Hochdosiertes ARA-C in Kombination mit Mitoxantron bei der Therapie der AML im Kindesalter

Erste Ergebnisse der AML-Rezidivstudie BFM-85

J.		Ritter ^a
U.		Creutzig ^a
G.		Henze ^b
H.		Jürgens ^c
U.		Bode ^d
G.		Prindull ^e
G.		Schellong ^a

^aUniversitäts-Kinderklinik Münster ^bUniversitäts-Kinderklinik Berlin ^cUniversitäts-Kinderklinik Düsseldorf ^dUniversitäts-Kinderklinik Bonn ^eUniversitäts-Kinderklinik Göttingen

Schlüsselwörter

Hochdosis-Cytosin-Arabinosid
Mitoxantron
Refraktäre akute myeloische Leukämie
Kindesalter

Zusammenfassung

Im Rahmen der AML-Rezidivstudie BFM-85 wurden 19 Kinder mit AML mit der Kombination von hochdosiertem Cytosin-Arabinosid und Mitoxantron behandelt. Alle Kinder waren initial entsprechend dem AML-BFM-83 Protokoll behandelt worden. 6 Kinder waren durch dieses Protokoll nicht in Remission gelangt; 9 Kinder hatten während oder nach der Erhaltungstherapie ein Rezidiv erlitten. Bei 4 Kindern waren nach Induktions- und Konsolidierungstherapie AML-BFM-83 noch residuale Blasten im Knochenmark vorhanden (M/2-Mark). 6 der 15 therapieresistenten Kinder und alle 4 Kinder mit ungenügendem Ansprechen auf die Induktions- und Konsolidierungstherapie AML-BFM-83 erreichten durch die Rezidivtherapie eine Vollremission. 2 Kinder verstarben in Knochenmarkaplasie, 1 Kind sprach nicht auf die Rezidivtherapie an. Ein Kind erlitt nach weiterer Therapie mit Mitoxantron eine tödliche Kardiomyopathie, alle Kinder gelangten in eine im Median 27 Tage anhaltende Knochenmarkaplasie. Unsere Daten zeigen, daß HD-ARA-C in Kombination mit Mitoxantron eine hohe antileukämische Aktivität bei Kindern mit refraktärer AML besitzt. Sonderdruckbestellungen an: Prof. Dr. med. J. Ritter, Abt. Hämatologie/Onkologie, Univ.-Kinderklinik, Albert-Schweitzer-Straße 31, D-4400 Münster

Summary and Key Words

19 children with AML were treated using the combination of high dose cytosine-arabinside and mitoxantrone. All children were initially treated according to protocol AML-BFM-83. 6 children with refractory AML, 9 children with bone-marrow relapse during or after maintenance therapy and 4 children with residual blasts (5–25 %) after remission induction and consolidation therapy AML-BFM 83 were treated with the relapse protocol. 6 of 15 children with refractory AML and all 4 children with residual blasts achieved a complete remission. 2 children died in bone-marrow aplasia and 1 child did not respond. One child died after further mitoxantrone treatment due to toxic cardiomyopathy. All children went into severe bone marrow aplasia, which lasted in

median 27 days. These data indicate a high antileukemic activity of HD-ARA C/mitoxantrone in childhood AML.

High dose-cytosine-arabioside – Mitoxantrone – Refractory acute myelogenous leukemia – Childhood

Die Behandlung der akuten myeloischen Leukämie (AML) im Kindesalter hat in den letzten Jahren Fortschritte gemacht [1, 2, 8]. Trotzdem erreichen mit den bisherigen Therapieprotokollen etwa 10–25 % der Patienten keine Remission, und etwa die Hälfte der in Remission gelangten Patienten erleidet im weiteren Verlauf ein Rezidiv [1, 2].

Bisher liegen keine größeren Studien über die Behandlung der refraktären AML im Kindesalter vor. Bei erwachsenen Patienten mit AML werden ermutigende Ergebnisse mit hoch-dosierter ARA-C-Therapie allein oder in Kombination mit Anthrazyklinen oder m-AMSA [3–5] berichtet. Hiddemann et al. [6] beschrieben hohe Remissionsraten bei Erwachsenen mit therapierefraktärer AML durch HD-ARA-C in Kombination mit Mitoxantron. Im folgenden möchten

1 Folgende weitere Kliniken brachten Patienten in diese Studie ein: Städt. Kinderklinik Bayreuth (G. Wündisch), Univ.-Kinderklinik Freiburg (A. Jobke), Univ.-Kinderklinik Gießen (F. Lampert), Univ.-Kinderklinik Hamburg (H. Kabisch), Univ.-Kinderklinik Mainz (P. Gutjahr), Univ.-Kinderklinik Tübingen (D. Niethammer), Univ.-Kinderklinik Würzburg (J. Köhl).

