

Sozialmedizinische Leistungsbeurteilung bei chronischer lymphatischer Leukämie – Update unter Berücksichtigung neuer Therapieoptionen

Socio-medical assessment of performance in chronic lymphocytic leukemia – update with respect to new therapeutic options

Abstract

Therapy of chronic lymphocytic leukemia and patient outcome have been improved significantly in recent years with the introduction of new drugs. Therefore, an increasing proportion of patients is able to return to work. This paper deals with the functional disorders to be expected during and after the treatment of chronic lymphocytic leukemia and the resulting socio-medical assessment of performance.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, cancer survivorship, functional impairment, socio-medical assessment of performance, return to work

Volker König¹

1 Klinik Bad Oexen, Bad Oeynhausen, Deutschland

Zusammenfassung

Bei der chronischen lymphatischen Leukämie konnten durch Einführung neuer Medikamente in den letzten Jahren deutliche Verbesserungen der Behandlungsergebnisse erzielt werden. Ein steigender Anteil der Patienten kann daher wieder in eine berufliche Tätigkeit zurückkehren. Diese Arbeit beschäftigt sich mit den nach Behandlung einer chronischen lymphatischen Leukämie zu erwartenden Funktions- und Folgestörungen und der sich im Anschluss daraus ergebenden sozialmedizinischen Leistungsbeurteilung.

Schlüsselwörter: chronische lymphatische Leukämie, funktionelle Beeinträchtigung, sozialmedizinische Leistungsbeurteilung, Rückkehr an den Arbeitsplatz

Einleitung

Definition

Indolentes (lymphozytisches) Lymphom vom B-Zell-Typ mit leukämischem Verlauf (B-CLL), das sich aus antigen-exponierten reifen B-Zellen entwickelt [1]. Wichtig bei der Krankheitsentwicklung ist die Hemmung der Apoptose und die gestörte Regulation der Proliferation.

Klassifikation

Stadieneinteilung der chronischen lymphatischen Leukämie nach Binet s. Tabelle 1 [2].

Mit Hilfe genetischer Analysen lassen sich unterschiedliche Subgruppen unterscheiden [3].

Tabelle 1: Stadieneinteilung der chronischen lymphatischen Leukämie nach Binet [2]

Stadium	Definition
A	Hämoglobin >10 g/dl Thrombozyten >100.000/ μ l <3 betroffene Regionen (Lymphknoten, Leber oder Milz)
B	Hämoglobin >10 g/dl Thrombozyten >100.000/ μ l >3 betroffene Regionen (Lymphknoten, Leber oder Milz)
C	Hämoglobin <10 g/dl Thrombozyten <100.000/ μ l

Tabelle 2: Internationaler prognostischer Index (IPI) bei der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL-IPI) [6]

Variable	Risikofaktor	Score	
TP53 (17p)	Deletion und/oder Mutation	4	
IGHV	Unmutiert	2	
Beta-2-Mikroglobulin [mg/l]	>3,5	2	
Lebensalter [Jahre]	>65	1	
Stadium	Binet B/C	1	
Score (Summe)	Risikogruppe	5-Jahres-Überlebensrate [%]	Häufigkeit [%]
0–1	low	93,2	28
2–3	intermediate	79,3	39
4–6	high	63,3	28
7–10	very high	23,3	5

Tabelle 3: Diagnostik bei Verdacht auf chronische lymphatische Leukämie

Diagnostik	Anmerkungen
Anamnese	Leistungsschwäche, Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust (B-Symptomatik), Infektneigung etc., frühere Blutbilder/Leukozytenwerte, Familienanamnese
Körperliche Untersuchung	Lymphknotenstatus, Organomegalie, Blutungs- und Anämiezeichen
Ultraschalluntersuchung	Milz, Leber, Lymphknoten
Laboruntersuchungen	Blutbild, Differenzialblutbild, ggf. Retikulozyten (bei Anämiezeichen), β 2-Mikroglobulin
Ergänzende Laboruntersuchungen	V.a. Hämolyse: Haptoglobin, Coombs-Test Bei geplanter Fludarabintherapie: Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR), Haptoglobin, Coombs-Test V.a. Antikörpermangel: quantitative Bestimmung der Immunglobuline
Immuntypisierung	Expression von CD19 und CD23, Koexpression von CD5, schwache oder fehlende Expression von CD20, CD79b, FMC7, Monoklonalität von Igk oder Igl
Genetische Untersuchungen	del(17p13), TP53-Mutationsanalyse, IGHV-Mutationsstatus
Knochenmarkpunktion	Zur Diagnosestellung meist nicht erforderlich
Lymphknotenbiopsie	Bei fehlender leukämischer Ausschwemmung Bei Verdacht auf Übergang in ein aggressives Lymphom (Richter-Syndrom)

Epidemiologie

Die chronische lymphatische Leukämie ist die häufigste Leukämie des Erwachsenen in den westlichen Industrieländern. In Deutschland sind ca. 5.600 Patienten pro Jahr betroffen. Männer erkranken häufiger als Frauen (Verhältnis ca. 2:1) [4].

Prognose

Zur Abschätzung der Prognose vor Beginn der Erstlinientherapie wurde darüber hinaus der sog. CLL-IPI (International Prognostic Index) entwickelt [5], in dessen Berechnung folgende Parameter eingehen (s. Tabelle 2 [6]):

Der CLL-IPI wurde allerdings nicht auf Basis der neuen, über die Blockade der Signaltransduktion wirkenden Medikamente (wie z.B. Ibrutinib, Idelalisib oder Venetoclax) validiert.

Prognostisch von Bedeutung ist darüber hinaus auch der Nachweis einer minimalen Resterkrankung (= das Vorhandensein erkrankter Zellen = minimal residual disease = MRD) durch molekulargenetische Methoden (allelspezifi-

sche Oligonukleotidpolymerasekettenreaktion = ASO-PCR) [7], [8].

Klinik

Entdeckung häufig zufällig durch eine aus anderen Gründen veranlasste Blutuntersuchung. Die chronische lymphatische Leukämie kann sich durch folgende Krankheitszeichen bemerkbar machen: Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Schwäche, Anämie, Infektanfälligkeit, Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Lymphknotenschwellungen, Hepato-/Splenomegalie, Juckreiz, Exanthem, Hautblutungen, Zoster, Schwellung der Ohrspeicheldrüse (Mikulicz-Syndrom).

Diagnostik

Diagnostik bei Verdacht auf chronische lymphatische Leukämie s. Tabelle 3.

