

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. Dr. Michael von Bergwelt

**Prognosefaktoren, Prävalenz und Prophylaxe von Infekten
in frühen Stadien
der chronischen lymphatischen Leukämie**

Habilitationsschrift

Zum Erwerb der Lehrbefähigung für Innere Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Dr. med. Manuela A. Hoechstetter
aus München

2026

I. Inhaltsverzeichnis

I.	Inhaltsverzeichnis	1
II.	Klinischer und wissenschaftlicher Hintergrund	3
III.	Einleitende Zusammenfassung	9
IV.1	Teilprojekt 1: Prognostisches Modell für neu diagnostizierte CLL-Patienten im Binet-Stadium A: Ergebnisse der multizentrischen, prospektiven CLL1-Studie der Deutschen CLL-Studiengruppe	14
IV.2	Teilprojekt 2: Ein internationaler prognostischer Index für Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL-IPI): eine Metaanalyse individueller Patientendaten.	18
IV.3	Teilprojekt 3: Internationaler Prognosescore für asymptomatische chronische lymphatische Leukämie in frühem Stadium	21
IV.4	Teilprojekt 4: Frühzeitige, risiko-adaptierte Therapie der CLL im Stadium Binet A (CLL1-Protokoll)	25
IV.5	Teilprojekt 5: Prävalenz von Infektionen in frühen Stadien der CLL (CLL1-Protokoll)	30
IV.6	Teilprojekt 6: Humorale und zelluläre Immunantwort nach heterologer Vakzinierung von immunsupprimierten CLL-Patienten gegen SARS-CoV-2	33
IV.7	Teilprojekt 7: Einsatz und Wirksamkeit der monoklonalen Antikörperkombination Tixagevimab / Cilgavimab als Präexpositionsprophylaxe bei Patienten mit hämatologischen Malignomen und Immunsuppression mit einem hohen Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19	38
IV.8	Teilprojekt 8: Untersuchung und Beschreibung der späten transplantations-assoziierten thrombotischen Mikroangiopathie (TA-TMA) bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation in Knochenmarkpräparaten und deren Assoziation mit chronischer GVHD und viralen Infektionen	40
V.	Zusammenfassung und Ausblick	44

VI.	Abkürzungsverzeichnis	46
VII.	Verzeichnis der Abbildungen	48
VIII.	Literaturverzeichnis	50
IX.	Danksagung	57
X.	Publikationsverzeichnis	58

II. Klinischer und wissenschaftlicher Hintergrund

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) zählt zu den häufigsten leukämisch verlaufenden Lymphomen bei Erwachsenen in den westlichen Industrieländern und macht 1% aller neudiagnostizierten Krebsfälle aus. Die alters-adjustierte Inzidenz liegt bei 4,6 Fällen pro 100.000, das Erkrankungsrisiko liegt bei 0,6%. Das mediane Alter bei Diagnosestellung beträgt 70 Jahre, wobei am häufigsten Menschen im Alter von 65-74 Jahren erkranken, der Anteil unter 45-Jähriger liegt unter 10%. Es besteht ein Geschlechterunterschied, wobei Männer überwiegen (1,9:1). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate ist in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich gestiegen und liegt aktuell bei 88,5% (2014-2020)^{2,62,64,66}.

Sehr häufig wird die für die CLL typische Lymphozytose bei einer routinemäßigen Blutuntersuchung entdeckt. In einigen Fällen geht der CLL eine monoklonale B-Zell-Lymphozytose (MBL) im Sinne einer Vorläufererkrankung voraus. Die überwiegende Zahl der Patienten hat eine langsam fortschreitende, asymptomatische Krankheit, die über viele Jahre hinweg keine Behandlung erfordert. Im Gegensatz dazu gibt es auch eine symptomatische, aggressive Form der CLL, die bereits kurz nach Diagnosestellung behandelt werden muss.

Durch ein besseres Verständnis der molekularen Grundlagen der malignen Transformation der B-Zelle, konnten zuletzt viele neue, zielgerichtete Therapien der CLL entwickelt werden^{14,36}. Vor allem die Entschlüsselung des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs stellt einen großen Meilenstein dar, da die Blockade der Bruton-Tyrosinkinase (BTK) oder der Phosphatidyl-Inositol-3-Kinase (PI3K) therapeutisch genutzt werden kann. In Deutschland sind die BTK-Inhibitoren (BTKi) Ibrutinib^{7,8}, Acalabrutinib^{22,52} Zanubrutinib^{29,59} und Pirtobrutib⁴⁴ inzwischen für symptomatische, fortgeschrittene Stadien zugelassen. Zusätzlich kommen BCL-2-Inhibitoren (BCL-2i), wie Venetoclax, erfolgreich zum Einsatz. Diese richten sich gegen die BCL2 (B-cell lymphoma 2)-abhängigen Signalwege, die in der CLL eine Dysregulation der Apoptose verursachen^{55,56}. Neue Zweitgenerations-BCL-2i, wie Sonrotoclax und Lisoftoclax, die Venetoclax-Resistenz überwinden können, sind in klinischen Studien verfügbar^{1,43}. Kombinationstherapien aus zielgerichteten Wirkstoffen und monoklonalen Anti-CD20-Antikörpern sowie die Kombination von Ibrutinib oder Acalabrutinib mit Venetoclax haben sich mittlerweile als Therapiestandard in der Erst- und Zweitlinientherapie

etabliert ^{6,18,20,30,35,45,51,58}. Seit 2024 liegt die FDA-Zulassung für die CAR-T-Zelltherapie mit Lisocabtagen Maraleucel als Behandlung für erwachsene Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL oder kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (SLL) vor, die bereits mindestens zwei vorherige Therapielinien erhalten haben, darunter einen BTK-Inhibitor und einen BCL-2-Inhibitor ²³. Als neues Therapiekonzept stehen in Studien für doppel- und tripelrefraktäre CLL-Patienten sog. Proteolyse-gezielte Chimären (PROTACs) für BTK zur Verfügung ⁵³. Eine nahezu verschwindend geringe Rolle spielen inzwischen die klassischen Chemotherapeutika, wie Fludarabin, Chlorambucil oder Bendamustin. Chemoimmuntherapien wie FCR sind inzwischen aufgrund der hohen Zahl der sekundären Zweitneoplasien, inklusive MDS/AML (2-5%), obsolet ²⁰. Die allogene Stammzelltransplantation (HSCT) bleibt eine Option, die aufgrund ihrer kurativen Intention zu einer Langzeit-Krankheitskontrolle führen soll. Im Zeitalter der zielgerichteten Therapie wird sie bei einem sehr selektiven Patientenkollektiv, nach Ausschöpfung aller anderen Therapieoptionen eingesetzt ^{15,49}.

Ein Therapieindikation besteht im Allgemeinen nur im fortgeschrittenen Stadium C sowie in den frühen Stadien B oder A, wenn die Kriterien für eine Therapiepflichtigkeit nach IWCLL 2018 erfüllt sind ²⁴. Bislang ist keines der zielgerichteten, innovativen Medikamente für die asymptomatische CLL zugelassen.

Da die CLL im klinischen Verlauf und unter biologischen Aspekten eine heterogene Erkrankung darstellt und aufgrund der Beobachtung, dass heute fast 80% der Patienten in frühen Stadien diagnostiziert werden, ist die Definition von unabhängigen Prognosefaktoren und die Entwicklung von prognostischen Modellen für ein sicheres Patientenmanagement ab Diagnosestellung wichtig. Vor allem die Identifikation und Charakterisierung innovativer Parameter, die Hochrisikopatienten definieren, die möglicherweise von einer risikoadaptierten, frühzeitigen Therapie profitieren könnten, stellt eine Notwendigkeit dar, um möglichst genaue Modelle zu entwickeln, die eine Übertherapie vermeiden und auch einen Behandlungsvorteil für die Patientengruppe zeigen können.

Prognostische Modelle dienen primär zur Abschätzung des progressionsfreien Überlebens (PFS), der Zeit bis zur ersten Therapie (TTFT) und des Gesamtüberlebens (OS) unabhängig von einer Therapie und somit der Risikostratifizierung und Selektion von Hochrisikopatienten, die in klinischen, risikoadaptierten Studien für frühe Stadien

behandelt werden können ³⁴. International am häufigsten wird der CLL-IPI (International Prognostic Index) genutzt ⁶¹. Er basiert auf einer Metaanalyse von 3472 therapie-naiven CLL-Patienten in der Hauptkohorte, 838 Patienten in der Mayo- und 416 Patienten in der SCAN- Validierungskohorte. Das mediane Follow-up in dieser Metaanalyse war 79,9 Monate. Die fünf Parameter, die das klinische Outcome der CLL-Patienten prognostizieren sind: *TP53*-Status, *IGHV*-Status, Beta-2-Mikroglobulin, klinische Stadieneinteilung nach Rai I-IV und Alter. Die Patienten werden in 4 verschiedene Risikogruppen kategorisiert mit signifikant unterschiedlichem Outcome für PFS, TTFT und OS. Der CLL-IPI wurde nicht spezifisch für frühe Stadien der CLL entwickelt und inkludiert daher überwiegend Patienten, die unmittelbar nach Diagnosestellung therapiepflichtig waren. 32 % der Patienten waren im frühen Stadium Binet A. Die Entwicklung des CLL-IPI erfolgte in der Ära der Chemoimmuntherapie, inzwischen wurde dieser Score auch für Patienten unter zielgerichteter Therapie validiert ³⁹. Nur wenige Prognosemodelle wurden ausschließlich für Patienten in frühen Stadien entwickelt ^{12,33,39}. Bereits seit mehr als vier Dekaden werden in klinischen Studien frühzeitige, risikoadaptierte Therapien in asymptomatischen frühen CLL-Stadien untersucht ^{9,10, 13, 27, 32, 40, 41, 47, 54}. Zwar konnte in den verschiedenen Studien eine Verlängerung des PFS oder TTFTs, aber nicht des OS nachgewiesen werden, sodass die Beobachtungsstrategie bis zum symptomatischen Progress weiterhin die Empfehlung der internationalen Leitlinien ist und der Fokus weiterhin auf der Identifikation der geeigneten Hochrisikopatienten liegt ^{2,66}.

Nach dem Krankheitsprogress gelten vor allem therapie-induzierte Infektionen als zweithäufigste Todesursache. Durch den intrinsischen Immundefekt der CLL ist der Grad und die Qualität der Immunsuppression deutlich anders als bei der Behandlung anderer indolenter Lymphome und erfordert besondere Beachtung ^{21,50}. Bereits in frühen Stadien kommt es zu einer Immundysregulation, die sich bereits während der Observationsphase verschlechtert, sogar ohne CLL-Progression. Einen positiven Effekt auf die Mortalität scheint die Entwicklung der zielgerichteten Therapien zu haben. Zwar treten unter BCL2-Inhibitoren, BTK-Inhibitoren, PI3K-Inhibitoren in Kombinationen mit anti-CD20-Antikörpern in etwa einem Viertel der Patienten schwerwiegende Infektionen auf, diese führen aber nicht mehr zu einer Verkürzung des Gesamtüberlebens ³⁸.

Präventive Vakzinierungen gegen Pneumokokken, Influenza, Herpes zoster, Diphtherie, Pertussis und Tetanus (DPT) werden nach AGIHO-Leitlinie 2017 für Patienten mit Lymphom, multiplem Myelom, myeloproliferativen Neoplasien stark empfohlen ⁴⁸. Inzwischen liegt auch die STIKO-Empfehlung für die jährliche SARS-CoV-2 Auffrischung vor und auch die RSV-Vakzinierung wird bei Patienten über 60 Jahren mit bestimmten Vorerkrankungen und über 75-Jährigen als Standardimpfung vor. CLL-Patienten zeigen eine besonders schlechte Immunantwort, da sowohl ihre B- als auch T-Zell-Funktion durch die Erkrankung und deren Therapie erheblich gestört sind, was zu einer geschwächten humoralen und zellulären Immunabwehr führt ³. Während der COVID-19-Pandemie wurde bei CLL-Patienten mit verschiedenen SARS-CoV-2-Impfstrategien (heterologe Vakzinierungen, repetitive Boostervakzinierungen) versucht, die Impfantwort zu verbessern ^{4,26}. Die Reaktion des angeborenen Immunsystems, die im Allgemeinen innerhalb weniger Tage nach Impfung erfolgt, und die durch Interferon vermittelte Signalisierungsaktivierung, einschließlich der Aktivierung des JAK-STAT-Signalwegs, ist bei den verschiedenen Impfstrategien bei CLL-Patienten bislang noch nicht untersucht ³⁷. Die Boostervakzinierungen verbessern vor allem auch die zelluläre T-Zell-Immunantwort, mit konsekutiver schnellerer Viruseliminierung und einem mildereren Krankheitsverlauf ⁶⁰. Für die Immunantwort scheint die Art der CLL-Therapie und der Zeitpunkt der Vakzinierung in Abhängigkeit vom CLL-Therapieansprechen wesentlich. Erste Ergebnisse liegen zu verschiedenen zielgerichteten Therapie vor, allerdings ohne Empfehlungscharakter ^{5, 57}.

Immungeschwächte Menschen, vor allem hämatologische Patienten nach B-Zell-depletierender Therapie oder unter medikamentöser Immunsuppression, hatten während der COVID-19-Pandemie ein besonders hohes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf mit Krankenhausaufenthalt, Überweisungen auf Intensivstationen und Todesfällen selbst nach wiederholter SARS-CoV-2 Impfung.

Bei fehlender Immunantwort auf Vakzinierungen können diese Patienten durch verschiedene, den jeweiligen Subtypen das SARS-CoV-2-Virus angepassten, monoklonalen Antikörper passiv geschützt werden. Die Antikörper werden direkt verabreicht und blockieren das Virus an seiner Eintrittsstelle in die Zelle. Dadurch wird das Infektionsrisiko reduziert, noch bevor eine Exposition gegenüber dem Virus stattgefunden hat ⁵⁷.

Die monoklonale Antikörperkombination Tixagevimab/Cilgavimab hat sich als vielversprechende präexpositionelle Prophylaxe bei immunsupprimierten Patienten, insbesondere solchen mit hämatologischen Erkrankungen, erwiesen, die aufgrund ihrer Therapie oder Grunderkrankung ein hohes Risiko für schwere COVID-19-Verläufe aufweisen¹⁶. Die Kombination dieser Antikörper zielt auf das Spike-Protein des SARS-CoV-2 ab, indem sie das Virus an der Eintrittsstelle in die Wirtszelle blockiert und somit eine Infektion verhindert. Klinische Studien haben gezeigt, dass Tixagevimab/Cilgavimab die Inzidenz von COVID-19 bei hochriskanten Patienten signifikant senkt und in Kombination mit einer guten Verträglichkeit als wirksame Präventivmaßnahme für diese vulnerablen Gruppen angesehen wird⁶³. Bislang war die Wirksamkeit und die Wirkungsdauer während der frühen Omicron-Welle nicht klar, da vor allem die Subtypen BA.2, BA.5 und XBB.1 einen Wirksamkeitsverlust der Antikörper auslösten⁶⁵.

Für CLL-Patienten mit Hochrisiko-Genetik und Resistenz gegenüber Chemoimmuntherapie oder zielgerichteten Therapien bleibt die allogene Stammzelltransplantation oft die letzte Option^{15,49}. Der dabei vermittelte Graft-versus-Leukämie-(GvL)-Effekt kann eine langfristige Krankheitskontrolle bis hin zur Heilung ermöglichen. Allerdings geht die Transplantation mit einem hohen Risiko für chronische GvHD einher, die eine langwierige Immunsuppression erfordert und die Non-Relapse-Mortalität signifikant erhöht. Durch endotheliale Schädigung und Komplementaktivierung kann dies zur Entwicklung einer transplantationsassoziierten thrombotischen Mikroangiopathie (TA-TMA) führen, einer schweren Komplikation mit Mikroangiopathie, Thrombozytopenie und Anämie. Diese Form der TMA tritt in der Regel mehrere Wochen bis Monate nach der Transplantation auf und kann sowohl bei Nieren- als auch bei anderen Organtransplantationen, inklusive allogener hämatopoietische Stammzelltransplantationen beobachtet werden¹¹. Sie wird häufig mit der Verwendung von Immunsuppressiva, insbesondere Calcineurininhibitoren wie Tacrolimus, in Verbindung gebracht, die eine Schädigung der endothelialen Zellen und die Bildung mikrovaskulärer Thromben verursachen¹⁸. Während für die Definition der frühen TA-TMA diagnostische Konsensuskriterien bestehen, ist bei der späten TA-TMA, das heißt nach Tag +100, noch nicht einmal die genaue Ätiologie verstanden, jedoch spielen auch hier immunologische und vaskuläre Mechanismen eine zentrale Rolle³¹. Ein frühzeitiges Erkennen und eine spezifische Therapie sind entscheidend,

um die Transplantation zu retten und die Prognose der betroffenen Patienten zu verbessern. Diagnostischer Goldstandard ist der histologische Nachweis der Mikroangiopathie, wobei dieser am häufigsten an Nierenbiopsien erfolgt⁴². Studien zur Diagnostik der Mikroangiopathie in Knochenmarkbiopsien liegen bislang keine vor, obwohl diese Biopsien in der klinischen Routine regelmäßig durchgeführt werden. Auch die klinischen Risikofaktoren für eine späte TA-TMA nach allogener Stammzelltransplantation sind erst in wenigen Studien untersucht²⁸. Im Rahmen einer prospektiven, monozentrischen, interventionellen Phase-2-Studie zur Untersuchung von Knochenverlust nach HSCT und der Anwendung von Zolendronsäure wurden zusätzlich Knochenmarkbiopsien, entnommen zwischen Tag +100 und +4624 post allogener Transplantation, auf histopathologische Merkmale einer späten transplantationsassoziierten thrombotischen Mikroangiopathie (TA-TMA) untersucht und mit klinischen Parametern korreliert²⁵.

III. Einleitende Zusammenfassung

Im vorliegenden Habilitationsprojekt liegt der Fokus auf der Untersuchung von Prognosefaktoren und der Entwicklung von prognostischen Modellen in frühen CLL-Stadien (Kapitel III.1, III.2, III.3) und die risikoadaptierte Therapie der asymptomatischen CLL im Stadium Binet A (Kapitel III.4). Des Weiteren erfolgt eine Untersuchung der Prävalenz und Prophylaxe von Infektionen bei Binet A-Patienten unter Chemotherapie (Kapitel III.5) und der besonderen Situation von hämatologischen Patienten, inklusive CLL-Patienten, während der COVID-19-Pandemie mit einem besonderen Augenmerk auf die Immunantwort unter verschiedenen Vakzinierungsstrategien gegen SARS-CoV-2 (Kapitel III.6) und die Wirksamkeit und Verträglichkeit von monoklonalen Antikörpern als Präexpositionsprophylaxe während der Omicron-Welle (Kapitel III.7). Zudem wird in einem gemeinsamen Projekt mit dem Institut für Pathologie der LMU München die späte transplantations-assoziierte thrombotische Mikroangiopathie an Knochenmarkbiopsien immunhistologisch charakterisiert und als diagnostisch ergänzende Option in Kombination mit bereits definierten Parametern und neuen Risikoparametern wie der chronischen GVHD und Virusinfektionen beschrieben (Kapitel III.8).

Im Folgenden werden die Teilprojekte einleitend kurz dargestellt.

1. Teilprojekt

Zu Beginn des Habilitationsprojekts wurden klinische, biochemische und genetische Parameter von 710 CLL-Patienten im Stadium Binet A (einem frühen Stadium entsprechend) auf ihre Relevanz als Prognosefaktoren für PFS, TTFT und OS analysiert (Kapitel IV.1). Die Patienten wurden prospektiv im Rahmen des CLL1-Protokolls der DCLLSG untersucht. Bei 539 Patienten wurden in der multivariaten Analyse die unabhängigen Prognoseparametern del(17p), del(11q), IGHV-Mutationsstatus, Serum- β 2-Microglobulin und die Lymphozytenverdopplungszeit identifiziert, welche als Grundlage für Entwicklung des prognostischen Modells CLL1-PM dienten. Dieses Modell verbessert insbesondere die Stratifikation der Binet A Patienten zu Hochrisiko versus Niedrigrisiko. Die Ergebnisse des vorgestellten Teilprojekts wurden bereits zur Planung der Risikostratifikation in nachfolgenden klinischen Interventionsstudien bei Patienten im Stadium Binet A herangezogen. Ziel war es, die Wirksamkeit neuer, zielgerichteter Substanzen in definierten Hochrisikogruppen mit früher CLL zu

evaluieren und gleichzeitig eine Übertherapie asymptomatischer Patienten zu vermeiden.

