

## Akute myeloische Leukämie

### *Hochrisikopatienten profitieren von Clofarabin-Regime*

Neu-Isenburg, 24. Oktober 2011 – Bei älteren Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) ebenso wie bei AML-Patienten mit ungünstiger Zytogenetik und in der Rezidivsituation sind die Therapieoptionen bislang limitiert. Die Suche nach weiteren effektiven Substanzen ist daher vordringlich. Für Clofarabin liegen in der CLASSIC I Studie jetzt erste Erfahrungen in der Kombinationstherapie mit Cytarabin (Ara-C) bei Hochrisikopatienten vor. Außerdem werden verschiedene Therapieregime mit Clofarabin als Kombinationspartner derzeit als Brücke zur Stammzelltransplantation geprüft. Die neuen Clofarabin enthaltenen Regime können nun nach den ersten Ergebnissen als eine hoffnungsvolle neue Option in der Therapie akuter myeloischer Leukämie angesehen werden.

An einer AML, der häufigsten akuten Leukämie im Erwachsenenalter, erkranken hauptsächlich ältere Menschen: Zwei Drittel der Betroffenen in Deutschland sind über 60 Jahre; das mediane Alter bei Diagnose liegt bei 75 Jahren<sup>1</sup>. Gerade in dieser großen Patientengruppe sind die Therapie-Ergebnisse bislang immer noch unbefriedigend. Denn bei älteren AML-Patienten kommen meist mehrere ungünstige Faktoren zusammen: Zum einen erschweren die oft vorhandenen Komorbiditäten die Durchführung einer Chemotherapie. Zum anderen häufen sich gerade bei Älteren chromosomale Aberrationen und molekulare Veränderungen. Die Ansprechraten sind niedrig, Remissionen oft nur kurzfristig. Die Suche nach neuen Substanzen und effektiven Kombinationsregimen hält daher unvermindert an. Besonders ungünstig ist die Prognose refraktärer oder rezidivierender AML-Patienten mit einer medianen Überlebenszeit von knapp 5 Monaten<sup>2</sup>.

#### ***Verdopplung der Remissionsraten***

In dieser Situation war in der Studie CLASSIC I, die Kombination aus Cytarabin (Ara-C), dem Eckpfeiler in der AML-Therapie, und dem Purinanalog Clofarabin (Evoltra<sup>®</sup>) effektiv<sup>3</sup>. In dieser in den USA, Kanada und der EU durchgeführten Phase-III-Studie wurde die Zweierkombination über maximal drei Zyklen bei 326 Patienten mit refraktärer oder rezidivierender AML im Vergleich zur Therapie mit Ara-C plus Placebo eingesetzt. Bei den Patienten handelte es sich um ein Hochrisikokollektiv: Etwa die Hälfte von ihnen war durch eine ungünstige Zytogenetik charakterisiert. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 67 Jahren (55-86 Jahre), sodass CLASSIC I das typische Kollektiv im klinischen Alltag widerspiegelt.

#### ***Verlängerung des ereignisfreien Überlebens***

Prof. Dr. Hagop M. Kantarjian, Houston/Texas, stellte die Ergebnisse von CLASSIC I auf der Tagung der European Hematology Association (EHA) in London vor<sup>3</sup>. Auf die kombinierte Therapie mit Ara-C plus Clofarabin sprachen 47 % der Patienten an, bei alleiniger Gabe von Ara-C waren es nur 23 %. Auch die Rate kompletter Remissionen (CR) war im Kombinationsarm mit 35 % etwa doppelt so hoch wie unter der Monotherapie mit nur 18 %. Die höhere Effektivität des Kombinationsregimes übertrug sich in eine signifikante Verbesserung des ereignisfreien Überlebens um relativ 37 % (Hazard Ratio 0,63; p=0,0001).

Die 4-Monats-Rate für das ereignisfreie Überleben stieg von nur 17 % mit der Monotherapie auf 38 % mit der Kombination aus Ara-C plus Clofarabin. Von dem Zweierregime profitierten sowohl Patienten mit refraktärer als auch mit rezidivierender AML (35 % vs. 17 % bzw. 41 % vs. 16 %; s. Abb. u.). Für das Gesamtüberleben ergab sich kein Unterschied; es war mit 6,6 Monaten unter kombinierter Therapie und 6,4 Monaten unter Ara-C mono vergleichbar. Außerdem konnten 8 von 22 Patienten in dem Rezidivkollektiv in Remission transplantiert werden. Vergleichbare Ergebnisse wurden für Patienten berichtet, die auf die Vortherapie refraktär waren. Die Studienteilnehmer werden jetzt langfristig weiter nachbeobachtet.

Clofarabin ist ein Deoxyadenosin-Analogon, dessen Entwicklung unter anderem das Ziel hatte, die günstigen Eigenschaften von Fludarabin und Cladribin zu kombinieren. Vorteilhaft im Vergleich zu Anthrazyklinen ist die fehlende Kardiotoxizität. Clofarabin besitzt sowohl antiproliferative als auch proapoptotische Eigenschaften und ist aktuell als Monotherapie zur 3rd line Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) im Kindesalter zugelassen (siehe auch Fachinformation Evoltra<sup>®</sup>)<sup>4</sup>.