Behandlung

Mit der konventionellen medikamentösen Behandlung ist eine Heilung der chronischen lymphatischen Leukämie nach jetzigem Kenntnisstand nicht möglich. Therapieziel ist das Erreichen einer kompletten Remission.

Die Indikation zur Therapie besteht bei:

- Stadium Binet A nur bei Anämie oder Thrombozytopenie mit Tendenz zur weiteren Verschlechterung, bei ausgeprägten Lymphknotenschwellungen oder starker Splenomegalie oder bei zunehmender Leukozytose
- Stadium Binet B bei Zeichen der Progredienz (zunehmende Organomegalie, Obstruktion wichtiger anatomischer Strukturen)
- Stadium Binet C
- Fieber, Nachtschweiß, ungewolltem Gewichtsverlust (= B-Symptomatik)
- Autoimmunhämolyse mit klinisch symptomatischer Anämie (AIHA) [9]
- Autoimmunthrombozytopenie mit Blutungsgefahr (AITP). Frequenz: 5% nach im Mittel 13 Monaten [10]

Die Wahl der Therapie orientiert sich an der Komorbidität (nach Cumulative Illness Rating Scale = CIRS-Score) [11], [12] an zytogenetischen/molekulargenetischen Charakteristika (Vorhandensein oder Fehlen der del(17p13) bzw. TP53-Mutation, Mutationsstatus der variablen Segmente der Immunglobulinschwerketten-Gene) sowie an der Nierenfunktion [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20]. Zum Einsatz kommende Medikamente:

1. Chlorambucil [21]: Alkylierende Substanz, bewirkt Quervernetzung von DNA-Strängen.
2. Bendamustin [22]: Alkylierende Substanz mit Antimetabolitenaktivität; bewirkt Doppelstrangbrüche der DNA und hemmt die DNA-Reparatur.
3. Fludarabin [23]: Hemmt DNA-Polymerase, DNA-Ligase und Ribonukleotid-Reduktase, löst Apoptose aus.
4. Cyclophosphamid [14]: Alkylierende Substanz, hemmt die DNA-Replikation, die Transkription und den Zellzyklus.
5. Rituximab [24]: Monoklonaler chimärer Antikörper gegen CD20, zytotoxische Wirkung auf CD20-positive B-Zellen
6. Ofatumumab [25]: Humaner Anti-CD20-Antikörper, der komplementabhängig zytotoxisch wirkt.
7. Obinutuzumab [26]: Humanisierter Anti-CD 20-Antikörper mit veränderter Glykosylierung und dadurch verstärkter Bindung an den Fc-Rezeptor → antikörperabhängige zytotoxische Reaktion und Phagozytose
8. Ibrutinib [27]: Hemmt die Bruton Tyrosinkinase, blockiert die Signaltransduktion über den B-Zell-Rezeptor und fördert dadurch die Apoptose und die Adhäsion von B-Zellen, hemmt deren Proliferation.
9. Idelalisib [28]: Hemmt PI3-Kinasen (δ-Isoform), blockiert die Signaltransduktion über den B-Zell-Rezeptor und fördert dadurch die Apoptose und die Adhäsion von B-Zellen, hemmt deren Proliferation.

10. Venetoclax [29]: Hemmt BCL2, fördert dadurch die Apoptose.

Erstlinienbehandlung

1. Guter körperlicher Allgemeinzustand (CIRS<6), ohne del(17p13) bzw. TP53-Mutation → Ibrutinib oder Kombination von Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)
2. Guter körperlicher Allgemeinzustand (CIRS<6), mit del(17p13) bzw. TP53-Mutation → Ibrutinib
3. Mäßiger körperlicher Allgemeinzustand (CIRS≥6), ohne del(17p13) bzw. TP53-Mutation → Ibrutinib, Kombination von Chlorambucil und Obinutuzumab (Clb-Obi) oder Kombination von Bendamustin und Rituximab (BR)
4. Mäßiger körperlicher Allgemeinzustand (CIRS≥6), mit del(17p13) bzw. TP53-Mutation → Ibrutinib
5. Schlechter körperlicher Allgemeinzustand → bestmögliche Pflege

Zweitlinienbehandlung/ Rezidivbehandlung/Behandlung bei refraktärer Erkrankung

Für die Zweitlinienbehandlung stehen heute ebenfalls wirksame Medikamente zur Verfügung, wodurch die früher an dieser Stelle notwendige allogene Stammzelltransplantation in die Drittlinie verschoben wurde [30].

1. Ohne del(17p13) bzw. TP53-Mutation und Z.n. Vorbehandlung mit Ibrutinib → Kombination von Venetoclax und Rituximab
2. Ohne del(17p13) bzw. TP53-Mutation, keine Vorbehandlung mit Ibrutinib → Ibrutinib oder Kombination von Venetoclax und Rituximab
3. Mit del(17p13) bzw. TP53-Mutation → Ibrutinib oder Kombination von Venetoclax und Rituximab
4. Schlechter körperlicher Allgemeinzustand → bestmögliche Pflege

Studien mit der Kombination Venetoclax und Obinutuzumab zeigen ein günstiges Gesamtansprechen (in hohem Prozentsatz keine minimale Resterkrankung mehr nachweisbar = MRD-) und ein längeres progressionsfreies Überleben gegenüber Chlorambucil und Obinutuzumab [31]. Die Kombination wurde daher in den USA zur Erstlinienbehandlung der chronischen lymphatischen Leukämie zugelassen. Für die EU wird die Zulassung in 2020 erwartet.

Allogene Stammzelltransplantation

Die allogene Stammzelltransplantation ist das einzige Verfahren, das bei der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) eine Heilungschance verspricht. Eine Hochrisikosituation besteht laut European Research Initiative on CLL (ERIC) und der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) in folgenden Fällen [32]:

1. CLL Hochrisiko I: Resistent gegenüber Chemoimmuntherapie, TP53-Mutation, sensitiv gegenüber gezielten Arzneimittel (Pathway Inhibitors)
2. CLL Hochrisiko II: Resistent gegenüber Chemoimmuntherapie und gegenüber gezielten Arzneimittel (Pathway Inhibitors).

