

# Alemtuzumab voor volwassenen met een eerste of tweede recidief van acute lymfatische leukemie (HOVON 74)

Auteurs

R. Willemze, J.J. Cornelissen, S.M.G.J. Daenen, A.W. Dekker en P. Muus voor de Leukemie Werkgroep van de HOVON

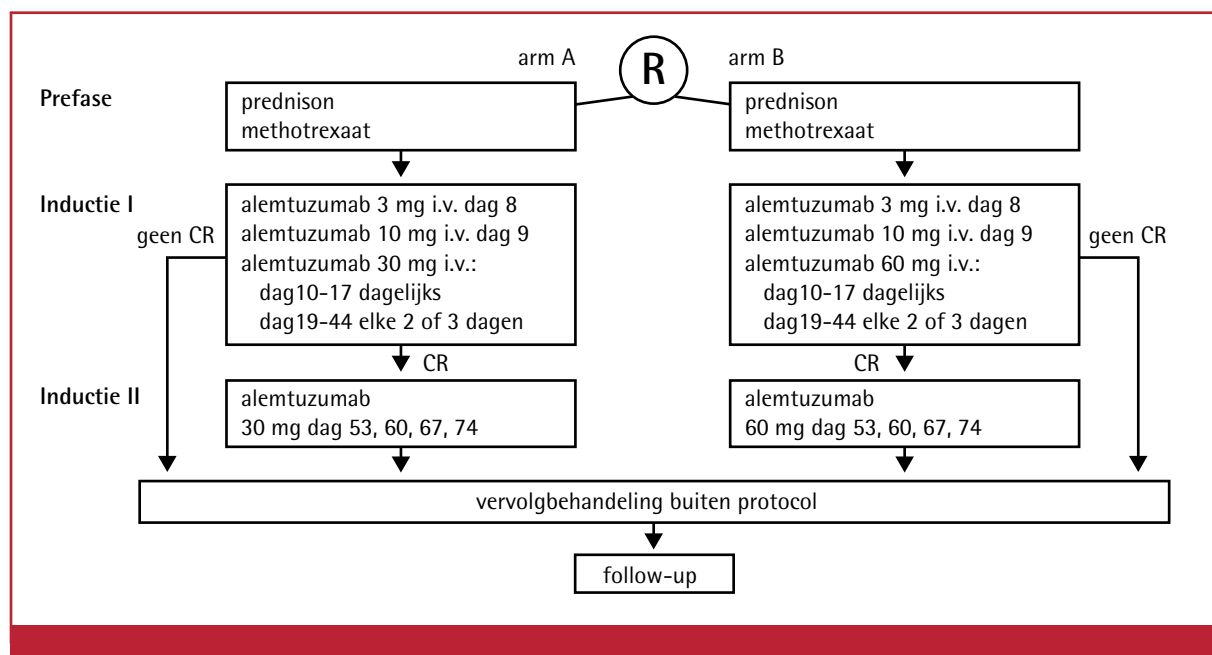
(Ned Tijdschr Hematol 2007;4:190-1)

Acute lymfatische leukemie (ALL) is een kwaadaardige ziekte van de voorlopers van de B- of T-lymfocyt. Tijdens de laatste 20 jaar zijn de resultaten van de behandeling van adolescenten en volwassen patiënten met ALL slechts weinig verbeterd. Hoewel de meeste patiënten relatief eenvoudig met behulp van standaard chemotherapie in complete remissie zijn te brengen, recidiveert nog ongeveer de helft van de patiënten binnen 2 jaar na het bereiken van een complete remissie. Voor hen is de prognose somber. In dit stadium van de ziekte is er behoefte aan nieuwe behandelingsmodaliteiten.

Het monoklonale antilichaam alemtuzumab (Mab-

Campath®) kan een dergelijke nieuwe behandeling zijn. Alemtuzumab is een antistof tegen CD52, een molecuul dat aanwezig is op meer dan 80% van de maligne cellen van de voorloper B-cel ALL en op ongeveer de helft van de cellen van de voorloper T-cel ALL. Alemtuzumab werd jarenlang voornamelijk gebruikt in de setting van allogene stamceltransplantatie. Hierbij werden lage doseringen alemtuzumab (5-25 mg) gegeven, hetzij aan de patiënt voorafgaand of volgend op de stamcelinfusie, hetzij in vitro toegevoegd aan het stamcelconcentraat van de donor en vervolgens direct geïnfundeerd in de patiënt.

