

Management der Akuten Lymphatischen Leukämie (ALL) bei älteren Patienten



Interview mit Dr. Nicola Gökbuget, Frankfurt

Anlässlich der „Meet-the-Professor Session“ am 25. Februar 2013 der Veranstaltung „Management of ALL in the Elderly patients – Final results from a New Moderate Intensive Protocol“ im Rahmen des Internationalen Symposiums Acute Leukemias XIV vom 24.-27. Februar 2013 in München.

JOURNAL ONKOLOGIE: Wie viele ältere Patienten mit ALL werden heute schätzungsweise in Studien behandelt?

GÖKBUGET: Die Frage können wir für Deutschland schwer beantworten, weil es hier kein Krebsregister gibt, über das man einen Abgleich mit den Studien durchführen könnte. Daten aus Großbritannien zeigen, dass dort nur etwa 10% der älteren Patienten in Studien behandelt werden. Ich gehe davon aus, dass wir in Deutschland höhere Einschussraten haben, schätzungsweise vielleicht 50%.

JOURNAL ONKOLOGIE: Worauf muss man besonders achten, wenn man ältere ALL-Patienten im Rahmen von Studien behandelt?

GÖKBUGET: Wenn man ältere Patienten behandelt, muss man – ebenso wie bei jüngeren – eine vollständige Diagnostik durchführen. Das gilt insbesondere für die Bestimmung der minimalen Resterkrankung (MRD). Außerdem haben fast 80% der älteren Patienten eine oder mehrere Komorbiditäten, z.B. in 40% der Fälle Diabetes. Komorbiditäten müssen unbedingt komplett dokumentiert werden, ebenso wie die bei älteren Patienten sehr häufig vorhandene Begleitmedikation. Diese besteht im Durchschnitt aus 5 verschiedenen Medikamenten, die natürlich mit der Chemotherapie interferieren können. Weiterhin sollte man ein geriatrisches

Assessment machen, um zumindest grob abzuschätzen, wie der Patient noch mit seinen täglichen Lebensaktivitäten zurechtkommt und in welchem sozialen Umfeld er lebt. Da Patienten plötzlich hilfsbedürftig werden können, müssen auch die Angehörigen mit eingebunden werden.

JOURNAL ONKOLOGIE: In welchen Therapieschritten verläuft die Behandlung?

GÖKBUGET: Die Therapie der ALL ist sehr komplex und langwierig. Sie beginnt mit einer Induktionschemotherapie mit dem Ziel, eine komplette hämatologische bzw. möglichst eine molekulare Remission zu erreichen. Im Anschluss müssen dann Konsolidierungschemotherapien durchgeführt werden, um das Erkrankungsniveau weiter zu senken und Rezidive zu verhindern. Das dauert ca. 9 Monate. Danach wird eine ambulante Erhaltungstherapie mit zwei Medikamenten durchgeführt bis zu einer Gesamttherapiedauer von zweieinhalb Jahren.

JOURNAL ONKOLOGIE: Wie hat Ihre Studiengruppe die Therapie im Laufe der letzten 10 Jahre modifiziert?

GÖKBUGET: Wir haben mit einem mäßig intensiven Chemotherapieprotokoll angefangen, in das wir zur ZNS-Rezidiv-Prophylaxe die intrathekale Gabe einer Dreifach-Chemotherapie mit Cytarabin, Methotrexat

