

03. August 2016

Akute Promyelozyten-Leukämie: ATO macht Therapie effektiver

In der Therapie der rezidivierten Promyelozyten-Leukämie (APL) gilt Arsentrioxid (ATO) heute als Mittel der Wahl. Auch in der Erstlinientherapie hat das chemotherapiefreie Regime gute Chancen, sich durchzusetzen, sobald die Zulassung vorliegt. Denn es hat in zwei Studien bei Patienten mit niedrigem bis intermediärem Risiko vergleichbar hohe Remissionsraten wie ATRA/Chemotherapie bei verminderter hämatologischer Toxizität und einem deutlich reduzierten Rezidivrisiko gezeigt (1, 2). Aber es gibt auch noch ungelöste Probleme, auf die Experten in einem Symposium anlässlich des EHA-Kongresses eingingen.

Prof. Miguel A. Sanz, Valencia, Spanien, adressierte das Problem der frühen Mortalität. Er wies darauf hin, dass das frühe Versterben während der Induktionstherapie nur die Spitze des Eisbergs darstellt. Die meisten Todesfälle treten schon auf, bevor überhaupt eine Induktionstherapie eingeleitet wird. Informationen über diesen größeren Teil liegen aus klinischen Studien naturgemäß kaum vor. Denn zum Tode führende Komplikationen wie intrazerebrale oder pulmonale Blutungen gehörten zu den häufigsten Ausschlusskriterien in klinischen Studien.

Problem der frühen Mortalität

In den PETHEMA-Studien der spanischen Arbeitsgruppe traten fatale Blutungen vor Beginn der Induktionschemotherapie mit einer Häufigkeit von knapp 3% auf. Real-World-Daten aus Schweden ermittelten eine Todesrate von 12,4% vor Start der Induktionschemotherapie (3). Wie lässt sich die frühe Mortalität vermindern? Der diagnostische Prozess muss beschleunigt werden. Simultan sollte der Patient schon bei klinischem Verdacht eine ATRA-Therapie und supportive Maßnahmen erhalten.

Während der Induktionschemotherapie treten letale Hämorrhagien zu fast 60% in der ersten Woche auf und betreffen fast exklusiv das Gehirn und die Lunge, wie eine Studie der spanischen Arbeitsgruppe zeigt (4). Insgesamt waren 5% der Todesfälle während der Induktion auf Hämorrhagien zurückzuführen. Als drei unabhängige prädiktive Risikofaktoren konnten ein Kreatininspiegel > 1,4 mg/dl, eine Blastenzahl von $\geq 30 \times 10^9/L$ und eine Koagulopathie identifiziert werden.

Zweithäufigste Todesursache während der Induktionstherapie waren mit 2,3% Infektionen. Als prädiktiv dafür erwiesen sich ein Alter ≥ 60 Jahre, männliches Geschlecht und Fieber. Am Differenzierungssyndrom verstarben 1,3% der Patienten. Prädiktiv dafür waren ein ECOG-Performance-Status ≥ 2 und eine Albuminkonzentration $\leq 3,5$ g/L.

Wie Sanz erklärte, konnte die Gabe von ATO zusätzlich zu ATRA die 30- und 60-Tage-Mortalität

etwas, aber nicht statistisch signifikant senken. Ein klarer Vorteil zeigte sich jedoch in der Reduktion des hämatologischen und molekularen Rückfallrisikos.

Risikogruppe ältere Patienten

Ein weiteres Problem ist die Therapie älterer Patienten, über die Prof. Pau Montesinos, Valencia, referierte. Bei der APL liegt der Erkrankungsgipfel zwar im mittleren Lebensalter und die Inzidenz nimmt danach mit steigendem Alter ab. Die APL älterer Patienten weist auf der einen Seite häufiger ein niedriges und intermediäres Risiko und ein geringeres Rezidivrisiko auf als die APL jüngerer Menschen. Auf der anderen Seite liegt der Anteil von Patienten mit schlechtem Performance-Status im Alter höher.

Während im PETHEMA-Register ein Fünftel der Patienten älter als 60 Jahre alt sind, sind es in den klinischen Studien weniger als 10%, da für ältere Patienten definierte Ausschlusskriterien häufiger zutreffen. Ältere sind also in klinischen Studien unterrepräsentiert. Mit ATRA haben sich auch die Therapieergebnisse bei älteren Patienten verbessert. Aber immer noch sprechen sie schlechter auf die Therapie an als jüngere Patienten. Eine intensivere Chemotherapie verbietet sich oft wegen der hohen Toxizität. Deshalb stellt sich die Frage nach modifizierten Standardtherapien für ältere Patienten, wie es sie auch für die AML gibt.

Mit altersadaptierten Protokollen, die geringere oder weniger Dosen Idarubicin beinhalten, konnte das Langzeit-Outcome der älteren Patienten verbessert werden, ohne Effektivität zu verlieren, erklärte Montesinos. Aber CR-Raten von etwa 80%, eine Induktionsmortalität von 20% und eine Sterberate von 13% in kompletter Remission lassen noch Raum für Verbesserungen. Für ältere Patienten erscheint das Chemotherapie-freie Regime ATRA/ATO besonders attraktiv. Zu den potenziellen Vorteilen zählen geringere hämatologische Toxizität, Infektionsrate und Induktionsmortalität. Bisher gibt es allerdings keine Daten mit ATO bei älteren Patienten.

Dr. Angelika Bischoff

Quelle: Symposium „APL: Remaining hot issues and challenges“, im Rahmen des EHA-Kongresses, Kopenhagen, 09.06.2016; Veranstalter: TEVA

Literatur:

(1) Lo-Coco F et al. N Engl J Med 2013;369:111-21.

(2) Burnett AK et al. Lancet Oncol 2015;16:1295-305.

(3) Lehmann S et al. Leukemia 2011;25:1128-34.

(4) de la Serna J et al. Blood 2008; 111:3395-402.