

# Leitlinienreport S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patient\*innen mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL)

Version 2.0 - Dezember 2024  
AWMF-Registernummer: 018-0320L

## Leitlinienreport

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Informationen zum Leitlinienreport.....</b>	<b>5</b>
1.1.	Autor*innen des Leitlinienreports.....	5
1.2.	Herausgeber.....	5
1.3.	Federführende Fachgesellschaft der Leitlinie.....	5
1.4.	Finanzierung der Leitlinie.....	5
1.5.	Kontakt.....	5
1.6.	Zitierweise des Leitlinienreports.....	5
1.7.	Weitere Dokumente zur Leitlinie.....	6
1.8.	Abkürzungsverzeichnis.....	7
<b>2.</b>	<b>Geltungsbereich und Zusammensetzung der Leitliniengruppe .....</b>	<b>9</b>
<b>3.</b>	<b>Fragestellungen und Gliederung .....</b>	<b>9</b>
3.1.	Schlüsselfragen.....	9
3.1.1.	Diagnose, Stadien, Prognosefaktoren.....	9
3.1.2.	Wahl und Zeitpunkt der Erstlinientherapie.....	10
3.1.3.	Krankheitsrezidiv und refraktäre Erkrankung.....	11
3.1.4.	Stellenwert der zellulären Therapien bei CLL.....	11
3.1.5.	Richter-Transformation.....	12
3.1.6.	Komplikationen der CLL (außer Infektionen).....	12
3.1.7.	Infektionen und Infektionsprophylaxe.....	12
3.1.8.	Nachsorge und supportive Maßnahmen.....	13
3.2.	Forschungsfragen.....	13
<b>4.</b>	<b>Methodisches Vorgehen bei der Evidenzaufarbeitung.....</b>	<b>13</b>
4.1.	Leitlinienadaptation.....	13
4.1.1.	Recherche.....	13
4.1.2.	Auswahl der Leitlinien.....	14
4.1.3.	Leitlinienbewertung.....	14
4.1.4.	Leitliniensynopsen.....	15
4.2.	Systematische Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur: Systematische Reviews, Primärstudien und HTA-Berichte.....	15
4.2.1.	Nutzenbewertungen des G-BA/IQWiG als Evidenzquelle.....	15
4.3.	Schema der Evidenzklassifikation und Biasbewertung.....	18

4.3.1.	Bewertung des Vertrauens in die Evidenz gemäß GRADE .....	20
4.4.	Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung .....	21
4.4.1.	Schema der Empfehlungsgraduierung .....	21
4.4.2.	Festlegung des Empfehlungsgrades .....	22
4.4.3.	Formale Konsensusverfahren und Konsensuskonferenz .....	23
<b>5.</b>	<b>Ableitung der Qualitätsindikatoren .....</b>	<b>24</b>
5.1.	Bestandsaufnahme.....	24
5.2.	Vorbereitung Anwesenheitstreffen (Erstellung einer Primärliste potenzieller QI) .....	25
5.3.	1. Online-Sitzung (Diskussion und primäre Sichtung).....	25
5.4.	Bewertung .....	26
5.5.	2. Online-Sitzung .....	27
<b>6.</b>	<b>Review-Verfahren und Verabschiedung .....</b>	<b>28</b>
<b>7.</b>	<b>Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten .....</b>	<b>42</b>
<b>8.</b>	<b>Verbreitung und Implementierung .....</b>	<b>43</b>
8.1.	Maschinenlesbare Übersetzung ausgewählter Empfehlungen der Leitlinie zur Behandlung der CLL.....	44
8.1.1.	Methoden .....	44
8.1.2.	Ergebnisse.....	45
<b>9.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>46</b>
<b>10.</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>46</b>
<b>11.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>47</b>
11.1.	Ergebnisse der Bewertung von Interessenkonflikterklärungen .....	47
11.2.	Suchstrategien.....	85
11.2.1.	Systematische Reviews [allgemeine Updatesuche].....	85
11.2.2.	Randomisiert kontrollierte Studien [allgemeine Updatesuche] .....	87
11.2.3.	MRD- Diagnostik [Diagnose, Stadien, Prognosefaktoren] .....	91
11.2.4.	MRD gesteuerte Therapie [Erstlinientherapie; Rezidivtherapie] .....	93
11.2.5.	Richter-Transformation .....	95
11.2.6.	Autoimmunzytopenie & Ibrutinib, Venetoclax [Komplikationen der CLL].....	100
11.2.7.	Immunglobulintherapie bei CLL [Infektionen] .....	103
11.3.	Evidenztabellen und Bewertung der Evidenz mittels der GRADE-Methodik .....	108

11.4.	Recherche nach internationalen Qualitätsindikatoren zur Chronischen Lymphatischen Leukämie (CLL) .....	108
11.4.1.	Rechercheauftrag .....	108
11.4.2.	Recherchestrategien .....	109
11.4.3.	Rechercheergebnisse .....	110
11.5.	Ergebnisse der Maschinenlesbaren Übersetzung ausgewählter CLL Empfehlungen .....	112
<b>12.</b>	<b>Semantisches Mapping – Intervention .....</b>	<b>118</b>
<b>13.</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>121</b>

# 1. Informationen zum Leitlinienreport

## 1.1. Autor\*innen des Leitlinienreports

- Ana-Mihaela Zorger
- Karina Worbes
- Moritz Ernst
- Univ.-Prof. Dr. Nicole Skoetz
- Prof. Dr. Barbara Eichhorst

## 1.2. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Stiftung Deutsche 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](mailto:leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de)  
[www.leitlinienprogramm-onkologie.de](http://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 Patient\*innen mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), Leitlinienreport 2.0, 2024, AWMF Registernummer: 018-032OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie-ctl/>, (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](http://www.g-i-n.net))

Die Leitlinie ist außerdem in der App des Leitlinienprogramms Onkologie enthalten. Weitere Informationen unter: [www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app/](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app/)



iOS App



Android App



## 1.8. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
AG	Arbeitsgruppe
AIHA	Autoimmune Hemolytic Anemia
alloSCT	Allogene Stammzelltransplantation
AMSTAR	Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CAR-T	Chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zellen
CIT	Chemoimmuntherapie
CKT	Komplexer Karyotyp
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CT	Computertomographie
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DLH	Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe
e.V.	Eingetragener Verein
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EK	Expertenkonsens
FCM	Flow cytometry (Durchflusszytometrie)
FISH	Fluoreszenz-in-situ Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-I-N	Guidelines International Network
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GVHD	Graft versus host disease
GVHD	Graft versus host disease

Abkürzung	Erläuterung
HCT-CI	Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HR	Hazard Ratio
IGHV	immunoglobulin heavy chain gene
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IvIg	Intravenöses Immunglobulin
KMT	Knochenmarktransplantation
LA	Leitlinienadaptation
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenversicherung
MRD	Minimal residual disease
NGS	Next-Generation Sequencing
NIH	Strukturierte Konsensuskonferenz nach dem Typ der US-Amerikanischen National Institutes of Health (NIH-Typ)
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PFS	Progression-free survival
PRCA	Pure red cell anemia
RCT	Randomised Controlled Trial
ROBINS	Risk Of Bias In Non-randomized Studies
SLL	Small lymphocytic lymphoma
SR	Systematische Recherche
vs.	Versus



## 2. Geltungsbereich und Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Adressat\*innen, Zielsetzung der S3-Leitlinie sowie Angaben zur Gültigkeitsdauer und zum Aktualisierungsverfahren sind in der Langversion der Leitlinie beschrieben.

Die Leitliniengruppe war multidisziplinär und multiprofessionell unter direkter Beteiligung von Patientenvertreter\*innen zusammengesetzt. In der Langversion sind außerdem die an der Leitlinienerstellung beteiligten Personen sowie die Zusammenstellung der Arbeitsgruppen aufgeführt.

## 3. Fragestellungen und Gliederung

Vom 21.06.2022 bis 30.08.2022 wurden zwei Online-Befragungen unter allen beteiligten Fachgesellschaften, einschließlich den Mandatsträger\*innen der Fachgesellschaften, den Autor\*innen der Leitlinie, Patientenvertreter\*innen und den Studienzentren der Deutschen CLL Studiengruppe (DCLLSG) und den Mitgliedern der DGHO durchgeführt. Ziel war es, alle potentiellen Nutzer\*innen der Leitlinie zu den bisherigen Themen der Leitlinie zu befragen sowie weitere Themen in den Vordergrund zu stellen, die als unzureichend abgedeckt identifiziert werden. Durch die Umfrage konnten die folgenden Themen für die Aktualisierung identifiziert werden: COVID-19 Impfung (und Impfungen generell), CAR-T-Zell-Therapie und neue Therapiealgorithmen bei CLL.

Anhand der Ergebnisse der Umfragen und zur Generierung der in dieser Leitlinie zu aktualisierenden Fragestellungen wurde der erste Entwurf einer Struktur der Kapitel samt potentieller Schlüsselfragen von der Leitlinienkoordination und Steuergruppe erstellt. Dieser wurde im Rahmen der Steuergruppen-Treffen im Oktober 2022 bzw. November 2022 sowie des Kick-Off-Meetings am 26.10.2022 diskutiert und präzisiert.

Eine weitere Strukturierung sowie Präzisierung fand durch die jeweiligen Arbeitsgruppen, teils in enger Abstimmung mit der Leitlinienkoordination sowie der Steuergruppe statt. Im Folgenden ist eine Kurzversion des Katalogs von Schlüsselfragen für die Aktualisierung, getrennt nach Kapiteln, abgebildet. Die vollständige Gliederung einschließlich aller Themen ist der Langversion dieser Leitlinie zu entnehmen.

### 3.1. Schlüsselfragen

Die Kapitelstruktur dieser Version wurde von der Steuergruppe aktualisiert und kompakter gestaltet. Im Vergleich zur Vorversion, die zehn Kapitel umfasste, enthält die neue Version nun acht neu strukturierte Kapitel. In der folgenden Darstellung sind Veränderungen zu der Erstfassung der Leitlinie (Version 1.0) mit einem Asterisk (\*) markiert, um auf neue Schlüsselfragen hinzuweisen:

#### 3.1.1. Diagnose, Stadien, Prognosefaktoren

Fragestellung	SR	LA/ LV	EK	HGT
Initialdiagnostik der CLL			x	
SLL				x <sup>3</sup>
Indikationsstellung Risikofaktoranalyse			x	

Fragestellung	SR	LA/ LV	EK	HGT
Anamnese und körperliche Untersuchung (generisch, Expertenkonsens)			x	
Blutbild und Zytomorphologie			x	
Immunphänotypisierung			x	
Molekulare Zytogenetik (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung)	x			
Karyotypisierung			x <sup>2</sup>	
Molekulargenetik und Mutationsanalysen	x			
IGHV Mutationsstatus und Subsets	x			
Histopathologie und Zytologie			x	
Bildgebende Verfahren (PET/CT, MRT)			x <sup>2</sup>	
Sonographie			x <sup>1</sup>	
Stadieneinteilung der CLL (Binet)			x <sup>1</sup>	
Diagnostik bei konkretem Progressions- oder Rezidivverdacht bzw. vor Therapiebeginn oder -änderung (genetische Evolution, Resistenzmutationen)			x <sup>2</sup>	
MRD-Diagnostik			x <sup>2</sup>	
Abkürzungen: EK = Expertenkonsens, LA/LV = Leitlinienadaptation bzw. Leitlinienverweis oder Verweis auf andere Kapitel der Leitlinie, SR = Systematische Recherche, HGT= Hintergrundtext				
1: ursprünglich als SR/ LA geplant, nach Rücksprache innerhalb der Arbeitsgruppe als EK umgesetzt				
2: ursprünglich als SR geplant, keine geeignete Evidenz identifiziert, als EK umgesetzt				
3: ursprünglich als EK geplant, nach Rücksprache innerhalb der Arbeitsgruppe lediglich im Hintergrundtext adressiert				
HGT: Hintergrundtext				

### 3.1.2. Wahl und Zeitpunkt der Erstlinientherapie

Fragestellung	SR	LA/ LV	EK	HGT
Watch & Wait				x <sup>3</sup>
Wahl der Erstlinientherapie (Kriterien: Molekulare Zytogenetik-FISH, Molekulargenetik- Genmutation, IGHV, individuelle Faktoren)	x			
Dosisintensität, Gender*				x <sup>3</sup>
Stellenwert Dauertherapie, Stellenwert der AK-Gabe bei BTK-Therapie*	x			
Stellenwert der zeitlich begrenzten Therapien (Chemoimmuntherapie) + Venetoclax-Kombinationen*	x			
Stellenwert der MRD-gesteuerten Therapie*			x <sup>2</sup>	
Follow-up			x <sup>1</sup>	
Abkürzungen: EK = Expertenkonsens, LA/LV = Leitlinienadaptation bzw. Leitlinienverweis oder Verweis auf andere Kapitel der Leitlinie, SR = Systematische Recherche, HGT= Hintergrundtext				
1: ursprünglich als LA geplant, nach Rücksprache innerhalb der Arbeitsgruppe als EK umgesetzt				
2: ursprünglich als SR geplant, keine geeignete Evidenz gefunden, als EK umgesetzt				
3: ursprünglich als EK geplant, nach Rücksprache innerhalb der Arbeitsgruppe lediglich im Hintergrundtext adressiert				
* : neue Schlüsselfragen im Vergleich zur Erstfassung der Leitlinie (Version 1.0)				

### 3.1.3. Krankheitsrezidiv und refraktäre Erkrankung

Fragestellung	SR	LA/ LV	EK	HGT
Definition und Diagnostik		x <sup>1</sup>		
Indikation zum Beginn der Rezidivtherapie		x <sup>1</sup>		
Wahl der Rezidivtherapie (insbesondere Entscheidung zeitlich begrenzte vs Dauertherapie, plus zusätzlich Remissionsdauer)	x			
Evidenz für bestimmte Therapiesequenzen*	x			
Rezidivtherapie bei kurzer Remission (< 2 Jahren) oder refraktärer Erkrankung/prim. Progress			x <sup>2</sup>	
Rezidivtherapie bei langer Remission, Sondersituation sehr lange Remission nach Chemoimmuntherapie			x <sup>2</sup>	
Stellenwert der MRD-Steuerung*			x <sup>2</sup>	
Stellenwert der Transplantation		x <sup>1</sup>		
Abkürzungen: EK = Expertenkonsens, LA/LV = Leitlinienadaptation bzw. Leitlinienverweis oder Verweis auf andere Kapitel der Leitlinie, SR = Systematische Recherche, HGT= Hintergrundtext				
1: ursprünglich als LA geplant, nach Rücksprache innerhalb der Arbeitsgruppe als Verweis auf anderes Kapitel umgesetzt				
2: ursprünglich als SR geplant, keine geeignete Evidenz identifiziert, als EK umgesetzt				
* : neue Schlüsselfragen im Vergleich zur Erstfassung der Leitlinie (Version 1.0)				

### 3.1.4. Stellenwert der zellulären Therapien bei CLL

Fragestellung	SR	LA/ LV	EK	HGT
Stellenwert der autologen Transplantation <sup>1</sup>				x
Stellenwert der allogenen Transplantation	x			
Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation für CLL (Hochrisiko-CLL; Doppelrefraktäre CLL)			x	x <sup>3</sup>
Patienten-spezifische Limitationen: Bedeutung von Komorbidität, Alter, Remissionsstatus bei Transplantation*				x <sup>3</sup>
Zeitpunkt der allogenen Stammzelltransplantation			x	
Konditionierungsintensität (Myeloblativ vs. reduzierte Intensität) Konditionierungsqualität (Ganzkörperbestrahlung + Chemotherapie vs. reine Chemotherapie)	x <sup>2</sup>			
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 <sup>3</sup>
CAR-T*				x <sup>3</sup>
Abkürzungen: EK = Expertenkonsens, LA/LV = Leitlinienadaptation bzw. Leitlinienverweis oder Verweis auf andere Kapitel der Leitlinie, SR = Systematische Recherche, HGT= Hintergrundtext				
1: ursprünglich als LA geplant, nach Rücksprache innerhalb der Arbeitsgruppe nicht weiter relevant				
2: ursprünglich als EK geplant, da Evidenz vorliegt, als evidenzbasierte Empfehlung dargestellt				
3: ursprünglich als EK geplant, nach Rücksprache innerhalb der Arbeitsgruppe lediglich im Hintergrundtext adressiert				
* : neue Schlüsselfragen im Vergleich zur Erstfassung der Leitlinie (Version 1.0)				

### 3.1.5. Richter-Transformation

Fragestellung	SR	LA/ LV	EK	HGT
Stellenwert der Lymphknotenentnahme			x	
Definition			x <sup>1</sup>	
Diagnostik		x		
Risikofaktoren (klinische und molekulare Faktoren)	x			
Therapie, Indikation	x			
Abkürzungen: EK = Expertenkonsens, LA/LV = Leitlinienadaptation bzw. Leitlinienverweis oder Verweis auf andere Kapitel der Leitlinie, SR = Systematische Recherche, HGT= Hintergrundtext 1: ursprünglich als LA geplant, nach Rücksprache innerhalb der Arbeitsgruppe als EK umgesetzt				

### 3.1.6. Komplikationen der CLL (außer Infektionen)

Fragestellung	SR	LA/ LV	EK	HGT
Weitere CLL-Komplikationen (außer Infektionen): extranodaler Befall (Organkomplikationen, Einflusstauung, Befall von Lunge, Niere, Darm, ZNS etc.)*			x	
Autoimmunozytopenie (AIHA/AITP/PRCA: Inzidenz und Risikofaktoren)			x <sup>1</sup>	
Autoimmunozytopenie (Therapieindikation)			x <sup>1</sup>	
Behandlung: Steroid/Rituximab/Ivlg/Immunsuppressiva vs Indikation zur CLL-Therapie*	x			
Abkürzungen: EK = Expertenkonsens, LA/LV = Leitlinienadaptation bzw. Leitlinienverweis oder Verweis auf andere Kapitel der Leitlinie, SR = Systematische Recherche, HGT= Hintergrundtext 1: ursprünglich als SR geplant, nach Rücksprache innerhalb der Arbeitsgruppe als EK umgesetzt * : neue Schlüsselfragen im Vergleich zur Erstfassung der Leitlinie (Version 1.0)				

### 3.1.7. Infektionen und Infektionsprophylaxe

Fragestellung	SR	LA/ LV	EK	HGT
COVID-19: Impfung, IgG-Bestimmung nach Impfung, Prä/Postexpositionsprophylaxe, Therapie*	x			
Empfehlungen zur Impfung allgemein*	x			
Antibiotische und antimykotische Prophylaxen während watch & wait unter verschiedenen Therapien*				x <sup>1</sup>
Immunglobulinmangel – und Indikation zu Immunglobulingaben*	x			
Abkürzungen: EK = Expertenkonsens, LA/LV = Leitlinienadaptation bzw. Leitlinienverweis oder Verweis auf andere Kapitel der Leitlinie, SR = Systematische Recherche, HGT= Hintergrundtext Recherche 1: ursprünglich als EK geplant, nach Rücksprache innerhalb der Arbeitsgruppe lediglich im Hintergrundtext adressiert * : neue Schlüsselfragen im Vergleich zur Erstfassung der Leitlinie (Version 1.0)				

### 3.1.8. Nachsorge und supportive Maßnahmen

Fragestellung	SR	LA/ LV	EK	HGT
Verlaufsdagnostik ohne konkreten Progressionsverdacht			x	
Ernährung: Vitamin D, grüner Tee*		x <sup>2</sup>		
Bewegung, Stellenwert von Sport	x			
Psycho-Onkologie		x <sup>2</sup>		
Palliativ*		x <sup>2</sup>		
Rehabilitation, rechtliche Aspekte*			x	
Sozialmedizin*				x <sup>3</sup>

Abkürzungen: EK = Expertenkonsens, LA/LV = Leitlinienadaptation bzw. Leitlinienverweis oder Verweis auf andere Kapitel der Leitlinie, SR = Systematische Recherche, HGT= Hintergrundtext  
 1: ursprünglich als SR geplant, keine geeignete Evidenz gefunden, als EK umgesetzt  
 2: Verweis auf Querschnittsleitlinien  
 3: ursprünglich als EK geplant, nach Rücksprache innerhalb der Arbeitsgruppe lediglich im Hintergrundtext adressiert  
 \* : neue Schlüsselfragen im Vergleich zur Erstfassung der Leitlinie (Version 1.0)

### 3.2. Forschungsfragen

Fragen, die besonderen Forschungsbedarf aufweisen, wurden im Kapitel „Forschungsfragen“ (siehe Langversion dieser Leitlinie) herausgestellt. Das Kapitel wurde auf Grundlage der von den Autor\*innen erstellten Unterkapitel zusammengefügt, und informell innerhalb der Arbeitsgruppe abgestimmt. Für die Leitliniengruppe bestand während der Konsultationsphase die Möglichkeit zur Kommentierung.

## 4. Methodisches Vorgehen bei der Evidenzaufarbeitung

### 4.1. Leitlinienadaptation

#### 4.1.1. Recherche

Am 22.03.2023 wurde jeweils mit den Suchbegriffen „CLL“, „chronic lymphocytic leukemia“, „leukemia“, „leukaemia“ und „Lymphom“ in der Datenbank des Guideline International Networks ([www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net), GIN) sowie systematisch in MEDLINE am 14.04.2023 nach relevanten Leitlinien gesucht.

Die Suche lieferte 333 Treffer (MEDLINE: 331, GIN: 2).

**MEDLINE (Ovid) strategy (1946 to November 15, 2022) [331 Treffer]**

#	Searches
1	exp Leukemia, B-Cell/
2	exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/
3	((lymphocytic* or b-cell or bcell or b-lymphocytic or lymphoblastic or lymphatic) adj1 leuk?em* adj3 (chronic* or cronic* or chroniq* or well-differentia*).tw,kf.
4	((lymphoplasmacytoid or lymphocytic) adj1 lymphom* adj3 (chronic* or cronic* or chroniq* or well-differentia*).tw,kf.

#	Searches
5	((small-cell* or smallcell*) adj3 lymphom*).tw,kf.
6	(lymphom* adj2 lymphocyt*).tw,kf.
7	lymphoplasma?ytoid*.tw,kf.
8	(cll or b-cll or bcll or sll).tw,kf.
9	((richter* or paraimmunoblasti*) adj3 (syndrom* or transformation*)).tw,kf.
10	((large-cell* or largecell*) adj2 transformation*).tw,kf.
11	or/1-10
12	(guideline* or guidance or (practice adj2 (guide*1 or recommend* or standard*)) or (decision* adj2 (making or make*)) or (evidence-based adj2 (practice* or medicine or nursing))).ti,ab. or exp Guidelines as topic/ or exp Guideline/
13	11 and 12
14	limit 13 to yr="2015 - 2023"

Guideline International Network ([www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net), GIN) [2 Treffer]

Manuelle Suchen nach „chronic lymphocytic leukemia“

#### 4.1.2. Auswahl der Leitlinien

Die Einschlusskriterien für die detaillierte Betrachtung einer Leitlinie waren, dass sie evidenzbasierte Empfehlungen für die Diagnose oder Therapie des\*r Patient\*in mit einer chronischen lymphatischen Leukämie geben sollten. Ausgeschlossen wurden Leitlinien, die nicht die chronische lymphatische Leukämie thematisierten, und die vor 2018 publiziert wurden.

Die Suche lieferte 333 Treffer (MEDLINE: 331, GIN: 2). 331 Treffer wurden ausgeschlossen (eindeutig irrelevant: 313; vor 2018 publiziert oder veraltete Versionen von Leitlinien: 18). 2 Treffer wurden als potentiell relevant beurteilt und weiter auf eine potentielle Verwertung geprüft (s. [Kapitel 4.1.3](#)).

#### 4.1.3. Leitlinienbewertung

Insgesamt wurden die folgenden 2 potentiell relevanten Leitlinien bewertet:

- Owen et al. (2023) [1]
- Walewska et al. (2022) [2]

Die zwei Leitlinien wurden mittels AGREE II- Instrument bewertet (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation Instrument). Dazu wurden alle Items von Domäne 3 und 6 auf einer 7-stufigen Skala (1 = „trifft überhaupt nicht zu“ bis 7 = „trifft vollständig zu“) bewertet. Die Bewertung wird in der nachfolgenden Tabelle abgebildet:

**Tabelle 1. Bewertung der Leitlinien (AGREE II Domänen 3 und 6)**

Erstautor & Jahr	AGREE II Domäne 3 (%)	AGREE II Domäne 6 (%)	Potenzial für Adaptation
Owen 2023 [1]	40	46	Nein
Walewska 2022 [2]	33	31	Nein

#### 4.1.4. Leitliniensynopsen

Für die potentielle Leitlinienadaptation sollten Leitlinien mit einem Score > 50% für Domäne 3 (Methodologische Exaktheit der Leitlinienentwicklung) berücksichtigt werden. Keine der beiden oben genannten Leitlinien erfüllte dieses Kriterium. Somit konnten keine Leitlinien für die vorliegende Leitlinie adaptiert werden.

## 4.2. Systematische Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur: Systematische Reviews, Primärstudien und HTA-Berichte

Die systematische Literatursuche basierte auf dem Prinzip der besten verfügbaren Evidenz. Die methodischen und inhaltlichen Ein- und Ausschlusskriterien wurden prospektiv definiert und von einer in der medizinischen Terminologie erfahrenen Bibliothekarin in sensitiven und hochkomplexen Suchstrategien für die jeweilig zu durchsuchenden Datenbanken MEDLINE, Epistemonikos und CENTRAL (Register klinischer Studien der Cochrane Library) umgesetzt. Für alle Suchstrategien wurde neben dem Datum der Suche auch die Anzahl der erzielten Treffer dokumentiert.

Es wurde allgemein nach systematischen Reviews (SR) und randomisierten kontrollierten Studien (RCT) gesucht, unabhängig von der Art der Intervention. Ziel dieser allgemeinen Updatesuchen nach SRs und RCTs war es, sowohl für alle vorhandenen Empfehlungen als auch für neu formulierte Themen zu überprüfen, ob neue Evidenz vorliegt. Es gab auch insgesamt sieben weitere Suchen für neue Schlüsselfragen und für Themen wo auch andere Studiendesigns eine Rolle spielen (zB. kontrollierte Beobachtungsstudien). Alle durchgeführten Suchen für diese Aktualisierung sind im Anhang des Reports detaillierter beschrieben.

Alle Referenzen, die durch die Suchstrategien identifiziert wurden, wurden in einem Literaturverwaltungsprogramm erfasst. Sie wurden durch eine wissenschaftliche Mitarbeiterin des Institutes für öffentliches Gesundheitswesen 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 Literaturdatenbank als PDF-Volltexte abgelegt. Im nächsten Schritt wurden die Studien, die als Volltext publiziert wurden und zur Beantwortung einer der Schlüsselfragen beitragen, in Evidenztabelle extrahiert.

Die Ergebnisse der Suchen wurden den jeweiligen Arbeitsgruppen-Leitungen bzw. Autor\*innen zur Überprüfung der Treffer und zur potenziellen Ergänzung der Suchen zur Verfügung gestellt. Eine detaillierte Beschreibung der Suchen sowie der jeweiligen Studienelektionsprozesse (u.a. anhand von PRISMA-Flowcharts) und der Einschlusskriterien ist im Anhang (11.2) zu finden.

### 4.2.1. Nutzenbewertungen des G-BA/IQWiG als Evidenzquelle

Zusätzlich wurde auf der Website des G-BA (Therapiegebiet: onkologische Erkrankungen) im Februar 2023 mit den Suchbegriffen „chronische lymphatische Leukämie“ nach Dossierbewertungen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel gemäß § 35a SGB V (AMNOG) ab 2018 gesucht, die sich auf die Behandlung von Patient\*innen mit einer CLL beziehen. Nach einer aktualisierten Recherche mit den gleichen

Suchbegriffen am 05.05.2023 konnten insgesamt 13 AMNOG- Verfahren identifiziert werden:

- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Venetoclax) mit IQWiG-Bewertung A23-04; <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/919/>
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Rituximab) mit IQWiG-Bewertung A20-88; <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/595/>
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Obinutuzumab) mit IQWiG-Bewertung A19-77; <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/490/>
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Duvelisib (Chronische lymphatische Leukämie, nach  $\geq 2$  Vortherapien) mit IQWiG-Bewertung A22-13; <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/791/>
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Zanubrutinib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie (CLL), rezidiert und/oder refraktär) mit IQWiG-Bewertung A22-132; <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/910/>
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Zanubrutinib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie (CLL), Erstlinie) mit IQWiG-Bewertung A22-130; <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/908/>
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Acalabrutinib (Chronisch lymphatische Leukämie, nach mind. 1 Vorbehandlung) mit IQWiG-Bewertung A20-105; <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/609/>
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Acalabrutinib (chronisch lymphatische Leukämie, Kombination mit Obinutuzumab, Erstlinie) mit IQWiG-Bewertung A20-104; <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/611/>
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Acalabrutinib (chronisch lymphatische Leukämie, Monotherapie, Erstlinie) mit IQWiG-Bewertung A20-103; <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/610/>
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Obinutuzumab (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Chronische lymphatische Leukämie) mit IQWiG-Bewertung A21-64; <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/690/>
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (Neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab) mit IQWiG-Bewertung A20-39; <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/544/>
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status: Chronische lymphatische Leukämie, Monotherapie) mit IQWiG-Bewertung A18-82; <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/419/>
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab) mit IQWiG-Bewertung A18-81; <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/418/>



Die Website des IQWiG wurde ebenfalls nach den Suchbegriffen „chronische lymphatische Leukämie“ durchsucht. Es wurden drei Abschlussberichte identifiziert:

- Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei malignen Lymphomen (D06-01A) – Abschlussbericht (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2009)
- Stammzelltransplantation bei chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) (N05-03G) – Bericht (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2017)
- Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen (N17-02) – Abschlussbericht (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2019)

Die oben genannten Abschlussberichte wurden aufgrund des Publikationsjahres (D06-01A, N05-03G) und der thematischen Relevanz für die Leitlinie (N17-02) nicht weiter berücksichtigt. Stattdessen wurden für diese Themen aktuellere und CLL-spezifischere systematische Reviews (Thema allogene Stammzelltransplantation) und Beobachtungsstudien (Thema PET/CT) identifiziert.

