

Eine globale Initiative zur Verbesserung der Versorgung bei rezidivierter/refraktärer CLL

Klinische Überlegung

Das Management der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) erlebt einen raschen Wandel, der neue Bildungsbedürfnisse für medizinische Fachkräfte (HCPs) schafft, die sich in einer zunehmend komplexen therapeutischen Landschaft zurechtfinden müssen. Obwohl zielgerichtete Therapien die Erstlinientherapie transformiert haben, haben sie auch neue Herausforderungen geschaffen, da viele Rezidive auch nach der Exposition gegenüber diesen neuartigen Wirkstoffen auftreten. Eindeutige evidenzbasierte Leitfäden zur Sequenzierung der Therapie, Resistenz und Biomarker-Auswahl bleiben begrenzt. In diesem Expertengespräch teilen führende CLL-Experten Alessandra Tedeschi, MD, Stéphane Leprêtre, MD, und Stephan Stilgenbauer, MD, ihre Erkenntnisse zur Verbesserung der Versorgung bei rezidivierter/refraktärer (R/R) CLL im Lichte solcher Unsicherheiten mit.

Eine sich schnell verändernde Landschaft

Alessandra Tedeschi, MD:

Die CLL-Behandlungslandschaft hat sich so schnell verändert, dass die Art und Weise, wie Patienten vor 5 Jahren behandelt wurden, für die klinischen Szenarien von heute nicht mehr ausreicht. Zielgerichtete Wirkstoffe dominieren jetzt die Erstlinientherapie. Das bedeutet, dass die Mehrheit der Rezidive – und all die Herausforderungen, die damit einhergehen – auftreten, nachdem die Patienten bereits hochaktive Behandlungen erhalten haben. Das ist eine gute Nachricht für die Patienten, aber es schafft neue Komplexitätsebenen für medizinische Fachkräfte. Wir benötigen einen neuen Rahmen, um über R/R-Erkrankungen nachzudenken, der die Realität widerspiegelt, dass die meisten Patienten mit CLL nicht mehr an einem Versagen der Chemoimmuntherapie leiden, sondern an einem Versagen neuartiger Wirkstoffe.

Stéphane Leprêtre, MD:

In Frankreich sind wir fast vollständig von der Chemoimmuntherapie abgerückt. Die Entscheidungen der Erstlinientherapie basieren auf den TP53- und IGHV-Status, kombiniert mit patientenspezifischen Merkmalen wie kardiovaskulären Begleiterkrankungen und Nierenfunktion. Sobald ein Patient jedoch nach einem zeitlich begrenzten Regime, wie Venetoclax plus Obinutuzumab oder Ibrutinib plus Venetoclax, ein Rezidiv erleidet, gibt es eine große Unsicherheit über den nächsten besten Schritt. Internationale und nationale Richtlinien wie NCCN und ESMO bieten eine gewisse Struktur, aber es bedarf mehr Diskussion und Zusammenarbeit. Das Feld bewegt sich schneller als die Evidenz, und medizinische Fachkräfte spüren diese Lücke jeden Tag.

Stephan Stilgenbauer, MD:

Ich stimme den Experten voll zu. Diese Herausforderungen sind weltweit konsistent. Die Behandlungsmuster haben sich weiterentwickelt, aber die Daten, die benötigt werden, um eine optimale Sequenzierung der Therapie in dieser Ära der modernen Behandlung zu unterstützen, haben nicht Schritt gehalten. Wir müssen heute einen grundlegend neuen Krankheitskontext bewältigen, und wir müssen unser Denken aktualisieren, um damit Schritt zu halten. Da die Erstlinientherapie immer potenter und häufiger zeitlich begrenzt wird, werden die Probleme bei einem Rezidiv zunehmend komplexer, was Klarheit erfordert, die die aktuellen Richtlinien und die Erfahrungen aus der Praxis nicht vollständig bieten.

Sequenzielle Therapie: Eine ungelöste klinische Herausforderung

Alessandra Tedeschi, MD:

Die Sequenzierung der Therapie ist eines der größten unerfüllten Bedürfnisse in der Hämatologie heute, nicht wegen eines Mangels an Medikamenten – sobald sie erstattet werden, ist der Zugang in Italien kein Problem – sondern weil die Daten aus klinischen Studien nicht die Patienten widerspiegeln, die in der routinemäßigen Praxis gesehen werden. Reale Studien bieten nicht die benötigte Präzision, insbesondere bei der Behandlung von Patienten, die doppelt exponiert oder doppelt refraktär sind. Infolgedessen wählen viele medizinische Fachkräfte immer noch die Therapien, mit denen sie am vertrautesten sind, selbst wenn es möglicherweise eine effektivere Option gibt.