2. Teilprojekt

In diesem Teilprojekt wurden Datensätze von mehr als 400 „watch and wait“ Patienten aus dem CLL1-Protokoll (s.o.) (22% der Gesamtpopulation von 1799 CLL-Patienten) für die Berechnung des prädiktiven CLL-IPI eingesetzt, einem gemeinsamen Projekt der International CLL-IPI Working Group. Neben dem Hauptendpunkt Gesamtüberleben konnte dadurch zusätzlich der sekundäre Endpunkt TTFT berechnet und mit externen Kohorten validiert werden. Folgende Parameter sind zur Berechnung erforderlich: Alter ($\leq$ / $>$ 65 Jahre), Binet-Stadium (A/B oder C), β 2-Mikroglobulin ($\leq$ / $>$ 3,5 mg/dl), IGHV-Mutationsstatus (mutiert/unmutiert), del(17p) bzw. TP53-Mutationsstatus (keine Aberration/del(17p) versus aberrantes TP53). Die Ergebnisse des vorgestellten Teilprojekts führten dazu, dass der CLL-IPI mittlerweile zur Abschätzung der Prognose vor Einleitung einer Erstlinientherapie international angewendet wird und inzwischen mehrfach revalidiert wurde, zuletzt bei Patienten, die nicht mehr mit Chemoimmuntherapie behandelt werden, sondern mit zielgerichteten Medikamenten wie BTKi oder BCL2i.

3. Teilprojekt

In diesem Teilprojekt wurden in einer retrospektiven Datenanalyse von elf publizierten, internationalen Patientenkohorten mit insgesamt fast 5000 Patienten, inklusive 547 CLL1-Patienten, die drei unabhängigen Parameter IGHV-Mutationsstatus, absolute Lymphozytenzahl über $15 \times 10^9/L$ und der Nachweis von tastbaren Lymphknoten definiert, welche das Risiko für eine vorzeitige Behandlung (TTFT) voraussagten. Die Ergebnisse des vorgestellten Teilprojekts führten dazu, mit dem IPS-E einen im Vergleich zu CLL1-PM und CLL-IPI einfacher zu erhebenden Score zu entwickeln, der beim Design neuer klinischer Studien in frühen Stadien eingesetzt werden kann.

4. Teilprojekt

In diesem Teilprojekt wurde die frühzeitige, risiko-adaptierte Therapie der CLL mit Fludarabin im Stadium Binet A im Rahmen des CLL1-Protokolls bei Hochrisikopatienten, die etwa 25–30 % darstellen, randomisiert geprüft. Aufgrund der

beschleunigten Krankheitsprogression ist die Lebenserwartung dieser Patienten reduziert, wodurch die Entwicklung neuer, effektiver Therapieansätze im Rahmen früher Phase III-Interventionsstudien erforderlich wird. Im CLL1-Protokoll wurde der frühe Einsatz von Fludarabin, einem Purinanalogon für Hochrisikopatienten im Stadium A geprüft. Die Risikostratifizierung erfolgte anhand der Kombination der Parameter Knochenmarkinfiltration, Lymphozytenverdopplungszeit, β 2-Mikroglobulin und Thymidinkinase. Die Auswertungen zeigten eine signifikante Verlängerung des PFS und TTFT, allerdings zeigte sich kein signifikanter Unterschied im OS. Die Ergebnisse des vorgestellten Teilprojekts führten dazu, dass die Therapieempfehlung im Rahmen der nationalen und internationalen Leitlinien für frühe, asymptomatische Stadien unverändert die abwartende „watch and wait“-Strategie bleibt.

5. Teilprojekt

In diesem Teilprojekt wurde bei 617 Binet A-Patienten ohne Nachweis einer sekundären Hypogammaglobulinämie, eines zellulären Immundefekts oder einer Neutropenie die Prävalenz von Infektionen untersucht. Die Patienten wurden im CLL1-Protokoll nach Studieneinschluss über 24 Monate dokumentiert. Bei etwa einem Drittel der Patienten wurden Infektionen berichtet, bei weniger als drei Prozent handelte es sich um schwere Infektionen. Patienten mit einer Hochrisikokonstellation für eine rasche Krankheitsprogression hatten eine deutliche höhere Infektionsrate als Patienten ohne Hochrisikokonstellation. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten, die frühzeitig mit Fludarabin behandelt wurden oder denen, die erst bei therapiepflichtigen Progress Therapie erhielten. Es wurden überwiegend virale und bakterielle Infektionen dokumentiert. Weichteilinfektionen, Atemwegsinfektionen und Fieber unbekannten Ursprungs waren am häufigsten, wobei Weichteilinfektionen signifikant häufiger im Fludarabin-Arm waren. Signifikant mehr schwere Infektionen der Atemwege und der Weichteile wurden im Fludarabin-Arm dokumentiert, ebenso sind signifikant mehr schwere Infektionen der Atemwege und der Weichteile im Fludarabin-Arm aufgetreten. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 60 Monaten verstarben 31 Patienten an einer Infektion (8 Patienten im Fludarabin-Arm, 8 Patienten im Hochrisiko-Beobachtungsarm, 15 Patienten im Niedrigrisiko-Beobachtungsarm).

6. Teilprojekt

In diesem Teilprojekt wurde die humorale und zelluläre Immunantwort und das Immuntranskriptom mittels RNA-Sequenzierung nach heterologer SARS-CoV-2-Vakzinierung und Boostervakzinierung von CLL-Patienten, die entweder therapie-naiv oder verschiedene stark vortherapiert waren, während der COVID-19-Pandemie untersucht. Fokus war sowohl die frühe Reaktion des angeborenen Immunsystems auf die Impfung durch den Anstieg von Interferon-gamma und der Expression von Genen, die den JAK/STAT-Signalweg aktivieren und die humorale und zelluläre Immunantwort. In Kooperation mit den National Institutes of Health (USA) untersuchten wir bei 15 CLL/SLL-Patienten, die mindestens eine Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten hatten. Die humorale Immunantwort war 40% nach zweimaliger Impfung, und 53% nach Boostervakzinierung. Die T-Zellantwort lag bei 80% und 93% und war unabhängig von einer CLL-spezifischen Behandlung. Die durch Interferon vermittelte Signalisierungsaktivierung, einschließlich der Aktivierung des JAK-STAT-Signalwegs, die im Allgemeinen innerhalb weniger Tage nach der Impfung erfolgte, war unabhängig von der Stärke der Antikörperantwort. Die Boostervakzinierungen verbesserten vor allem die zelluläre T-Zell-Immunantwort, wovon vor allem stark vorbehandelte Patienten profitieren, die weder auf wiederholte noch auf heterologe Impfungen eine humorale Immunantwort zeigten. Die beste Immunantwort nach drei Vakzinierungen zeigten Patienten mit posttherapeutisch rekonstituiertem Immunsystem, belegt durch eine zunehmende Zahl an IGHV-Gen-Klonotypen. Für die Immunantwort war die Art der CLL-Therapie und der Zeitpunkt der Vakzinierung in Abhängigkeit vom CLL-Therapieansprechen ausschlaggebend. Dabei profitierten Patienten unter BTKi mehr als unter BCL2i. Patienten, die für weniger als zwei Jahre mit einem BTKi therapiert waren, wiesen eine höhere Serokonversion auf als Patienten, die länger als 5 Jahre therapiert wurden. Patienten, die bereits vor der Booster Vakzinierung seropositiv waren, blieben auch für mehr als 6 Monate danach unter BTKi seropositiv. Allerdings sind diese Ergebnisse aufgrund der niedrigen Zahl der Patienten eingeschränkt in ihrer Aussagekraft.

7. Teilprojekt

Die COVID-19-Pandemie hat besonders immungeschwächte, hämatologische Patienten vor große Herausforderungen gestellt. Aufgrund einer eingeschränkten Immunantwort sind diese Personen anfälliger für schwere Verläufe und profitieren oft

weniger von Impfungen. Die Entwicklung monoklonaler Antikörper hat daher eine entscheidende Rolle in der Prävention und Behandlung von SARS-CoV-2-Infektionen gespielt. In diesem Teilprojekt wurde der Stellenwert der monoklonalen Antikörperkombination Tixagevimab/ Cilgavimab zur COVID-19 spezifischen Präexpositionsprophylaxe bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien untersucht, welche sich in der München Klinik ambulant oder stationär in Behandlung befanden. Bei einem Antikörpertiter gegen das Spike-Protein von SARS-CoV-2 unter 1000 BAU/ml erhielten sie die Kombination der monoklonalen Antikörper Tixagevimab / Cilgavimab intramuskulär entweder in der Dosierung von 300 mg oder 600 mg. Nach einer medianen Beobachtungszeit von fast 300 Tagen konnte gezeigt werden, dass trotz Präexpositionsprophylaxe innerhalb von sechs Monaten in 22,1% der Fälle eine Durchbruchinfektion eintrat, die im Vergleich zu Durchbruchinfektionen, die mehr als sechs Monate nach der Präexpositionsprophylaxe auftraten, milder verliefen. Vor allem Patienten mit einer B-Zell-depletierenden Therapie wie anti-CD20-Antikörper innerhalb von sechs bzw. zwölf Monaten vor der Präexpositionsprophylaxe erlitten signifikant häufiger eine Durchbruchinfektion.

8. Teilprojekt

Die transplantations-assoziierte thrombotische Mikroangiopathie (TA-TMA) ist eine schwere endotheliale Komplikation nach allogener Stammzelltransplantation mit einer hohen Mortalitätsrate. Diagnostisch herausfordernd ist vor allem die TA-TMA, die spät nach der Transplantation auftreten kann und nicht rechtzeitig erkannt und behandelt wird. (late TA-TMA). In Kooperation mit dem Pathologischen Institut der LMU, wurden in Knochenmarkbiopsien von 14 Patienten, darunter drei Patienten mit indolenten Non-Hodgkin-Lymphom, inklusive CLL, nach allogener Transplantation (median +176 Tage) Zeichen der endothelialen Mikroangiopathie detektiert (Zunahme der endothelialen Mikrogefäße, von Willebrand Faktor-positive Konglomerate in den Sinus). Im Vergleich zu Patienten ohne späte TA-TMA hatten Patienten mit später TA-TMA häufiger schwere chronische, steroid-refraktäre GVHD und Reaktivierungen von Viruserkrankungen, wie HHV6, Adenovirus und EBV. Zudem war das OS und das rezidivfreie Überleben (RFS) diesen späten TA-TMA Patienten verkürzt

IV.1 Teilprojekt 1: Prognostisches Modell für neu diagnostizierte CLL-Patienten im Binet-Stadium A: Ergebnisse der multizentrischen, prospektiven CLL1-Studie der Deutschen CLL-Studiengruppe

(Hoechstetter M. A. et al. Leukemia 2020)

Der heterogene klinische Verlauf der frühen CLL-Stadien erschwert die Prognoseeinschätzung für den einzelnen Patienten. Prognostische Modelle, die klinische, biochemische und genetische Parameter integrieren, sind für ein risikoadaptiertes Management in dieser Patientengruppe essenziell ^{14,36}. Ziel der multizentrischen, risikostratifizierten, prospektiven CLL1-Studie war die Entwicklung eines prognostischen Modells (CLL1-PM), das zur Identifizierung von Risikogruppen dient und Patienten mit günstiger von solchen mit ungünstiger Prognose und einem raschen Krankheitsprogress unterscheidet. Aktuell werden für Hochrisikopatienten klinische, risikoadaptierte Therapien nur in Studien angeboten ^{13,27,32,40,54}.

879 CLL-Patienten im Stadium Binet A wurden in die CLL1-Studie eingeschlossen. Die Erstdiagnose musste innerhalb der letzten drei Jahre erfolgt sein und die Altersgrenze lag bei 74 Jahren. Das Patientenscreening umfasste die zentrale Erhebung von bekannten Risikoparametern wie der Lymphozytenverdopplungszeit (LDT), des β 2-Mikroglobulins, der Thymidinkinase³⁸, sowie zytogenetischer und molekulargenetischer Parameter ¹⁴. Histologische Berichte über das Knochenmarkinfiltrationsmuster wurden durch fünf deutsche Referenzpathologen für Lymphome validiert. 710 Patienten konnten risikostratifiziert werden: Hochrisiko für Progression (HR) war definiert durch ein diffuses Knochenmarkinfiltrationsmuster oder eine Lymphozytenverdopplungszeit weniger als 12 Monate in Kombination mit Thymidinkinase $> 7,0$ U/L oder β 2-Mikroglobulin größer $3,5$ mg/L. Hochrisikopatienten wurden zentral 1:1 randomisiert zu Hochrisiko-Fludarabin (experimenteller Therapiearm) versus Beobachtung (Standardarm). Patientin, die Fludarabin erhielten, wurden für die Erhebung des CLL1-PM ausgeschlossen.

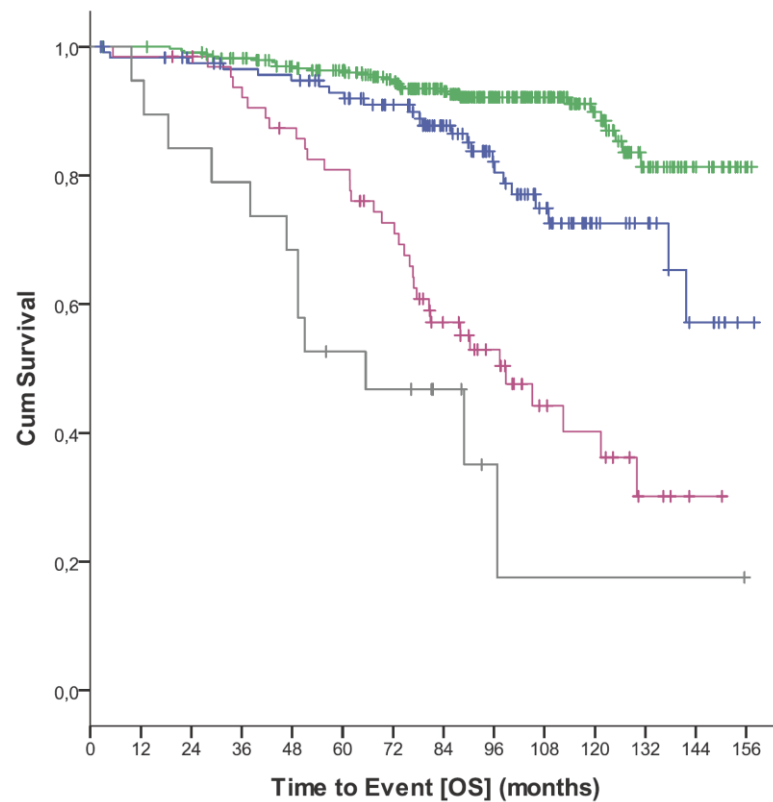
539 klinisch, biochemisch und genetisch charakterisierte Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, zur Einleitung einer Erstlinienbehandlung oder zum Tod beobachtet.

Eine univariate Analyse von 30 Parametern, die bei Studieneinschluss erhoben wurden, zeigte, dass Alter > 60 Jahre, männliches Geschlecht, ALC > 20 /nL, Hämoglobin männlich < 14 g/dL und weiblich < 12 g/dL, axilläre Lymphadenopathie, Rai-Stadium

> 1, Kreatinin männlich > 1,2 mg/dL und weiblich > 1,0 mg/dL, LDT < 12 Monate, Beta2-MG > 3,5 mg/L, TK > 7 U/L, del(17p), del(11q), Trisomie 12, unmutierter *IGHV*-Status und mutiertes *NOTCH1*-Gen signifikant mit einem kürzeren Gesamtüberleben (primärer Endpunkt) und Zeit bis zur ersten Behandlung (sekundärer Endpunkt) assoziiert waren, während das Knochenmarkinfiltrationsmuster für beide Endpunkte nicht signifikant war (OS: $p = 0.234$, TTFT: $p = 0.064$).

Die multivariate Analyse identifizierte sechs unabhängige Faktoren, die mit dem OS und dem TTFT assoziiert sind: del(17p), unmutiertes IGHV, del(11q), β_2 -Mikroglobulin > 3,5 mg/dL, Lymphozytenverdopplungszeit (LDT) < 12 Monate und Alter > 60 Jahre.

Unter Verwendung einer gewichteten Bewertung der unabhängigen Faktoren wurde das CLL1-PM entwickelt, das Patienten in vier Risikogruppen einteilte. Das CLL1-PM erwies sich als prädiktiv für OS und TTFT. So betrug das Risiko für eine Behandlung nach fünf Jahren 85,9 %, 51,8 %, 27,6 % bzw. 11,3 % für Patienten mit sehr niedrigem (0–1,5), niedrigem (2–4), hohem (4,5–6,5) und sehr hohem Risiko (7–14) ($P < 0,001$). Bemerkenswerterweise bestätigten wir neben den Faktoren des CLL-IPI auch del(11q) und LDT als prognostische Marker in der frühen CLL. Insgesamt konnten unsere Ergebnisse dazu beitragen, Patienten im Binet-Stadium A effektiver zu stratifizieren, dies ist insbesondere im Kontext klinischer Studien zur Evaluierung der Wirksamkeit neuer Medikamente bedeutungsvoll³³.

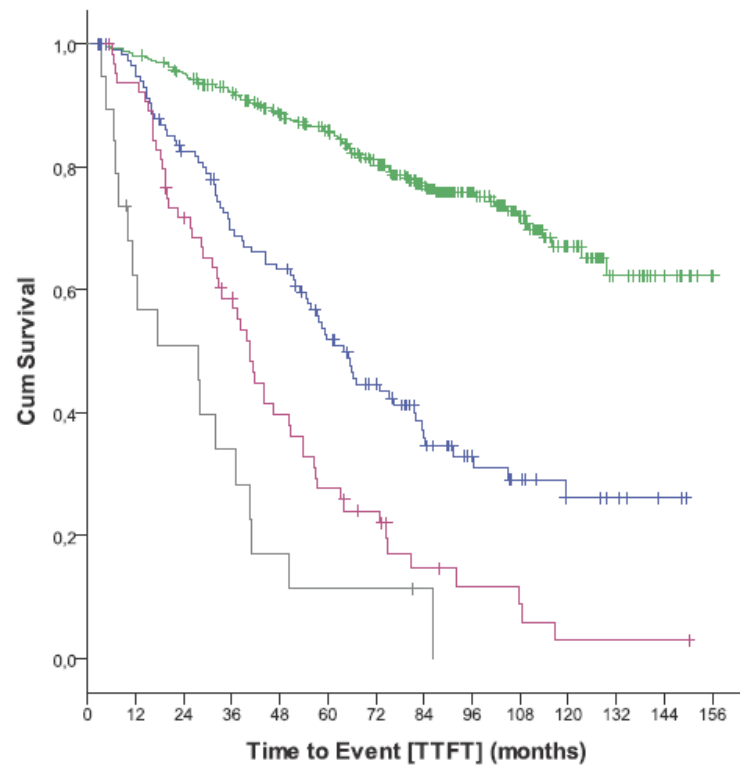


$P < 0.001$

Number at risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156
Very low	336	335	331	322	306	294	262	215	160	113	68	33	15	2
Low	119	115	111	108	106	100	89	71	49	34	19	14	6	1
High	65	64	63	59	54	50	43	29	21	12	10	4	1	0
Very high	19	18	16	15	13	9	8	5	2	1	1	1	1	0

Discrimination: C-statistics, $C = 0.739$ (95% CI, 0.686– 0.790)
AIC=445

Abbildung 1 Gesamtüberleben, aufgeteilt nach CLL1-PM Risikogruppen. Der vollständige Analysedatensatz umfasst den Datensatz von 539 Patienten.



$P < 0.001$

Number at risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156
Very low	336	328	314	295	168	248	205	159	113	75	40	19	10	1
Low	119	110	92	76	69	53	41	28	18	13	8	6	0	-
High	65	60	45	35	23	16	12	6	4	3	1	1	1	0
Very high	19	11	9	6	3	2	2	1	0	-	-	-	-	-

Discrimination: C-statistics, $C = 0.740$ (95% CI, 0.702–0.784)
AIC=613

Abbildung 2 Zeit bis zur ersten Therapie aufgeteilt nach CLL1-PM Risikogruppen. Der vollständige Analysedatensatz umfasst den Datensatz von 539 Patienten.

IV.2 Teilprojekt 2: Ein internationaler prognostischer Index für Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL-IPI): eine Metaanalyse individueller Patientendaten.

Zur Verbesserung der Prognoseabschätzung von bisher therapienaiven symptomatischen CLL-Patienten wurde in einem internationalen Konsortium der CLL-IPI entwickelt ⁶¹. Die individuellen Patientendaten aus acht Phase-3-Studien aus Frankreich, Deutschland, Polen, dem Vereinigten Königreich und den USA wurden verwendet, um den vollständigen Analysedatensatz von 3472 behandlungsnaiven CLL-Patienten zu erstellen; 2308 wurden zufällig in den Trainingsdatensatz und 1164 in den internen Validierungsdatensatz aufgeteilt. 838 Patienten wurden in die MAYO-Kohorte und 416 in die SCAN-Kohorte aufgenommen. Das mediane Alter der Patienten im vollständigen Analysedatensatz betrug 61 Jahre (Spanne: 27–86). Es wurde eine univariate Analyse sowie multivariate Analysen mit 27 Basisfaktoren durchgeführt, wobei das Gesamtüberleben als primärer Endpunkt diente.

Fünf unabhängige prognostische Faktoren wurden im Trainingsdatensatz identifiziert: *TP53*-Status (keine Auffälligkeiten vs. del[17p] oder *TP53*-Mutation oder beides), *IGHV*-Mutationsstatus (mutiert vs. unmutiert), Serum- β 2-Mikroglobulin-Konzentration ($\leq 3,5$ mg/L vs. $> 3,5$ mg/L), klinisches Stadium (Binet A oder Rai 0 vs. Binet B–C oder Rai I–IV) und Alter (≤ 65 Jahre vs. > 65 Jahre). Unter Verwendung einer gewichteten Bewertung der unabhängigen Faktoren wurde ein prognostischer Index abgeleitet, der vier Risikogruppen innerhalb des Trainingsdatensatzes identifizierte, die sich in ihrer Gesamtüberlebensrate nach 5 Jahren signifikant unterschieden: niedriges Risiko: 93,2 % [95 % CI 90,5–96,0], mittleres Risiko: 79,3 % [75,5–83,2], hohes Risiko: 63,3 % [57,9–68,8], sehr hohes Risiko: 23,3 % [12,5–34,1].