Die AMNOG-Verfahren zu Duvelisib (A22-13), Obinutuzumab (A21-64), Venetoclax (A18-81, A18-82, A20-39) und Ibrutinib (A19-77, A20-88, A23-04) wurden hinsichtlich der potenziellen Verwendung für die Erstellung der Kapitel Erstlinientherapie und Rezidiv überprüft, aber aufgrund der Verfügbarkeit neuer Evidenz aus RCTs nicht weiter berücksichtigt.

Dienachfolgenden AMNOG-Verfahren wurden als relevant erachtet und zur Formulierung evidenzbasierter Empfehlungen im Kapitel Erstlinientherapie und Rezidiv hinzugezogen.

- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Acalabrutinib (chronisch lymphatische Leukämie, Monotherapie, Erstlinie) mit IQWiG-Bewertung A20-103; <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/610/>
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Acalabrutinib (chronisch lymphatische Leukämie, Kombination mit Obinutuzumab, Erstlinie) mit IQWiG-Bewertung A20-104; <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/611>
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Acalabrutinib (Chronisch lymphatische Leukämie, nach mind. 1 Vorbehandlung) mit IQWiG-Bewertung A20-105; <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/609>
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Zanubrutinib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie (CLL), Erstlinie) mit IQWiG-Bewertung A22-130; <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/908/>
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Zanubrutinib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie (CLL), rezidiert und/oder refraktär) mit IQWiG-Bewertung A22-132; <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/910/>

Die AMNOG-Daten wurden mit der Unterstützung des OL-Office in Evidenztabelle extrahiert und einer GRADE-Bewertung unterzogen. Diese sind detailliert in den Anhang dargestellt.

### 4.3. Schema der Evidenzklassifikation und Biasbewertung

Die Bewertung der Evidenz erfolgte nach einem formalisierten Verfahren durch die Methodiker\*innen des Instituts für öffentliches Gesundheitswesen entsprechend den Kriterien der evidenzbasierten Medizin. Die in den systematischen Suchrecherchen identifizierte Literatur wurde von methodisch tätigen Wissenschaftler\*innen (Ana-Mihaela Zorger, Moritz Ernst) in Evidenztabelle extrahiert. Dabei wurden Unstimmigkeiten unter Hinzuziehung einer weiteren Expertin (Univ.-Prof. Dr. Nicole Skoetz) geklärt.

Die Qualität der Evidenz wurde anhand der Bewertungsinstrumente AMSTAR-2 für systematische Reviews [3], Cochrane Risk of Bias tool für RCTs [4] und die Checkliste der Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) basierend auf QUADAS-2 Tool für diagnostische Studien [5] beurteilt. Die Resultate der Bewertung wurden zusammen mit den Ergebnissen der Studien in Evidenztabelle zusammenfassend dargestellt und dienten als Diskussionsgrundlage zur Prüfung der internen Validität der Studienergebnisse im Hinblick auf die zu beantwortende Frage.

Die systematische Beurteilung des Vertrauens in die Evidenz wurde unter Verwendung des international anerkannten GRADE-Systems (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) vorgenommen [6].

Bitte beachten Sie, dass sich im Rahmen der Aktualisierung die Formulierung einiger evidenzbasierter Empfehlungen geändert hat (3.7, 7.6, 7.8, und 8.6). Die verlinkte Evidenz, die in der vorherigen Version gemäß dem Oxford-Schema dargestellt wurde, wurde bei der Aktualisierung nicht erneut überprüft. Das Oxford Schema ist in der folgenden Tabelle dargestellt. Die Evidenz zu Fragestellungen, für die im Zuge der Aktualisierung systematische Suchen geplant waren und durchgeführt wurden, wurden gemäß dem GRADE-Schema in der Leitlinie bewertet und präsentiert.

**Tabelle 2. Oxford Schema (Version März 2009)**

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity) of RCTs	SR (with homogeneity) inception cohort studies; CDR validated in different populations	SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR with 1b studies from different clinical centers	SR (with homogeneity) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	Individual inception cohort study with > 80 % follow-up; CDR validated in a single population	Validating cohort study with good reference standards; or CDR tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of Level 2b and better studies	SR (with homogeneity) of Level >2 economic studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80 % follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR or validated on split-sample only	Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after derivation, or validated only on split-sample or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	“Outcomes” Research; Ecological studies	“Outcomes” Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SR (with homogeneity) of case-control studies		SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study; or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
		or "first principles"			

### 4.3.1. Bewertung des Vertrauens in die Evidenz gemäß GRADE

Die Bewertung der den Empfehlungen zugrundeliegenden Evidenz erfolgte gemäß dem GRADE-Schema [6], um die jeweils gesamte Evidenz, die einer spezifischen Empfehlung zugrunde liegt, standardisiert und formalisiert zu bewerten.

Hierbei handelt es sich um ein System mit speziell entwickelter, online verfügbarer Software, mittels derer die Qualität der Evidenz formalisiert bewertet, und die Güte der aus der Evidenz abgeleiteten Empfehlungen eingeschätzt und übersichtlich dargestellt wurde (<https://grade.pro.org/>). In dieser Leitlinie erfolgte die Bewertung des Vertrauens in die Evidenz durch GRADE (siehe unten), nicht jedoch die formalisierte Ableitung der Empfehlungen. GRADE kann sowohl für diagnostische als auch therapeutische Empfehlungen verwendet werden.

Für den Fall aggregierter Evidenz aus systematischen Reviews bezieht sich die Beurteilung innerhalb der GRADE-Bewertung für die Domäne „Verzerrungsrisiko“ auf die Bewertung der eingeschlossenen Primärstudien. Dementsprechend wurde die Risk-of-Bias Bewertung der jeweiligen Review bei der Beurteilung berücksichtigt. Falls das Review keine Bewertung des Verzerrungsrisikos durchgeführt hat, wurde die Qualität dieser Studien mit dem entsprechend geeigneten Tool für das Studiendesign überprüft.

Im Rahmen der Ersterstellung der Leitlinie wurden dazu zunächst die Endpunkte für die jeweilige Fragestellung priorisiert. In die Qualitätsbewertung der Evidenz gingen die als wichtig und patienten-relevant erachteten Endpunkte (sogenannte kritische Endpunkte) ein, für die jeweils das Vertrauen in die zugrundeliegende Evidenz mittels des GRADE-Systems ermittelt wurde. Für therapeutische Fragestellungen waren diese Endpunkte die folgenden: das Gesamtüberleben (overall survival, OS), das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS), die Lebensqualität (quality of life, QoL), akute oder Langzeitnebenwirkungen (adverse events, serious adverse events) und die behandlungsbedingte Mortalität. Die priorisierten Endpunkte wurden für diese Leitlinienaktualisierung übernommen. Bei den unerwünschten Ereignissen wurde grundsätzlich die Gesamtrate an Ereignissen („any adverse events“) extrahiert. Je nach Fragestellung erfolgte die Selektion spezifischer Ereignisse in enger Abstimmung mit den Autor\*innen und AG-Leitungen der jeweiligen Kapitel. Bei der Lebensqualität wurde grundsätzlich die globale krankheitsbezogene Lebensqualität extrahiert; je nach Fragestellung wurden diese um weitere Lebensqualitätsdomänen ergänzt.

Zur Abwertung des Vertrauensgrades führten folgende Studien- oder Qualitätscharakteristika [7]:

- Ein nicht-randomisiertes Studiendesign [8]
- Ein potentiell hohes Verzerrungsrisiko des zugrundeliegenden Evidenzkörpers [8]
- Heterogenität oder Inkonsistenz eines Ergebnisparameters in den betrachteten Einzelstudien [9]
- Ein unpräzise geschätzter Effekt mit einem breiten Konfidenzintervall [10]

- Ein Ergebniswert der indirekt auf die Zielpopulation oder den untersuchten Ergebnisparameter zu übertragen ist [11]
- Ein Hinweis auf Publikationsbias [12]

Folgende Charakteristika führten zur Aufwertung der Qualität eines zugrundeliegenden Evidenzkörpers [13]:

- Eine Dosis-Wirkungsbeziehung
- Ein sehr ausgeprägter Effekt
- Residuelles Confounding

Bedeutung der Evidenzgraduierung gemäß der GRADE Working Group ([www.grade.pro.org](http://www.grade.pro.org)):

**Tabelle 3. Vertrauen in den Evidenzkörper gemäß GRADE**

Qualität der 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.	⊕⊖⊖⊖

Die Studien wurden den Expert\*innen der Arbeitsgruppen, zusammen mit den formal standardisierten Evidenztabelle als Evidenzgrundlage für die Empfehlungen, zur Verfügung gestellt. Während der Konsensuskonferenzen wurden die Evidenztabelle auch zur Verfügung gestellt und bei Bedarf präsentiert.

## 4.4. Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung

### 4.4.1. Schema der Empfehlungsgraduierung

In der Leitlinie wurde zu allen Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung wurden in der Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle 4), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Es wurden weiterhin Expertenkonsens-Empfehlungen (in der Leitlinie mit EK gekennzeichnet) generiert, wenn beim Kick-Off-Meeting oder in den darauffolgenden Besprechungen mit den Arbeitsgruppen-Leitungen entschieden wurde, eine spezifische Schlüsselfrage nicht auf Basis einer systematischen Literaturrecherche und -bewertung zu beantworten.

Tabelle 4. verwendete Empfehlungsgrade

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	Soll/ soll nicht
B	Empfehlung	Sollte/ sollte nicht
O	Empfehlung offen	Kann erwogen werden/ kann verzichtet werden

Die Empfehlungsgrade berücksichtigten neben der Qualität der Evidenz auch die klinische Relevanz des Ergebnisparameters, das Ausmaß des Effektes und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem. Bei der Empfehlungsgradierung innerhalb dieser Leitlinie wurde nicht das Evidence-to-Decision Framework von GRADE angewendet, da dieses aufgrund der nur 2-stufigen Graduierung nicht direkt auf die Leitlinien des Onkologischen Leitlinienprogramms übertragbar ist.

Es konnten zudem Statements zu Fragestellungen gebildet werden, für die entweder keine randomisierten Studien oder nur heterogene Evidenz vorhanden waren. Diese Statements wurden auf Grundlage von Expertenmeinungen oder Studienergebnissen gebildet und entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens als Statement oder als Expertenkonsens verabschiedet.

#### 4.4.2. 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 sollte in der Regel auch zu einer starken Empfehlung (Empfehlungsgrad A, „soll“) führen.

Zusätzlich wurden weitere Kriterien bei der Wahl des Empfehlungsgrades berücksichtigt. Die folgenden berücksichtigten Kriterien konnten 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.

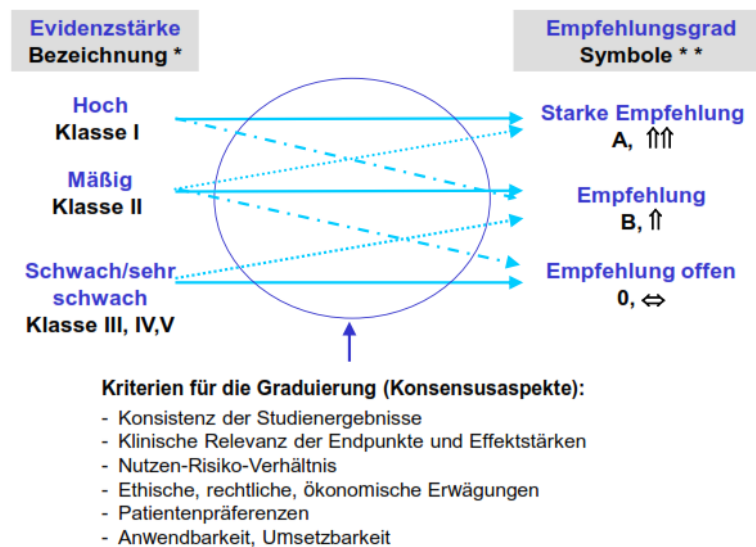
### Patientenpräferenzen

Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen wird nicht stark empfohlen, da sie von den Patient\*innen 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.**



\*: 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“).

Quelle: modifiziert AWMF-Regelwerk [14]

### 4.4.3. Formale Konsensusverfahren und Konsensuskonferenz

Die verschiedenen Kapitelentwürfe und Empfehlungen wurden für alle Leitlinienbeteiligten zur Kommentierung und Vorabstimmung zugänglich gemacht. Alle Empfehlungen wurden im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet (Konsensuskonferenz nach NIH-Typ). Hierzu fanden insgesamt drei online Konsensuskonferenzen statt (zwei im November 2023 und eine im Januar 2024). Vor der Konferenz im November 2023 fand eine erste Vorabstimmungsphase vom 10. Oktober bis zum 23. Oktober 2023 statt. In diesem Zeitraum wurden bereits sieben Kapitel zur Überprüfung und Abstimmung der Empfehlungen bereitgestellt. Vor der Konsensuskonferenz im Januar 2024 gab es eine zweite Vorabstimmungsphase vom 3. Januar bis zum 14. Januar 2024, in der die Empfehlungen des Diagnostikkapitels

abgestimmt werden konnten. Außerdem wurden im Rahmen der 6-wöchigen Konsultationsphase (09.08.2024 bis zum 22.09.2024) im Kapitel 9 „Infektionen und Infektionsprophylaxe“ zwei neue inhaltliche Änderungen zu zwei Empfehlungen abgestimmt. Die Online-Abstimmungen im DELPHI-Verfahren ergaben Rückmeldungen von 23 von 26 beteiligten Fachgesellschaften.

Die drei online Konsensuskonferenzen erfolgten unter neutraler Moderation durch Dr. Monika Nothacker (AWMF-IMWi) und Dr. Markus Follmann (OL-Office) nach folgendem Schema: Präsentation der abzustimmenden Empfehlungen im Plenum, Gelegenheit zu Rückfragen und Einbringung von begründeten Änderungsanträgen, Abstimmung der Empfehlungen und Änderungsanträge, Diskussion (bei Bedarf), Erarbeitung von Alternativvorschlägen und endgültige Abstimmung. Unterstützt wurde der Prozess von dem OL-Office (Dipl. Biologe Gregor Wenzel) und des Instituts für öffentliches Gesundheitswesen (Univ.-Prof. Dr. Nicole Skoetz, Ana-Mihaela Zorger, Moritz Ernst, Karina Worbes). Für jede Empfehlung wurde die prozentuale Zustimmung stimmberechtigter Mandatsträger\*innen dokumentiert. Hieraus ergab sich die Konsensstärke gemäß nachfolgender Tabelle.

**Tabelle 5. Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke**

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	50 – 75% der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	<50% der Stimmberechtigten

## 5. Ableitung der Qualitätsindikatoren

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 [15, 16].

Die Generierung der Qualitätsindikatoren wurde in folgenden Schritten durchgeführt:

### 5.1. Bestandsaufnahme

Bei der Suche nach bereits bestehenden internationalen Qualitätsindikatoren außerhalb des OL-Verfahrens erfolgte eine Einschränkung des Suchzeitraums auf die Zeit vom 01.01.2017 (im Anschluss an das Ende des Suchzeitraums der vorherigen Recherche) bis zum 25.03.2024. Es erfolgte eine Einschränkung auf die Sprachen Deutsch und Englisch.

Die Suche wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Literaturdatenbank PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced>
- Webseiten von internationalen Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/Qualitätsmessung/Qualitätsindikatoren

Recherchestrategie und -vokabular richten sich nach den Möglichkeiten der jeweiligen Recherchequelle, wurden entsprechend modifiziert und sind in der Anlage aufgeführt.



Die Recherche führte zu keinen internationalen QI (siehe Anlage).

## 5.2. Vorbereitung Anwesenheitstreffen (Erstellung einer Primärliste potenzieller QI)

Soweit möglich, wurden im Vorfeld der ersten Online-Sitzung (siehe 5.3) aus den im Update der Leitlinie neu hinzugekommenen bzw. modifizierten starken Empfehlungen (n= 17) potenzielle Indikatoren mit Definition von Zähler und Nenner abgeleitet. Zudem wurden die den bestehenden Qualitätsindikatoren zugrunde liegenden Empfehlungen auf Änderungen geprüft. Diese Liste wurde den Mitgliedern der Arbeitsgruppe im Vorfeld des Anwesenheitstreffens zugesandt. Zugleich wurde eine Recherche nach vorbestehenden internationalen QI beauftragt.

## 5.3. 1. Online-Sitzung (Diskussion und primäre Sichtung)

Die Sitzung der Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren (AG QI), die aus Mitgliedern der Leitliniengruppe und Vertretern der Krebsregister, des Zertifizierungssystems, der AWMF und des onkologischen Leitlinienprogramms bestand, fand am 21.05.2024 statt. In dem Treffen wurde den Teilnehmenden der Prozessablauf der QI-Erstellung sowie das Bewertungsinstrument des OL erläutert.

Auf Basis von Informationen aus der klinischen Versorgung und der ggf. im Aktualisierungsverfahren geänderten zugrundeliegenden Empfehlung wurde durch die Arbeitsgruppe entschieden, ob ein vorbestehender Qualitätsindikator, ggf. modifiziert, bestehen bleiben soll oder nicht.

Ergebnisse der Diskussion und Bewertung der bisherigen Qualitätsindikatoren (2018):

- QI 1 (Untersuchungsverfahren für die Initialdiagnostik der CLL):

Die AG QI sieht in dem QI ein Missverhältnis von Erhebungsaufwand und Nutzen/Verbesserungspotential und entscheidet sich daher gegen den Fortbestand dieses QI.

- QI 2 (Bestimmung TP53-Deletions- u. Mutationsstatus vor erster systemischer CLL-Therapie):

Die zugrundeliegende Empfehlung fordert nach Update neben der Bestimmung des TP53-Deletions- u. Mutationsstatus´ auch die Erhebung des IGHV-Mutationsstatus´. Die AG QI modifiziert den Zähler des QI dahingehend, dass zukünftig neben der Analyse des TP53-Deletions-/Mutationsstatus´ auch die Untersuchung des IGHV-Mutationsstatus´ gefordert wird.

Der Komplex-aberrante Karyotyp muss im Qualitätsindikator nicht berücksichtigt werden (Prüfung aufgrund einer Eingabe der Zertifizierungskommission HAEZ [Zentren für Hämatologische Neoplasien]).

- QI 3 (Keine alleinige Chemotherapie als Erstlinientherapie bei CLL):

Nach Wegfall der grundlegenden, starken Empfehlung wird der QI nicht fortgeführt.

- QI 4 (Einschluss in klinische Studien):

Die Modifikation der maßgeblichen Empfehlung sieht nach Update eine Beschränkung auf Pat. mit Rezidiv vor. Der Nenner des QI wird durch die AG daher insofern modifiziert, dass nur noch Pat. mit CLL und Rezidiv einbezogen werden.

Darüber hinaus wurde die unter 5.2 generierte Zusammenstellung aus den neuen bzw. modifizierten starken Empfehlungen der Leitlinie diskutiert und entschieden, ob aus der jeweiligen Empfehlung ein potenzieller Qualitätsindikator generiert werden könne. Folgende Ausschlusskriterien kamen dabei zur Anwendung:

**Tabelle 6. Gründe für einen Ausschluss der Empfehlung aus der Liste der potentiellen QI**

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 (z.B. Dopplung des QI aus zwei verschiedenen Empfehlungen; als Freitexteingabe in Liste der Empfehlungen zu dokumentieren)

Die Diskussion und primäre Sichtung der QIs ergab ein Set von 2 potenziellen QIs.

## 5.4. Bewertung

Die potenziellen Qualitätsindikatoren wurden mit dem Bewertungsinstrument des Leitlinienprogramms Onkologie durch die Mitglieder der AG QI bewertet. Jeweils mit dem unten abgebildeten Bogen erhielten die Bewertenden seitens des Zertifizierungssystems der DKG für den Indikatorvorschlag die Informationen zur Datenverfügbarkeit. Angenommen wird ein Qualitätsindikator, wenn 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 Qualitätsindikatoren-Entwicklungsprozess teilgenommen hatte.

**Tabelle 7. Bewertungsinstrument des Leitlinienprogramms Onkologie**

QI-Nr.	Möglicher Qualitätsindikator	Empfehlung	
1.	Z		
	N		
<b>Information zur Datenverfügbarkeit (Stand 05/2024):</b> <b>[dies wird von den Registern und den Zentren ausgefüllt]</b> Die Erfassung ist seitens der Klinischen Krebsregister über den einheitlichen Onkologischen Basisdatensatz und seiner Module gewährleistet: ja / nein			

QI-Nr.	Möglicher Qualitätsindikator	Empfehlung		
Die Erfassung ist Teil des Zertifizierungssystems der DKG:		ja / nein		
Ggf. welche Ergänzungen wären erforderlich?				
			Nein	Ja
1.	<b>Kriterium:</b> Der Qualitätsindikator erfasst für Patient*innen relevante Verbesserungspotentiale.			
2.	<b>Kriterium:</b> Der Indikator ist klar und eindeutig definiert.			
3.	<b>Kriterium:</b> Der Qualitätsindikator bezieht sich auf einen Versorgungsaspekt, der von den Leistungserbringern beeinflusst werden kann.			
4.	<b>Kriterium:</b> Gibt es Risiken zur Fehlsteuerung durch den Indikator, die nicht korrigierbar sind?			
5.	<b>Kriterium:</b> 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
<b>Risikoadjustierung</b> Können spezifische Merkmale von Patient*innen z.B. Alter, Komorbidität oder Schweregrad der Erkrankung die Ausprägung des QI beeinflussen?	
<b>Implementierungsbarrieren</b> Gibt es Implementierungsbarrieren, die es zu beachten gilt?	

## 5.5. 2. Online-Sitzung

Nach der schriftlichen Bewertung erfolgte am 11.07.2024 eine moderierte Online-Sitzung, in der die Ergebnisse der Bewertung diskutiert wurden. Auf Basis der Bewertungen und der Diskussion wurde das finale Set von 3 QI konsentiert.

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

## 6. Review-Verfahren und Verabschiedung

Nach Abschluss der internen Begutachtung der Leitliniendokumente konnte die Leitlinie im Rahmen einer 6-wöchigen Konsultationsphase (09.08.2024 bis zum 22.09.2024) durch die Fachöffentlichkeit kommentiert werden. Hierzu wurde eine Konsultationsfassung der Leitlinie auf der Homepage des Leitlinienprogramms Onkologie und der AWMF eingestellt und über mehrere Verteiler und Newsletter der beteiligten Fachgesellschaften/Organisationen zur Kommentierung der Konsultationsfassung aufgerufen. Zeitgleich wurden alle direkt an der Leitlinie beteiligten Fachgesellschaften/Organisationen per E-Mail auf die Leitlinie aufmerksam gemacht und um formale Zustimmung bzw. Stellungnahme gebeten. Dabei wurde angekündigt, dass bei ausbleibender Rückmeldung von einer Zustimmung ausgegangen werden würde.

21 der 26 Fachgesellschaften/Organisationen stimmten der Leitlinie formal zu. Die übrigen Fachgesellschaften/Organisationen sendeten keine Rückmeldung.

Die eingegangenen Kommentare wurden zunächst durch das Leitliniensekretariat gesichtet und hinsichtlich ihrer inhaltlichen Relevanz klassifiziert. Insgesamt gingen im Rahmen der öffentlichen Konsultation 18 inhaltliche Kommentare von 8 Personen oder Organisationen ein. Anschließend wurden in Zusammenarbeit mit der Koordination und den jeweiligen Kapitelautor\*innen Empfehlungen zum Umgang mit den Kommentaren diskutiert und umgesetzt. Die Leitliniengruppe wurde hierüber informiert und stimmte dem Vorgehen zu. Im Kapitel 9 „Infektionen und Infektionsprophylaxe“ wurden nach der Konsultationsphase zwei neue inhaltliche Änderungen zu zwei Empfehlungen abgestimmt. Die Online-Abstimmungen im DELPHI-Verfahren ergaben Rückmeldungen von 23 von 26 beteiligten Fachgesellschaften. Inhaltliche Kommentare und die daraus resultierenden Änderungen können der nachfolgenden Tabelle entnommen werden. Kommentare, die nicht spezifisch zu dem inhaltlichen Kapitel der Leitlinie adressiert wurden (zB. Kommentare zu dem einleitenden Kapitel der Leitlinie), das Layout betreffende und orthographische sowie syntaktische Kommentare wurden eingearbeitet und sind hier nicht gelistet.

Tabelle 8. Bearbeitung eingegangener Kommentare zu Empfehlungen und Hintergrundtext

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung gemäß Kommentar	Begründung (mit Literaturangaben)	Umgang mit Kommentar (mit Begründung)
<b>Kapitel Zeitpunkt und Wahl der Erstlinientherapie</b>					
1	Kap. 4.2.1.1.; S. 65	Es gibt jedoch Hinweise aus retrospektiven Studien, dass es auch unter Acalabrutinib zu einer Häufung von ventrikulären Tachykardien kommen könnte [123].	„Es gibt jedoch Hinweise aus einer retrospektiven Studie, dass es auch unter Acalabrutinib zu einer Häufung von ventrikulären Tachykardien kommen könnte [123].  Weiterhin beschreiben einzelne Fallberichte auch unter Zanubrutinib das Auftreten von ventrikulären Arrhythmien [a, b]. Hierbei ist auch das erhöhte Risiko für Hypertonie zu beachten, welches unter Zanubrutinib ähnlich hoch ist wie unter Ibrutinib [b,c, 125]“	„Um eine möglichst differenzierte Darstellung der auftretenden Nebenwirkungen von klinischem Interesse unter BTKi der zweiten Generation zu erzielen, sollte man in Erwägung ziehen, die Datenlage bzgl. Zanubrutinib und Acalabrutinib möglichst vollständig darzulegen. Um das Bild zu komplettieren, sollte man daher noch weitere Datenquellen anführen wie fortfolgend aufgeführt.  Die links erwähnten ergänzenden Literaturzitate sind hier im Detail aufgelistet:  (a) Fazal, M., Wei, C., Chuy, K. L., Hussain, K., Gomez, S. E., Ba, S. S., & Baykaner, T. (2023). Tyrosine kinase inhibitor-associated ventricular arrhythmias: a case series and review of literature. <i>Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology</i> , 66(5), 1165-1175  (b) Moslehi, J. J., Furman, R. R., Tam, C. S., Salem, J. E., Flowers, C. R., Cohen, A., ... & Brown, J. R. (2024).“	Die vorgeschlagenen Änderungen wurden in den Hintergrundtext angenommen.
2	Kap. 4.2.1.1.; S. 65	Für detaillierte Empfehlungen bzgl. kardiologischer Diagnostik und BTKInhibitor-	„Für detaillierte Empfehlungen bzgl. kardiologischer Diagnostik und BTKInhibitor- Therapie bei kardial Vorerkrankten verweisen wir hier gerne auf	„Die Empfehlung im Leitlinientext zur Beachtung der Stellungnahme des Expertengremiums kann noch durch einen zusätzlichen Hinweis auf die kardioonkologische ESC Guideline erweitert werden, da hier wichtige Handlungsempfehlungen für BTKi-Therapie gegeben werden.	Die vorgeschlagenen Änderungen wurden in den Hintergrundtext angenommen.