2 Mit Unterstützung des Bundesministeriums für Forschung und Technologie wir unsere ersten Ergebnisse mit dieser Kombinationstherapie bei der Behandlung der AML im Kindesalter mitteilen.

Patienten, Behandlungsprotokoll und Methoden

Die vorliegende Studie umfaßt 15 Patienten im Kindesalter mit therapierefraktärer AML, die initial sämtlich entsprechend dem AML-BFM-83-Protokoll [2] behandelt wurden. 6 Patienten gelangten weder durch die Remissions-Induktionstherapie noch durch die Konsolidierungstherapie des Protokolls AML-BFM-83 in Remission (Nonresponder). 7 Kinder erlitten ein frühes Rezidiv im ersten Behandlungsjahr, bei 2 Kindern trat das Rezidiv im 2. Behandlungsjahr bzw. 3 Monate nach Absetzen der Erhaltungstherapie auf. 4 weitere Kinder hatten noch 5–25% Blasten (M1/2-Mark) nach der Induktions- und Konsolidierungstherapie AML-BFM-83 im Knochenmark. 3 Das Behandlungsprotokoll dieser 19 Patienten bestand aus HD-ARA-C, 3 g/m² alle 12 h als 3stündige Infusion an den Tagen 1–4 und aus Mitoxantron 12 mg/m² an den Tagen 3, 4 und 5. Der Therapieeffekt wurde entsprechend den CALGB-Kriterien ausgewertet [9].

3 Klinische Daten von 2 Patienten dieser Studie wurden bereits von Prindull et al. [7] mitgeteilt.

Basisinformation Cisplatin-Lösung B*

Zusammensetzung

1 ml Infusions-/Injektionslösung enthält: Cisplatin 0,5 mg, Natriumchlorid 9,0 mg.

Anwendungsgebiete

Klein- und nichtkleinzellige Bronchialkarzinome, Hodentumore, Ovarialkarzinome, Cervixkarzinome, Prostatakarzinome, Endometriumkarzinome, Blasenkarzinome, Melanome, Sarkome, Karzinome des Kopf-Hals-Bereichs, Plattenepithelkarzinome.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Cisplatin und andere Platin-enthaltende Präparationen, Schwangerschaft, herabgesetzte Funktion des Knochenmarks, schwere Einschränkungen der Nierenfunktion, Exsikkose. Bei eingeschränkter Nierenfunktion, eingeschränkter Funktion des Knochenmarks oder eingeschränktem Hörvermögen ist das Risiko der Therapie gegenüber dem

der Nichtbehandlung abzuwägen. Cisplatin wirkt bei Bakterien mutagen und erzeugt in Zellkulturen Chromosomenaberrationen, deshalb sollte Patienten im geschlechtsreifen Alter während und bis zu drei Monaten nach Beendigung der Chemotherapie mit Cisplatin zu kontrazeptiven Maßnahmen geraten werden.

Nebenwirkungen

Bei etwa einem Drittel aller Patienten tritt ein allgemeines Krankheitsgefühl unter der Therapie auf.

Niere

Eine dosisabhängige und bei Mehrfachgabe zunehmende Beeinträchtigung der Nierenfunktion tritt in etwa 35 Prozent der Fälle auf (Erhöhung des Harnstoffs und des Kreatinins im Serum sowie Verminderung der Kreatinin-Clearance). Bei einer kumulativen Gesamtdosis von mehr als 300 mg Cisplatin/m² Körperoberfläche nimmt die Häufigkeit der Nierentoxizität zu. Bei ausreichender Prähydratation und forcierter Diurese ist diese Nebenwirkung im allgemeinen reversibel.

Plasmaelektrolyte

Hypokalzämie und Hypomagnesiämie mit EKG-Veränderungen und/ oder Muskelkrämpfen treten selten auf und können durch entsprechende Zufuhr von Magnesium und Kalzium beherrscht werden.

Hyperurikämie

In etwa 30 Prozent der Fälle kann es zu einer Hyperurikämie kommen, die mit Allopurinol therapiert werden kann.