(Log-Rank-Test zum Vergleich des Überlebens über die vier Risikogruppen $p < 0,0001$; C-Statistik, $c = 0,723$ [95 % CI 0,684–0,752]). Diese Risikogruppen wurden in den internen Validierungs- und externen Validierungsdatensätzen bestätigt.

Zudem wurde die Zeit bis zur ersten Behandlung bei 403 Watch-and-Wait-Patienten aus der CLL1-Studie (22% von 1799 in der Score-Population; 57 % von 710 in der CLL1-Studie) analysiert. In dieser Gruppe wurden signifikante Unterschiede zwischen den vier Risikogruppen festgestellt. Die Zeit bis zur ersten Behandlung wurde auch für die externen Validierungsdatensätze analysiert. Die Ergebnisse stimmten mit denen der Watch-and-Wait-Patienten in der Score-Population überein (Abbildung 3). Die Ergebnisse des vorgestellten Teilprojekts führten dazu, dass der CLL-IPI mittlerweile

zur Abschätzung der Prognose vor Einleitung einer Erstlinientherapie international angewendet wird und inzwischen mehrfach revalidiert wurde, zuletzt bei Patienten, die nicht mehr mit Chemoimmuntherapie behandelt werden, sondern mit zielgerichteten Medikamenten wie BTK-Inhibitoren oder BCL2-Inhibitoren³⁹.

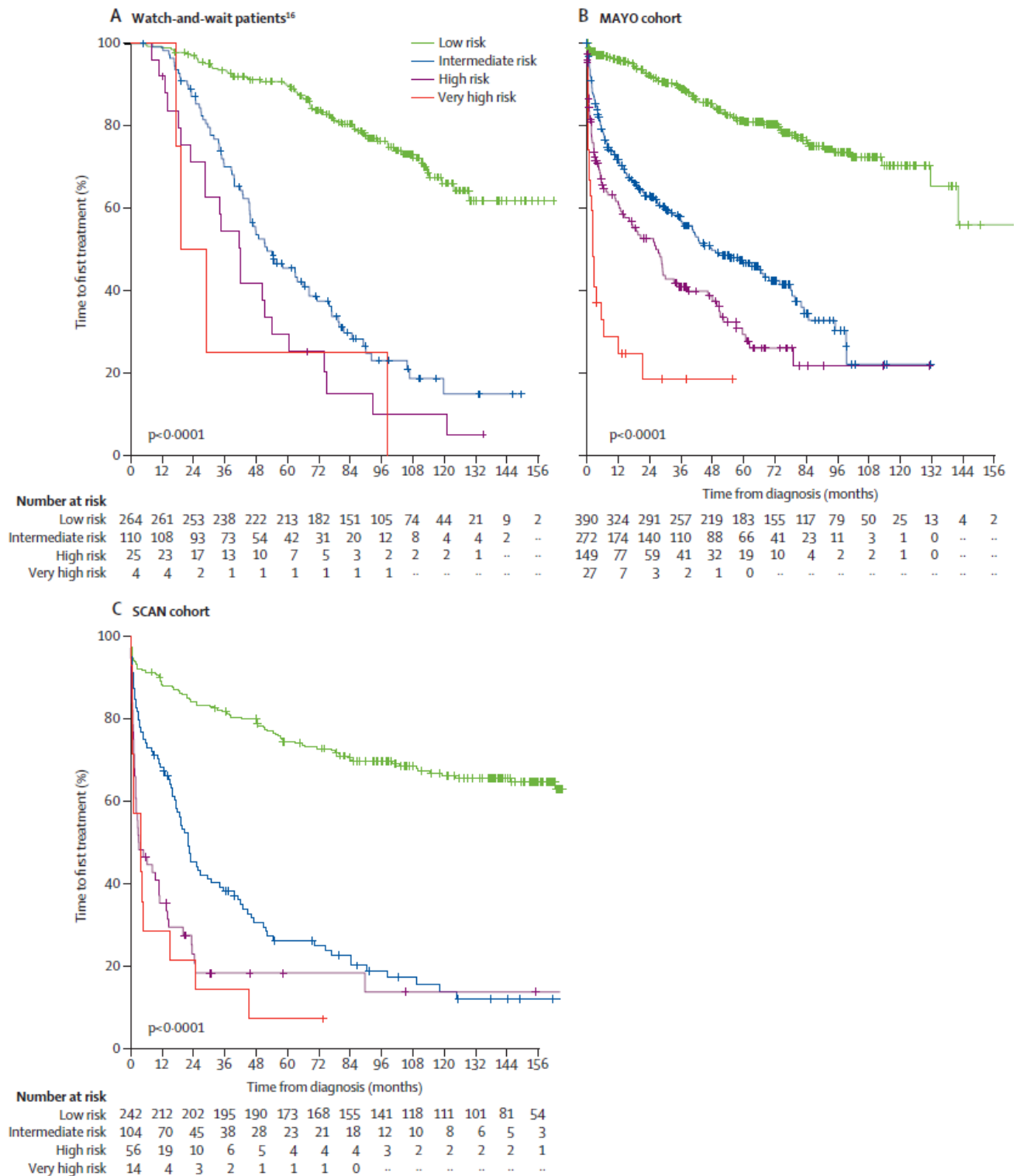


Abbildung 3 Zeit bis zur ersten Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie gemäß den CLL-

IPI-Risikogruppen. (A) Watch-and-Wait-Gruppe im vollständigen Analysedatensatz (CLL1-Studie; 403 Patienten). Die externen Validierungsdatsätze sind (B) die MAYO-Kohorte mit 838 Patienten und (C) die SCAN-Kohorte mit 416 Patienten. Die p -Werte stammen aus dem Log-Rank-Test über alle vier Gruppen.

IV.3 Teilprojekt 3: Internationaler Prognosescore für asymptomatische chronische lymphatische Leukämie in frühem Stadium

(Condoluci A, Terzi di Bergamo L, Langerbeins P, Hoechstetter M.A. et al. Blood 2020)

In dieser multizentrischen, internationalen retrospektiven Beobachtungsstudie war es das Ziel, ein prognostisches Score-System zu entwickeln, um die Zeit bis zur ersten Behandlung (TTFT) bei Patienten mit CLL und frühzeitiger, asymptomatischer Erkrankung vorherzusagen (International Prognostic Score for Early-stage CLL [IPS-E]). Individuelle Patientendaten aus 11 internationalen Kohorten von Patienten mit frühem Stadium der CLL (n=4933) wurden retrospektiv analysiert, um den prognostischen Score IPS-E zu erstellen und zu validieren. Einschlusskriterien für die Patienten waren: Erstvorstellung in einem hämatologischen Zentrum nach 1996, bestätigte CLL durch Durchflusszytometrie, Binet-Stadium A bei Diagnose, durch Blutbild und körperliche Untersuchung definiert, und aktive Überwachung als initiale Behandlung, definiert durch keinen Behandlungsbedarf innerhalb der ersten 3 Monate nach Diagnose. 333 Patienten der Universität Südpiemont wurden als Trainingskohorte definiert. 19 Baselineparameter wurden uni- und multivariat analysiert mit dem primären Endpunkt TTFT. Patienten der CLL1-Studie (N=547), CLL7-Studie (N=339), der O-CLL1GISL (N=312), M.D. Anderson Cancer Center (N=1225), der Universität Barcelona (N=355), der Universität Brno (N=269), der Universität Southampton (N=226), der Sapienza Universität (N=223), der SCAN-Kohorte (N=223) und der Mayo Clinic (N=881) waren in der Validierungskohorte.

Drei Kovarianten waren konstant und unabhängig mit der TTFT korreliert: unmutiertes Immunglobulin-Schwerketten-Variable-Gen (*IGHV*), absolute Lymphozytenzahl höher als $15 \times 10^9/L$ und das Vorhandensein von tastbaren Lymphknoten. Das IPS-E war die Summe der Kovarianten (jeweils 1 Punkt) und unterteilte Patienten in Niedrigrisiko (Score 0), intermediäres Risiko (Score 1) und Hochrisiko (Score 2-3), wobei sich ein deutlicher Unterschied im TTFT zeigte. Die Genauigkeit des Scores wurde in den Validierungskohorten, die nach dem Binet-System stadiengerecht eingeteilt wurden, und einer Kohorte, die nach dem Rai-System stadiengerecht eingeteilt wurde, überprüft. Der C-Index lag bei 0,74 in der Trainingsreihe und bei 0,70 in der Gesamtgruppe der Validierungsreihen. In der Metaanalyse der Trainings- und Validierungskohorten betrug das 5-Jahres-kumulative Risiko für TTFT 8,4 %, 28,4 %

und 61,2 % bei Niedrigrisiko-, intermediärem Risiko- und Hochrisiko-Patienten. Das IPS-E ist ein einfaches und robustes prognostisches Modell, das die Wahrscheinlichkeit des Behandlungsbedarfs bei Patienten mit frühzeitigem Stadium der CLL vorhersagt. Das IPS-E kann in der klinischen Behandlung und in der Planung von klinischen Studien für frühzeitige Interventionen nützlich sein ^{12,47}.

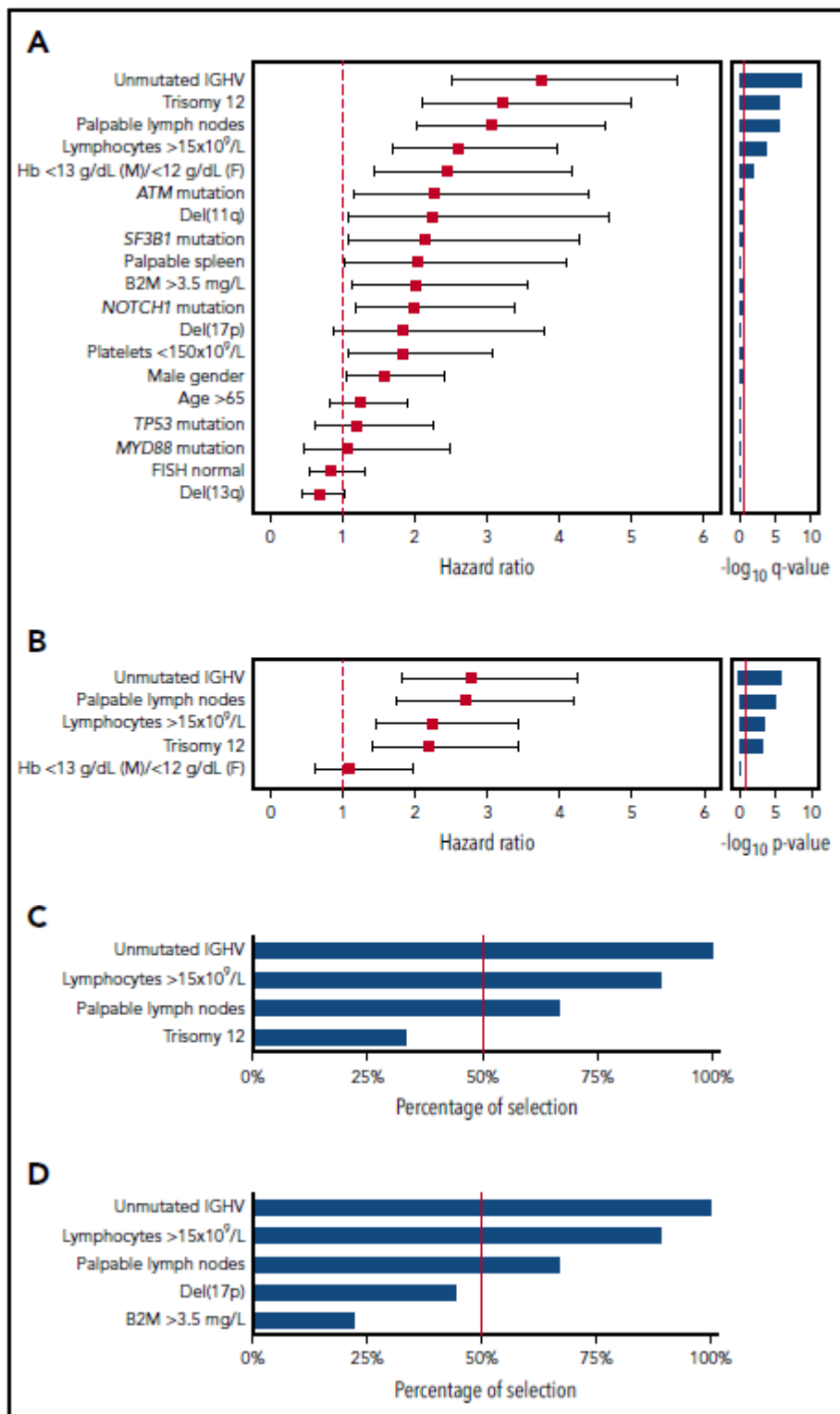


Abbildung 4 Univariable und multivariable Analyse der Zeit bis zur ersten Behandlung (TTFT). (A) Forest-Plot der Hazard Ratios für die 19 Kovariablen, die in der univariablen Analyse auf eine Assoziation mit TTFT untersucht wurden. Die ausgefüllten Kästchen zeigen das Hazard Ratio, die horizontalen Linien die 95%-Konfidenzintervalle (95% KIs). Die rote gepunktete Linie markiert eine Hazard Ratio von 1. Das Balkendiagramm links zeigt den durch Mehrfachtestung bereinigten $-\log_{10}$ P-Wert nach Bonferroni-Korrektur. Die rote durchgezogene Linie markiert das Signifikanzniveau von 0,05. (B) Forest-Plot der Hazard Ratios für die fünf Kovariablen, die in der multivariablen Analyse auf eine Assoziation mit TTFT untersucht wurden. Die ausgefüllten Kästchen zeigen die Hazard Ratio, die

horizontalen Linien die 95%-KIs. Die rote gepunktete Linie markiert ein Hazard Ratio von 1. Das Balkendiagramm links zeigt den $-\log_{10}$ P-Wert. Die rote durchgezogene Linie markiert das Signifikanzniveau von 0,05. (C-D) Das Balkendiagramm zeigt den Prozentsatz der Auswahl der Kovariablen im finalen multivariablen Modell über die 9 Binet-A-Validierungskohorten hinweg. Die rote Linie markiert die Schwelle, die als Einschlusskriterium im finalen Modell festgelegt wurde.

IV.4 Teilprojekt 4: Frühzeitige, risiko-adaptierte Therapie der CLL im Stadium Binet A (CLL1-Protokoll)

(Hoechstetter M.A. et al. Leukemia 2017)

Mehr als 80 % der CLL-Patienten werden im Frühstadium Binet A bei asymptomatischer Erkrankung diagnostiziert und sind nach Leitlinien nicht therapiebedürftig, sondern werden bis zum symptomatischen Progress oder Übergang in ein Stadium C regelmäßig beobachtet. Etwa 25-30% der Patienten weist aufgrund von ungünstigen klinischen, biochemischen und genetischen Faktoren einen ungünstigen Krankheitsverlauf mit raschem Krankheitsprogress und einer progressionsfreien Zeit von weniger als 24 Monaten auf. Die Lebenserwartung dieser Patienten ist CLL-bedingt eingeschränkt im Unterschied zu Patienten mit einer smouldering CLL oder Patienten mit einem very-low risk-Profil, die eine normale Lebenserwartung aufweisen ³³.

In randomisierten klinischen Studien, die eine sofortige Behandlung mit Chlorambucil als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon bei Patienten im Stadium Binet A mit dem Hinauszögern der Therapie bis zum symptomatischen Progress verglichen haben, führt die therapeutische Frühintervention zu einer Verzögerung des Krankheitsprogresses, ohne einen Überlebensvorteil zu bringen. Zudem kam es während des Beobachtungszeitraums zu einem gehäuften Auftreten von sekundären Primärmalignomen mit konsekutiven Todesfällen, sodass das Patientenmanagement weiterhin die Hinauszögerung der Therapie blieb ^{13,54}.

In der randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie (CLL1-Protokoll) der DCLLSG wurde in einem analogen Studiendesign zu den genannten Studien der frühe Einsatz von Fludarabin für Hochrisikopatienten im Stadium Binet A, die mit hoher Wahrscheinlichkeit einen therapiepflichtigen Progress innerhalb von 2 Jahren erleiden, geprüft. Die Risikostratifizierung erfolgte anhand der Kombination der Parameter Knochenmarkinfiltration (diffuses Muster), Lymphozytenverdopplungszeit (<12 Monate), β 2-Mikroglobulin (> 3,5 mg/l) und Thymidinkinase (>7,0 U/l). Die HR-Patienten wurden zentral 1:1 randomisiert zwischen Fludarabin 25 mg/m², intravenös, Tag 1-5, wiederholt alle 28 Tage für 6 Zyklen und Beobachtung.

189 (26,6%) von 710 eingeschlossenen Patienten wurden in den HR-Arm stratifiziert. Die Parameter Geschlecht, Anzahl weißer Blutkörperchen, absolute Lymphozytenzahl, Hämoglobin, Thrombozyten, Laktatdehydrogenase, Kreatinin, Lymphadenopathie,

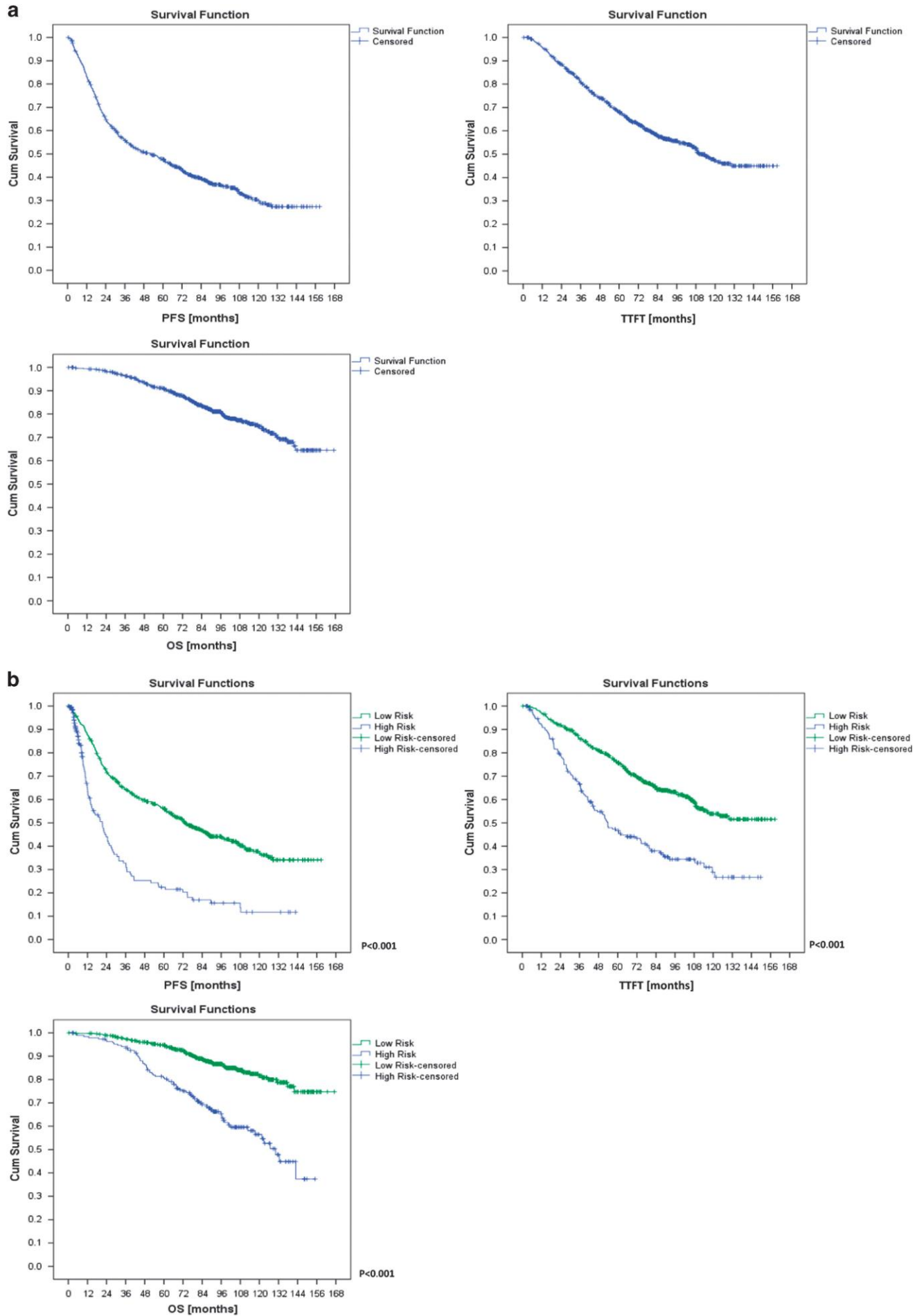
Splenomegalie, Rai-Stadium, Deletion 17p, Deletion 11q, Deletion 13q, Trisomie 12, NOTCH1-, SF3B1- und IGHV-Mutationsstatus unterschieden sich in der univariaten Analyse bei den Hochrisikopatienten signifikant von den Niedrigrisikopatienten. Von den 189 HR-Patienten wurden 93 randomisiert der HR-F-Gruppe und 96 der HR-W&W-Gruppe zugeteilt. Insgesamt erhielten 70 Hochrisiko-Fludarabin (HR-F)-Patienten mindestens einen Behandlungszyklus, ein Patient brach die Behandlung nach 2 Tagen aufgrund von Unverträglichkeit ab. Insgesamt wurden 22 Patienten nicht behandelt, sondern im Rahmen von W&W weiter beobachtet, ohne weitere detaillierte Angaben. Die Abbruchrate betrug 24,7 %.