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung gemäß Kommentar	Begründung (mit Literaturangaben)	Umgang mit Kommentar (mit Begründung)
		Therapie bei kardial Vorerkrankten verweisen wir hier gerne auf die Stellungnahme eines internationalen Expertengremiums [122].	die Stellungnahme eines internationalen Expertengremiums [122] sowie auf die aktuelle ESC Leitlinie Kardio-Onkologie [d].“	Das links erwähnte Literaturzitat ist hier im Detail aufgelistet:  (d) Lyon, A. R., Lopez-Fernandez, T., Couch, L. S., Asteggiano, R., Aznar, M. C., Bergler-Klein, J., ... & Van Der Pal, H. J. (2022). 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal-Cardiovascular Imaging, 23(10), e333-e465.“	
3	Kap. 4.2.1.2; S. 66	Langzeit-Erhebungen von Nebenwirkungen zeigen, dass es während der BTK-Inhibitor-Therapie auch noch nach Jahren zum Auftreten von Müdigkeit, Muskel- und Gelenkschmerzen, Infektionen, arterieller Hypertonie, Blutungen und Vorhofflimmern	„Langzeit-Erhebungen von Nebenwirkungen bei mit Ibrutinib behandelten Patient*innen zeigen, dass es während der BTK-Inhibitor-Therapie auch noch nach Jahren zum Auftreten von Müdigkeit, Muskel- und Gelenkschmerzen, Infektionen, arterieller Hypertonie, Blutungen und Vorhofflimmern kommen kann, wohingegen es seltener Nebenwirkungen nach Abschluss der zeitlich begrenzten Therapie mit Venetoclax-Obinutuzumab gibt [74], [59].“	„Da hier ausschließlich eine Analyse von Langzeitdaten aus einer Ibrutinib-Studie zitiert wird, ist bei einer Verallgemeinerung des Effekts auf die gesamte BTKi-Klasse Vorsicht geboten. Der gelb-markierte Zusatz könnte dieser Einschränkung Rechnung tragen.“	Anpassung des Hintergrundtextes wurde als nicht notwendig eingestuft.  Begründung: „Da es ebenfalls zu Acalabrutinib Daten aus der ELEVATE-TN gibt, dass auch nach Jahren noch die genannten Nebenwirkungen auftreten.“

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung gemäß Kommentar	Begründung (mit Literaturangaben)	Umgang mit Kommentar (mit Begründung)
		kommen kann, wohingegen es seltener Nebenwirkungen nach Abschluss der zeitlich begrenzten Therapie mit Venetoclax-Obinutuzumab gibt [74], [59].			
4	Genereller Kommentar	/	„Falls noch möglich, wäre ein allgemeiner Kommentar zu den Therapiezielen im Sinne einer Präferenz für die erste Therapie als zeitbegrenzte Behandlung (außer bei TP53 Aberration) m.E. sinnvoll.“	/	Anpassung des Hintergrundtextes wurde als nicht notwendig eingestuft.  Begründung: „Die Vorteile/Nachteile der zeitlich begrenzten Therapie sind unserer Ansicht nach schon sehr differenziert dargestellt. Da es noch keine publizierten randomisierten Vergleiche der beiden Strategien (zeitlich begrenzt venetoclax-basiert vs kontinuierliche BTKi

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung gemäß Kommentar	Begründung (mit Literaturangaben)	Umgang mit Kommentar (mit Begründung)
					Monotherapie) sollte unseres Erachtens die zeitlich begrenzte Therapie nicht grundsätzlich als zu bevorzugen dargestellt werden.“
5	Genereller Kommentar	zB. Empfehlung 4.4, 4.5	„Warum wird bei Aufzählungen, z.B. Acalabrutinib, Zanubrutinib, Ibrutinib nicht alphabetisch sortiert? Letzteres ist weniger präjudizierend.“	/	Anpassung des Hintergrundtextes wurde als nicht notwendig eingestuft.  Begründung: „Aufgrund der Daten, die zur Verträglichkeit von Ibrutinib und den 2.Generations-BTKi vorliegen, ist durch die Reihenfolge der BTKi durchaus das Widerspiegeln einer Präferenz beabsichtigt. Für BTKi-Monotherapien sind Acalabrutinib und Zanubrutinib aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils gegenüber Ibrutinib zu bevorzugen.“



Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung gemäß Kommentar	Begründung (mit Literaturangaben)	Umgang mit Kommentar (mit Begründung)
6	4.2	Tab. 4.3 und Tab. 4.4; Text Seite 60	„Evidenzgrad für Overall Survival-Vorteil „für alle Substanzen“ (Tab. 4.4) prüfen“	„Nach meiner Kenntnis (wie auch in den Videokonferenzen bestätigt) liegen bislang keine klaren Belege für einen OS-Vorteil vor. Wenn die Aussage zum OS-Vorteil für Acalabrutinib/Obinutuzumab stimmt, bitte im Text eine Referenz dazu angeben. Ibrutinib/Rituximab hat in der E1912-Studie gegenüber FCR einen OS-Vorteil gezeigt (Shanafelt, NEJM 2019), RESONATE-2 einen Vorteil von Ibrutinib gegenüber Chlorambucil (Burger, Leukemia 2020)“	Die vorgeschlagene Änderung wurde in den Hintergrundtext angenommen. Der Evidenzgrad sowie der zugehörige Hintergrundtext zur Empfehlung 4.4 wurden auf Basis des Kommentars erneut überprüft und überarbeitet.
<b>Kapitel Krankheitsrezidiv und refraktäre Erkrankung</b>					
7	5.2.2. / S. 73	Der spezifische BTK-inhibierende Kinase-Inhibitor Acalabrutinib wurde auf Grundlage der IQWiG Nutzenbewertung A20-104 zur Phase-III-ASCEND-Studie für die Rezidivsituation zugelassen [153].	„Der spezifische BTK-inhibierende Kinase-Inhibitor Acalabrutinib wurde auf Grundlage der Phase-III-ASCEND-Studie für die Rezidivsituation zugelassen [153]. Im Rahmen der Nutzenbewertung von Acalabrutinib konnte gemäß G-BA Beschluss vom 5. August 2021 (Verfahrensnummer D-594) für ausgewiesene Teilpopulationen ein geringer bis beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt werden (G-BA 2021).“	„Die Zulassung von Acalabrutinib im Rezidivsetting durch die europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) erfolgte nicht auf Grundlage der Nutzenbewertung des IQWiG, sondern auf Grundlage der ASCEND Studiendaten. Möchte man hier die positive Nutzenbewertung erwähnen, sollte im besten Fall der finale G-BA Beschluss angegeben/verlinkt werden an Stelle der IQWiG Empfehlung.  Quellenangabe:  Gemeinsamer Bundesausschuss (2021). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Acalabrutinib (chronische lymphatische Leukämie,	Die vorgeschlagenen Änderungen wurden in den Hintergrundtext angenommen. Begründung: „Da m.E. die Lesbarkeit unter der Auflistung der G-BA Beschlüsse leidet und die restliche Leitlinie nicht hierauf verweist, entfällt dieser Querverweis.“

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung gemäß Kommentar	Begründung (mit Literaturangaben)	Umgang mit Kommentar (mit Begründung)
				nach mindestens 1 Vorbehandlung). Online verfügbar unter: <a href="#">te</a> ,	
8	5.2.2. / S. 74	Der ebenfalls orale und spezifischer wirkende BTK-Inhibitor Zanubrutinib wurde in der Phase III-ALPINE-Studie gegen Ibrutinib getestet und führte bei 652 Patient*innen mit rezidivierter CLL nach einem medianen Follow-Up von 29.6 Monaten zu einem signifikant besseren PFS (HR 0.65). Die Rate an Vorhofflimmern war signifikant niedriger (5 % vs. 13 %), ebenso unerwünschte Nebenwirkungen, die zum	„Der ebenfalls orale und spezifischer wirkende BTK-Inhibitor Zanubrutinib wurde in der Phase III-ALPINE-Studie gegen Ibrutinib getestet und führte bei 652 Patient*innen mit rezidivierter CLL nach einem medianen Follow-Up von 29.6 Monaten zu einem signifikant besseren PFS (HR 0.65). Die Rate an Vorhofflimmern war signifikant niedriger (5 % vs. 13 %), ebenso unerwünschte Nebenwirkungen, die zum Abbruch führten (15 % vs. 22 %) [154]. Auf Basis dieser Daten erfolgte die Zulassung von Zanubrutinib in der Rezidivsituation. Im Rahmen der Nutzenbewertung von Zanubrutinib konnte gemäß G-BA Beschluss vom 15. Juni 2023 (Verfahrensnummer D-903) für eine Teilpopulation ein geringer Zusatznutzen festgestellt werden (G-BA 2023)	<p>„Die Zulassung von Zanubrutinib im Rezidivsetting durch die EMA erfolgte nicht auf Grundlage der Nutzenbewertung des IQWiG, sondern auf Grundlage der ALPINE Studiendaten. Möchte man hier die positive Nutzenbewertung erwähnen, sollte im besten Fall der finale G-BA Beschluss angegeben/verlinkt werden an Stelle der IQWiG Empfehlung.</p> <p>Quellenangabe:</p> <p>Gemeinsamer Bundesausschuss (2023). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Zanubrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie (CLL), rezidiviert/refraktär). Online verfügbar unter: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6047/2023-06-15_AM-RL-XII_Zanubrutinib_D-903_BAnz.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6047/2023-06-15_AM-RL-XII_Zanubrutinib_D-903_BAnz.pdf</a></p> <p>Positivbeschlüsse für Ibrutinib im r/r-Setting:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ibrutinib mono (D-212); nicht-quantifizierbarer ZN für FCR ineligible: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2652/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212_BAnz.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2652/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212_BAnz.pdf</a></li> <li>• Ibrutinib+BR (D-262); beträchtlicher Zusatznutzen für 3L+: <a href="https://www.g-">https://www.g-</a></li> </ul>	Die vorgeschlagenen Änderungen wurden in den Hintergrundtext angenommen. Begründung: „Da m.E. die Lesbarkeit unter der Auflistung der G-BA Beschlüsse leidet und die restliche Leitlinie nicht hierauf verweist, entfällt dieser Querverweis.“

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung gemäß Kommentar	Begründung (mit Literaturangaben)	Umgang mit Kommentar (mit Begründung)
		Abbruch führten (15 % vs. 22 %) [154]. Auf Basis dieser Daten erfolgte die IQWiG Nutzenbewertung A22-132 zur Zulassungsempfehlung.	Anmerkung zu den beiden letzten Punkten:  Alle weiteren positiven Beschlüsse aller BTKi (inkl. Ibrutinib) sind in der Spalte rechts aufgeführt, falls eine Ergänzung in Betracht gezogen werden soll.,	<p><a href="https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2873/2017-03-16_AM-RL-XII_Ibrutinib_nAWG-Laeukemie-D-262_BAnz.pdf">ba.de/downloads/39-261-2873/2017-03-16_AM-RL-XII_Ibrutinib_nAWG-Laeukemie-D-262_BAnz.pdf</a></p> <p>Positive G-BA Beschlüsse für BTKi in 1L:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ibrutinib mono (D-212); nicht quantifizierbarer ZN für FCR ineligible mit del17p/TP53mu: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2652/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212_BAnz.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2652/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212_BAnz.pdf</a></li> <li>• Ibrutinib + Obi (D-488); geringer ZN für FCR ineligible: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4171/2020-02-20_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-488_BAnz.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4171/2020-02-20_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-488_BAnz.pdf</a></li> <li>• Ibrutinib + Rituximab (D-598); beträchtlicher ZN für FCR eligible: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4771/2021-04-01_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-598_BAnz.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4771/2021-04-01_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-598_BAnz.pdf</a></li> <li>• Acalabrutinib mono (D-592); geringer ZN für FCR ineligible: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4867/2021-06-03_AM-RL-XII_Acalabrutinib_D-592_BAnz.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4867/2021-06-03_AM-RL-XII_Acalabrutinib_D-592_BAnz.pdf</a></li> <li>• Acalabrutinib + Obi (D-593); geringer ZN für FCR ineligible: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4868/2021-06-03_AM-RL-XII_Acalabrutinib_D-593_BAnz.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4868/2021-06-03_AM-RL-XII_Acalabrutinib_D-593_BAnz.pdf</a></li> <li>• Zanubrutinib mono (D-895); geringer ZN für FCR ineligible: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6046/2023-06-15_AM-RL-XII_Zanubrutinib_D-895_BAnz.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6046/2023-06-15_AM-RL-XII_Zanubrutinib_D-895_BAnz.pdf</a>,</li> </ul>	

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung gemäß Kommentar	Begründung (mit Literaturangaben)	Umgang mit Kommentar (mit Begründung)
9	5.2.5. / S. 76	Resistenzen gegenüber kovalenten BTK-Inhibitoren wie Ibrutinib oder Acalabrutinib sind zu einem wesentlichen Anteil durch Mutationen im B Zellrezeptorsign alweg im Zielmolekül BTK (z.B C481S) selbst, oder im benachbarten Molekül PLCG2 zu suchen.	„Resistenzen gegenüber kovalenten BTK-Inhibitoren sind zu einem wesentlichen Anteil durch Mutationen im B-Zellrezeptorsignalweg im Zielmolekül BTK (z.B C481S) selbst, oder im benachbarten Molekül PLCG2 zu suchen.“	<p>„Neue Daten zeigen auch BTK-Mutationen unter Zanubrutinib. Man sollte für diese Passage daher erwägen, entweder alle Wirkstoffnamen aufzuführen oder keinen und bei der Formulierung „kovalente BTK-Inhibitoren“ zu bleiben, welche dann alle cBTKi miteinschließt.</p> <p>Folgende Publikationen seien in diesem Kontext erwähnt:</p> <p>Blombery, P., Thompson, E. R., Lew, T. E., Tiong, I. S., Bennett, R., Cheah, C. Y., ... &amp; Tam, C. S. (2022). Enrichment of BTK Leu528Trp mutations in patients with CLL on zanubrutinib: potential for pirtobrutinib cross-resistance. <i>Blood advances</i>, 6(20), 5589-5592.</p> <p>Brown, J. R., Li, J., Eichhorst, B. F., Lamanna, N., O'Brien, S. M., Tam, C. S., ... &amp; Shadman, M. (2023). Acquired mutations in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL) that progressed in the ALPINE study. <i>Blood</i>, 142, 1890.“</p>	Die vorgeschlagenen Änderungen wurden in den Hintergrundtext angenommen.
10	5.2.5/ S.77	Pirtobrutinib	„Bis 19.10.2024 läuft noch ein Arzneimittelhärtefallprogramm für Pirtobrutinib“	„Ggf. ergänzen“	<p>Anpassung des Hintergrundtextes wurde als nicht notwendig eingestuft.</p> <p>Begründung: „Wir würden es bevorzugen diesen Zusatz nicht zu ergänzen. In Anbetracht der kurzen verbleibenden Laufzeit</p>

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung gemäß Kommentar	Begründung (mit Literaturangaben)	Umgang mit Kommentar (mit Begründung)
					sowie erwarteten Zulassung des Medikamentes kann dieser Zusatz schnell überholt sein.“
11	Genereller Kommentar	zB. Empfehlung 5.4.	„Warum wird bei Aufzählungen, z.B. Acalabrutinib, Zanubrutinib, Ibrutinib nicht alphabetisch sortiert? Letzteres ist weniger präjudizierend.“	/	Anpassung des Hintergrundtextes wurde als nicht notwendig eingestuft.  Begründung: „Die Aufzählung folgt letztendlich dem bevorzugten Einsatz aufgrund des verbesserten Nebenwirkungsprofils der Medikamente. Die Reihung ist also beabsichtigt um die Medikamente nicht per se gleichwertig erscheinen zu lassen.“
<b>Kapitel Komplikationen der CLL (außer Infektionen)</b>					
12	8.2.5./ S. 101, Zeile 4-6	Sowie bei der ITP zusätzlich auch die Thrombopoetin-Rezeptor Agonisten	„Sowie bei der sekundären ITP zusätzlich auch die Thrombopoetin Rezeptor Agonisten (Avatrombopag, Eltrombopag, Romiplostim, - für sekundäre ITP nicht	„Avatrombopag, Eltrombopag und Romiplostim sind bei der sekundären <b>Immunthrombozytopenie</b> off-label, nur Fostamatinib ist für die sekundäre	Die vorgeschlagenen Änderungen wurden in den Hintergrundtext angenommen.

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung gemäß Kommentar	Begründung (mit Literaturangaben)	Umgang mit Kommentar (mit Begründung)
		(Avathrombopag, Elthrombopag und Romiplostin) und zudem der für die sekundäre Thrombopenie zugelassene Syk-Inhibitor Fostamatinib, dessen Toxizitätsprofil allerdings zu beachten ist.	zugelassen, vorher Kostenübernahme klären) und den Syk-Inhibitor Fostamatinib (für sekundäre ITP zugelassen).“	Immunthrombozytopenie zugelassen. Sicher kann man das besser schreiben.“	
<b>Kapitel Infektionen und Infektionsprophylaxe</b>					
13	Kapitel 9, Empfehlung 9.3; S. 105	Falls eine CLL-spezifische Therapie mit den neuen Substanzen (BTK- und BCL2-Inhibitoren) bereits begonnen/ durchgeführt wird, sollte beim Einsatz von	„Dieser Satz ist nicht haltbar, da auch Antibiotika ohne Interaktion (z.B. Azithromycin, Amoxicillin-Clavulansäure) eingesetzt werden können. Sollte geändert werden:  Falls eine CLL-spezifische Therapie mit den neuen Substanzen (BTK- und BCL2-Inhibitoren) bereits begonnen/ durchgeführt wird, sollte beim Einsatz von	/	Die Änderung wurde angenommen. Es erfolgte eine Anpassung der Empfehlung entsprechend des Kommentars. Die Empfehlung wurde im Online-DELPHI Verfahren neu abgestimmt.

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung gemäß Kommentar	Begründung (mit Literaturangaben)	Umgang mit Kommentar (mit Begründung)
		Antiinfektiva eine Reduktion der CLL-Therapie entsprechend Fachinformation aufgrund des Interaktionspotentials erfolgen.	Antiinfektiva eine Prüfung des Interaktionspotentials erfolgen und ggf. eine Dosisanpassung erfolgen.“		
14	Kapitel 9, Empfehlung 9.11; S. 109	Bei Patient*innen mit CLL sollte eine Impfung gegen RSV erfolgen.  CAVE: Die Impfung ist kein Gegenstand des Leistungskatalogs der GKV (Kostenübernahme nicht gesichert).	„Korrektur:  Der RSV-Impfstoff ist im Bereich der EMA zugelassen und auch für Risikopatient*innen ab 50 Jahre unproblematisch zu verordnen. Nur Patient*innen < 50 Jahren bewegen sich ausserhalb des labels. Dies muss korrigiert werden.“	/	Es erfolgte eine Ergänzung des CAVE Satzes entsprechend des Kommentars.  „CAVE: Die Impfung ist bei Patient*innen < 50 Jahren kein Gegenstand des Leistungskatalogs der GKV (Kostenübernahme nicht gesichert).“  Anpassung der Empfehlung wurde als nicht notwendig eingestuft.
15	Kapitel 9, Empfehlung 9.11; S. 109	RSV	„Wird seit 8.24 von der STIKO empfohlen.“	„15.08.2024 - Erwachsenen über 75 Jahre empfiehlt die Ständige Impfkommission eine einmalige Impfung gegen das Respiratorische Synzytial-Virus – kurz RSV. Außerdem sollen sich 60- bis 74-Jährige mit Risikofaktoren impfen	Die vorgeschlagenen Ergänzungen wurden in den Hintergrundtext angenommen.

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung gemäß Kommentar	Begründung (mit Literaturangaben)	Umgang mit Kommentar (mit Begründung)
				lassen. Der Gemeinsame Bundesausschuss berät bereits über eine Aufnahme der Impfung in die Schutzimpfungs-Richtlinie.“	Anpassung der Empfehlung wurde als nicht notwendig eingestuft.
	Kapitel 9.4, S. 108	Patient*innen mit CLL sollten gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis und Poliomyelitis geimpft werden, sofern keine Grundimmunisierung zu früherem Zeitpunkt erfolgt ist	<p>„Patient*innen mit CLL sollten eine Auffrischungsimpfung gegen Diphtherie und Tetanus, erhalten, sofern eine letzte Impfung länger als 10 Jahre zurückliegt.</p> <p>Sollte die einmalig für das Erwachsenenalter empfohlene Auffrischungsimpfung gegen Pertussis noch nicht erfolgt sein sollte diese nachgeholt werden.</p> <p>Sollte im Kindesalter keine Grundimmunisierung gegen Polio erfolgt sein, sollte diese nachgeholt werden.“</p>	<p>„Die Empfehlung sollte an die Vorgabe der STIKO angepaßt und die letzte Auffrischungsimpfung und nicht die Grundimmunisierung im Kindesalter als Bezugspunkt gewählt werden.</p> <p>Eine Grundimmunisierung haben nahezu alle Schulkinder in Deutschland zum Zeitpunkt der Einschulung erhalten (&gt;90%).</p> <p>(Rieck T, Feig M, Siedler A: Impfquoten von Kinderschutzimpfungen in Deutschland – aktuelle Ergebnisse aus der RKI-Impfsurveillance Epid Bull 2022;48:3-25)</p> <p>Leider liegt die Rate der von der STIKO im Abstand von jeweils 10 Jahren empfohlenen Auffrischungsimpfungen im Erwachsenenalter für Diphtherie und Tetanus sowie die einmalig im Erwachsenenalter empfohlene Auffrischungsimpfung für Perussis bei nur ca 50%</p> <p>Eine Impfung gegen Polio wird im Erwachsenenalter nur als Nachholimpfung bei fehlender Impfung im Kindesalter empfohlen.“</p>	Die Änderung wurde angenommen. Es erfolgte eine Anpassung der Empfehlung entsprechend des Kommentars. Die Empfehlung wurde im Online-DELPHI Verfahren neu abgestimmt.



Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung gemäß Kommentar	Begründung (mit Literaturangaben)	Umgang mit Kommentar (mit Begründung)
<b>Kapitel Richter-Transformation</b>					
	7.5.2/ S. 91, 92	CART letzter Abschnitt	„Hinweis, dass CART bei RT ein Off-Label-Use ist“	/	Die vorgeschlagenen Änderungen wurden in den Hintergrundtext angenommen.
	7.5.2/ S. 93, 94		„Hinweis, dass die hier genannten Therapie einen Off-Label-Use darstellen“	/	Die vorgeschlagenen Änderungen wurden in den Hintergrundtext angenommen.
	7.5.2/ S. 94		„Daten zu der Kombination Zanubrutinib und Tislelizumab mit einer ORR von 58% könnten ergänzt werden.  Bitte Hinweis auf die Studie NCT04271956 der GCLLSG, an der 9 deutsche Kliniken teilnehmen.“	Nature Medicine volume 30, pages 240–248 (2024)	Die vorgeschlagenen Änderungen wurden in den Hintergrundtext angenommen.

## 7. Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) die finanziellen Mittel zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenzen (Moderatorenhonorare). Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation.

Interessenerklärungen aller an der Leitlinie Beteiligten (Koordinator\*innen, Mandatsträger\*innen, Steuergruppenmitglieder\*innen, Autor\*innen) wurden schriftlich mittels des Online AWMF- Portals (<https://www.awmf.org/leitlinien/interessenportal>) abgefragt und sind im Leitlinienreport tabellarisch vollständig dargestellt. Die Erklärung, inwiefern durch die jeweiligen Interessenskonflikte die erforderliche Neutralität für die Tätigkeit als Expert\*in in Frage gestellt wurde, erfolgte im Rahmen einer Selbsteinschätzung der Expert\*innen. Es wurden keine Expert\*innen aufgrund eines gravierenden Interessenkonflikts von der Erstellung dieser Leitlinie ausgeschlossen.

Für die Bewertung der Interessenkonflikte (COIs, Conflict of interest) wurde beim Kick-off Meeting eine Arbeitsgruppe COI (AG COI) gebildet. Die AG COI, bestand aus folgenden Mitglieder der Leitliniengruppe: Ana-Mihaela Zorger, Moritz Ernst, Nicole Skoetz, Barbara Eichhorst, Markus Follmann, Monika Nothacker. Die Arbeitsgruppe besprach und legte die Kriterien für die Bewertung der Interessenkonflikte detailliert fest, basierend auf den AWMF-Bewertungskriterien (siehe Tabelle 9 und 10). Die Interessenskonflikte der AG COI Mitglieder wurden gegenseitig bewertet.

Die Regelung des Umgangs mit Interessenkonflikten wurde im Rahmen des Kick-Off-Meetings und der Konsensuskonferenzen kommuniziert. Nach folgendem Schema wurden die Interessenkonflikte zunächst auf thematischen Bezug zur Leitlinie gesichtet und gemäß der AWMF-Kriterien als nicht vorhanden, gering, moderat oder hoch bezüglich der individuellen Empfehlung eingestuft (siehe nachfolgende Tabelle):

**Tabelle 9. Einstufung der Interessenkonflikte**

Tätigkeit	Betrag	Einstufung
Honorar für Vorträge, honorierte Autorenschaft	Unabhängig vom Betrag	Gering
Berater/Gutachtertätigkeit	Unabhängig vom Betrag	Moderat
Wissenschaftlicher Beirat	Unabhängig vom Betrag	Moderat
Forschungsvorhaben	Unabhängig vom Betrag	Moderat
Patente /Eigentümerinteressen	Unabhängig vom Betrag	Hoch

Tabelle 10 bildet die Konsequenz entsprechend der jeweiligen Einstufung ab:

**Tabelle 10. Konsequenz der Bewertung der Interessenkonflikte**

Relevanz	Konsequenz
Keine	Keine Einschränkungen
Gering	Sollte keine leitende Funktion bezüglich des Themas übernehmen oder interessenskonfliktfreie*n Co-AG Leiter*in haben
Moderat	Enthaltung zu Empfehlungen, die in Zusammenhang mit den Interessenkonflikten stehen
Hoch	Ausschluss von der Diskussion zu Empfehlungen, die in Zusammenhang mit den Interessenkonflikten stehen

Die Konsequenz der Enthaltung von bestimmten Empfehlungen wurde den betroffenen Mandatsträger\*innen vorab kommuniziert. Bei der Abstimmung der Empfehlungen bestand für die stimmberechtigten Mandatsträger\*innen die Möglichkeit der Enthaltung aufgrund eines Interessenkonflikts. Wenn es Personen mit Konflikten auf Ebene der Arbeitsgruppenleitung gab, wurde in Absprache mit der AG COI und der AWMF eine Person ohne Interessenkonflikte von der Arbeitsgruppe oder aus der Methodiker\*innengruppe zur Überprüfung des Kapitels hinzugezogen. Die detaillierten Ergebnisse der Bewertung der Interessenkonflikterklärungen liegen als Anlage vor.

Die Beeinflussung durch Interessenkonflikte wurde dadurch reduziert, dass die Recherche, Auswahl, Auswertung und Bewertung der Literatur durch Methodiker\*innen des Instituts für öffentliches Gesundheitswesen erfolgten, die sämtlich keine Interessenkonflikte aufweisen. Die formale Konsensbildung mit externer, unabhängiger Moderation, die interdisziplinäre Erstellung der Leitlinie und die öffentliche Begutachtung der Leitlinie bilden weitere protektive Faktoren, die Verzerrungen durch Interessenkonflikte entgegenwirken.

## 8. Verbreitung und Implementierung

Die Leitlinie wurde bzw. wird auch mit dieser Aktualisierung in den folgenden Formaten publiziert:

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

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

- 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](http://www.g-i-n.net))

Die Leitlinie ist außerdem in der App des Leitlinienprogramms Onkologie enthalten. Weitere Informationen unter: [www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app/](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app/)

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 (Deutsches Ärzteblatt ist in Planung), Buchbeiträgen, Vorträgen auf Kongressen, Symposien, Schulungen und Fortbildungen kann die Verbreitung und Implementierung der Leitlinie ebenfalls unterstützen.

Für diese Leitlinie werden erstmalig vier Empfehlungen maschinenlesbar annotiert und in ein Krankenhausinformationssystem (KIS) implementiert. Hierfür erfolgte eine Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. Falk von Dincklage von der Universitätsmedizin Greifswald, die die Entwicklung von FHIR-basierten maschinenlesbaren Empfehlungen und deren Implementierung in elektronische Datensysteme koordiniert. Die Innovation durch maschinenlesbare Leitlinien spielt eine essentielle Rolle bei der Digitalisierung und Verbreitung der Leitlinie in der klinischen Praxis. Die Durchführung und die Ergebnisse dieses Implementierungsprojekts werden in den nachfolgenden Unterkapiteln detailliert beschrieben.

## 8.1. Maschinenlesbare Übersetzung ausgewählter Empfehlungen der Leitlinie zur Behandlung der CLL

*Autoren: Viktor Karl Bublitz, Gregor Lichtner, Falk von Dincklage  
Arbeitsgruppenmitglieder: Nicole Skoetz, Barbara Eichhorst, Ana-Mihaela Zorger, Thomas Langer, Markus Follmann, Gregor Wenzel, Anja Jacobs*

Im Rahmen dieses Teilprojekts wurden ausgewählte Empfehlungen der Leitlinie zur Behandlung der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) in ein maschinenlesbares Format übersetzt. Ziel dieser Übersetzung ist es, die Empfehlungen maschinenlesbar darzustellen, um eine nahtlose Integration in klinische Entscheidungshilfesysteme zu ermöglichen. Dabei wurden die Empfehlungen strukturiert und in FHIR-Ressourcen abgebildet gemäß eines von uns entwickelten Standards (Clinical Practice Guidelines (CPG)-on-Evidence-based Medicine (EBM)-on-FHIR) [17, 18], um eine interoperable und standardisierte Implementierung zu gewährleisten.

### 8.1.1. Methoden

Der Arbeitsprozess zur maschinenlesbaren Übersetzung ausgewählter CLL-Leitlinien-Empfehlungen gliedert sich in mehrere Schritte. Die Vorgehensweise strebt eine konsistente und präzise maschinenlesbare Repräsentation der Leitlinien-Empfehlungen an, die sowohl inhaltlich als auch formal validiert ist [19].

#### Selektion der Empfehlungen

Zunächst wurden in einem Expertengremium aus Leitlinienautor\*innen, Ärzt\*innen und Medizininformatikern repräsentative CLL-Leitlinien-Empfehlungen ausgewählt, die verschiedene Aspekte der Behandlung und unterschiedliche Datenbereiche abdecken. Der Fokus lag auf nicht-trivialen Empfehlungen, um in diesem Projekt zu überprüfen,

ob auch solche Empfehlungen im CPG-onEBMonFHIR-Format angemessen repräsentiert werden können.

### **Logische Zerlegung**

Im nächsten Schritt wurden die Empfehlungen in die Population und die Intervention gemäß PICO-Framework zerlegt, also in die Beschreibung des Patientenkollektivs, das von der Empfehlung adressiert wird (Population) und die Beschreibung dessen, was für diese Patient\*innen empfohlen wird (Intervention). Dabei wurden Population und Intervention weiter aufgespalten in einzelne medizinische Konzepte, mit Hilfe derer die Population und Intervention beschrieben werden kann. Diese Zerlegung wurde durch eine\*n Medizininformatiker\*in und eine\*n Ärzt\*in überprüft, um sicherzustellen, dass alle notwendigen medizinischen Konzepte korrekt erfasst wurden.