Spricht die Erkrankung bei Patienten mit Hochrisiko I auf eine zielgerichtete Substanz an, so kann bei niedrigem Transplantationsrisiko (Stammzellspender verfügbar, keine Komorbidität, <65 Jahre) eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden. Ist die Erkrankung bei Patienten mit Hochrisiko II sowohl auf Chemoimmuntherapie als auch auf gezielte Therapie refraktär, so ist die allogene Transplantation unabhängig vom TP53-Status eine Option. Auch Patienten mit Übergang in ein Richter-Syndrom sollten einer allogenen Transplantation zugeführt werden, sofern der allgemeine körperliche Zustand dies zulässt und ein Spender zur Verfügung steht. Patienten mit ungünstiger Zytogenetik können durch allogene Stammzelltransplantation ein längeres krankheitsfreies Überleben erreichen [33]. Die autologe Stammzelltransplantation erbringt gegenüber der Chemoimmuntherapie keinen wesentlichen Vorteil, sodass dieses Behandlungsverfahren nicht mehr empfohlen wird.

Nachsorge

Empfohlen werden regelmäßige klinische Vorstellungen (Untersuchung von Lymphknoten, Leber, Milz) sowie Blutbilduntersuchungen alle 3–6 Monate. Weitere Abklärung ist notwendig bei schneller Lymphknotenvergrößerung, B-Symptomatik, Erhöhung der LDH (Ausschluss eines Rezidivs, Übergang in ein Richter-Syndrom), beim Auftreten von Autoimmunphänomenen (autoimmunhämolytische Anämie, idiopathische thrombozytopenische Purpura) sowie bei Infektionskrankheiten.

Folgestörungen der Therapie

Potenzielle Funktionsschäden nach Behandlung einer chronischen lymphatischen Leukämie s. Tabelle 4.

Infektionsgefährdung

Granulozytopenie/Infektionsrisiko: Das Infektionsrisiko für bakterielle Infektionen hängt vom Ausmaß der Neutropenie (Anzahl der neutrophilen Granulozyten), deren Funktionsreserve und der Dauer der Neutropenie ab (vgl. Tabelle 5 [34]).

Bösartige Erkrankungen des lymphatischen Systems bzw. deren Therapie können sekundäre Immundefekte verursachen, ebenso wie immunsuppressive Behandlung, Splenektomie, Stammzelltransplantation, Organtransplantation, HIV-Infektion oder renale/enterale Proteinverluste. Allergisches Asthma und chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen bedingen ein erhöhtes Risiko für Atemwegs-

infektionen. Vorausgegangene Operationen, insbesondere Tonsillektomie, Polypektomie, Operationen im Bereich der Nasennebenhöhlen, Appendektomie, Splenektomie und Thymektomie beeinflussen die Infektanfälligkeit in negativer Weise. Die stärksten Effekte zeigen diesbezüglich Appendektomie sowie Operationen im Bereich der Nasennebenhöhlen. Warnzeichen für eine bestehende Abwehrschwäche bei Erwachsenen mit Hinweis auf eine gestörte Regulation der Abwehr sind das Auftreten von Granulomen, Autoimmunität, rezidivierendem Fieber, Ekzemen, Lymphoproliferation, chronischer Diarrhoe (häufig mit Gewichtsverlusten).

Unterscheidung der normalen gegenüber der pathologischen Infektanfälligkeit s. Tabelle 6 [35].

Als Warnzeichen für eine erhöhte Infektanfälligkeit müssen gewertet werden:

1. ≥ 3 schwere Sinusitiden/Jahr
2. ≥ 3 Pneumonien/Jahr
3. antibiotische Therapie über ≥ 2 Monate ohne Wirksamkeit
4. rezidivierende tiefe Haut-/Organabszesse
5. ≥ 2 viszerale Infektionen (Meningitis, Osteomyelitis, septische Arthritis, Empyem, Sepsis)
6. persistierende Candidainfektionen von Haut/Schleimhäuten
7. (rezidivierende) systemische Infektionen mit atypischen Mykobakterien

Lassen sich entsprechende Infektionen identifizieren und können reduzierte Leukozytenzahlen allein nicht die klinische Symptomatik erklären, so muss die Diagnostik auch auf andere mögliche Ursachen erweitert werden (Antikörpermangelsyndrom, Komplementfaktoren, Immundefizienz etc.). Anamnestische Warnhinweise für eine genetisch bedingte Infektanfälligkeit (Immundefizienz) sind Konsanguinität, pathologische Infektanfälligkeit in der Familie, Impfkomplicationen und früh an Infekten verstorbene Kinder [36].

Begünstigend für rezidivierende Infekte können sich auswirken: Tätigkeiten in Verbindung mit Nässe, starker Zugluft, extrem schwankende Temperaturen, inhalativen Belastungen, Arbeiten mit Kindern/starkem Publikumsverkehr, häufig wechselnde Arbeitszeiten, Tätigkeiten als Schicht-/Nachtarbeiter oder als Berufskraftfahrer. Aus sozialmedizinischer Sicht müssen bei entsprechender Belastung bzw. Komorbiditäten entsprechende Tätigkeiten ggf. ausgeschlossen werden.

Blutungsgefährdung

Die Blutungsgefährdung hängt ab von der Anzahl und Funktion der Thrombozyten, der Aktivität der Gerinnungsfaktoren, dem Blutungsrisiko (auslösende Faktoren, Frequenz, Dauer, Stärke), von Folgestörungen blutungsbedingter Sekundärschäden (z.B. an Gelenken/inneren Organen), Nebenwirkungen einer medikamentösen Dauerbehandlung sowie Komorbiditäten. Bei der Abschätzung des beruflichen Anforderungsprofils ist auch auf ein

Tabelle 4: Potenzielle Schädigung von Organsystemen durch antineoplastische Behandlung