Insgesamt wurden 388 Behandlungszyklen verabreicht (median: 6), davon 373 (96 %) in geplanter Dosierung, 9 (2,3 %) mit 50 % und 6 (2,1 %) mit 25 % Dosisreduktion. 57 von 70 HR-F-Patienten (80,3 %) erhielten alle sechs Zyklen. Nebenwirkungen traten bei 248 Zyklen (63,9 %) auf, am häufigsten hämatologische Toxizitäten. Häufige nicht-hämatologische Nebenwirkungen waren Infektionen, allergische Reaktionen und erhöhte Leberenzyme. Es gab keine therapiebedingten Todesfälle. Insgesamt erreichten 27 Patienten (38,6 %) eine Komplettremission und 37 (52,9 %) eine partielle Remission, was zu einer Gesamtansprechrate von 91,4 % führte. Fünf Patienten (7,1 %) zeigten eine stabile Erkrankung, und bei einem Patienten (1,4 %) kam es zu einer Progression. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,5 Jahren (0–13,9) lag das mediane PFS bei 59,4 Monaten, das mediane TTFT bei 110,2 Monaten. Das mediane Gesamtüberleben (OS) wurde nicht erreicht; nach 10 Jahren lebten 74,7 % der Patienten. HR-Patienten hatten ein signifikant kürzeres PFS, TTFT und OS im Vergleich zu LR-Patienten ($p < 0,001$). HR-F-Patienten hatten ein längeres medianes PFS und TTFT im Vergleich zu HR-W&W-Patienten. Das PFS betrug 30,1 vs. 12,9 Monate ($p < 0,001$), das TTFT 74,2 vs. 41,1 Monate ($p = 0,04$). Beim Gesamtüberleben (OS) zeigte sich kein signifikanter Unterschied (126,8 Monate vs. nicht erreicht; $p = 0,75$). (Abbildung 5). Bei 35 HR-W&W-Patienten (36,5 %) war keine konsekutive Behandlung im Beobachtungszeitraum notwendig, während 61 (63,5 %) aufgrund einer „aktiven Erkrankung“ therapiert wurden: 27,9 % erhielten Fludarabin-Monotherapie, 23,0 % Fludarabin und Cyclophosphamid, 19,7 % Chlorambucil-Monotherapie und 8,2 % Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab. Die Gesamtansprechrate auf die Folgebehandlungen lag bei 59 %. Es wurden insgesamt 148 Todesfälle (20,8 %) gemeldet, davon 38 (40,9 %) in der HR-F-Kohorte, 35 (36,5 %) in der HR-W&W-Kohorte und 75 (14,4 %) in der LR-Kohorte. Der überwiegende Teil der Patienten (59

Patienten; 39,9 %) verstarb an CLL. Insgesamt 23 Patienten (15,5 %) starben an sekundären Primärtumoren, davon 2 Patienten (5,3 %) in der Behandlungsgruppe (HR-F). Die häufigsten Tumoren waren Lungen- und Magenkarzinome. Ein Patient starb an einer intrakraniellen Blutung aufgrund einer myelodysplastischen Syndrom-bedingten Zytopenie. Fünf Patienten starben an einer Richter-Transformation, darunter ein Hodgkin-Lymphom. Ein HR-F-Patient entwickelte 6 Jahre nach Therapie eine Richter-Transformation, während alle anderen zur LR-Gruppe gehörten. Insgesamt starben 36 Patienten (24,3 %) aus anderen Gründen, hauptsächlich aufgrund von Infektionen (44,4 %) und koronaren Herzkrankheiten (19,4 %). Kardiogene Todesfälle standen nicht im Zusammenhang mit einer kurzen Lymphozytendopplungszeit ($p = 0,612$).

Trotz signifikanter Verlängerung des PFS und TTFT durch die risikoadaptierte, frühzeitige Fludarabintherapie zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben. Frühes Fludarabin verschlechterte das Überleben der progressiven HR-F-Patienten im Vergleich zu den progressiven HR-W&W-Patienten nicht signifikant. Insgesamt bestätigten diese Daten, dass Patienten im Stadium Binet A nicht von einer frühzeitigen Therapie profitieren und die Therapie bis zum symptomatischen Progress hinausgezögert werden soll ³².

Das Nachfolgeprotokoll CLL7 der DCLLSG, das in Zusammenarbeit mit der französischen CLL Intergroup anhand der Vorergebnisse aus dem CLL1-Protokoll entwickelt wurde, prüfte in einer Phase-III-Studie den frühen, risikoadaptierten Einsatz von Chemoimmuntherapie mit Rituximab, Fludarabin und Cyclophosphamid für Hochrisikopatienten im Stadium Binet A. Die Risikostratifizierung erfolgte anhand der Parameter Lymphozytenverdopplungszeit, Thymidinkinase, IGHV-Mutationsstatus und Zytogenetik (del(17p), del(11q), Trisomie 12). Es zeigte sich eine signifikante Verlängerung des ereignisfreien Überlebens (EFS), allerdings kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben ²⁷. Die Ergebnisse des CLL12-Protokolls, einer verblindeten Phase-III-Studie, in welchem bei Hochrisikopatienten im Stadium Binet A der Einsatz von Ibrutinib versus Placebo geprüft wird, zeigen ebenso eine Verlängerung des EFS, PFS und der Zeit bis zur nächsten Therapie für die Ibrutinib-therapierten Patienten, bei noch fehlendem Vorteil für das Gesamtüberleben ⁴⁰. Somit wird aktuell eine frühzeitige Therapie von Hochrisikopatienten im Stadium Binet A außerhalb von Studien noch nicht empfohlen.



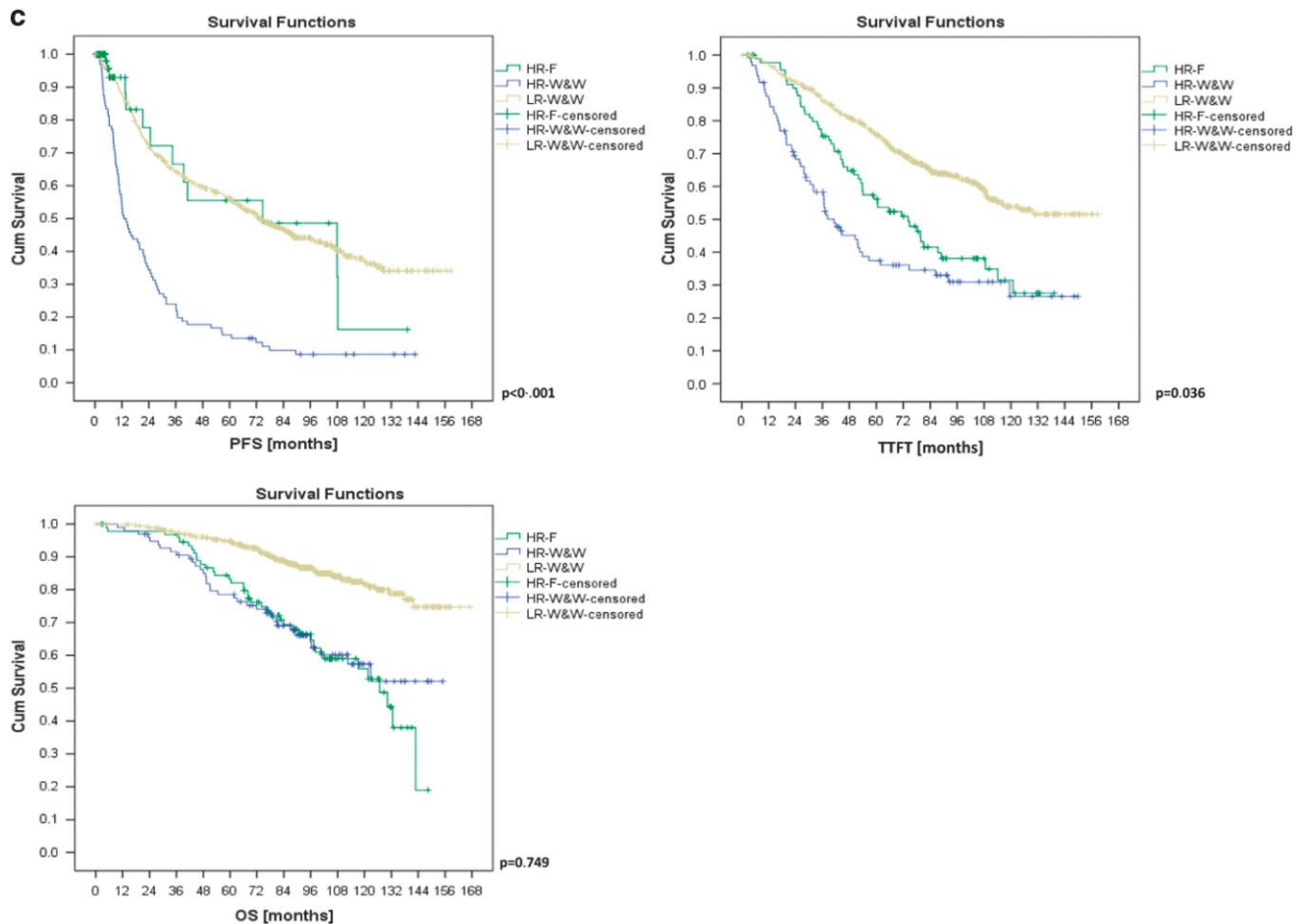


Abbildung 5 Kaplan-Meier-Schätzungen von PFS, TTFT und OS für alle Patienten (a), nach Risikostratifizierung (b) und nach Randomisierung (c). Hochrisikopatienten mit früher, risiko-adaptierter F-Therapie (HR-F) wurden zu Beginn der Studienbehandlung für PFS zensiert, sofern nicht anders angegeben. Für TTFT war die Erstlinientherapie das Ereignis für Hochrisiko-, „Watch and Wait“- (HR-W&W) und Niedrigrisiko-, „Watch and Wait“- (LR-W&W)-Patienten, und die Zweitlinientherapie nach der Studienbehandlung mit Fludarabin war das Ereignis für Hochrisiko-Fludarabin- (HR-F) Patienten.

IV.5 Teilprojekt 5: Prävalenz von Infektionen in frühen Stadien der CLL (CLL1-Protokoll)

(Bergmann MA et al., DGHO Jahrestagung, 2010)

Das durch die CLL verursachte dysregulierte Immunsystem, mit B- und T-Zelldysfunktion, Hypogammaglobulinämie und Autoimmunkomplikationen, führt mit fortschreitender Erkrankung zu schwerwiegenden Komplikationen. So sind Infektionen die zweithäufigste Ursache für Morbidität und Mortalität. Patienten im Frühstadium Binet A weisen sehr oft keine krankheitsbedingten Immundefekte wie Hypogammaglobulinämie, eingeschränkte zellvermittelte Immunität oder gestörte Neutrophilenfunktion auf ^{21,50}. Das prospektive Phase-III-Protokoll CLL1 der Deutschen CLL Studiengruppe stratifizierte Patienten im Stadium Binet A in eine Gruppe mit niedrigem (LR) und eine mit hohem Progressionsrisiko (HR). HR-Pat. wurden randomisiert einer Watch-and-Wait-Gruppe (HR-W) oder einer Behandlungsgruppe (HR-F) zugewiesen, um zu prüfen, ob ein früher Beginn mit Fludarabin das PFS bei HR-Pat. verlängert. In dieser Studie wurden Häufigkeit und Schweregrad von Infektionen regelmäßig erfasst.

Zwischen 1997 und 2004 wurden 728 Pat. eingeschlossen. Die Erhebung zu Infektionen erfolgte über einen Zeitraum von 24 Monaten nach Studieneinschluss. Diese Analyse basiert auf auswertbaren Daten von 617 Patienten. Das mediane Alter lag bei 60 Jahren, 59,6 % waren männlich. Die medianen Werte von IgG, IgA und IgM lagen bei 9025 g/L, 1510 g/L bzw. 590 g/L, bei einem Median von 4,4 G/L Neutrophilen. 11,3% der Patienten wiesen einen erniedrigten IgA- Spiegel, 8,4% einen erniedrigten IgG- Spiegel und 15,3 einen erniedrigten IgM-Spiegel auf. Obwohl es eine Tendenz zu mehr Infektionen bei erniedrigten Ig-Spiegeln gab, war der Unterschied nicht statistisch signifikant.

Infektiöse Ereignisse wurden bei 200 Patienten (32,4 %) berichtet, darunter 18 Patienten mit schweren Infektionen (2,5 %). In den drei Gruppen traten infektiöse Komplikationen bei 31,1 % der Pat. im LR-Arm, bei 41,5 % im HR-F-Arm und bei 30,4 % im HR-W-Arm auf, wobei es zwischen den Hochrisikogruppen keinen signifikanten Unterschied gab (Ereignisse gesamt: HR-F vs. HR-W: $p=0,14$; höhergradige Ereignisse HRF 16,7 % vs. HRW 10,5 %; $p=0,69$). Die häufigsten Ereignisse waren virale (39,8 %) und bakterielle (36,1 %) Infektionen, während Pilzinfektionen selten waren (1,5 %). Weichteilinfektionen, Infektionen der Atemwege

und Fieber unklarer Genese (FUO) waren die häufigsten Infektionsarten, wobei Weichteilinfektionen signifikant häufiger im HRF-Arm beobachtet wurden. Auch schwere Infektionen der Atemwege und Weichteile traten signifikant häufiger in der HR-F-Gruppe auf.

Nach einer medianen Beobachtungszeit von 60 Monaten verstarben 61 Patienten, in 31 Fällen wurden infektiöse Ereignisse dokumentiert (8 HR-F, 8 HR-W, 15 LR). Während der frühen Fludarabintherapie wurden keine tödlichen Infektionen beobachtet. Potenzielle Risikofaktoren für Infektionen wurden untersucht: Ein erhöhter Serumkreatininwert erwies sich in dieser Analyse als möglicher Prädiktor für ein erhöhtes Infektionsrisiko. Bei 10 CLL-Patienten lag der Kreatininwert über 1,5 mg/dl, davon entwickelten 9 eine Infektion. Somit traten bei 90 % dieser Patienten Infektionen auf, obwohl der Großteil der Patientenkohorte (98 %) einen Kreatininwert unterhalb dieses Schwellenwerts aufwies. Der Unterschied in den Infektionsraten zwischen Patienten mit $\geq 1,5$ mg/dl und $< 1,5$ mg/dl Serumkreatinin lag bei 58,2 %.

Auch eine Hypogammaglobulinämie erwies sich als potenzieller Risikofaktor: In der Auswertung der Immunglobuline IgA, IgG und IgM zeigten sich höhere Infektionsraten bei Patienten mit erniedrigten Werten im Vergleich zu jenen mit normalen oder erhöhten Spiegeln. Dabei handelt es sich jedoch lediglich um einen statistischen Trend. Weitere mögliche Risikofaktoren für Infektionen könnten Splenomegalie, ein erniedrigter LDH-Wert sowie eine reduzierte Thrombozytenzahl sein.

Binet-A-Patienten haben aufgrund ihres guten Immunstatus mit normalen Immunglobulin- und Neutrophilenwerten ein sehr niedriges Risiko für höhergradige Infektionen. Obwohl die Indizienz für Infektionen und höhergradigen Infektionen im HR-F-Arm höher war als in den unbehandelten Armen, wurde während der Fludarabintherapie kein Todesfall beobachtet.

Immunoglobulin	Patients(n)	Patients with Infections (%) (Yes/No)	P-value
IgA (mg/dl) ≥70	441 (88.7%)	34,0% (150/291)	ns
	56 (11.3%)	37,5% (21/35)	
IgG (mg/dl) ≥600	456 (91.6%)	33,8% (154/302)	ns
	42 (8.4%)	38,1% (16/26)	
IgM (mg/dl) ≥30	421 (84.7%)	33,7% (142/279)	ns
	76 (15.3%)	36,8% (28/48)	

Abbildung 6 Immunglobulinspiegel und Häufigkeit der Infektionen.

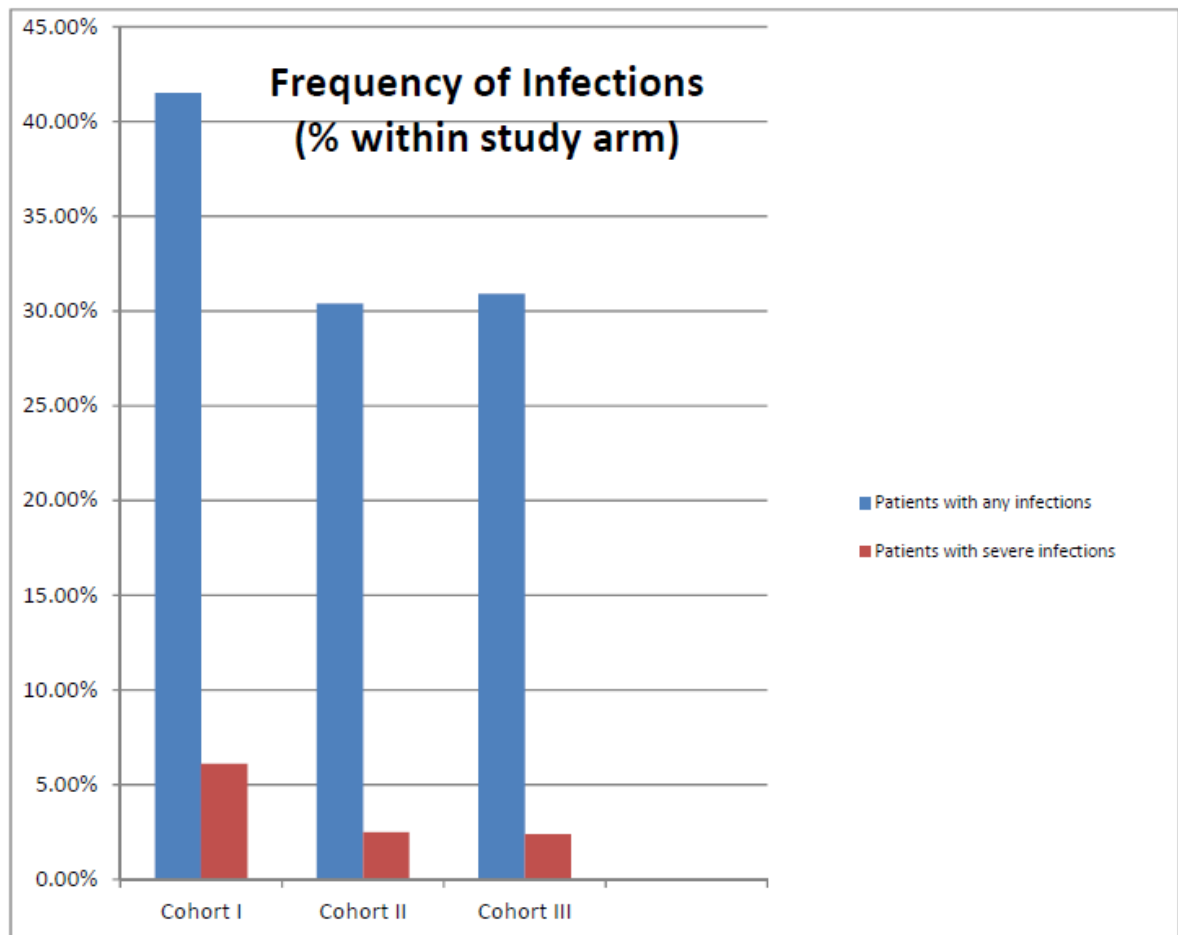


Abbildung 7 Häufigkeit der Infektionen pro Studienarm. (Cohort I = HR-F, Cohort II = HR-W, Cohort III = LR).

