 months (95% CI 19.0–25.2); B: 13.1 months (10.6–13.8); HR 0.57 (95% CI 0.45–0.72), p<0.0001)	GlaxoSmithKline, Genmab A/S

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Verblindung	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
				<p>A: 69 years (35-92); B: 70 years (36-91)</p> <p>-Male gender: A: 142 pts. (64%); B: 140 pts. (62%)</p>					<p>TTNT</p> <p>Safety</p> <p>Pharmacokinetics</p> <p>Pharmacogenetics</p> <p>QoL</p>	<p>Median PFS improved by 71%</p> <p>OS</p> <p>Endpoint not reached</p> <p>ORR</p> <p>Higher in A (182 pts. (82%) vs. 155 pts. (69%); odds ratio 2.16 (95% CI 1.36-3.42); p<0.001)</p> <p>CRR</p> <p>Higher in A (32 pts. (14%) vs. 3 pts. (1%))</p> <p>TTNT</p> <p>Significantly longer in A (median 39.8 months vs.</p>	

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Verblindung	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
										24.7 months; HR 0.49, 95% CI 0.36-0.67; p<0.0001) More pts. in A had AEs of any grade and AEs of grade 3 or higher	
Lepretre 2012 [27]	Randomized, multicenter phase 3 trial 1b	Enrolled: N=176 Randomized: n=165	Arm A: Fludarabine, cyclophosp hamide and rituximab (n=82) Arm B: Fludarabine, cyclophosp hamide and alemtuzuma b (n=83)	Medically fit pts. wit untreated CLL -Median age: A: 57 years (51-64); B: 57 years (51-64) -Male gender: A: 58 pts. (70.73%); B: 62 pts. (74.7%)	Yes „Pts. were randomly assigned to study groups [...]“	Not reported	Yes	Median follow- up 38 months (IQR, 36-43) PFS (at 36 months) CRR OS Event free survival TTNT Toxicity MRD	36 months PFS: A: 82.6% (95% CI 74.7%-91.3%); B 72.5% (95% CI 63.3%-83%) ORR: A: 91%; B: 90% CR: A: 33.75% (95% CI 23.6%-45.2%); B: 19.2% (95% CI 23.6%- 45.2%) 36 months OS: A: 90.1% (95% CI 83.2%-97.6%);	Schering AG, Genzyme Corporation, Amgen SA	

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Verblindung	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
										B: 86.4% (95% CI 79.3%– 94.2%)	
Michallet 2015 [22]	Open-label RCT 1b	N= 357	First-line treatment: BR (bendamusti- ne plus rituximab): n=121 R-Clb (chlorambuc- il plus rituximab): n=120 Second-line treatment: BR: n=57 R-Clb: n=59	First-and second-line pts. with CLL and age > 18 + ineligibility for fludarabine- based therapy	Yes “[...] randomized, open-label, phase IIIb study”	Not reported	Not reported	Median time: 24 months	CR ORR PFS OS AEs No. of pts that died during study MRD	First-line pts: confirmed CR rates and median PFS were significantly increased with BR compared to R-Clb ORRs and OS were similar between treatment arms in any of the patient populations. First-line pts with a CR at C6, MRD negativity rates were higher in the	Not reported

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Verblindung	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
										BR than R-Clb groups Incidents of grade ≥ 3 AEs was greater in the BR vs. R-Clb groups → mainly due to blood and lymphatic system disorders, infections and infestations	
Schweighofer 2013 [23]	RCT 1b	N=824 After determination of high-risk (HR) CLL pts → N=201	FCR therapy (n=100) Watch&Wait / No treatment (n=101)	Treatment- naïve Binet stage A CLL pts. With high risk of disease progression	Yes “[...] randomized German- French cooperative phase III trial [...]”	Not reported	Not reported	Not reported	EFS OS AEs	FCR chemoimmun otherapy substantially improves event-free survival in early stage high-risk CLL.	Not reported
Skoetz 2012	SR of 5 RCTs	N=845	1. Comparison (2 Trials;	-Pts. with histologically- confirmed B-	Yes	No	Not reported	Not reported	OS	1. Comparison	No funding

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Verblindung	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
[15]	1a		N=356) Alemtuzum ab vs. no further therapy 2. Comparison (2 Trials; N=177) Alemtuzum ab vs. rituximab 3. Comparison (1 Trial; N=297) Alemtuzum ab vs. chlorambuci l	cell CLL -Pretreated and chemotherapy -naive pts. were included					PFS TTNT Treatment related mortality CRR ORR MRD AEs	Statistically significant advantage for all pts. receiving alemtuzumab (One trial; n=335) (HR 0.65 (95% CI 0.45-0.94; P=0.021) CRR (RR 2.62; 95% CI 1.26- 5.42; P=0.01) and PFS (HR 0.58; 95% CI 0.44-0,76; P<0.0001) statistically significantly increased under therapy with alemtuzumab 2. Comparison OS or PFS not reported No	

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Verblindung	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
										statistically significant difference for CRR (RR 0.85; 95% CI 0.67-1.08; P=0.18) or TRM (RR 3.20; 95% CI 0.66-15.50; P=0.15) 3. Comparison No HR for OS, median OS not reached, 84% of pts. alive in both arms at data cut off/ last follow-up date (24.6 months) No statistically significant difference in TRM (0.6% vs.2.0% (P=0.34))	

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Verblindung	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
										<p>Alemtuzumab statistically significantly improves:</p> <p>PFS (HR 0.58; 95% CI 0.43-0.77); P=0.0001); TTNT (23.3 vs. 14.7 months; P=0.0001), ORR (83.2% vs. 55.4%; P<0.0001), CRR (24.2% vs 2%; P<0.0001), MRD rate (7.4% vs. 0%); p=0.0008)</p>	

Kapitel neue Substanzen:

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
Buhler 2016 [28]	Randomized, double- blind, multicenter, phase 2 study 1b	N=103	Arm A: Lenalidomi- de 5mg Arm B: Lenalidomi- de 10mg Arm C: Lenalidomi- de 15mg	Pts with relapsed or refractory CLL	Yes	Yes	Yes	Median follow- up: 24 months	Not reported	ORR: 40.4% (42/104) Median time to first response 3.3 months (1.9- 34.9 months) Median response duration: 22.8 months (16.6-29.3) Median PFS: 97 months Median OS: 33 months	Celgene
Burger 2014 [24]	Single-arm phase 2 study 4	N=40	Arm A: Ibrutinib and rituximab (n=40)	-Pts aged >= 18 years with previously treated high- risk CLL or untreated CLL with	No	No	Not reported	Median follow- up: 16,8 months	ORR ORR in subgroups PFS	ORR 37 Pts. (95%) Median time to response:	Pharmacyclis s Inc.

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
				<p>del(17p) or TP53 mutation</p> <p>-i. deletion 17p (del[17p]) or TP53 mutations (n=20)</p> <p>-ii. relapsed CLL with deletion 11q (del[11q]) (n=13)</p> <p>-iii. PFS < 36 months after first-line chemoimmunotherapy (n=7)</p>					OS AE QOL	<p>5,72 months</p> <p>Median duration of response: 15,44 months</p> <p>18 months PFS: 78%</p> <p>18 months OS: 83,8%</p> <p>Pts who received ibrutinib and rituximab showed significant improvements in overall health and quality of life after 6 and 12 months</p> <p>Treatment was well tolerated</p>	

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
Byrd 2016 [29]	Uncontrolled, multicenter phase 1-2 study 4	N=61	Arm A: Acalabrutin ib (n=61)	Pts. with relapsed CLL -Median age: 62 years (44-84) -Median nb. of previous therapies: 3 (1-13)	No	No	Not reported	Median follow up: 14.3 months	Safety Pharmacodyn amics Pharmacokin etics ORR PFS Long-term side-effect profile	„No dose- limiting toxic effects occured during the dose- escalation portion oft he study“ Most common AEs: headache (43% of pts.), diarrhea (39% of pts.), increased weight (26% of pts) Most AEs were of grade 1 or 2 ORR: 95% (PR:85%)	Acerta Pharma and others

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
Chanan- Khan 2016 [30]	International, double-blind placebo controlled, phase 3 study 1b	N=578	Arm A: Ibrutinib, bendamust ine ,and rituximab (n=289) Arm B: Placebo, bendamust ine, and rituximab (n=289)	Adult pts. who had active CLL or SLL with measurable lymph node disease by CT scan and had relapsed or refractory disease following one or more lines of systemic therapy consisting of at least two cycles of a chemotherap y-containing regimen Arm A: -Median age: 64 years (31-86) - Male sex:	Yes „ Patients were randomly assigned to one of two treatment groups in a 1:1 ratio on the basis of a computer- generated randomisatio n schedule“	Yes „The investigators, patients, and study personnel were all blinded to the actual treatment assignment; capsules that were identical in appearance were provided“	Yes „All randomised pts. were analysed as an intention- to-treat cohort“	Median follow- up: 17 months	PFS OS OR Proportion of pts. with a negative response for minimal residual disease Time to improvement in FACIT- Fatigue score Rate of sustained haemoglobin improvement Rate of sustained platelet improvement	PFS „IRC- assessed PFS was significantly longer in A than in B (not reached [95% CI not evaluable] in A vs 13.3 months [95% CI 11.3-13.9] in B; HR 0.203, 95% CI 0.150- 0.276; p<0.0001“ -ICR assessed PFS at 18- months: A: 79% (95% CI 73-83); B: 24% (18-31) OS	Janssen Research & Development

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
				<p>193 pts. (67%) -CLL: 257 pts. (89%); SLL: 32 pts. (11%)</p> <p>Arm B:</p> <p>-Median age: 63 years (36-83) -Male sex: 189 pts. (65%) -CLL: 257 pts. (89%); SLL: 32 pts. (11%)</p>						<p>-Median OS not reached in either group</p> <p>-No significant difference in OS between groups (HR 0.628, 95% CI 0.385- 1.024; p=0.0598)</p> <p>OR (ICR assessed)</p> <p>-Significantly higher in A than in B (239 [83%] vs 196 [68%]; risk ratio 1.22, 95% CI 1.11-1.34; p<0.0001)</p>	

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
Chang 2016 [31]	Prospective single-arm study 4	N=34	Arm A: Bendamustine and rituximab (n=34)	Pts. with relapsed or refractory CLL who had received 1-5 prior chemotherapy regimens -Median age: 67 years (48-86) -Median nb. of prior therapies: 2 (1-4)	Not reported	Not reported	Yes	Median follow-up: 36.5 months	PFS Objective response OS	„The observed median PFS of 18.3 (95% CI 10.6-24.3 months) months is not significantly different from that of BR induction in relapsed or refractory CLL/SLL without maintenance therapy (15_2 months)“ 3-year PFS: 23% (95% CI 12-43%) Median OS: 42.8 months	Celgene