De laatste jaren is de belangrijkste indicatie de tweede- of derdelijksbehandeling van patiënten met een



**Figuur 1.** HOVON 74-randomisatieschema. Inclusiecriteria zijn een recidief acute lymfatische leukemie met niet-mature B-cellen en een leeftijd tussen 18 en 70 jaar. Patiënten in complete remissie (CR) na behandeling volgens protocol wordt geadviseerd om door te gaan met consolidatietherapie en een allogene stamceltransplantatie.

chronische lymfatische leukemie (CLL) geworden. De aanbevolen dosering voor CLL is 30 mg per dag 1-3 keer per week. De dosering alemtuzumab die zou moeten worden gebruikt als behandeling van patiënten met ALL is onbekend. Er is nauwelijks klinische ervaring mee. Eigenlijk heeft alleen de Campath Users Group in de jaren 90 van de vorige eeuw een multicentrum pilotstudie gedaan met Campath-1G bij uitbehandelde ALL-patiënten. Hieruit zijn geen conclusies te trekken met betrekking tot de dosering.

Om deze reden hebben de HOVON en de Italiaanse leukemiegroep GIMEMA een gerandomiseerd fase II-onderzoek ontworpen met als doel het effect en de veiligheid van alemtuzumab te bestuderen, gebruikmakend van 2 hoge doseringen (30 of 60 mg per dag).

In *Figuur 1* op pagina 190 is het studieschema weer gegeven. De te includeren patiënten moeten tussen 18 en 70 jaar oud zijn en een eerste of tweede recidief van voorloper B-ALL of T-ALL hebben, waarbij de laatst bereikte complete remissie minimaal 6 maanden duurde. Om de grootste tumorload enigszins te verminderen start het protocol met een prefase die bestaat uit prednison gedurende 1 week en intrathea caal methotrexaat. Vanaf dag 8 wordt de behandeling voortgezet met 1 van de doses alemtuzumab (30 of 60 mg/dag). Ter beperking van de bijwerkingen (koorts, koude rillingen, allergische reacties) die tijdens de eerste infusies het meest voorkomen, kennen de beide schema's een oplopende dosering alemtuzumab.

Mocht na de behandeling een complete remissie zijn bereikt, dan wordt een vorm van consolidatie gegeven, eveneens met alemtuzumab in de gerandomiseerde dosering, wekelijks, gedurende 4 weken. Ter vermindering van het infectierisico ten gevolge van de diepe immunodeficiëntie die door alemtuzumab wordt veroorzaakt, dient *Pneumocystis carinii*-, *Aspergillus*- en virale profylaxe te worden gegeven gedurende de eerste 12 maanden na de behandeling. Patiënten die in remissie komen, mogen vervolgens worden behandeld met intensieve chemotherapie, al of niet gevolgd door een allogene stamceltransplantatie.

De farmaceutische industrie (Schering AG, Duitsland) stelt alemtuzumab voor 120 patiënten gratis ter beschikking. Alle centra die van hun ethische commissie toestemming hebben gekregen voor het HOVON 74-protocol en zich bij de HOVON of GIMEMA hebben gemeld als participant, kunnen patiënten includeren.

Eindpunten zijn de remissiekans en toxiciteit. Mocht alemtuzumab een gunstig responspercentage tonen

dan kan worden overwogen om in een volgende gerandomiseerde studie in de eerste lijn de toegevoegde waarde van alemtuzumab te onderzoeken.

Ontvangen 14 maart 2007, geaccepteerd 1 april 2007.

## Correspondentieadres

**Prof. dr. R. Willemze, internist-hematoloog**

Leids Universitair Medisch Centrum  
Afdeling Hematologie  
Postbus 9600  
2300 RC Leiden  
Tel.: 071 526 22 67  
E-mailadres: willemze.hematology@lumc.nl

**Prof. dr. J.J. Cornelissen, internist-hematoloog**

Erasmus MC – Daniel den Hoed  
Afdeling Hematologie  
Postbus 5201  
3008 AE Rotterdam

**Dr. S.M.G.J. Daenen, hemato-oncoloog**

Universitair Medisch Centrum Groningen  
Afdeling Hematologie  
Postbus 30001  
9700 RB Groningen

**Dr. A.W. Dekker, internist-hematoloog**

Universitair Medisch Centrum Utrecht  
Afdeling Hematologie  
Postbus 85500  
3508 GA Utrecht

**Mw. dr. P. Muus, hemato-oncoloog**

Universitair Medisch Centrum St Radboud  
Afdeling Hematologie (544)  
Postbus 9101  
6500 HB Nijmegen

*Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.*

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: alemtuzumab wordt ter beschikking gesteld door Schering AG.