IV.6 Teilprojekt 6: Humorale und zelluläre Immunantwort nach heterologer Vakzinierung von immunsupprimierten CLL-Patienten gegen SARS-CoV-2

(Lee HK und Hoechstetter MA. et al. Blood Adv. 2023)

CLL-Patienten gelten als Hochrisikopatienten für eine schwere COVID-19-Infektion, hauptsächlich aufgrund ihrer komplexen zugrunde liegenden Immundefizienz und einer unzureichenden Immunantwort auf Infektionen. Sie leiden nicht nur unter einer durch die Krankheit selbst verursachten Immunstörung, sondern ihr Immunsystem wird zusätzlich durch therapiebedingte Effekte beeinträchtigt. Patienten, die während einer Chemoimmuntherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper wie z. B. Rituximab oder Obinutuzumab behandelt wurden oder unter Therapie mit einem B-Zell-Signalweg-Inhibitor wie einem BTK-Inhibitor oder einem BCL-2-Inhibitor stehen, haben ein schlechteres Ansprechen auf eine COVID-19 Vakzinierung als therapienaive Patienten ³. Zuverlässige Daten zur Immunogenität von zwei Dosen homologer oder heterologer BNT162b2/ChAdOx1-Impfschemata bei Leukämiepatienten zeigten eine verbesserte humorale und/oder zelluläre Immunantwort ²⁶. Auch bei Personen ohne hämatologische Erkrankung führt ein heterologes Impfschema zu einer gesteigerten humoralen Immunreaktion ⁴. Die potenziellen Vorteile solcher heterologen Impfstrategien wurden bereits 2021 von der Europäischen Arzneimittel-Agentur diskutiert. Vor allem die Booster-Vakzinierung verbesserten die niedrigen Ansprechraten auch bei CLL-Patienten, die innerhalb der letzten 12 Monate eine Therapie erhalten hatten. Die Vakzinierung generiert eine T-Zell-vermittelte Immunantwort durch T-Zellen und wodurch bei fehlender humoraler Antwort eine suffiziente Immunantwort gegen COVID-19 erreicht werden kann ⁶⁰.

Mittels RNA-Seq von peripheren Immunzellen konnte gezeigt werden, dass bei gesunden Personen nach standardisiertem homologem BNT162b2-Impfschema oder einem heterologen ChAdOx1/BNT162b2-Regime bestimmte genetische Signalwege innerhalb der ersten zwei Tage nach der Impfung unterschiedlich aktiviert werden, wobei dieser Effekt in der heterologen Kohorte ausgeprägter ist ³⁷. In der Literatur liegen jedoch bisher keine Berichte über die Antwort des Immuntranskriptom bei Patienten mit CLL vor, die COVID-19-Impfstoffe erhalten haben. In diesem Teilprojekt wurden die angeborenen und humoralen Immunantworten von 15 CLL/SLL-Patienten über einen Zeitraum von vier Monaten nach der dritten COVID-19 Impfdosis (Booster)

systematisch erfasst. Ergänzend erfolgt eine detaillierte Analyse des Krankheitsstatus, der therapeutischen Maßnahmen sowie der individuellen Immunantwort auf eine SARS-CoV-2-Infektion im Verlauf der Nachbeobachtung. Zwischen Juni und Juli 2021 erhielten 5 seronegative Patienten, alle schwer vortherapiert, die Boosterimpfung nach zwei Dosen homologer BNT162b2/ChAdOx1-Vakzinierung. 10 Patienten erhielten die zweite homologe oder heterologe Impfung, die Hälfte der Patienten war seropositive nach ChAdOx1-Vakzinierung. Zum Zeitpunkt der Vakzinierung hatten 14 von 15 Patienten noch keine COVID-19 Infektion durchgemacht. Zwischen Oktober und Dezember 2021 erhielten 10 Patienten die dritte Dosis mit BNT162b2. Bei 4 Patienten kam es während des Beobachtungszeitraums zu einer Durchbruchinfektion mit der Omicron-Variante. SARS-CoV-2-spezifische T-Zellen wurden mittels QuantiFERON SARS-COV-2 Assay, SARS-COV-2 Antikörper mittels Anti-SARS-COV-2 Elisa IgG und SARS-COV-2 (strain MUC IMB-1, clade B1) neutralisierende Antikörper-Titer wurden in 96-well tissue Kulturplatten untersucht. Bulk-RNA-Sequenzierungen wurden an 3 Millionen PBMCs durchgeführt, die vor der zweiten Impfung (2-Dosen-Kohorte; D0) bzw. vor der dritten Impfung (3-Dosen-Kohorte; D0) entnommen wurden sowie an den Tagen 1/2 (D1/2), 7 (D7) und in Woche 4 bis 5 (W4-5) nach der Impfung. Die Antikörperantwort nach zwei Impfdosen lag bei 40%, (6/15 Patienten), davon waren 2 von 6 Patienten ohne Therapie. 8/15 Patienten hatten eine Antikörperantwort nach der Booster-Impfung (53%). Bei Patienten, die kurz vor oder nach der Boosterimpfung mit der Erstlinientherapie Acalabrutinib (BTKi) gestartet haben, konnte noch 6 Monaten nach der Impfung eine Serokonversion nachgewiesen werden. Patienten, die innerhalb von 12 Monaten vor der Impfung mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und Venetoclax ± anti-CD20-Antikörper behandelt wurden, zeigten eine schwächere Immunantwort im Vergleich zu jenen, die nur mit BTKi behandelt wurden. Die T-Zell-Antwort lag nach zwei Dosen bei 80% (12/15 Patienten) und erhöhte sich nach der Booster-Dosis auf 93%. Die T-Zellantwort war unabhängig von klinischen Parametern, intrinsischem Immunsystem und Behandlungsstatus. Die Untersuchung der Vakzin-induzierten-angeborenen Immunantwort und die transkriptionale Antwort in PBMCs zeigte, dass interferonvermittelte Signalwege, einschließlich der Aktivierung des JAK-STAT-Signalwegs, typischerweise innerhalb weniger Tage nach der Impfung aktiviert wurden – unabhängig von der Stärke der Antikörperantwort. Eine zunehmende Anzahl an IGHV-Genen wurde mit einer B-Zell-Rekonstitution und einer verbesserten humoralen

Antwort bei geimpften Patienten assoziiert. Die T-Zell-Antwort bei CLL-Patienten schien unabhängig vom Behandlungsstatus zu sein, während eine höhere humorale Immunantwort mit einer BTKi-Therapie und B-Zell-Rekonstitution verbunden war ⁴⁶. Die Booster-Impfung war besonders wirksam, wenn der intrinsische Immunstatus durch die CLL-Behandlung verbessert wurde. Einschränkungen der Studie bestanden in der kleinen Kohorte sowie in unterschiedlichen Therapie- und Impfprotokollen.

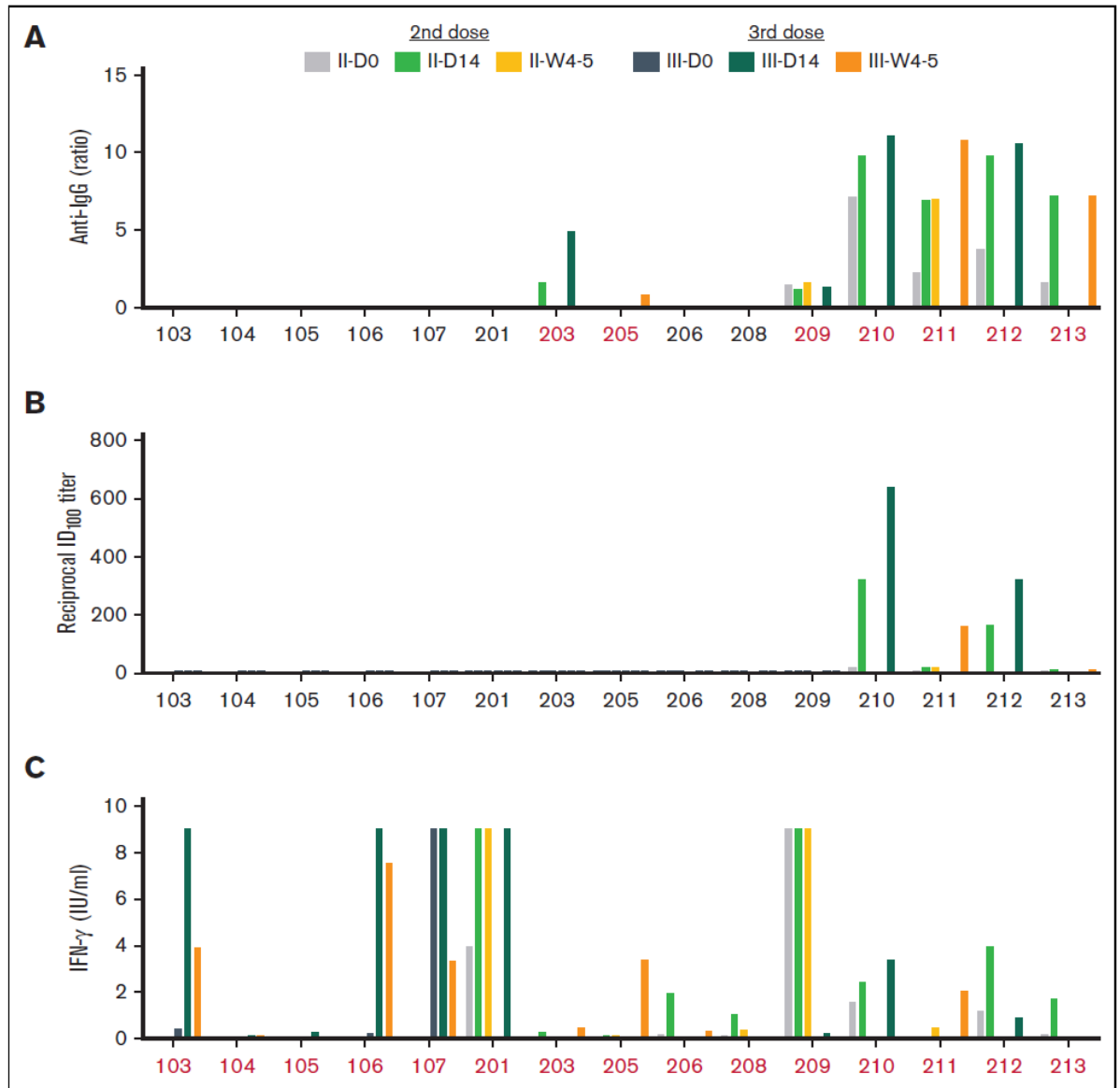


Abbildung 8 Humorale und T-zelluläre Immunantwort nach zweiter Dosis und Boostervakzinierung. (A) IgG-Antikörperbindung im Plasma gegen die S1-Domäne des SARS-CoV-2-Spike-Proteins bei Patienten mit CLL.

(B) Neutralisierende Antikörperantwort gegen das RBD (Rezeptorbindungsdomäne) des SARS-CoV-2-Spike-Proteins. (C) IFN- γ -Spiegel wurden aus Blutproben gemessen, die 24 Stunden lang mit einem SARS-CoV-2-Peptidcocktail stimuliert wurden, der die Antigene Ag1, Ag2 und Ag3 enthält. Ein IFN- γ -Wert von $>0,1$ IU/mL wurde als positive Reaktion gewertet. Patienten mit messbarer Reaktion sind in Rot gekennzeichnet.

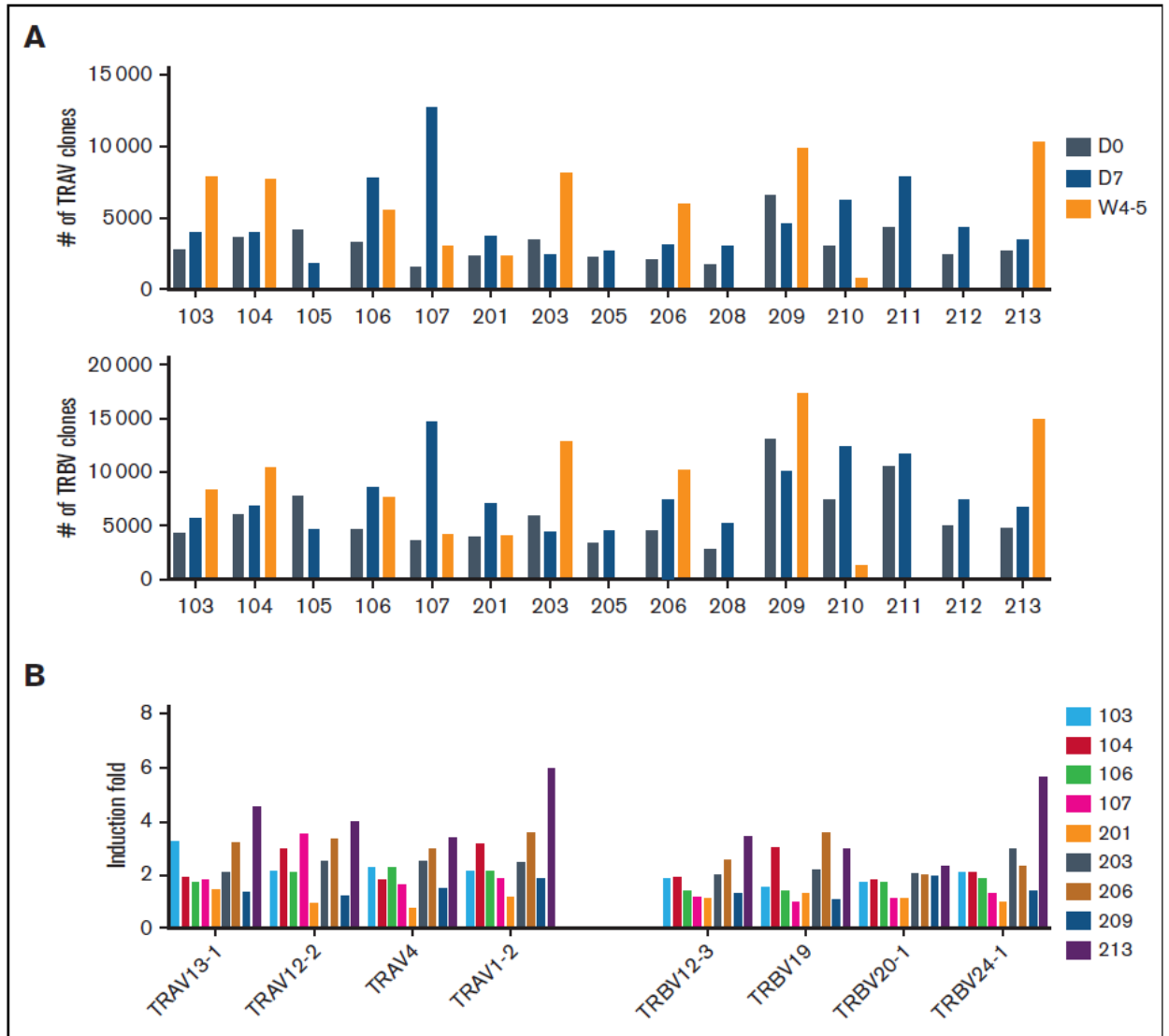


Abbildung 9 SARS-CoV2-T-Zell-Gedächtniszellen. (A) Balkendiagramme zeigen die Anzahl der Klonotypen bei jedem Patienten nach der Impfung. (B) Boxplots zeigen die Induktionsrate der Nutzung variabler (V) Gene der TCR α - und TCR β -Kette.

IV.7 Teilprojekt 7: Einsatz und Wirksamkeit der monoklonalen Antikörperkombination Tixagevimab / Cilgavimab als Präexpositionsprophylaxe bei Patienten mit hämatologischen Malignomen und Immunsuppression mit einem hohen Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19

(Hoechstetter MA et al., Eur J Haematol. 2025)

Das vorliegende Teilprojekt untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit der monoklonalen Antikörperkombination Tixagevimab/ Cilgavimab zur COVID-19 spezifischen Präexpositionsprophylaxe bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien während der frühen Omicronwelle, in der die Subtypen BA.2, BA.5 und XBB.1 vorherrschten ⁶⁵. 86 Patienten erhielten zwischen Februar und August 2022 aufgrund einer beeinträchtigten Impfantwort mit einem Antikörpertiter gegen das Spike-Protein von SARS-CoV-2 unter 1000 BAU/ml (72 %) und B-Zell-Depletion (46,5 %) Tixagevimab / Cilgavimab intramuskulär entweder in der Dosierung von 300 mg oder 600 mg. Die Nachverfolgung erfolgte prospektiv bis April 2023, mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 297 Tagen.

Bei 32,6 % der Patienten traten Durchbruchinfektionen mit SARS-CoV-2 auf, wobei 22,1 % innerhalb von sechs Monaten infiziert wurden (angenommene Periode in der die Primärexpositionsprophylaxe wirksam ist). 67,9 % der Patienten erlitten ihre Durchbruchinfektion während der Omicron-Subtyp BA.5 in Bayern prädominant war, 28,6 % während der Omicron-Subtyp BA.2 prädominant war und 3,6% während der Omicron-Subtyp XBB.1 prädominant war. 5 % erlitten Infektion später als 6 Monate. Infektionen innerhalb der ersten sechs Monate verliefen milder und kürzer. Eine B-Zell-Depletion mit einem Anti-CD20-Antikörper wie Rituximab oder Obinutuzumab innerhalb von sechs ($p = 0,035$) bzw. zwölf Monaten ($p = 0,016$) wurde als Risikofaktor für Durchbruchinfektionen identifiziert. Patienten, die nur eine einzelne Dosis Tixagevimab / Cilgavimab erhalten haben, hatten eine niedrigere Infektionsrate als Patienten, die eine doppelte Dosis erhalten haben. Allerdings waren in der Patientengruppe, die die doppelte Dosis erhalten haben, mehr Patienten mit einer CLL und einer B-Zell-Depletion. Zudem war in diesem Zeitintervall die neutralisierende Aktivität der monoklonalen Antikörper aufgrund verschiedener Omicronvarianten reduziert. Es wurden keine neuen sicherheitsrelevanten Ereignisse berichtet, lediglich in einem Fall trat eine Neuralgie CTCAE Grad 3 auf, die vollständig reversibel war. Die Daten zeigen, dass die Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab-Cilgavimab

schwere COVID-19-Verläufe bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien wirksam reduziert, insbesondere innerhalb der ersten sechs Monate – selbst in der Omicron-Ära. Patienten mit kürzlich erfolgter B-Zell-Depletion (innerhalb von 12 Monaten) bleiben jedoch weiterhin einem erhöhten Risiko ausgesetzt.

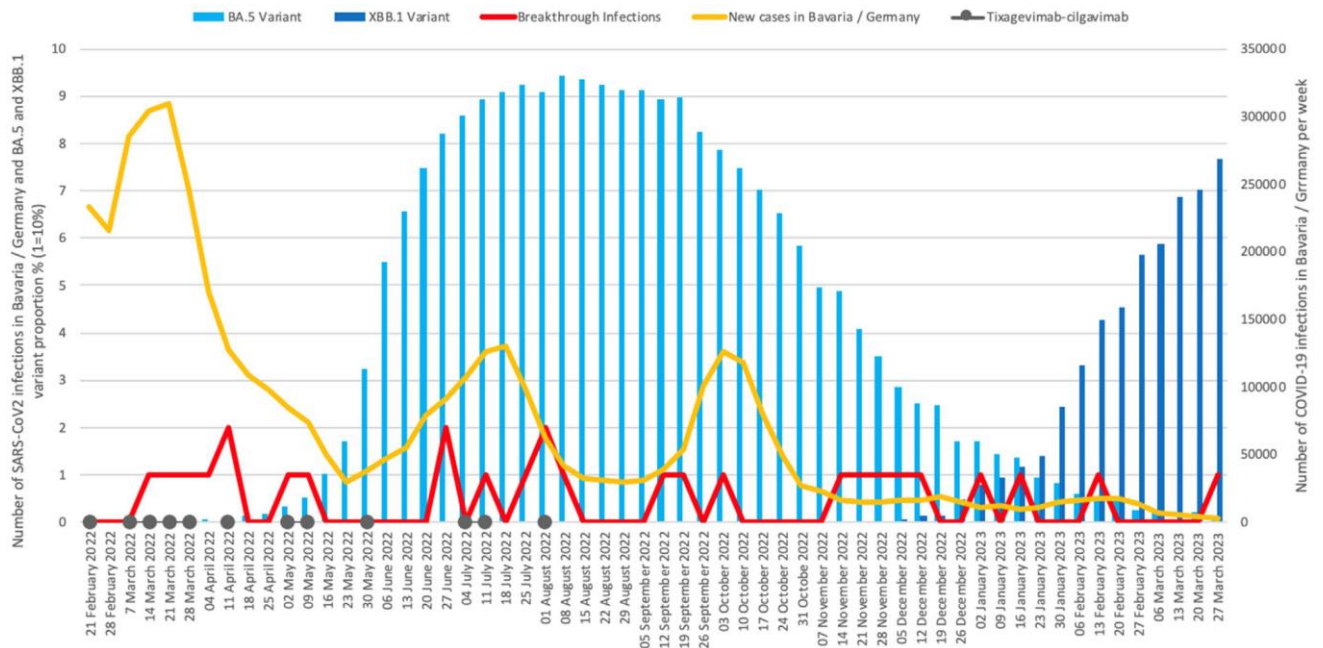


Abbildung 10 Chronologische Präsentation der Durchbruchinfektionen, neue regionale COVID-19 Fälle, BA.5 Variante, XBB.1 Variante und Zeitpunkt der Applikation von Tixagevimab-Cilgavimab.