und Dexamethason – der sog. Triple-Therapie – integriert haben. Anschließend haben wir eine Optimierungstudie durchgeführt, die zwei Inhalte hatte. In der Induktionstherapie haben wir 4 Gaben der intrathekalen Triple-Therapie durch 3 Gaben liposomales Cytarabin plus Dexamethason ersetzt. Zusätzlich haben wir in der Konsolidierung die Chemotherapie intensiviert. Auch in der Konsolidierungstherapie wurde liposomales Cytarabin eingesetzt. Insgesamt wurde die Zahl der intrathekalen Therapien von 12 auf 6 reduziert. Wir haben planmäßig etwa 40 Patienten mit diesem optimierten Schema behandelt. Selbstverständlich gilt bei der ALL: Je intensiver die Therapie, desto niedriger ist das Rezidivrisiko. Die Frage ist, welche Intensität bei älteren Patienten machbar ist. Wir hatten den Eindruck, dass die Intensität der Konsolidierungstherapie vertretbar war. 8% Mortalität in kompletter Remission liegen im Rahmen dessen, was man bei solch einer intensiven Therapie erwarten muss. Wir haben zusätzlich in dieser letzten Kohorte auch noch eine Einmalgabe von pegylierter Asparaginase eingeführt. Diese Substanz hat sich bei der ALL als äußerst wichtig erwiesen. Von pädiatrischen Patienten bis zu den jüngeren Erwachsenen hat die Intensivierung der Asparaginase-Gabe zu einer Verbesserung der Heilungsraten beigetragen. Bei den älteren Patienten gab es kaum Erfahrungen, daher haben wir jetzt erstmalig diese

Einmalgabe von pegylierter Asparaginase nach der Induktion eingeführt, um die Verträglichkeit zu überprüfen.

JOURNAL ONKOLOGIE: Welche Ergebnisse konnten Sie mittels dieses multimodalen Konzeptes erreichen?

GÖKBUGET: Durch die Modifikation der Induktionstherapie, also dem Ersatz der Triple-Therapie durch liposomales Cytarabin plus Dexamethason, haben wir eine Erhöhung der Remissionsrate auf über 80% erreicht, während gleichzeitig die Induktionsmortalität von 18% auf 0% reduziert werden konnte. Selbst wenn ein völliges Ausbleiben von Frühmortalität möglicherweise ein Effekt der kleinen Fallzahl ist, muss doch von einer deutlichen Reduzierung ausgegangen werden. Das ist das wichtigste Ergebnis. Zusätzlich haben wir gezeigt, dass die Konsolidierungstherapie machbar ist, und dass wir mit diesem Gesamtkonzept etwa eine Überlebensrate von 50% nach 2 Jahren erreichen können. Wir hoffen auf eine weitere Verbesserung, wenn wir eine größere Anzahl an Patienten und ein längeres Follow-up von denjenigen Patienten haben, die mit der intensiven Konsolidierungstherapie behandelt worden sind.

JOURNAL ONKOLOGIE: Konnten Sie Prognosefaktoren für das Outcome ermitteln?

GÖKBUGET: Wir haben Prognosefaktoren in dreierlei Richtung evaluiert. Zum Einen Prognosefaktoren für Frühmortalität, zum Zweiten für das Gesamtüberleben und zum Dritten für die anhaltende Remission. Das Entscheidende ist – primär bei den älteren Patienten – dass man versucht, die Frühmortalität zu vermeiden. Hier war sowohl das Studienkonzept bezüglich der intrathekalen Therapie relevant als auch Alter, Komorbidität und ECOG-Status vor Beginn der Leukämieassoziierten Symptome. Das ist bei älteren Patienten ganz wichtig, weil sich der Allgemeinzustand oft schnell verschlechtert, wenn die Leukämie auftritt. Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben waren die intrathekale Therapie, das Alter, die Leukozytenzahl und erneut der ECOG-Status. Für die Remissionsdauer war die Leukozytenzahl der Prognosefaktor und bei einer

kleinen Subkohorte die molekulare Remissionsrate prognostisch relevant.

JOURNAL ONKOLOGIE: Weshalb führt man zusätzlich zur systemischen Behandlung eine ZNS-Prophylaxe durch?