Geschädigtes Organsystem	Objektivierung durch	Schädigungsfaktor	Schädigungsfolge
Knochenmark	Knochenmarkuntersuchung	Fludarabin	Panzytopenie: Schwäche, Infektgefährdung, Blutungsneigung
Herz-Kreislaufsystem	Echokardiographie, Ergometrie	Cyclophosphamid, Komorbidität	Kardiomyopathie: Schwäche, Tachykardie, Atemnot, Ödeme
Lunge	Bodyplethysmographie	Komorbidität	Lungenfibrose: Schwäche, Atemnot
Gastrointestinaltrakt	Body-Mass-Index, Albumin im Serum, Vigorimetrie	GvHD des Darms (nach allogener Stammzelltransplantation)	Energieverwertungsstörung: Marasmus, Kachexie
Leber	Labor: Bilirubin, Albumin, Pseudocholinesterase, Thromboplastinzeit	GvHD der Leber (nach allogener Stammzelltransplantation), Komorbidität	Cholestase, Ikterus, Leberfibrose, Leberzirrhose
Niere	Kreatinin, Kreatininclearance	Cyclophosphamid, Aminoglykoside, Vancomycin, Amphotericin B	Chronische Niereninsuffizienz: Ödeme, Salz-/Wasserretention, Exsikkose mit Salz-/Wasserverlust
Zentrales Nervensystem	Kognition, Gedächtnis, Konzentration, Aufmerksamkeit (Objektivierung → [43])	Cyclophosphamid, Fludarabin	Störungen von Wahrnehmung, Gedächtnis, Konzentration und Aufmerksamkeit
Auditorisches/ vestibuläres System	Audiometrie, Nystagmographie	Furosemid, Aminoglykoside, Vancomycin	Hörminderung, Hörverlust, Ohrensausen, Schwindel
Auge	Augenärztliche Untersuchung	Chlorambucil	Sehminderung, Sehschwäche
Muskulatur	Handkraftmessung (Vigorimetrie)	Kortikosteroide, Ernährungsstörungen	Fatigue-Syndrom: Schwäche, verminderte Kondition und Ausdauer
Skelett	Osteodensitometrie	Kortikosteroide	Osteoporose, aseptische Knochennekrose, Knochenschmerzen (Wirbelsäule)
Haut	Dermatologische Untersuchung, Auflichtmikroskopie, Histologie	Cyclophosphamid, GvHD der Haut (nach allogener Stammzelltransplantation)	Hautirritation, Hautausschlag, Juckreiz
Fertilität, Hormonbildung in den Keimdrüsen	Spermiogramm, Hormonuntersuchungen	Cyclophosphamid	Unterfunktion der Keimdrüsen: Sterilität, Hormonmangel (Sexualsteroid), Osteoporose

Tabelle 5: Infektionsrisiko in Anhängigkeit von der Anzahl der neutrophilen Granulozyten [34]

Klassifikation [44]	Anzahl der Granulozyten	Infektionsrisiko	Sozialmedizinische Beurteilung
Grad 0 = keine Neutropenie	>2.000/µl	Keine Infektgefährdung	Keine Einschränkungen
Grad 1 = milde Neutropenie	1.500–2.000/µl	Keine wesentliche Infektgefährdung	Keine Einschränkungen
Grad 2 = moderate Neutropenie	1.000–1.500/µl	Minimal, gehäufte bakterielle Infektionen bei entsprechender Exposition	Keine Einschränkungen, es sei denn, es treten rezidivierende Infektionskrankheiten auf (s. Tab. 8)
Grad 3 = schwere Neutropenie	500–1.000/µl	Moderat, gehäufte bakterielle Infektionen ohne offensichtliche Exposition	Keine Tätigkeiten mit erhöhter Infektgefährdung
Grad 4 = lebensbedrohliche Neutropenie	<500/µl	Hoch, ausgeprägte Infektgefährdung	Leistungsvermögen aufgehoben

Tabelle 6: Unterscheidung der normalen gegenüber der pathologischen Infektanfälligkeit beim Erwachsenen (mod. n. Wahn) [35]

Parameter	Normal	Pathologisch
Häufigkeit	≤3 Minor-Infektionen pro Jahr, Dauer <3–4 Wochen	>3 Minor-Infektionen pro Jahr, Dauer >3–4 Wochen
Schwere	leicht (Minor-Infektionen)	teilweise schwer (Major-Infektionen)
Verlauf	akut	chronisch rezidivierend
Residuen	Nein	Ja
Rezidiv mit demselben Erreger	Nein	Ja
Opportunistische Infektionen*	Nein	Ja

Minor-Infektionen: grippaler Infekt, Tonsillitis, akuter Infekt der oberen Luftwege
Major-Infektionen: Pneumonie, Sepsis, Meningitis, bakterielle Hautinfektionen, Osteomyelitis, septische Arthritis, Empyem, tiefe Viszeralabszesse (ausgenommen zervikale Lymphknoten)
 * Pneumocystis jiroveci, Mykobakterien, Candida, Cytomegalievirus, Toxoplasma gondii etc.

Tabelle 7: Sozialmedizinische Beurteilung nach Behandlung wegen chronischer lymphatischer Leukämie: Beispiele für Gefährdungsfaktoren und berufliche Einschränkungen

Problemstellung	Einschränkung bei	Beispiel für Ausschluss	Objektivierung
Anämie	Tätigkeiten mit körperlicher Leistungsanforderung	Bauarbeiter, Tierpfleger (große Tiere), Landwirt	Labor
Leukozytopenie, Immunsuppression	Arbeiten mit Kindern, starkem Publikumsverkehr, Arbeiten bei Hitze, Kälte, Nässe, Zugluft, Temperaturschwankungen	Kindergärtnerin, Lehrer, Sprechstundenhilfe, Schalterbeamter, Gärtner	Labor, Klinik, Anamnese
Thrombozytopenie	gefahrengeneigte Tätigkeiten, Verletzungsgefahr	Handwerker, Fensterputzer, Forstarbeiter	Labor, Klinik, Anamnese
Myokardinsuffizienz	Tätigkeiten mit körperlicher Leistungsanforderung	Bauarbeiter	Gehstrecke, Echokardiographie, Ergometrie, Spiroergometrie
Pulmonale Insuffizienz	Tätigkeiten mit körperlicher Leistungsanforderung	Chemiearbeiter	Gehstrecke, Spirometrie, Bodyplethysmographie, Spiroergometrie
Gleichgewichts-/ Konzentrations-/ Merkfähigkeitsstörungen	Gefahreneneigte Tätigkeit, Arbeit mit Instrumenten und Maschinen, Tätigkeiten mit Verantwortung für Personen und Maschinen	Maschinenführer, Lehrer	Neurologische/ neuropsychologische Untersuchung

mögliches Verletzungsrisiko, beispielsweise bei gefahreneneigten Tätigkeiten, zu achten.

Körperliche Leistungsanforderungen

Ist der Bezugsberuf mit regelmäßigen körperlichen Belastungen verbunden, so muss die Leistungsbeurteilung diese Anforderungen berücksichtigen und bei Leistungseinschränkung entsprechende Ausschlüsse definieren. Beispiele für Gefährdungsfaktoren und mögliche berufliche Einschränkungen s. Tabelle 7.

Einschränkungen der Leistungsfähigkeit als Folge von Neben- und Nachwirkungen einer antineoplastischen Therapie

Medikamentöse Neben- und Nachwirkungen der antineoplastischen Therapie s. Tabelle 8.