### **Semantische Annotation**

Die definierten medizinischen Konzepte für die Population und die Intervention wurden dann auf Begriffe der internationalen Standardvokabulare, wie SNOMED CT und LOINC, gemappt. Die semantische Annotation gewährleistet, dass die medizinischen Konzepte eindeutig und standardisiert sind, sodass sie in einer maschinenlesbaren Form weiterverarbeitet werden können. Auch dieser Schritt wurde durch ein Expertenreview validiert.

### **Implementierung des medizinischen Zusammenhangs**

Anschließend wurden die annotierten Empfehlungen gemäß des CPG-on-EBMonFHIR Formats maschinenlesbar implementiert. Die Implementierung erfolgt mithilfe von FHIR ShortHand, aus dem anschließend die FHIR-Instanzen als maschinenlesbare Repräsentation der Empfehlungen erzeugt wurden.

### **Validierung der FHIR-Instanzen**

Abschließend erfolgte eine syntaktische und semantische Validierung der FHIR-Instanzen. Zunächst wurde die syntaktische Korrektheit durch die Umwandlung in JSON sowie die Prüfung mit dem FHIR Java Validator sichergestellt [20]. Anschließend wurde eine Rückübersetzung der FHIR-Instanzen in Klartext durchgeführt, um die Übereinstimmung mit der ursprünglichen Leitlinien-Empfehlung zu prüfen. Auftretende Unklarheiten der Semantik und Logik, die sich im Prozess ergaben, wurden in Rücksprache mit dem Expertengremium geklärt und die Instanzen iterativ angepasst.

## **8.1.2. Ergebnisse**

Die im Projekt entwickelten FHIR-Instanzen sind auf GitHub veröffentlicht und unter <https://github.com/umg-minai/CLL-LeitlinienDigitalisierung> abrufbar. Die jeweils aktuellen JSON-Instanzen sind als Release auf der GitHub-Projektseite veröffentlicht. Die detaillierten Ergebnisse der Implementierung der Empfehlungen sind in der Anlage 11.5 dieses Reports zu finden.

## 9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schema zur Darstellung der kriteriengestützten Entscheidungsprozesse bei der Wahl des Empfehlungsgrades. ....	23
--	----

## 10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Bewertung der Leitlinien (AGREE II Domänen 3 und 6) .....	14
Tabelle 2. Oxford Schema (Version März 2009) .....	18
Tabelle 3. Vertrauen in den Evidenzkörper gemäß GRADE .....	21
Tabelle 4. verwendete Empfehlungsgrade .....	22
Tabelle 5. Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke .....	24
Tabelle 6. Gründe für einen Ausschluss der Empfehlung aus der Liste der potentiellen QI .....	26
Tabelle 7. Bewertungsinstrument des Leitlinienprogramms Onkologie .....	26
Tabelle 8. Bearbeitung eingegangener Kommentare zu Empfehlungen und Hintergrundtext .....	29
Tabelle 9. Einstufung der Interessenkonflikte .....	42
Tabelle 10. Konsequenz der Bewertung der Interessenkonflikte .....	43
Tabelle 11: Semantisches Mapping - Population .....	116

# 11. Anlagen

## 11.1. Ergebnisse der Bewertung von Interessenkonflikterklärungen

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der der LL-Gruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenzen umgesetzt wurden.

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) <sup>1</sup>	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit <sup>2</sup>	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft <sup>2</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>3</sup>	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) <sup>4</sup>	Indirekte Interessen <sup>5</sup>	Einstufung bzgl. der Relevanz (Von COI betroffene Themen der Leitlinie) <sup>6</sup> [Konsequenz <sup>6</sup> ]
Dr. med. Al-Sawaf, Othman	AstraZeneca, BeiGene	AstraZeneca, AbbVie, Ascentage, Janssen, Gilead, Roche	AstraZeneca, AbbVie, Adaptive, Janssen, Gilead, Roche, Beigene	Nein	AbbVie, BeiGene, Janssen, Roche	Nein	Nein	moderat (Acalabrutinib, Zanubrutinib, Covid-19 Impfung, Influenza Impfung, Venetoclax, Ibrutinib, Idelalisib)  [keine (kein Stimmrecht, keine Leitungsfunktion)]
Prof. Dr. Baumann, Freerk	Lilly, Techniker Krankenkasse, Amgen, PINK, Brustkrebs Deutschland, MyAirbag, Takeda, Wilhelm Sander Stiftung, Mercator Research Center Ruhr GmbH (2019)	Takeda, Novartis, Care for Caya,	Novartis, Lilly, AstraZeneca, Medac, Pfizer, MyAirbag, BMS, Takeda, Takeda, Servier, GSK, Pierre Fabre, Servier, Uniklinik Freiburg, MCI Deutschland, UK Hamburg Eppendorf, Waldburg Zeil Kliniken, IST Hochschule,	Springer Medizin Verlag	GBA Projekt "INTEGRATION". Kombinierte Ernährungs- und körperliche Aktivitätsinterventionen während einer onkologischen Therapie", Deutsche Krebshilfe. IMPLEMENT-Projekt., Deutsche Krebshilfe. Evaluation Modellprojekt zur	MyAirbag GmbH. Diese Firma bietet Qualifikationsmöglichkeiten für Therapeuten an.	Mitglied: Präsidiumsmitglied im Deutschen Verband für Gesundheitssport und Sporttherapie (DVGS), Mitglied: Vorstandsmitglied in der "Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie"	gering (Acalabrutinib, Ibrutinib, Covid-19 Impfung, Influenza Impfung, Prednisolon, Herpes Zoster Impfung, R-CHOP)  [keine (keine Leitungsfunktion)]

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) <sup>1</sup>	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit <sup>2</sup>	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft <sup>2</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>3</sup>	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) <sup>4</sup>	Indirekte Interessen <sup>5</sup>	Einstufung bzgl. der Relevanz (Von COI betroffene Themen der Leitlinie) <sup>6</sup> [Konsequenz <sup>6</sup> ]
			Janssen-Cilag, Jenapharm, Event lab, Boehringer Ingelheim, Onkowissen.de, Europäische FH Rhein/Erft, Selinke Schmitz Kommunikations agentur, Krebsgesellschaft t Rheinland Pfalz, streamedup! GmbH, STAR Healthcare, MSD, Serbiss- Weitbrecht, Hexal, MedConcept, Amgen, Aurikamed, Uni Rom, Aristo Pharma, König und May GmbH, Eisai, 2019: Medkom, Celgene, Convent GmbH, Nutricia GmbH, Leukämiehilfe Rhein Main, Paracelsus Kliniken Deutschland, Ärztekammer Hamburg,		Qualifikation von Übungsleitern.		(AGSMO) der Deutschen Krebsgesellschaf t e.V , Mitglied: Mitglied des Fachausschuss "Prävention und Früherkennung" der Deutschen Krebshilfe, Mitglied: Beirat BRCA-Netzwerk (Patient*innen) , Wissenschaftlich e Tätigkeit: Bewegungsthera pie bei onkologischen Erkrankungen, Klinische Tätigkeit: Kein Kliniker, sondern Sportwissenscha ftler. Bewegungsthera pie in der Onkologie, Beteiligung an Fort- /Ausbildung: Fortbildungen Onkologische Trainings- und Bewegungsthera pie (OTT), Persönliche Beziehung: Christa	



	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) <sup>1</sup>	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit <sup>2</sup>	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft <sup>2</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>3</sup>	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) <sup>4</sup>	Indirekte Interessen <sup>5</sup>	Einstufung bzgl. der Relevanz (Von COI betroffene Themen der Leitlinie) <sup>6</sup> [Konsequenz <sup>6</sup> ]
			Nationale Gesundheits-AKADEMIE NGA GmbH, Rexrodt v Fircks Stiftung, Riemser, Brustzentrum Rhein-Ruhr, Klinikum Würzburg Mitte gGmbH, GHD Gesundheits GmbH, Baxter, DSHS Köln, Hamburger Krebsgesellschaft, Helios Krefeld KH, Medupdate GmbH, CompuGroup Medical SE, Roche, UK Würzburg, Solution Akademie, , Jährliches Symposium Bewegungstherapie in der Onkologie. Sponsoren: Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, AMGEN, Takeda, Nutricia, Boehringer Ingelheim,				Szymanski hat Anteile der Firma MyAirbag GmbH, die Fortbildungen für Bewegungstherapeuten anbietet.	

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) <sup>1</sup>	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit <sup>2</sup>	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft <sup>2</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>3</sup>	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) <sup>4</sup>	Indirekte Interessen <sup>5</sup>	Einstufung bzgl. der Relevanz (Von COI betroffene Themen der Leitlinie) <sup>6</sup> [Konsequenz <sup>6</sup> ]
			Astrazeneca, Abbvie, Celgene, Baxter, Servier, Trainingsgeräte von der Firma Technogym, Proxomed und Galileo, OTT-Fortbildungen für Sport- und Physiotherapeuten					
PD Dr. med. Bergmann, Anke	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	keine COI [keine]
Prof. Dr. Buck, Andreas	Pentixapharm Novartis	Eisai	Takeda, Eisai	Nein	Keine.	Keine.	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, Wissenschaftliche Tätigkeit: Positronen-Emissionstomographie Theranostik Hämatologie, Klinische Tätigkeit: PET/CT-Bildgebung Radioiodtherapie konv. Nuklearmedizin (Szintigraphie) Radioligandentherapie (NET, Prostata-Ca), Beteiligung an Fort-	keine COI [keine]

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) <sup>1</sup>	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit <sup>2</sup>	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft <sup>2</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>3</sup>	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) <sup>4</sup>	Indirekte Interessen <sup>5</sup>	Einstufung bzgl. der Relevanz (Von COI betroffene Themen der Leitlinie) <sup>6</sup> [Konsequenz <sup>6</sup> ]
							/Ausbildung: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, Persönliche Beziehung: Keine.	
Prof. Böttcher, Sebastian	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	keine COI [keine]
Prof. Dr. Cornely, Oliver A.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	keine COI [keine]
Dr. med. Cramer, Paula	Nein	AbbVie, AstraZeneca, BeiGene	AbbVie, AstraZeneca, Janssen-Cilag, BMS, F. Hoffmann LaRoche, UKK Perceptorship, KARO, Streamed Up	KW Medipoint, Thieme Verlag	AstraZeneca, BeiGene, Gilead, Roche, Novartis	Nein	Mitglied: DGHO (Hämatologie/Oncologie), Mitglied: DGIM (Innere Med.), Wissenschaftliche Tätigkeit: Klinische Forschung zu CLL, diverse Publikationen, Klinische Tätigkeit: aktuell keine, zuvor Behandlung vieler Pat. mit CLL	moderat (Acalabrutinib, Zanubrutinib, Covid-19 Impfung, Influenza Impfung, Venetoclax, Ibrutinib) [keine (kein Stimmrecht)]  gering (Rituximab, FISH) [konfliktfreie Co-AG-Leitung für Kapitel 5** und Review durch COI freie Co-Autorin für Kapitel 8 vorhanden*]
Prof. Dr. med., MBA Dietrich, Christoph Frank	Nein	Nein	Falk, Siemens, Hitachi, Mindray	Nein	Nein	Nein	Nein	gering (PET/CT, MRT, Sonographie)  [keine (keine Leitungsfunktion)]

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) <sup>1</sup>	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit <sup>2</sup>	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft <sup>2</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>3</sup>	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) <sup>4</sup>	Indirekte Interessen <sup>5</sup>	Einstufung bzgl. der Relevanz (Von COI betroffene Themen der Leitlinie) <sup>6</sup> [Konsequenz <sup>6</sup> ]
Prof. Dr. med. Dreger, Peter	AbbVie, Janssen, AstraZenca, BMS	Nein	AbbVie, AstraZenca	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DAG-HSZT	moderat (Acalabrutinib, Ibrutinib, Obinutuzumab, Venetoclax, Covid-19-Impfung, Influenza-Impfung)  [Stimmhaltung; Review durch COI freie Co-Autorin für Kapitel 6 vorhanden*]
Dr. Eckart, Michael	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: BNHO Vorstandsmitglied, Wissenschaftliche Tätigkeit: CLL, NHL, Klinische Tätigkeit: Hämatologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Weiterbildungsbezeichnung Hämatologie 12 Monate, Persönliche Beziehung: Nein	keine COI [keine]
Eich, Hans Theodor	Merck Advisory Board	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	moderat (Prednisolon, R-CHOP, Pneumokokken und Hepatitis-A Impfung)

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) <sup>1</sup>	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit <sup>2</sup>	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft <sup>2</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>3</sup>	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) <sup>4</sup>	Indirekte Interessen <sup>5</sup>	Einstufung bzgl. der Relevanz (Von COI betroffene Themen der Leitlinie) <sup>6</sup> [Konsequenz <sup>6</sup> ]
								[Stimmhaltung; keine Leitungsfunktion]
Prof. Dr. med. Eichhorst, Barbara	Abbvie, AstraZeneca, BeiGene, Janssen, Lilly, MSD, Miltenyi	SOHO, IWCLL	AstraZeneca, Roche, BeiGene	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGHO Beirat	<p>moderat (Acalabrutinib, Ibrutinib, Venetoclax, Zanubrutinib, Covid-19-, Influenza-, Pneumokokken-, Varizella Zoster-Impfstoffe, Prednisolon, FISH und MRD Diagnostik) [Stimmhaltung]</p> <p>gering (Obinutuzumab, Rituximab) [Review durch COI freie Co-Autorin für Kapitel 4* und konfliktfreie Co-AG Leitung für Kapitel 7 vorhanden**]</p>
Dr. med. Einhart, Natascha	Nein	Nein	Bundesärztekammer	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Leitfaden der AkdÄ zur medikamentösen Cholesterinsenkung (Projektkoordination), Vermittlung von EbM-Grundlagen (Vorträge)	keine COI [keine]

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) <sup>1</sup>	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit <sup>2</sup>	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft <sup>2</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>3</sup>	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) <sup>4</sup>	Indirekte Interessen <sup>5</sup>	Einstufung bzgl. der Relevanz (Von COI betroffene Themen der Leitlinie) <sup>6</sup> [Konsequenz <sup>6</sup> ]
Ernst, Moritz	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Systematic Reviews; evidenzbasierte Leitlinien	keine COI [keine]
Dr. med. Eugen, Tausch	Abbvie, Roche, BeiGene, Janssen-Cilag, AstraZeneca	Nein	Nein	Abbvie Janssen Roche AstraZeneca	Roche	Nein	Mitglied: DGIM, Wissenschaftliche Tätigkeit: Prognostische Faktoren und Resistenzmechanismen der Chronischen lymphatischen Leukämie, Klinische Tätigkeit: Behandlung in klinischen Studien Beratung und Behandlung von Patient*innen mit Lymphomerkrankungen	moderat (Acalabrutinib, Zanubrutinib, Covid-19 Impfung, Influenza Impfung, Venetoclax, Ibrutinib)  [keine (kein Stimmrecht, keine Leitungsfunktion)]
Dr. Fathi, Anahita	Nein	Nein	CTC North KG, Biotest AG, Zeit Stiftung, Behr's Akademie	Nein	German Center for Infection Research	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI), Mitglied: Deutsche Gesellschaft für	keine COI [keine]

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) <sup>1</sup>	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit <sup>2</sup>	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft <sup>2</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>3</sup>	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) <sup>4</sup>	Indirekte Interessen <sup>5</sup>	Einstufung bzgl. der Relevanz (Von COI betroffene Themen der Leitlinie) <sup>6</sup> [Konsequenz <sup>6</sup> ]
							Immunologie (DGfI), Mitglied: European Society of Internal Medicine (ESIM), Mitglied: Infectious Disease Society of America (IDSA), Mitglied: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Wissenschaftliche Tätigkeit: Vaccinology	
Prof. Dr. med. Fend, Falko	Nein	EUSA Pharma	EUSA Pharma, Stemline	Nein	Stemline	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Pathologie, Klassifikation und molekulare Genetik maligner Lymphome und myeloischer Neoplasien, Klinische Tätigkeit: hämatopathologische und molekularpathologische Diagnostik, Referenzzentrum für	keine COI [keine]

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) <sup>1</sup>	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit <sup>2</sup>	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft <sup>2</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>3</sup>	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) <sup>4</sup>	Indirekte Interessen <sup>5</sup>	Einstufung bzgl. der Relevanz (Von COI betroffene Themen der Leitlinie) <sup>6</sup> [Konsequenz <sup>6</sup> ]
							Hämatopathologie	
PD Dr. Fetscher, Sebastian	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	keine COI [keine]
Dr. Fink, Anna-Maria	AstraZeneca	Nein	AstraZeneca	Nein	Nein	Nein	Mitglied: keine, Wissenschaftliche Tätigkeit: Chronische lymphatische Leukämie, Risikofaktoren, Therapien, Klinische Tätigkeit: keine, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	moderat (Acalabrutinib, Covid-19 Impfung, Influenza Impfung)  [keine (kein Stimmrecht, keine Leitungsfunktion)]
Dr. Fischer, Kirsten	Nein	AbbVie Deutschland GmbH KG, AstraZeneca UK Limited	AbbVie Deutschland GmbH KG, AbbVie Deutschland GmbH KG, AbbVie Deutschland GmbH KG, AbbVie Deutschland GmbH KG, AbbVie Deutschland GmbH KG, AbbVie Deutschland GmbH KG, Roche Austria	Nein	Nein	Nein	Nein	moderat (Acalabrutinib, Covid-19 Impfung, Influenza Impfung, Venetoclax, Rituximab, FISH)  [kein Stimmrecht; konfliktfreie Co-AG-Leitung für Kapitel 10 vorhanden**]



	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) <sup>1</sup>	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit <sup>2</sup>	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft <sup>2</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>3</sup>	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) <sup>4</sup>	Indirekte Interessen <sup>5</sup>	Einstufung bzgl. der Relevanz (Von COI betroffene Themen der Leitlinie) <sup>6</sup> [Konsequenz <sup>6</sup> ]
			GmbH, Roche Pharma AG					
Dr. Follmann, Markus	Reviewer diverser Journals  Gutachter für den G-BA bis 12.2022	nein	Vorträge zur Leitlinienmethodik AWMF	nein	nein	nein	Mitglied: Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin, GRADE, Guidelines International Network, Wissenschaftliche Tätigkeit: Methodik EbM und Leitlinien, LL-basierte Qualitätsindikatoren; QS Zyklus in der Onkologie, Klinische Tätigkeit: keine klinische Tätigkeit, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Referent bei Leitlinienmethodik WS des OL und AWMF Leitlinienberater seminaren, Persönliche Beziehung: nein	keine COI [keine]
Dr. Frenzel, Lukas	Abbvie	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mein wissenschaftlicher Schwerpunkt liegt in der	moderat (Venetoclax)

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) <sup>1</sup>	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit <sup>2</sup>	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft <sup>2</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>3</sup>	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) <sup>4</sup>	Indirekte Interessen <sup>5</sup>	Einstufung bzgl. der Relevanz (Von COI betroffene Themen der Leitlinie) <sup>6</sup> [Konsequenz <sup>6</sup> ]
							Erforschung von Resistenzmechanismen in der CLL	[keine (kein Stimmrecht, keine Leitungsfunktion)]
Dr. med. Fürstenau, Moritz	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	keine COI [keine]
Dr. med. Gaska, Tobias	Nein	Nein	Nein	Nein	Novartis, Hoffmann-La Roche, Ltd., Hoffmann-La Roche, Ltd., Novartis, Morphosys AG, Takeda Global Research, iOMEDICO AG, iOMEDICO AG, Boehringer Ingelheim Pharma, Sanofi, iOMEDICO AG	Nein	Mitglied: DCLLSG Mitglied der Strategiekommision, Wissenschaftliche Tätigkeit: Mitarbeit an klinischen Studien (s.o). In diesem Zusammenhang Koautor bei einigen Publikationen. Keine Publikationen als Erst- oder Letztautor., Klinische Tätigkeit: Gesamtes Spektrum der Hämatologie und Onkologie	moderat (Rituximab, Obinutuzumab, Venetoclax, FISH, Hep. A/B Impfung, Diphtherie-Tetanus-Polio Impfung)  [keine (kein Stimmrecht, keine Leitungsfunktion)]
Dr. med. Gerlach, Christina	Nein	Nein	Nein	Nein	DLR/ ERANet-LAC	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin	keine COI [keine]

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) <sup>1</sup>	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit <sup>2</sup>	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft <sup>2</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>3</sup>	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) <sup>4</sup>	Indirekte Interessen <sup>5</sup>	Einstufung bzgl. der Relevanz (Von COI betroffene Themen der Leitlinie) <sup>6</sup> [Konsequenz <sup>6</sup> ]
							, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, Mitglied: Gesellschaft für Medizinische Ausbildung, Mitglied: Interdisziplinäre Gesellschaft für Palliativmedizin RLP, Mitglied: ASCO, Wissenschaftliche Tätigkeit: Hämatologie und Palliativmedizin, Klinische Tätigkeit: SAPV, Innerklinischer Palliativkonsiliardienst, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Modulkurse zum Erwerb der Zusatzbezeichnung Palliativmedizin	

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) <sup>1</sup>	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit <sup>2</sup>	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft <sup>2</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>3</sup>	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) <sup>4</sup>	Indirekte Interessen <sup>5</sup>	Einstufung bzgl. der Relevanz (Von COI betroffene Themen der Leitlinie) <sup>6</sup> [Konsequenz <sup>6</sup> ]
PD Dr. Goede, Valentin	Merck	Astra Zeneca, Berlin Chemie	Astra Zeneca, Astra Zeneca, AbbVie, Novartis	Springer	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie(DGHO) Mitglied Programmkomitee DGHO-Jahreskongresse 2020 und 2021 Kongress-Vorträge, Vorsitz, Mitglied: European Hematology Association (EHA) Mitglied Vice-Chair Scientific Working Group Hematology Aging Kongress-Vorträge, Vorsitz, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG) Mitglied Kongress-Vorträge, Vorsitz, Mitglied:	moderat (Acalabrutinib, Ibrutinib, Prednisolon, Covid-19-, Influenza, Pneumokokken, Hepatitis A Impfstoffe) [Stimmhaltung]  gering (Obinutuzumab, Venetoclax) [keine Leitungsfunktion]

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) <sup>1</sup>	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit <sup>2</sup>	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft <sup>2</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>3</sup>	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) <sup>4</sup>	Indirekte Interessen <sup>5</sup>	Einstufung bzgl. der Relevanz (Von COI betroffene Themen der Leitlinie) <sup>6</sup> [Konsequenz <sup>6</sup> ]
							International Society of Geriatric Oncology (SIOG) Mitglied Board Member Science Education Committee, Mitglied: Bund der Internisten (BDI), Wissenschaftliche Tätigkeit: Geriatrische Onkologie und Hämatologie, Onkologische Geriatrie, Klinische Tätigkeit: Onkologische Geriatrie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: ZERCUR, BVG	
Göbel, Rainer	BMBF, BMG	ehrenamtliche Beiräte, z.B. Nationaler NCT-Forschungsrat	Tumorzentrum Berlin	Nein	Aplastische Anämie PNH e.V.	keine	Mitglied: Deutsche Leukämie-Lymphom-Hilfe e.V. Mitglied des Vorstands, Mitglied: Deutsche Leukämie-Lymphom-Hilfe	keine COI [keine]

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) <sup>1</sup>	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit <sup>2</sup>	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft <sup>2</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>3</sup>	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) <sup>4</sup>	Indirekte Interessen <sup>5</sup>	Einstufung bzgl. der Relevanz (Von COI betroffene Themen der Leitlinie) <sup>6</sup> [Konsequenz <sup>6</sup> ]
							e.V. Vorsitzender des Vorstands, Mitglied: Leukämie- und Lymphom-Selbsthilfe Berlin e.V. 1. Vorsitzender, Mitglied: Aplastische Anämie PNH e.V. Mitglied des Vorstands, Wissenschaftliche Tätigkeit: Krebs und sozioökonomische Faktoren, Survivorship, Krebsregisterdaten, Patientenbeteiligung in der Forschung, Impfungen, Klinische Tätigkeit: keine, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Patientenexpertenakademie (PEAK) des nationalen NCT-Patientenbeirats,	

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) <sup>1</sup>	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit <sup>2</sup>	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft <sup>2</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>3</sup>	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) <sup>4</sup>	Indirekte Interessen <sup>5</sup>	Einstufung bzgl. der Relevanz (Von COI betroffene Themen der Leitlinie) <sup>6</sup> [Konsequenz <sup>6</sup> ]
							Persönliche Beziehung: keine	
Prof. Dr. med. Haferlach, Claudia	Nein	Nein	AstraZeneca	Nein	Nein	MLL Münchner Leukämielabor	Mitglied: Mitgliedschaft DGHO, EHA, GfH, ECA (Scientific Board), ASH, BVDH, Wissenschaftliche Tätigkeit: fühle mich keiner Schule zugehörig und arbeite wissenschaftlich auf dem Gebiet verschiedener hämatologischer Neoplasien mit Schwerpunkt, AML, MDS, ALL, CLL, Klinische Tätigkeit: Diagnostik hämatologischer Neoplasien, Chromosomenanalyse, FISH	hoch (Labor-Diagnostik bei CLL wie FISH, MRD Diagnostik, PCR) [Stimmhaltung und Einhaltung bei der Diskussion]  gering (Acalabrutinib, Covid-19-Impfung, Influenza-Impfung) [keine Leitungsfunktion]
Prof. Dr. Hallek, Michael	ALH Gruppe (Alte Leipziger/Hallesche) Beirat, AOK Beratungen, MKC Kongress, Fritz Thyssen	BÄK, wiss. Beirat, BÄK, stellv. Vorsitzender, Fachgebiet Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie im Plenum WB, DGHO Vorsitz, Fritz	Ärztammer, Fortbildungsausschuss, ESH Chairman Scientific Committee	Für diverse Fachjournale, vorwiegend zum Thema CLL	Roche, Gilead, Janssen Bristol Myers Squibb, Abbvie, Astra Zeneca	keine	Mitglied: Landeskrebsregister NRW, Mitglied wiss. Fachausschuss, Mitglied: Mitglied im Strategiekreis "Nationale	moderat (Acalabrutinib, Ibrutinib, Idelalisib, Obinutuzumab, Venetoclax, Rituximab, Covid-19-Impfung, Influenza-Impfung, FISH)

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) <sup>1</sup>	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit <sup>2</sup>	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft <sup>2</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>3</sup>	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) <sup>4</sup>	Indirekte Interessen <sup>5</sup>	Einstufung bzgl. der Relevanz (Von COI betroffene Themen der Leitlinie) <sup>6</sup> [Konsequenz <sup>6</sup> ]
	Stiftung, Biomedizinische Kommission, Jose Carreras Stiftung, Biomedizinische Kommission, Jose Carreras Stiftung, Beirat, Paul Martini Stiftung, Jurymitglied	Thyssen Stiftung, wiss. Beirat, Genentech (Roche), Consultant, Janssen IDMC, Beratung, Klinikum der Universität München, Aufsichtsrat, Lymphoma Hub, Executive Steering Committee, RKI, Wiss. Beirat, Walter Siegenthaler Gesellschaft, Präsident, Wissenschaftsrat, AGs					Dekade gegen Krebs <sup>5</sup> , Bundesministerium für Bildung und Forschung, Wissenschaftliche Tätigkeit: Blood Associate Editor/Reviews, Wissenschaftliche Tätigkeit: Springer, Der Internist, Herausgeber Board, Persönliche Beziehung: keine	[Stimmhaltung; Review durch COI freie Co-Autorin für Kapitel 4 vorhanden*]
PD Dr. med. Haselmann, Verena	Nein	Referenzinstitut für Bioanalytik	Diverse Industrieunternehmen, EFLM, IFCC, ESR, etc.	Nein	Nein	Nein	Mitglied: International Federation of Clinical Chemistry: Leitung einer Arbeitsgruppe für Molekulare Diagnostik European Federation of Laboratory Medicine: Ko-Leitung Task Force für integrative Diagnostik Vertretung des RfB in der	keine COI [keine]



	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) <sup>1</sup>	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit <sup>2</sup>	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft <sup>2</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>3</sup>	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) <sup>4</sup>	Indirekte Interessen <sup>5</sup>	Einstufung bzgl. der Relevanz (Von COI betroffene Themen der Leitlinie) <sup>6</sup> [Konsequenz <sup>6</sup> ]
							Fachgruppe D5 der Bundesärztekammer: Erneuerung der RiliBÄK, Wissenschaftliche Tätigkeit: Liquid Profiling, Molekulare Diagnostik, Qualitätssicherung, Klinische Tätigkeit: Leitung NGS Core Facility, Leitung Abteilung für Molekulare Diagnostik, Leitung des Zentrums für Integrative Diagnostik, Leitung des FACS-Labors	
Prof. Dr. Hellmich, Martin	eyelevel ADHS GmbH Oberanger 44 80331 München	Nein	Nein	Nein	German CLL Study Group	Nein	Nein	keine COI [keine]
Prof. Dr. Hensel, Manfred	Nein	Beigene, Janssen, Roche, AstraZeneca, CSL Behring	Beigene, Abbvie, AstraZeneca	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland e.V., Klinische	moderat (Acalabrutinib, Zanubrutinib, Covid-19 Impfung, Influenza Impfung, Venetoclax, Ibrutinib)