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
										(95% CI undefined)	
Jagłowski 2015 [32]	Single- center, open-label, sequential group phase 2b	N=71	Arm A: Ibrutinib – > ofatumum ab (n=27) Arm B: Ofatumum ab/ ibrutinib (n=24) Arm A: Ofatumum ab – >ibrutinib (n=24)	Pts. with histologically confirmed CLL, SLL, PLL or RT and indication for treatment –Median age: A: 66 years (51–85); B: 63 years (48–75); C: 63 years (50–71) –A: CLL: 22 pts. (82%); SLL: 1 pt. (4%); PLL: 1 pt. (4%); RT: 3 (11%) –B: CLL: 19 pts. (95%);	No	No	Not reported	Median follow- up: A: 16.4; B: 11.8; C: 11.1	Number of DLTs observed among the first 6 pts. enrolled in A and B AEs Grade ≥3 AEs SAEs TTR DOR PFS Hematologic improvement	No DLT occurred Most common treatment- emergent AEs: Diarrhea (70%), infusion related reaction (45%), peripheral sensory neuropathy (44%), stomatitis (38%)	Pharmacyclic s

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
				SLL: 0 pt. (0%); PLL: 1 pt. (5%); RT: 0 (0%) -C: CLL: 24 pts. (100%)						45 pts. (63%) had >= grade 3 AEs 31 pts. (44%) had SAEs Median time to best response: 2.8 months (1.0-12.2); A: 3.8 months; B: 2.8 months; C: 4.6 months Median DOR not reached Median PFS not reached	
Jones 2015/ Robak 2015	Randomized, open-label,		Arm A: Idelalisib and	Pts with CLL progressing <=24 months from	Yes „[...] were randomized 2:1 to either	No	Not reported	Not reported Update: „[...] updated	PFS ORR	Table not shown	Not reported

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
Update: Jones 2016 [33]	phase 3 study 2b		Ofatumum ab Arm B: Ofatumum ab	last therapy, who had received \geq cycles of a purine analogue or bendamustin e -Median age: 67 years	Arm A or Arm B"			here with an additional 8.5 months of follow-up."	Lymph node response OS PFS in pts. with del(17p) and/or TP53 mutation CR rate	Update (Jones 2016) Median PFS A: 16.4 months; B: 8 months (HR 0.27, $p < 0.0001$) ORR A: 75.3%; B: 18.4% (OR 15.9, $p < 0.0001$) Median OS A: NR (25.8, NR); B: NR (21.7, NR) (HR=0.75, $p = 0.27$)	
Walter 2016	Phase 1 study	N=28	9 dose- escalation	Pts. with a diagnosis of	Not reported	Not reported	Not reported	Median duration of follow-up for	Safety and tolerability	24 of 25 evaluable	Not reported

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
[34]	4		cohorts (ranging from 20mg to 600mg once daily with twice daily regimens of 240mg and 300mg) ONO/GS- 4059	relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma or CLL -Median age: 67 years (40-83) -Female gender: 5 pts (17.9%)				CLL, MCL, and DLBCL pts. was 560, 309, and 60 days, respectively		CLL pts. (96%) responded to ONO/GS- 4059, with a median treatment duration of 80 weeks 75% of AEs were grade 1-2 Grade 3/4 AEs were mainly hematologic and recovered spontaneousl y during therapy	

Kapitel Rezidivtherapie:

GRADE:

Systematic Review Bauer et al. [35]: Patientenrelevante, bedeutsame Endpunkte: Gesamtüberleben, PFS, TTNT, TRM, Nebenwirkungen
 Vergleich: Rituximab zusätzlich zur Chemotherapie versus gleiche Chemotherapie

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
6.2.2.a	RCT, Meta-analysis	Gesamtüberleben	-	-	-	+	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
		PFS	-	-	-	+	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
		TTNT	-	-	-	+	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
		TRM	-	-	-	++	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Nebenwirkungen	-	-	-	++	-	⊕⊕⊕⊖ low

Systematic Review Bauer et al. [35]: Patientenrelevante, bedeutsame Endpunkte: Gesamtüberleben, PFS, TTNT, TRM, Nebenwirkungen
 Vergleich: Rituximab versus Alemtuzumab

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
6.2.2.a	RCT, Meta-analysis	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	nicht berichtet
		PFS	-	-	-	-	-	nicht berichtet
		TTNT	-	-	-	+	-	nicht berichtet

RCT Byrd [36] Patientenrelevante, bedeutsame Endpunkte: Gesamtüberleben, PFS, Nebenwirkungen
 Vergleich: Ibrutinib versus Ofatumumab

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
6.2.2.d	RCT	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
6.2.2.f		PFS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		Nebenwirkungen	-	-	-	+	-	⊕⊕⊕⊖ moderate

RCT Furmann. [37]: Patientenrelevante, bedeutsame Endpunkte: Gesamtüberleben, PFS, Nebenwirkungen
 Vergleich: Idealisib + Rituximab versus placebo + Rituximab

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
6.2.2.d	RCT	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
6.2.2.f		PFS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
		Nebenwirkungen	-	-	-	+	-	⊕⊕⊕⊕ moderate

Non -RCT Roberts und Stilgenbauer (Venetoclax) [38]
 Patientenrelevante, bedeutsame Endpunkte: Gesamtüberleben, PFS, Nebenwirkungen

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
6.2.2.d	non-RCT	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
6.2.2.f		PFS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
		Nebenwirkungen	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low

Non-RCT O'Brien [26]: Patientenrelevante, bedeutsame Endpunkte: Gesamtüberleben, PFS, TRM, Nebenwirkungen
 Substanz: Ibrutinib

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungs- risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
6.2.2.d	Non-RCT	Gesamtüberleben	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ low
		PFS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ low
		TRM	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Nebenwirkungen	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ low

Evidenztabelle:

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
Bauer 2012 [35]	SR (only open-label RCTs) 1a	1. MA: 3 RCTs (N=1421) 2. MA: 2 RCTs (N=177)	1. MA Arm A: Monoclonal anti- CD20 antibodies (i.e. rituximab) and chemother- apy Arm B: Chemother- apy 2. MA Arm C: Rituximab Arm D: Alemtuzu- mab	-Pts. with histologically B-cell CLL -Pre-treated and chemotherap- y-naive pts. were included	Yes „All trials were randomized open-label studies“	No „All trials were randomized open-label studies“	Not reported	Not reported	OS PFS TTNT Treatment related mortality CRR ORR MRD AEs Nb. of pts. discontinuin- g the study because of drug related AEs	1. MA „statistically significant OS (HR 0.78, 95% CI 0.62- 0.98, P = 0.03, NNTB was 12) and PFS (HR 0.64, 95% CI 0.55- 0.74, P < 0.00001) advantage for patients receiving A“ -In A occured more AEs (RR 1.15, 95% CI 1.08-1.23, P<0.00001; NNTB was 9) -No statistically significant difference regarding TRM (RR 1.19, 95% CI	„Köln Fortune“, Medical Faculty University of Cologne; BMBF, Germany

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
										0.70–2.01, P=0.52) 2. MA –None of the studies reported OS or PFS –No statistically significant difference regarding ORR (RR 1.21, 95% CI 0.94–1.58, P=0.14) or TRM (RR 0.31, 95% CI 0.06–1.51, P=0.15) –More SAEs occurred in D than in C: 43% vs. 22%, P=0.006)	

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
Burger 2014 [24]	Single-arm phase 2 study 4	N=40	Arm A: Ibrutinib and rituximab (n=40)	<p>-Pts aged >= 18 years with previously treated high- risk CLL or untreated CLL with del(17p) or TP53 mutation</p> <p>-i. deletion 17p (del[17p]) or TP53 mutations (n=20)</p> <p>-ii. relapsed CLL with deletion 11q (del[11q]) (n=13)</p> <p>-iii. PFS < 36 months after first-line chemoimmu- notherapy (n=7)</p>	No	No	Not reported	Median follow- up: 16,8 months	ORR ORR in subgroups PFS OS AE QOL	ORR 37 Pts. (95%) Median time to response: 5,72 months Median duration of response: 15,44 months 18 months PFS: 78% 18 months OS: 83,8% Pts who received ibrutinib and rituximab showed significant improvement s in overall health and quality of life after 6 and 12 months	Pharmacyclic s Inc.

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
										Treatment was well tolerated	
Burger 2015 [17]	International, open-label, randomized phase 3 trial 1b	N=269	Arm A: Ibrutinib (n=136) Arm B: Chlorambucil (n=133)	Pts who had previously untreated CLL or SLL requiring therapy Arm A: -Median age: 73 years (65-89) -Male sex: 88 pts. (65%) -CLL: 123 pts. (90%); SLL 13 pts. (10%) Arm A: -Median age: 72 years (65-90) -Male sex: 81 pts. (61%) -CLL: 126	Yes „Pts. were randomly assigned, in a 1:1 ratio, ...“	No	Not reported	Median follow-up: 18.4 months	PFS OS OR Rate of sustained improvement in hematologic variables Safety	PFS -A resulted in significantly longer PFS than B (median: not reached vs. 18.9 months) with a RR of progression otr death that was 84% lower than in B (HR: 0.16, 95% CI 0.09-0.028) -PFS at 18 months: A:90%; B:52% OS -OS at 24 months: A:	Supported by Pharmacyclics, by the National Institutes of Health, and by the MD Anderson Moon Shot Program in CLL

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
				pts. (95%); SLL 7 pts. (5%)						98%; B: 85% Response -Response rate: A:86%; B 35% -CR: A: 4%; B: 2%“ The rates of sustained improvement in hemato- logic variables were significantly higher with A than with B“ „Discontinuat ion of treatment owing to ad- verse events occurred less frequently in the A than in B (A: 9%; B: 23%)“	

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
Byrd 2014 [36]	Multicenter, open-label, randomized, phase 3 study, 67 sites in US, Australia and 7 European Countries 1b	N=391	Arm A: Ibrutinib (n=195) Arm B: Ofatumum ab (n=196)	-Pts. with previously treated relapsed or refractory CLL or SLL, inappropriate candidates for purine analogue treatment	Yes Insufficient information available how randomization was performed and on allocation concealment to permit judgement.	Not reported	Not reported	Median follow-up: 9,4 months	PFS OS ORR	PFS at 6 months: A: 88% (HR: 0,22, P<0,001) B: 65% OS at 12 months: A: 90% (HR: 0,43, (p=0.005) B: 81% ORR: A: 43% (OR: 17.4, p<0,001) B: 4% Adverse Events grade 3 or higher: A: 57% B: 47%	Pharmacyclis and Janssen

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
Byrd 2015 [25]	Prospective, non- experimental 3 year follow up 4	N=132	Arm A: Ibrutinib (n=132)	-85 patients with R/R CLLor SLL -31 sympto- matic TN patients with CLL/SLL aged >=65 years -16 patients with CLL who had received >=2 prior therapies	No	No	Not reported	Median 3 year follow-up	Safety ORR CR PFS OS	Most common AEs after 3-year follow-up: hypertension (23% TN, 20% R/R) pneumonia (6% TN, 25% R/R) Neutropenia (3% TN, 18% R/R), thrombocyto- penia (3% TN, 10% R/R) ORR TN: 83% (CR: 23%) R/R: 90% (CR: 7%) PFS at 35,2 months TN: 96% R/R: 69% OS at 30 months	Specialized Center of Research program of the Leukemia and Lymphoma Society, National Institutes of Health, National Cancer Institute grants K12 CA133250, P50- CA140158, P01 CA95426, P01 CA8153, and P01 CA101956, and The D. Warren Brown Foundation