Kognitive Funktionsstörungen

Für Tätigkeiten mit Anforderungen an Konzentration und Merkfähigkeit, gefahreneneigte Tätigkeiten, Arbeiten mit Instrumenten und Maschinen oder Tätigkeiten mit Verantwortung für Personen und Maschinen sowie für Schicht-/Nachtarbeit bzw. die Tätigkeit als Berufskraftfahrer können sich bei ausgeprägter Einschränkung Ausschlüsse ergeben. Objektivierung s. [37].

Fatigue-Syndrom

Charakteristisch für das Fatigue-Syndrom [38], [39] ist, dass trotz adäquater Ruhephasen eine dauerhafte körperliche und geistige Erschöpfung gegeben ist (Diagnosekriterien s. Tabelle 9) [40]. Die Lebensqualität der betroffenen Patienten ist deutlich beeinträchtigt. Das akute Fatigue-Syndrom bessert sich nach einer Rekonvaleszenz von einigen Monaten, das chronische Fatigue-Syndrom hingegen bleibt auch nach mehr als sechs Monaten unverändert. Es handelt sich um eine Ausschlussdiagnose.

Tabelle 8: Medikamentöse Nebenwirkungen bei Behandlung einer chronischen lymphatischen Leukämie

Substanz	Nebenwirkungen
Chlorambucil	Zytopenie, Mukositis, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Pneumonie, Harnblasenentzündung, Niereninsuffizienz, Ikterus, Exanthem, Neuropathie
Bendamustin	Infusionsreaktionen (Schüttelfrost, Fieber, Juckreiz, Exanthem), Mukositis, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Müdigkeit, Fieber
Fludarabin	Zytopenie, Infektionen, Husten, Fieber, Pneumonie, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Schwäche, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö
Cyclophosphamid	Zytopenie, Schüttelfrost, Infektionen, Appetitlosigkeit, Mukositis, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Obstipation, Leberfunktionsstörungen, Infertilität, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Schwäche, hämorrhagische Zystitis
Rituximab	Infusionsreaktionen (Schüttelfrost, Fieber, Juckreiz, Exanthem), Übelkeit, Infektionen, Fieber, Schüttelfrost, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Schwäche, Kopfschmerzen, Atembeschwerden
Ofatumumab	Zytopenie, Infektionen, Fieber, Exantheme, Hepatitis (Reaktivierung von Hepatitis B), Tachykardie, Übelkeit, Schmerzen in Nasen-Rachen-Raum, Rückenschmerz
Obinutuzumab	Zytopenie, Infektionen, Fieber, Husten, Bronchitis, Pneumonie, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Schwäche, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Durchfall, Verstopfung, Reaktivierung von Hepatitis B
Ibrutinib	Durchfall, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, Muskel- und Gelenkschmerzen, Fieber, Infektionen, Blutungsneigung
Idelalisib	Zytopenie, Infektionen, Fieber, Durchfall, Kolitis, Erhöhung der Transaminasen, Pneumonitis, erhöhte Blutfettwerte und erhöhte Leberenzymwerte im Blut, Exanthem
Venetoclax	Zytopenie, Infektionen der oberen Atemwege, Durchfall

Tabelle 9: Diagnosekriterien des Fatigue-Syndroms (mindestens 6 der 11 genannten Symptome müssen erfüllt sein)

1.	Müdigkeit, Energiemangel, inadäquat gesteigertes Ruhebedürfnis
2.	Gefühl der generalisierten Schwäche oder Gliederschwere
3.	Konzentrationsstörungen
4.	Mangel an Motivation oder Interesse, den normalen Alltagsaktivitäten nachzugehen
5.	Gestörtes Schlafmuster (Schlaflosigkeit oder übermäßiges Schlafbedürfnis)
6.	Erleben des Schlafs als wenig erholsam
7.	Gefühl, sich zu jeder Aktivität zwingen zu müssen
8.	Ausgeprägte emotionale Reaktion auf die empfundene Erschöpfung (zum Beispiel Niedergeschlagenheit, Frustration, Reizbarkeit)
9.	Schwierigkeiten bei der Bewältigung des Alltags
10.	Störungen des Kurzzeitgedächtnisses
11.	Nach körperlicher Anstrengung mehrere Stunden andauerndes Unwohlsein

Differenzialdiagnostisch abzugrenzen sind Hypothyreose, erkrankungsassoziierte Faktoren (Progression, Rezidiv), Anämie, Ernährungsstörungen, schlafbezogene Atemstörungen sowie psychiatrische Erkrankungen (z.B. Depression). Zur Besserung eines Fatigue-Syndroms sollten alle therapeutischen Optionen, insbesondere die medizinische Rehabilitation ausgeschöpft werden. Auch sollten die betroffenen Patienten dahingehend angeleitet werden, auf jeden Fall in eine berufliche Tätigkeit zurückzukehren, da Inaktivität das Fatigue-Syndrom weiter verschlechtern kann. Auch wird dadurch einem sozialen Rückzug entgegengewirkt [41].

Psychische Belastung

Psychischen Belastungsfaktoren ist die gleiche Aufmerksamkeit zu widmen wie körperlichen Störungen, da sie

die berufliche Reintegration ebenfalls stark beeinflussen können.

Rezidivängste, Grübeleien, Schlaflosigkeit und Antriebslosigkeit sind häufige Zeichen einer dysfunktionalen Krankheitsverarbeitung. Die Störungsbilder können von der reaktiven Depression über Angststörungen, Anpassungsstörungen bis hin zu posttraumatischen Belastungsstörungen reichen. Psychische Belastungen nach Behandlung einer chronischen lymphatischen Leukämie wirken sich dann auf die sozialmedizinische Beurteilung aus, wenn eine schwere, die Persönlichkeit des Patienten beeinträchtigende/verändernde Störung vorliegt. Für die Zuerkennung einer Erwerbsminderungsrente ist dann im Regelfall das Gutachten eines Arztes für Psychiatrie/Psychotherapie/psychosomatische Medizin notwendig.

Sozialmedizinische Leistungsbeurteilung

Die Beurteilung des erwerbsbezogenen Leistungsvermögens orientiert sich an den Funktionsstörungen geschädigter Organsysteme. Daneben sind auch psychosoziale/psychoonkologische Aspekte zu berücksichtigen, hier insbesondere das psychomentele Leistungsvermögen und die Krankheitsverarbeitung. Wird eine Erhaltungstherapie bzw. Dauertherapie durchgeführt, so muss die sozialmedizinische Leistungsbeurteilung nicht nur die Funktionsstörungen von Organsystemen berücksichtigen, sondern gleichermaßen auch eine laufende medikamentöse Behandlung, deren Verträglichkeit sowie die Prognose des Patienten.

