

Meilensteine der Arzneimittelforschung: pegylierte Asparaginase Gamechanger bei Akuter Lymphatischer Leukämie (ALL)

WIEN – Seit 2016 ist in Europa eine pegylierte Form von Asparaginase zugelassen. Mittlerweile gibt es auch eine lyophilisierte Form. Wichtig ist, auch das Umfeld aufzuklären und miteinzubeziehen.



Dr. Heide Leb
Medical Lead
Oncology der
Servier Austria
GmbH

Foto:
Fotostudio Staudigl

In Österreich beträgt die Inzidenz bei neudiagnostizierten Patienten mit Akuter Lymphatischer Leukämie 1,1/100.000 Einwohner pro Jahr. Es handelt sich um eine seltene hämatologische Erkrankung, die ihren Ausgang von unreifen Vorstufen der Lymphozyten nimmt. Bei der ALL gibt es einen Peak im Kindesalter: Am häufigsten tritt die Erkrankung bei unter Fünfjährigen auf. Das betrifft zirka 60 Kinder in Österreich.

Seit 1994 ist Asparaginase ein bewährter Teil der antineoplastischen Kombinationstherapie bei ALL-Patienten, zu der auch eine begleitende Therapie zur Behandlung der Nebenwirkungen sowie im Einzelfall eine Strahlentherapie oder eine Knochenmarktransplantation gehören. Ziel der Behandlung ist es, die Leukämiezellen überall im Körper abzutöten. Asparaginase wirkt, indem es Asparagin in Asparaginsäure und Ammoniak spaltet. Asparagin ist ein Enzym, das für die Zellteilung benötigt wird. Durch den therapeutisch

herbeigeführten Asparaginmangel im Blut wird die Proteinsynthese in den Leukämiezellen gehemmt und es kommt schließlich zur Apoptose. „Für gesunde Zellen ist Asparaginmangel kein Problem, weil diese Zellen Asparagin selbst synthetisieren können“, erläutert **Dr. Heide Leb**, Medical Lead Oncology der Servier Austria GmbH.

Längere Halbwertszeit, weniger Nebenwirkungen

Seit 2016 ist in Europa eine pegylierte Form von Asparaginase zugelassen. Das bedeutet, dass der Wirkstoff mit kettenförmigen Strukturen konjugiert wird, die diesen nahezu vollständig umhüllen und damit gegen den vorzeitigen Abbau durch Antikörper oder körpereigene Enzyme schützen. „Die pegylierte Form hat sehr viele Vorteile gegenüber der nativen Form und ist ein echter Gamechanger“, bekräftigt Leb. Die pegylierte Asparaginase hat mit 5,7 Tagen eine viel längere Halbwertszeit als die native E.-coli-Asparaginase und muss daher weniger häufig gegeben werden. Eine weniger häufige Gabe bedeutet unter anderem weniger Nebenwirkungen. Mittlerweile liegt der Wirkstoff (Handelsname: Oncaspar®) auch in lyophilisierter Form vor, also in Form eines Pulvers. Während Asparaginase in der ursprünglichen flüssigen Form nur

Die Therapie der ALL muss unmittelbar nach der Diagnose begonnen werden

acht Monate haltbar war, ist es in lyophilisierter Form drei Jahre haltbar.¹

Erwachsene, bei denen ALL diagnostiziert wird, haben eine schlechtere Prognose. Das liegt an bestimmten genetischen Mutationen der Leukämiezellen – unter anderem dem sogenannten Philadelphia-Chromosom –, die bei Erwachsenen häufiger auftreten, aber auch am Alter und den Komorbiditäten der Patienten, die nur vergleichsweise geringe Dosierungen zulassen. Im Kindesalter hingegen ist die Prognose aufgrund der Möglichkeit der intensiven Behandlung sehr gut: Hier liegen die Fünf-Jahres-Überlebensraten bei 90 Prozent. „Es gibt viele Studien, die zeigen, dass die volle Gabe des Wirkstoffes das Outcome deutlich verbessert“, weiß Leb, deren Unternehmen die pegylierte Asparaginase herstellt und weiterentwickelt.