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
										TN: 97% R/R: 79%	
Chanan- Khan 2016 [30]	International, double-blind placebo controlled, phase 3 study 1b	N=578	Arm A: Ibrutinib, bendamustine, and rituximab (n=289) Arm B: Placebo, bendamustine, and rituximab (n=289)	Adult pts who had active CLL or SLL with measurable lymph node disease by CT scan and had relapsed or refractory disease following one or more lines of systemic therapy consisting of at least two cycles of a chemotherapy-containing regimen Arm A: -Median age: 64 years	Yes „Patients were randomly assigned to one of two treatment groups in a 1:1 ratio on the basis of a computer-generated randomisation schedule“	Yes „The investigators, patients, and study personnel were all blinded to the actual treatment assignment; capsules that were identical in appearance were provided“	Yes „All randomised pts. were analysed as an intention-to-treat cohort“	Median follow-up: 17 months	PFS OS OR Proportion of pts. with a negative response for minimal residual disease Time to improvement in FACIT-Fatigue score Rate of sustained haemoglobin improvement Rate of sustained	PFS „IRC-assessed PFS was significantly longer in A than in B (not reached [95% CI not evaluable] in A vs 13.3 months [95% CI 11.3-13.9] in B; HR 0.203, 95% CI 0.150-0.276; p<0.0001)“ -ICR assessed PFS at 18-months: A: 79% (95% CI 73-83); B:	Janssen Research & Development

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung	
				(31–86) – Male sex: 193 pts. (67%) –CLL: 257 pts. (89%); SLL: 32 pts. (11%) Arm B: –Median age: 63 years (36–83) – Male sex: 189 pts. (65%) –CLL: 257 pts. (89%); SLL: 32 pts. (11%)						platelet improvement	24% (18–31) OS –Median OS not reached in either group –No significant difference in OS between groups (HR 0.628, 95% CI 0.385– 1.024; p=0.0598) OR (ICR assessed) –Significantly higher in A than in B (239 [83%] vs 196 [68%]; risk ratio 1.22, 95% CI 1.11–1.34; p<0.0001)	

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
Fischer 2011 [39]	Multicenter, phase 2 trial 4	N=78	Arm A: bendamustine combined with rituximab (n=78)	Pts with diagnosed CLL in need of treatment and relapsed/ refractory disease -Pts with ≥1 previous treatment ≥ 18 years	No	No	Yes	Median follow- up: 24 months	ORR ORR in biologically defined risk groups MRD Duration of response EFS	ORR: 59% (n=46) CR: 9% (n=7) Median EFS time: 14,7 months Median duration of response was 15.2 months	F. Hoffman- La Roche, Mundipharma, German Cancer Aid
Furman 2014 [37]	Multicenter, double- blind, placebo- controlled, randomized, phase 3 study, 90 centers in US and Europe	N=220	Arm A: Idelalisib + rituximab (n=110) Arm B:	-Pts. with relapsed CLL and decreased renal function, previous therapy- induced myelosuppre- sion, or major coexisting illnesses	Yes	Yes	Yes	Not reported	PFS OS ORR Lymphnode response	PFS at 24 weeks: A: 93% (HR: 0,15; p<0,001) B: 46% OS at 12 months: A: 92 % (HR: 0,28,	Gilead

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
	1b		Placebo + rituximab (n=110)				stated."			<p>p=0,02)</p> <p>B: 80%</p> <p>ORR</p> <p>A: 81%</p> <p>B: 13%</p> <p>(OR: 29,92, p< 0,001)</p> <p>Lymphnode response:</p> <p>≥ 50% reduction of lymphadeno pathy</p> <p>A: 93%</p> <p>B: 4%</p> <p>Adverse</p>	

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
										Events: 90% of pts. Serious Adverse Events: A: 40% B: 35%	
Hallek 2010 [19]	Prospective, randomised, open-label, phase 3 study 1b	N=817	Arm A: fludarabine , cyclophosp hamide, rituximab (chemoim munothera py) (n=408) Arm B: fludarabine , cylophosp hamide	Treatment- naive pts. (aged 30-81 years) diagnosed with immunophen otypically confirmed chronic lymphocytic leukaemia in Binet stage C, or with confirmed active disease in Binet stages	Yes „A randomisatio n list that was computer generated“	No	Yes	Not statet „3 years“	PFS Event/ disease free survival OS Duration of remission Time to new treatment for CLL or death Rates of molecular/ complete/ partial/	PFS at 3 years: A: 65% (HR: 0,65; p<0,0001) B: 0,45% OS at 3 years: A: 87% (HR: 0,67; p=0,01) B: 83% More pts in A had a complete remission	Hoffmann-La Roche

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
			(chemotherapy) (n=409)	A or B					remission Survival times/ response rates in biological subgroups, rates of treatment-related adverse effects Pharmacoeconomic effect QOL	than in B	
Hillmen 2011 [40]	Multi-centre, randomized, controlled, open, two-stage, parallel group, Phase 2 trial 1b	N=26	Arm A: Fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (n=26) Arm B: Fludarabine,	-CLL requiring therapy, previous treatment with at least one chemotherapeutic regimen	Yes „Randomization was by stratified permuted blocks“	Not reported	Not reported	Median follow-up 29 months	ORR MRD OS PFS toxicity	ORR: A: 58% (CR:8%) B: 65% (CR:15%) MRD negative: A: 3 (11,5%) B: 5 (19,2%) positive:	Roche Pharmaceuticals

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
			cyclophosphamide, mitoxantrone rituximab (n=26)							A: 19 (73,1%) B: 18 (69,2%) SAEs A: in 50% of patients B: in 54% of patients „safety profile of FCM-R is similar to that of FCM	
O'Brien 2016 [26]	Phase 2, multicentre (40 sites), international, open-label, single-arm study	N=144	Oral ibrutinib 420 mg (three 140 mg capsules) once daily continuously until progressive disease or unacceptable toxicity. Ibrutinib	Patients (age ≥ 18 years) with del17p chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma and have the record of previous treatment.	Not Reported	Not Reported	Yes	Yes	Primary endpoint: Overall response in the all-treated population. Pre-Planned exploratory analysis: 1) Progression-free survival	After a median follow up of 11.5 months, 119 had an overall response according to investigator assessment. In an extended analysis with median follow-up of 27.6 months	Pharmaceuticals LLC, an AbbVie Company.

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
			treatment was temporarily stopped in the event of: 1) Absolute neutrophil count less than $0.5 \times 10^9/L$ occurring for more than 7 days 2) Platelets less than $50 \times 10^9/L$ in patients with normal baseline platelet count or any patients with platelets less than						2) overall survival 3) Sustained haematological improvement 4) Immunological improvement	response was reported in 120 patients. 24-month progression-free survival was 63% and 24-month overall survival was 75%. Sustained haematological improvement was noted in 72 (79%) of 91 patients with any baseline cytopenia. No clinically relevant changes were noted from baseline to 6 months or 24 months in IgA, IgG, or IgM	

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
			25 × 109/L							concentratio ns.	
			3) A decrease from baseline platelet count of at least 50% in the presence of substantial bleeding or at least 75% without bleeding;								
			4) Grade 3 or worse nausea, vomiting, or diarrhoea if persistent despite optimum supportive care								
			5) Any								

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
			other grade 4 toxicity 6) Any unmanage able grade 3 toxicity. Treatment Retrieval: 1) Ibrutinib could be resumed at the original 420 mg dose when these toxicities resolved after the first occurrence , 2) At 280 mg once daily after the second occurrence ,								

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
			3) At 140 mg once daily after the third occurrence 4) Ibrutinib was discontinued after a fourth occurrence								
Robak 2010 [41]	International, multicenter, open-label, phase III trial 1 b	N=571 (19 not assigned)	Arm A: rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide (n=276) Arm B: fludarabine and cyclophosphamide (n=276)	Pts ≥18 years with CD20 ⁺ CLL according to NCIWG criteria who had received one prior line of therapy, which could be single-agent chlorambucil, single-agent fludarabine or an alkylator-containing combination	Yes Insufficient information available how randomization was performed and on allocation concealment to permit judgement.	No	Yes	Median follow-up: 25 months	PFS Event free survival Disease free survival OS ORR CR DR Molecular remission	PFS: A: 30,6 months B: 20,6 months (HR=0,65; p<0.001) OS: A: NR B: 52 (HR=0,83; 0,2874) ORR (CR, PR): A: 69,9%	F. Hoffman-La Roche, Genentech, Biogen Idec.

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
				regimen					rate time to new CLL treatment Safety QOL	B: 58,0% (p=0,0034) Median duration of response (months): A: 39,6 B: 27,7 (p=0,0252) Median time to new treatment (months): A: NR B: 34,3 (p=0,0024)	
Stilgenbauer 2014 [42]	Prospective, international, multicenter, randomized, first-line treatment trial 1 b	N=817	Arm A: Fludarabin e an cyclophosp hamide (n=) Arm B: Fludarabin e, cyclophosp	-Subgroups: TP53: 72/628 (11,5%) NOTCH1: 62/622 (10%)	Yes	Not reported	Yes	Median follow- up: 70 months	PFS Response OS	PFS „In multivariable analyses, an independent prognostic impact was found for FCR, thymidine kinase (TK) ‡10 U/L, unmutated	CLL Global Research Foundation (Alliance), Else Kröner- Fresenius- Stiftung, Virtual Helmholtz Institute, Deutsche Forschungs-

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
			hamide and rituximab (n=)	SF3B1: 114/621 (18,4%)						IGHV, 11q deletion, 17p deletion, TP53mut, and SF3B1 mut on progression- free survival“ OS „for FCR, age >=65 years, Eastern Cooperative Oncology Group performance status \neq 1, b2- microglobuli n \neq 3.5 mg/L, TK \neq 10 U/L, unmutated IGHV, 17p deletion, and TP53mut on overall survival“	gemeinschaft , Heisenberg- Stipendium, Deutsche José Carreras Leukämie Stiftung, F. Hoffmann-La Roche

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
Stilgenbauer 2016 [38]	Open-label, multicenter, phase 2 study 4	N=107	Arm A: Venetoclax (n=107)	-Pts. with relapsed or refractory CLL harbouring del(17p) in more than 7% of cells in peripheral blood -Median age: 67 years (37-85) -Female gender: 37 pts. (35%)	No	No	Not reported	Median follow- up: 12.1 months (IQR 10.1-14.2)	Overall response CR PR Time to first response Time to 50% reduction in absolute lymphocyte count Duration of overall response PFS	Overall response (ICR assessed): 85 pts. (79%) CR (ICR assessed): 8 pts. (8%) Nodular PR (ICR assessed): 3 pts. (3%) PR (ICR assessed): 74 (69%) Median time to first response (ICR assessed): 0.8 months (IQR 6.7-10)	AbbVie Genentech