Stephan Stilgenbauer, MD:

Genau deshalb sind prospektive Sequenzierungsstudien erforderlich, die die aktuelle Praxis widerspiegeln, nicht Studien, die auf der Behandlungsexposition aus der Ära der Chemoimmuntherapie basieren. Wir sehen jetzt häufig Patienten, die sowohl einen BTK-Hemmer als auch Venetoclax früh in ihrem Krankheitsverlauf erhalten haben. Diese Patienten benötigen eine völlig neue Evidenzbasis, um Entscheidungen zu leiten. Die Nachfrage nach praktischen Sequenzierungsalgorithmen und Leitfäden für die Entscheidungsfindung über die „nächsten Schritte“ ist hoch und konsistent unter medizinischen Fachkräften in vielen Regionen.

Definition und Management von Resistenzen nach Therapie mit fester Dauer

Stéphane Leprêtre, MD:

Eine große Herausforderung besteht derzeit darin, dass es keine echte Definition von Resistenz oder refraktäre Erkrankung gibt. Wenn eine CLL während der Einnahme eines BTK-Hemmers oder BCL2-Hemmers fortschreitet, ist die Antwort einfach. Viele Patienten beenden jedoch die einjährige Therapie mit Venetoclax und haben danach ein Rezidiv. Sind diese Patienten refraktär? Erleben sie ein frühes Rezidiv? Die Terminologie hat mit der therapeutischen Innovation nicht mitgehalten, doch diese Definitionen bestimmen den Zugang zu Wirkstoffen wie Pirtobrutinib und beeinflussen die Eignung für klinische Studien.

Französische Richtlinien, wie die ESMO, schlagen vor, dass es vernünftig sein kann, die gleiche Wirkstoffklasse erneut zu verwenden, wenn ein Patient mehr als 36 Monate nach einer Therapie mit definierter Dauer ein Rezidiv erleidet. Jedoch muss ich betonen, dass es keine starke wissenschaftliche Grundlage für diese Schwelle von 36 Monaten gibt. Es ist ein praktischer Kompromiss. Die Wahrheit ist, dass wir immer noch nicht wissen, wie die Dauer des Ansprechens Entscheidungen über eine erneute Behandlung oder den Wechsel der therapeutischen Klassen leiten sollte. Das Feld benötigt dringend harmonisierte, biologisch fundierte Terminologie zur Definition von Resistenzen.

Stephan Stilgenbauer, MD:

Die Resistenz gegen zielgerichtete Therapien wird zunehmend durch identifizierbare molekulare Mechanismen angetrieben, einschließlich Mutationen bei BTK, PLCy2 und BCL2. Diese verschiedenen Mechanismen wirken unabhängig von der therapeutischen Dauer (d. h. kontinuierlich oder zeitlich begrenzt). Aktuelle Definitionen müssen die Biologie der Krankheit widerspiegeln, nicht den Kalender. Ohne eine klare Definition können wir die medizinischen Fachkräfte nicht angemessen leiten oder Studien entwerfen, die die richtigen Fragen beantworten.

Die sich entwickelnde Rolle von Biomarkern

Alessandra Tedeschi, MD:

In Italien testen wir routinemäßig auf del(17p)- und TP53-Mutationen bei jedem Rezidiv, aber Tests auf BTK und BCL2-Mutationen sind außerhalb von Überweisungscentren noch nicht Standard. Selbst mit der Zulassung von Pirtobrutinib und Verfügbarkeit über ein Programm für benannte Patienten fühlen

sich viele medizinische Fachkräfte nicht wohl dabei, diese Tests anzuordnen oder die Ergebnisse zu interpretieren. Bei älteren Patienten können die Tests weggelassen werden, da angenommen wird, dass die Ergebnisse die Behandlung nicht ändern werden. Dennoch sollten sie manchmal unbedingt getestet werden.

Stéphane Leprêtre, MD:

In Frankreich wird ein strukturierterer Ansatz verfolgt. Wir bewerten den P53-Weg und die Zytogenetik bei jeder Therapieebene, und die Next-Generation-Sequencing wird verwendet, um auf BTK-, PLCγ2- und BCL2-Mutationen zu testen, wenn dies angesichts der Vorgeschichte des Patienten angemessen ist. Alle diese Tests werden erstattet, aber selbst mit diesen Möglichkeiten sehe ich immer noch Unterschiede darin, wie oft Tests angeordnet werden und wie die Ergebnisse angewendet werden.

