

Globale Perspektiven zur Sequenztherapie bei rezidivierender/refraktärer CLL

Die Behandlung der rezidivierten/refraktären (R/R) chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) ist ein komplexes und vielschichtiges Feld, bei dem zahlreiche patienten- und krankheitsspezifische Faktoren berücksichtigt werden müssen, darunter vorangegangene Behandlungen, das Ansprechen auf die Therapie (einschließlich der Ansprechdauer), Begleiterkrankungen des Patientinnen und Patienten sowie prognostische Variablen. In den vergangenen Jahren hat die Einführung kovalenter BTK-Inhibitoren (BTKi) der zweiten Generation und in der Folge nicht-kovalenter BTKi die Therapie in der Zweitlinienbehandlung und darüber hinaus grundlegend verändert und damit die Auswahl der richtigen Therapie zum richtigen Zeitpunkt komplexer gestaltet. Für zusätzliche Komplexität bei Behandlungsentscheidungen sorgen regionale Unterschiede, da klinische Leitlinien nicht immer übereinstimmen und die behördlichen Zulassungen sowie die Erstattungsregelungen von Land zu Land variieren.

Im Jahr 2026 arbeiteten fünf weltweit führende CLL-Experten gemeinsam mit Decera Clinical Education an der Entwicklung eines interaktiven Tools zur Unterstützung bei Behandlungsentscheidungen. Dieses Tool soll medizinischem Fachpersonal bei der Bewältigung der zunehmend komplexen Behandlungsentscheidungen bei rezidivierender/refraktärer CLL Orientierungshilfe bieten. In dieses Tool kann man wichtige Patienten- und Krankheitsmerkmale eingeben, eine angestrebte Behandlungsstrategie auswählen und die eigene Entscheidung mit den Empfehlungen aller fünf Experten sowie den dazugehörigen Informationsmaterialien vergleichen. Ebenfalls erhältlich ist eine Begleitversion, die sich auf die Erstlinienbehandlung der CLL konzentriert.

Aufbauend auf Erkenntnissen aus dem Entscheidungshilfetool für R/R-Fälle und einer Reihe regionaler multidisziplinärer Workshops bringen wir in diesem Kommentar die fünf Experten Matthew S. Davids, MD, MMSc (Vereinigte Staaten); Stephan Stilgenbauer, MD (Deutschland); Dr. med. Alessandra Tedeschi (Italien); Dr. med. Javier Loscertales, PhD (Spanien); und Dr. med. Stéphane Lepretre (Frankreich) zusammen, um gemeinsame Hindernisse bei der Behandlungssequenzierung bei rezidivierender/refraktärer CLL zu erörtern und dabei sowohl gemeinsame Grundsätze als auch regionenspezifische Unterschiede in der klinischen Praxis aufzuzeigen.

Was ist für Sie der wichtigste Faktor bei der Wahl einer Therapie nach vorheriger Behandlung mit einem BTKi?

Stéphane Lepretre, MD:

Der wichtigste Faktor ist, wie der vorherige BTKi verabreicht wurde und warum er abgesetzt wurde. Wenn der BTKi kontinuierlich verabreicht wurde und sich der Krankheitsverlauf während der Therapie verschlechterte, ist diese Verschlechterung das entscheidende Ereignis, das zu berücksichtigen ist. In diesem Fall würden wir die Therapie mit kovalenten BTKi nicht fortsetzen. Die verfügbaren Optionen sind dann jedoch begrenzt: nicht-kovalente BTKi, eine auf BCL2-Inhibitoren basierende Therapie oder andere Alternativen, die in Frankreich noch nicht verfügbar sind, wie beispielsweise BTK-Degrader, bispezifische Antikörper oder die CAR-T-Zell-Therapie.

Javier Loscertales, MD, PhD:

Der wichtigste Einzelaspekt, den ich bei der Wahl einer Therapie nach vorheriger BTKi-Exposition berücksichtige, ist die langfristige Sicherheit. Der Grund für den Abbruch der Therapie, die Ansprechdauer, das Resistenzprofil, patientenspezifische Faktoren sowie der Zugang spielen bei der Wahl der Behandlung eine Rolle. Unter den aufgeführten Faktoren sind patientenspezifische Aspekte, insbesondere Begleiterkrankungen und Patientenwünsche, von großer Bedeutung.

Allerdings ist auch der Grund für die Einstellung des bisherigen BTKi von entscheidender Bedeutung. Sollte die Behandlung aufgrund eines Fortschreitens der Erkrankung abgebrochen worden sein, würde ich eher dazu neigen, einen nicht-kovalenten BTKi in Betracht zu ziehen. Demgegenüber kann ein alternatives kovalentes BTKi weiterhin eine geeignete Option darstellen, wenn die Therapie aus anderen Gründen als einer Krankheitsprogression abgebrochen wurde.