Nach Behandlung einer chronischen lymphatischen Leukämie sind insbesondere folgende Faktoren mit möglichen Einschränkungen zu berücksichtigen:

1. Infektionsgefährdung
2. Blutungsgefährdung
3. (Hohe) körperliche Leistungsanforderungen
4. Störung durch Neben- und Nachwirkungen einer antineoplastischen Behandlung (z.B. Ibrutinib, Venetoclax)
5. Kognitive Funktionsstörungen
6. Fatigue-Syndrom
7. Psychische Belastung
8. Komorbiditäten

Konnte eine komplette Remission erreicht werden und liegen keine Krankheitszeichen mehr vor, so kann die bisher ausgeübte Tätigkeit wieder ausgeführt werden, sofern keine Ausschlüsse mit Folgestörungen oder Nebenwirkungen einer noch laufenden medikamentösen Therapie bestehen.

Die Objektivierung kognitiver Funktionsstörungen bzw. eines Fatigue-Syndroms ist aufwendig bzw. schwierig. Abhängig vom Anforderungsprofil der bisherigen Tätigkeit kann bei starker Beeinträchtigung eine halbe Erwerbsminderungsrente, selten eine volle Erwerbsminderungsrente gerechtfertigt sein.

Beurteilungskriterien bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie

Gute Aussichten für eine Rückkehr in die bisherige berufliche Tätigkeit:

- Jüngerer Alter (<60 Jahre)
- Patient in gutem Allgemeinzustand (CIRS<6) [11], keine relevanten Komorbiditäten
- CLL-IPI niedrig
- Rasches Erreichen einer kompletten Remission
- Keine minimale Resterkrankung mehr nachweisbar (MRD-)
- Keine oder nur geringfügige Nebenwirkungen durch eine laufende antineoplastische Behandlung
- Kein chronisches Fatigue-Syndrom

- Hoher Bildungsstand
- Bezugsberuf ohne Zeitdruck/Stressbelastung
- Bezugsberuf ohne oder mit nur leichter körperlicher Belastung

Höheres Risiko einer Erwerbsminderung:

- Höheres Lebensalter (>60 Jahre)
- Patient in mäßigem oder schlechtem Allgemeinzustand (CIRS≥ 6) [11], relevante Komorbiditäten sind vorhanden
- CLL-IPI hoch
- Kein Erreichen einer kompletten Remission, nur partielle Remission
- Minimale Resterkrankung nachweisbar (MRD+)
- Erhebliche Nebenwirkungen durch eine laufende antineoplastische Behandlung
- Vorhandensein eines chronischen Fatigue-Syndroms
- Niedriger Bildungsstand
- Bezugsberuf teilweise/gelegentlich mit Zeitdruck/Stressbelastung
- Bezugsberuf/Tätigkeit mit mittelschwerer oder schwerer körperlicher Belastung

Ggf. sollte geprüft werden, ob Leistungen zur Teilhabe am Arbeitsleben [42] sinnvoll eingesetzt werden können.

Erwerbsminderung

Eine Erwerbsminderung liegt vor, wenn sowohl für die zuletzt ausgeübte Tätigkeit als auch für jede andere Tätigkeit ohne körperliche Belastung ein Leistungsvermögen von weniger als 3 Stunden pro Tag gegeben ist. Sie ist bei weit fortgeschrittener Erkrankung, bei Progression und/oder ausgeprägten, langfristig bestehenden Funktions-/Folgestörungen anzunehmen. Bei unklarem Krankheitsverlauf und aktuell aufgehobenem Leistungsvermögen ist zunächst von einer zeitlich befristeten Leistungsminderung auszugehen. Besteht im weiteren Verlauf unter Berücksichtigung aller Faktoren (Aktivität der Leukämie, Funktions- und Folgestörungen, Nebenwirkungen der Medikation, Komorbiditäten) eine schlechte sozialmedizinische Prognose und sind sämtliche verfügbaren Behandlungsoptionen ausgeschöpft bzw. bestehen nicht befriedigend therapierbare Begleit-/Folgeprobleme, so resultiert zumeist eine Erwerbsminderungsrente auf Dauer.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, dass er keine Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel hat.

