AML: Ansprechen auf Immunkonjugat vom Genotyp abhängig

Gemtuzumab Ozogamicin (GO), ein gegen CD33 gerichtetes Immunkonjugat, ist eine neue Option zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämie (AML). Scheinbar spielt der Genotyp des Einzelnukleotid-Polymorphismus (SNP; „single nucleotide polymorphism“) rs12459419 eine entscheidende Rolle.

Der SNP rs12459419 C > T in der Splicing-Enhancer-Region des CD33-Gens reguliert die Expression einer alternativ gespleißten CD33-Isoform, der Exon 2 und somit die CD33-IgV-Domäne fehlt (D2-CD33). Die IgV-Domäne dient als Antikörperbindungsstelle für GO und wird außerdem für die diagnostische Immunphänotypisierung genutzt. Fehlt diese Domäne, beeinträchtigt dies die klinische Wirksamkeit von GO.

Nun wurde untersucht, welchen Einfluss der SNP auf die Wirksamkeit einer GO-haltigen Chemotherapie bei Patienten mit AML hat. 816 Patienten mit neu diagnostizierter AML hatten in der Studie AAML0531 der Children's Oncology

Group randomisiert eine Standardchemotherapie (5 Zyklen; n = 408) oder eine Chemotherapie mit zusätzlicher Gabe von zwei GO-Dosen einmal während der Induktion und einmal während der Intensivierung (n = 408) erhalten. 51 % der Patienten hatten einen rs12459419-CC-Genotyp, 39 % einen CT-Genotyp und 10 % einen TT-Genotyp. Das T-Allel war signifikant mit einem höheren D2-CD33-Transkriptlevel ($p < 10^{-6}$) assoziiert.

Patienten mit CC-Genotyp hatten unter GO ein signifikant niedrigeres Rezidivrisiko als unter der alleinigen Chemotherapie (26 vs. 49 %; $p < 0,001$). Dagegen wirkte sich GO bei Patienten mit CT- oder TT-Genotyp nicht auf das Re-

zidivrisiko aus (39 vs. 40 %; $p = 0,85$). Das krankheitsfreie Überleben war bei Patienten mit CC-Genotyp unter GO besser als unter der alleinigen Chemotherapie (65 vs. 46 %; $p = 0,004$). Bei Patienten mit CT- oder TT-Genotyp war dieser Nutzen der zusätzlichen GO-Gabe dagegen nicht zu beobachten.

Fazit: Die Ergebnisse zeigen, dass Patienten, die den CC-Genotyp des rs12459419 aufweisen, ein relevantes Ansprechen auf GO zeigen, was dies als einen potenziellen Biomarker für die Selektion von Patienten mit wahrscheinlich signifikantem Ansprechen auf GO macht.

Judith Neumaier

Lamba JK et al. CD33 Splicing Polymorphism Determines Gemtuzumab Ozogamicin Response in De Novo Acute Myeloid Leukemia: Report From Randomized Phase III Children's Oncology Group Trial AAML0531. *J Clin Oncol.* 2017;35(23):2674-82.

AML: Höhere Anthrazyklin-Dosis lohnt sich auch in der Erhaltungstherapie

Mit höheren Anthrazyklin-Dosen im Rahmen der Induktionstherapie konnten bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) Remissionsraten und Überleben verbessert werden. Nun wurde geprüft, ob mit einer höher dosierten Erhaltungstherapie weitere Verbesserungen erzielt werden können.

In einer Phase-III-Studie der Australian Leukaemia & Lymphoma Group (ALLG M12) erhielten 293 Patienten mit AML in vollständiger Remission nach der Induktionstherapie randomisiert 2 Zyklen einer Erhaltungstherapie mit Cytarabin 100 mg/m² und Etoposid 75 mg/m² über 5 Tage sowie Idarubicin 9 mg/m² über 2 Tage (Standard) oder 3 Tage (intensive Therapie). Bei 120 Patienten mit Standardtherapie (82 %) und 95 Patienten (65 %) mit intensiver Therapie konnte die Erhaltungstherapie wie geplant durchgeführt werden ($p < 0,001$). Ausgeschlossen waren Patienten mit Core-binding-factor-AML und akuter promyeloischer Leukämie. Primärer Endpunkt war das leukämiefreie Überleben.

Die mediane Dauer schwerer Neutropenien und Thrombozytopenien war unter der intensiven Therapie signifikant länger als unter der Standardtherapie (1. Zyklus: 10 vs. 6 Tage bzw. 20 vs. 14 Tage; 2. Zyklus: 12 vs. 9 Tage bzw. 21 vs. 15 Tage). Aber die Raten von neutropenischem Fieber, mikrobiologisch bestätigten Infektionen und schwerwiegenden nicht-hämatologischen Toxizitäten unterschieden sich nicht zwischen den beiden Armen. In der Gruppe mit intensiver Erhaltungstherapie kam es zu zwei Todesfällen.

Nach median 5,3 Jahren war die der leukämiefreie Zeit unter der intensiven Therapie im Vergleich zur Standardtherapie signifikant besser (leukämiefreie

3-Jahres-Überlebensrate: 47 vs. 35 %; Hazard Ratio [HR] 0,74; $p = 0,045$). Der Medianwert lag in der Gruppe mit intensiver Therapie bei 2,13 Jahren.

Die 3-Jahres-Rate für das Gesamtüberleben betrug unter der intensiven Erhaltungstherapie 61 % und unter der Standardtherapie 50 % (HR 0,75; $p = 0,092$).

Es gab keine Hinweise auf einen Vorteil der intensiven Erhaltungstherapie im Hinblick auf bestimmte zytogenetischen Subgruppen oder Subgruppen mit FLT3-ITD- und NPM1-Mutation.

Fazit: Eine höhere kumulative Idarubicin-Dosis in der Erhaltungstherapie bei erwachsenen AML-Patienten führte zu einem längeren leukämiefreien Überleben ohne Anstieg der nicht-hämatologischen Toxizitäten. Damit erwies sich die Dosiserhöhung als eine gute Strategie, die weiter untersucht werden sollte.

Judith Neumaier

Bradstock KF et al. Idarubicin Dose Escalation During Consolidation Therapy for Adult Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol.* 2017;35(15):1678-85.