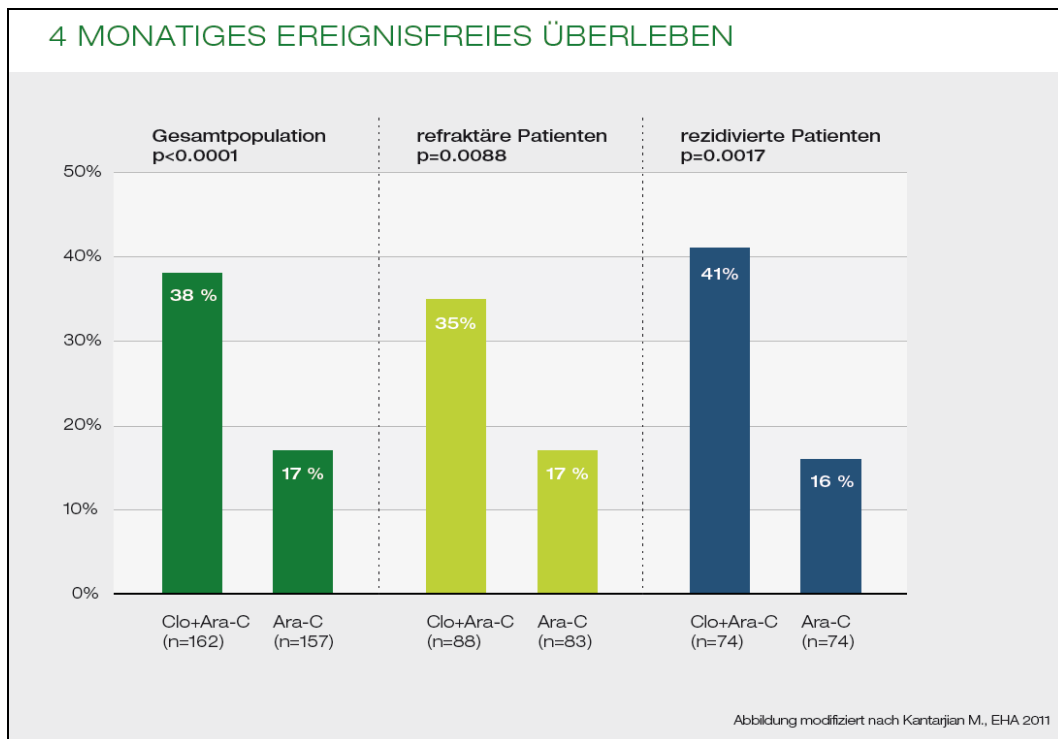
Derzeit wird Clofarabin aufgrund der positiven AML- Daten in der Mono- und Kombinationstherapie auch bei erwachsenen AML-Patienten in mehreren Studien untersucht. Von Interesse ist dabei insbesondere

die hohe Aktivität der Substanz selbst bei ungünstiger Zytogenetik und Patienten in höherem Lebensalter.

### **Effektive Brücke zur Stammzelltransplantation gesucht**

Bei Patienten mit refraktärer oder rezidivierter AML oder ungünstiger Zytogenetik ist die allogene Stammzelltransplantation (ASZT) eine wichtige Therapieoption, um ein möglichst langfristiges krankheitsfreies Überleben zu erreichen. Allerdings werden zur Zeit nur etwa 40 % der Patienten mit rezidivierter AML transplantiert. Dies gilt auch für die Gruppe der jüngeren Patienten. Gründe dafür sind die mäßige Aktivität von Salvage-Therapien mit relativ geringen CR-Raten und die im Behandlungsverlauf akkumulierende Toxizität, die eine Transplantation oft vereitelt. Auch in dieser Situation wird Clofarabin derzeit im Rahmen eines Studienprogramms in unterschiedlichen Kombinationen evaluiert. Erste Ergebnisse sind aufgrund der effektiven Zytoreduktion und der hohen Transplantationsraten vielversprechend.

Weitere Daten soll die derzeit rekrutierende Phase-II-Studie BRIDGE liefern<sup>5</sup>, die die Clofarabin-haltige Induktions- und Konsolidierungstherapie bei rezidivierten und refraktären über 40-jährigen AML-Patienten evaluiert, informierte Studienleiter Priv.-Doz. Dr. Johannes Schetelig, Dresden, auf einem Satellitensymposium von Genzyme im Rahmen der EHA-Tagung. Bei respondierenden Patienten mit HLA-kompatiblen Spender kommt Clofarabin anschließend auch als Bestandteil der Konditionierungstherapie zum Einsatz. Primärer Endpunkt ist die CR-Rate bei Behandlungsende. Mit der BRIDGE-Studie hofft man, eine im Vergleich zu den bisherigen Ansätzen effektivere Option zu identifizieren, um mehr Patienten eine Transplantation zu ermöglichen und bessere Langzeitergebnisse zu erreichen.



### **Referenzen:**

- 1 Hellenbrecht A. (2003) Epidemiologische Daten zu Krebserkrankungen in Deutschland. In: [www.Kompetenznetz-Leukaemie.de](http://www.Kompetenznetz-Leukaemie.de) in Verbindung mit dem Robert-Koch-Institut
- 2 Rowe JM et al. Blood 2005; 106: abst 5463
- 3 Kantarjian H et al.; EHA 2011: abst. 470
- 4 Fachinformation Evoltra® Stand 3/2010
- 5 <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01295307>

### **Quelle:**

Satellitensymposium „The challenge of treating high-risk adult acute myeloid leukemia (AML)“ im Rahmen der EHA-Tagung, London, 9. Juni 2011 – Veranstalter: Genzyme.