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
									OS EFS Time to progression	85 of 87 pts. (98%) achieved a 50% reduction in absolute lymphocyte count at median of 0.3 months of treatment (IQR 0.43–1.29) Median duration of overall response, PFS, OS, EFS and time to progression not reached	

Kapitel Richter-Transformation:

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
Byrd 2013 [43]	Open-label, multicenter phase 1b-2 study 2b	N=85	Cohort 1 + 3: Ibrutinib 420mg (n=27+24) Cohort 2: Ibrutinib 840mg (n=34)	-Pts with a diagnosis of relapsed or refractory CLL (n=82) or SLL (n=3) with a need for treatment -Median age: 66 years -Cohort 1+2: Required to have received at least two previous therapies, including a purine analogue -Cohort 3: High-risk	No	No (ITT: NO →)		Median follow- up: 20,9 months	Response ORR PFS OS Safety Pharmacodyn amics Pharmacoki netics	Response ORR: 1+2: 71% 3: 71% CR: 1+2: 2 Pts PR: 1+2: 34 Pts 3: 24 Pts 26 months PFS: 75% OS: 83% Post- treatment assessments indicated full occupancy of BTK by ibrutinib at both dose levels.	Pharmacyclic s, Janssen

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
				disease						AEs Diarrhea: 49% (42 Pts) Upper respiratory tract infection: 33% (28 Pts) Fatigue: 32% (27 Pts)	
Byrd 2014 [44]	Multicenter, open-label, randomized, phase 3 study 1b	N=391	Arm A: Ibrutinib (n=195) Arm B: Ofatumum ab (n=196)	-Pts. with previously treated relapsed or refractory CLL or SLL, inappropriate candidates for purine analogue treatment	Yes Insufficient information available how randomizatio n was performed and on allocation concealment to permit judgement.	No (ITT: NO →)	N	Median follow- up: 9,4 months	PFS OS ORR	PFS at 6 months: A: 88% (HR: 0,22, P<0,001) B: 65% OS at 12 months: A: 90% (HR: 0,43, (p=0.005)	Pharmacyclic s and Janssen

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
										B: 81% ORR: A: 43% (OR: 17.4, p<0,001) B: 4% Adverse Events grade 3 or higher: A: 57% B: 47% Richter's trans- formation was confirmed in two patients in each study group	
Cwynarski 2012 [45]	Retrospective analysis 3b	N= 59	Arm A:	-Pts >=18 years -autoSCT/ allo SCT	No	No (ITT: Not	NNNonoNNo	Median follow- up:	OS RFS relapse- free survival	Survival: OS at 3 years: - alloSCT: 36%	Not reported

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
			Stem-cell transplanta- tion (n=59)	from 1997 to 2007 for histologically (and/or cytologically) proven CLL transformati- on to RS -autoSCT: 43 Pts -alloSCT: 25 Pts		reported →)		-after alloSCT: 20 months -after autoSCT: 30 months	REL (disease relapse incidence) NRM (nonrelapse mortality)	-autoSCT: 59% NRM at 3 years: -alloSCT: 26% - autoSCT: 12% REL: -alloSCT: 47% - autoSCT: 43% RFS at 3 years: - alloSCT: 27% -autoSCT: 45%	
Dabaja 2001 [46]	Prospective cohort study 4	N=20	Arm A: fractionate d cyclophosp hamide, vincristine, Liposomal	-Pts with RS -Median age: 61 years -Prior CLL: 26 pts (90%) -prior NHL:	No	No	Not reported	Not reported	(Not explicit reported) Response Survival	Response CR: 11 pts PR: 1 pt Survival	Not reported

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
			vaunorubicin, vexamethasone (HyperCVX D) (n=29)	2 pts (7%) -prior prolymphotic leukemia: 1 pt (3%)					Toxicity	Overall median survival: 10 months Median survival in CR group: 19 months Toxicity Fever: 24% of cycles Pneumonia: 15% of cycles Sepsis: 8% of cycles Neuropathy: 5% of cycles Overall mortality rate: 6/29 (20%)	
Langerbeins 2014	Prospective, multicenter, phase 2 trial	N=60	Arm A:	A: patients with histologically	Not reported	Not reported	Yes	Median follow- up: 62 months	RR	ORR: A: 10 (67%)	Not reported

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
[47]	2b		Richter transformation (n=15) Arm B: autoimmune cytopenia (n=19) Arm C: high-risk (n=26)	proven RT B: advanced CLL with AIC not exposable to fludarabine-based treatment C: fludarabine-refractorines or early relapse (<36 months) after fludarabine-based treatment > 18 years					Quality and duration of response PFS OS Toxicity	B: 14 (74%) C: 14 (54%) CR: A: 1 (7%) B: 0 C: 0 SD: A: 2 (13%) B: 1 C: 9 (35%) PD: A: 3 (13%) B: 1 C: 3 (12%) PFS: A: 10 months B: 10 months C: 9 months OS: A: 21 B: 41 C: 21	

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
										hematologic toxicities in 92%	
O'Brien 2014 [48]	Open-label, multicenter, phase 1b/2 trial 2b	N=31	Arm A: Ibrutinib 420 mg (n=27) Arm B: Ibrutinib 840 mg (n=4)	-Pts with CLL (n=29) or SLL (n=2) who were previously untreated -Age >=65 years (Median age: 71 years)	No	No NO→	noNoNNoo	Median follow- up: 22,1 months	Overall response PFS OS Long-term tolerability Safety Pharmacodyn- amics	Response ORR: 71% (22/31 Pts.) CR: 13% (4 Pts) PR: 13% (4 Pts) PFS at 24 months: 96,3% OS at 24 months: 96,6% Median BTK occupancy of cycle 1 was more than 90% for both treatment groups	Pharmacyclic s, Leukemia and Lymphoma Society, D Warren Brown Foundation, Mr and Mrs Michael Thomas, Harry Mangurian Foundation

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
										AEs: Diarrhoea: 68% (21 Pts) Nausea: 48% (15 Pts) Fatigue: 32% (10 Pts)	
Parikh 2013 [49]	Cohort study 2b	Identified pts with CLL: N=1641 Identified pts with RS: n=37/1641 (2,3%)	Arm A: n=1641	-Pts with diagnosed CLL -Identified pts with RS (biopsy- proven DLBCL): n=37/1641 (2,3%) Median age: 61 years	No	No	No	Median follow- up: 4 years	Not reported	Biopsy proven RS: 37/1641 Pts (2,3%) Median time to RS: 1,8 years Incidence of RS post CLL- diagnosis: At 5 years: 2,1% At 10 years: 4,8%	Genentech, Glaxo- Smith-Kline, Cephalon, Hospira, Celgene, Polyphenon E International, Novartis, Genzyme, Biothera

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
										RS prior CLL- treatment in 17 (46%) Pts RS after CLL- treatment in 20 (54%) Pts Median OS after development of RS: 2,1 years Dead at last follow up: 17 (46%) Pts	
Tadmor 2014 [50]	Retrospective study 3b	Reviewed clinical and laboratory data of 119 Pts Final cohort: N=81	Arm A: n=81	Final cohort: -Pts who developed DLBCL transformati on during 1971-2010 -Median age at diagnosis	No	No	Seventy pts (86%) with RS treated with „intent to cure“ (11 cases (14%) did not receive treatment)	Not reported	Risk factors Ethnic demographic , laboratory and clinical parameters evaluate results of therapy in	Median OS from diagnosis of RS: 8 months 5 year survival for enire cohort: 11% „Median	Not reported

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
				of CLL was 64,3 years					the pre- and post immune- chemotherap y era, attempting to assess their role in outcome and overall survival.	survival for patients treated with chemo- immunothera py was 45 months compared with 4 months in the chemotherap y alone cohort, and the 2 years OS was 42% and 19%, respectively“	
Tsang 2015 [51]	Case series/ application observation 3b	N=4	Arm A: Ibrutinib (n=4)	-4 CLL patients who devel- oped biopsy- proven DLBCL. The median time to transformati on from CLL	No	No	No(t reported)	Not reported	Not reported	Response CR: 1 Pt PR: 2 Pt Clinical benefit: 1 Pt	National Institutes of Health, National Cancer Institute

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
				was 4.3 years -(Age at DLBCL diagnosis: 62, 74, 68, 74 years) -3 patients were initially treated with R-CHOP. Subsequent regimens in these 3 patients included R- ICE, R-DHAP and R- EPOCH							

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
Tsimberidou 2003 [52]	Prospective phase 2 study 4	N=49	Arm A: (n=49)	<ul style="list-style-type: none"> -Pts with RS of fludarabine-refractory CLL -Age >= 15 years (Median age: 59 years) -RS: 30 Pts -CLL: 19 Pts -Prior fludarabine therapy: 42 Pts (86%) -prior chemotherapy: 48 Pts (98%) 	No	No	Not reported	Median follow-up: 7,5 months Maximum follow-up: 15,2 months	Response OS FFS Toxicity	Response OR: 41% CR: 9 pts (19%) PR: 11 pts (22%) (RS: CR: 8 (27%) RR: 13 (43%)) Median duration of CR: 10 months Survival Median survival: 8,5 months 12 months survival: 39% OS: 39%	Not reported

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
										(RS: 12 months survival: 28%) FFS at 12 months: 27%	
Tsimberidou 2006 [53]	Prospective study 4	N=130	Arm A: Chemother- apy (C), chemoimm- unotherapy (C+R) or immuno- therapy (I) (with or without Stem-Cell Transplant- ation (n=130)	-3986 Pts with CLL/ SLL in searched database -204 (5,1%) Pts with possible RS (Median age: 61 years) -148 (3,7%) Pts with biopsy-FNA- proven large cell lymphoma or	No	No	No	Not reported	„ ... response, survival, and FFS in patients with RS.“	Response ORR: 39% (C: 27%; C+R: 47%; I: 50%) CR: 12% (C: 11%; C+R: 13%; I: 0%) unconfirmed CR: 2% (C: 0%; C+R: 4%; I: 25%) PR: 25% (C: 23%; C+R: 30%; I: 25%)	Not reported

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
				RS (53% >=60 years) -130 Pts assessable (Chemo- therapy: 79 pts; Chemothera- py+rituxima- b: 47 pts; Immuno- therapy: 4 pts)						Survival Median survival: 8 months Median FFS duration: 7 months	
Tsimberidou 2008 [54]	Prospective phase 1-2 trial 2b	N=50	Arm A: Oxaliplatin , fludarabine , cytarabine, rituximab (n=50)	-Pts had histologically or cytologically confirmed Richter's transformati- on (n=20) or fludarabine- refractory CLL (n=30)	No	No	Yes	Median follow- up: 9 months	Response Survival FFS	Response ORR: RS: 50% CLL: 33% CR: RS: 20% CLL: 6%	Sanofi- Aventis, Berlex Laboratories, Memgen, Genitope, Genmab, Genentech, Biogen Idec, Biocryst