Knochenmark

Eine im allgemeinen reversible Beeinträchtigung der Knochenmarksfunktion tritt dosisabhängig bei etwa 40 Prozent aller behandelten Patienten auf. Bei einer kumulativen Gesamtdosis von mehr als 400 mg Cisplatin/m² Körperoberfläche ist mit einem starken Anstieg der Knochenmarkstoxizität zu rechnen. Sie äußert sich als Thrombopenie, Anämie und Leukopenie. Dabei muß mit der stärksten Thrombopenie nach etwa 21 Tagen und der stärksten Leukopenie nach etwa 14 Tagen gerechnet werden.

Gehörorgan

In 15 bis 20 Prozent der Fälle wurden Hörstörungen, Ohrensausen, Hörverlust, besonders bei hohen Frequenzen beobachtet. Bei hoher Dosierung tritt diese Nebenwirkung häufiger auf.

Nervensystem

Bei längerer, seltener bei einmaliger Verabreichung von Cisplatin können periphere Neuropathien mit Verlust des Tast- und Geschmacksinns sowie Krämpfe auftreten. In seltenen Fällen wurden Entzündungen der Sehnerven mit Sehstörungen einschließlich Erblindung beobachtet, die nach sofortigem Absetzen der Therapie reversibel waren.

Gastrointestinaltrakt

Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Bauchschmerzen sind unabhängig von der Dosis bei etwa 70 bis 80 Prozent aller Patienten zu erwarten. Auftreten und Schweregrad der Beschwerden können durch Antiemetika bzw. durch Neuroleptika beeinflusst werden.

Anaphylaktische Reaktionen

In seltenen Fällen können anaphylaktische Reaktionen auftreten, die mit Sympathomimetika, Kortikosteroiden und Antihistaminika behandelt werden können.

Herz

Herzrhythmusstörungen und Herzversagen unter Cisplatin-Therapie wurden selten beobachtet.

Leber

Reversible Leberfunktionsstörungen mit Transaminasenerhöhung wurden bei etwa 10 Prozent der Patienten beobachtet.

Immunsystem

Immunsuppressive Reaktionen wurden beobachtet.

Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bei der Kombination mit anderen myelosuppressiv wirkenden Substanzen ist mit einer Verstärkung der Knochenmarkstoxizität zu rechnen. Nephrotoxische und ototoxische Substanzen können in ihrer Toxizität durch Cisplatin verstärkt werden. Die angestrebte, forcierte Diurese darf auf keinen Fall mit Schleifendiuretika herbeigeführt werden (Gefahr der Tubulusschädigung). Cisplatin reagiert mit Aluminium. Dadurch wird die antineoplastische Wirksamkeit des Präparates herabgesetzt. Bei Anwendung von Cisplatin-Lösung dürfen daher keine aluminiumhaltigen Infusionsbestecke, Spritzen oder Infusionsnadeln verwendet werden. Komplexbildner, wie z. B. Penicillamin, sollten nicht mit Cisplatin-Lösung kombiniert werden, da die Wirksamkeit von Cisplatin herabgesetzt wird.

Dosierungsanleitung

Soweit nicht anders verordnet:

Entweder einmalig 50–120 mg Cisplatin/m² Körperoberfläche (100–240 ml Cisplatin-Lösung Behring/m²) oder an Tag 1 und 8 je 50 mg Cisplatin/m² Körperoberfläche (100 ml Cisplatin-Lösung Behring/m²)

oder an 5 aufeinanderfolgenden Tagen je 15–20 mg Cisplatin/m² Körperoberfläche (30–40 ml Cisplatin-Lösung Behring/m²). Cisplatin-Lösung Behring kann alle 3–4 Wochen als Einzelgabe oder an 5 aufeinanderfolgenden Tagen mit einem behandlungsfreien Intervall von 3–4 Wochen angewendet werden, entsprechend dem klinischen Verlauf.

Bei Kombination mit anderen Zytostatika ist die Dosis entsprechend dem gewählten Schema zu reduzieren.

