Erfahrungen mit der HD-Ara C Behandlung bei Leukämie-Patienten

U.

Jehn

Med. Klinik III, Klinikum Großhadern, München

Schlüsselwörter

HD-Ara C

Zyklisch-alternierende »Erhaltung«

Rezidiv-Behandlung

Therapie refraktärer Leukämien

Zusammenfassung

Erfahrungen mit HD-Ara C in Kombination mit AMSA wurden an 13 Patienten mit ANLL in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung gesammelt. Sie sind in 3 große, kooperative, multizentrische Studien der E.O.R.T.C. eingebettet: Zyklisch-alternierende Therapie während der »Erhaltung«, Behandlung primärer Rezidive und refraktärer Leukämien. Sonderdruckbestellungen an: Prof. Dr. U. Jehn, Med. Klinik III, Klinikum Großhadern, Marchioninistr. 15, D-8000 München 70

Summary and Key Words

Experience with HD-Ara C in combination with AMSA was gained in 13 patients suffering from ANLL in various stages of their disease. They are incorporated in 3 large co-operative, multicenter studies of the E.O.R.T.C. dealing with cyclic-alternating »maintenance«, relapse patients and refractory ANLL.

Cyclic-alternating maintenance – Relapse – Refractory

Kurz nachdem Capizzi seine ersten klinischen Ergebnisse über die Behandlung akuter Leukämien mit hochdosiertem Cytosin-Arabinosid (HD-Ara C) [1] vorgestellt hatte, wurde dieses Therapie-Konzept 1982 in unserer Klinik eingeführt. HD-Ara C wurde jedoch nicht mit Asparaginase, sondern AMSA, einem über Intercalierung zur Hemmung der DNS-Synthese führenden Medikament, kombiniert. Einige Zentren der E.O.R.T.C.-Leukemia-Lymphoma Study Group beschloßen dann, diese Kombination im Rahmen einer Pilot-Studie -vor allem bei Therapie-refraktären Leukämien und Rezidiven – einzusetzen. Unsere Patienten, welche in diese Studie eingebracht wurden, sind in Tabelle I zusammengestellt. Inzwischen ist diese Studie abgeschlossen, ausgewertet und zur Publikation eingereicht [2]. 65 Patienten aus insgesamt 10 Kliniken waren voll auswertbar: Die Rate der Vollremissionen beträgt danach 36% bei Therapie-refraktären Leukämien und 57%, wenn diese Kombination als Erstbehandlung beim Rezidiv eingesetzt wurde. Die mittlere Remissionsdauer aller Responder liegt bei 7 Monaten. Die Toxizität, speziell die hämatologische, erwies sich als nicht unerheblich. 21% der Patienten verstarben in der Aplasie.

Tabelle I. HD-AraC im Rahmen der Rezidiv-Behandlung*

Auf Grund der insgesamt positiven Erfahrungen bei dieser therapeutisch schwierigen Patientengruppe (Rezidive, refraktäre Leukämien, refraktäre Rezidive) wurde die Kombination aus insgesamt 4 Dosen HD-Ara C und AMSA, letzteres verkürzt auf 1 Tag, in die E.O.R.T.C.-AML-6 Studie als zyklische alternierende »Erhaltungstherapie« übernommen. Der

wissenschaftliche Hintergrund ist von mir an anderer Stelle in diesem Heft ausführlich dargestellt. Seit November 1983 sind aus unserer Klinik 15 AML-Patienten in diese Studie eingebracht worden, von denen 12 nach abgeschlossener Induktions- und Konsolidierungs-Behandlung randomisiert wurden (Tab. II). 5 Patienten sind in den Arm mit zyklisch alternierender Therapie, bestehend aus HD-Ara C-AMSA und AMSA-5-Azacytidin, randomisiert worden. Bei einem Patienten mußte auf Grund einer persistierenden Thrombozytopenie die Behandlung abgebrochen werden. Im Rahmen dieser Studie, an der 25 Institutionen teilnehmen, wurden bisher 112 Patienten randomisiert, 58 in den Arm I und 54 in den Arm II, welcher HD-Ara C beinhaltet. Die Toxizität war in beiden Armen tolerabel und führte nur in 3 % der Fälle zum Therapie-Abbruch.

Patient
Alter (J)
FAB

Stadium
Ergebnis
R.M.
64

M2

Prim.Indukt
Tod wegen Toxizität (Myolyse, Tu-Lysis-Syindr.?)
A.M.
56

L1(cALL)
I.Rez.
Tod mit Infektion in

Aplasie
A.W.
54

M1

I.Rez.
Vollremission
I.H.
32

M4

I.Rez.,
refraktär
Tod in Aplasie
mit leuk. Proliferation
H.Sp.
41

M4

II.Rez.,
refraktär
Tod mit Infektion in Aplasie
G.R.
52

M2

II.Rez.,
refraktär
Tod mit Infektion in Aplasie
HD-Ar;
iC
3 g/ π q 12h
Ta
ge 1 und 2

AMSA

115 m
g/ π
Ta
ge 1 mit 5

E.O.R.T.C.-Pilot-Studie. Patienten der Medizinischen Klinik III LMU München (Zeitraum 11/82-4/84)

Tabelle II. HD-Ara iC im Rahmen der zyklisch-alternierenden »Erhaltung«*

15 12

In die Studie eingebracht Nach V.R. randomisiert

5

1

2 (5/6-3/6)