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
				-Age >=18 years (median age: RS: 66 years; CLL: 59 years)						PR: RS: 30% CLL: 27% Survival 6 months survival: RS: 59% CLL: 89% 9 pts with RS + 13 pts with CLL have died FFS At 6 months: RS: 47% CLL: 48%	
Tsimberidou 2013 [55]	Phase 1 and 2 clinical trial 2b	N=102	Arm A: Oxaliplatin , fludarabine ,	-Pts >= 18 years old (median age: 63 years) -Pts had histologically or	No	No (ITT: Yes →)	YesYes	Median follow-up. 26 months	Survival FFS	Survival Median survival for ITT-grp: 12,6 months	Sanofi, An American Society of Clinical Oncology (ASCO) Career

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
			cytarabine, rituximab Phase 1: n=12 Phase 2 n=90	cytologically confirmed Richter transformati- on, prolympho- cytic leukemia, or aggressive, relapsed, or refractory B- cell CLL -RS: 35 Pts -CLL: 67 Pts -Phase 2: RS: 30 (33%) CLL: 60 (67%)						Phase 2: Median survival at 26 months: 59/96 (61,5%) Median survival: 13,4 months RS: 6,6 months CLL: 20,6 months Survival at 2 years: RS: 19,7% Pts CLL: 41,9% Pts ORR ITT RS: 42,9% CLL: 50,7% Phase 2: RS: 38,7%	Development Award was received by Dr Tsimberidou Chronic Lymphocytic Leukemia Research Consortium

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
										(CR: 6,5%) CLL: 50,8% (CR: 4,6%)	

Kapitel Autoimmunzytopenie:

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
Langerbeins 2014 [47]	Prospective, multicenter, phase 2 trial 2b	A: Patients with histologically proven RT; Median age: 69 years (43-77); female/male: 9/6 (60/40) B: Advanced CLL with AIC not exposable to fludarabine- based treatment; Median age: 66 years (51-76)); female/male: 5/15 (21/79) C: Fludarabine- refractorines s or early relapse (<36 months) after fludarabine-	Arm A: Richter transforma tion (n=15) Arm B: Autoimmu ne cytopenia (n=19) Arm C: High-risk (n=26)	No control	RR Quality and duration of response PFS OS Toxicity	ORR: A: 10 (67%); B: 14 (74%); C: 14 (54%) CR: A: 1 (7%); B: 0; C: 0 SD: A: 2 (13%); B: 1; C: 9 (35%) PD: A: 3 (13%); B: 1; C: 3 (12%) PFS: A: 10 months; B: 10 months; C: 9 months OS: A: 21; B: 41; C: 21 Hematologic toxicities in 92%	Langerbeins 2014	Prospective, multicenter, phase 2 trial 3	A: Patients with histologically proven RT; Median age: 69 years (43-77); female/male: 9/6 (60/40) B: Advanced CLL with AIC not exposable to fludarabine- based treatment; Median age: 66 years (51-76)); female/male: 5/15 (21/79) C: Fludarabine- refractorines s or early relapse (<36 months) after fludarabine-	Arm A: Richter transformati on (n=15) Arm B: Autoimmune cytopenia (n=19) Arm C: High-risk (n=26)	No control

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
		based treatment; Median age: 65 years (40.78)); female/male: 7/19 (27/73)							based treatment; Median age: 65 years (40.78)); female/male: 7/19 (27/73)		

Kapitel Supportivtherapie:

GRADE:

Systematic Review Bergenthal [56]

Patientenrelevante, bedeutsame Endpunkte: Gesamtüberleben, Lebensqualität, Fatigue, Physical performance, Nebenwirkungen

Empfehlung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.2	RCT, Meta-analysis	Gesamtüberleben nicht berichtet, Mortalität	-	-	-	+	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
		Lebensqualität	+	-	-	+	-	⊕⊕⊕⊖ low
		Fatigue	-	-	-	+	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
		Nebenwirkungen	-	-	-	++	-	⊕⊕⊕⊖ low

Systematic Review Raanani [57]

Patientenrelevante, bedeutsame Endpunkte: Gesamtüberleben, Infektionen, Nebenwirkungen

Empfehlung	Design	Endpunkte	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
11.1	RCT, Meta-analysis	Gesamtüberleben						nicht berichtet
		Infektionen	+			++		⊕⊕⊕⊕ very low
		Nebenwirkungen	+			++		⊕⊕⊕⊕ very low

Evidenztabellen:

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
Bergenthal 2014 [56]	SR 1a	9 RCTs included „Involving 818 participants“	A: Aerobic physical exercise in addition to standard care B:	Adults (>=18 years) with confirmed diagnosis of haematologic malignancies	Yes „We only randomised controlled trials for inclusion“	No „open-label“	No „We judged the risk of attrition bias as „high““	Not reported	OS „Instead of OS, 100-day survival was measured ..“ QoL Fatigue	100 day survival: „We could not detect any significant difference between A and B“ „There is low quality evidence that A improves	Not reported

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
			Standard care						Physical performance Anthropometric measurements AEs	QoI“ „There is moderate quality evidence that A improves fatigue“ Physical performance: „... tendency or statistically significant benefits for the exercise arm.“ No difference between arms in: -Anthropometric measurements -SAEs --AEs	
Ranaani 2008	MA	40 RCTs included	CLL outcomes:	Pts with hematologica I	Yes	„13 studies were conducted in	„15 studies reported results per	Not reported	All cause mortality	CLL Outcomes:	No funding

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
[57]	1a	CLL outcomes (2 trials) Trial 1: N=42 Trial 2: N=84	A: 6 Polyvalent immuno- globulines B: Placebo/ no interventio n	malignancies - CLL or MM, and pts. undergoing BMT or HSCT given IVIG for prophylaxis -Separate analyses for pts. with CLL or MM [...] were conducted		a double- blinded fashion. All re- maining trials were open.“	protocol. In 3 studies it was unknown whether pts. were excluded after randomizatio n. In the remaining 12 studies analysis was preformed by ITT.“		Clinically documented infections Microbiologic ally documented infections Bacteremia Infection- related mortality Acute and chronic GVHD, veno- occlusive disease and interstitial pneumonia in allogeneic bone marrow transplants Disease relapse	1. Clinically- documented infections: A: 28 of 65 B: 50 of 58 Risk ratio: 0.51 (95% CI 0.39-0.68) 2. Microbiologic ally- documented infections A: 28 of 65 B: 28 of 58 Risk ratio: 0.91 (95% CI 0.61-1.34) 3. AEs A: 37 of 65 B: 11 of 58 Risk ratio: 2.9 (95% CI	

Referenz	Design Evidenzgrad	Studiengröße	Studien- arme	Patienten- charakter- istika	Random- isierung	Blinding	ITT	Follow-Up	Zielgrößen	Haupt- ergebnis	Finanzierung
									AEs and complcations	1.63–5.15) 3. AEs requiring discontinuati on A: 1 of 65 B: 0 of 58 Risk ratio: 2.28 (95% CI: 0.10–52.92)	

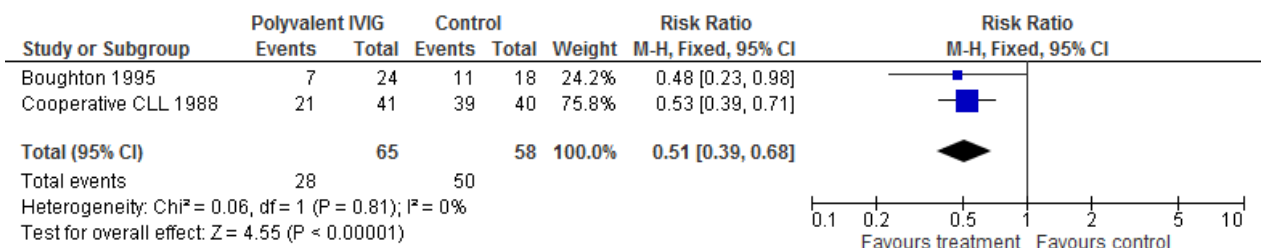
2–CdA = cladribine; AML = acute myeloid leukaemia; C = cyclophosphamide; Chl = chlorambucil; CHOP = cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone; CI = confidence interval; CLL = chronic lymphocytic leukaemia; DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma; F = fludarabine; FC = fludarabine + cyclophosphamide; FCM = fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone, FL = follicular lymphoma; FND = fludarabine + mitoxantrone + dexamethasone; GM-CSF = granulocyte-macrophage colony-stimulating factors; GP = general population; HL = Hodgkin lymphoma; LPD = lymphoproliferative disorder; M = mitoxantrone; MCL = mantle cell lymphoma; MDS = myelodysplastic syndrome; N = size of overall data set; NHL = non-Hodgkin's lymphoma; NMSC = non-melanoma skin cancer; ns = not significant; O/E = observed / expected; OS = overall survival; P = prednisone; PA = purine analogues; PFS = progression-free survival; R = rituximab; RAEB-t = refractory anaemia with excess blasts in transformation; RR = relative risk; SIR = standardized incidence ratio; SLL = small lymphocytic lymphoma; SMR = standardised mortality ratio; USA = United States of America; yrs = years

Datenextraktion aus Cochrane Review von Raanani (2008)

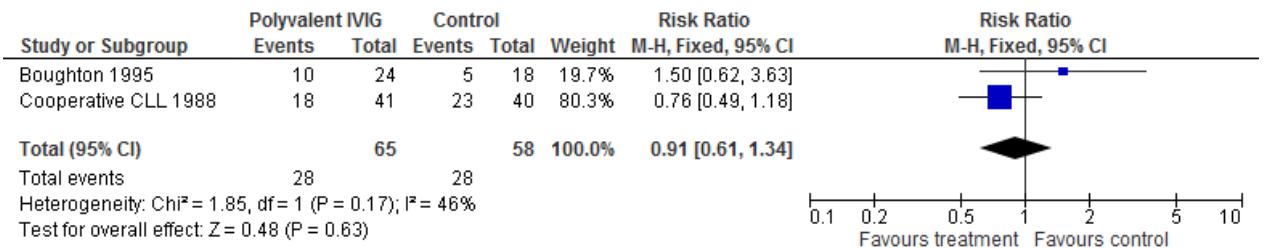
(Subgruppenanalyse : Einbeziehung der Studien , die ausschließlich CLL Patienten eingeschlossen haben

Immunglobulin prophylaxis in hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplantation

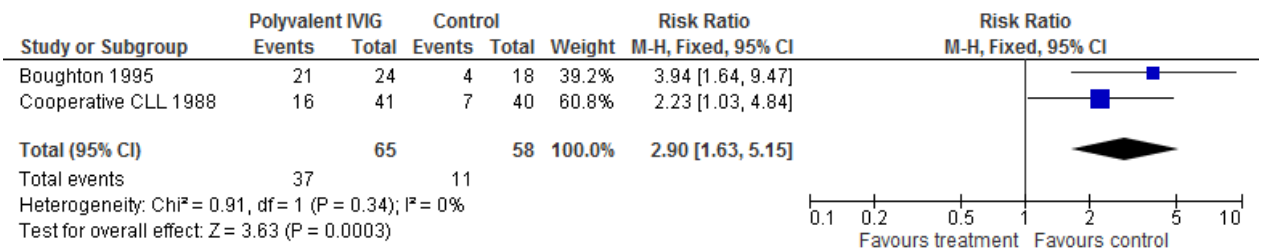
- Vergleich 6 (nur Studien CLL)
- Forest plot of comparison: 6 Polyvalent immunoglobulins vs. placebo / no intervention - CLL,
- outcome: Clinically-documented infections.



