

AML: Immuntoxin lieber fraktioniert verabreichen

Das Immuntoxin Gemtuzumab-Ozogamicin (GO) wurde in den USA wieder vom Markt genommen und in Europa gar nicht erst zugelassen. Neue Daten könnten möglicherweise zu einer Neubewertung der Substanz führen.

Bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) ist GO in der Dosis von 9 mg/m² zwar effektiv, verursacht aber erhebliche hämatologische und Lebertoxizität. In der Phase-III-Studie ALFA 0701 wurde ein fraktioniertes Regime mit niedrigen Dosierungen getestet: 280 Patienten (50–70 Jahre) mit bisher unbehandelter AML erhielten randomisiert ein Standardregime (Daunorubicin/Cytarabin) allein oder in Kombination mit fraktioniertem GO (3 mg/m² i.v. an den Tagen 1, 4 und 7 der Induktionsphase und an Tag 1 der beiden Konsolidierungszyklen). Ziel war eine kumulative Dosis von 9 mg/m² bei reduzierter Toxizität, primärer Endpunkt das ereignisfreie Überleben (EFS).

Eine Komplettremission mit oder ohne vollständige Plättchen-Erhholung nach der Induktion erreichten 75 % der Patienten im Kontroll- und 81 % im GO-Arm (Odds

Ratio 1,46; $p = 0,25$). Nach zwei Jahren war GO überlegen beim EFS (17,1 vs. 40,8 %; Hazard Ratio [HR] 0,58; $p = 0,0003$) ebenso wie beim Gesamt- (OS) (41,9 vs. 53,2 %; HR 0,69; $p = 0,0368$) und beim rezidivfreien Überleben (RFS; 22,7 vs. 50,3 %; HR 0,52; $p = 0,0003$). Nach Berücksichtigung von Alter, Leukozytenzahl und CD33-Expression auf Blasten war GO beim EFS und RFS weiter signifikant überlegen, nicht aber beim OS.

Die hämatologische Toxizität, insbesondere eine persistierende Thrombozytopenie, war in der GO-Gruppe signifikant häufiger (16 vs. 3 %; $p < 0,0001$), nicht aber die toxizitätsbedingte Mortalität.

Fazit: Durch fraktionierte Gabe von GO lassen sich hohe kumulative Dosen der Substanz sicher erreichen. Dieses Regime verbessert das Überleben von Patienten

Was ist Gemtuzumab-Ozogamicin?

In GO ist das Toxin Calicheamicin verknüpft mit einem Antikörper gegen das Oberflächenmolekül CD33. Bindet der Antikörper an CD33, das fast nur von hämatopoetischen Zellen exprimiert wird, kann das Zellgift Calicheamicin auf die Zelle einwirken, indem es einen Doppelstrangbruch der DNA provoziert. In der Natur bildet das Bakterium *Micromonospora echinospora* das starke Toxin.

mit AML erheblich, die Ergebnisse sollten nach Meinung der Autoren und des Kommentators Elihu Estey zu einer Neubewertung von GO führen. *Judith Neumaier*

Castaigne S et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2012;379(9825):1508–16. – Kommentar: Estey E. Treatment of AML: Resurrection for gemtuzumab ozogamicin? *Ibidem* 1468–9.

Radiojod: Weniger ist mehr

Ist bei Patienten mit Niedrigrisiko-Schilddrüsenkarzinom niedrig dosiertes adjuvantes Radiojod effektiv? Welche Methode zur Stimulation von Thyreotropin (TSH) ist optimal? Diesen Fragen gingen französische Nuklearmediziner nach.

O b Schilddrüsenkarzinom-Patienten mit niedrigem Risiko nach R0-Resektion von der Radiojod-Therapie profitieren, ist bislang unklar. Auch die Methode der TSH-Stimulation ist Gegenstand von Diskussionen. Die Anwendung von rekombinantem humanem TSH erhält die Lebensqualität, ist kosteneffektiv und reduziert die Bestrahlungsdosis im Vergleich zum Hormonenzug. Allerdings könnten die Ablationsraten hier niedriger sein, wenn geringere Radiojod-Dosen zum Einsatz kämen.

Beide Methoden zur TSH-Stimulation sowie zwei Radiojod (¹³¹I)-Dosierungen (1,1 und 3,7 GBq) wurden nun in einer Phase-III-Studie verglichen bei 752 Studienteilnehmern, die sich einer totalen Thyroidektomie aufgrund eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms unterzogen hatten. Die Schilddrüsenablation

wurde acht Monate nach Radiojod-Therapie mittels Ultraschall und Bestimmung des durch das rekombinante TSH stimulierten Thyroglobulins beurteilt.

Es traten keine unerwarteten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. Bei 95 % der 684 auswertbaren Patienten war die Ultraschalluntersuchung des Halses normal, und bei 95 % davon lag der Spiegel des stimulierten Thyroglobulins bei $\leq 1,0$ ng/ml ohne nachweisbare Thyroglobulin-Antikörper.

Die Schilddrüsenablation war bei 92 % der Patienten vollständig, die Rate bei beiden Radiojod-Dosierungen vergleichbar. Auch die beiden TSH-stimulierenden Methoden unterschieden sich nicht in der Ablationsrate.

Symptome einer Schilddrüsenunterfunktion waren in der Gruppe mit Hormonenzug signifikant häufiger als nach

rekombinantem humanem TSH, und auch die Lebensqualität war hier geringer. Drei Monate nach Ablation gab es diesbezüglich aber keine signifikanten Unterschiede mehr. Patienten mit Hormonenzug hatten häufiger Störungen der Tränendrüsen (wässrige Augen).

Fazit: Die Anwendung von rekombinantem humanem TSH und niedrig dosiertes postoperatives Radiojod scheinen bei Patienten mit Niedrigrisiko-Schilddrüsenkarzinom ausreichend zu sein. Erik Alexander schreibt in einem Editorial, dass diese Ergebnisse den Behandlungsstandard hinsichtlich der Radiojodtherapie ändern sollten, auch wenn die Frage offen bleibt, ob Patienten mit Niedrigrisiko-Schilddrüsenkarzinom sie überhaupt benötigen. *Judith Neumaier*

Schlumberger M et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(18):1663–73. – Editorial: Alexander EK et al. Radioiodine for thyroid cancer – is less more? *Ibidem* 1732–3.