DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 35, S. 14; Ausgabe 02 / 2001

Wirksamkeit von Fludarabin versus Chlorambucil in der primären Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie

Purin-Analoga wie Fludarabin und 2-Chlordesoxyadenosin (2-CdA) werden seit vielen Jahren zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) eingesetzt (vgl. AMB 1991, **25**, 68; 1993, **27**, 41). Die Wirksamkeit dieser Substanzen in der primären Therapie der CLL im Vergleich mit der lange Zeit als Standardtherapie geltenden Gabe von Chlorambucil (CBL; vgl. AMB 1998, **32**, 53b) ist bisher jedoch nur in wenigen kontrollierten Studien untersucht wurden. Über die Ergebnisse einer randomisierten Studie, in der 2-CdA plus Prednison mit CBL plus Prednison verglichen wurde, haben wir kürzlich berichtet (vgl. AMB 2001, **35**, 6b). Eine multizentrische, prospektive, randomisierte Studie in den USA und Kanada hat in einem ähnlichen Studiendesign die Wirksamkeit von Fludarabin mit CBL in der primären Therapie der CLL verglichen (Rai, K.R., et al.: N. Engl. J. Med. 2000, **343**, 1750). Eingeschlossen wurden zwischen 1990 und 1994 insgesamt 509 unbehandelte Patienten im Stadium III/IV nach Rai-Klassifikation oder im Stadium I, II mit Zeichen für Krankheitsprogreß. Nach Randomisation erhielten die Patienten *Fludarabin* (25 mg/m_2 i.v. an den Tagen 1-5 alle 28 Tage), *CBL* (40 mg/m_2 als einmalige orale Gabe alle 28 Tage) oder *Fludarabin* (20 mg/m_2 i.v. an den Tagen 1-5 alle 28 Tage) plus CBL (20 mg/m_2 als einmalige orale Gabe alle 28 Tage). Vorgesehen waren insgesamt 12 Zyklen dieser Therapie, wobei die Behandlung bei Patienten mit Krankheitsprogreß oder sehr gutem Ansprechen früher beendet werden konnte. Primärer Studienendpunkt war das progreßfreie Überleben. Aufgrund lebensbedrohlicher unerwünscher Arzneimittelwirkungen (UAW) nach der Kombinationstherapie mit Fludarabin plus CBL (Myelosuppression, Infektionen) wurde dieser Arm nach einer Zwischenanalyse vorzeitig geschlossen. Wie in der randomisierten Studie zum Vergleich der Wirksamkeit von 2-CdA mit CBL ergab auch die amerikanische Studie eine signifikante Überlegenheit für Fludarabin hinsichtlich der Ansprechraten (komplette und partielle Remission: 63% vs. 37%, p 0,001), medianer Dauer des Ansprechens (25 Monate vs. 14 Monate, p 0,001), medianer Zeit bis zum Progreß der CLL (20 Monate vs. 14 Monate, p 0,001), nicht jedoch im Gesamtüberleben. Knapp 50% der 79 Patienten, die im Rahmen des "Cross-over-Designs" dieser Studie nach unzureichendem Ansprechen auf CBL mit Fludarabin behandelt wurden, profitierten von dem Wechsel der Therapie. Demgegenüber erwies sich bei nur 7% der 29 Patienten ohne Ansprechen auf Fludarabin der Wechsel auf CBL als wirksam. UAW (z.B. Neutropenie, Infektionen), die in der Publikation leider nicht sehr detailliert dargestellt wurden, traten nach Fludarabin häufiger auf als nach CBL.

Fazit: Fludarabin ist in der primären Behandlung der CLL der bisherigen Standardtherapie mit Chlorambucil (CBL) hinsichtlich Ansprechraten und progreßfreiem Überleben, nicht jedoch hinsichtlich Gesamtüberleben signifikant überlegen. Nur wenige Patienten, die auf Fludarabin nicht ansprechen, profitieren anschließend von einer Monotherapie mit CBL. Die Therapie mit Fludarabin ist jedoch toxischer, deutlich teurer (Preise für einen Therapiezyklus entsprechend der Angaben in der

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Roten Liste 2000: Fludarabin ca. 2700 DM vs. CBL ca. 44 DM) und kann derzeit nur i.v. verabreicht werden. Für ältere Patienten mit behandlungsbedürftiger CLL ist CBL, auch nach Ansicht eines Editorials zu dieser Studie (Dighiero, G., und Binet, J.-L.: N. Engl. J. Med. 2000, **343**, 1799), weiterhin eine geeignete, wenig toxische und billige Therapieoption, während bei jüngeren Patienten (z.B. £ 65 Jahre) der Stellenwert intensiverer Therapiestrategien im Rahmen randomisierter Studien (z.B. der Deutschen CLL-Studien-Gruppe) geprüft werden sollte.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.