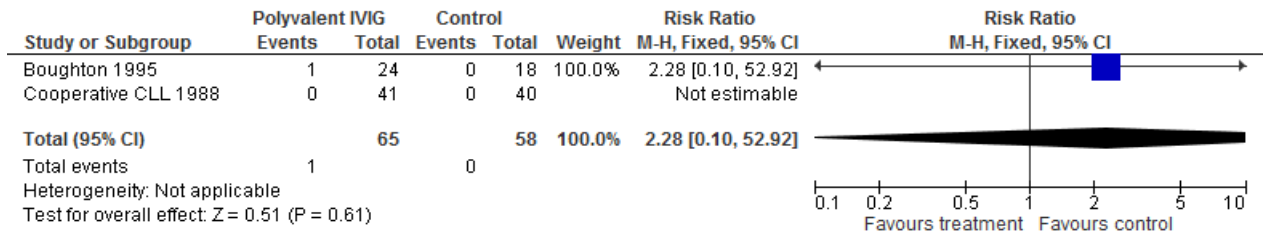
- Forest plot of comparison: 6 Polyvalent immunoglobulins vs. placebo / no intervention - CLL,
- outcome: Microbiologically-documented infections.



- Forest plot of comparison: 6 Polyvalent immunoglobulins vs. placebo / no intervention - CLL,
- outcome: Adverse Events.



- Forest plot of comparison: 6 Polyvalent immunoglobulins vs. placebo / no intervention - CLL,
- outcome: Adverse Events requiring discontinuation.



12.4. Recherche nach nationalen und internationalen Qualitätsindikatoren zur CLL

12.4.1. Rechercheauftrag

Die Recherche wurde vom OL-Office (Theresa Hackl, Thomas Langer) zwischen dem 27.02.2017 und 08.03.2017 durchgeführt.

Als Recherchevokabular wurden folgende Begriffe verwendet:

Population:

chronic lymphocytic leukaemia, chronic lymphocytic Leukemia, chronic lymphocytic leukaemias, chronic lymphocytic Leukemias, chronic lymphoblastic leukaemia, chronic lymphoblastic leukemia, chronic lymphoblastic leukaemias, chronic lymphoblastic leukemias, lymphocytic Lymphoma, lymphocytic lymphomas, Small-Cell Lymphoma, Small cell Lymphoma, small-cell Lymphomas, small cell Lymphomas, chronic T-Cell leukaemia, chronic T-Cell leukemia

Die Recherche bildet sowohl Indikatoren zur CLL ab aber auch darüber hinaus auch Indikatoren die für die Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome entwickelt wurden.

Intervention:

quality/health/performance und indicator(s)/measure(s) Qualitätsindikator; Qualitätsindikatoren

Bei der Suche erfolgte keine Einschränkung des Suchzeitraums oder bzgl. der Sprache.

Bezüglich spezifischer Subgruppen innerhalb der Zielpopulation erfolgte keine Einschränkung.

Die Suche wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Literaturdatenbanken: Medline über <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Webseiten von nationalen Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/Qualitätsmessung/Qualitätsindikatoren
- Webseiten von internationaler Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/Qualitätsmessung/Qualitätsindikatoren

Recherchestrategie und -vokabular richten sich nach den Möglichkeiten der jeweiligen Recherchequelle, wurden entsprechend modifiziert und unter 2 Recherchestrategien dargelegt.

12.4.2. Recherchestrategien

12.4.2.1. Bibliographische Datenbanken

PubMed (27. März 2017)

Search	Query	Items found
#12	Search ((#8 or #9)) AND #11	2
#11	Search (quality indicator*[tw] or performance indicator*[tw] or health indicator*[tw] or quality measure*[tw] or performance measure*[tw] or health measure*[tw]))	37989
#9	Search "chronic lymphocytic leukaemia"[tw] OR "chronic lymphocytic Leukemia"[tw] OR "chronic lymphocytic leukaemias"[tw] OR "chronic lymphocytic Leukemias"[tw] OR "chronic lymphoblastic leukaemia"[tw] OR "chronic lymphoblastic leukemia"[tw] OR "chronic lymphoblastic leukaemias"[tw] OR "chronic lymphoblastic leukemias"[tw] OR "lymphocytic Lymphoma"[tw] OR "lymphocytic lymphomas"[tw] OR "Small-Cell Lymphoma"[tw] OR "Small cell Lymphoma"[tw] OR "small-cell Lymphomas"[tw] OR "small cell Lymphomas"[tw] OR "chronic T-Cell leukaemia"[tw] OR "chronic T-Cell leukemia"[tw]	18523
#8	Search "leukemia, lymphocytic, chronic, b-cell"[MeSH Terms] OR "leukemia, prolymphocytic, t-cell"[MeSH Terms] OR "leukemia, large granular lymphocytic"[MeSH Terms]	14213

Anzahl der Treffer nach Titel- und Abstractsichtung: 0

Search	Query	Items found
#7	Search ((#3 OR #5)) AND #6	15
#6	Search quality indicator*[tw] or performance indicator*[tw] or health indicator*[tw] or quality measure*[tw] or performance measure*[tw] or health measure*[tw]))	38034
#5	Search "Non-Hodgkin Lymphoma*" [tw] OR "B-Cell Lymphoma*" [tw] OR "Non-Hodgkin's Lymphoma*" [tw] OR "Diffuse Small Cleaved-Cell Lymphoma*" [tw] OR "Atypical Diffuse Small Lymphoid Lymphoma*" [tw] OR "High-Grade Lymphoma*" [tw] OR "Intermediate-Grade Lymphoma*" [tw] OR "Reticulum-Cell Sarcoma*" [tw] OR "Mixed Lymphocytic-Histiocytic Lymphoma*" [tw] OR "Mixed Cell Lymphoma*" [tw] OR "Diffuse Mixed-Cell Lymphoma*" OR "Diffuse Mixed Small and Large Cell Lymphoma*" [tw] OR "Small Non-Cleaved-Cell Lymphoma*" [tw] OR "Diffuse Undifferentiated Lymphoma*" [tw] OR "Small Noncleaved Cell Lymphoma*" [tw] OR "Undifferentiated Lymphoma*" [tw] OR	85505

Search	Query	Items found
	"Pleomorphic Lymphoma*" [tw] OR "Lymphatic Sarcoma*" [tw] OR "Low-Grade Lymphoma*" [tw] OR "T-Cell Lymphoma*" [tw] OR "Diffuse Large-Cell Lymphoma*" [tw]	
#3	Search "lymphoma, non-hodgkin" [MeSH Terms]	91161

Anzahl der Treffer nach Titel- und Abstractsichtung: 4

12.4.2.2. Nationale Qualitätsindikatorenprojekte/-programme

Institution	Quelle	Treffer
AQUA-Institut	Internetseite zur Sektorenübergreifenden Qualitätssicherung über http://www.sgg.de/ergebnisse/leistungsbereiche/index.html	0
	QISA – Qualitätsindikatorensystem für die ambulante http://www.aok-gesundheitspartner.de/bund/qisa/themen/index.html	0
BQS-Institut	Qualitätsindikatorendatenbank über http://www.bqs-qualitaetsindikatoren.de/	0
GKV-Spitzenverband	Qualitätsindikatoren-Thesaurus über http://quinth.gkv-spitzenverband.de/content/suche.php	0
GKV-Spitzenverband	Qualitätssicherung Medizinische Rehabilitation über http://www.qs-reha.de/indikationen/indikationen.jsp	0
IQTiG	Suchfunktion auf https://iqtiq.org	0
KBV	AQUIK Ambulante Qualitätsindikatoren und Kennzahlen über http://www.kbv.de/23546.html	0

12.4.2.3. Internationale Qualitätsindikatorenprojekte/-programme

Institution	Quelle	Treffer
AHRQ (Agency for Health Research and Quality) Quality Indicators	über http://www.qualityindicators.ahrq.gov/	0
AHRQ (Agency for Health Research and Quality) National Quality Measures Clearinghouse	http://www.qualitymeasures.ahrq.gov/	7
AMA (American Medical Association)	Über https://www.thepcpi.org/ Measure #70 (NQF 0379): Hematology: Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Baseline Flow	1

Institution	Quelle	Treffer
	Cytometry – National Quality Strategy Domain: Effective Clinical Care	
ASCO (American Society of Clinical Oncology) Quality Oncology Practice Initiative	http://qopi.asco.org/index.html	0
CIHI (Canadian Institute for Health Information) Health Indicators	http://www.cihiconferences.ca/indicators/2012/definitions12_e.html	0
CQCO (Cancer Quality Council of Ontario) Cancer System Quality Index – set of indicators	http://www.csqi.on.ca/all_indicators/#.UJl9iW25OH4	4
ISD Scotland Health Indicators	http://www.isdscotland.org/Health-Topics/Cancer/ Lymphoma QPI Measurability V2.35 QPI 1 – Radiological Staging QPI Title: Patients with lymphoma should be evaluated with appropriate imaging to detect the extent of disease and guide treatment decision making. Description: Proportion of patients with lymphoma undergoing treatment with curative intent who undergo Computed Tomography (CT) scanning of the chest, abdomen and pelvis or PET CT scanning prior to treatment and within 2 weeks of radiology request.	1
JCAHO (Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations)	http://www.jointcommission.org/accountability_measures.aspx	0
NHS (National Health Services) Indicators for Quality Improvement	http://content.digital.nhs.uk/home https://indicators.hscic.gov.uk/webview/	0
NQF (National Quality Forum) Performance Measures	http://www.qualityforum.org/QPS/ Hematology: Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Baseline Flow Cytometry	1
OECD Health Care Quality Indicators	http://www.oecd.org/health/healthpoliciesanddata/healthcarequalityindicators.htm	0
RAND Corporation Quality of Care Assessment Tools (QA Tools)	http://www.rand.org/health/surveys_tools/qatools.html	0
Oncoline (Niederlande)	http://oncoline.nl/index.php	0

Institution	Quelle	Treffer
KCE (Belgien)	https://kce.fgov.be/	0

12.4.3. Rechercheergebnisse spezifisch CLL

12.4.3.1. Internationale Qualitätsindikatoren National Quality Measures Clearinghouse

Indikator	Starke Empfehlung in S3-LL
Hematology: percentage of patients aged 18 years and older, seen within a 12 month reporting period, with a diagnosis of chronic lymphocytic leukemia (CLL) made at any time during or prior to the reporting period who had baseline flow cytometry studies performed and documented in the chart. NQMC:010692, American Society of Hematology	?