Nachsorge muss gut funktionieren

„Jedes Kind in Österreich wird nach dem gleichen Protokoll behandelt“, erklärt die Gefäßbiologin. Kinder mit ALL-Diagnose werden in spezialisierten Zentren behandelt und allesamt in eine Studie (AIEOP-BFM²) eingeschlossen. Die Therapieempfehlung für erwachsene ALL-Patienten richtet sich nach dem GMALL-Protokoll.³ Im Gegensatz zu den Kindern werden Erwachsene mit ALL in keine Studie eingeschlossen und aufgrund der niedrigen Inzidenz im Erwachsenenalter und der breiteren Streuung/Verteilung auf behandelnde Zentren gibt es weniger Erfahrungswerte. Allerdings sind in Österreich die Hämatologen,

die Erwachsene betreuen und jene, die Kinder betreuen, mittlerweile gut vernetzt: „Auch vonseiten Servier werden solche gemeinsamen Austauschmeetings gefördert“, berichtet Leb. Derzeit wird diskutiert, wie junge Erwachsene zwischen 18 und 25 Jahren am besten therapiert werden sollen, die zwar nicht mehr in Kinderkrankenhäusern behandelt werden, aber die Behandlung gemäß Kinderprotokollen noch gut vertragen.

„Bei Kindern ist es sehr wichtig, dass die Nachsorge gut funktioniert“, betont die Biologin. In den ersten Jahren nach einer erfolgreichen Therapie erfolgt die Nachsorge in den Krankenhäusern, in denen sie behandelt wurden. Für die Langzeitnachsorge hingegen steht seit Kurzem in Wien ein Nachsorgezentrum zur Verfügung: Die Interdisziplinäre Onkologische Nachsorge-Ambulanz im Gesundheitszentrum Mariahilf (IONA) im sechsten Wiener Gemeindebezirk bietet Betroffenen eine altersgerechte medizinische und psychosoziale Langzeitnachsorge. Möglich macht dies eine Kooperation zwischen der Stadt Wien und der Österreichischen Gesundheitskasse (ÖGK).

„Bei der ALL kommt es nicht nur auf die Therapie selbst an, sondern es ist auch ganz wichtig, dass das gesamte Umfeld miteingeschlossen wird“, sagt Leb. ALL führt unbehandelt innerhalb weniger Wochen zum Tod, daher muss die Therapie unmittelbar nach der Diagnose begonnen werden. Unter diesen Umständen ist es von großer Bedeutung, die Eltern möglichst rasch und verständlich über die Erkrankung und

deren komplexe Behandlung zu informieren. „Wir haben Ratgeber erstellt, in denen Eltern schnell das Wichtigste nachlesen können“, erklärt Leb: „Und wir stellen auch ein ‚Pixi Buch‘ – eine Patienteninformation speziell für Kinder und Eltern – zur Verfügung, das über die Erkrankung aus Sicht der Kinder informiert.“ Servier arbeitet auch auf internationaler Ebene mit medizinischen Fachgesellschaften zusammen, um Eltern ALL-erkrankter Kinder bestmöglich zu unterstützen.

Michael Krassnitzer

1. Laut Fachinformationen Oncaspar
2. www.all-studie.uni-kiel.de/informationen/eltern-patienten/studie/
3. Gökbuget N et al; Onkopedia Leitlinie Akute Lymphatische Leukämie (ALL). www.onkopedia.com

FOPI

In dieser Serie berichten wir in Kooperation mit dem Forum der forschenden pharmazeutischen Industrie in Österreich (FOPI) über Meilensteine in der Arzneimittelentwicklung. Das FOPI ist die heimische Interessensvertretung von 24 internationalen Pharmaunternehmen mit Fokus auf Forschung und Entwicklung. Als Partner im Gesundheitswesen setzt sich das FOPI für den Zugang zu innovativen Arzneimitteln und damit für die bestmögliche medizinische Versorgung in Österreich ein.

fopi.at

