DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 44, S. 20; Ausgabe 03 / 2010

Chronische lymphatische Leukämie bei älteren Patienten: Fludarabin klinisch nicht besser als Chlorambucil

In der primären Therapie der Chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) wurde in den letzten Jahren die jahrzehntelang als Standardtherapie geltende Behandlung mit Chlorambucil (Leukeran®) zunehmend durch Purin-Analoga wie Fludarabin (Fludara®) oder Cladribin (2-Chlor-2-desoxyadenosin = Leustatin®, Litak®) allein oder in Kombination abgelöst. Dies basiert auf den Ergebnissen weniger kontrollierter Studien, in denen Purin-Analoga mit Alkylanzien (z.B. Chlorambucil) verglichen wurden. Unter Purin-Analoga fanden sich zwar höhere Remissionsraten (auch für komplette Remissionen) und längere Remissionszeiten, aber kein längeres Gesamtüberleben. Darüber hinaus kommt es unter Purin-Analoga auch häufiger zu schweren Infektionen (1-3). Die Arzneimittelkosten betragen für eine 70 kg schwere, 175 cm große Person für sechs Zyklen Fludarabin ca. 3.382 €, für Chlorambucil über ein Jahr – abhängig von der Dosierung – dagegen nur zwischen ca. 295 € und 561 €.

In den Studien wurden überwiegend jüngere Patienten behandelt, obwohl ungefähr 70% aller Patienten mit CLL bei der Diagnose älter als 65 Jahre sind (4). Bisher war unklar, ob diese älteren Patienten von einer Fludarabin enthaltenden Erstlinientherapie stärker profitieren.

Die deutsche CLL-Studiengruppe verglich daher in einer randomisierten, kontrollierten Studie Chlorambucil und Fludarabin bei Patienten über 65 Jahre mit unbehandelter CLL (5). Die Studie wurde von der Deutschen Krebshilfe, dem Bundesministerium für Bildung und Forschung und einem pharmazeutischen Unternehmen (Hersteller eines Fludarabin enthaltenden Präparats) finanziell unterstützt.

Primäre Endpunkte der Studie waren das Gesamtüberleben und die progressionsfreie Überlebenszeit. Von 1999 bis 2004 wurden 193 behandlungsbedürftige CLL-Patienten in gutem Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group performance status: 0-2) eingeschlossen. Der Altersmedian lag bei 70 Jahren. Die Patienten erhielten sechs Zyklen Fludarabin (25 mg/m^2 fünf Tage lang i.v. alle 28 Tage) oder 12 Monate lang oral Chlorambucil zweiwöchentlich (beginnend mit 0,4 mg/kg KG; bei guter Verträglichkeit ansteigend bis auf 0,8 mg/kg KG). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 42 Monaten schien Fludarabin überlegen zu sein, denn unter dem Purin-Analogon kam es signifikant häufiger zu Remissionen (72% vs. 51%; p = 0,003), darunter auch signifikant häufiger zu kompletten Remissionen (7% vs. 0%; p = 0,011). Auch war die Zeit bis zum Therapieversagen signifikant länger (18 vs. 11 Monate; p = 0,004). Bei der progressionsfreien Überlebenszeit zeigte sich jedoch kein Vorteil unter Fludarabin (im Median 19 Monate vs. 18 Monate unter Chlorambucil). Außerdem überlebten die Patienten unter Chlorambucil sogar länger: im Median 64 Monate, unter Fludarabin dagegen nur 46 Monate (p = 0,15).

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

Schwere Myelotoxizität war unter Fludarabin signifikant häufiger als unter Chlorambucil (42% vs. 23%; p = 0,005), jedoch fand sich kein Unterschied bei Infektionen (Chlorambucil 32% vs. Fludarabin 26%; p = 0,4), einschließlich schwerer Infektionen (Chlorambucil 4% vs. Fludarabin 8%).

Die Autoren erklären das für sie unerwartet schlechte Ergebnis unter Fludarabin damit, dass die Dosis häufig reduziert werden musste. Außerdem erhielten Patienten der Fludarabin-Gruppe signifikant seltener eine Second-line-Therapie, wahrscheinlich, weil zum Zeitpunkt der Studie keine therapeutischen Alternativen zur Verfügung standen.

Fazit: In der Erstlinientherapie älterer Patienten mit CLL zeigt diese Studie klinisch keinen Vorteil von Fludarabin verglichen mit Chlorambucil. Chlorambucil ist also weiterhin für ältere Patienten mit behandlungsbedürftiger CLL eine geeignete, wenig toxische und preiswerte Therapie.

Literatur

1. AMB 2001, **35**, 06b Link zur Quelle und 2001, **35**, 14. Link zur Quelle
2. Steurer, M., et al.: Cochrane Database Syst Rev. 2006, 3:CD004270. Link zur Quelle
3. Catovsky, D., et al.: Lancet 2007, **370**, 230. Link zur Quelle
4. Gribben, J.G.: Blood 2010, **115**, 187. Link zur Quelle
5. Eichhorst, B.F., et al. (GCLLSG = **G**erman **CLL S**tudy **G**roup): Blood 2009, **114**, 3382. Link zur Quelle

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