Literatur

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 05;127(20):2375-90. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569
2. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, Vaugier G, Potron G, Colona P, Oberling F, Thomas M, Tchernia G, Jacquillat C, Boivin P, Lesty C, Duault MT, Monconduit M, Belabbès S, Gremy F. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981 Jul;48(1):198-206. DOI: 10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::aid-cnrcr2820480131>3.0.co;2-v
3. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, Bullinger L, Döhner K, Bentz M, Lichter P. Oberling F, Thomas M, Tchernia G, Jacquillat C, Boivin P, Lesty C, Duault MT, Monconduit M, Belabbès S, Gremy F. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *N Engl J Med*. 2000 Dec;343(26):1910-6. DOI: 10.1056/NEJM200012283432602
4. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut; Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID), Hrsg. Krebs in Deutschland für 2013/2014. Berlin: Robert Koch-Institut; 2017. DOI: 10.17886/rkipubl-2017-007
5. 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 Jun;17(6):779-790. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30029-8
6. Tresckow JV, Eichhorst B, Bahlo J, Hallek M. The Treatment of Chronic Lymphatic Leukemia. *Dtsch Arztebl Int*. 2019 01;116(4):41-46. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0041
7. Boettcher S, Fischer K, Stilgenbauer S, Busch R, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Döhner H, Hallek M, Kneba M, Ritgen M; German CLL Study Group (GCLLSG). Quantitative MRD assessments predict progression free survival in CLL patients treated with fludarabine and cyclophosphamide with or without rituximab – a prospective analysis in 471 patients from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *Blood*. 2008;112(11):326. DOI: 10.1182/blood.V112.11.326.326
8. Langerak AW, Ritgen M, Goede V, Robrecht S, Bahlo J, Fischer K, Steurer M, Trněný M, Mulligan SP, Mey UJM, Trunzer K, Fingerle-Rowson G, Humphrey K, Stilgenbauer S, Böttcher S, Brüggemann M, Hallek M, Kneba M, van Dongen JJM. Prognostic value of MRD in CLL patients with comorbidities receiving chlorambucil plus obinutuzumab or rituximab. *Blood*. 2019 01;133(5):494-497. DOI: 10.1182/blood-2018-03-839688
9. Mauro FR, Foa R, Cerretti R, Giannarelli D, Coluzzi S, Mandelli F, Girelli G. Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia: clinical, therapeutic, and prognostic features. *Blood*. 2000 May;95(9):2786-92. DOI: 10.1182/blood.V95.9.2786.009k30_2786_2792
10. Visco C, Ruggeri M, Laura Evangelista M, Stasi R, Zanotti R, Giaretta I, Ambrosetti A, Madeo D, Pizzolo G, Rodeghiero F. Impact of immune thrombocytopenia on the clinical course of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008 Feb;111(3):1110-6. DOI: 10.1182/blood-2007-09-111492
11. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc*. 1968 May;16(5):622-6. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1968.tb02103.x
12. Goede V, Bahlo J, Chataline V, Eichhorst B, Dürig J, Stilgenbauer S, Kolb G, Honecker F, Wedding U, Hallek M. Evaluation of geriatric assessment in patients with chronic lymphocytic leukemia: Results of the CLL9 trial of the German CLL study group. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(4):789-96. DOI: 10.3109/10428194.2015.1091933
13. Nabhan C, Rosen ST. Chronic lymphocytic leukemia: a clinical review. *JAMA*. 2014 Dec;312(21):2265-76. DOI: 10.1001/jama.2014.14553
14. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, Pasold R, Hensel M, Steinbrecher C, Siehl S, Jäger U, Bergmann M, Stilgenbauer S, Schweighofer C, Wendtner CM, Döhner H, Brittinger G, Emmerich B, Hallek M; German CLL Study Group. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2006 Feb;107(3):885-91. DOI: 10.1182/blood-2005-06-2395
15. Dearden C, Wade R, Else M, Richards S, Milligan D, Hamblin T, Catovsky D; UK National Cancer Research Institute (NCRI); Haematological Oncology Clinical Studies Group; NCRI CLL Working Group. The prognostic significance of a positive direct antiglobulin test in chronic lymphocytic leukemia: a beneficial effect of the combination of fludarabine and cyclophosphamide on the incidence of hemolytic anemia. *Blood*. 2008 Feb;111(4):1820-6. DOI: 10.1182/blood-2007-07-101303
16. Tam CS, O'Brien S, Wierda W, Kantarjian H, Wen S, Do KA, Thomas DA, Cortes J, Lerner S, Keating MJ. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008 Aug;112(4):975-80. DOI: 10.1182/blood-2008-02-140582
17. Rummel MJ. Bendamustine in chronic lymphocytic leukemia and refractory lymphoma. *Semin Hematol*. 2008 Jul;45(3 Suppl 2):S7-10. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2008.07.006
18. Zanella A, Bianchi P, Fermo E, Valentini G. Hereditary pyrimidine 5'-nucleotidase deficiency: from genetics to clinical manifestations. *Br J Haematol*. 2006 Apr;133(2):113-23. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.05992.x
19. Zent CS, Call TG, Shanafelt TD, Tschumper RC, Jelinek DF, Bowen DA, Secreto CR, Laplant BR, Kabat BF, Kay NE. Early treatment of high-risk chronic lymphocytic leukemia with alemtuzumab and rituximab. *Cancer*. 2008 Oct;113(8):2110-8. DOI: 10.1002/cncr.23824
20. Elter T, Vehreschild JJ, Gribben J, Cornely OA, Engert A, Hallek M. Management of infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with alemtuzumab. *Ann Hematol*. 2009 Feb;88(2):121-32. DOI: 10.1007/s00277-008-0566-9
21. Knospe WH, Loeb V Jr, Huguley CM Jr. Proceedings: Bi-weekly chlorambucil treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 1974 Feb;33(2):555-62. DOI: 10.1002/1097-0142(197402)33:2<555::aid-cnrcr2820330234>3.0.co;2-i
22. Fischer K, Cramer P, Busch R, Böttcher S, Bahlo J, Schubert J, Pflüger KH, Schott S, Goede V, Isfort S, von Tresckow J, Fink AM, Bühler A, Winkler D, Kreuzer KA, Staib P, Ritgen M, Kneba M, Döhner H, Eichhorst BF, Hallek M, Stilgenbauer S, Wendtner CM. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2012 Sep;30(26):3209-16. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.2688
23. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, Lerner S, Plunkett W, Giles F, Andreeff M, Cortes J, Faderl S, Thomas D, Koller C, Wierda W, Detry MA, Lynn A, Kantarjian H. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2005 Jun;23(18):4079-88. DOI: 10.1200/JCO.2005.12.051
24. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, Hensel M, Hopfinger G, Hess G, von Grünhagen U, Bergmann M, Catalano J, Zinzani PL, Caligaris-Cappio F, Seymour JF, Berrebi A, Jäger U, Cazin B, Trněný M, Westermann A, Wendtner CM, Eichhorst BF, Staib P, Bühler A, Winkler D, Zenz T, Böttcher S, Ritgen M, Mendila M, Kneba M, Döhner H, Stilgenbauer S; International Group of Investigators; German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010 Oct;376(9747):1164-74. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61381-5