GÖKBUGET: Bei der ALL finden sich Blasten im gesamten Körper des Patienten, insbesondere auch in sog. „sanctuary sites“, Bereichen, die schlecht von einer Standardchemotherapie erreicht werden. Dazu gehört das zentrale Nervensystem (ZNS). Wie man aus historischen Studien weiß, entwickeln 30-40% der ALL-Patienten einen Rückfall im Bereich des ZNS, wenn man keine spezielle Prophylaxe durchführt. Bei der ALL ist die ZNS-Prophylaxe heute Standard. Die intrathekale Gabe von ZNS-gängigen Zytostatika erreicht durch die Verteilung im Liquorraum die „sanctuary sites“ im ZNS. Durch diese Prophylaxe vermeidet man nicht nur ZNS-Rezidive, sondern reduziert auch die systemische Rezidivrate. In unserer Studie haben wir mit allen Maßnahmen zur ZNS-Prophylaxe eine sehr niedrige ZNS-Rezidivrate – unter 1% – erreicht. Grundsätzlich könnte man auch eine Ganzhirnbestrahlung durchführen. Das haben wir bei den älteren Patienten aber nicht gemacht, um Toxizitäten zu vermeiden. Es bestünde auch die Option der systemischen Hochdosistherapie, z.B. mit Methotrexat oder Cytarabin, die ebenfalls wirksam ist. Diese Therapieelemente waren ebenfalls Bestandteil unserer Studie. Allerdings ist fraglich, ob man mit den niedrigeren, bei den älteren Patienten machbaren Dosen tatsächlich einen Effekt im Hinblick auf ZNS-Prophylaxe erwarten kann.

JOURNAL ONKOLOGIE: Welchen Vorteil bietet die ZNS-Prophylaxe mit liposomalem Cytarabin im Vergleich zur konventionellen Triple-Therapie?

GÖKBUGET: Zum Einen wirkt liposomal verkapseltes Cytarabin deutlich länger als die Dreifachkombination, da es eine sehr viel längere Halbwertszeit besitzt. Mit einer einzigen Applikation wird eine Wirkdauer von etwa 14 Tagen erreicht, sodass man seltener intrathekale Injektionen durchführen muss als bei der

Dreifachkombination, deren Wirkdauer maximal 3 Tage beträgt. Die seltenere Applikation ist eine Erleichterung für den Patienten. Zum Zweiten verteilt sich liposomales Cytarabin besser im gesamten Liquorraum, während sich die konventionelle Therapie häufig im Bereich des lumbalen bzw. des Rückenmarksbereichs konzentriert und gar nicht den zentralen Liquorraum erreicht. Ein weiterer Vorteil, mit dem wir initial überhaupt nicht gerechnet haben, ist, dass das liposomale Cytarabin nur im Liquor wirkt, also keine systemischen Effekte hat. Bei der Gabe von Methotrexat oder Cytarabin hingegen findet immer auch eine Diffusion ins Blut statt, sodass diese Substanzen dann auch systemische Wirkungen erzeugen. Diese sind in der Induktionstherapie unerwünscht und können zu Nebenwirkungen z.B. protrahierten Zytopenien beitragen. Wahrscheinlich ist das auch der Grund dafür, dass die Patienten unter der Dreifachkombination mehr Infektionen und häufiger schwere Zytopenien entwickelt haben und letztlich eine höhere Frühmortalität aufwiesen, die fast ausschließlich infektionsbedingt war.

JOURNAL ONKOLOGIE: Welche Ziele strebt die GMALL in Zukunft für ältere Patienten mit ALL an?

GÖKBUGET: Wir streben an, die erfolgreiche letzte Version des Protokolls fortzuführen, d.h. in der Induktionstherapie liposomales Cytarabin zur intrathekalen Prophylaxe zu verwenden. Im weiteren Verlauf nach Induktionstherapie würden wir auf konventionelle intrathekale Therapien zurückgehen. So wollen wir versuchen, das potentielle Risiko von Neurotoxizitäten zu vermeiden, das bei wiederholter Gabe von liposomalem Cytarabin entstehen könnte. Natürlich wollen wir auch die intensive Konsolidierungstherapie unter Einschluss von Asparaginase beibehalten und legen einen großen Fokus auf die Bestimmung der MRD, um bei schlecht ansprechenden Patienten alternative Therapien einzusetzen. Außerdem wollen wir den Stellenwert der Stammzelltransplantation ausweiten und Patienten, die noch im guten Zustand sind, eine dosisreduzierte Transplantation anbieten.

Das Interview führte Dr. Petra Ortner, München.