Matthew S. Davids, MD, MMSc:

Mein Ankerpunkt ist der Grund für die Einstellung der Behandlung, da er alles, was danach folgt, bestimmt. Resistenzmutationen, die die C481-Bindungsstelle betreffen, beeinträchtigen die Wirksamkeit einer anschließenden erneuten Behandlung mit einem kovalenten BTKi erheblich. Daher benötigt ein Patient, bei dem unter einem kovalenten BTKi eine Progression eingetreten ist, einen Wechsel zu einem Wirkmechanismus, der auf einem anderen Prinzip beruht, anstatt eines weiteren kovalenten BTKi. Ein Patient hingegen, der die Behandlung aufgrund von Toxizität abgebrochen hat, kann möglicherweise weiterhin von einem alternativen kovalenten BTKi profitieren. In der Praxis betrachte ich „Intoleranz vs. tatsächliches Fortschreiten der Erkrankung“ als erste Entscheidungsgrundlage und berücksichtige anschließend die Ansprechdauer, den TP53/del17p-Status sowie die Verfügbarkeit der Therapie.

Alessandra Tedeschi, MD:

Der Grund für den Verzicht auf kovalente BTKi ist sicherlich richtungsweisend für die Wahl der Therapie. Wenn die Behandlung aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen wurde, kann ein Wechsel zu einem anderen kovalenten BTKi bevorzugt werden. Bei Fortschreiten der Erkrankung während der Behandlung sollte die Therapie geändert werden. Im letzteren Fall hängt die Wahl der Behandlung sowohl von den biologischen Merkmalen der Erkrankung als auch von den individuellen Merkmalen der Patientin/des Patienten ab.

Inwiefern haben nicht-kovalente BTKi und neue Biomarker-Tests Ihren Ansatz bei der Festlegung der Behandlungsabfolge bei rezidivierender/refraktärer CLL beeinflusst, und wie werden sich diese Strategien Ihrer Meinung nach in den nächsten Jahren weiterentwickeln?

Stéphane Lepretre, MD:

Leider warten wir in Frankreich (Stand Juni 2026) noch immer auf die Kostenerstattung für nicht-kovalente BTKi. Sobald dieser Zulassungsprozess Fortschritte macht, gehe ich davon aus, dass diese Medikamente bei doppelt refraktärer CLL (Progression nach Behandlung sowohl mit einem kovalenten BTKi als auch mit einem BCL2-Inhibitor) zum Einsatz kommen werden. In Frankreich empfehlen wir, bei jedem Rezidiv auf BTKi-, BCL2-Inhibitor- und TP53-Resistenzmutationen zu testen. Unsere Testmöglichkeiten sind nicht beschränkt. Bei den nachfolgenden Behandlungen werden diese Ergebnisse systematisch berücksichtigt.

Javier Loscertales, MD, PhD:

Die Verfügbarkeit nicht-kovalenter BTKi hat meine Sequenzierungsstrategie bei rezidivierender/refraktärer CLL verändert. Damit haben wir nun in jedem Behandlungsszenario eine Alternative für Patientinnen und Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, bei denen eine Behandlung mit einem kovalenten BTKi erfolglos war – unabhängig davon, ob zuvor Venetoclax verabreicht wurde oder nicht. Ich denke, dass die sogenannte „doppelte Refraktärität“ zunächst die Hauptnische sein könnte, doch in den nächsten Jahren würde ich erwarten, dass dies für die meisten Patientinnen und Patienten im Rahmen der erstattungsfähigen Indikation eine bevorzugte Option sein könnte. Bei Patientinnen und Patienten, bei denen zuvor ein kovalenter BTKi aufgrund üblicher toxischer Wirkungen (mit Ausnahme möglicherweise schwerwiegender kardiovaskulärer oder hämorrhagischer Nebenwirkungen) erfolglos war, würde ich bei der Verwendung eines nicht-kovalenten BTKi eher zögern. Sofern verfügbar, halte auch ich Resistenztests für ein wertvolles

Instrument, da die Identifizierung von Resistenzmutationen bei der Entscheidung über die Sequenzierung eine wichtige Orientierungshilfe bieten kann. Aus praktischer Sicht halte ich die Durchführung von Biomarker-Tests in der routinemäßigen klinischen Praxis jedoch nicht für zwingend erforderlich.