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) <sup>1</sup>	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit <sup>2</sup>	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft <sup>2</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>3</sup>	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) <sup>4</sup>	Indirekte Interessen <sup>5</sup>	Einstufung bzgl. der Relevanz (Von COI betroffene Themen der Leitlinie) <sup>6</sup> [Konsequenz <sup>6</sup> ]
							Tätigkeit: Behandlung von Patient*innen mit CLL in der eigenen onkologischen Schwerpunktpraxis	[keine (kein Stimmrecht)]  gering (Venetoclax) [keine (keine Leitungsfunktion)]
Prof. Dr. med. Herfarth, Klaus	Nein	Nein	Nein	Nein	Roche Pharma AG	Nein	Mitglied: GLA, Mitglied: DEGRO, Mitglied: Krebsgesellschaft	moderat (Obinutuzumab, Venetoclax, Rituximab, FISH)  [Stimmhaltung; keine Leitungsfunktion]
Prof. Dr. med. Herrmann, Ken	Sofie Biosciences, Aktis Oncology, Theragnostics, Pharma15	Acacap/Novartis, Curium, Amgen, BSC, Janssen, Debiopharm, AstraZeneca	BSC, Siemens Healthineers, GE Healthcare, Bayer	Nein	BSC	Nein	Mitglied: DGN, DGE, SNMMI, EANM, ESMO, Wissenschaftliche Tätigkeit: Theragnostik, Klinische Tätigkeit: Bildgebung und Therapie von Tumoren	moderat (Acalabrutinib, Ibrutinib, Covid-19-Impfung, Influenza-Impfung) [Stimmhaltung]  gering (PET/CT, MRT, Sonographie) [keine Leitungsfunktion]
Dr. med. Hoehstetter, Manuela	Janssen-Cilag GmbH	AstraZeneca GmbH, Friesenweg 26, 22763 Hamburg, AstraZeneca GmbH, Friesenweg 26, 22763 Hamburg, AstraZeneca GmbH, Friesenweg	Beigene Germany GmbH, Maximiliansstraße 54, 80538 München, AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Bristol-Myers Squibb	Likon Vertragsgesellschaft mbH Landsberger Str. 480 a	Nein	Nein	Mitglied: DGHO, Mitglied: DCLLSG, Mitglied: DGIM, Wissenschaftliche Tätigkeit: CLL, klinische Studien, Klinische Tätigkeit:	moderat (Acalabrutinib, Covid-19 Impfung, Influenza Impfung, Ibrutinib) [keine (kein Stimmrecht)]  gering (Zanubrutinib)

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) <sup>1</sup>	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit <sup>2</sup>	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft <sup>2</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>3</sup>	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) <sup>4</sup>	Indirekte Interessen <sup>5</sup>	Einstufung bzgl. der Relevanz (Von COI betroffene Themen der Leitlinie) <sup>6</sup> [Konsequenz <sup>6</sup> ]
		26, 22763 Hamburg, Janssen-Cilag GmbH	GmbH Co. KGaA Arnulfstr. 29 80636 München				Leitung der Studienzentrale in der München Klinik Schwabing Oberärztin der Tagesklinik	[keine (keine Leitungsfunktion)]
Holtkamp, Ulrike	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGHO DAG-KBT, GLA, GF DLH e.V., Klinische Tätigkeit: Hilfe, Information, Interessenvertretung	keine COI [keine]
Dr. Jacobs, Anja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mitglied im Netzwerk Evidenzbasierte Medizin, Wissenschaftliche Tätigkeit: Publikationen im Themenbereich Bewertung systematischer Reviews	keine COI [keine]
M.Sc. Kajüter, Hiltraud	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mitglied des Vorstandes der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister Deutschlands (GEKID), Mitglied:	keine COI [keine]

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) <sup>1</sup>	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit <sup>2</sup>	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft <sup>2</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>3</sup>	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) <sup>4</sup>	Indirekte Interessen <sup>5</sup>	Einstufung bzgl. der Relevanz (Von COI betroffene Themen der Leitlinie) <sup>6</sup> [Konsequenz <sup>6</sup> ]
							Mitglied der deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEPI), Wissenschaftliche Tätigkeit: Epidemiologische Analyse der Krebsregisterdaten im Rahmen der GBE, wiss. Forschung und Anfragen aus der Öffentlichkeit.	
Dr Khatamzas, Elham	Nein	Nein	Department of Health Vienna Austria, Belgian and Durch Infection Congress, Local Health Department Munich, Janssen	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Working Group Infectious Diseases of BDI (Bund Deutscher Internisten)/Stellvertretende Vorsitzende, Klinische Tätigkeit: Infectious Diseases and Tropical Medicine	gering (Ibrutinib, Covid-19 Impfung) [keine (keine Leitungsfunktion)]
Dr. Klein, Michael	Nein	Nein	Deutsche Akademie für Ernährungsmedizin	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DAEM (Dt. Akademie Ernährungsmedizin)	keine COI [keine]
Prof. Dr. Knauf, Wolfgang	DGHO	AstraZeneca Beigene	keine	Nein	DCLLSG	entfällt	Mitglied: Vorsitzender Berufsverband	moderat (Acalabrutinib, Ibrutinib,

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) <sup>1</sup>	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit <sup>2</sup>	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft <sup>2</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>3</sup>	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) <sup>4</sup>	Indirekte Interessen <sup>5</sup>	Einstufung bzgl. der Relevanz (Von COI betroffene Themen der Leitlinie) <sup>6</sup> [Konsequenz <sup>6</sup> ]
		Janssen					der Niedergelassenen Hämatologen / Onkologen in Deutschland e.V., Wissenschaftliche Tätigkeit: Mitarbeit wiss. Studien der DCLLSG, Klinische Tätigkeit: CLL Multiples Myelom niedrig-maligne NHL, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: entfällt, Persönliche Beziehung: NEIN	Zanubrutinib, Covid-19-Impfung, Influenza-Impfung  [Stimmenthaltung; konfliktfreier AG-Leiter des Kapitels 8]
Prof. Dr. Kreuzer, Karl-Anton	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	keine COI [keine]
Dr. med. Kutsch, Nadine	Nein	Astra Zeneca, BMS	Astra Zeneca, Roche	Nein	Research Funding: Astra Zeneca, Gilead	Nein	Mitglied: DGHO, Wissenschaftliche Tätigkeit: CLL, Klinische Tätigkeit: CLL/B-NHL	moderat (Acalabrutinib, Covid-19 Impfung, Influenza Impfung, Idelalisib) [keine (kein Stimmrecht)]  gering (Rituximab, Obinutuzumab, FISH) [keine (keine Leitungsfunktion)]

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) <sup>1</sup>	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit <sup>2</sup>	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft <sup>2</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>3</sup>	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) <sup>4</sup>	Indirekte Interessen <sup>5</sup>	Einstufung bzgl. der Relevanz (Von COI betroffene Themen der Leitlinie) <sup>6</sup> [Konsequenz <sup>6</sup> ]
Prof. Dr. med. La Rosée, Paul	Nein	AbbVie	Novartis	Nein	AbbVie	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Hyperinflammatorische Syndrome, HLH, Klinische Tätigkeit: Medizinische Onkologie, Hämatologie	moderat (Venetoclax)  [Stimmhaltung; keine Leitungsfunktion]
Dipl.Soz.Wiss. Langer, Thomas	Nein	Nein	AWMF	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Netzwerk evidenzbasierte Medizin (EbM-Netzwerk)	keine COI [keine]
Dr. Langerbeins, Petra	Janssen-Cilag, AstraZeneca, Beigene, AbbVie, Roche	Nein	Nein	Nein	Janssen-Cilag	Nein	Mitglied: Wissenschaftlicher Sekretär der Deutschen CLL Studiengruppe, Wissenschaftliche Tätigkeit: Chronische lymphatische Leukämie., Klinische Tätigkeit: Onkologische Ambulanz	moderat (Acalabrutinib, Zanubrutinib, Covid-19 Impfung, Influenza Impfung, Venetoclax, Ibrutinib)  [kein Stimmrecht; Review durch COI freie Co-Autorin für Kapitel 9 vorhanden*]
Prof. Dr. Lehmacher, Walter	Bayer, sanofi, Schwabe, CMB, cassella, ClinCompetence	Nein	Lehrauftrag EDU Uni Malta	Nein	Nein	nein	Nein	moderat (Influenza-Impfung, Hepatitis-Impfung, Diphtherie-/Tetanus-/Pertussis-/Polio-Impfung)

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) <sup>1</sup>	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit <sup>2</sup>	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft <sup>2</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>3</sup>	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) <sup>4</sup>	Indirekte Interessen <sup>5</sup>	Einstufung bzgl. der Relevanz (Von COI betroffene Themen der Leitlinie) <sup>6</sup> [Konsequenz <sup>6</sup> ]
								[Stimmhaltung; keine Leitungsfunktion]
Leibbrand, Birgit	Gutachterkommission ÄKWL/Sozialgericht	ORTS	ÄKWL	Nein	VfR (Verein für Rehabilitationsforschung)	keine	Mitglied: VfR, Vorstand, stv. Vorsitzende Mandatsträgerin AGORS Hodgkin LL, Wissenschaftliche Tätigkeit: Onkologische Rehabilitation, Versorgungsforschung, Klinische Tätigkeit: Onkologische Rehabilitation, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Zertifizierte Fortbildungen Rehaklinik, Persönliche Beziehung: keine	keine COI [keine]
Prof. Lipp, Hans-Peter	Wörwag	Abbvie, Alexion, Amgen, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Daiichi-Sankyo, Gilead, GSK, Infectopharm, MSD, Pfizer, Servier, Takeda, Vifor	Amarin, Alexion, Almiral, Amgen, AstraZeneca, Bayer, BeiGene, Bristol-Myers-Squibb, CSL, Daiichi-Sankyo, Fresenius, Janssen, Köhler, medac, MSD, Novartis, Pfizer, Pharmacosmos,	keine	keine	keine	Mitglied: Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) Arbeitsgemeinschaft Dtsch. Krankenhausapotheker (ADKA), Wissenschaftliche Tätigkeit: Übersichtsarbeiten zu	moderat (Acalabrutinib, Idelalisib, Venetoclax, Prednisolon, R-CHOP, Covid-19-Impfung, Pneumokokken-Impfung, Herpes-Zoster-Impfung, Influenza-Impfung, Diphtherie-/Tetanus-

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) <sup>1</sup>	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit <sup>2</sup>	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft <sup>2</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>3</sup>	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) <sup>4</sup>	Indirekte Interessen <sup>5</sup>	Einstufung bzgl. der Relevanz (Von COI betroffene Themen der Leitlinie) <sup>6</sup> [Konsequenz <sup>6</sup> ]
			Roche, sanofi, Servier, Takeda, Vifor				Arzneimittelwechselwirkungen (Schwerpunkt: Onkologie) mit und durch SMI (z.B. in der Zeitschrift Krankenhauspharmazie, DAZ, Urologe), Klinische Tätigkeit: Beratung zu Interaktionen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine federführende Beteiligung, Persönliche Beziehung: nicht vorhanden	/Pertussis-/Polio-Impfung, Hepatitis-Impfung) [Stimmhaltung]  gering (Ibrutinib, Obinutuzumab, Rituximab, Bendamustin, Zanubrutinib, FISH) [keine (keine Leitungsfunktion)]
Prof. Dr. Maschmeyer, Georg	Nein	Nein	Merck-Serono, Gilead Sciences, AstraZeneca, RG GmbH Gräfeling, Forum für medizinische Fortbildung, MedUpdate GmbH, OSHO Services GmbH, Uniklinik Kiel, Uniklinik Leipzig, Landesapothekerkammer Baden-	ECIL; DSMM; DHSG; ADIHO; OSHO; AIO der DKG; ECMM; CONKO;	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO); Koordination von Onkopedia-Leitlinien zu soliden Tumoren, Mitglied: Deutsche	gering (Acalabrutinib, Ibrutinib, Idelalisib, Covid-19-Impfung, Pneumokokken-Impfung, Herpes-Zoster-Impfung)  [keine (keine Leitungsfunktion)]



	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) <sup>1</sup>	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit <sup>2</sup>	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft <sup>2</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>3</sup>	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) <sup>4</sup>	Indirekte Interessen <sup>5</sup>	Einstufung bzgl. der Relevanz (Von COI betroffene Themen der Leitlinie) <sup>6</sup> [Konsequenz <sup>6</sup> ]
			<p>Württemberg, Janssen-Cilag, GlaxoSmithKline</p>				<p>Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO), Mitglied: European Conference on Infections in Leukemia (ECIL), Mitglied: Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie der DGHO e.V., Mitglied: Interdisziplinäre AG Kopf-Hals-Tumoren der Deutschen Krebsgesellschaft e.V., Mitglied: Bundesärztekammer, Mitglied: Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, Wissenschaftliche Tätigkeit: Infektionen bei Immundefizienz; multiples Myelom; Kopf-</p>	

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) <sup>1</sup>	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit <sup>2</sup>	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft <sup>2</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>3</sup>	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) <sup>4</sup>	Indirekte Interessen <sup>5</sup>	Einstufung bzgl. der Relevanz (Von COI betroffene Themen der Leitlinie) <sup>6</sup> [Konsequenz <sup>6</sup> ]
							Hals-Tumoren; Palliativmedizin, Klinische Tätigkeit: Chefarzt der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, Klinikum Ernst von Bergmann Potsdam, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: s. oben; sowie jährlicher Kursus zur medikamentösen Tumorthherapie bei Kopf-Hals-Tumoren des Universitätsklinikums UKE Hamburg	
Dr. med. Mellinghoff, Sibylle	Nein	Nein	Gilead	AGIHO	MSD	Nein	Mitglied: AGIHO/DGHO, Mitglied: DGI, Wissenschaftliche Tätigkeit: Impfungen bei PatientInnen mit hämatologischen Neoplasien, Klinische Tätigkeit: Klinik I für	moderat (Pneumokokken-, Hepatitis A-Impfung, Prednisolon) [Stimmhaltung]  gering (Idelalisib) [Review durch COI freie Co-Autorin für Kapitel 9 vorhanden*]

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) <sup>1</sup>	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit <sup>2</sup>	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft <sup>2</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>3</sup>	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) <sup>4</sup>	Indirekte Interessen <sup>5</sup>	Einstufung bzgl. der Relevanz (Von COI betroffene Themen der Leitlinie) <sup>6</sup> [Konsequenz <sup>6</sup> ]
							Hämatologie/Onkologie	
Monsef, Ina	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	keine COI [keine]
Dr. med. Niederste-Hollenberg, Anja	Medizinischer Dienst (MD)	Nein	MD Nordrhein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGHO	keine COI [keine]
Dr. Nothacker, Monika	keine bezahlten Tätigkeiten	- Versorgungsforschungsprojekt INDIQ (Messung von Indikationsqualität aus Routinedaten - Vergütung wie angegeben - Steuergruppe Nationaler Krebsplan keine Vergütung, IQTIG	Berlin School of Public Health	Nein	Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Netzwerk Universitätsmedizi , BMG, Netzwerk UNiversitätsmedizin 2.0 , G-BA Innovationsfonds	nein	Mitglied: - Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (Mitglied) - Deutsche Krebsgesellschaft (Mitglied bis 12/2020) - Guidelines International Network/GRADE Working Group (Mitglied), Wissenschaftliche Tätigkeit: Leitlinien und Leitlinienmethodik. Priorisierung von Leitlinienempfehlungen (Gemeinsam Klug Entscheiden), Qualitätsindikatoren, themenbezogene Reviews ,	keine COI [keine]

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) <sup>1</sup>	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit <sup>2</sup>	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft <sup>2</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>3</sup>	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) <sup>4</sup>	Indirekte Interessen <sup>5</sup>	Einstufung bzgl. der Relevanz (Von COI betroffene Themen der Leitlinie) <sup>6</sup> [Konsequenz <sup>6</sup> ]
							Klinische Tätigkeit: keine klinische Tätigkeit, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Leitlinienseminare für Leitlinienentwickler/-berater im Rahmen des Curriculums für Leitlinienberater der AWMF 1-3/Jahr, Persönliche Beziehung: nein	
Paradies, Kerstin	Nein	astraZeneca	Astra Zeneca	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mitglied in der DKG e.V. Mitglied/Vorstandssprecher KOK	moderat (Acalabrutinib, Covid-19-Impfung, Influenza-Impfung)  [Stimmhaltung; keine Leitungsfunktion]
Prof. Dr. Pott, Christiane	Roche, Lilly, Novartis, Kite/Gilead	Roche, Lilly, Kite/Gilead	Nein	Nein	Morphosys, Roche	Nein	Mitglied: German Lymphoma Alliance, Mitglied: DGHO, Wissenschaftliche Tätigkeit: Molekulare Diagnostik, Klinische Tätigkeit: Lymphomtherapi	moderat (Rituximab, Idelalisib, Venetoclax, Obinutuzumab, FISH)  [Stimmhaltung; keine Leitungsfunktion]

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) <sup>1</sup>	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit <sup>2</sup>	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft <sup>2</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>3</sup>	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) <sup>4</sup>	Indirekte Interessen <sup>5</sup>	Einstufung bzgl. der Relevanz (Von COI betroffene Themen der Leitlinie) <sup>6</sup> [Konsequenz <sup>6</sup> ]
							e, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: institutionell, Fachverbände	
Dr. Rieger, Christina	AbbVie, Roche, Janssen	s.o.	s.o.	Janssen	--	--	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie in internistische Onkologie (DGHO)  Tumorzentrum München, Wissenschaftliche Tätigkeit: Supportivtherapie in der Hämatologie und Onkologie, Klinische Tätigkeit: Hämatologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: ja - Supportivtherapie bei hämatologischen Tumorerkrankungen (inclusive infektionsbezogener Präventivmaßnahmen), Persönliche Beziehung: nein	moderat (Covid-19 Impfung, Influenza Impfung, Venetoclax, Ibrutinib)  [Stimmhaltung; keine Leitungsfunktion]

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) <sup>1</sup>	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit <sup>2</sup>	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft <sup>2</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>3</sup>	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) <sup>4</sup>	Indirekte Interessen <sup>5</sup>	Einstufung bzgl. der Relevanz (Von COI betroffene Themen der Leitlinie) <sup>6</sup> [Konsequenz <sup>6</sup> ]
Prof. Dr. med. Rosenwald, Andreas	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mitglied des Vorstands der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP), Wissenschaftliche Tätigkeit: Diagnose und Pathogenese hämatologischer Erkrankungen	keine COI [keine]
PD Dr. Ruffer, Jens Ulrich	Nein	Nein	Nein	Nein	UK Köln	TAKEDA DAICHI SANKYO	Mitglied: DfAG Fatigue Sprecher DGIM DKG Wissenschaftliche Tätigkeit: Arzt-Patienten Kommunikation, Klinische Tätigkeit: Shared decision making	keine COI [keine]
Prof., MD, M.Sc. Schetelig, Johannes	AstraZeneca, Janssen, BMS, Abbvie, BeiGene, Novartis, Eurocept	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	moderat (Acalabrutinib, Covid-19 und Influenza Impfstoff, Ibrutinib, Venetoclax, Zanubrutinib)  [Stimmhaltung; Review durch COI freie Co-Autorin für Kapitel 6]

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) <sup>1</sup>	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit <sup>2</sup>	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft <sup>2</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>3</sup>	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) <sup>4</sup>	Indirekte Interessen <sup>5</sup>	Einstufung bzgl. der Relevanz (Von COI betroffene Themen der Leitlinie) <sup>6</sup> [Konsequenz <sup>6</sup> ]
Dr. med. Schneider, Christof	Nein	Nein	AstraZenece, AbbVie	Nein	Nein	Nein	Nein	gering (Acalabrutinib, Covid-19 Impfung, Influenza Impfung, Venetoclax)  [keine (keine Leitungsfunktion)]
Dr. med. Schneider, Sven	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGKL, Wissenschaftliche Tätigkeit: Kutane T-Zell-Lymphome Mastzellerkrankungen	keine COI [keine]
Prof. Dr. med. Schulz, Ralf-Joachim	Gutachterkommission für ärztliche Behandlungsfehler	Klosterfrau	RG Gesellschaft für Information und Organisation, Amgen, DAEM	Nein	Nutricia	Nein	Mitglied: IVAM Microtechnology Network, Beiratsmitglied	keine COI [keine]
Dr. med. Schulz, Holger	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	keine COI [keine]
Prof. Dr. med. Simon, Steffen	Keine	Keine	Mildred Scheel Akademie der Dt. Krebshilfe, Forum für Medizinische Fortbildung, Fach/Berufsverbände, KV, Krankenhäuser (Innere, Chirurgie)	Keine	Dt. Krebshilfe (DKH), BMBF, EU, Deutsche Carreras Leukämie Stiftung	keine	Mitglied: DGP (u.a. Leiter AG Leitlinien) DGIM, Wissenschaftliche Tätigkeit: Palliativmedizin, Atemnot, Klinische Tätigkeit: Palliativmedizin, Leiter Palliativmed. Dienst der Uniklinik Köln,	keine COI [keine]

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) <sup>1</sup>	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit <sup>2</sup>	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft <sup>2</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>3</sup>	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) <sup>4</sup>	Indirekte Interessen <sup>5</sup>	Einstufung bzgl. der Relevanz (Von COI betroffene Themen der Leitlinie) <sup>6</sup> [Konsequenz <sup>6</sup> ]
							Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Kurse Palliativmedizin für Ärzt*innen, Persönliche Beziehung: keine	
Dr. med. Simon, Florian	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	keine COI [keine]
Univ.-Prof. Dr. med. Skoetz, Nicole	Cochrane, Senior Editor	Scientific Committee Cochrane, Editorial Board	AWMF, Cochrane Deutschland, Hausärzteverband Nordrhein	Nein	BMBF, Deutsche Krebshilfe, WHO, Cochrane, DFG	Nein	Mitglied: EbM Netzwerk, Mitglied DGHO, Mitgliedschaftliche Tätigkeit: Systematic Reviews, Cochrane Reviews, GRADE Methodik, Methodik living reviews	keine COI [keine]
Prof. Dr. Stilgenbauer, Stephan	AbbVie, Acerta, Amgen, AstraZeneca, BeiGene, BMS, Celgene, Gilead, GSK, Hoffmann-La Roche, Incyte, Janssen,	AbbVie, Acerta, Amgen, AstraZeneca, BeiGene, BMS, Celgene, Gilead, GSK, Hoffmann-La Roche, Incyte, Janssen, Novartis, Sunesis	AbbVie, Acerta, Amgen, AstraZeneca, BeiGene, BMS, Celgene, Gilead, GSK, Hoffmann-La Roche, Incyte, Janssen, Novartis, Sunesis	Nein	AbbVie, Acerta, Amgen, AstraZeneca, BeiGene, BMS, Celgene, Gilead, GSK, Hoffmann-La Roche, Incyte, Janssen, Novartis, Sunesis	Nein	Nein	moderat (Acalabrutinib, Ibrutinib, Idelalisib, Obinutuzumab, Venetoclax, Rituximab, Zanubrutinib, Covid-19-Impfung, Influenza-Impfung, FISH)



	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) <sup>1</sup>	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit <sup>2</sup>	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft <sup>2</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>3</sup>	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) <sup>4</sup>	Indirekte Interessen <sup>5</sup>	Einstufung bzgl. der Relevanz (Von COI betroffene Themen der Leitlinie) <sup>6</sup> [Konsequenz <sup>6</sup> ]
	Novartis, , Sunesis							[Stimmhaltung; konfliktfreie Co-AG Leitung für Kapitel 3 vorhanden**]
Dr. Vehling-Kaiser, Ursula	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGHO	keine COI [keine]
Prof. Dr. med. Weber, Tim	Bayer AG	Nein	Nein	Nein	Fa. Philips	Nein	Mitglied: Deutsche Röntgengesellschaft, Mitglied: European Society of Radiology, Wissenschaftliche Tätigkeit: Spektral-CT, Wissenschaftliche Tätigkeit: Onkologische Radiologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Kardiovaskuläre Radiologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Abdominale Radiologie, Klinische Tätigkeit: Onkologische Radiologie, Klinische Tätigkeit: Infektiologische Radiologie	moderat (Sonographie, PET/CT) [Stimmhaltung; keine Leitungsfunktion]

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) <sup>1</sup>	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit <sup>2</sup>	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft <sup>2</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>3</sup>	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) <sup>4</sup>	Indirekte Interessen <sup>5</sup>	Einstufung bzgl. der Relevanz (Von COI betroffene Themen der Leitlinie) <sup>6</sup> [Konsequenz <sup>6</sup> ]
Prof. Dr. med. Wendtner, Clemens	Hoffmann-La Roche, Janssen-Cilag, AstraZeneca, AbbVie, Gilead, BeiGene	Hoffmann-La Roche, Janssen-Cilag, AstraZeneca, AbbVie, Gilead, BeiGene	Hoffmann-La Roche, Janssen-Cilag, AstraZeneca, AbbVie, Gilead, BeiGene	entfällt	Hoffmann-La Roche, Janssen-Cilag, AstraZeneca, AbbVie, Gilead, BeiGene	entfällt	Mitglied: DGHO, federführender Erstautor der Onkopedia-Leitlinie zur CLL DCLLSG, Mitglied der Strategiekommision, Wissenschaftliche Tätigkeit: CLL, klinische Studien i.R. DCLLSG, Klinische Tätigkeit: Hämatookologie inkl. CLL, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU), Persönliche Beziehung: entfällt	moderat (Acalabrutinib, Ibrutinib, Idelalisib, Obinutuzumab, Venetoclax, Rituximab, Zanubrutinib, Covid-19-Impfung, Influenza-Impfung, FISH, R-CHOP)  [Stimmhaltung; konfliktfreie Co-AG Leitung für Kapitel 5** und Review durch COI freie Autorin für Kapitel 9 vorhanden*]
Wenzel, Gregor	Nein	Nein	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.	Nein	Nein	Nein	Nein	keine COI [keine]

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) <sup>1</sup>	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit <sup>2</sup>	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft <sup>2</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>3</sup>	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) <sup>4</sup>	Indirekte Interessen <sup>5</sup>	Einstufung bzgl. der Relevanz (Von COI betroffene Themen der Leitlinie) <sup>6</sup> [Konsequenz <sup>6</sup> ]
Dr. med. Weskott, Hans-Peter	Nein	Nein	BMS Phillips Samsung Bracco BDI	Elsevier	Nein	Nein	Mitglied: DEGUM BDI, Mitglied: EFSUMB Delegate, Wissenschaftliche Tätigkeit: Ultrasound Courses, Klinische Tätigkeit: Ultrasound, Beteiligung an Fort- /Ausbildung: Ultrasound Courses (EFSUMB)	gering (PET/CT, MRT, Sonographie) [Keine (keine Leitungsfunktion)]
Worbes, Karina	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	keine COI [keine]
Zorger, Ana-Mihaela	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	keine COI [keine]

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in <sup>1</sup>	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) <sup>1</sup>	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit <sup>2</sup>	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft <sup>2</sup>	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien <sup>3</sup>	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) <sup>4</sup>	Indirekte Interessen <sup>5</sup>	Einstufung bzgl. der Relevanz (Von COI betroffene Themen der Leitlinie) <sup>6</sup> [Konsequenz <sup>6</sup> ]
<p>1 = Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>4 = Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz), Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft</p> <p>5 = Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung, politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten</p> <p>6 = Acalabrutinib betrifft Empfehlungen 4.4, 4.5, 5.4, 5.6; Ibrutinib betrifft Empfehlungen 4.4, 4.7, 5.4, 5.9; Idelalisib betrifft Empfehlungen 5.7, 9.2; Obinutuzumab betrifft Empfehlungen 4.4, 4.7, 5.9; Prednisolon betrifft Empfehlung 8.5; Rituximab betrifft Empfehlungen 4.8, 5.5, 5.9, 8.6; R-CHOP betrifft Empfehlung 7.6; Venetoclax betrifft Empfehlungen 4.4, 4.7, 5.5, 5.8, 5.9; Zanubrutinib betrifft Empfehlungen 4.4, 4.5, 5.4, 5.6; PET/CT, MRT und Sonographie betrifft Empfehlungen 3.3, 3.10, 3.11, 3.16, 7.1, 7.2; FISH und/ oder MRD Diagnostik betrifft Empfehlungen 3.6, 3.12, 3.14, 3.18; Impfstoffe wie gegen Covid-19, Pneumokokken, RSV, Herpes-Zoster, Influenza, Diphtherie-/Tetanus-/Pertussis-/Polio, Hepatitis sind in den Empfehlungen 9.4 bis 9.11 enthalten.</p> <p>* = COI freie Reviewerin und Co-Autorin für Kapitel 4 und 5 war Dr. Ulrike Holtkamp, und für Kapitel 6 und 9 war Ana-Mihaela Zorger (dieser Prozess wurde durch die AG-COI beschlossen).</p> <p>**= COI freie Co-AG Leitungen sind die folgenden: für Kapitel 3: Karl-Anton Kreuzer; für Kapitel 7: Andreas Rosenwald; für Kapitel 8: Wolfgang Knauf; für Kapitel 10: Michael Eckart.</p> <p>COI= Conflict of Interest AG= Arbeitsgruppe</p>								

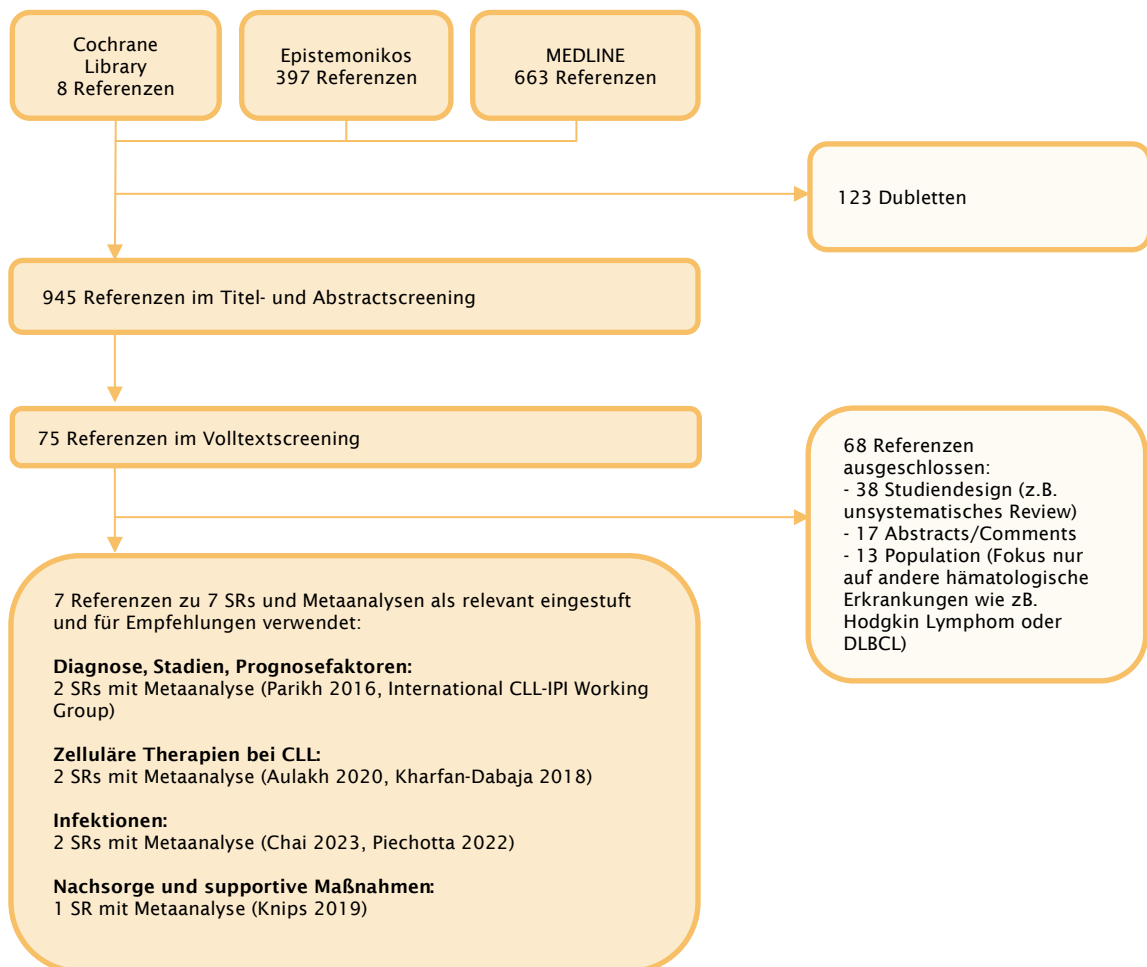
## 11.2. Suchstrategien

Im Nachfolgenden werden die aktualisierten Suchstrategien mit den korrespondierenden Trefferzahlen sowie die Anzahl der eingeschlossenen Treffer aufgeführt. Generell wurde nach Studien zu Patient\*innen mit CLL gesucht. Weitere, spezifische Suchkriterien werden nachfolgend beschrieben.