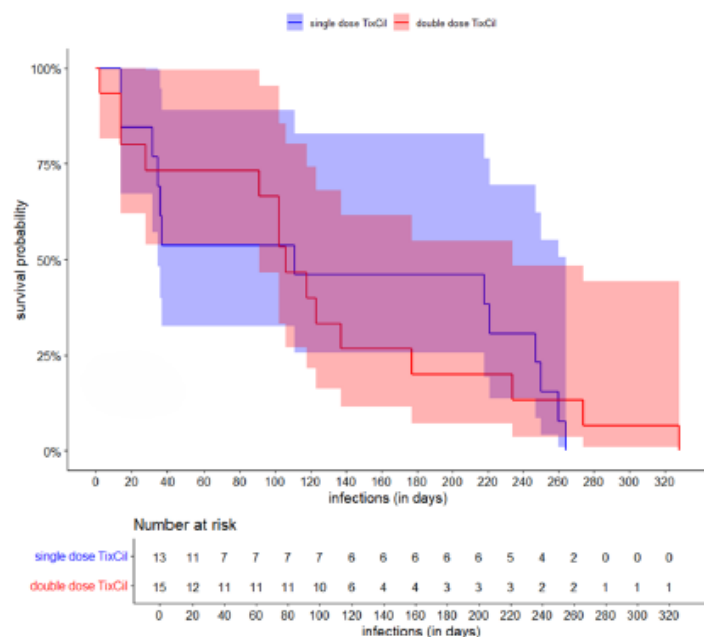


Abbildung 11 SARS-CoV-2 Infektionsrate der 28 infizierten Patienten, 13 Patienten erhielten eine Einzeldosis und 15 Patienten erhielten eine Doppeldosis mit Tixagevimab-Cilgavimab.

IV.8 Teilprojekt 8: Untersuchung und Beschreibung der späten transplantations-assoziierten thrombotischen Mikroangiopathie (TA-TMA) bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation in Knochenmarkpräparaten und deren Assoziation mit chronischer GVHD und viralen Infektionen

(Hill W., ..., Hoechstetter MA., Eur J Haematol. 2024)

Die transplantations-assoziierte thrombotische Mikroangiopathie (TA-TMA) ist eine schwerwiegende Komplikation nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) mit kumulativen 3-Jahres Inzidenz von 3 % und einer hohen Mortalitätsrate von 60-90 % bei unbehandelten Patienten ¹¹. Vor allem CLL-Patienten, die nach einer allogenen HSCT ein hohes Risiko für eine chronischen GVHD aufweisen und konsekutiv langwierig immunsuppressiv behandelt werden müssen, haben ein erhöhtes Risiko für eine späte TA-TMA. Die klinischen Symptome der TA-TMA überlappen mit anderen Komplikationen nach allogener Transplantation wie z. B. dem Kapillarlecksyndrom, dem Engraftmentsyndrom, der akuten GvHD, der diffusen alveolaren Hämorrhagie, der disseminierten intravaskulären Koagulation oder der Venen-okklusiven Erkrankung. Der diagnostische Goldstandard für die TA-TMA ist der Nachweis der Mikroangiopathie in Gewebeproben, wobei die TA-TMA am häufigsten in der Niere diagnostiziert wird. Nierentypisch ist der Nachweis von verdickten kapillären Wänden, fragmentierten Erythrozyten, okkludierte Gefäße, endotheliale Separationen mit Schwellung, fibrinoider Deposition und Debris sowie Mikrothromben in den Glomeruli und charakteristische Muster von C4d-Ablagerungen in den Arteriolen ⁴². Typische Merkmale der Darm-Mikroangiopathie sind Kryptenverlust, Ödeme mit Blutungen, apoptotische Epithelzellen, residuelle neuroendokrine Zellen und Thrombozytenthromben. Sie ermöglichen die Abgrenzung von GvHD oder viralen Infektionen wie CMV-Kolitis. TA-TMA kann auch in Haut-, Lungen- und Gehirngewebe nachgewiesen werden⁶⁵.

Der Beschreibung und die Definition von diagnostischen Merkmalen einer Mikroangiopathie und Endothelschäden im Knochenmark als Hinweis für eine späte TA-TMA liegen bislang nicht vor. Die Auswertung von Knochenmarkbiopsien ab Tag +100 nach HSCT im Rahmen einer klinischen Studie zeigte eine Vermehrung von zahlreichen atypischen Mikrogefäßen. Klinische Parameter, Laborparameter und Behandlungsergebnisse, die zu den 36 Biopsien vorlagen, wurden mit dem Ziel ausgewertet, um diese in die bestehenden diagnostischen Konsensuskriterien der TA-TMA einzubeziehen. Die medianen Nachbeobachtungszeit lag bei 13 Jahren. Zwischen

September 2002 und Juni 2004 wurden Knochenmarkbiopsien von 36 Patienten der Stammzelltransplantationseinheit des Universitätsklinikum der LMU München untersucht. Die Patienten wurden im Rahmen einer prospektiven monozentrischen interventionellen Phase-2 Studie zur Untersuchung von Knochenverlust nach HSCT und den Einsatz von Zolendronsäure zwischen Tag +100 und +4624 punktiert²⁵. Späte TA-TMA wurde anhand modifizierter Jodele-Kriterien diagnostiziert: anhaltende oder progressive Thrombozytopenie <50 G/L oder >50 % Abfall, erhöhte LDH, erniedrigtes Hämoglobin, Hypertonie, erhöhtes lösliches C5b-9 und Proteinurie (≥ 1 mg/ml). Auffällig war, dass ≥ 2 % Schistozyten im Blut selten nachweisbar waren. 5 μ m dicke Knochenmarkschnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin, Giemsa und Silberretikulin gefärbt. Endothelzellen wurden mittels CD34- und von Willebrand Faktor (VWF)-Färbung dargestellt. CD34+, VWF+ und CD8+ Zellen wurden mit monoklonalen Mausantikörpern markiert und mit Standardnachweismethoden visualisiert.

Jeweils ein Facharzt für Pathologie und Hämatologie begutachteten die Proben. Die Anzahl der CD34+, VWF+ Mikrogefäße und CD8+ T-Zellen wurde in 1 mm² Knochenmark bei 100- und 400-facher Vergrößerung mikroskopisch gezählt.

Typische Befunde wurden als VWF+ Plaque-Sinusse beschrieben – definiert als Mikrosinusse mit VWF-Ablagerung $\geq 15 \times 8 \mu$ m oder verdickter Gefäßwand. Sechs Bereiche pro Schnitt wurden analysiert. Als Kontrolle dienten Proben von drei Nicht-HSCT-Patienten mit unauffälligem Knochenmark.

14 Patienten erfüllten die Kriterien für eine späte TA-TMA, davon hatten 11 Patienten bereits eine frühe TMA. 10 Patienten hatte eine frühe TA-TMA und 12 Patienten hatten nie Anzeichen einer TA-TMA. Patienten mit später TA-TMA waren jünger als solche ohne TA-TMA ($p = 0,001$). Cyclosporin A (CSA) wurde standardmäßig mit MTX ($n = 25$) oder MMF ($n = 11$) verabreicht. Bei TA-TMA-Patienten zeigte sich eine höhere CSA-Gesamtdosis (median 13,5 g vs. 8,7 g; $p = 0,048$) und eine längere CSA-Behandlungsdauer (162 vs. 97 Tage; $p = 0,007$). Auch Steroide wurden länger gegeben (347 vs. 145 Tage; $p = 0,012$). Patienten mit später TA-TMA und früherem TA-TMA-Verlauf waren jünger als Patienten mit nur früher TA-TMA ($p = 0,027$). Sie erhielten häufiger Knochenmark (allein oder kombiniert) als Stammzellquelle ($p = 0,045$).

Im Vergleich zu früher TA-TMA zeigten sich bei dieser Gruppe höhere CSA-Gesamtdosen (18 g vs. 6,4 g; $p = 0,014$), längere CSA-Behandlungsdauer (182 vs. 62 Tage; $p = 0,014$) und längere Steroidtherapie (268 vs. 145 Tage; $p = 0,025$). Die Analyse endothelialer Marker zeigte bei später TA-TMA deutlich mehr VWF+ Mikrogefäße,

VWF+ Plaque-Sinusse und CD8+ T-Zellen als bei Nicht-TA-TMA- und Nicht-HSCT-Patienten, vergleichbar mit früher TA-TMA.

Ein Anstieg der CD34+ Mikrogefäße korrelierte mit einer früheren TA-TMA ($p = 0,014$). Thrombin wurde nicht nachgewiesen; VWF+ Megakaryozyten lagen im oberen Normbereich.

Bei Patienten mit chronischer GvHD (cGVHD) fanden sich signifikant erhöhte Werte für VWF+ Mikrogefäße (19.7 vs. 7.3/mm²; $p < 0,001$), VWF+ Plaque-Sinusse (2.9 vs. 0.5/mm²; $p < 0,001$), CD34+ Endothelzellen (19.7 vs. 8.5/mm²; $p < 0,001$) und CD8+ T-Zellen (43.8 vs. 21.2/mm²; $p < 0,001$) im Vergleich zu Patienten ohne cGVHD, unabhängig vom cGVHD-Subtyp. Schwere chronische ($p = 0,002$), steroidrefraktäre GvHD ($p = 0,007$) sowie Reaktivierungen von HHV6 ($p = 0,002$), EBV ($p = 0,003$) und Adenovirus ($p = 0,005$) traten bei später TA-TMA deutlich häufiger auf.

Im multivariaten Regressionsmodell unter Einbeziehung der Variablen Alter, aGVHD, cGVHD, Stammzellquelle, Virusinfektionen, CSA-Einnahme sowie VWF+ Mikrogefäßen und CD8+ T-Lymphozyten, die univariat signifikant waren ($p < 0,05$), zeigte sich, dass cGVHD und ein Alter unter 44 Jahren bei HSCT signifikante Risikofaktoren für späte TA-TMA waren ($p = 0,011$ und $p = 0,024$).

Das Gesamt- und rückfallfreie Überleben war bei später TA-TMA kürzer als bei Patienten ohne späte TA-TMA (5-Jahres-OS: 78,6 % vs. 90,2 %; RFS: 71,4 % vs. 86,4 %).

Zusammenfassend sind chronische alloimmunologische Mikroangiopathie im Knochenmark, verbunden mit chronischer, steroidrefraktärer GvHD und/oder Virusinfektionen, zentrale Befunde der späten, hochriskanten TA-TMA, die klinische Aufmerksamkeit erfordert.

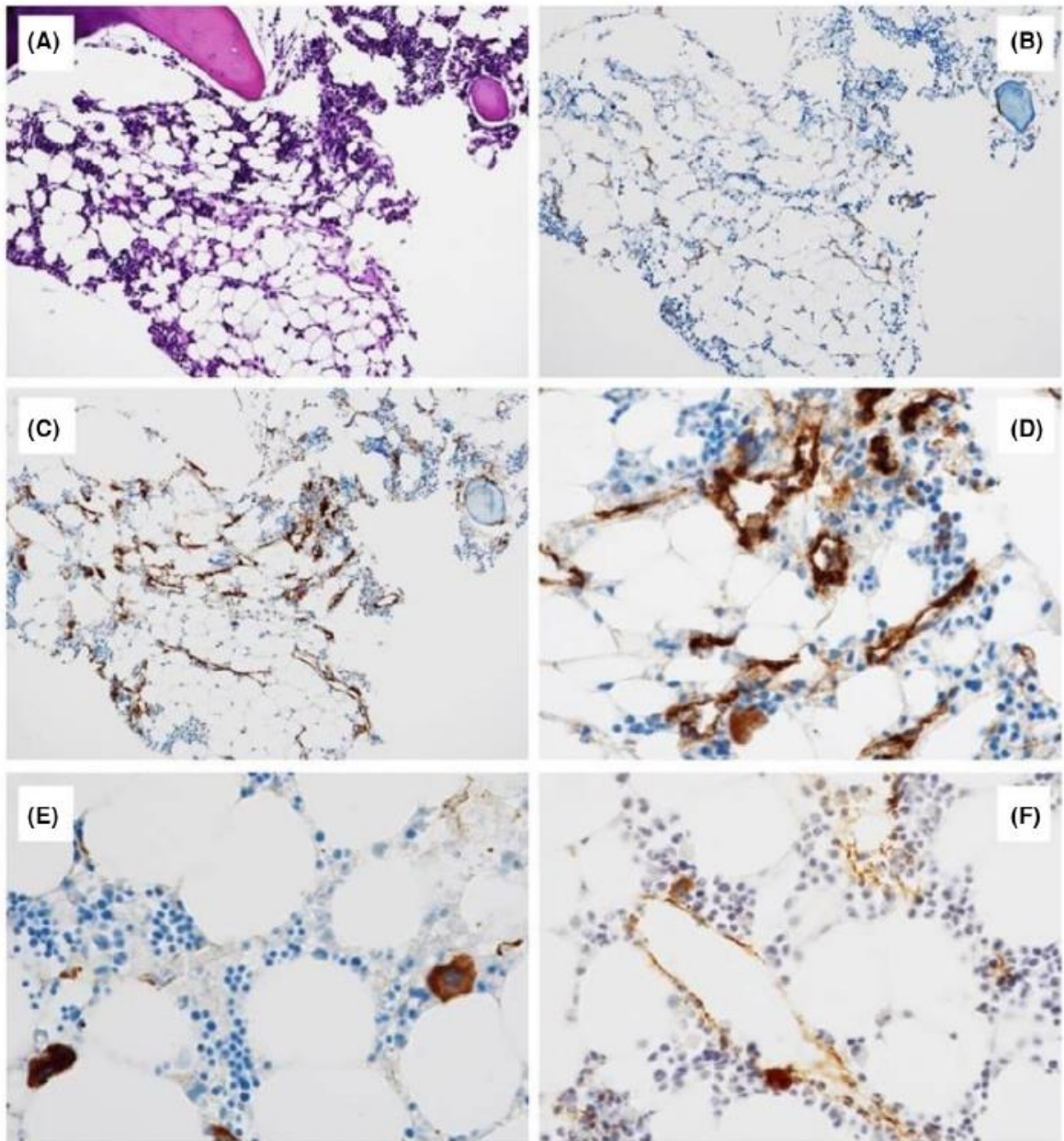


Abbildung 12 Immunhistopathologische Befundung des Knochenmarks identifiziert Endothelzellen und Plaque-Sinusse bei einem Patienten mit schwerer chronischer GvHD (A–D) und zwei anderen Nicht-HSCT-Patienten.

(A) Hämatoxylin-Eosin gefärbtes, hypozelluläres Knochenmark.

(B) CD34-Färbung hebt die Anzahl und Verteilung der Mikrogefäße hervor.

(C, D) von Willebrand-Faktor (VWF)+ Mikrogefäße im selben Bereich zeigen eine intensive zytoplasmatische und membranöse VWF-Expression. Charakteristische Veränderungen der VWF+ Mikrogefäße mit unregelmäßig geformten Plaques in der Wand kleiner, manchmal erweiterter Mikrogefäße, sogenannte Plaque-Sinusse. Megakaryozyten dienen als interne Kontrollen.

(E, F) Nicht verdickte VWF+ Mikrogefäße, die in Nicht-HSCT-Patienten gefunden wurden. Bilder bei 100- und 400-facher Vergrößerung.

V. Zusammenfassung und Ausblick

Im vorliegenden Habilitationsprojekt konnten zahlreiche prognostische Parameter für einen raschen Krankheitsprogress und einen aggressiven Krankheitsverlauf der frühen chronischen lymphatischen Leukämie herausgearbeitet und in einem neuen prognostischen Modell integriert werden (CLL1-PM). Diese Ergebnisse konnten für weitere Projekte, die sich mit der Prognostizierung der CLL beschäftigen, genutzt werden. Die Ergebnisse der interventionellen Phase 3- Studie mit dem risikoadaptierten Einsatz von Fludarabin im Stadium Binet A bestätigten die Behandlungsführung von asymptomatischen CLL-Patienten in nationalen und internationalen Leitlinien beitragen. Weitere Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bieten eine wissenschaftliche Rationale für innovative zukünftige Studienkonzepte bei früher CLL. Als Beispiel seien hier die prospektiven, multizentrischen CLL7- und CLL12 Protokolle der Deutschen CLL-Studiengruppe genannt, die in der Tradition des CLL1-Protokolls entwickelt wurden. Anhand dieses Teilprojekts konnte auch illustriert werden, dass eine kombinierte Betrachtung mehrerer Biomarker die Genauigkeit der Prognoseabschätzung erhöhen könnte und damit Hochrisikopatienten, die von einer frühzeitigen Therapie am ehesten profitieren, besser selektioniert könnte. In weiterführenden Projekten wurden derzeit die bereits entwickelten Modelle in Patientenkollektiven, die mit zielgerichteten Therapien behandelt wurden, reevaluiert. Kombinierte Evaluationen mehrerer Biomarker aus verschiedenen Studien der Deutschen CLL-Studiengruppe, u.a. auch jene der vorliegenden Arbeit, zukünftig im Hinblick auf eine optimierte Vorhersagekraft geplant.

Ein zweiter Fokus des vorliegenden Habilitationsprojekts lag auf der Untersuchung von der Inzidenz von Infektionen bei früher CLL sowie der spezifischen Situation von hämatologischen Patienten, inklusive CLL-Patienten, während der COVID-19-Pandemie in Bezug auf die Immunantwort nach SARS-CoV-2-Vakzinierung und der Rolle von monoklonalen Antikörpern gegen SARS-CoV-2 im Einsatz als Präexpositionsprophylaxe gegen schwere COVID-19 Verläufe. In einer interdisziplinären Arbeitsgruppe mit Kollegen des National Institute of Diabetes des NIH, Bethesda, USA, dem Institut der klinischen Chemie der Technischen Universität München sowie dem Bundeswehrinstitut für Mikrobiologie in München konnte an einer kleinen heterogenen CLL-Kohorte in transkriptionellen Analysen gezeigt werden, dass

die Aktivierung interferonvermittelter Signale, einschließlich der Aktivierung des JAK-STAT-Wegs, in der Regel innerhalb weniger Tage nach der SARS-CoV-2 Impfung auftrat, jedoch unabhängig von der Größe der Antikörperantwort war. Vor allem T-Zell-Antworten bei Patienten mit CLL waren unabhängig vom Behandlungsstatus, während eine höhere humorale Antwort mit BTKi-Behandlung und B-Zell-Rekonstitution verbunden war. Diese Ergebnisse unterstützen die nationale Leitlinie zur supportiven Therapie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), dass auch immunsupprimierte und B-Zell-depletierte Patienten eine Immunantwort nach Vakzinierung produzieren und daher geimpft werden sollen. Auch der Einsatz der PrEP ist bei hämatologischen Patienten vor allem in den ersten sechs Monaten nach Verabreichung von Vorteil und verhindert schwere COVID-19-Verläufe. Hier werden die monoklonalen Antikörper laufend an die SARS-CoV-2-Subtypen angepasst und sind für immunsupprimierte Patienten als PreP zugelassen.

Ein dritter Fokus lag auf der Charakterisierung der späten TA-TMA nach HSCT in Knochenmarkbiopsien. Späte TA-TMA wird häufig aufgrund der überlappenden Symptome mit anderen Spätkomplikationen der HSCT zu spät diagnostiziert und behandelt. Da regelmäßige Knochenmarkbiopsien in der täglichen Routine nach HSCT als Remissionskontrolle eingesetzt werden, kann durch die zusätzliche histologische Charakterisierung in Kombination mit bereits TA-TMA definierenden Parametern die Diagnostik der TA-TMA erleichtert werden. Vor allem Hochrisikopatienten mit schwerer chronischer, steroidrefraktärer GvHD, wie sie häufig bei transplantierten CLL-Patienten auftritt, sowie mit Reaktivierungen von HHV6, EBV und Adenovirus könnten davon profitieren, da eine zielgerichtete Behandlung der TA-TMA die Mortalität senkt.

VI. Abkürzungsverzeichnis

95%-CI	95%-Konfidenzintervall
aGvHD	akute Graft versus Host Erkrankung
AML	akute myeloische Leukämie
BCL2	B-cell lymphoma 2
BCL-2	B-cell lymphoma 2
BCL-2i	BCL-2-Inhibitoren
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
BTKi	Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren
CAR	Chimeric Antigen Receptor
cGVHD	chronische Graft versus Host Erkrankung
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CLL1-PM	CLL1-prognostic model
COVID	Coronaviruserkrankung
CSA	Cycloporin A
DCLLSG	Deutsche CLL Studiengruppe
del	Deletion
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DPT	Diphtherie, Pertussis, Tetanus
FCR	Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab
FDA	U.S. Food and Drug Administration
GVHD	Graft versus Host Erkrankung
GVL	Graft- versus-Leukämie
HR	Hochrisiko
HR-F	Hochrisiko-Fludarabin
HR-W	Hochrisiko-watch and wait
HSCT	hämatopoetischer Stammzelltransplantation
IGHV	variable Region der schweren Kette des Immunglobulin
IPI	International Prognostic Index
IWCLL	International Working Group on CLL
LR	Niedrigrisiko
MBL	monoklonale B-Zell-Lymphozytose
MDS	myelodysplastisches Syndrom
MMF	Mycophenolat mofetil
MTX	Methotrexat
OS	Gesamtüberleben
PBMC	mononukleäre Zellen aus dem peripheren Blut
PFS	progressionsfreies Überleben
PI3K	Phosphatidyl-Inositol-3-Kinase
PrEP	Präexpositionsprophylaxe
PROTAC	Proteolyse-gezielte Chimären
RFS	rezidivfreie Überleben

RNA-Seq	RNA-Sequenzierung
RSV	respiratorisches Synzytial-Virus
SARS	Schweres akutes Atemwegssyndrom
SCAN	Scandinavic
SLL	kleinzelliges lymphozytisches Lymphom
STIKO	Ständige Impfkommission
TA-TMA	transplantations-assoziierte thrombotische Mikroangiopathie
TTFT	time to first treatment
VWF	von Willebrand Faktor
W&W	watch and wait

VII. Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1 Gesamtüberleben, aufgeteilt nach CLL1-PM Risikogruppen. Der vollständige Analysedatensatz umfasst den Datensatz von 539 Patienten.