12.4.4. Rechercheergebnisse zu Lymphomen/NHL

12.4.4.1. Internationale Qualitätsindikatoren Cancer Quality Council of Ontario

Indikator	Starke Empfehlung in S3-LL
Access to PET/CT: http://www.csqi.on.ca/cms/One.aspx?portalId=351209&pageId=354711 Siehe spezifische Auswertung für aggressive Lymphome	(Richter-Transformation 7.2.2a Apparative Diagnostik Zur exakten Bestimmung des Ausbreitungsstadiums und einer zur Biopsie geeigneten Manifestation soll eine CT/MRT durchgeführt werden. (EK) Starker Konsens
Safety and Access to Stem Cell Transplant: http://www.csqi.on.ca/cms/One.aspx?portalId=351209&pageId=354790	Nein
Wait Times from Diagnosis to Chemotherapy: http://www.csqi.on.ca/cms/One.aspx?portalId=351209&pageId=354802	Nein
Unplanned Hospital Visits During Chemotherapy: Lymphoma Cancer :	Nein

Indikator	Starke Empfehlung in S3-LL
#">http://www.csgj.on.ca/cms/One.aspx?portalId=351209&pageId=354832 #	

National Quality Measures Clearinghouse

	Starke Empfehlung in S3-LL
Non-Hodgkin lymphoma: percent of patients with lymphoma whose initial lymphoma diagnosis was established by one of the following: incisional or excisional biopsy AND immunohistochemical characterization, OR core needle biopsy AND appropriate ancillary techniques employed. [Update Pending] NQMC:010678, American Society of Hematology	Nein/nicht relevant
Non-Hodgkin lymphoma: percent of lymphoma patients of childbearing age who received treatment for lymphoma and who were offered fertility counseling prior to starting treatment OR documentation in the medical record why such counseling was unnecessary. [Update Pending] NQMC:010682, American Society of Hematology	Nein/nicht relevant für CLL
Non-Hodgkin lymphoma: percent of lymphoma patients assigned a specific stage using Ann Arbor system including presence/absence of B symptoms AND having bone marrow biopsy or documentation why bone marrow biopsy was unnecessary or contraindicated. [Update Pending] NQMC:010679, American Society of Hematology	Nein/nicht relevant für CLL
Non-Hodgkin lymphoma: percent of lymphoma patients advised to receive immunization/vaccination aligned with CDC recommendations. [Update Pending] NQMC:010683, American Society of Hematology	Nein
Non-Hodgkin lymphoma: percent of lymphoma patients treated with anti-CD20 monoclonal antibody-containing regimens and tested for hepatitis B prior to medication administration. [Update Pending] NQMC:010680, American Society of Hematology	Nein
Non-Hodgkin lymphoma: percent of lymphoma patients who are 65 years old or older and receiving CHOP +/-R, prescribed prophylactic	Nein

	Starke Empfehlung in S3-LL
granulocyte colony-stimulating factor. [Update Pending] NQMC:010681, American Society of Hematology	

12.4.4.2. Publikationen

Es wurden vier Publikationen einer niederländischen Arbeitsgruppe identifiziert, die die Entwicklung und Messung von leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren zu NHL berichteten [1-4].

Die in Tabelle 7 aufgeführten Indikatoren wurden von der Gruppe entwickelt. Bei der Erhebung der Indikatoren Nr. 1-3, 5, 14-16, 18 und 20 wurden Patienten mit Leukämien und Morbus Waldenström ausgeschlossen.

Tabelle 7: Qualitätsindikatoren zu Non-Hodgkin-Lymphomen aus Wennekes et al. 2011 und mögliche Entsprechungen in der S3-Leitlinie CLL

Indikator	Starke Empfehlung in S3-LL
Diagnosis and staging	
QI 1 Diagnosis based on histological examination and on an excision or wide incision biopsy* A. Histological examination B. Excision or wide incision biopsy ^b	Kapitel: Rezidivtherapie 4.1.2.2a Knochenmarkbiopsie Eine Knochenmarksbiopsie soll bei klinischer Indikation (z.B V.a. Transformation, anhaltende Zytopenie) durchgeführt werden. Starker Konsens Nein
QI 2 Patients staged according to the Ann Arbor classification*	Nicht relevant für CLL

Indikator	Starke Empfehlung in S3-LL
<p>QI 3 Diagnosis for NHL based on morphology and immune phenotype*</p> <p>A. Morphology</p> <p>B. Immune phenotype</p> <p>C. No molecular clonality (or only supplementary)</p>	<p>Kapitel: Initial- und Verlaufsdiagnostik, Stadieneinteilung und Prognosefaktoren</p> <p>1 c Untersuchungsverfahren</p> <p>Folgende Untersuchungsverfahren sollen bei der Initialdiagnostik der CLL zur Anwendung kommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamnese • körperliche Untersuchung mit vollständiger Erhebung des peripheren Lymphknotenstatus und Leber- und Milzgrößenabschätzung • maschinelles Blutbild (mindestens Hämoglobin, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl) • mikroskopisches Differentialblutbild • Immunphänotypisierung des peripheren Blutes <p>Konsens</p>
<p>QI 4 Staging techniques should include CT scans of the neck, thorax, and abdomen, bone marrow aspirate, and bone marrow biopsy</p> <p>A. CT scan of the neck</p> <p>B. CT scan of the thorax</p> <p>C. CT scan of the abdomen</p> <p>D. Bone marrow aspirate</p> <p>E. Bone marrow biopsy (crista)</p>	<p>Richter-Transformation 7.2.2a Apparative Diagnostik</p> <p>Zur exakten Bestimmung des Ausbreitungsstadiums und einer zur Biopsie geeigneten Manifestation soll eine CT/MRT durchgeführt werden. EK</p> <p>Starker Konsens</p> <p>Kapitel: Rezidivtherapie</p> <p>4.1.2.2a Knochenmarkbiopsie</p> <p>Eine Knochenmarksbiopsie soll bei klinischer Indikation (z.B V.a. Transformation, anhaltende Zytopenie) durchgeführt werden.</p> <p>Starker Konsens</p>
<p>QI 5 Assessment of International Prognostic Index (IPI) for patients with aggressive NHL*</p>	<p>Nicht relevant für CLL</p>
<p>QI 6 Assessment of lactate dehydrogenase value</p>	<p>Nein</p>

Indikator	Starke Empfehlung in S3-LL
<p>QI 7 Examination of blood counts</p> <p>A. Leukocyte count</p> <p>B. Leukocyte differentiation</p> <p>C. Thrombocyte count</p> <p>D. Hemoglobin level</p>	<p>Kapitel: Initial- und Verlaufsdiagnostik, Stadieneinteilung und Prognosefaktoren</p> <p>1 c Untersuchungsverfahren</p> <p>Folgende Untersuchungsverfahren sollen bei der Initialdiagnostik der CLL zur Anwendung kommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamnese • körperliche Untersuchung mit vollständiger Erhebung des peripheren Lymphknotenstatus und Leber- und Milzgrößenabschätzung • maschinelles Blutbild (mindestens Hämoglobin, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl) • mikroskopisches Differentialblutbild • Immunphäotypisierung des peripheren Blutes <p>Konsens</p>
Treatment and follow-up	
<p>QI 8 Reporting of response to therapy using complete remission, partial remission, stable disease, progression, recurrence</p>	Nein
<p>QI 9 All target lesions documented in radiology report before therapy</p> <p>A. Location of lesions reported</p> <p>B. Size of lesions reported</p> <p>C. Size of lesions reported in mm</p>	Nein
<p>QI 10 All target lesions documented in radiology report after therapy</p> <p>A. Location of lesions reported</p> <p>B. Size of lesions reported</p> <p>C. Size of lesions reported in mm</p>	Nein

Indikator	Starke Empfehlung in S3-LL
<p>QI 11 Evaluation after chemotherapy with CT scans (or PET), and for stage IV patients also with a bone marrow aspirate and biopsy</p> <p>A. CT scan before therapy</p> <p>B. CT/PET scan after therapy</p> <p>C. Bone marrow aspirate evaluationc</p> <p>D. Bone marrow biopsy evaluationc</p>	<p>(Nein)</p> <p>Zu D) Kapitel: Rezidivtherapie</p> <p>4.1.2.2a Knochenmarkbiopsie</p> <p>Eine Knochenmarksbiopsie soll bei klinischer Indikation (z.B V.a. Transformation, anhaltende Zytopenie) durchgeführt werden.</p> <p>Starker Konsens</p>
<p>QI 12 Patients with DLBCL received chemotherapy with RCHOP</p>	<p>Nein</p>
<p>QI 13 Dose of RCHOP was not reduced or reason for reduction was reported</p>	<p>Nein</p>
Organization and coordination of care	
<p>QI 14 Sending and receiving of unfixed biopsy material*</p>	<p>Nein</p>
<p>QI 15 Integrated reporting of pathology techniques*</p>	<p>Nein</p>
<p>QI 16 Pathology report should be complete*</p> <p>A. Origin of tissue</p> <p>B. Tissue characteristics</p> <p>C. Biopsy method</p> <p>D. Receipt of material</p> <p>E. Frozen tissue</p>	<p>Nein</p>
<p>QI 17 Patients discussed in multidisciplinary consultations</p>	<p>Nein</p>
<p>QI 18 Results of pathology known before the start of treatment (incl. bone marrow)*</p>	<p>Nein</p>
<p>QI 19 Diagnostic period of 4 weeks after the first visit to the hospital</p>	<p>(Kapitel: Initial- und Verlaufsdagnostik, Stadieneinteilung und Prognosefaktoren</p> <p>4a Indikationsstellung</p> <p>Bei klinischer Progression oder Rezidiv mit gestellter Therapieindikation sowie vor jedem Therapiebeginn oder einer Therapieänderung soll zeitnah eine umfassende Diagnostik durchgeführt werden. (EK)</p> <p>Konsens</p>

Indikator	Starke Empfehlung in S3-LL
QI 20 Start of therapy within 2 weeks after diagnostic period*	Nein
* Patienten mit Leukämien und Morbus Waldenström wurden bei der Erhebung dieser Indikatoren ausgeschlossen.	

12.4.4.3. Literatur

1. Stienen, J.J., R.P. Hermens, L. Wennekes, et al., Improvement of hospital care for patients with non-Hodgkin's lymphoma: protocol for a cluster randomized controlled trial (PEARL study). *Implement Sci*, 2013. 8: p. 77.
2. Stienen, J.J., R.P. Hermens, L. Wennekes, et al., Variation in guideline adherence in non-Hodgkin's lymphoma care: impact of patient and hospital characteristics. *BMC Cancer*, 2015. 15: p. 578.
3. Stienen, J.J., P.B. Ottevanger, L. Wennekes, et al., Trends in quality of non-Hodgkin's lymphoma care: is it getting better? *Ann Hematol*, 2015. 94(7): p. 1195-203.
4. Wennekes, L., P.B. Ottevanger, J.M. Raemaekers, et al., Development and measurement of guideline-based indicators for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 2011. 29(11): p. 1436-44.

