

Liquid Biopsy

Zirkuläre RNA bei akuter myeloischer Leukämie (AML)

Bei Patienten mit AML ohne zytogenetische Auffälligkeiten (CN-AML, „cytogenetically normal AML“) hat die Analyse von sogenannten zirkulären RNA (circRNA) prognostische und biologische Relevanz. So bewertet ein Team um Dimitrios Papaioannou, Columbus, OH/USA, die Ergebnisse ihrer Studie, die auf dem EHA 2018 präsentiert wurden [Papaioannou D et al. EHA. 2018;Abstr S120].

Die Expression der circRNA circKHLH8 war in multivariablen Analysen unabhängig von anderen Kovariaten mit einem längeren krankheitsfreien Überleben (DFS; HR [Hazard Ratio] 0,53; $p = 0,02$), Gesamtüberleben (OS; HR 0,54; $p = 0,03$) und ereignisfreien Überleben (EFS; HR 0,54; $p = 0,02$) assoziiert. Papaioannou und Kollegen hatten die Expression von circRNA bei jüngeren Patienten (< 60 Jahre) mit neu diagnostizierter CN-AML mithilfe des „whole transcriptome profiling“ analysiert. In der Trainingskohorte ($n = 254$) wurde zunächst die prognostische und biologische Bedeutung von 180 circRNA exploriert, wobei circKHLH8 am stärksten unter drei weiteren circRNA (circCFLAR, circFCHO2, circSMC1A) mit DFS, OS und EFS assoziiert war. Im Validierungsset ($n = 111$) lebten Patienten mit hoher circKHLH8-Expression länger krankheitsfrei (5-Jahres-DFS: 50 vs. 21 %; $p < 0,001$), länger insgesamt

(5-Jahres-OS: 53 vs. 29 %; $p < 0,001$) und länger ereignisfrei (5-Jahres-EFS: 45 vs. 18 %; $p < 0,001$) als Patienten mit niedriger circKHLH8-Expression. Auch hing die circKHLH8-Expression mit klinischen und molekularen Eigenschaften zusammen: Im Vergleich zu Patienten mit niedriger circKHLH8-Expression hatten Betroffene mit hoher circKHLH8-Expression etwa

- ▶ höhere Thrombozytenwerte ($p = 0,05$),
- ▶ niedrigere Anteile von Blasten in Blut ($p = 0,002$) und Knochenmark ($p = 0,05$),
- ▶ häufiger Mutationen in der Tyrosinkinasedomäne von FLT3 ($p = 0,05$) und weniger interne Tandemduplikationen von FLT3 ($p < 0,001$).

circRNA entstehen durch eine besondere Form des alternativen Splicing („backsplicing“) und finden sich auch bei Gesunden. Ihre genaue Bedeutung ist in vielen Fällen derzeit noch unklar [Greene J et al. Front Mol Biosci. 2017;6;4:38].

Moritz Borchers

Bericht vom 23. Kongress der European Hematology Association vom 14. bis 17. Juni 2018 in Stockholm, Schweden

bei 27 % im Quizartinib-Arm und bei 20 % im Salvage-Chemotherapiearm. Hinsichtlich des sekundären Endpunkts, des medianen ereignisfreien Überlebens, unterschieden sich die beiden Behandlungsarme nicht signifikant voneinander (6,0 vs. 3,7 Wochen; HR 0,90; 95 %-KI 0,70–1,16; $p = 0,1071$).

Die Nebenwirkungsraten waren in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen je den Grades gehörten unter Quizartinib bzw. der Salvage-Chemotherapie u. a. Übelkeit (48 vs. 42 %), Thrombozytopenie (39 vs. 32 %), Fatigue (39 vs. 29 %), Anämie (37 vs. 32 %), Neutropenie (34 vs. 26 %) und febrile Neutropenie (35 vs. 28 %).

„In der QuANTUM-R-Studie konnte somit erstmals gezeigt werden, dass ein Einzelwirkstoff das Gesamtüberleben von Patienten mit r/r AML und FLT3-ITD-Mutationen, einer sehr aggressiven Form der Erkrankung mit schlechter Prognose, signifikant verlängern kann“, interpretierte Cortes die Ergebnisse. Auf Basis dieser Daten soll der Zulassungsantrag für Quizartinib in der genannten Indikation gestellt werden.

Silke Wedekind

Bericht vom 23. Kongress der European Hematology Association vom 14. bis 17. Juni 2018 in Stockholm, Schweden

Ravulizumab: eine mögliche neue Therapieoption bei PNH

Bei Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie könnte der Komplementinhibitor Ravulizumab helfen, Transfusionen zu vermeiden und den LDH-Wert zu normalisieren.

Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine sehr seltene Erkrankung mit klinisch variablem Verlauf. Charakteristisch sind eine hämolytische Anämie, eine Thrombophilie und eine Panzytopenie. Ursache der PNH ist eine erworbene somatische Mutation im Phosphatidyl-Inositol-Glykan-A (PIG-A)-Gen in den multipotenten hämatopoetischen Stammzellen des Knochenmarks. Das Genprodukt ist ein Enzym, das die Zelle vor dem körpereigenen Komplementsystem schützt.

Standardtherapie von Patienten mit symptomatischer PNH ist zurzeit die Behandlung mit dem monoklonalen Antikörper Eculizumab. Eculizumab richtet sich gegen die Komplementkomponente C5, ein Protein des Komplementsystems. Unter der Therapie mit dem Eculizumab in Kombination mit Supportivmaßnahmen kommt es zu deutlicher Reduktion der Symptomatik und im Vergleich zu historischen Kontrollen zu einer Normalisierung des Überlebens. Ravulizumab ist ein neu entwickelter Antikörper, der

mit hoher Affinität ebenfalls an das Protein C5 des Komplementsystems bindet und eine 3–4-mal längere Halbwertszeit als Eculizumab aufweist. Im Gegensatz zu Eculizumab, das alle zwei Wochen appliziert werden muss, braucht Ravulizumab nur noch alle acht Wochen intravenös gegeben zu werden. Die Zahl der Applikationen sinkt damit von 26 auf sechs pro Jahr.

Ravulizumab nicht unterlegen

In einer Phase-III-Studie wurden die beiden Präparate bei Komplementinhibitor-naiven Patienten mit PNH verglichen [Lee JW et al. EHA. 2018;Abstr LB2603]. Fazit: Für Ravulizumab wurde eine statistisch signifikante Nichtunterlegenheit gegenüber Eculizumab für die beiden ko-primären Wirksamkeitsendpunkte Vermeidung von Transfusionen und Normalisierung des Laktatdehydrogenase(LDH)-Werts belegt. Auch für alle vier sekundären Endpunkte ließ sich die Nichtunterlegenheit von Ravulizumab belegen. Meningokokken-Infektionen traten unter der Behandlung nicht auf und die Sicherheit der Therapie war in beiden Studienarmen vergleichbar.

Silke Wedekind

Bericht vom 23. Kongress der European Hematology Association vom 14. bis 17. Juni 2018 in Stockholm, Schweden