### 11.2.1. Systematische Reviews [allgemeine Updatesuche]

Als Grundlage für alle Schlüsselfragen der Leitlinie wurde eine allgemeine Updatesuche (ohne Einschränkung der Interventionen bzw. interventionsunabhängig) nach systematischen Reviews am 16.11.2022 in MEDLINE, Epistemonikos und in der Cochrane Library durchgeführt. Die Suche nach systematischen Reviews erzielte insgesamt 1068 Treffer, nach Deduplikation blieben 945. Daraus wurden 75 im Volltext gescreent. Es wurden 12 systematische Reviews den Autor\*innen für die verschiedenen Kapitel (Diagnose, Stadien, Prognosefaktoren; zelluläre Therapien bei CLL; Infektionen; Nachsorge und supportive Maßnahmen) zur Verfügung gestellt. Sieben Reviews wurden als relevant eingestuft und für die Empfehlungen verwendet.

**Abbildung 2: PRISMA Flow Chart systematische Reviews und Metaanalysen, 16.11.2022**



### Updatesuchen nach systematischen Reviews:

#### MEDLINE (1946 to November 16, 2022) [663 Treffer]

#	Searches
1	exp Leukemia, B-Cell/
2	exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/
3	((lymphocytic* or b-cell or bcell or b-lymphocytic or lymphoblastic or lymphatic) adj1 leuk?em* adj3 (chronic* or cronic* or chroniq* or well-differentia*)).tw,kf.
4	((lymphoplasmacytoid or lymphocytic) adj1 lymphom* adj3 (chronic* or cronic* or chroniq* or well-differentia*)).tw,kf.
5	((small-cell* or smallcell*) adj3 lymphom*).tw,kf.
6	(lymphom* adj2 lymphocyt*).tw,kf.
7	lymphoplasma?ytoid*.tw,kf.
8	(cII or b-cII or bcII or sII).tw,kf.
9	((richter* or paraimmunoblasti*) adj3 (syndrom* or transformation*)).tw,kf.
10	((large-cell* or largecell*) adj2 transformation*).tw,kf.
11	or/1-10
12	cochrane database of systematic reviews.jn. or search*.tw. or meta analysis.pt. or medline.tw. or systematic review.tw. or systematic review.pt.
13	10 and 12

Note: line 12 Wong 2006 – systematic reviews filter – high specificity, 90,2% sensitivity / 98,4% specificity

WONG, S. S., WILCZYNSKI, N. L. & HAYNES, R. B. 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc, 94, 451-5.

#### Epistemonikos [397 Treffer]

#	Searches
	advanced_title_en: (((lymphocytic* leukem* OR b-cell leukem* OR bcell leukem* OR b-lymphocytic leukem* OR lymphoblastic leukem* OR lymphatic leukem*) AND (chronic* OR well-differentia*)) OR advanced_title_en:(((lymphocytic* leukaem* OR b-cell leukaem* OR bcell leukaem* OR b-lymphocytic leukaem* OR lymphoblastic leukaem* OR lymphatic leukaem*) AND (chronic* OR well-differentia*)) OR advanced_title_en:(((lymphoplasmacytoid lymphom* OR lymphocytic lymphom*) AND (chronic* OR well-differentia*)) OR advanced_title_en:(((small-cell* OR smallcell*) AND lymphom*)) OR advanced_title_en:(lymphom* lymphocyt*) OR advanced_title_en:(lymphoplasmacytoid* OR cII OR b-cII OR bcII OR sII OR large-cell* transformation* OR largecell* transformation*) OR advanced_title_en:(((richter* OR paraimmunoblasti*) AND (syndrom* OR transformation*))

#	Searches
	[Filters: protocol=no, classification=systematic-review]

### Cochrane Central Reister of Controlled Trials (CENTRAL, 2022, Issue 11) in the Cochrane Library [8 Treffer]

#	Searches
1	MeSH descriptor: [Leukemia, B-Cell] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell] explode all trees
3	((lymphocytic* or b-cell or bcell or b-lymphocytic or lymphoblastic or lymphatic) NEAR/1 leukem* NEAR/3 (chronic* or cronic* or chroniq* or well-differentia*)):TI,AB,KW
4	((lymphocytic* or b-cell or bcell or b-lymphocytic or lymphoblastic or lymphatic) NEAR/1 leukaem* NEAR/3 (chronic* or cronic* or chroniq* or well-differentia*)):TI,AB,KW
5	((lymphoplasmacytoid or lymphocytic) NEAR/1 lymphom* NEAR/3 (chronic* or cronic* or chroniq* or well-differentia*)):TI,AB,KW
6	((small-cell* or smallcell*) NEAR/3 lymphom*):TI,AB,KW
7	(lymphom* NEAR/2 lymphocyt*):TI,AB,KW
8	(lymphoplasma?ytoid* or cli or b-cli or bccli or sli):TI,AB,KW
9	((richter* or paraimmunoblasti*) NEAR/3 (syndrom* or transformation*)):TI,AB,KW
10	((large-cell* or largecell*) NEAR/2 transformation*):TI,AB,KW
11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10

### Auswahl der Evidenz

Einschlusskriterien:

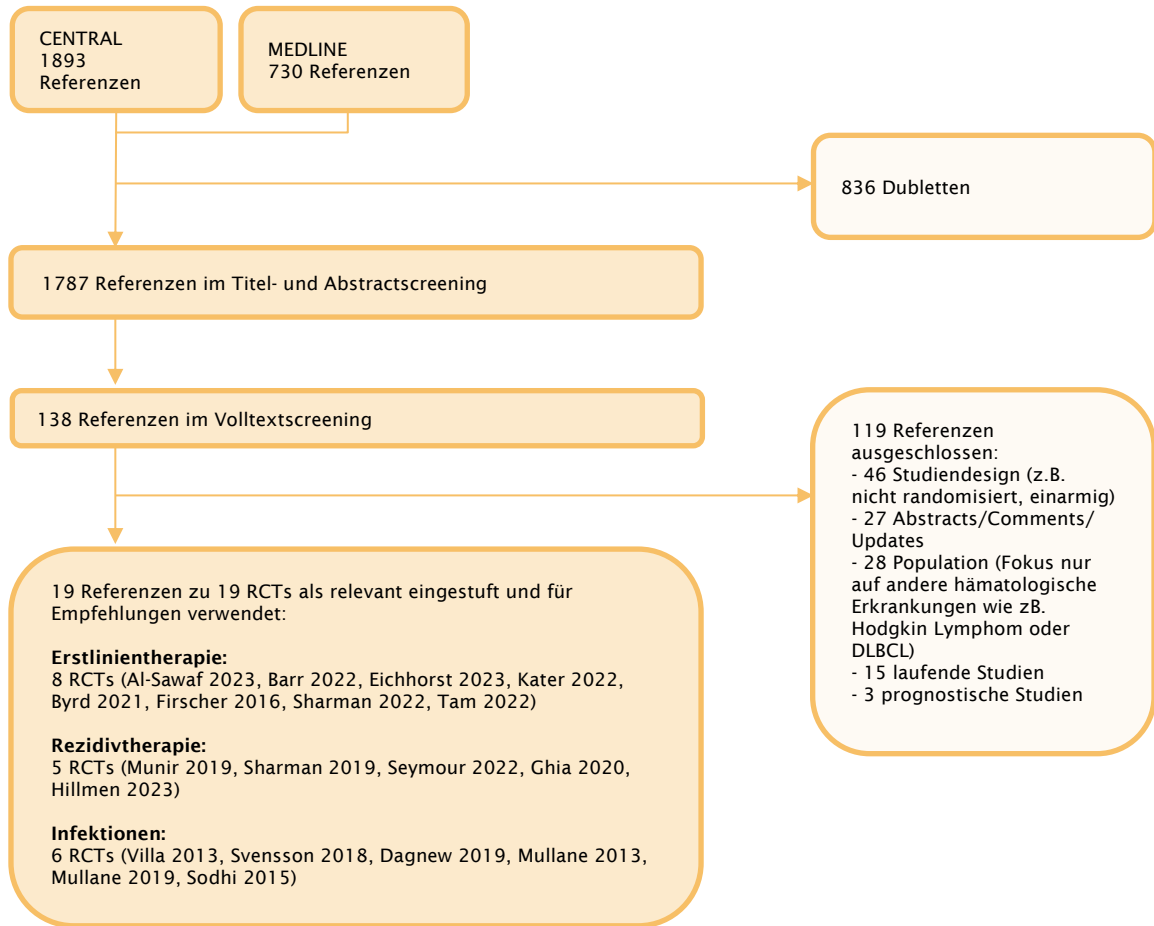
- Studiendesign: Systematisches Review
- Population/ Erkrankung: chronische lymphatische Leukämie, Richter-Transformation (spezifisch für das Kapitel Richter-Transformation)
- Intervention: ohne Einschränkungen

### 11.2.2. Randomisiert kontrollierte Studien [allgemeine Updatesuche]

Als Grundlage für alle Schlüsselfragen der Leitlinie wurde eine allgemeine Updatesuche (ohne Einschränkung der Interventionen bzw. interventionsunabhängig) nach aktuelle RCTs publiziert ab 01.2015 am 16.11.2022 in MEDLINE und CENTRAL durchgeführt. Die Suche nach RCTs erzielte insgesamt 2623 Treffer, nach Deduplikation blieben 1787. Daraus wurden 402 im Volltext gescreent. Für die Studienselektion wurden Studien ab 2015 berücksichtigt. Es wurden 47 Studien oder relevante Updates zu bereits zitierten Studien identifiziert, die den Autor\*innen für die verschiedenen Kapitel

(Erstlinientherapie; Rezidivtherapie; Infektionen) zur Verfügung gestellt wurden. 19 RCTs wurden für die Empfehlungen als relevant eingestuft und für die Empfehlungen verwendet.

**Abbildung 3: PRISMA Flow Chart Randomisiert kontrollierte Studien, 16.11.2022**



**Suchen nach RCTs ab 01.01.2015:**

**MEDLINE (1946 to November 16, 2022) [730 Treffer]**

#	Searches
1	exp Leukemia, B-Cell/
2	exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/
3	((lymphocytic* or b-cell or bcell or b-lymphocytic or lymphoblastic or lymphatic) adj1 leuk?em* adj3 (chronic* or cronic* or chroniq* or well-differentia*)).tw,kf.
4	((lymphoplasmacytoid or lymphocytic) adj1 lymphom* adj3 (chronic* or cronic* or chroniq* or well-differentia*)).tw,kf.
5	((small-cell* or smallcell*) adj3 lymphom*).tw,kf.
6	(lymphom* adj2 lymphocyt*).tw,kf.
7	lymphoplasma?ytoid*.tw,kf.



#	Searches
8	(c11 or b-c11 or bc11 or s11).tw,kf.
9	((richter* or paraimmunoblasti*) adj3 (syndrom* or transformation*)).tw,kf.
10	((large-cell* or largecell*) adj2 transformation*).tw,kf.
11	or/1-10
12	randomized controlled trial.pt.
13	controlled clinical trial.pt.
14	randomi?ed.ab.
15	placebo.ab.
16	clinical trials as topic.sh.
17	randomly.ab.
18	trial.ti.
19	or/12-18
20	exp animals/ not humans/
21	19 not 20
22	clinical trial, phase iii/
23	("Phase 3" or "phase3" or "phase III" or P3 or "PIII").ti,ab,kw.
24	(22 or 23) not 20
25	21 or 24
26	11 and 25

Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Featherstone R, Littlewood A, Marshall C, Metzendorf M-I, Noel-Storr A, Paynter R, Rader T, Thomas J, Wieland LS. Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022  
Cooper C, Varley-Campbell J, Carter P. Established search filters may miss studies when identifying randomized controlled trials. J Clin Epidemiol. 2019 Aug;112:12-19

#### Cochrane Central Reister of Controlled Trials (CENTRAL, 2022, Issue 11) in the Cochrane Library [1893 Treffer]

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

#	Searches
3	((lymphocytic* or b-cell or bcell or b-lymphocytic or lymphoblastic or lymphatic) NEAR/1 leukem* NEAR/3 (chronic* or cronic* or chroniq* or well-differentia*)):TI,AB,KW
4	((lymphocytic* or b-cell or bcell or b-lymphocytic or lymphoblastic or lymphatic) NEAR/1 leukaem* NEAR/3 (chronic* or cronic* or chroniq* or well-differentia*)):TI,AB,KW
5	((lymphoplasmacytoid or lymphocytic) NEAR/1 lymphom* NEAR/3 (chronic* or cronic* or chroniq* or well-differentia*)):TI,AB,KW
6	((small-cell* or smallcell*) NEAR/3 lymphom*):TI,AB,KW
7	(lymphom* NEAR/2 lymphocyt*):TI,AB,KW
8	(lymphoplasma?ytoid* or cll or b-cll or bcll or sll):TI,AB,KW
9	((richter* or paraimmunoblasti*) NEAR/3 (syndrom* or transformation*)):TI,AB,KW
10	((large-cell* or largecell*) NEAR/2 transformation*):TI,AB,KW
11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10

### Auswahl der Evidenz

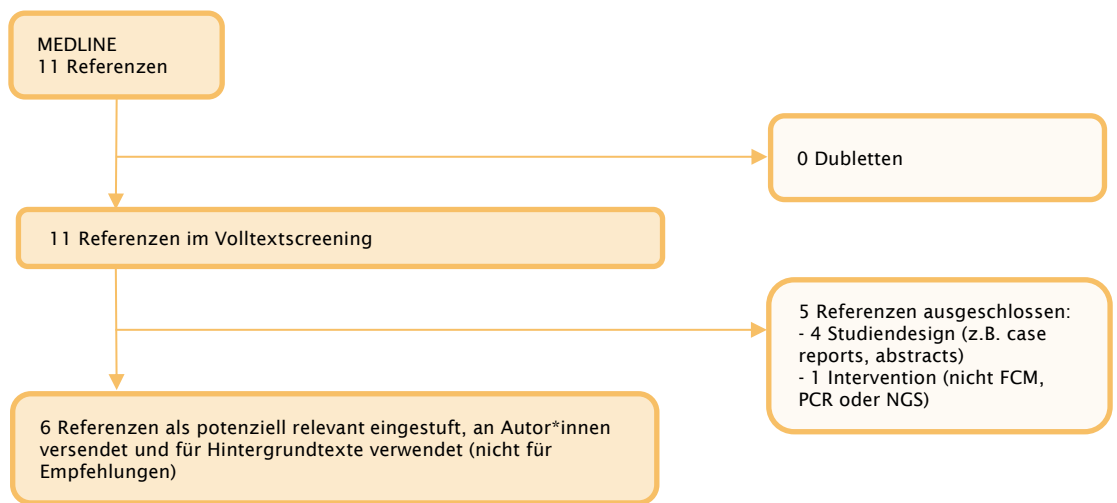
#### Einschlusskriterien:

- Studiendesign: RCT
- Population/ Erkrankung: chronische lymphatische Leukämie, Richter-Transformation (spezifisch für das Kapitel Richter-Transformation)
- Intervention: ohne Einschränkungen

### 11.2.3. MRD- Diagnostik [Diagnose, Stadien, Prognosefakoren]

Für die Fragestellung zum Thema MRD-Diagnostik (Kapitel Diagnose, Stadien, Prognosefaktoren) wurde eine Suche am 06.06.2023 in MEDLINE durchgeführt. Relevante MRD-Diagnostik Interventionen waren Flow cytometry (FCM), Polymerase Chain Reaction (PCR) und Next Generation Sequence (NGS). Ein Filter nach Studientyp wurde nicht verwendet. Die Suche erzielte insgesamt 11 Treffer.

Abbildung 4: PRISMA Flow Chart MRD-Diagnostik, 06.06.2023



#### MEDLINE (1946 to June 06, 2023) [11 Treffer]

#	Searches
1	exp Leukemia, B-Cell/
2	exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/
3	((lymphocytic* or b-cell or bcell or b-lymphocytic or lymphoblastic or lymphatic) adj1 leuk?em* adj3 (chronic* or cronic* or chroniq* or well-differentia*)).tw,kf.
4	((lymphoplasmacytoid or lymphocytic) adj1 lymphom* adj3 (chronic* or cronic* or chroniq* or well-differentia*)).tw,kf.
5	((small-cell* or smallcell*) adj3 lymphom*).tw,kf.
6	(lymphom* adj2 lymphocyt*).tw,kf.
7	lymphoplasma?ytoid*.tw,kf.
8	(cli or b-cli or bcli or sli).tw.
9	or/1-8
10	Neoplasm, Residual/
11	(MRD* or uMRD?).tw,kf.
12	((minimal* or measurabl*) adj3 disease*).tw,kf.

#	Searches
13	(residual* adj1 (disease* or cancer* or neoplasm* or tumor* or tumour*)).tw,kf.
14	or/10-13
15	nucleic acid amplification techniques/
16	exp polymerase chain reaction/
17	(PCR or polymerase chain reaction* or RT-PCR or real time PCR or real time polymerase chain reaction* or NAAT or Nucleic Acid Amplification or nucleic acid test* or RNA detect* or genome copies or Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction* or molecular test* or molecular-based test* or RQ-PCR or ddPCR or ASO-PCR or qPCR).ti,ab,kf.
18	or/15-17
19	Flow Cytometry/
20	(fluorescence-activated adj2 (cellstoring* or storing*)).tw,kf.
21	((cytofluorometr* or cyto-fluoro-metr* or cytometr* or cyto-metr* or microfluorimetr* or micro-fluori-metr* or micro fluorimetr*) adj2 flow).tw,kf.
22	(flow adj2 (cytometr* or cyto-metr*)).tw,kf.
23	FCM.tw,kf.
24	(HLA adj1 (typing or flow*)).tw,kf.
25	or/19-24
26	exp High-Throughput Nucleotide Sequencing/ or Sequence Analysis, DNA/
27	((high throughput* or highthroughput* or deep* or dna or illumina* or ion proton* or ion torrent * or massively parallel* or next generation*) adj2 sequenc*).tw,kf.
28	NGS.tw,kf.
29	next generation*.tw,kf.
30	or/26-29
31	9 and 14 and 18 and 25 and 30

### Auswahl der Evidenz

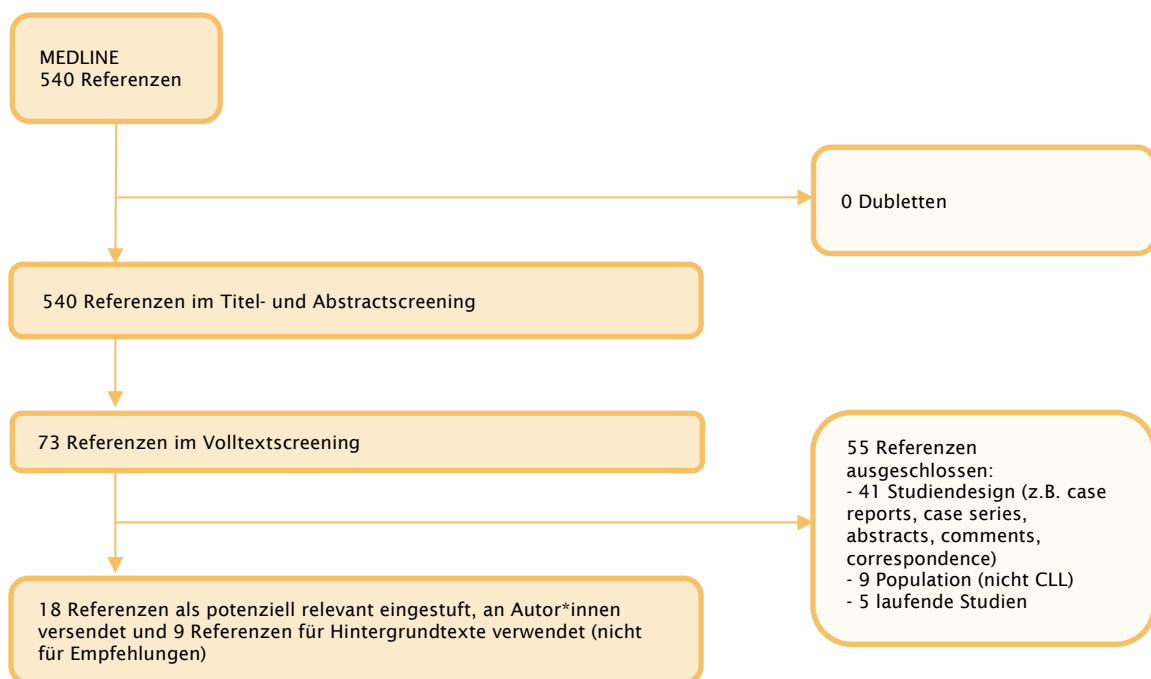
#### Einschlusskriterien:

- Studiendesign: diagnostische Beobachtungsstudie (N>=10)
- Population/ Erkrankung: chronische lymphatische Leukämie
- Interventionen zur MRD (minimal residual disease) Diagnostik: Flow cytometry (FCM), Polymerase Chain Reaction), Next Generation Sequence (NGS)
- Endpunkte: diagnostisch (Sensitivität, Spezifität)

### 11.2.4. MRD gesteuerte Therapie [Erstlinientherapie; Rezidivtherapie]

Für die Fragestellung zum Thema MRD gesteuerte Therapie (Kapitel Erstlinientherapie und Rezidivtherapie) wurde eine Suche am 07.06.2023 in MEDLINE nach Beobachtungsstudien (N>=10) durchgeführt. Ein Filter für Beobachtungsstudien wurde verwendet. Die Suche erzielte insgesamt 540 Treffer. Für die Studienselktion wurden Studien ab 2015 berücksichtigt.

Abbildung 5: PRISMA Flow Chart MRD gesteuerte Therapie, 25.05.2023



MEDLINE ALL (via OVID) 1946 to June 06, 2023  
Search Strategy:

#	Searches
1	exp Leukemia, B-Cell/
2	exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/
3	((lymphocytic* or b-cell or bcell or b-lymphocytic* or lymphoblastic* or lymphatic*) adj1 leuk?em* adj3 (chronic* or cronic* or chroniq* or well-differentia*)).tw,kf.
4	((lymphoplasmacytoid* or lymphocytic*) adj1 lymphom* adj3 (chronic* or cronic* or chroniq* or well-differentia*)).tw,kf.
5	(small-cell* adj3 lymphom*).tw,kf.
6	(lymphom* adj2 lymphocyt*).tw,kf.
7	lymphoplasma?ytoid*.tw,kf.
8	(cll or b-cll or bcll or sll).tw.

#	Searches
9	or/1-8
10	Bridged Bicyclo Compounds, Heterocyclic/
11	(heterocyclic* adj1 bridged bicyclo compound*).nm.
12	or/10-11
13	Neoplasm, Residual/
14	((minimal* or measurabl*) adj2 residual disease*).tw,kf.
15	(residual adj1 (cancer* or neoplasm* or tumor* or tumour*)).tw,kf.
16	(MRD* or uMRD?).tw,kf.
17	or/13-16
18	exp cohort studies/ or exp epidemiologic studies/ or exp clinical trial/ or exp evaluation studies as topic/ or exp statistics as topic/
19	((control and (study or group*)) or (time and factors) or cohort or program or comparative stud* or evaluation studies or survey* or follow-up* or ci).mp.
20	or/18-19
21	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
22	hi.fs. or case report.mp.
23	or/21-22
24	20 not 23
25	9 and (12 or 17) and 24
26	((minimal* or measurabl*) adj3 disease*).tw,kf.
27	(residual* adj1 (disease* or cancer* or neoplasm* or tumor* or tumour*)).tw,kf.
28	9 and (26 or 27) and 24
29	28 not 25

### Auswahl der Evidenz

#### Einschlusskriterien:

- Studiendesign: kontrollierte Beobachtungsstudie (N $\geq$ 10)
- Population/ Erkrankung: chronische lymphatische Leukämie
- Intervention: MRD- gesteuerte Erstlinien- oder Rezidivtherapie

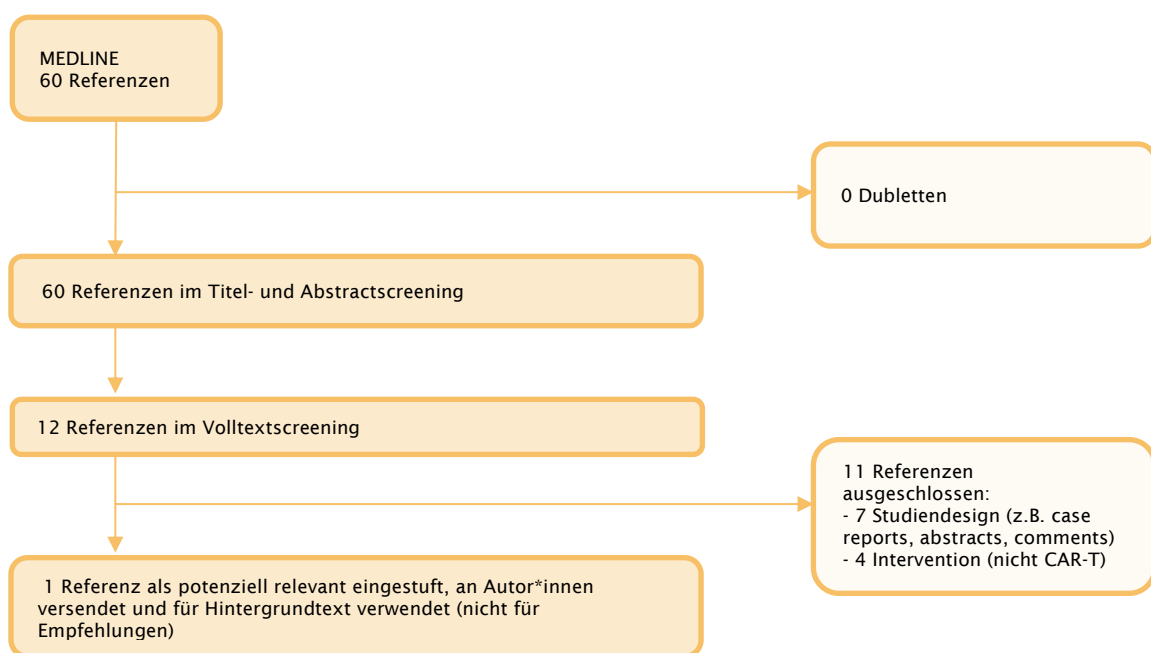
### 11.2.5. Richter-Transformation

Für diverse Fragestellungen (CAR-T; Checkpoint Inhibitoren; PET/ CT) zum Thema Richter-Transformation (Kapitel Richter-Transformation) wurden drei Suchen (CAR-T Therapie; Checkpoint-Inhibitoren; PET/CT) nach Beobachtungsstudien (N>=10) am 25.05.2023 und am 27.11.2023 in MEDLINE (via OVID) durchgeführt. Die Suchen sind in den folgenden Unterkapiteln präsentiert.

#### 11.2.5.1. CAR-T Therapie

Die Suche erzielte insgesamt 60 Treffer.

