

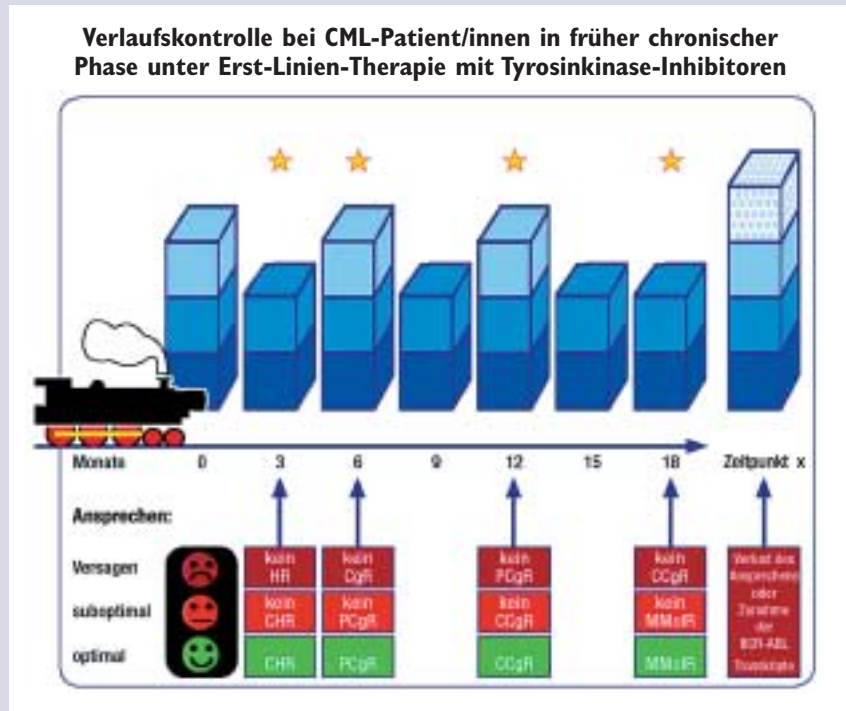
Therapie der chronischen myeloischen Leukämie (CML): «Die Ampel weist den Weg»

Die hämatologischen, zytogenetischen und molekularen Verlaufsp Parameter der CML-Therapie werden heute sorgfältig dokumentiert, was für die optimale Behandlung der CML unerlässlich ist. «Oncoletter» sprach mit der Hämatologin und Leiterin des Stammzelllabors, PD Dr. med. Gabriela Baerlocher, sowie mit der Leiterin der molekularen Diagnostik, Dr. pharm. Elisabeth Oppliger Leibundgut, beide Universitätsspital Bern. Gemeinsam haben sie eine Karte zur Verlaufskontrolle entwickelt, auf die künftig wohl nicht mehr verzichtet werden kann.

Gabriela Baerlocher hat sich besonders auf die CML spezialisiert. Sie ist beispielsweise zuständig für Studien, Richtlinien und Weiterbildung sowie für komplexe klinische und laborbezogene Fragen. Elisabeth Oppliger Leibundgut hat am Inselspital die molekulare Diagnostik der hämatologischen Neoplasien aufgebaut. Die CML hat für sie hierbei eine Vorreiterrolle gespielt, da das BCR-ABL-Gen schon lange bekannt war. Ab 1998 wird die Diagnostik von BCR-ABL angeboten und seit einigen Jahren werden auch Mutationen von BCR-ABL bestimmt. Nur wenige Laboratorien in grossen Spitälern bieten sämtliche dieser Dienstleistungen an. Diese Analysen spielen heute eine besondere Rolle, denn die Therapien dauern länger als früher. Ferner gilt es, den richtigen Zeitpunkt zu bestimmen, bevor allenfalls auf einen zweiten Tyrosinkinasehemmer gewechselt wird. Daraus ergibt sich, dass im Labor für molekulare Diagnostik der Hämatologie die Verlaufsdagnostik für BCR-ABL für die klinikeigenen etwas mehr als 50 Patienten und Patientinnen sowie für über 100 zusätzliche Patienten/innen aus einem grossen Einzugsgebiet durchgeführt wird.