25. Coiffier B, Lepage S, Pedersen LM, Gadeberg O, Fredriksen H, van Oers MH, Wooldridge J, Kloczko J, Holowiecki J, Hellmann A, Walewski J, Flensburg M, Petersen J, Robak T. Safety and efficacy of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: a phase 1-2 study. *Blood*. 2008 Feb;111(3):1094-100. DOI: 10.1182/blood-2007-09-111781
26. Goede V, Fischer K, Engelke A, Schlag R, Lepage S, Montero LF, Montillo M, Fegan C, Asikanius E, Humphrey K, Fingerle-Rowson G, Hallek M. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia*. 2015 Jul;29(7):1602-4. DOI: 10.1038/leu.2015.14
27. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Bairey O, Hillmen P, Bartlett NL, Li J, Simpson D, Grosicki S, Devereux S, McCarthy H, Coutre S, Quach H, Gaidano G, Maslyak Z, Stevens DA, Janssens A, Offner F, Mayer J, O'Dwyer M, Hellmann A, Schuh A, Siddiqi T, Polliack A, Tam CS, Suri D, Cheng M, Clow F, Styles L, James DF, Kipps TJ; RESONATE-2 Investigators. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2015 Dec;373(25):2425-37. DOI: 10.1056/NEJMoa1509388
28. Brown JR, Byrd JC, Coutre SE, Benson DM, Flinn IW, Wagner-Johnston ND, Spurgeon SE, Kahl BS, Bello C, Webb HK, Johnson DM, Peterman S, Li D, Jahn TM, Lannutti BJ, Ulrich RG, Yu AS, Miller LL, Furman RR. Idelalisib, an inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase p110 δ , for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2014 May;123(22):3390-7. DOI: 10.1182/blood-2013-11-535047
29. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T, Puvvada SD, Wendtner CM, Roberts AW, Jurczak W, Mulligan SP, Böttcher S, Mobasher M, Zhu M, Desai M, Chyla B, Verdugo M, Enschede SH, Cerri E, Humerickhouse R, Gordon G, Hallek M, Wierda WG. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):768-778. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30019-5
30. Dreger P, Schetelig J, Andersen N, Corradini P, van Gelder M, Gribben J, Kimby E, Michallet M, Moreno C, Stilgenbauer S, Montserrat E; European Research Initiative on CLL (ERIC) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood*. 2014 Dec;124(26):3841-9. DOI: 10.1182/blood-2014-07-586826
31. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, Robrecht S, Humphrey K, Böttcher S, Tausch E, Humerickhouse R, Eichhorst B, Wendtner CM, Langerak AW, Kreuzer KA, Goede V, Stilgenbauer S, Mobasher M, Ritgen M, Hallek MJ; CLL14 Study Investigators. Effect of fixed-duration venetoclax plus obinutuzumab (VenG) on progression-free survival (PFS), and rates and duration of minimal residual disease negativity (MRD-) in previously untreated patients (pts) with chronic lymphocytic leukemia (CLL) and comorbidities. *J Clin Oncol*. 2019;37(15_suppl):7502. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.7502
32. Dreger P, Ghia P, Schetelig J, van Gelder M, Kimby E, Michallet M, Moreno C, Robak T, Stilgenbauer S, Montserrat E; European Research Initiative on CLL (ERIC) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). High-risk chronic lymphocytic leukemia in the era of pathway inhibitors: integrating molecular and cellular therapies. *Blood*. 2018 08;132(9):892-902. DOI: 10.1182/blood-2018-01-826008
33. Schetelig J, van Biezen A, Brand R, Caballero D, Martino R, Itala M, García-Marco JA, Volin L, Schmitz N, Schwerdtfeger R, Ganser A, Onida F, Mohr B, Stilgenbauer S, Bornhäuser M, de Witte T, Dreger P. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: a retrospective European Group for Blood and Marrow Transplantation analysis. *J Clin Oncol*. 2008 Nov;26(31):5094-100. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.2982
34. Hsieh MM, Everhart JE, Byrd-Holt DD, Tisdale JF, Rodgers GP. Prevalence of neutropenia in the U.S. population: age, sex, smoking status, and ethnic differences. *Ann Intern Med*. 2007 Apr;146(7):486-92. DOI: 10.7326/0003-4819-146-7-200704030-00004
35. Wahn V, Ehl S, Niehues T. Infektanfälligkeit – Versuch einer Definition. *Allergologie*. 2003;26(10):456-9. DOI: 10.5414/ALP26456
36. Farmand S, Baumann U, von Bernuth H, Borte M, Foerster-Waldl E, Franke K, Habermehl P, Kapaun P, Klock G, Liese J, Marks R, Müller R, Nebe T, Niehues T, Schuster V, Warnatz K, Witte T, Ehl S, Schulze I; Association of the Scientific Medical Societies in Germany (AWMF). Interdisziplinäre AWMF-Leitlinie zur Diagnostik von primären Immundefekten (S2k) [Interdisciplinary AWMF guideline for the diagnostics of primary immunodeficiency]. *Klin Padiatr*. 2011 Nov;223(6):378-85. DOI: 10.1055/s-0031-1287835
37. Rick O. Kognitive Dysfunktionen bei Krebspatienten. *Im Focus Onkologie*. 2017;20(6):34-7. DOI: 10.1007/s15015-017-3378-8
38. Afari N, Buchwald D. Chronic fatigue syndrome: a review. *Am J Psychiatry*. 2003 Feb;160(2):221-36. DOI: 10.1176/appi.ajp.160.2.221
39. Stone P, Richardson A, Ream E, Smith AG, Kerr DJ, Kearney N. Cancer-related fatigue: inevitable, unimportant and untreatable? Results of a multi-centre patient survey. *Cancer Fatigue Forum. Ann Oncol*. 2000 Aug;11(8):971-5. DOI: 10.1023/a:1008318932641
40. Park HY, Jeon HJ, Bang YR, Yoon IY. Multidimensional Comparison of Cancer-Related Fatigue and Chronic Fatigue Syndrome: The Role of Psychophysiological Markers. *Psychiatry Investig*. 2019 Jan;16(1):71-79. DOI: 10.30773/pi.2018.10.26
41. Ruffer U, Schwarz R. Tumorererschöpfungssyndrom (Fatigue). In: Schmol HJ, Höffken K, Possinger K, Hrsg. *Kompendium Internistische Onkologie. Standards in Diagnostik und Therapie. Teil 1*. 4. Aufl. Heidelberg: Springer; 2006. p. 1305-13. DOI: 10.1007/3-540-31303-6_86
42. Deutsche Rentenversicherung Bund, Hrsg. *Sozialmedizinische Begutachtung für die gesetzliche Rentenversicherung*. 7. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer; 2011. DOI: 10.1007/978-3-642-10251-6
43. Weiss B. Evaluation of multiple neurotoxic outcomes in cancer chemotherapy. *Adv Exp Med Biol*. 2010;678:96-112. DOI: 10.1007/978-1-4419-6306-2_13
44. Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v4.0. v4.03. National Institutes of Health, National Cancer Institute; 2010.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Volker König
 Klinik Bad Oexen, Oexen 27, 32549 Bad Oeynhausien,
 Deutschland, Tel.: 05731/537-714, Fax: 05731/537-737
 koenig@badoexen.de

Bitte zitieren als

König V. Sozialmedizinische Leistungsbeurteilung bei chronischer lymphatischer Leukämie – Update unter Berücksichtigung neuer Therapieoptionen. *GMS Onkol Rehabil Sozialmed.* 2020;9:Doc01. DOI: 10.3205/ors000039, URN: urn:nbn:de:0183-ors0000397

Artikel online frei zugänglich unter

<https://www.egms.de/en/journals/ors/2020-9/ors000039.shtml>

Veröffentlicht: 03.04.2020

Copyright

©2020 König. Dieser Artikel ist ein Open-Access-Artikel und steht unter den Lizenzbedingungen der Creative Commons Attribution 4.0 License (Namensnennung). Lizenz-Angaben siehe <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.