Matthew S. Davids, MD, MMSc:

Mit Pirtobrutinib habe ich eine Möglichkeit, die Vorteile des BTK-Signalwegs auch nach dem Versagen kovalenter BTKi-Inhibitoren aufrechtzuerhalten, anstatt das Zielmolekül aufzugeben. Die umfassende FDA-Zulassung für rezidivierende oder refraktäre CLL bzw. das kleinzellige lymphozytische Lymphom (SLL) nach einer Behandlung mit einem kovalenten BTKi – basierend auf der Studie BRUIN CLL-321 – ermöglicht es medizinischen Fachkräften, weiterhin auf den BTK-Signalweg zu setzen und gleichzeitig andere Therapieklassen für spätere Behandlungslinien zu reservieren. Biomarker-Tests spielen in meiner Praxis an zwei entscheidenden Punkten eine wichtige Rolle: zum einen bei der Bestätigung einer BTK-C481- oder PLCG2-Mutation, bevor eine erneute Behandlung mit kovalenten BTKi-Hemmern in Betracht gezogen wird, und zum anderen bei der Beurteilung des TP53/17p-Status, um jüngere Patientinnen und Patienten zu identifizieren, die von aggressiveren Behandlungsansätzen, wie beispielsweise Zelltherapien, profitieren könnten. Obwohl diese Erkenntnisse den Einsatz von Biomarker-Tests in bestimmten Situationen sinnvoll erscheinen lassen, bin ich nicht der Ansicht, dass die derzeitige Evidenz eine routinemäßige, biomarkergestützte Sequenzierung bei nicht-kovalenten BTKi, BTK-Degradern oder auf Venetoclax basierenden Therapien rechtfertigt. Mit Blick auf die Zukunft gehe ich davon aus, dass sich die Sequenzierung noch dynamischer entwickeln wird – insbesondere angesichts der neuen Daten aus der BRUIN CLL-313/314-Studie, der Entwicklung von BTK-Degradern und des zunehmenden Einsatzes von Dreifach-Therapien wie Pirtobrutinib in Kombination mit Venetoclax und Rituximab im Anschluss an die BRUIN CLL-322-Studie.

Stephan Stilgenbauer, MD:

Nicht-kovalente BTK-Inhibitoren haben das Behandlungsspektrum erweitert. Bisher war bei einer Progression der Erkrankung unter einer kovalenten BTKi-Therapie (Ibrutinib, Acalabrutinib oder Zanubrutinib) der Wechsel zu Venetoclax die primäre Option für die nächste Behandlungsstufe. Derzeit steht mit Pirtobrutinib eine wichtige alternative Salvage-Therapie zur Verfügung. Durch Resistenzmutationstests lassen sich Entscheidungen zur Sequenzierung nach einer Progression unter BTKi- oder BCL2-Inhibitoren weiter abstützen. So sprechen beispielsweise BCL2-Mutationen im Allgemeinen dafür, auf Venetoclax zu verzichten, BTK-C481-Mutationen legen die Vermeidung kovalenter BTKi nahe, und BTK-Mutationen wie T474, L528 oder V416 können ein Hinweis darauf sein, Pirtobrutinib zu meiden. Mit Blick auf die Zukunft interessieren mich insbesondere Daten zur Rolle von Pirtobrutinib in der Erstlinienbehandlung.

Alessandra Tedeschi, MD:

Nicht-kovalente BTKi bieten eine wichtige zusätzliche Option für die Behandlungsabfolge und können Patientinnen und Patienten, die zuvor mit einem kovalenten BTKi behandelt wurden, eine Therapie ermöglichen, mit der sich durch BTK-Mutationen bedingte Resistenzen überwinden lassen. Sie sind bei Hochrisikopatienten wirksam und bieten den Vorteil einer vertrauten Behandlungsmethode mit oraler Verabreichung und kontinuierlicher Therapie. Obwohl Resistenztests aus wissenschaftlicher Sicht von großem Interesse sind, bin ich der Ansicht, dass sie derzeit in der klinischen Praxis nicht routinemäßig durchgeführt werden sollten. Dennoch ist die Einbeziehung von Resistenztests in klinische Studien unerlässlich, um deren klinischen Nutzen besser zu definieren und ihre Auswirkungen auf die Behandlungsabfolge zu ermitteln.

Inwiefern beeinflusst der Zeitpunkt eines Rückfalls die Wahl der Folgebehandlung?

Javier Loscertales, MD, PhD:

Zuweilen sind die Grenzen zwischen Intoleranz und Resistenz schwer zu erkennen. Außerdem halte ich die Festlegung einer Frist von zwei oder drei Jahren, ab der die bisherige Ansprechdauer als ausreichend lang angesehen wird, um eine mögliche erneute Behandlung mit derselben Art von Medikamenten wie in der Erstlinientherapie zu empfehlen, für willkürlich. In Ermangelung besserer Daten würde ich versuchen, Strategien zur erneuten Behandlung in Fällen zu vermeiden, in denen die Ansprechdauer deutlich unter dem bekannten Median liegt, der bei unseren derzeitigen zielgerichteten Therapien sicherlich mehr als drei Jahre beträgt.