«Oncoletter»: Wann sehen Sie die Patientinnen zum ersten Mal?

Baerlocher: Über 90% aller Betroffenen sehen wir in der chronischen Phase. Rund die Hälfte von ihnen hat praktisch kaum Symptome. Die Diagnose erfolgt aufgrund des typischen Blutbildes sowie molekulargenetisch mittels der PCR für BCR-ABL. Das Stadium wird aufgrund des Blutbildes und der Mor-



Ausschnitt aus der Karte zur CML-Verlaufskontrolle: Die Ampel weist den Weg
Kopien der Karte erhalten Sie von der Klinik und Poliklinik für Hämatologie des Inselspitals Bern, Tel. 031-632 35 13, beziehungsweise von Ihrem zuständigen BMS-Onkologie-Aussendienstler. Die Karte ist auch in Englisch und Französisch erhältlich

phologie im Knochenmark sowie der Zytogenetik festgelegt. Erfahrungsgemäss sehen wir an unserem Zentrum jüngere Patienten eher früher als ältere. Das dürfte mit der Möglichkeit einer Transplantation zusammenhängen, die sehr viele Vorabklärungen erfordert. Ältere Patienten und Patientinnen werden weniger an ein Zentrum zugewiesen. Dies hängt mit der Einführung von Imatinib zusammen, das peroral verabreicht werden kann und damit die Behandlung punkto Infrastruktur und Betreuung vereinfacht hat. Die Überlebenszeiten haben sich verlängert und die Lebensqualität der Patient/innen hat sich stark verbessert. Die einfache Handhabung hat allerdings auch Nachteile, insbesondere auch bei den neueren Molekülen, da die Gefahr besteht, dass auch Kollegen und Kolleginnen mit weniger Erfahrung in der Behandlung von CML-Patient/innen eine solche Therapie einleiten und durchführen können. Es wäre sinnvoll, wenn CML-Patient/innen dort behandelt würden, wo die Erfahrung genügend gross ist ...

... wie bei HIV, dort spricht man von mindestens 20 bis 30 Patienten pro Arzt ...

Baerlocher: ... mindestens zehn sollten es schon sein.

Das dürfte nicht so leicht sein, eine «kritische Masse» zu erreichen?

Baerlocher: Die CML tritt bei 1 bis 2 Personen pro 100 000 auf und macht rund 3% aller onkologischen Erkrankungen aus. Da kann es schon vorkommen, dass in einer hämatologischen oder onkologischen Praxis nur ein bis zwei Fälle betreut werden.

Bei der Behandlung der CML ist seit dem Aufkommen von Tyrosinkinasehemmern einiges in Fluss geraten?

Oppliger: Mit den neuen Empfehlungen zur Behandlung der CML durch das europäische Leukämienetzwerk werden jetzt klare Therapieziele definiert, die zum Beispiel auf der Quantifizierung der BCR-ABL-Produkte (Transkripte) mittels PCR beruhen. Derzeit werden die quantitative Bestimmung und die Auswertung von BCR-ABL standardisiert, damit die Werte international verglichen werden können. Neu ist, dass nicht mehr eine log-Reduktion von BCR-ABL-Transkripten bestimmt wird, sondern dass das absolute

Vorkommen von BCR-ABL-Transkripten, angegeben in Prozent, gemessen wird. Als verlässliches Therapieziel gilt zur Zeit ein Wert von weniger als 0,1% innerhalb von 18 Monaten nach Beginn der Therapie mit Imatinib.

Jetzt sind wir schon mitten drin im Therapiemonitoring. Warum ist das so wichtig?

Baerlocher: Es geht darum, die leukämischen Zellen möglichst stark zu reduzieren. Dies lässt sich im Blutbild höchstens bis zum Mass von zirka 10^{12} leukämischen Zellen dokumentieren. Mit der Zytogenetik lassen sich tiefere Zellzahlen nachweisen. Die quantitative PCR eignet sich schliesslich zur Bestimmung von kleinsten Mengen des BCR-ABL-Gens. Das Therapieziel von weniger als 0,1% entspricht hierbei einer Menge von zirka 10^9 Zellen. Unter der Anzahl von 10^6 leukämischen Zellen lässt sich BCR-ABL nicht mehr nachweisen. Die Zahl der residuellen Leukämiezellen lässt sich also nicht bestimmen. Jedoch zeigte sich, dass je tiefer der BCR-ABL-Wert, desto geringer ist das Risiko, dass die CML fortschreitet.