13. Literatur

1. AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality. *Alemtuzumab in chronic lymphocytic leukemia: a clinical practice guideline. Program in Evidence-based Care. NGC:005097.* [Guideline Clearing Report] 2006; Available from: http://www.guidelines.gov/summary/summary.aspx?doc_id=9552&nbr=5097.
2. AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality. *Rituximab in chronic lymphocytic leukemia. Program in Evidence-based Care. NGC:007886.* [Guideline Clearing Report] 2009; Available from: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=16388>.
3. AHRQ - Agency for Healthcare Research + Quality. *Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. British Committee for Standards in Haematology. NGC:009278.* [Guideline Clearing Report] 2012; Available from: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=38251>.
4. Eichhorst, B., et al., *Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Oncol, 2011. **22 Suppl 6**: p. vi50-4.
5. Garcia Marco, J.A., et al., [National guidelines for the management of patients with chronic lymphocytic leukemia. Sociedad Espanola de Hematologia y Hemoterapia and Grupo Espanol de Leucemia Linfocitica Cro nica]. Med Clin (Barc), 2013. **141**(4): p. 175 e1-8.
6. Ghielmini, M., et al., *ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL).* Ann Oncol, 2013. **24**(3): p. 561-76.
7. IKNL - Comprehensive Cancer Centre, the Netherl+s., *Chronic leukemia. National nutrition consensus-based nutrition guideline.* [Guideline] 2012; Available from: http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&richtlijn_id=892.
8. Kater, A.P., et al., *Dutch guidelines for diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukaemia 2011.* Neth J Med, 2011. **69**(10): p. 422-9.
9. Mauro, F.R., et al., *SIE, SIES, GITMO updated clinical recommendations for the management of chronic lymphocytic leukemia.* Leuk Res, 2012. **36**(4): p. 459-66.
10. Oscier, D., et al., *Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia.* Br J Haematol, 2012. **159**(5): p. 541-64.
11. Schünemann, H.J., et al., *Chapter 11: Presenting results and 'Summary of findings tables', in Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.0 (updated February 2008), J.P.T. Higgins and S. Green, Editors. 2008.*
12. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission, L. *AWMF-Regelwerk "Leitlinien". 1. Auflage 2012 [cited 09.12.2013; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk.html>.*
13. Leitlinienprogramm Onkologie (*Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)*): *Entwicklung von Leitlinien basierten Qualitätsindikatoren. Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie 2013.*
14. Pflug, N., et al., *Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia.* Blood, 2014. **124**(1): p. 49-62.
15. Skoetz, N., et al., *Alemtuzumab for patients with chronic lymphocytic leukaemia.* Cochrane Database Syst Rev, 2012. **2**(2): p. CD008078.
16. Bergmann M, B.R., Eichhorst B, Bühler A, Fischer N, Eckart M, Vehling-Kaiser U, Jäger U, Hopfinger G, Wendtner CM, Fischer K, Emmerich B, Döhner H, Hallek M and Stilgenbauer S, *Overall Survival In Early Stage Chronic Lymphocytic Leukemia Patients With Treatment Indication Due To Disease Progression: Follow-Up Data Of The CLL1 Trial Of The German CLL Study Group (GCLLSG)* Blood, 2013. **122**: p. Abstract 4127.
17. Burger, J.A., et al., *Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia.* N Engl J Med, 2015. **373**(25): p. 2425-37.
18. Goede, V., et al., *Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study.* Leukemia, 2015. **29**: p. 1602-4.
19. Hallek, M., et al., *Addition of Rituximab to Fludarabine and Cyclophosphamide in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: a Randomised, Open-label, Phase III Trial.* Lancet, 2010. **376**: p. 1164-1174.
20. Eichhorst, B., et al., *First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial.* Lancet Oncol, 2016.

21. Hillmen, P., et al., *Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial*. *Lancet*, 2015. **385**(9980): p. 1873-83.
22. Michallet, A.-S., et al., *Rituximab in combination with bendamustine or chlorambucil for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: Primary results from the randomised phase IIIb MABLE study*. *Leukemia and Lymphoma*, 2015. **Volume 56**(Supplement 1): p. Abstract 88.
23. Schweighofer, C., et al., *Early Versus Deferred Treatment With Combined Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab (FCR) Improves Event-Free Survival In Patients With High-Risk Binet Stage A Chronic Lymphocytic Leukemia – First Results Of a Randomized German-French Cooperative Phase III Trial*. *Blood*, 2013. **122**: p. Abstract 524.
24. Burger, J.A., et al., *Safety and activity of ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, phase 2 study*. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(10): p. 1090-9.
25. Byrd, J.C., et al., *Three-year follow-up of treatment-naive and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib*. *Blood*, 2015. **125**: p. 2497-506.
26. O'Brien, S., et al., *Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study*. *Lancet Oncol*, 2016. **17**(10): p. 1409-1418.
27. Lepretre, S., et al., *Excess mortality after treatment with fludarabine and cyclophosphamide in combination with alemtuzumab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia in a randomized phase 3 trial*. *Blood*, 2012. **119**(22): p. 5104-10.
28. Buhler, A., et al., *Lenalidomide treatment and prognostic markers in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: data from the prospective, multicenter phase-II CLL-009 trial*. *Blood Cancer J*, 2016. **6**: p. e404.
29. Byrd, J.C., et al., *Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia*. *N Engl J Med*, 2016. **374**(4): p. 323-32.
30. Chanan-Khan, A., et al., *Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study*. *Lancet Oncol*, 2016. **17**(2): p. 200-11.
31. Chang, J.E., et al., *Bendamustine + rituximab chemoimmunotherapy and maintenance lenalidomide in relapsed, refractory chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: A Wisconsin Oncology Network Study*. *Br J Haematol*, 2016. **173**(2): p. 283-91.
32. Jaglowski, S.M., et al., *Safety and activity of BTK inhibitor ibrutinib combined with ofatumumab in chronic lymphocytic leukemia: a phase 1b/2 study*. *Blood*, 2015. **126**(7): p. 842-50.
33. Jones, J.A., et al., *Updated results of a phase III randomized, controlled study of idelalisib in combination with ofatumumab for previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL)*. *ASCO Meeting Abstracts*, 2016. **34**(15_suppl): p. 7515.
34. Walter, H.S., et al., *A phase 1 clinical trial of the selective BTK inhibitor ONO/GS-4059 in relapsed and refractory mature B-cell malignancies*. *Blood*, 2016. **127**(4): p. 411-9.
35. Bauer, K., et al., *Rituximab, ofatumumab and other monoclonal anti-CD20 antibodies for chronic lymphocytic leukaemia*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. **11**: p. CD008079.
36. Byrd, J.C., et al., *Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia*. *N Engl J Med*, 2014. **371**: p. 213-223.
37. Furman, R.R., et al., *Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia*. *N Engl J Med*, 2014. **370**(11): p. 997-1007.
38. Stilgenbauer, S., et al., *Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study*. *Lancet Oncol*, 2016.
39. Fischer, K., et al., *Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group*. *J Clin Oncol*, 2011. **29**(26): p. 3559-66.
40. Hillmen, P., et al., *A randomized phase II trial of fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone (FCM) with or without rituximab in previously treated chronic lymphocytic leukaemia*. *Br J Haematol*, 2011. **152**(5): p. 570-8.
41. Robak, T., et al., *Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia*. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(10): p. 1756-65.
42. Stilgenbauer, S., et al., *Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial*. *Blood*, 2014. **123**(21): p. 3247-54.
43. Byrd, J.C., et al., *Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia*. *N Engl J Med*, 2013. **369**(1): p. 32-42.
44. Byrd, J.C., et al., *Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia*. *The New England journal of medicine*, 2014. **371**(3): p. 213-23.

45. Cwynarski, K., et al., *Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for transformed chronic lymphocytic leukemia (Richter's syndrome): A retrospective analysis from the chronic lymphocytic leukemia subcommittee of the chronic leukemia working party and lymphoma working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation*. J Clin Oncol, 2012. **30**(18): p. 2211-7.
46. Dabaja, B.S., et al., *Fractionated cyclophosphamide, vincristine, liposomal daunorubicin (daunoXome), and dexamethasone (hyperCVXD) regimen in Richter's syndrome*. Leuk Lymphoma, 2001. **42**(3): p. 329-37.
47. Langerbeins, P., et al., *Poor efficacy and tolerability of R-CHOP in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and Richter transformation*. Am J Hematol, 2014. **89**(12): p. E239-43.
48. O'Brien, S., et al., *Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial*. Lancet Oncol, 2014. **15**(1): p. 48-58.
49. Parikh, S.A., et al., *Diffuse large B-cell lymphoma (Richter syndrome) in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL): a cohort study of newly diagnosed patients*. Br J Haematol, 2013. **162**(6): p. 774-82.
50. Tadmor, T., et al., *Richter's transformation to diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study reporting clinical data, outcome, and the benefit of adding rituximab to chemotherapy, from the Israeli CLL Study Group*. Am J Hematol, 2014. **89**(11): p. E218-22.
51. Tsang, M., et al., *The efficacy of ibrutinib in the treatment of Richter syndrome*. Blood, 2015. **125**(10): p. 1676-8.
52. Tsimberidou, A.M., et al., *Fractionated cyclophosphamide, vincristine, liposomal daunorubicin, and dexamethasone plus rituximab and granulocyte-macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) alternating with methotrexate and cytarabine plus rituximab and GM-CSF in patients with Richter syndrome or fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia*. Cancer, 2003. **97**(7): p. 1711-20.
53. Tsimberidou, A.M., et al., *Clinical outcomes and prognostic factors in patients with Richter's syndrome treated with chemotherapy or chemoimmunotherapy with or without stem-cell transplantation*. J Clin Oncol, 2006. **24**(15): p. 2343-51.
54. Tsimberidou, A.M., et al., *Phase I-II study of oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, and rituximab combination therapy in patients with Richter's syndrome or fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia*. J Clin Oncol, 2008. **26**(2): p. 196-203.
55. Tsimberidou, A.M., et al., *Phase I-II clinical trial of oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, and rituximab therapy in aggressive relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia or Richter syndrome*. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2013. **13**(5): p. 568-74.
56. Bergenthal, N., et al., *Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies*. Cochrane Database Syst Rev, 2014. **11**: p. CD009075.
57. Raanani, P., et al., *Immunoglobulin prophylaxis in hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplantation*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(4): p. Cd006501.

Erstveröffentlichung:	03/2018
Nächste Überprüfung geplant:	03/2021

15.04.2021: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 30.03.2023

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online