Abbildung 6: PRISMA Flow Chart CAR-T bei Richter-Transformation, 25.05.2023



MEDLINE ALL (via OVID) 1946 to May 25, 2023

#	Searches
1	((richter* or paraimmunoblasti* or para-immunoblasti* or ((lymphocytic* or b-cell or bcell or b-lymphocytic* or lymphoblastic* or lymphatic*) adj1 leuk?em* adj3 (chronic* or cronic* or chroniq* or well-differentia*)) or CLL) adj3 (syndrom* or transformation*)).tw,kf.
2	((large-cell* or largecell*) adj3 transformation*).tw,kf.
3	or/1-2
4	Immunotherapy, Adoptive/
5	((cell therap* or cellular* therap* or immune therap* or immuno-therap* or immunotherap*) adj3 adoptiv*).tw,kf,nm.
6	((t-cell* adj1 therap*) or (tcell* adj1 therap*) or (car-t adj2 therap*)).tw.
7	Antigens, CD19/

#	Searches
8	receptors, antigen, t-cell/ or receptors, chimeric antigen/
9	((artificial* adj3 T cell receptor*) or (artificial* adj3 Tcell receptor*)).tw,kf,nm.
10	((chimeric* adj3 antigen receptor*) or (chimeric* adj3 (immune receptor* or immuno-receptor* or immunoreceptor*)) or (chimeric* adj3 T cell*) or (chimeric* adj3 Tcell*)).tw,kf,nm.
11	((chimaeric* adj3 antigen receptor*) or (chimaeric* adj3 (immune receptor* or immuno-receptor* or immunoreceptor*)) or (chimaeric* adj3 T cell*) or (chimaeric* adj3 Tcell*)).tw,kf,nm.
12	(CD19 or antiCD19).tw,kf,nm.
13	("CART2019.1" or UCART or universalCART or "duoCAR-T" or "CD19-TriCART-T").tw,kf.
14	(axicabtagene* or yescarta* or axi-cel* or KTE-C19*).tw,kf,nm.
15	(tisagenlecleucel* or kymriah* or tisa-cel* or CART-19 or CART19 or "CTL 019").tw,kf,nm.
16	(lisocabtagene* or liso-cel* or JCAR017*).tw,kf,nm.
17	(relmacabtagene* or relma-cel* or carteyva* or "jwcar 029" or jwcar029).tw,kf,nm.
18	or/4-17
19	3 and 18

### Auswahl der Evidenz

Einschlusskriterien:

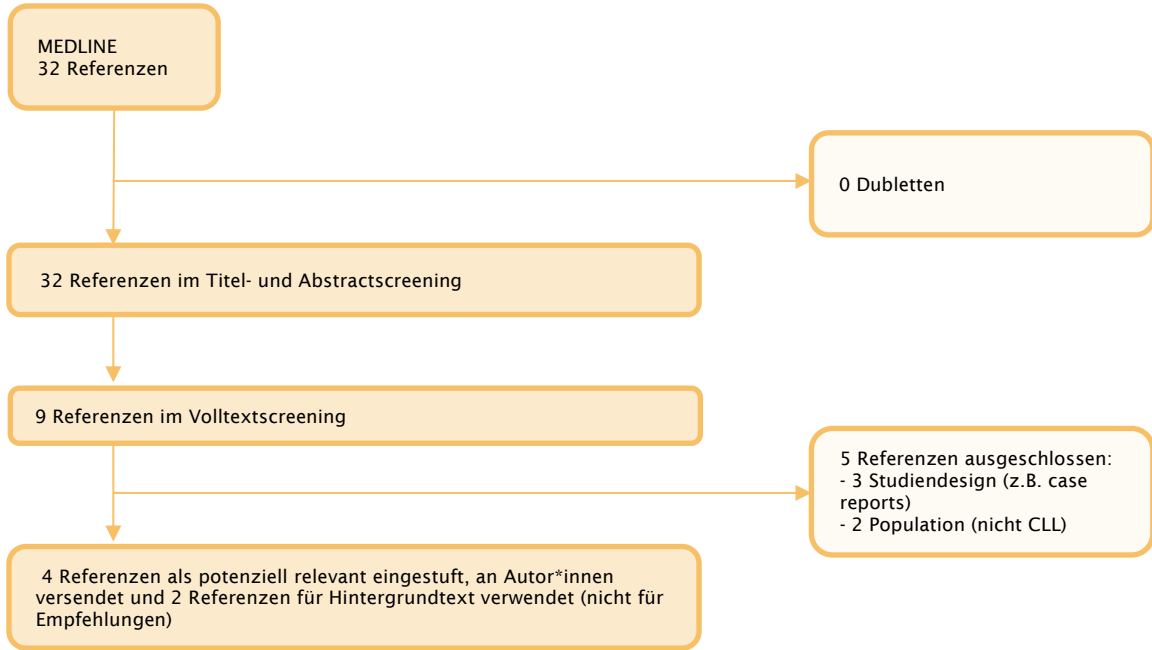
- Studiendesign: Beobachtungsstudie (N>=10)
- Population/ Erkrankung: Richter-Transformation
- Intervention: CAR-T Therapie



**11.2.5.2. Checkpoint Inhibitoren**

Die Suche erzielte insgesamt 32 Treffer.

**Abbildung 7: PRISMA Flow Chart Checkpoint Inhibitoren, 25.05.2023**



**MEDLINE ALL (via OVID) 1946 to May 25, 2023**

Search Strategy:

#	Searches
1	((richter* or paraimmunoblasti* or para-immunoblasti* or ((lymphocytic* or b-cell or bcell or b-lymphocytic* or lymphoblastic* or lymphatic*) adj1 leuk?em* adj3 (chronic* or cronic* or chroniq* or well-differentia*)) or CLL) adj3 (syndrom* or transformation*)).tw,kf.
2	((large-cell* or largecell*) adj3 transformation*).tw,kf.
3	or/1-2
4	((pd 1 or pd1 or pd l1 or pd l 1 or pd11 or programmed cell death protein 1 or programmed death ligand 1) adj2 (inhibitor* or blockade*)).tw,kf.
5	exp Immune Checkpoint Inhibitors/
6	Programmed Cell Death 1 Receptor/
7	programmed Cell Death 1 Receptor.nm.
8	(ctla 4 adj2 inhibitor*).tw,kf.
9	(immun* adj2 (checkpoint* adj2 (blockade* or blocker* or inhibition* or inhibitor* or molecule*))).tw,kf.
10	cytotoxic t lymphocyte associated protein 4 inhibitor*.tw,kf.

#	Searches
11	(pd 1 or pd1 or pd l1 or pd l 1 or pdl1 or programmed cell death or programmed death ligand*).tw,kf.
12	or/5-11
13	Pembrolizumab*.tw,kf,nm.
14	keytruda*.tw,kf,nm.
15	((MK adj2 "3475") or (Merck adj2 "3475")).tw,kf,nm.
16	lambrolizumab*.tw,kf,nm.
17	"Sch 900475".tw,kf,nm.
18	DPT003T46P*.tw,kf,nm.
19	or/13-18
20	Nivolumab/
21	opdivo*.tw,kf,ot.
22	nivo*.tw,kf,ot. or nivolumab.nm.
23	(BMS-936558 or MDX-1106 or ONO-4538 or BMS936558 or MDX1106 or ONO4538).tw,kf,ot.
24	(Anti-PD-1 or Anti-PD1).tw,kf,ot.
25	("death 1 (PD-1)" adj3 checkpoint-inhibitor*).tw,kf,ot.
26	or/20-25
27	(atezolizumab* or Tecentriq* or Tecnriq* or MPDL3280A* MPDL-3280A* or antiPDL1* or anti-PDL1* or RG7446* or RG-7446* or ro5541267* or ro-5541267*).tw,kf,nm.
28	(Durvalumab* or MEDI4736* or MEDI-4736* or Imfinzi*).tw,kf,nm.
29	Abatacept/
30	(abatacept* or bms 188667* or bms188667* or bms 224818* or bms224818* or belatacept* or ctla-4-ig or ctla4 lg or ctla4IG* or CTLA4 immunoglobulin* or ctla4-fc or cytotoxic t lymphocyte associated antigen 4 immunoglobulin* or lea29y* or lea 29y or nulojix* or orenicia*).tw,kf,nm.
31	Ipilimumab/
32	(ipilimumab* or 6t8c155666* or anti ctla 4 mab or antictla-4 mab or mdx 010* or mdx010* or mdx ctla 4 or mdxctla 4 or mdxctla4 or yervoy* or (CTLA-4 adj2 (mab* or monoclonal antibod* or monoclonal anti-bod*)) or cs 1002* or cs1002* or ibi 310* or ibi310* or strentarga*).tw,kf,nm.
33	19 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32
34	12 or 33

#	Searches
35	3 and 34

**Auswahl der Evidenz**

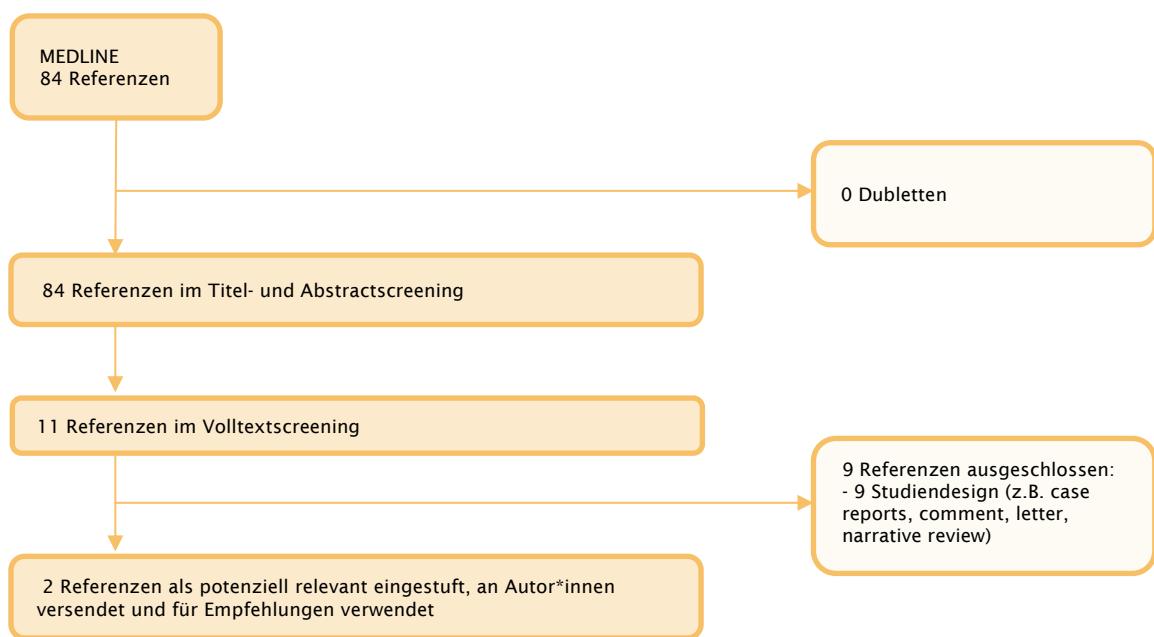
Einschlusskriterien:

- Studiendesign: Beobachtungsstudie (N>=10)
- Population/ Erkrankung: Richter-Transformation
- Interventionen: Checkpoint Inhibitoren (wie zB. Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Durvalumab, Abatacept, Ipilimumab)

**11.2.5.3. PET/CT**

Die Suche erzielte insgesamt 84 Treffer.

**Abbildung 8: PRISMA Flow PET/CT, 27.11.2023**



**MEDLINE ALL (via OVID) 1946 to November 27, 2023**

#	Searches
1	((richter* or paraimmunoblasti* or para-immunoblasti* or ((lymphocytic* or b-cell or bcell or b-lymphocytic* or lymphoblastic* or lymphatic*)) adj1 leuk?em* adj3 (chronic* or cronic* or chroniq* or well-differentia*)) or CLL) adj3 (syndrom* or transformation*).tw,kf.
2	((large-cell* or largecell*) adj3 transformation*).tw,kf.
3	or/1-2
4	exp Tomography, Emission-Computed/

#	Searches
5	exp Positron-Emission Tomography/
6	(pet* or (positron* and emission*) or (positron* and tomograph*) or (emission* and tomograph*)).tw,kf.
7	or/4-6
8	("30923097" or "36216791").ui.
9	3 and 7
10	8 and 9

### Auswahl der Evidenz

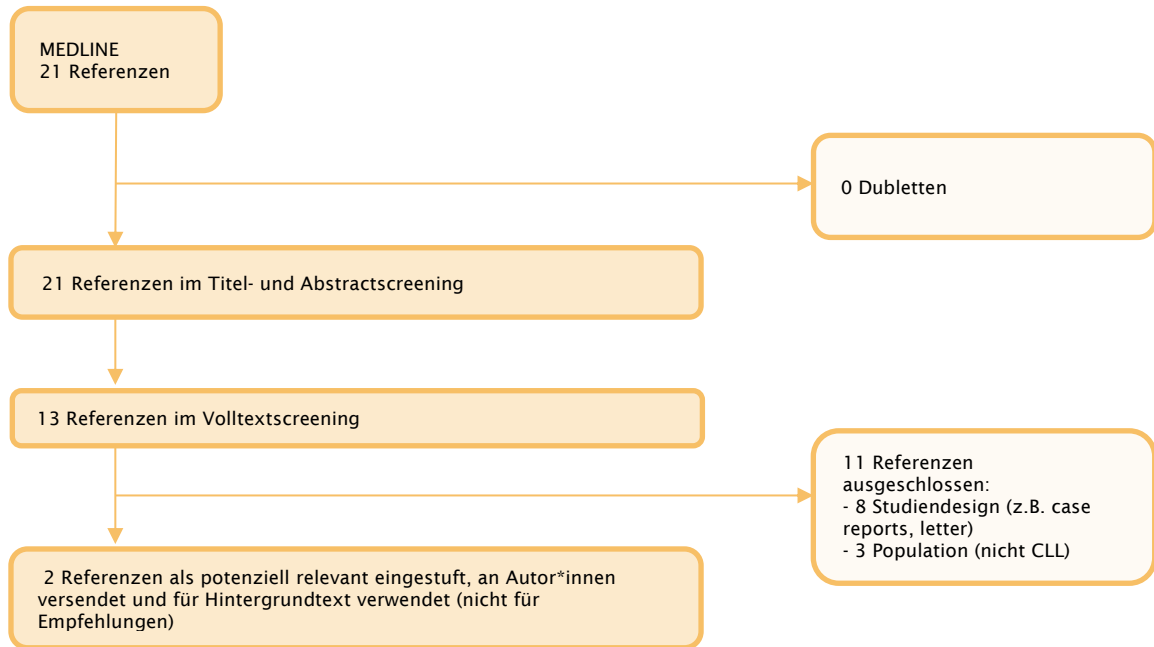
Einschlusskriterien:

- Studiendesign: diagnostische Beobachtungsstudie (N $\geq$ 10)
- Population/ Erkrankung: Richter-Transformation
- Intervention: PET-CT
- Endpunkte: diagnostisch (Sensitivität, Spezifität)

### 11.2.6. Autoimmunzytopenie & Ibrutinib, Venetoclax [Komplikationen der CLL]

Für die Fragestellung zum Thema Autoimmunzytopenie & Ibrutinib, Venetoclax (Kapitel Komplikationen der CLL) wurde eine Suche nach Beobachtungsstudien (N $\geq$ 10) am 22.05.2023 in MEDLINE (via OVID) durchgeführt. Die Suche erzielte insgesamt 21 Treffer.

**Abbildung 9: PRISMA Flow Autoimmunzytopenie & Ibrutinib, Venetoclax, 22.05.2023**



Database(s): **Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to May 22, 2023**

Search Strategy:

#	Searches
1	exp Leukemia, B-Cell/
2	exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/
3	((lymphocytic* or b-cell or bcell or b-lymphocytic* or lymphoblastic* or lymphatic*) adj1 leuk?em* adj3 (chronic* or cronic* or chroniq* or well-differentia*)).tw,kf.
4	((lymphoplasmacytoid* or lymphocytic*) adj1 lymphom* adj3 (chronic* or cronic* or chroniq* or well-differentia*)).tw,kf.
5	(small-cell* adj3 lymphom*).tw,kf.
6	(lymphom* adj2 lymphocyt*).tw,kf.
7	lymphoplasma?ytoid*.tw,kf.
8	(cll or b-cll or bcll or sll).tw.
9	or/1-8
10	Agammaglobulinaemia Tyrosine Kinase/
11	((agammaglobulinaemia tyrosine* or agammaglobulinemia tyrosine*) adj2 kinase*).tw,kf.
12	((b cell or bcell or bruton* tyrosine or bruton protein tyrosine*) adj2 kinase*).tw,kf,nm.

#	Searches
13	((b-cell receptor* or bcell receptor*) adj1 inhibitor*).tw,kf.
14	BTK.tw,kf.
15	Protein Kinase Inhibitors/
16	Protein-Tyrosine Kinases/
17	(ibrutinib* or Imbruvica* or PCI-32765* or PCI32765* or cra-032765* or cra032765*).tw,kf,nm.
18	(venetoclax* or ABT-199 or ABT199 or venclexta* or GDC-0199 or GDC0199 or G7601 or RG-7601 or ABT-0199 or ABT0199).tw,kf,nm.
19	or/10-18
20	Anemia/ or exp Anemia, Hemolytic, Autoimmune/
21	((anemi* or anaemi*) adj2 (hemolyt* or haemolyt*)).tw,kf.
22	AIHA.tw,kf.
23	("cold agglutinin" adj1 diseas*).tw,kf.
24	Autoimmune Diseases/
25	((hematolog* or haematolog*) adj2 immun* adj2 (disorder* or disease*)).tw,kf.
26	(autoimmun* or auto-immun*).tw,kf.
27	or/20-26
28	exp cohort studies/ or exp epidemiologic studies/ or exp clinical trial/ or exp evaluation studies as topic/ or exp statistics as topic/
29	((control and (study or group*)) or (time and factors) or cohort or program or comparative stud* or evaluation studies or survey* or follow-up* or ci).mp.
30	or/28-29
31	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
32	hi.fs. or case report.mp.
33	or/31-32
34	30 not 33
35	9 and 19 and 27 and 34

### Auswahl der Evidenz

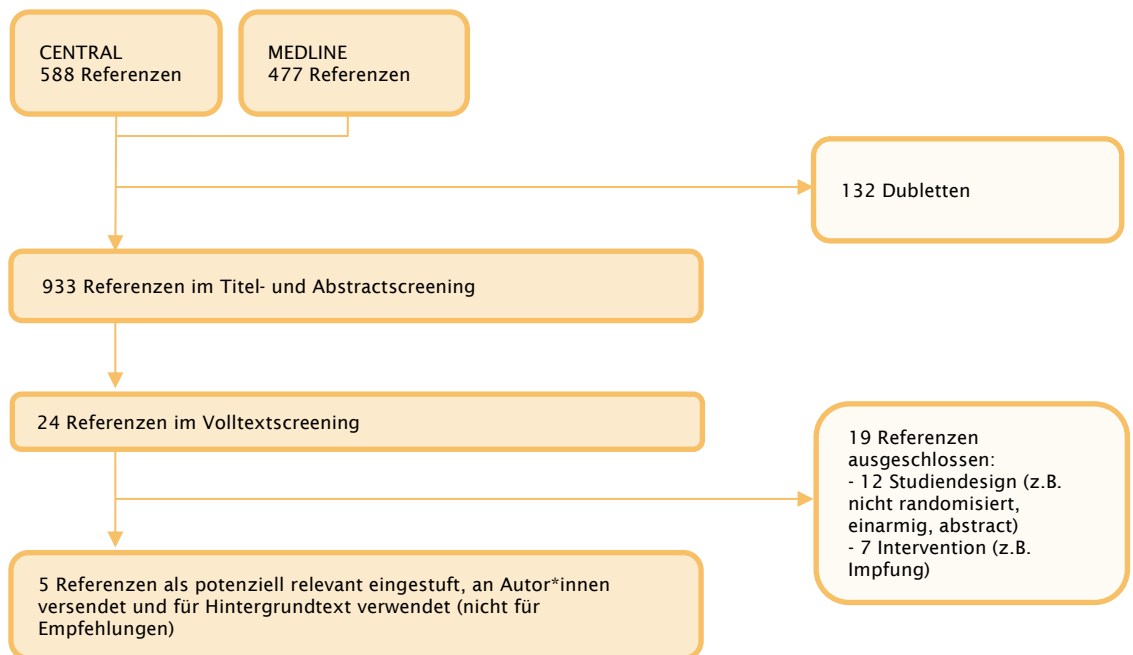
#### Einschlusskriterien:

- Studiendesign: Beobachtungsstudie (N>=10)
- Population/ Erkrankung: Autoimmunzytopenie (Komplikation der CLL)
- Interventionen: Ibrutinib, Venetoclax

### 11.2.7. Immunglobulintherapie bei CLL [Infektionen]

Für die Fragestellung zum Thema Immunglobulintherapie bei CLL (Kapitel Infektionen) wurde eine Suche nach RCTs am 23.05.2023 in MEDLINE (via OVID) und im CENTRAL durchgeführt. Die Suche erzielte insgesamt 933 Treffer.

Abbildung 10: PRISMA Immunglobulintherapie bei CLL, 23.05.2023



Database(s): **Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to May 23, 2023**

Search Strategy:

#	Searches
1	exp Hematologic Neoplasms/
2	((hemato* or haemato*) adj2 (malignan* or neoplasm* or tumo?r* or cancer*)).tw,kf.
3	exp Lymphoma/
4	(lympho* adj2 (neoplasm* or malign* or tumor* or tumour* or sarcom*)).tw,kf.
5	(lymp* adj2 (neoplasm* or malign* or tumor* or tumour* or sarcom*)).tw,kf.
6	(lymphom* or (germinoblastic adj sarcom*) or germinoblastom* or germinoblastom* or reticulolymphosarcom* or reticulo-lympho-sarcom* or reticulo-lymphosarcom).tw,kf.
7	(non hodgkin* or nonhodgkin* or nhl).tw,kf.
8	(lymphosarcom* or lympho-sarcom* or hodgkin* or (reticul* adj1 sarcom*) or reticulosarcom* or reticulo-sarcom*).tw,kf.
9	exp Leukemia/

#	Searches
10	(leuk?em* or histiocy* or granulom* or leucocyth?emia* or leuco-cyth?emia* or (burkitt* adj1 (tumo?r* or lymphom*)) or brill-symmer*).tw,kf.
11	exp Neoplasms, Plasma Cell/
12	(myelomatos?s or (plasma* adj3 neoplas*) or kahler* or plasm##ytom* or myelom? or sezary).tw,kf.
13	(ma#roglobulinemia or ma#roglobulinaemia or waldenstr* or immuno#ytoma*).tw,kf.
14	(dysmyelopoietic* or myelodysplas* or myeloplasti*).tw,kf.
15	("B-cell directed" or B-cell deplet* or "B-cell disruption" or "B-cell directed therap*" or b-cell targeted therap* or lymphocyte deplet* or lymphocytotoxic therap* or B lymphocyte deplet*).tw,kf.
16	(immunoblastom* or (immunoblastic adj1 sarcom*)).tw,kf.
17	myelodysplastic syndromes/
18	((dysmyelopoietic* or myelodysplastic*) adj2 syndrom*) or myelodysplasia*).tw,kf.
19	or/1-18
20	exp Leukemia, B-Cell/
21	exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/
22	((lymphocytic* or b-cell or bcell or b-lymphocytic* or lymphoblastic* or lymphatic*) adj1 leuk?em* adj3 (chronic* or cronic* or chroniq* or well-differentia*).tw,kf.
23	((lymphoplasmacytoid* or lymphocytic*) adj1 lymphom* adj3 (chronic* or cronic* or chroniq* or well-differentia*).tw,kf.
24	(small-cell* adj3 lymphom*).tw,kf.
25	(lymphom* adj2 lymphocyt*).tw,kf.
26	lymphoplasma?ytoid*.tw,kf.
27	(cli or b-cli or bcli or sli).tw.
28	or/20-27
29	Agammaglobulinemia/
30	(agammaglobulin?em* or hypogammaglobulin?em* or hypo-gammaglobulin?em* or agamma-globulin?em*).tw,kf.
31	or/29-30
32	*Immunoglobulins/
33	Immunoglobulins, Intravenous/
34	exp gamma-Globulins/



#	Searches
35	Immunoglobulin G/
36	((immunoglobulin adj (therap* or treat*)) or IVIg or SCIg).tw,kf.
37	(immune globulin* or octagam* or privigen* or gammagard* or gammaglobulin* or gamma globulin* or sandoglobulin* or flebogamma* or endobulin* or Anti-D-Immunoglobulin* or gamimmune* or gamimune* or intraglobin* or globulinN or globulin N).tw,kf,nm.
38	((gamma adj1 globulin*) or (antibod* adj1 igg) or "immun?globulin g" or "immun?globulin gt" or "igg(t)" or "igg1" or "igg2" or "igg2a" or "igg2b" or "igg3" or "igg4" or (gt adj1 immunoglobulin*) or allerglobulin*).tw,kf.
39	(gamma adj2 immunoglobulin*).tw,kf.
40	((subcutaneous or intravenous) adj1 (immune globulin* or immunoglobulin*)).tw,kf.
41	or/32-40
42	randomized controlled trial.pt.
43	controlled clinical trial.pt.
44	randomi?ed.ab.
45	placebo.ab.
46	clinical trials as topic.sh.
47	randomly.ab.
48	trial.ti.
49	or/42-48
50	exp animals/ not humans/
51	49 not 50
52	clinical trial, phase iii/
53	("Phase 3" or "phase3" or "phase III" or P3 or "PIII").ti,ab,kw.
54	(52 or 53) not 50
55	51 or 54
56	(19 or 28) and (31 or 41) and 55

Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Featherstone R, Littlewood A, Marshall C, Metzendorf M-I, Noel-Storr A, Paynter R, Rader T, Thomas J, Wieland LS. Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022

Cooper C, Varley-Campbell J, Carter P. Established search filters may miss studies when identifying randomized controlled trials. J Clin Epidemiol. 2019 Aug;112:12-19

### Cochrane Central Register of Controlled Trials (via Cochrane Library)

Issue 5, May 2023

#	Searches
1	MeSH descriptor: [Hematologic Neoplasms] explode all trees
2	((haematolog* or hematolog* or hematopoietic* or haematopoietic*) NEAR/1 (malignan* or neoplasm*)):ti,ab,kw
3	MeSH descriptor: [Bone Marrow Diseases] explode all trees
4	MeSH descriptor: [Lymphoma] explode all trees
5	(lymphom* or (germinoblastic NEAR/1 sarcom*) or germinoblastom* or germinoblastom* or reticulolymphosarcom* or reticulo-lympho-sarcom* or reticulo-lymphosarcom):ti,ab,kw
6	(non hodgkin* or nonhodgkin* or nhl):ti,ab,kw
7	(lymphosarcom* or lympho-sarcom* or hodgkin* or (reticul* NEAR/1 sarcom*) or reticulosarcom* or reticulo-sarcom*):ti,ab,kw
8	MeSH descriptor: [Leukemia] explode all trees
9	(leukemia or leukaemia or (burkitt* NEAR/1 tumor*) or (burkitt* NEAR/1 tumour*) or brill-symmer*):ti,ab,kw
10	MeSH descriptor: [Neoplasms, Plasma Cell] explode all trees
11	(myelomatos*s or (plasma* NEAR/3 neoplas*) or kahler* or plasma*ytom* or myelom? or sezary):ti,ab,kw
12	(ma*roglobulinemia or ma*roglobulinaemia or waldenstr* or immuno*ytoma*):ti,ab,kw
13	(dysmyelopoietic* or myelodysplas* or myeloplasti*):ti,ab,kw
14	(marrow NEAR/2 dysplas*):ti,ab,kw
15	(philadelphia NEAR/3 positiv*):ti,ab,kw
16	myeloproliferative disorder*:ti,ab,kw
17	(b-cell NEAR/1 (neoplas* or malignanc*)):ti,ab,kw
18	"Ph+ cml":ti,ab,kw
19	MeSH descriptor: [Myelodysplastic Syndromes] explode all trees
20	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19
21	MeSH descriptor: [Leukemia, B-Cell] explode all trees
22	MeSH descriptor: [Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell] explode all trees

#	Searches
23	((lymphocytic* or b-cell or bcell or b-lymphocytic or lymphoblastic or lymphatic) NEAR/1 leukem* NEAR/3 (chronic* or cronic* or chroniq* or well-differentia*)):TI,AB,KW
24	((lymphocytic* or b-cell or bcell or b-lymphocytic or lymphoblastic or lymphatic) NEAR/1 leukaem* NEAR/3 (chronic* or cronic* or chroniq* or well-differentia*)):TI,AB,KW
25	((lymphoplasmacytoid or lymphocytic) NEAR/1 lymphom* NEAR/3 (chronic* or cronic* or chroniq* or well-differentia*)):TI,AB,KW
26	((small-cell* or smallcell*) NEAR/3 lymphom*):TI,AB,KW
27	(lymphom* NEAR/2 lymphocyt*):TI,AB,KW
28	(lymphoplasma?ytoid* or cll or b-cll or bcll or sll):TI,AB,KW
29	((richter* or paraimmunoblasti*) NEAR/3 (syndrom* or transformation*)):TI,AB,KW
30	((large-cell* or largecell*) NEAR/2 transformation*):TI,AB,KW
31	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30
32	MeSH descriptor: [Agammaglobulinemia] this term only
33	(agammaglobulin?em* or hypogammaglobulin?em* or hypo-gammaglobulin?em* or agamma-globulin?em*):TI,AB,KW
34	#32 OR #33
35	MeSH descriptor: [Immunoglobulins] this term only
36	MeSH descriptor: [Immunoglobulins, Intravenous] this term only
37	MeSH descriptor: [gamma-Globulins] explode all trees
38	MeSH descriptor: [Immunoglobulin G] this term only
39	((immunoglobulin NEAR/1 (therap* or treat*)) or IVlg or SCIg):TI,AB,KW
40	(immune globulin* or octagam* or privigen* or gammagard* or gammaglobulin* or gamma globulin* or sandoglobulin* or flebogamma* or endobulin* or Anti-D-Immunoglobulin* or gamimmune* or gamimune* or intraglobin* or globulinN or globulin N):TI,AB,KW
41	((gamma NEAR/1 globulin*) or (antibod* NEAR/1 igg) or "immun?globulin g" or "immun?globulin gt" or "igg(t)" or "igg1" or "igg2" or "igg2a" or "igg2b" or "igg3" or "igg4" or (gt NEAR/1 immunoglobulin*) or allerglobulin*):TI,AB,KW
42	(gamma NEAR/2 immunoglobulin*):TI,AB,KW
43	((subcutaneous or intravenous) NEAR/1 (immune globulin* or immunoglobulin*)):TI,AB,KW
44	#35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43
45	(#20 OR #31) AND (#34 OR #44)

## Auswahl der Evidenz

Einschlusskriterien:

- Studiendesign: RCT
- Population/ Erkrankung: Immunglobulinmangel bei hämatologische Neoplasien (inkl. CLL)
- Interventionen: Immunglobulingabe

## 11.3. Evidenztabelle und Bewertung der Evidenz mittels der GRADE-Methodik

Die Evidenztabelle ist in einem gesonderten Dokument zu dieser Leitlinie enthalten.