Art der Anwendung

Cisplatin-Lösung Behring sollte nur von in der Tumorthherapie erfahrenen Ärzten angewendet werden. Cisplatin-Lösung Behring ist gebrauchsfertig und darf nur intravenös appliziert werden. Cisplatin-Lösung Behring wird im Bypass zu 1 bis 2 Liter physiologischer Kochsalzlösung über mehrere Stunden infundiert. Vor Beginn, während der Therapie und vor jedem neuen Behandlungszyklus sollen Nierenfunktion, Blutbild, Gehör- sowie Leber- und neurologische Funktionen untersucht werden. Das Blutbild sollte während der Therapie zusätzlich in wöchentlichen Abständen überwacht werden. Wiederholungen des Therapiezyklus sollten erst nach Normalisierung der genannten Organfunktionen durchgeführt werden. Zwei bis zwölf Stunden vor und mindestens sechs Stunden nach der i.v.-Verabreichung von Cisplatin-Lösung Behring muß für eine ausreichende Hydratation gesorgt werden. Dazu empfiehlt sich die Infusion von physiologischer Kochsalzlösung oder 0,45%iger Kochsalzlösung, die mit 5% Glukose versetzt ist, mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 200 ml/h. Das Urinvolumen sollte während der Posthydratation 100 bis 200 ml/h betragen und bei ungenügender Diurese durch i.v.-Verabreichung von Mannit erzwungen werden. Nach der i.v.-Posthydratation sollte der Patient über 24 Stunden reichlich Flüssigkeit zu sich nehmen, um eine ausreichende Urinproduktion sicherzustellen. Cisplatin-Lösung Behring kann allein oder in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Chemotherapeutika und/oder Antibiotika angewendet werden.

Aufbewahrung und Haltbarkeit

Das Präparat ist vor Licht geschützt bei 15 bis 25°C zu lagern und darf nach Ablauf des auf Packung und Behältnis angegebenen Verfalldatums nicht mehr angewendet werden. Lösungen,

die Trübungen oder Partikel aufweisen, dürfen nicht verwendet werden. Angestochene Flaschen sind vor Licht geschützt aufzubewahren und innerhalb von 72 Stunden zu verbrauchen. Auf andere Weise geöffnete Flaschen dürfen nicht angewendet werden. Arzneimittel sorgfältig und unzugänglich für Kinder aufbewahren!

Zusätzliche Informationen

Das Merkblatt „Sichere Handhabung von Zytostatika“ der Berufs-genossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege ist zu beachten.

Handelsformen

Packung mit 10 Flaschen zu je 10 mg Cisplatin (20 ml), Flasche mit 25 mg Cisplatin (50 ml), Flasche mit 50 mg Cisplatin (100 ml), Flasche mit 100 mg Cisplatin (200 ml), Klinikpackungen.
Stand: bei Drucklegung

Behringwerke AG

Med. Information und Vertrieb

Postfach 80 02 80

6230 Frankfurt am Main 80

BEHRING

Ritter et al.: HD-ARA-C plus Mitoxantron bei der Therapie der AML im Kindesalter

27

Ergebnisse

Die Therapieergebnisse der 19 Patienten sind in Tabelle I aufgelistet. Bei den 15 Kindern mit refraktärer bzw. rezidivierender AML wurden 6 Vollremissionen und 6 Teilremissionen erzielt. 2 Patienten verstarben in Knochenmarkaplasie, ein weiterer Patient sprach nicht auf die Therapie an. 2 der 6 in Remission gelangten Kinder rezidierten erneut nach jeweils 3 Monaten. Bei einem weiteren Kind hielt die Remission inzwischen 6 Monate an, während ein Kind, das nach Erreichen der Remission weiter mit hochdosiertem Alexan und Mitoxantron (kumulative Gesamtdosis 120 mg/m²) behandelt wurde, an einer Kardiomyopathie nach einer 8 Monate anhaltenden Remission verstarb. Dieser Patient hatte im Rahmen der Erstbehandlung entsprechend dem AML-BFM-83 Protokoll insgesamt 400 mg/m² Daunorubicin und Adriamycin erhalten. Bei 2 in Remission gelangten Kindern wurde eine allogene Knochenmarktransplantation durchgeführt. Ein Kind befindet sich 6 Monate später in anhaltender Zweitremission, während der zweite Patient 3 Monate nach Knochenmarktransplantation erneut rezidierte und verstarb. 5 der 6 Kinder, die eine partielle Remission erreicht hatten, verstarben im weiteren Verlauf an ihrer Grundkrankheit.

Alle 4 Kinder, bei denen nach Induktions- und Konsolidierungstherapie AML-BFM-83 noch Blasten (5–25 %) im Knochenmark vorhanden waren, befinden sich in anhaltender Remission. Alle Kinder kamen in eine komplette Knochenmarkaplasie, die bei den in Remission gelangten Patienten im Median 27 Tage andauerte. 2 Kinder verstarben in Knochenmarkaplasie, bei 2 Kindern entwickelte sich eine Organmykose, die unter Antimykotikatherapie mit Amphotericin B und Flucytosin beherrscht werden konnte.