Abbildung 2 Zeit bis zur ersten Therapie aufgeteilt nach CLL1-PM Risikogruppen. Der vollständige Analysedatensatz umfasst den Datensatz von 539 Patienten.

Abbildung 3 Zeit bis zur ersten Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie gemäß den CLL-IPI-Risikogruppen. (A) Watch-and-Wait-Gruppe im vollständigen Analysedatensatz (CLL1-Studie; 403 Patienten). Die externen Validierungsdatensätze sind (B) die MAYO-Kohorte mit 838 Patienten und (C) die SCAN-Kohorte mit 416 Patienten. Die p-Werte stammen aus dem Log-Rank-Test über alle vier Gruppen.

Abbildung 4 Univariable und multivariable Analyse der Zeit bis zur ersten Behandlung (TTFT). (A) Forest-Plot der Hazard Ratios für die 19 Kovariablen, die in der univariablen Analyse auf eine Assoziation mit TTFT untersucht wurden. Die ausgefüllten Kästchen zeigen das Hazard Ratio, die horizontalen Linien die 95%-Konfidenzintervalle (95% KIs). Die rote gepunktete Linie markiert eine Hazard Ratio von 1. Das Balkendiagramm links zeigt den durch Mehrfachtestung bereinigten $-\log_{10}$ P-Wert nach Bonferroni-Korrektur. Die rote durchgezogene Linie markiert das Signifikanzniveau von 0,05. (B) Forest-Plot der Hazard Ratios für die fünf Kovariablen, die in der multivariablen Analyse auf eine Assoziation mit TTFT untersucht wurden. Die ausgefüllten Kästchen zeigen die Hazard Ratio, die horizontalen Linien die 95%-KIs. Die rote gepunktete Linie markiert ein Hazard Ratio von 1. Das Balkendiagramm links zeigt den $-\log_{10}$ P-Wert. Die rote durchgezogene Linie markiert das Signifikanzniveau von 0,05. (C-D) Das Balkendiagramm zeigt den Prozentsatz der Auswahl der Kovariablen im finalen multivariablen Modell über die 9 Binet-A-Validierungskohorten hinweg. Die rote Linie markiert die Schwelle, die als Einschlusskriterium im finalen Modell festgelegt wurde.

Abbildung 5 Kaplan-Meier-Schätzungen von PFS, TTFT und OS für alle Patienten (a), nach Risikostratifizierung (b) und nach Randomisierung (c). Hochrisikopatienten mit früher, risiko-adaptierter F-Therapie (HR-F) wurden zu Beginn der Studienbehandlung für PFS zensiert, sofern nicht anders angegeben. Für TTFT war die Erstlinientherapie das Ereignis für Hochrisiko-, „Watch and Wait“- (HR-W&W) und Niedrigrisiko-, „Watch and Wait“- (LR-W&W)-Patienten, und die Zweitlinientherapie nach der Studienbehandlung mit Fludarabin war das Ereignis für Hochrisiko-Fludarabin- (HR-F) Patienten.

Abbildung 6 Immunglobulinspiegel und Häufigkeit der Infektionen.

Abbildung 7 Häufigkeit der Infektionen pro Studienarm. (Cohort I = HR-F, Cohort II = HR-W, Cohort III = LR).

Abbildung 8 Humorale und T-zelluläre Immunantwort nach zweiter Dosis und Boostervakzinierung. (A) IgG-Antikörperbindung im Plasma gegen die S1-Domäne des SARS-CoV-2-Spike-Proteins bei Patienten mit CLL. (B) Neutralisierende Antikörperantwort gegen das RBD (Rezeptorbindungsdomäne) des SARS-CoV-2-Spike-Proteins. (C) IFN- γ -Spiegel wurden aus Blutproben gemessen, die 24 Stunden lang mit einem SARS-CoV-2-Peptidcocktail stimuliert wurden, der die Antigene Ag1, Ag2 und Ag3 enthält. Ein IFN- γ -Wert von $>0,1$ IU/mL wurde als positive Reaktion gewertet.

Patienten mit messbarer Reaktion sind in Rot gekennzeichnet.

Abbildung 9 SARS-CoV2-T-Zell-Gedächtniszellen. (A) Balkendiagramme zeigen die Anzahl der Klonotypen bei jedem Patienten nach der Impfung. (B) Boxplots zeigen die Induktionsrate der Nutzung variabler (V) Gene der TCR α - und TCR β -Kette.

Abbildung 10 Chronologische Präsentation der Durchbruchinfektionen, neue regionale COVID-19 Fälle, BA.5 Variante, XBB.1 Variante und Zeitpunkt der Applikation von Tixagevimab-Cilgavimab.

Abbildung 11 SARS-CoV-2 Infektionsrate der 28 infizierten Patienten, 13 Patienten erhielten eine Einzeldosis und 15 Patienten erhielten eine Doppeldosis mit Tixagevimab-Cilgavimab.

Abbildung 12 Immunhistopathologische Befundung des Knochenmarks identifiziert Endothelzellen und Plaque-Sinusse bei einem Patienten mit schwerer chronischer GvHD (A–D) und zwei anderen Nicht-HSCT-Patienten. (A) Hämatoxylin-Eosin gefärbtes, hypozelluläres Knochenmark. (B) CD34-Färbung hebt die Anzahl und Verteilung der Mikrogefäße hervor. (C, D) von Willebrand-Faktor (VWF)+ Mikrogefäße im selben Bereich zeigen eine intensive zytoplasmatische und membranöse VWF-Expression. Charakteristische Veränderungen der VWF+ Mikrogefäße mit unregelmäßig geformten Plaques in der Wand kleiner, manchmal erweiterter Mikrogefäße, sogenannte Plaque-Sinusse. Megakaryozyten dienen als interne Kontrollen. (E, F) Nicht verdickte VWF+ Mikrogefäße, die in Nicht-HSZT-Patienten gefunden wurden. Bilder bei 100- und 400-facher Vergrößerung.

VIII. Literaturverzeichnis

1. Ailawadhi S, Chen Z, Huang B, et al. Novel BCL-2 Inhibitor Lisofoctax in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Other Hematologic Malignancies: First-in-Human Open-Label Trial. *Clin Cancer Res.* 2023;29(13):2385-2393.
2. AWMF Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie chronische lymphatische Leukämie, Version 2.0, 2024, AWMF-Registrierungsnummer:018-032OL.
https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-032OLk_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-chronisch-lymphatische-Leukaemie-CLL_2025-01.pdf (zuletzt abgerufen am 27.05.25).
3. Bacova B, Kohutova Z, Zubata I, et al. Cellular and humoral immune response to SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients treated with either Ibrutinib or Rituximab. *Clin Exp Med.* 2023;23(2):371-379.
4. Bánki Z, Mateus J, Rössler A, et al. Heterologous ChAdOx1/BNT162b2 vaccination induces stronger immune response than homologous ChAdOx1 vaccination: The pragmatic, multi-center, three-arm, partially randomized HEVACC trial. *EBioMedicine.* 2022;80:104073.
5. Blixt L, Wullimann D, Aleman S, et al. T-cell immune responses following vaccination with mRNA BNT162b2 against SARS-CoV-2 in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from a prospective open-label clinical trial. *Haematologica.* 2022;107(4):1000-1003.
6. Brown JR, Seymour JF, Jurczak W, et al. Fixed-Duration Acalabrutinib Combinations in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2025;392(8):748-762.
7. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2015;373(25):2425-2437.
8. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2014;371(3):213-223.
9. Catovsky D, Richards S, Fooks J, et al. CLLtrials in the United Kingdom the Medical Research Council CLLtrials 1, 2 and 3. *Leuk Lymphoma.* 1991;5(Suppl. 1):105–111.

10. Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. CLLTrialists' Collaborative Group. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(10):861–868.
11. Choi CM, Schmaier AH, Snell MR, Lazarus HM. Thrombotic microangiopathy in haematopoietic stem cell transplantation. *Drugs.* 2009;69(2):183-198.
12. Condoluci A, Terzi di Bergamo L, Langerbeins P, et al. International prognostic score for asymptomatic early-stage chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2020;135(21):1859–1869.
13. Dighiero G, Maloum K, Desablens B, et al. French Cooperative Group on chronic lymphocytic leukemia. chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 1998;338(21):1506–1514.
14. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2000;343(26):1910-1916.
15. Dreger P, Ghia P, Schetelig J, et al. High-risk chronic lymphocytic leukemia in the era of pathway inhibitors: integrating molecular and cellular therapies. *Blood.* 2018;132:892-902.
16. Duminuco A, Nardo A, Orofino A, et al. Efficacy and safety of tixagevimab-cilgavimab versus SARS-CoV-2 breakthrough infection in the hematological conditions. *Cancer.* 2024;130(1):41-50.
17. Eichhorst B, Niemann CU, Kater AP, et al. First-line venetoclax combinations in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2023;388(19):1739-1754.
18. Epperla N, Li A, Logan B, et al. Incidence, risk factors for and outcomes of transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Br J Haematol.* 2020;189(6):1171-1182.
19. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med.* 2019;380(23):2225-2236.
20. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood.* 2016;127(2):208-215.
21. Forconi F, Moss P. Perturbation of the normal immune system in patients with CLL. *Blood.* 2015;126(5):573-581.

22. Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. ASCEND: Phase III, randomized trial of acalabrutinib versus idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2020;38:2849-2961.
23. Gill S, Vides V, Frey NV, et al. Anti-CD19 CAR T cells in combination with ibrutinib for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv*. 2022;6(21):5774-5785.
24. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131(25):2745-2761.
25. Hausmann A, Hill W, Stemmler HJ, et al. Bone loss after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: a pilot study on the use of zoledronic Acid. *Chemother Res Pract*. 2012;2012:858590.
26. Herishanu Y, Rahav G, Levi S, et al. Efficacy of a third BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine dose in patients with CLL who failed standard 2-dose vaccination. *Blood*. 2022;139(5):678-685.
27. Herling CD, Cymbalista F, Groß-Ophoff-Müller C, et al. Early treatment with FCR versus watch and wait in patients with stage Binet A high-risk chronic lymphocytic leukemia (CLL): a randomized phase 3 trial. *Leukemia*. 2020;34(8):2038–2050.
28. Heybeli C, Sridharan M, Alkhateeb HB, et al. Characteristics of late transplant-associated thrombotic microangiopathy in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol*. 2020;95(10):1170-1179.
29. Hillmen P, Brown JR, Eichhorst BF, et al. ALPINE: zanubrutinib versus ibrutinib in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Future Oncol*. 2020;16:517-523.
30. Hillmen P, Rawstron AC, Brock K, et al. Ibrutinib plus venetoclax in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: the CLARITY study. *J Clin Oncol*. 2019;37(30):2722-2729.
31. Ho VT, Cutler C, Carter S, et al. Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11(8):571-575.

32. Hoehstetter MA, Busch R, Eichhorst B, et al. Early, risk-adapted treatment with fludarabine in Binet stage A chronic lymphocytic leukemia patients: results of the CLL1 trial of the German CLLStudy Group. *Leukemia*. 2017;31(12):2833–2837.
33. Hoehstetter MA, Busch R, Eichhorst B, et al. Prognostic model for newly diagnosed CLL patients in Binet stage A: results of the multicenter, prospective CLL1 trial of the German CLLStudy Group. *Leukemia*. 2020;34(4):1038–1051.
34. Hoehstetter MA, Wendtner CM. Clinical trials in early-stage CLL: what has been learned and what's next? *Leuk Lymphoma*. 2025;66(3):378–388.
35. Jain N, Keating M, Thompson P, et al. Ibrutinib and venetoclax for first-line treatment of CLL. *N Engl J Med*. 2019;380(22):2095–2103.
36. Knisbacher BA, Lin Z, Hahn CK, et al. Molecular map of chronic lymphocytic leukemia and its impact on outcome. *Nat Genet*. 2022;54(11):1664–1674.
37. Knabl L, Lee HK, Wieser M, et al. BNT162b2 vaccination enhances interferon-JAK-STAT-regulated antiviral programs in COVID-19 patients infected with the SARS-CoV-2 Beta variant. *Commun Med (Lond)*. 2022;2(1):17.
38. Langerbeins P, Giza A, Robrecht S, et al. Infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with time limited targeted drug combinations. *Am J Hematol*. 2024;99(8):1620–1623.
39. Langerbeins P, Giza A, Robrecht S, et al. Reassessing the chronic lymphocytic leukemia International Prognostic Index in the era of targeted therapies. *Blood*. 2024;143(25):2588–2598.
40. Langerbeins P, Zhang C, Robrecht S, et al. The CLL12 trial: ibrutinib vs placebo in treatment-naïve, early-stage chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2022;139(2):177–187.
41. Langenmayer I, Nerl C, Knauf W, et al. Interferon-alpha 2b (IFN alpha) for early-phase chronic lymphocytic leukaemia with high risk for disease progression: results of a randomized multicentre study. *Br J Haematol*. 1996;94(2):362–369.
42. Laskin BJ, Goebel J, Davies SM, et al. Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Blood*. 2011;118(6):1452–1462.

43. Liu J, Li S, Wang Q, et al. Sonrotoclax overcomes BCL2 G101V mutation-induced venetoclax resistance in preclinical models of hematologic malignancy. *Blood*. Published online January 11, 2024. doi:10.1182/blood.2023019706.
44. Mato AR, Shah NN, Jurczak W, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. *Lancet*. 2021;397:892-901.
45. Niemann CU, Munir T, Moreno C, et al. Fixed-duration ibrutinib-venetoclax versus chlorambucil-obinutuzumab in previously untreated chronic lymphocytic leukemia (GLOW): 4-year follow-up from a multicenter, open-label, randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023;24(12):1423-1433.
46. Palma M, Mulder TA, Österborg A. BTK Inhibitors in Chronic Lymphocytic Leukemia: Biological Activity and Immune Effects. *Front Immunol*. 2021;12:686768.
47. Qin S, Fan L, Liang J, et al. Definition of disease-progression risk stratification in untreated chronic lymphocytic leukemia using combined clinical, molecular and virological variables. *Hematol Oncol*. 2018;36(4):656–662.
48. Rieger CT, Liss B, Mellinghoff S et al. Anti-infective vaccination strategies in patients with hematologic malignancies or solid tumors-Guideline of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO) *Ann Oncol*. 2018;29:1354-1365.
49. Roeker LE, Dreger P, Brown JR, et al. Allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia in the era of novel agents. *Blood Adv*. 2020;4:3977-3989.
50. Scrivener S, Goddard RV, Kaminski ER, Prentice AG. Abnormal T-cell function in B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Leuk Lymphoma*. 2003;44(3):383-389.
51. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst BF, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378:1107-1120.
52. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia (ELEVATE TN): a randomized, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395:1278-1291.
53. Shorer Arbel Y, Katz BZ, Gabizon R, et al. Proteolysis Targeting Chimeras for BTK Efficiently Inhibit B-Cell Receptor Signaling and Can Overcome Ibrutinib Resistance in CLL Cells. *Front Oncol*. 2021;11:646971.

54. Shustik C, Mick R, Silver R, et al. Treatment of early chronic lymphocytic leukemia: intermittent chlorambucil versus observation. *Hematol Oncol.* 1988;6(1):7–12.
55. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: results from the full population of a phase II pivotal trial. *J Clin Oncol.* 2018;36:1973-1980.
56. Stilgenbauer S, Eichhorst BF, Schetelig J, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: a multicenter, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016;17:768-778.
57. Suribhatla R, Starkey T, Ionescu MC, Pagliuca A, Richter A, Lee LYW. Systematic review and meta-analysis of the clinical effectiveness of tixagevimab/cilgavimab for prophylaxis of COVID-19 in immunocompromised patients. *Br J Haematol.* 2023;201(5):813-823.
58. Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. *Blood.* 2022;139:3278-3289.
59. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomized, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23:1031-1043.
60. Tan AT, Linster M, Tan CW, et al. Early induction of functional SARS-CoV-2-specific T cells associates with rapid viral clearance and mild disease in COVID-19 patients. *Cell Rep.* 2021;34(6):108728.
61. The International CLL-IPI Working Group. An International Prognostic Index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2016;17:779–790.
62. The Surveillance E, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Leukemia-Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Chronic Lymphocytic Leukemia - Cancer Stat Facts, 2024. (zuletzt abgerufen am 23.02.25).
63. Trepl J, Pasin C, Schneidawind D, et al. Evaluating tixagevimab/cilgavimab prophylaxis in allogeneic haematopoietic cell transplantation recipients for COVID-19 prevention. *Br J Haematol.* 2024;204(5):1908-1912.

64. van der Straten L, Maas CCHM, Levin MD, et al. Long-term trends in the loss in expectation of life after a diagnosis of chronic lymphocytic leukemia: a population-based study in the Netherlands, 1989-2018. *Blood Cancer J.* 2022;12(4):72.
65. Vukovikj M, Melidou A, Nannapaneni P, Normark T, Kraus A, Broberg EK. Impact of SARS-CoV-2 variant mutations on susceptibility to monoclonal antibodies and antiviral drugs: a non-systematic review, April 2022 to October 2024. *Euro Surveill.* 2025;30(10):2400252.
66. Wendtner CM, Al-Sawaf O, Binder M, et al. Chronische lymphatische Leukämie (CLL). Onkopedia Leitlinie der DGHO. Stand: September 2024. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html#litID0ES2AG> (zuletzt abgerufen am 23.02.25).

IX. Danksagung

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. Michael von Bergwelt, dem Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik III, Klinikum der Universität München, für die kontinuierliche und verlässliche Unterstützung sowie die Möglichkeit in einem sehr angenehmen Arbeitsumfeld wissenschaftlich tätig zu sein. Herrn Prof. Dr. Dr. Michael von Bergwelt danke ich auch für die konstruktive und zielstrebige Betreuung als Vorsitzender des Fachmentorats.

Besonderer Dank gebührt Herrn Prof. Dr. Michael Hallek, Herrn Prof. Dr. Clemens Wendtner, Frau Prof. Dr. Barbara Eichhorst, Frau Dr. Kirsten Fischer und Frau Dr. Petra Langerbeins für die Möglichkeit, an zahlreichen wissenschaftlichen Projekten der Deutschen CLL Studiengruppe teilhaben zu dürfen, sowie Frau Raymonde Busch für ihre Unterstützung bei der statistischen Auswertung. Außerdem möchte ich allen für die großartige persönliche Unterstützung während meiner klinischen und wissenschaftlichen Ausbildung sowie bei der Erstellung dieser Arbeit danken, insbesondere Herrn Prof. Dr. Martin Dreyling, Herrn Prof. Dr. Torsten Haferlach, Herrn Prof. Dr. Hartmut Döhner, Herrn Prof. Dr. Stephan Stilgenbauer, Frau PD Dr. Johanna Tischer und Frau Prof. Dr. Ulrike Bacher.

Frau Prof. Dr. Martina Rudelius und Herrn Prof. Dr. Clemens Wendtner danke ich herzlich für die Betreuung innerhalb des Fachmentorats.

Vor allem aber möchte ich den Patientinnen und Patienten sowie ihren Angehörigen für die Teilnahme an klinischen Studien und wissenschaftlichen Projekten danken. Ohne ihren Beitrag wäre kein Fortschritt auf dem Gebiet der klinischen Krebsforschung möglich.

Persönlich gilt mein besonderer Dank meiner Mutter, meiner Schwester und meinen Kindern Sebastian, Katharina und Matilda für ihre großartige Unterstützung und das immer vorhandenen Verständnis in arbeitsintensiven Phasen.