## 11.4. Recherche nach internationalen Qualitätsindikatoren zur Chronischen Lymphatischen Leukämie (CLL)

### 11.4.1. Rechercheauftrag

Die Recherche wurde vom Bereich Infoplattform (Steffi Derenz) zwischen dem 25.03.2024 und 05.04.2024 durchgeführt.

Als Recherchevokabular wurden folgende Begriffe verwendet:

#### Population:

Erwachsene Patient\*innen mit Chronischer Lymphatischer Leukämie in allen Versorgungssettings (ambulant/stationär).

- Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)
- Small Lymphocytic Lymphoma (SLL)
- Richter's transformation

#### Intervention:

MeSH: Quality Indicators, Health Care

Freitext: "quality indicator" OR "quality indicators" OR "performance indicator" OR "performance indicators" OR "quality measure" OR "quality measures" OR "indicator of quality" OR "indicators of quality" OR "performance measure" OR "performance measures"

Updaterecherche: letzte Suche vom 27.03.2017 (mind. 3 Monate Überschneidung)  
Bei der Suche erfolgte eine Einschränkung des Suchzeitraums vom: 01.01.2017 bis 25.03.2024.

Sprachrestriktionen: englisch, deutsch

Weitere Einschränkungen bezüglich spezifischer Subgruppen innerhalb der Zielpopulation erfolgten nicht.

**Die Suche wurde in folgenden Quellen durchgeführt:**

- Literaturdatenbank:  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced>
- Webseiten internationaler Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/Qualitätsmessung/Qualitätsindikatoren

Recherchestrategie und -vokabular richten sich nach Möglichkeit an der Leitlinie aus. Wo für die Suche notwendig, werden Syntax und Strategie entsprechend modifiziert und angepasst. Im Punkt 2. ist die Recherchestrategie dokumentiert.

**11.4.2. Recherchestrategien****11.4.2.1. Bibliographische Datenbank****11.4.2.1.1. PubMed**

Recherche erfolgte am: 25.03.2024

#	Searches	Treffer
1	"leukemia, b cell"[mh] (included: Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell [mh])	20.621
2	(lymphocytic*[tiab] OR b-cell[tiab] OR bcell[tiab] OR lymphoblastic[tiab] or lymphatic[tiab]) AND leukem*[tiab] AND (chronic*[tiab] or cronic*[tiab] or chroniq*[tiab] or well-differentia*[tiab])	25.783
3	((lymphoplasmacytoid[tiab] OR lymphocytic[tiab]) AND lymphom*[tiab]) AND (chronic*[tiab] or cronic*[tiab] or chroniq*[tiab] or well-differentia*[tiab])	7.179
4	(small-cell*[tiab] OR smallcell*[tiab]) AND lymphom*[tiab]	5.092
5	lymphom*[tiab] AND lymphocyt*[tiab]	27.941
6	(lymphoplasma*ytoid*[tiab] OR cll[tiab] OR b-cll[tiab] OR bcll[tiab] OR sll[tiab])	18.745
7	(richter*[tiab] OR paraimmunoblasti*[tiab]) AND (syndrom*[tiab] OR transformation*[tiab])	1.049
8	(large-cell*[tiab] OR largecell*[tiab]) AND transformation*[tiab]	947
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	62.655
10	"quality indicators, health care"[MeSH Terms]	25.254
11	"quality indicator"[tiab] OR "quality indicators"[tiab] OR "performance indicator"[tiab] OR "performance indicators"[tiab] OR "quality measure"[tiab] OR "quality measures"[tiab] OR "indicator of quality"[tiab] OR "indicators of quality"[tiab] OR "performance measure"[tiab] OR "performance measures"	35.660
12	#10 OR #11	54.647

#	Searches	Treffer
13	#9 AND #12	31
14	#13 Filters: Filters applied: English, German, from 2017/1/1 – 2024/3/25	15

#### 11.4.2.1.2. Internationale Qualitätsindikatorenprojekte/-programme

Recherche erfolgte am: 25.03.2024

Institution	Quelle	Treffer
ISD (Scotland Health Indicators)	<a href="https://www.publichealthscotland.scot/publications">https://www.publichealthscotland.scot/publications</a> <a href="https://archive.healthcareimprovementscotland.scot/www.healthcareimprovementscotland.org/our_work/cancer_care_improvement/cancer_qpis/quality_performance_indicators">https://archive.healthcareimprovementscotland.scot/www.healthcareimprovementscotland.org/our_work/cancer_care_improvement/cancer_qpis/quality_performance_indicators</a>	0
NHS (National Health Services)	Indicators for Quality Improvement <a href="https://digital.nhs.uk/data-and-information/clinical-indicators">https://digital.nhs.uk/data-and-information/clinical-indicators</a> <a href="https://www.nice.org.uk/standards-and-indicators/index/All/Cancer">https://www.nice.org.uk/standards-and-indicators/index/All/Cancer</a>	0
NQF (National Quality Forum)	Performance Measures <a href="http://www.qualityforum.org/QPS">http://www.qualityforum.org/QPS</a> <a href="http://www.qualityforum.org/Home.aspx">http://www.qualityforum.org/Home.aspx</a> <a href="https://p4qm.org/measures">https://p4qm.org/measures</a> (NEU!)	0
KCE (Belgian Health Care Knowledge Centre)	<a href="https://kce.fgov.be">https://kce.fgov.be</a> <a href="https://kce.fgov.be/en/all-reports">https://kce.fgov.be/en/all-reports</a>	0

### 11.4.3. Rechercheergebnisse

Ausschlussgründe:

A1: **kein passender QI** (kein QI /QI anderer Entität/ unspezifischer QI/ QI ohne Ergebnisse)

A2: **Publikationsart** (z.B.: Letter, Editorial, nur Abstract)

A3: **Doppelpublikation**

A4: **Volltext nicht verfügbar**

#### 11.4.3.1. Bibliographische Datenbank

Treffer aus Recherche: 15

A1: 14

A2: 1

A3: 0

A4: -

Anzahl der Treffer nach Titel- und Abstractsichtung: **0**  
(Treffer nach Volltextsichtung: 0)

#### **11.4.3.2. Internationale Qualitätsindikatoren**

Recherchedatum: 25.03.2024;

Treffer: 0.

## 11.5. Ergebnisse der Maschinenlesbaren Übersetzung ausgewählter CLL Empfehlungen

### Kapitel 3: Diagnostik, Stadien, Prognosefaktoren

3.11	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	<p>Folgende Untersuchungsverfahren <i>sollen</i> zeitnah vor Einleitung einer neuen Therapielinie zur Anwendung kommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamnese</li> <li>• Körperliche Untersuchung mit vollständiger Erhebung des peripheren Lymphknotenstatus und Leber- und Milzgrößenabschätzung</li> <li>• Abdomensonographie</li> <li>• Bestimmung des ECOG Scores oder Karnofsky-Index</li> <li>• Bestimmung der Komorbidität</li> <li>• Maschinelles Blutbild</li> <li>• Mikroskopisches Differentialblutbild</li> <li>• Klinische Chemie</li> <li>• <math>\beta</math>-HCG aus Blut/Urin bei Frauen im gebärfähigen Alter</li> <li>• Virusserologie (HBV, HCV, HEV, HIV)</li> <li>• Bestimmung des aktuellen klinischen Stadiums</li> </ul> <p>Vor geplanter Therapie mit Idelalisib: CMV IgG und IgM, dann auch regelmässige Kontrollen unter Therapie mit CMV-PCR indiziert</p>

### Rückübersetzung der maschinenlesbaren Empfehlung 3.11

	Population	Intervention
3.11.a	Patient*innen mit Chronisch Lymphatischer Leukämie und einem therapiebedürftigen Progress	Es liegen Ergebnisse zu folgende Untersuchungen innerhalb der letzten 4 Wochen vor: Anamnese, Körperliche Untersuchung, Lymphknotenuntersuchung, Milzpalpation, Leberpalpation, Ultraschall Abdomen, Erhebung ECOG-scores oder Karnowsky-Index, Erhebung Komorbiditäten, Vollständiges Blutbild mit Differenzierung (maschinell), Vollständiges Blutbild mit Differenzierung (manuell), Klinische Chemie (Serum), HIV-Screening, HBV-Screening, HCV-Screening, HEV-Screening, Binet-Klassifizierung
3.11.b	Patient*innen mit Chronisch Lymphatischer Leukämie und einem therapiebedürftigen Progress in der Prämenopause	Es liegen Ergebnisse zu folgende Untersuchungen innerhalb der letzten 4 Wochen vor: Schwangerschaftstest mit beta-HCG
3.11.c	Patient*innen mit Chronisch Lymphatischer Leukämie und einem therapiebedürftigen	Es liegen Ergebnisse zu folgende Untersuchungen innerhalb der letzten 4 Wochen vor: CMV-IgG- und CMV-IgM-Antikörper in Serum



	Population	Intervention
	Progress der mit Idelalisib behandelt werden soll	
3.11.d	Patient*innen mit Chronisch Lymphatischer Leukämie unter Idelalisib Behandlung	Es liegen Ergebnisse zu folgende Untersuchungen alle 4 Wochen vor: CMV-Viruslast

#### Entscheidungen aus der Expertenrunde

- Gemeinte Interpretation: Die Leitlinie gilt für die Therapieplanung bei einem behandlungsbedürftigen Progress.
- „Zeitnah“ bedeutet: innerhalb der letzten 2-4 Wochen
- „Regelmäßig“ bedeutet: alle 4 Wochen
- Kontrolle bezieht sich nur auf CMV-PCR

#### Kapitel 4: Zeitpunkt und Wahl der Erstlinientherapie

4.1	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	<p>Die Indikation zur Therapie besteht in Abhängigkeit der Symptomatik oder bei Übergang in Stadium Binet C.</p> <p>Im Stadium Binet A und B <b>soll</b> mindestens eines der folgenden Kriterien als Indikation zur Therapie gelten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• B-Symptome (Gewichtsabnahme &gt; 10 % innerhalb von 6 Monaten; Fieber über 2 Wochen ohne Anhalt für eine Infektion; Nachtschweiß)</li> <li>• Zunehmende Knochenmarkinsuffizienz mit zunehmender Anämie und/oder Thrombozytopenie</li> <li>• Autoimmunhämolytische Anämie oder Autoimmunthrombozytopenie, die schlecht auf Corticosteroide anspricht</li> <li>• Massive (&gt; 6 cm unter dem Rippenbogen) Symptome verursachende oder progrediente Splenomegalie</li> <li>• Massive (&gt; 10 cm im Längsdurchmesser) oder progrediente Lymphknotenvergrößerungen</li> <li>• Anstieg der Lymphozytenzahl um über 50 % innerhalb von 2 Monaten oder Lymphozytenverdopplungszeit unter 6 Monaten, gemessen ab einer absoluten Lymphozytenzahl von mindestens 30.000/<math>\mu</math>l</li> </ul>

**Rückübersetzung der maschinenlesbaren Empfehlung 4.1**

	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>
<b>4.1.a</b>	Patient*innen mit Chronisch Lymphatischer Leukämie im Stadium Binet C	systemische CLL-Therapie findet statt
<b>4.1.b</b>	<p>Patient*innen mit Chronisch Lymphatischer Leukämie im Stadium Binet A oder Stadium Binet B die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gewichtsabnahme, Fieber unklarer Genese, Nachtschweiß, Anämie mit Abnahme des Hämoglobins, Thrombozytopenie mit Abnahme der Thrombozyten/Volumen,</li> <li>• schlecht auf die Corticoidtherapie ansprechende Autoimmunhämolytische Anämie, schlecht auf die Corticoidtherapie ansprechende Autoimmunthrombozytopenie, Symptomverursachende Splenomegalie &gt; 6cm unter Rippenbogen, Zunahme einer Splenomegalie (in cm unter Rippenbogen),</li> </ul> <p>Lymphadenopathie mit Knotengröße &gt;10 cm, Lymphadenopathie mit Zunahme der Knotengröße, Lymphozyten/Volumen Zunahme &gt;50% innerhalb von 2 Monaten (gemessen ab min. 30.000/<math>\mu</math>L), Lymphozytenverdopplungszeit &lt;6 Monate (gemessen ab min. 30.000/<math>\mu</math>L)</p>	systemische CLL-Therapie findet statt

**Entscheidungen aus der Expertenrunde**

- Die Intervention soll in der Empfehlung unspezifisch als „systemische CLL-Therapie“ benannt werden. Diesem unspezifischen Begriff müssen bei der Operationalisierung spezifische Substanzen und Behandlungsregimen zugeordnet werden.
- Das Vorliegen eines der B-Symptome reicht als Kriterium, die Trias muss nicht gleichzeitig vorliegen.
- Die Splenomegalie assoziierten Symptome sollen unspezifisch bleiben, gemeint wären Schmerzen und Verdauungsprobleme
- Die Messgrundlage von 30.000/ $\mu$ L gilt für Lymphozyten-Verdopplungszeit und -Zunahme
- Die Zunahme der Anämie wird über den Hb-Abfall definiert.

4.3	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patient*innen mit CLL <b>sollen</b> in der Erstlinienbehandlung mit einer BCL2-Inhibitor- und/oder BTK-Inhibitor-basierten Therapie behandelt werden.
Level of Evidence	Literatur: [Barr, PM. et al. 2022][Al-Sawaf, O. et al. 2023][Tam, CS. et al. 2022][Sharman, JP. et al. 2020]
⊕⊕⊕⊕ low	OS (Overall survival)
⊕⊕⊕⊕ moderate	PFS (Progression-free survival)
⊕⊕⊕⊕ low	Quality of life
⊕⊕⊕⊕ moderate	Safety

#### Rückübersetzung der maschinenlesbaren Empfehlung 4.3

	Population	Intervention
4.3	Patient*innen mit Chronisch Lymphatischer Leukämie unter Erstlinientherapie	Es liegt in der Medikation ein BCL2 Inhibitor oder einem BTK-Inhibitor vor.

#### Entscheidungen aus der Expertenrunde

Die Medikation der Intervention soll zunächst unspezifisch nur die Gruppen benennen. Diesem unspezifischen Begriff müssen bei der Operationalisierung mit Hilfe einer zusätzlichen Tabelle spezifische Substanzen und Behandlungsregimen zugeordnet werden.

#### Kapitel 5: Krankheitsrezidiv und refraktäre Erkrankung

5.4	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Als Rezidivtherapie <b>sollen</b> die zeitlich begrenzte, Venetoclax- basierte Behandlung oder die Dauertherapien mit einem BTK-Inhibitor (Acalabrutinib, Zanubrutinib, Ibrutinib) einer Chemoimmuntherapie vorgezogen werden.
Level of Evidence	Literatur: [Seymour, JF. et al. 2022][Ghia, P. et al. 2020][Hillmen, P. et al. 2023]
⊕⊕⊕⊕ moderate	OS (Overall survival)
⊕⊕⊕⊕ high	PFS (Progression-free survival)
⊕⊕⊕⊕ low	Quality of life
⊕⊕⊕⊕ low	Safety

#### Rückübersetzung der maschinenlesbaren Empfehlung 5.4

	Population	Intervention
5.4	Patient*innen mit Chronisch Lymphatischer Leukämie unter CLL-Rezidivtherapie	Es liegt in der Medikation ein BCL2 Inhibitor oder einem BTK-Inhibitor vor.

### Entscheidungen aus der Expertenrunde

- Die Medikation der Intervention soll zunächst unspezifisch bleiben. Diesem unspezifischen Begriff werden dann bei der Operationalisierung mit Hilfe einer zusätzlichen Tabelle spezifische Substanzen und Behandlungsregimen zugeordnet.
- „Zeitlich begrenzt“ (Venetoclax) bedeutet 24 Monate, kommt jedoch in dieser unspezifischen Form nicht vor und würde in der zusätzlichen Tabelle definiert werden

**Tabelle 11: Semantisches Mapping - Population**

CONCEPT_ID (in OMOP)	CONCEPT_NAME	DOMAIN_ID	VOCABULARY_ID	CONCEPT_CLASS_ID	CONCEPT_CODE
	chronisch Lymphatische Leukämie				
138379	Chronic lymphoid leukemia, disease	Condition	SNOMED	Disorder	92814006
	Stadium Binet				
607090	Binet staging classification for chronic lymphocytic leukemia	Measurement	SNOMED	Staging / Scales	1149099005
44811227	Clinical stage A chronic lymphocytic leukaemia	Condition	SNOMED	Disorder	863741000000108
44811228	Clinical stage B chronic lymphocytic leukaemia	Condition	SNOMED	Disorder	863761000000109
	B-Symptomatik				
4058570	Weight decreasing	Observation	SNOMED	Clinical Finding	161832001
4328373	Pyrexia of unknown origin	Condition	SNOMED	Clinical Finding	7520000
4181178	Night sweats	Observation	SNOMED	Clinical Finding	42984000
	zunehmende Anämie				
439777	Anemia	Condition	SNOMED	Disorder	271737000
3000963	Hemoglobin [Mass/volume] in Blood	Measurement	LOINC	Lab Test	718-7
4128640	Decreasing	Meas Value	SNOMED	Qualifier Value	260371004
	zunehmende Thrombozytopenie				
432870	Thrombocytopenic disorder	Condition	SNOMED	Disorder	302215000
3007461	Platelets [# /volume] in Blood	Measurement	LOINC	Lab Test	26515-7

CONCEPT_ID (in OMOP)	CONCEPT_NAME	DOMAIN_ID	VOCABULARY_ID	CONCEPT_CLASS_ID	CONCEPT_CODE
4128640	Decreasing	Meas Value	SNOMED	Qualifier Value	260371004
	Autoimmunhämolytische Anämie				
441269	Autoimmune hemolytic anemia	Condition	SNOMED	Disorder	413603009
	Autoimmunthrombozytopenie				
4103532	Immune thrombocytopenia	Condition	SNOMED	Disorder	2897005
	Lymphknotenvergrößerung				
315085	Lymphadenopathy	Condition	SNOMED	Disorder	30746006
4078486	Nodule size	Measurement	SNOMED	Observable Entity	246120007
4124456	Increasing	Meas Value	SNOMED	Qualifier Value	260369004
	Lymphozytenzahl				
3019198	Lymphocytes [# /volume] in Blood	Measurement	LOINC	Lab Test	26474-7
	Planung onkologische Therapielinie mit Idelalisib				
	laufende Therapielinie mit Idelalisib				
46271986	Idelalisib	Drug	SNOMED	Substance	710278000
	Frau im gebärfähigen Alter				
4331463	Premenopausal state	Observation	SNOMED	Clinical Finding	22636003
	Erstlinientherapie				
45769570	First line treatment	Procedure	SNOMED	Procedure	708255002
	Codesystem-CLL Definitionen (Projektintern)				
	Systemic CLL Therapy		cs-cll		scllt
	Disease progression that requires adapted or new treatment		cs-cll		dprnt
	Disease progression that requires adapted or new treatment with idelalisib		cs-cll		dprnti
	Poor response to corticosteroid treatment		cs-cll		porecotr
	Symptom-causing splenomegaly		cs-cll		sycasp
	Zunahme mehr als 50 Prozent innerhalb von 2 Monaten, gemessen ab einer		cs-cll		ingrfiftyintwomo

CONCEPT_ID (in OMOP)	CONCEPT_NAME	DOMAIN_ID	VOCABULARY_ID	CONCEPT_CLASS_ID	CONCEPT_CODE
	absoluten Lymphozytenzahl von mindestens 30.000/ $\mu$ l				
	Lymphozytenverdopplungszeit unter 6 Monaten, gemessen ab einer absoluten Lymphozytenzahl von mindestens 30.000/ $\mu$ l		cs-cll		dopeunsixmo
	CLL Relapse therapy		cs-cll		cllrete

## 12. Semantisches Mapping - Intervention

CONCEPT_ID (in OMOP)	CONCEPT_NAME	DOMAIN_ID	VOCABULARY_ID	CONCEPT_CLASS_ID	CONCEPT_CODE
	Anamnese				
4221994	History taking	Procedure	SNOMED	Procedure	84100007
	Körperliche Untersuchung				
4240345	Physical examination	Procedure	SNOMED	Procedure	5880005
	vollständiger Erhebung des peripheren Lymphknotenstatus und Leber- und Milzgrößenabschätzung				
4111540	Examination of lymph nodes (procedure)	Procedure	SNOMED	Procedure	284427004
4187389	Palpation of spleen (procedure)	Procedure	SNOMED	Procedure	47241002
4068066	Palpation of liver (procedure)	Procedure	SNOMED	Procedure	172488004
	Abdomensonographie				
4261497	Ultrasonography of abdomen	Procedure	SNOMED	Procedure	45036003
	Bestimmung des ECOG Scores				
4308014	ECOG performance status	Observation	SNOMED	Observable Entity	423740007
	Karnofsky-Index				
4169154	Karnofsky performance status	Measurement	SNOMED	Staging / Scales	273546003
	Bestimmung der Komorbidität				

CONCEPT_ID (in OMOP)	CONCEPT_NAME	DOMAIN_ID	VOCABULARY_ID	CONCEPT_CLASS_ID	CONCEPT_CODE
4160039	Co-morbid conditions (finding)	Observation	SNOMED	Clinical Finding	398192003
	Maschinelles Blutbild				
4319466	Complete blood count with white cell differential, automated	Measurement	SNOMED	Procedure	9564003
	Mikroskopisches Differentialblutbild				
4261983	Complete blood count with white cell differential, manual (procedure)	Measurement	SNOMED	Procedure	35774004
	Klinische Chemie				
4078134	Serum chemistry test (procedure)	Measurement	SNOMED	Procedure	275711006
	Virusserologie (HBV, HCV, HEV, HIV)				
4199169	Hepatitis panel measurement (procedure)	Measurement	SNOMED	Procedure	52570007
4064903	Human immunodeficiency virus screening (procedure)	Measurement	SNOMED	Procedure	171121004
4064904	Hepatitis B screening (procedure)	Measurement	SNOMED	Procedure	171122006
4131386	Hepatitis C screening (procedure)	Measurement	SNOMED	Procedure	413107006
4264570	Hepatitis E virus measurement (procedure)	Measurement	SNOMED	Procedure	36446003
	Bestimmung des aktuellen klinischen Stadiums				
607090	Binet staging classification for chronic lymphocytic leukemia	Measurement	SNOMED	Staging / Scales	1149099005
	β-HCG aus Blut/Urin				
44789311	Pregnancy test (beta human chorionic gonadotropin) (procedure)	Procedure	SNOMED UK	Procedure	195311000000100
	CMV IgG und IgM				
37173680	CMV (cytomegalovirus) IgG antibody in serum qualitative result	Measurement	SNOMED UK	Observable Entity	64681000237105

CONCEPT_ID (in OMOP)	CONCEPT_NAME	DOMAIN_ID	VOCABULARY_ID	CONCEPT_CLASS_ID	CONCEPT_CODE
37173603	CMV (cytomegalovirus) IgM antibody in serum qualitative result	Measurement	SNOMED UK	Observable Entity	62681000237103
	CMV-PCR				
37208632	Cytomegalovirus viral load	Measurement	SNOMED UK	Observable Entity	1107381000000101
	BCL-2-Inhibitor				
37111003	B-cell lymphoma 2 inhibitor	Drug	SNOMED	Substance	725567006
	BTK-Inhibitor				
46271947	Non-specific protein-tyrosine kinase inhibitor	Drug	SNOMED	Substance	710227007
	Codesystem-CLL Definitionen (Projektintern)				
	Systemic CLL Therapy		cs-cll		scllt



## 13. Literatur

1. Owen, C., et al., *Canadian evidence-based guideline for frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: 2022 update*. *Leuk Res*, 2023. **125**: p. 107016. [URL: https://doi.org/10.1016/j.leukres.2023.107016](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2023.107016).
2. Walewska, R., et al., *Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia*. *Br J Haematol*, 2022. **197**(5): p. 544-557. [URL: https://doi.org/10.1111/bjh.18075](https://doi.org/10.1111/bjh.18075).
3. Shea, B.J., et al., *Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews*. *BMC Medical Research Methodology*, 2007. **7**(1): p. 10. [URL: https://doi.org/10.1186/1471-2288-7-10](https://doi.org/10.1186/1471-2288-7-10).
4. Higgins, J.P., et al., *The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials*. *Bmj*, 2011. **343**: p. d5928. [URL: https://doi.org/10.1136/bmj.d5928](https://doi.org/10.1136/bmj.d5928).
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). *Methodology Checklist 5: Studies of Diagnostic Accuracy*. [abgerufen am 05.12.2023]. [URL: https://www.sign.ac.uk/media/1714/checklist\\_for\\_diagnostic\\_accuracy-studies.doc](https://www.sign.ac.uk/media/1714/checklist_for_diagnostic_accuracy-studies.doc)
6. Guyatt, G.H., et al., *GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations*. *Bmj*, 2008. **336**(7650): p. 924-6. [URL: https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347](https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347).
7. Balshem, H., et al., *GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence*. *J Clin Epidemiol*, 2011. **64**(4): p. 401-6. [URL: https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015).
8. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias)*. *J Clin Epidemiol*, 2011. **64**(4): p. 407-15. [URL: https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.017](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.017).
9. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency*. *J Clin Epidemiol*, 2011. **64**(12): p. 1294-302. [URL: https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.03.017](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.03.017).
10. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision*. *J Clin Epidemiol*, 2011. **64**(12): p. 1283-93. [URL: https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.012](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.012).
11. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness*. *J Clin Epidemiol*, 2011. **64**(12): p. 1303-10. [URL: https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.04.014](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.04.014).
12. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias*. *J Clin Epidemiol*, 2011. **64**(12): p. 1277-82. [URL: https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.011](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.011).
13. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence*. *J Clin Epidemiol*, 2011. **64**(12): p. 1311-6. [URL: https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.06.004](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.06.004).
14. Leitlinien, A.d.W.M.F.A.-S.K., *AWMF-Regelwerk „Leitlinien“*. 2. Auflage 2020.
15. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF). *Entwicklung von leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren*. Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie, Version 3.0. 2021; [URL: http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/methodik/informationen-zur-methodik/](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/methodik/informationen-zur-methodik/).
16. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). *Manual Qualitätsindikatoren. Manual für Autoren*. 2009 [äzq Schriftenreihe: 36; [URL: http://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe36.pdf](http://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe36.pdf) .
17. G. Lichtner, B.S. Alper, C. Jurth, C. Spies, M. Boeker, J.J. Meerpohl, F. von Dincklage, *Representation of evidence-based clinical practice guideline recommendations on FHIR*, *J. Biomed. Inform.* 139 (2023) 104305. [URL: https://dl.acm.org/doi/10.1016/j.jbi.2023.104305](https://dl.acm.org/doi/10.1016/j.jbi.2023.104305).

18. G. Lichtner, C. Spies, C. Jurth, T. Bienert, A. Mueller, O. Kumpf, V. Piechotta, N. Skoetz, M. Nothacker, M. Boeker, J.J. Meerpohl, F. von Dincklage, *Automated Monitoring of Adherence to Evidenced-Based Clinical Guideline Recommendations: Design and Implementation Study*, J. Med. Internet Res. 25 (2023) e41177. <https://doi.org/10.2196/41177>.
19. G. Lichtner, T. Haese, S. Brose, L. Röhrig, L. Lysyakova, S. Rudolph, M. Uebe, J. Sass, A. Bartschke, D. Hillus, F. Kurth, L.E. Sander, F. Eckart, N. Toepfner, R. Berner, A. Frey, M. Dörr, J.J. Vehreschild, C. von Kalle, S. Thun, *Development of interoperable, domain-specific extensions for the German Corona Consensus (GECCO) COVID-19 research dataset using an interdisciplinary, consensus-based workflow: A dataset development study*, JMIR Med. Inform. (2023). [doi.org/10.2196/45496](https://doi.org/10.2196/45496).
20. G. Lichtner, *FHIR Shorthand Validator*, (2021). URL: <https://github.com/glichtner/fsh-validator> [abgerufen am 15.03.2022].