Stephan Stilgenbauer, MD:

Biomarker müssen die Therapie leiten, insbesondere für Patienten mit hohem Risiko. Da immer mehr Wirkstoffe verfügbar werden (d. h. ncBTK-Hemmer, BTK-Degrader und bispezifische Antikörper), muss der molekulare Test bei den richtigen Patienten sowohl routinemäßig angeordnet als auch korrekt interpretiert werden. Standardisierte und genaue Tests werden eines der wichtigsten Elemente der modernen CLL-Versorgung sein.

Patienten mit Begleiterkrankungen und klinischer Komplexität betreuen

Stéphane Leprêtre, MD:

Eine weitere große Herausforderung in der Praxis ist, dass die meisten Patienten mit rezidivierter Erkrankung ältere Erwachsene mit mehreren Begleiterkrankungen sind. Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Niereninsuffizienz und Gebrechlichkeit sind oft ebenso wichtig wie die Krankheitsbiologie. In Frankreich führen Engpässe bei den Krankenhausbetten manchmal dazu, dass medizinische Fachkräfte aus praktischen Gründen zu oralen BTK-Hemmer-basierten Therapien tendieren. Diese Realitäten prägen die Management-Entscheidungen jeden Tag.

Alessandra Tedeschi, MD:

In Italien kann die Behandlung von Begleiterkrankungen schwierig sein, insbesondere in kleineren Zentren. Toxizität führt zu vorzeitigem Absetzen, wenn medizinische Fachkräfte die Empfehlungen zum Management von unerwünschten Ereignissen nicht vollständig verstehen oder an multidisziplinärer Unterstützung mangeln. Dennoch benötigen diese Patienten eine individualisierte, sorgfältig überwachte Therapie wie jeder andere auch.

Stephan Stilgenbauer, MD:

Ich stimme voll und ganz zu. Die moderne CLL-Behandlung besteht nicht nur darin, das richtige Medikament auszuwählen, sondern auch die Therapie zu personalisieren. Begleiterkrankungen müssen neben der Biologie der CLL im Mittelpunkt der Versorgung und Weiterentwicklung stehen.

Mehr Zugang zu klinischen Studien bieten

Stephan Stilgenbauer, MD:

Viele praktische klinische Fragen wie die Sequenzierung der Behandlung nach zeitlich begrenzter Therapie und das Management von doppelt refraktärer Erkrankung können ohne umfassende Anstrengungen in klinischen Studien nicht beantwortet werden. Multinationale akademische Zusammenarbeit, flexiblere Studiendesigns, die die praktische Erfahrung widerspiegeln, und mehr Standorte zur Erhöhung der Teilnahme und des Patientenkomforts sind dringend erforderlich.

Alessandra Tedeschi, MD:

In Italien ist der Zugang zu Studien ungleich. Viele Studien konzentrieren sich auf bestimmte Regionen, und einige medizinische Fachkräfte sind sich einfach nicht bewusst, dass derzeit Studien verfügbar sind. Patienten müssen oft lange Strecken zurücklegen, und die Überweisungssysteme sind unbeständig. Wir benötigen eine bessere nationale Infrastruktur zur Kommunikation von Informationen über klinische Studien und Überweisungen.

Stéphane Leprêtre, MD:

Obwohl der Zugang in Frankreich insgesamt stark ist, überweisen private Zentren Patienten nicht immer aus Bedenken, sie für die Nachsorge zu verlieren. Wir benötigen mehr Zusammenarbeit zwischen Institutionen, erhöhte Sichtbarkeit von Studienmöglichkeiten und zusätzliche Optionen für Patienten, die doppelt exponiert sind.

Ein gemeinsamer Weg vorwärts

Alessandra Tedeschi, MD:

Die nächste Ära der CLL-Versorgung muss sich so schnell entwickeln wie die verfügbaren Therapien. Durch die Verbesserung von Sequenzierungsstrategien, die Verfeinerung von Resistenzdefinitionen, die Erweiterung des Biomarker-Einsatzes, die Optimierung der Versorgung von Patienten mit komplexen Präsentationen und die Erweiterung des Zugangs zu klinischen Studien können wir sicherstellen, dass jeder Patient mit R/R CLL vom vollen Potenzial moderner Behandlungen profitiert.