X. Publikationsverzeichnis

Originalarbeiten als Erst- oder Letztautorin (kumulativer Journal Impact Factor: 54.893)

1. **Hoechstetter, M. A.**, Hollwich, E. M., Illner, D., Pham, T. T., von Bergwelt-Baildon, M., Dreyling, M., Wendtner, C. M.
SARS-COV-2 Pre-Exposure Prophylaxis with Tixagevimab-Cilgavimab in haematological, immunocompromised patients in the Omicron era.
European Journal of Haematology. 2025;114(4):690-699.
Journal Impact Factor (2024): 2.3

2. Hill, W., Sotlar, K., Hautmann, A., Kolb, H. J., Ullmann, J., Hausmann, A., Schmidt, M., Tischer, J., Pham, T. T., Rank, A., **Hoechstetter, M. A.**
Late transplant-associated thrombotic microangiopathy verified in bone marrow biopsy specimens is associated with chronic GVHD and viral infections.
European Journal of Haematology. 2024;112(5):819-831.
Journal Impact Factor (2024): 2.3

3. Lee, H. K.*, **Hoechstetter, M. A.***, Buchner, M.*, Pham, T. T., Huh, J. W., Müller, K., Zange, S., von Buttlar, H., Giral, P., Wölfel, R., Brandmeier, L., Pfeuffer, L., Furth, P. A., Wendtner, C. M., Hennighausen, L.
(*contributed equally)
Analysis of immune responses in patients with CLL after heterologous COVID-19 vaccination.
Blood Advances. 2023;7(10):2214-2227.
Journal Impact Factor (2023): 5.386

4. **Hoechstetter, M. A.**, Knauf, W., Dambacher, S., Hücke, N., Höhne, K., van Troostenburg, A., Ramroth, H., Abenhardt, W., Rummel, M.
Results of a prospective non-interventional post-authorization safety study of idelalisib in Germany.
Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia. 2022; 22(8):777-787.
Journal Impact Factor (2022): 3.231

5. Condoluci, A.*, Terzi di Bergamo, L.*, Langerbeins, P.*, **Hoechstetter, M. A.***, Herling, C. D., De Paoli, L., Delgado, J., Rabe, K. G., Gentile, M., Doubek, M., Mauro, F. R., Chiodin, G., Mattsson, M., Bahlo, J., Cutrona, G., Kotaskova, J., Deambrogi, C., Smedby, K. E., Spina, V., Bruscaggin, A., Wu, W., Moia, R., Bianchi, E., Gerber, B., Zucca, E., Gillessen, S., Ghielmini, M., Cavalli, F., Stussi, G., Hess, M.A., Baumann, T.S., Neri, A., Ferrarini, M., Rosenquist, R., Forconi, F., Foà, R., Pospisilova, S., Morabito, F., Stilgenbauer, S., Döhner, H., Parikh, S.A., Wierda, W.G., Montserrat, E., Gaidano, G., Hallek, M., Rossi, D.
(*contributed equally)
International prognostic score for asymptomatic early-stage chronic lymphocytic leukemia.
Blood. 2020;135(21):1859-1869.
Journal Impact Factor (2020): 17.794

6. **Hoechstetter, M. A.**, Busch, R., Eichhorst, B., Bühler, A., Winkler, D., Bahlo, J., Robrecht, S., Eckart, M. J., Vehling-Kaiser, U., Jacobs, G., Jäger, U., Hurtz, H. J., Hopfinger, G., Hartmann, F., Fuss, H., Abenhardt, W., Blau, I., Freier, W., Müller, L., Goebeler, M., Wendtner, C., Fischer, K., Herling, C.D., Starck, M., Bentz, M., Emmerich, B., Döhner, H.,

Stilgenbauer, S., Hallek, M.

Prognostic model for newly diagnosed CLL patients in Binet stage A: results of the multicenter, prospective CLL1 trial of the German CLL study group.

Leukemia. 2020;34(4):1038-1051.

Journal Impact Factor (2020): 8.665

7. **Hochstetter, M. A.**, Busch, R., Eichhorst, B., Bühler, A., Winkler, D., Eckart, M. J., Vehling-Kaiser, U., Schimke, H., Jäger, U., Hurtz, H. J., Hopfinger, G., Hartmann, F., Fuss, H., Abenhardt, W., Blau, I., Freier, W., Müller, L., Goebeler, M., Wendtner, C. M., Bahlo, J., Fischer, K., Bentz, M., Emmerich, B., Döhner, H., Hallek, M., Stilgenbauer, S. (2017). Early, risk-adapted treatment with fludarabine in Binet stage A chronic lymphocytic leukemia patients: results of the CLL1 trial of the German CLL study group.

Leukemia. 2017; 31(12), 2833–2837.

Journal Impact Factor (2017): 10.201

8. Maurer, C., Pflug, N., Bahlo, J., Kluth, S., Rhein, C., Cramer, P., Gross-Ophoff, C., Langerbeins, P., Fink, A. M., Eichhorst, B., Kreuzer, K. A., Fischer, N., Tausch, E., Stilgenbauer, S., Böttcher, S., Döhner, H., Kneba, M., Dreyling, M., Binder, M., Hallek, M., Wendtner, C.-M., **Bergmann M.***, Fischer K.*; German CLL Study Group.

(*contributed equally)

European Journal of Haematology 2016;97(3):253-60.

Journal Impact Factor (2016): 2.653

9. **Bergmann, M. A.**, Goebeler, M. E., Herold, M., Emmerich, B., Wilhelm, M., Ruelfs, C., Boening, L., Hallek, M. J., & German CLL Study Group.

Efficacy of bendamustine in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase I/II study of the German CLL Study Group.

Haematologica. 2005;90(10):1357-1364.

Journal Impact Factor (2005): 2.363

Originalarbeiten als Koautorin (kumulativer Journal Impact Factor: 246.617)

1. Langerbeins, P., Giza, A., Robrecht, S., Cramer, P., von Tresckow, J., Al-Sawaf, O., Fink, A. M., Fürstenau, M., Kutsch, N., Simon, F., Goede, V., **Hochstetter, M.**, Niemann, C. U., da Cunha-Bang, C., Kater, A., Dubois, J., Gregor, M., Staber, P. B., Tausch, E., Schneider, C., Stilgenbauer, S., Eichhorst, B., Fischer, K., Hallek, M.

Reassessing the chronic lymphocytic leukemia International Prognostic Index in the era of targeted therapies.

Blood. 2024;143(25), 2588–2598.

Journal Impact Factor (2005): 21

2. Schwarz, T., Heiss, K., Mahendran, Y., Casilag, F., Kurth, F., Sander, L. E., Wendtner, C.-M., **Hochstetter, M. A.**, Müller, M. A., Sekul, R., Drosten, C., Stadler, V., Corman, V. M. SARS-CoV-2 proteome-wide analysis revealed significant epitope signatures in COVID-19 patients.

Frontiers in Immunology. 2021;12:629185.

Journal Impact Factor (2021): 2.363

3. Jaramillo, S., Agathangelidis, A., Schneider, C., Bahlo, J., Robrecht, S., Tausch, E.,

Bloehdorn, J., **Hoechstetter, M. A.**, Fischer, K., Eichhorst, B., Al-Sawaf, O., Bühler, A., Dolnik, A., Kutsch, N., Kneba, M., Ritgen, M., Stilgenbauer, S., Döhner, H., Langerbeins, P., Goede, V., Wendtner, C.-M., Fingerle-Rowson, G., Hallek, M.

Prognostic impact of prevalent chronic lymphocytic leukemia stereotyped subsets: analysis within prospective clinical trials of the German CLL Study Group (GCLLSG).

Haematologica. 2020;105(11):2598-2607.

Journal Impact Factor (2020): 7.116

4. Herling, C. D., Cymbalista, F., Groß-Ophoff-Müller, C., Robrecht, S., Tausch, E., Bahlo, J., **Hoechstetter, M. A.**, Fink, A. M., Al-Sawaf, O., Bühler, A., Kutsch, N., Dolnik, A., Kneba, M., Ritgen, M., Stilgenbauer, S., Döhner, H., Langerbeins, P., Goede, V., Eichhorst, B., Wendtner, C.-M., Fingerle-Rowson, G., Hallek, M.

Early treatment with FCR versus watch and wait in patients with stage Binet A high-risk chronic lymphocytic leukemia (CLL): a randomized phase 3 trial.

Leukemia. 2020;34(8):2038-2050.

Journal Impact Factor (2020): 8.665

5. Fürstenau, M., Hopfinger, G., Robrecht, S., Tausch, E., Bahlo, J., Fink, A. M., **Hoechstetter, M. A.**, Bühler, A., Kutsch, N., Dolnik, A., Kneba, M., Ritgen, M., Stilgenbauer, S., Döhner, H., Langerbeins, P., Goede, V., Eichhorst, B., Wendtner, C.-M., Fingerle-Rowson, G., Hallek, M.

Influence of obesity and gender on treatment outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) undergoing rituximab-based chemoimmunotherapy.

Leukemia. 2020;34(4):1177-1181.

Journal Impact Factor (2020): 8.665

6. Mock, A., Heilig, C. E., Kreutzfeldt, S., Huebschmann, D., Heining, C., Schröck, E., Brors, B., Stenzinger, A., Jäger, D., Schlenk, R., Glimm, H., Fröhling, S., Horak, P., and DTKT MASTER Network.

Community-driven development of a modified progression-free survival ratio for precision oncology.

ESMO Open. 2019;4(6):e000583.

Journal Impact Factor (2019): 5.329

7. Al-Sawaf, O., Bahlo, J., Robrecht, S., Tausch, E., Fink, A. M., **Hoechstetter, M. A.**, Bühler, A., Kutsch, N., Dolnik, A., Kneba, M., Ritgen, M., Stilgenbauer, S., Döhner, H., Langerbeins, P., Goede, V., Eichhorst, B., Wendtner, C.-M., Fingerle-Rowson, G., Hallek, M.

Outcome of patients aged 80 years or older treated for chronic lymphocytic leukaemia.

British Journal of Haematology. 2018;183(5):727-735.

Journal Impact Factor (2018): 5.198

8. Al-Sawaf, O., Robrecht, S., Bahlo, J., Fink, A. M., Tausch, E., **Hoechstetter, M. A.**, Bühler, A., Kutsch, N., Dolnik, A., Kneba, M., Ritgen, M., Stilgenbauer, S., Döhner, H., Langerbeins, P., Goede, V., Eichhorst, B., Wendtner, C.-M., Fingerle-Rowson, G., Hallek, M.

Impact of gender on outcome after chemoimmunotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis by the German CLL study group.

Leukemia. 2017;31(10):2251-2253.

Journal Impact Factor (2017): 10.201

9. Kazianka, L., Drucker, C., Skrabs, C., **Bergmann, M. A.**, Staber, P. B., Porpaczy, E. A., Einberger, C., & Jäger, U.

Ristocetin-induced platelet aggregation for monitoring of bleeding tendency in CLL treated with ibrutinib.

Leukemia. 2017;31(5):1117-1122.

Journal Impact Factor (2017): 10.201

10. International CLL-IPI working group.

An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data.

Lancet Oncol. 2016;17(6):779-790.

Journal Impact Faktor (2016): 32.818

11. Cramer, P., Isfort, S., Bahlo, J., Stilgenbauer, S., Döhner, H., **Bergmann, M.**, Stauch, M., Kneba, M., Lange, E., Langerbeins, P., Pflug, N., Kovacs, G., Goede, V., Fink, A.-M., Elter, T., Fischer, K., Wendtner, C.-M., Hallek, M., Eichhorst, B.

Outcome of advanced chronic lymphocytic leukemia following different first-line and relapse therapies: a meta-analysis of five prospective trials by the German CLL Study Group (GCLLSG).

Haematologica. 2015;100(11):1451-1459.

Journal Impact Factor (2015): 6.998

12. Langerbeins, P., Busch, R., Anheier, N., Pflug, N., Bahlo, J., Fink, A.-M., Fischer, K., **Bergmann, M. A.**, Eichhorst, B., Wendtner, C.-M., Hallek, M.

Poor efficacy and tolerability of R-CHOP in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and Richter transformation.

American Journal of Hematology. 2014;89(12):E239-E243.

Journal Impact Factor (2014): 5.448

13. Pflug, N., Bahlo, J., Shanafelt, T. D., Eichhorst, B., **Bergmann, M. A.**, Elter, T., Fink, A.-M., Fischer, K., Goede, V., Hallek, M., Wendtner, C.-M.

Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia.

Blood. 2014;124(1):49-62.

Journal Impact Factor (2014): 10.542

14. Stilgenbauer, S., Schnaiter, A., Paschka, P., Zenz, T., Rossi, M., Döhner, K., Bühler, A., Böttcher, S., Ritgen, M., Kneba, M., Winkler, D., Tausch, E., Hoth, P., Edelmann, J., Mertens, D., Bullinger, L., **Bergmann, M.**, Kless, S., Mack, S., Jäger, U., Patten, N., Wu, L., Wenger, M.K., Fingerle-Rowson, G., Lichter, P., Cazzola, M., Wendtner, C.-M., Fink, A.M., Fischer, K., Busch, R., Hallek, M., Döhner, H.

Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial.

Blood. 2014;123(21):3247-3254.

Journal Impact Faktor (2014): 10.542

15. Goede, V., Cramer, P., Busch, R., **Bergmann, M. A.**, Stilgenbauer, S., Wendtner, C.-M., Eichhorst, B., Fink, A.-M., Bühler, A., Fischer, K., Döhner, H., Hallek, M.

Interactions between comorbidity and treatment of chronic lymphocytic leukemia: results of German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group trials.

Haematologica. 2014;99(6):1095-1100.

Journal Impact Factor (2014): 5.814

16. Göbel, M., Eisele, L., Möllmann, M., Hüttmann, A., Johansson, P., Scholtysik, R., **Bergmann, M.**, Busch, R., Döhner, H., Hallek, M., Seiler, T., Stilgenbauer, S., Klein-Hitpass, L., Dührsen, U., Dürig, J.

Progranulin is a novel independent predictor of disease progression and overall survival in chronic lymphocytic leukemia.

PLoS One. 2013;8(8):e72107.

Journal Impact Faktor (2013): 4.065

17. Herold, T., Jurinovic, V., Metzeler, K. H., Boulesteix, A.-L., **Bergmann, M. A.**, Seiler, T., Dufour, A., Schneider, S., Zellmeier, E., Sollich, K., Wendtner, C.-M., Kneba, M., Hiddemann, W., & Schnittger, S.

An eight-gene expression signature for the prediction of survival and time to treatment in chronic lymphocytic leukemia.

Leukemia. 2011;25(10):1639-1645.

Journal Impact Factor (2011): 9.561

18. Eichhorst, B. F., Fischer, K., Fink, A. M., Elter, T., Wendtner, C. M., Goede, V., **Bergmann, M.**, Stilgenbauer, S., Hopfinger, G., Ritgen, M., Bahlo, J., Busch, R., Hallek, M., and German CLL Study Group (GCLLSG).

Limited clinical relevance of imaging techniques in the follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia: results of a meta-analysis.

Blood. 2011;117(6):1817-1821.

Journal Impact Factor (2011): 9.841

19. Hallek, M., Fischer, K., Fingerle-Rowson, G., Fink, A.-M., Busch, R., Mayer, J., Hensel, M., Hopfinger, G., Hess, G., von Grünhagen, U., **Bergmann, M. A.**, Catalano, J., Zinzani, P. L., Caligaris-Cappio, F., Seymour, J. F., Berrebi, A., Jäger, U., Cazin, B., Trneny, M., Westermann, A., Wendtner, C.-M., Eichhorst, B., Staib, P., Bühler, A., Winkler, D., Zenz, T., Döhner, H., & Stilgenbauer, S.

Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial.

Lancet. 2010;376(9747):1164-1174.

Journal Impact Factor (2010): 35.434

20. Zenz, T., Eichhorst, B., Busch, R., Denzel, T., Häbe, S., Winkler, D., Bühler, A., Edelmann, J., **Bergmann, M. A.**, Hopfinger, G., Hensel, M., Hallek, M., Döhner, H., & Stilgenbauer, S.

TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia.

Journal of Clinical Oncology. 2010;28(29):4473-4479.

Journal Impact Factor (2010): 16.950

21. Eichhorst, B. F., Busch, R., Stilgenbauer, S., Stauch, M., **Bergmann, M. A.**, Ritgen, M., Kranzhöfer, N., Rohrberg, R., Sollich, V., Hensel, M., Hallek, M., and German CLL Study Group.

First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia.

Blood. 2009;114(16):3382-3391.

Journal Impact Factor (2009): 10.085

22. Eichhorst, B. F., Busch, R., Hopfinger, G., Paschka, P., Hensel, M., Steinbrecher, A., Siehl, J., Jäger, G., Bergmann, M. A., Stilgenbauer, S., Döhner, H., and Hallek, M. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia.

Blood. 2006;107(3):885-891.

Journal Impact Factor (2006): 9.470

23. Kern, W., Schleyer, E., **Bergmann, M.**, Schoch, C., Hiddemann, W., Büchner, T. Detection and separation of the S-adenosylmethionine-decarboxylase inhibitor SAM486A in human plasma and urine by reversed-phase ion-pairing high-performance liquid chromatography. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2001;45(3):175-180.

Journal Impact Factor (2001): 0.311

Originalarbeit als Koautorin vor der Dissertation (kumulativer Journal Impact Factor: 4)

Warmuth, M., **Bergmann, M.**, Priess, A., Hauslmann, K., Emmerich, B., Hallek, M. The Src family kinase Hck interacts with Bcr-Abl by a kinase-independent mechanism and phosphorylates the Grb2-binding site of Bcr.

Journal of Biological Chemistry. 1997;272(52):33260-33270.

Journal Impact Factor (1997): 4

Kasuistiken/Case Reports als Erst- oder Koautorin (kumulativer Journal Impact Factor: 3.861)

1. Herold, T., Seiler, T., Egensperger, R., **Bergmann, M. A.**, Hallek, M. Progressive multifocal leukoencephalopathy after treatment with rituximab, fludarabine and cyclophosphamide in a patient with chronic lymphocytic leukemia.

Leukemia & Lymphoma. 2012;53(1):169-172.

Journal Impact Factor (2012): 2.301

2. Hoechstetter, M.

72/m mit Leukozytose, Lymphozytose und Lymphadenopathie : Vorbereitung auf die Facharztprüfung: Fall 11 [72/m-Leukocytosis, lymphocytosis and lymphadenopathy : Preparation for the medical specialist examination: case 11]. [72/m-Leukocytosis, lymphocytosis and lymphadenopathy : Preparation for the medical specialist examination: case 11].

Internist (Berl). 2021;62(Suppl 1):63-69.

Journal Impact Factor (2021): 0.78

3. Bartkowiak, M., Hoechstetter, M., Müller-Thomas, C.

37/m mit stärksten Bauch- und Gelenkschmerzen bei bekannter Sichelzellerkrankheit : Vorbereitung auf die Facharztprüfung: Fall 97 [37/m-Extreme abdominal and joint pain with known sickle cell disease : Preparation for the medical specialist examination: part 97].

Internist (Berl). 2021;62(Suppl 5):617-622.

Journal Impact Factor (2021): 0.78

Übersichtsartikel/Reviews (kumulativer Journal Impact Factor: 5.48)

Hallek, M., **Bergmann, M.**, Emmerich, B.

Chronic lymphocytic leukaemia: up-dated recommendations on diagnosis and treatment.
Onkologie. 2004;27(1):97-104.

Journal Impact Factor (2023): 0.17

Hallek, M., **Bergmann, M.**, Goede, V., Fingerle-Rowson, G., Schweighofer, C., Schmitt, B., Wendtner, C. M., Emmerich, B.

Current concepts in chronic lymphocytic leukemia. Better chances for young patients.

Münchener Medizinische Wochenschrift – Fortschritte der Medizin. 2003;145(27-28):46-49.

Journal Impact Factor (2023): 0.03

Hallek, M., **Bergmann, M.**, Wendtner, C.M., Fingerle-Rowson, G., Schmitt, B.

Allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the con's.

Annals of Hematology. 2002;81 Suppl 2:S48-50.

Journal Impact Factor (2023): 2.14

Hallek, M., **Bergmann, M.**, Brittinger, G., Döhner, H., Dreger, P., Herold, M., Hopfinger, G., Jäger, U., Knauf, W., Nerl, C., Rummel, M., Schmitt, B., Wendtner, C. M., Emmerich, B.

Chronic lymphatic leukemia. Current therapy concepts.

Internist (Berl). 2002;43(10):1245-54.

Journal Impact Factor (2023): 0.23

Schmitt, B., Wendtner, C. M., **Bergmann, M.**, Busch, R., Franke, A., Pasold, R., Schlag, R., Hopfinger, G., Hiddemann, W., Emmerich, B., Hallek, M.

Fludarabine combination therapy for the treatment of chronic lymphocytic leukemia.

Clinical Lymphoma. 2002;3(1):26-35.

Journal Impact Factor (2023): 1.13

Wendtner, C. M., Schmitt, B., Bergmann, M., Röhnisch, T., Buhmann, R., Hallek, M.

New aspects on the pathogenesis, diagnostic procedures, and therapeutic management of chronic lymphocytic leukemia.

International Journal of Hematology. 2001;73(1):32-38.

Journal Impact Factor (2023): 1.78

Buchkapitel/Book Chapters

Hoechstetter M/Wagner L/Forkl S/Hellmuth JC/Weigert O/ Wendtner C (2023): COVID-19 und Lymphome. in: Dreyling M, Hentrich M (Hg), Maligne Lymphome, Zuckschwerdt, München, S. 98-107.

Hoechstetter M/Herold T/Bogner C/Dreyling M/Oduncu FS/Wendtner CM (2023): Chronische lymphatische Leukämie. in: Dreyling M, Hentrich M (Hg), Maligne Lymphome, Zuckschwerdt, München, 135-161

Hoechstetter M/Zöllner A/Bogner C/Seiler T/Dreyling M/Oduncu FS/Wendtner CM (2019): Chronische lymphatische Leukämie, in: Martin Dreyling (Hrsg.), Manual Maligne Lymphome, 11. überarbeitete Aufl., München, Deutschland: Tumorzentrum München und Zuckschwerdt, S. 100-121.

Bergmann M (2014): Prognoseabschätzung, in: Michael Hallek und Barbara Eichhorst

(Hrsg.), Chronische lymphatische Leukämie, 5. Aufl., Bremen Deutschland: UNI-MED, S. 63-80.

Eichhorst B/**Bergmann M**/Hallek M (2011) Chronische lymphatische Leukämie, in: Christian Buske und Stefan Mahlmann (Hrsg.), Indolente Lymphome, 1. Aufl., Köln, Deutschland: Deutscher Ärzteverlag GmbH, S.125-142.