Matthew S. Davids, MD, MMSc:

Die Frage, wie der Zeitpunkt eines Rückfalls zu gewichten ist, lässt sich nicht so einfach beantworten: Immer mehr Belege deuten darauf hin, dass Patientinnen und Patienten mit einem späten Rückfall, der mehr als zwei Jahre nach einer festgelegten Therapiezeit auftritt, von einer erneuten Behandlung profitieren könnten, während bei Patientinnen und Patienten mit kurzen Remissionsphasen oder einer Progression unter fortgesetzter Therapie ein Klassenwechsel bevorzugt wird. Doppelt refraktäre Fälle – bei denen sowohl kovalente BTKi als auch Venetoclax zum Einsatz gekommen sind – stellen nach wie vor einen echten ungedeckten Bedarf dar, weshalb ich in solchen Fällen meist nach einer klinischen Studie suche.

Alessandra Tedeschi, MD:

Bislang fehlen uns Daten aus klinischen Studien, die eine klare Unterscheidung zwischen einem frühen und einem späten Rückfall nach einer festgelegten Behandlungsdauer ermöglichen. Dies ist eine wichtige Wissenslücke, die geschlossen werden muss. Für einige Therapien liegen Sequenzierungsdaten aus retrospektiven Studien unter realen Bedingungen vor, doch diese Analysen sind naturgemäß mit zahlreichen Verzerrungsquellen behaftet.

Wie können wir angesichts zunehmend komplexer Behandlungsabläufe die Patientenaufklärung verbessern?

Stéphane Lepretre, MD:

In Frankreich haben wir mit ELLYE einen hervorragenden Patientenverband, der sich um die Aufklärung von Patientinnen und Patienten kümmert. Dieser Verband ist stets über die neuesten Entwicklungen im Bereich CLL informiert (Konferenzen, Literaturübersichten und Gespräche mit Experten).

Matthew S. Davids, MD, MMSc:

Aufgrund der vielfältigen Behandlungsansätze – darunter kovalente BTKi, nicht-kovalente BTKi, BTK-Degrader und auf BCL2-Inhibitoren basierende Optionen – halte ich es für effektiver, Entscheidungen anhand individueller Behandlungspläne zu treffen, die den Patientinnen und Patienten verdeutlichen: „Das setzen wir jetzt ein, das heben wir uns für später auf, und das sind die Gründe dafür“, anstatt lediglich einzelne Wirkstoffdaten aufzuzählen. Visuelle Darstellungen der Sequenzierung, leicht verständliche Erläuterungen zum Unterschied zwischen Unverträglichkeit und Resistenz sowie eine explizite Erörterung des Unterschieds zwischen einer festgelegten Behandlungsdauer und einer kontinuierlichen Behandlung tragen dazu bei, dass Patientinnen und Patienten sich sinnvoll in den Behandlungsprozess einbringen können. Wenn dies bei jedem Therapiewechsel bekräftigt wird und Ressourcen der Patientenvertretung für CLL-Patienten einbezogen werden, lässt sich die Lücke trotz zunehmender Zahl der Behandlungsschemata verkleinern.

Alessandra Tedeschi, MD:

Für die Patientinnen und Patienten wäre es von großem Nutzen, an persönlichen Gruppentreffen mit medizinischen Fachkräften teilzunehmen, die ihnen umfassende Informationen über die Erkrankung und deren Behandlung vermitteln können. Dank der direkten Interaktion können Sichtweisen ausgetauscht, Fragen gestellt und sofortige Klarstellungen sowie Hilfestellungen eingeholt werden.

Was ist Ihre Meinung dazu?

Inwiefern hat die Verfügbarkeit neuerer Behandlungsoptionen Ihren Sequenztherapie-Ansatz bei rezidivierender/refraktärer CLL beeinflusst? Haben Biomarker-Tests, Patientenpräferenzen oder der Zugang zu nicht-kovalenten BTK-Inhibitoren Ihre klinische Entscheidungsfindung verändert? Schildern Sie Ihre Erfahrungen mit und beteiligen Sie sich an der Diskussion, indem Sie unten einen Kommentar hinterlassen.

Und vergessen Sie nicht, für Ihre Patientinnen und Patienten mit CLL fachkundige Behandlungsempfehlungen einzuholen! Nutzen Sie unsere beiden Tools für Erstlinien-CLL und rezidivierende/refraktäre CLL und beantworten Sie einige kurze Fragen zu Ihren tatsächlichen oder hypothetischen Patientinnen und Patienten. Anschließend zeigen wir Ihnen, wie sich Ihr Ansatz im Vergleich zu dem des Expertengremiums darstellt. Haben Sie einen bestimmten Fall im Sinn? Reichen Sie Ihren Fall jetzt ein!