Diskussion

Im Rahmen einer Phase-II-Studie prüften wir die antileukämische Effektivität der Kombination HD-ARA-C plus Mitoxantron bei 19 einheitlich vorbehandelten Kindern mit AML. 6 von 15 Patienten mit therapierefraktärer AML erreichten eine Vollremission, die bei 2 Patienten noch

anhält. Alle 4 Kinder, bei denen nach Remissions-Induktions- und Konsolidierungstherapie AML-rapie HD-ARA-C und Mitoxantron behandelt wurden, befinden sich in anhaltender Remission. Unsere Ergebnisse sind vergleichbar mit den Ergebnissen bei erwachsenen Patienten [6]. Die Knochenmarktoxizität der Kombinationstherapie HD-ARA-C plus Mitoxantron scheint nicht größer zu sein als die Toxizität unter Anwendung der Induktionstherapie AML-BFM-83 [2]. Ein Patient, der in Remission noch weiter mit Mitoxantron behandelt wurde, verstarb an einer Kardiomyopathie.

Unsere Ergebnisse legen den Einsatz der Kombination HD-ARA-C plus Mitoxantron im Rahmen der Erstbehandlung der AML im Kindesalter nahe.

Literatur

- Creutzig, U.; Ritter, J.; Riehm, H.; Langermann, H.-J.; Henze, G.; Kabisch, H.; Niethammer, D.; Jürgens, H.; Stollmann, B.; Lasson, U.; Kaufmann, U.; Löffler, H.; Schellong, G.: Improved treatment results in childhood acute myelogenous leukemia: A report of the German cooperative study AML-BFM-78. *Blood* 65: 298–304 (1985).
- Creutzig, U.; Ritter, L.; Budde, M.; Riehm, H.; Henze, G.; Lampert, F.; Gerein, V.; Müller-Weihrich, St.; Niethammer, D.; Spaar, H.-J.; Schellong, G.: Aktuelle Ergebnisse der kooperativen AML-Therapiestudien bei Kindern: BFM-78 und -83. *Klin. Pädiat.* 198: 183–190 (1986).
- Herzig, R. H.; Wolff, S. N.; Lazarus, H. M.; Phillips, G. L.; Karanes, C.; Herzig, G. P.: High-dose cytosine arabinoside therapy for refractory leukemia. *Blood* 62: 361–369 (1983).
- Herzig, R. H.; Lazarus, H. M.; Wolff, S. N.; Phillips, G. L.; Herzig, G. P.: High-dose cytosine arabinoside therapy with and without anthracycline antibiotics for remission induction of acute nonlymphoblastic leukemia. *J. clin. Oncol.* 3: 992–997 (1985).
- Hines, J. D.; Oken, M. M.; Mazza, J. J.; Keller, A. M.; Streeter, R. R.; Glick, J. H.: High-dose cytosine arabinoside and m-AMSA is effective therapy in relapsed acute nonlymphocytic leukemia. *J. clin. Oncol.* 2: 545–549 (1984).
- Hiddemann, W.; Kreutzmann, H.; Straif, K.; Ludwig, W. D.; Donhuijsen-Ant, R.; Lengfelder, E.; Arlin, Z.; Büchner, Th.: High-dose cytosine arabinoside and mitoxantrone in refractory acute myeloid leukemia: A clinical phase I/II-study. *Onkologie* 9: 144–146 (1986).
- Prindull, G.; Lakomek, M.; Eber, S.; Schrewe, H.; Schröter, W.: Hochdosiertes Cytosin-Arabinosid und Mitoxantron in der Remissions-Reinduktion von Rezidiven bei akuten Leukämien (Abstrakt). *M Schr. Kinderheilk.* 134: 646 (1986).
- Ritter, J.; Creutzig, U.; Riehm, H.; Schellong, G.: Acute myelogenous leukemia: Current status of therapy in children; in Thiel, Thierfelder, *Recent results in cancer research*, vol. 93, pp. 204–215 (Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo 1984).
- Y. Yates
J.; Glidewell
O.; Wiernik
P. et al.: Cytosine arabinoside with daunorubicin or adriamycin for therapy of acute myelocytic leukemia: A CALGB study. *Blood* 60: 454–462 (1982).