

# HOVON 92: toevoeging van laromustine (Cloretazine<sup>®</sup>) aan standaard remissie-inductie chemotherapie bij patiënten jonger dan 65 jaar met AML en MDS (RAEB met IPSS>1,0)

**Auteurs** G.J. Ossenkoppele en B. Löwenberg

**Trefwoorden** AML, HOVON 92, laromustine, MDS

(Ned Tijdschr Hematol 2009;6:32-3)

## Inleiding

De standaardtherapie voor patiënten met acute myeloïde leukemie (AML)/hoogrisico myelodysplastisch syndroom (MDS) is gebaseerd op behandeling met een combinatie van een anthracycline (daunorubicine of idarubicine) en een antimetabool (cytosine-arabonoside). Hiermee worden bij patiënten onder de 60 jaar complete remissies (CR) bereikt bij 70-80%. Desalniettemin is de totale overleving niet hoger dan 50% en krijgt een groot deel van de patiënten uiteindelijk een recidief.

Op basis van onder andere het cytogenetisch profiel kunnen groepen onderscheiden worden met een gunstige (AML met t[8;21] en inv(16)), een slechte (complexe cytogenetische afwijkingen, zoals deleties van chromosoom 5/7 en afwijkingen aan chromosoom 3, met een overleving van 25%) en een intermediaire prognose (overige). Deze laatste groep is het grootst (70% van de AML-patiënten) met een overleving van circa 35%. Meer recentelijk zijn allerlei andere genetische markers belangrijk geworden voor de prognose. Voorbeelden hiervan zijn: *FLT3/ITD*-mutaties, *EVII*-overexpressie, *NPM1*-mutaties en *CEBPA*-mutaties. Deze genetische biomarkers zijn nog niet routinematig in multicenterstudies geïncorporeerd.

Het is dus duidelijk uit bovenstaande gegevens dat de huidige therapie van AML zeker in sommige subfracties van patiënten verbetering behoeft. Een van de manieren om dat te bewerkstelligen is de in-

troductie van nieuwe middelen met een uniek werkingsmechanisme.

In de HOVON 92-studie wordt zo'n nieuw middel geïntroduceerd in de vorm van laromustine.

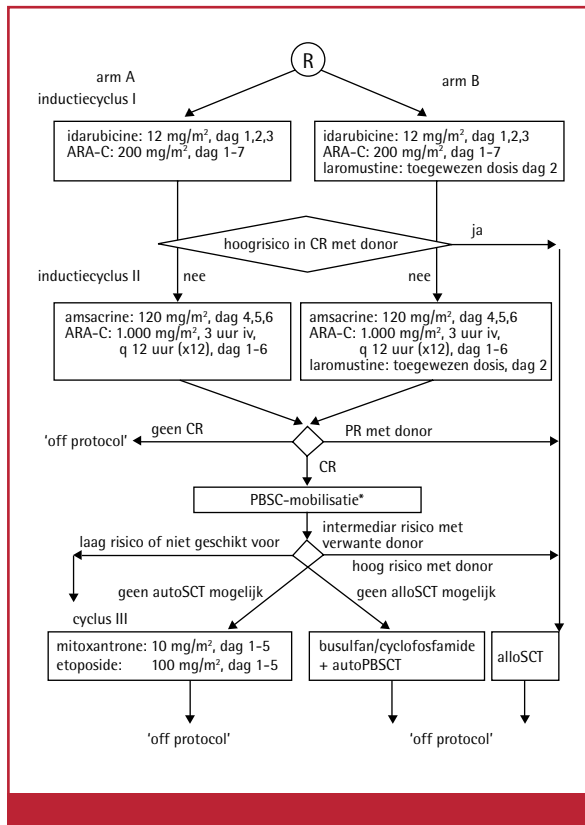
## Laromustine

Laromustine is een 1,2-bis(sulfonyl)hydrazine, een nieuw alkylenderend middel dat gerelateerd is aan de nitrosureaderivaten. Het veroorzaakt veel meer DNA-crosslinks dan voornoemde nitrosureaderivaten. In een dosering van 600 mg/m<sup>2</sup> intraveneus bij onbehandelde oude patiënten met AML met een mediane leeftijd van 72 jaar en een zeer slecht risicoprofiel, werd een algeheel responspercentage van 31% bereikt, hetgeen hoog is gezien het risicoprofiel van deze patiënten.

Laromustine (600 mg/m<sup>2</sup> in inductie- en 400 mg/m<sup>2</sup> in consolidatiefase) is ook toegepast in combinatie met cytarabine (ARA-C) (1,5 g/m<sup>2</sup>/dag 1-3), waarbij ook veelbelovende resultaten werden geboekt. Een langdurige myelosuppressie werd echter geobserveerd met een verhoogde incidentie van infecties. Het advies van de 'safety monitoring board' dat geaccepteerd is door de FDA, was om de dosering laromustine te verlagen alsmede adequate antibiotische profylaxe (zoals binnen de HOVON-centra gebruikelijk is) toe te passen.

## HOVON 92

In deze gerandomiseerde studie die uit 2 delen



**Figuur 1.** Schema van de HOVON 92-studie. ARA-C=cytarabine, CR=complete remissie, PR=partiële remissie, PBSC=perifere bloedstamcellen, SCT=stamceltransplantatie, alloSCT=allogene stamceltransplantatie, autoSCT=autologe stamceltransplantatie, \*=tenzij bekend als laagrisico of alloSCT wordt ondergaan.

bestaat, zal laromustine toegevoegd worden aan standaardinductietherapie, waarbij in deel A van de studie 3 dosisniveaus (200, 300 en 400 mg/m<sup>2</sup> dag 2) worden uitgetest om de haalbaarheid van de combinatie te testen. Als de optimale dosis van laromustine is vastgesteld, wordt in deel B in een grote gerandomiseerde fase III-studie de klinische uitkomst (ziektevrije overleving) als primair eindpunt onderzocht. Het schema van de studie is weergegeven in *Figuur 1*. In deel A zal ook farmacokinetisch onderzoek verricht worden. In deze internationale prospectieve multicenterstudie zullen prospectief de

genetische aberraties onderzocht worden en wordt genexpressieprofieling en detectie van minimale residuale ziekte door middel van flowcytometrie, en waar mogelijk kwantitatieve PCR, bij alle patiënten uitgevoerd.

Alle patiënten krijgen 2 cycli chemotherapie als inductie waarna op basis van het prognostisch risicoprofiel een derde chemotherapiecyclus, autologe dan wel allogene stamceltransplantatie volgt. In totaal zullen 800 patiënten geïncludeerd worden in Nederlandse, Zwitserse, Belgische en Noorse deelnemende centra.

Dit is een belangrijke studie omdat naast de effectiviteit van een nieuw geneesmiddel ook belangrijke translationele studies verricht worden die het inzicht in de biologie van de ziekte zullen doen toenemen.

Ontvangen 8 december 2008, geaccepteerd 9 december 2008.

## Correspondentieadres

Dhr. prof. dr. G.J. Ossenkoppele, internist-hematoloog

VU medisch centrum  
Afdeling Hematologie  
Postbus 7057  
1007 MB Amsterdam  
Tel.: 020 444 26 04  
E-mailadres: g.ossenkoppele@vumc.nl

Dhr. prof. dr. B. Löwenberg, internist-hematoloog

Erasmus MC, locatie Dijkzigt  
Afdeling Hematologie  
Postbus 2040  
3000 CA Rotterdam

*Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.*

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.