DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 31, S. 69; Ausgabe 09 / 1997

Wirksamkeit von Interferon alfa-2b (IFN-a-2b) kombiniert mit Cytarabin in der Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie (CML)

Die derzeit etablierten therapeutischen Optionen zur Behandlung der chronischen Phase der CML umfassen die konventionelle Chemotherapie mit Hydroxyurea oder Busulfan, die Gabe von lFN-a sowie als einzige potentiell kurative Behandlungsform die allogene Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen (vgl. AMB 1994, **28**, 9). Verschiedene randomisierte multizentrische Studien haben in den zurückliegenden Jahren die Behandlungsergebnisse des lFN-a mit den konventionellen zytostatischen Therapien verglichen (s. AMB 1994, **28**, 38), und in den meisten dieser Studien konnte eine signifikante Verlängerung des Überlebens durch IFN-a gezeigt werden (Übersicht in 1). Diese Aussage wird auch durch eine kürzlich erfolgte gemeinsame Auswertung von 7 randomisierten Studien zum Vergleich von lFN-a mit konventioneller zytostatischer Therapie bestätigt (2). Das Überleben der mit lFN-a behandelten Patienten war signifikant besser (57% nach 5 Jahren) als bei Patienten, die ausschließlich zytostatisch behandelt worden waren (42%; p 0,001). Die Ergebnisse einer interessanten neuen Therapie für Patienten mit CML wurden jetzt in einer Studie der französischen „CML Study Group“ mitgeteilt (3). In dieser Studie erhielten unbehandelte oder ausschließlich mit Hydroxyurea vorbehandelte Patienten mit CML nach Randomisierung entweder Hydroxyurea (50 mg/kg Körpergewicht/d) plus lFN-a-2b (5 Mio. E./m_2 Körperoberfläche/d) oder Hydroxyurea plus lFNA-a-2b (jeweils in der zuvor genannten Dosierung) und zusätzlich monatliche Therapiezyklen mit Cytarabin (20 mg/m_2/d 10 Tage lang). Die Dosierung von Hydroxyurea und IFN-a-2b wurde den Granulozyten- und Thrombozytenwerten angepaßt. Die Therapie mit Hydroxyurea wurde in beiden Gruppen bis zum Erreichen einer kompletten hämatologischen Remission, die mit Cytarabin bis zum Nachweis eines kompletten zytogenetischen Ansprechens (s. Legende Tab. 1) fortgesetzt. Die Verabreichung von lFN-a-2 b erfolgte kontinuierlich und wurde nur bei schweren Nebenwirkungen beendet. Patienten in der lFN-a-2b-Gruppe, die keine komplette hämatobgische Remission erreichten, konnten nach 6 Monaten zusätzlich Cytarabin erhalten. Als Endpunkte der Studie wurden das Überleben, der Nachweis eines hämatologischen Ansprechens nach 6 Monaten bzw. eines zytogenetischen Ansprechens nach 12 Monaten gewählt. Insgesamt 745 Patienten wurden eingeschlossen, wobei die für die statistische Auswertung verwendete sequentielle Analyse nach 5jähriger Laufzeit der Studie in der lFN-a-2b-Gruppe signifikant mehr Todesfälle im Vergleich zur lFN-a-2 b plus Cytarabin-Gruppe ergab und die Studie daraufhin beendet wurde. Hämatologische und zytogenetische Ansprechraten sind in Tab. 1 zusammengefaßt. Sowohl hinsichtlich des Erreichens einer kompletten hämatologischen Remission als auch hinsichtlich des zytogenetischen Ansprechens wiesen Patienten, die mit IFN-a-2b und Cytarabin behandelt wurden, einen signifikanten Vorteil auf. Auch das Überleben war für die zusätzlich mit Cytarabin behandelten Patienten signifikant besser

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

(85,7% nach 3 Jahren) im Vergleich zur lFNA-a-2b-Gruppe (79,1%; p = 0,02). Die bekannten, z.T. sehr belastenden Nebenwirkungen der IFN-Therapie (u.a. Gewichtsverlust, körperliche Schwäche, grippeähnliche Symptome, Depression) führten bei 97 Patienten in der lFN-a-2b-Gruppe und bei 94 Patienten in der lFN-a-2b-plus-Cytarabin-Gruppe zum Absetzen von IFN. Die durch die zusätzliche Gabe von Cytarabin ausgelösten Nebenwirkungen umfaßten Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Mukositis sowie Thrombozytopenie und führten bei 85 Patienten zur vorzeitigen Beendigung der Therapie mit Cytarabin.

Trotz einiger Kritikpunkte an dieser Studie (z.B. mediane Beobachtungsdauer nur 3 Jahre, Beendigung der Therapie mit lFN-a-2b bzw. Cytarabin bei vielen Patienten wegen Toxizität, deshalb hinsichtlich der tatsächlich erhaltenen Therapie sehr heterogene Patientenuntergruppen, Stellenwert des zytogenetischen Ansprechens als Surrogat-Marker für das klinische Therapieergebnis noch unklar), auf die in einem begleitenden Editorial hingewiesen wird (4), sprechen die Ergebnisse dieser Studie für eine additive Wirksamkeit von Cytarabin in der Behandlung der CML.

Fazit: Die Ergebnisse der französischen Studie zeigen, daß eine zusätzliche Gabe von Cytarabin nach lnduktionstherapie mit Hydroxyurea und lFN-a-2b bei Patienten mit CML in chronischer Phase zu einer Verbesserung der hämatologischen und zytogenetischen Ansprechraten sowie zu einer Verlängerung des Überlebens im Vergleich zur alleinigen Therapie mit IFN-a-2b führt. Eine Bestätigung dieser Ergebnisse durch die derzeit laufenden randomisierten Studien ist jedoch notwendig.

Literatur

1. Kantarjian, H.M., et al.: Blood 1996, **87**, 3069.
2. CML Trialists Collaborative Group: J. Natl. Cancer lnst., im Druck.
3. Guilhot, F., et al.: N. Engl. J. Med. 1997, **337**, 223.
4. Goldman, J.M.: N. Engl. J. Med. 1997, **337**, 270.

Tabelle 1
Hämatologisches (nach 6 Monaten) und zytogenetisches (nach 12 Monaten) Ansprechen auf Cytarabin plus Interferon alfa-2b bzw. Interferon alfa-2b bei chronischer myeloischer Leukämie

Ansprechen auf die Therapie	Interferon/ Cytarabin (n = 360)	Interferon (n = 361)
Kompl. hämat Remission	237 (66%)*	198 (55%)*
Zytogenet. Ansprechen**	(n = 311)	(n = 314)
Komplett	46 (15%)***	28 (9%)***
Partiell	80 (26%)***	47 (15%)***
Gering	77 (25%)	88 (28%)
Therapieversager	53 (17%)	78 (25%)
Keine Zytogenetik vorhanden	55 (18%)	73 (23%)

* = p = 0,003;** = basierend auf dem Nachweis Philadelphia-positiver Zellen in der Metaphase; Komplett: kein Nachweis; Partiell:1-34% positive Zellen; Gering: 35-94% positive Zellen; Therapieversager: 95-100% positive Zellen; *** = p < 0,001

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