1 (3/6)

1 (2/6)

Randomisiert nach HD-Ara C, AMSA, 5-AZA Nach vollständig abgeschlossener »Erhaltung«
»Erhaltung« noch nicht abgeschlossen Abbruch wegen KMT Abbruch wegen Toxizität

Zyklus B HD-Ara C 3g/m² q12h Tagelund 2

AMSA 150 mg/nr Tag 1

Zyklus C AMSA 150 mg/m² Tag 1

5-AZA 150 mg/m² Tage 1,2,3

* E.O.R.T.C.-AML-6-Studie # 06821. Patienten der Medizinischen Klinik III- LMU München
(Zeitraum 11/83-9/84)

38

Jehn: Erfahrungen mit HD-Ara C der Med. Univ. Klinik, München

Tabelle III. HD-Ara C im Rahmen der primären Rezidiv-Behandlung
Patient Alter (J) FAB Stadium Ergebnis

Seit 1984 bringen wir unsere AML-Rezidive in eine neue E.O.R.T.C.-Studie ein, bei welcher zur Re-Induktion von frisch diagnostizierten Rezidiven 6 Tage lang – statt Hochdosis Ara C – mittelhoch dosiertes Ara C verabreicht wird, im wesentlichen, um die Toxizität herabzusetzen. Diese Dosierung erwies sich in einer Pilot-Studie als ineffektiv bei Therapie-refraktären Rezidiven. Zur Konsolidierung – also nach vollständiger Regeneration der normalen Hämatopoese bei eingetretener Vollremission – wird dann HD-Ara C mit insgesamt 8 Dosen über 4 Tage verwandt. Die wenigen Patienten, welche seit Juli 1984 aus unserer Klinik in dieses Programm eingebracht wurden, sind in Tabelle III dargestellt. Insgesamt wurde in unserer Klinik bei 13 Leukämie-Patienten in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung HD-Ara C eingesetzt, welche in 3 multizentrische Studien eingebettet sind. Meine eigenen Erfahrungen mit der Anwendung und dem Umgang mit HD-Ara C wurden im August 1983 im Rahmen einer Gastprofessur am M. D. Anderson Krankenhaus in Houston, Texas, insofern auf eine neue Ebene gehoben, als ich Gelegenheit bekam, die individuelle pharmakokinetische Überwachung und Steuerung dieser wirkungsvollen, aber nicht ungefährlichen Therapie kennenzulernen [3], Entscheidend sind dabei weniger die Ara C-Plasma Spiegel als vielmehr die intrazellulären Konzentrationen von Ara-CTP, dem eigentlichen aktiven Metabolit zur Hemmung der DNS-Polymerase, welche alle 2 h nach Gabe von HD-Ara C in den peripheren Blasten gemessen wird. Es hat sich gezeigt, daß

Leukämie-Patienten sehr unterschiedliche Halbwertszeiten von intrazellulärem Ara CTP besitzen, und daß solche Patienten, welche hohe Konzentrationen über 12 h und darüber hinaus haben, eine weitaus höhere Wahrscheinlichkeit aufweisen, auf diese Therapie anzusprechen als solche, welche niedrige oder mittelhohe Konzentrationen über 4-6 h zeigen. In der letzten Gruppe muß die Sequenz der HD-Ara C Gabe von einem 12 h-Intervall auf die individuelle, kürzere Halbwertszeit reduziert werden, da andernfalls die Blasten Gelegenheit bekommen, in der Zwischenzeit erneut zu proliferieren. Umgekehrt wird bei Patienten, welche hohe Ara C Konzentrationen bis zu 20 h halten, im 12-h-Rhythmus die Toxizität unnötig erhöht. HD-Ara C hat aber außer der Umwandlung in die aktive Ara CTP einen starken Membraneffekt, z. B. an den Erythrozyten, welcher in der Regel zu einem positiven Coombs-Test führt. Es ist darüber hinaus auf der zellulären Ebene sehr toxisch gegen normales Knochenmark, wobei wir am M. D. Anderson Krankenhaus wiederholt ein sog. Tumor-Lysis-Syndrom beobachteten, welches sich autopsisch als völlige, hämorrhagische Nekrose des gesamten Knochenmarks zeigt. Die

ursprünglich verabreichten 12 Dosen HD-Ara C wurden an dieser Institution auf ein Maximum von 6 mit individuellen Zeitintervallen herabgesetzt.

Literatur

Capizzi, R. L.; Rudnick, S.; Gabriel, D.; Sahasrabude, D.; Fremont, S.; Yang, J. I.; Cheng, E.; McClamrock, E.; Cheng, Y. C: Sequential high dose Ara C and Asparaginase in acute leukemia: clinical pharmacology and therapeutic efficacy. Proc. 13th Int. Cancer Congr. Abstr. 129 (1982).
Zittoun, R.; Bury, J.; Stryckmans, P.; Löwenberg, B.; Peetersmans, M.; Rozendaal, K. Y.; Kerkhofs, M.; Jehn, U.; Willemze, R.; Haanen, C: Amsacrine (AMSA) with high-dose cytarabine in acute leukemia. Cancer Treat. Rep. (in press).
Plunkett, W.; Estey, E.; Keating, M. J.; Freireich, E. J.: Cellular pharmacology of arabinosylcytosine 5'-triphosphate (ara CTP) in leukemic cells during high-dose ara C therapy. ASCO Abstr. C-124 (1982).