Und je schneller ...?

Baerlocher: ... Richtig, je schneller die Reduktion des BCR-ABL-Wertes, desto länger dauert die progressionsfreie Zeit ...

Oppliger: ... und das Risiko für die Entstehung von Resistenzmutationen ist geringer.

Baerlocher: Um die vorherige Frage zu beantworten: Deshalb ist es so enorm wichtig, den Verlauf der Therapie mit den eben erwähnten Analysen exakt zu verfolgen. So lässt sich rechtzeitig Alarm schlagen und beraten, in welche Richtung die Therapie geändert werden sollte, wenn plötzlich das BCR-ABL wieder ansteigt beziehungsweise die Zahl der leukämischen Zellen wieder zunimmt. Dann interessiert natürlich auch die Frage, ob aufgrund einer Mutation in BCR-ABL eine Resistenz vorliegen könnte, was mit einer Mutationsanalyse geklärt werden kann. Frau Oppliger führt eines der wenigen Laboratorien in der Schweiz, welche die Analyse von solchen Resistenzmutationen anbieten.

Somit ist es ganz wichtig, dass das Therapiemonitoring regelmässig erfolgt?

Baerlocher: Genau. Und es ist wichtig, dass immer alle erforderlichen Untersuchungen durchgeführt werden, sonst lässt sich der Verlauf nicht darstellen beziehungsweise auch nicht visualisieren. Dies ist unser wichtigstes Anliegen für eine optimale Betreuung von Patient/innen mit CML.

Heutzutage geht vieles über Leitlinien.

Oppliger: Ja, zum Therapiemonitoring sowie zur Behandlung der CML wurden 2006 die vorher erwähnten internationalen Empfehlungen herausgegeben (1,2), die auch in neueren schweizerischen Übersichtsartikeln beschrieben werden (3,4). Diese Empfehlungen sind sehr komplex. Je nach Ergebnis der durchgeführten Analysen lassen sich die Patienten/innen aufgrund des Verlaufs unter der Therapie mit Imatinib in drei Kategorien einteilen: Patient/innen mit einem optimalen oder suboptimalem Ansprechen respektive solche mit einem Therapieversagen. Was als Text festgehalten wurde, ist im Alltag aber sehr unpraktisch und schwer eingängig. Nicht nur unsere Assistenten, auch wir stolpern oft über die komplexen Definitionen und Therapieziele.

Das hat Sie dazu motiviert, die Empfehlungen in grafischer Form zu präsentieren?

Oppliger: Während einer gemeinsamen Autofahrt zu einer medizinischen Konferenz kam uns vor einer Ampel die Idee, diese Empfehlungen mittels der drei Farben einer Ampel bildlich darzustellen (vgl. *Abbildung*). Die in den Empfehlungen tabellarisch dargestellten Fakten haben wir dann auf einer Zeitachse visualisiert. Darauf ist klar ersichtlich, wann welche Analysen empfohlen werden. Bei der Interpretation der Resultate steht eine Ampel als zentrale Bildidee im Mittelpunkt. *Grün* steht für Fortsetzung der laufenden Therapie. Bei *Orange* ist Vorsicht, das heisst Überdenken der Therapie, angebracht. Bei *Rot* hat die Therapie versagt und sollte geändert werden, wobei für den Einsatz von Tyrosinkinasehemmern der zweiten Generation vorgängig eine Mutationsanalyse erforderlich ist.

Baerlocher: Bei uns wird jedes Resultat der PCR-Analyse auf einer Verlaufskurve dargestellt. Damit wird schnell ersichtlich, wohin der Weg führt und welche Ampelfarbe aufblinkt.

Und wie sieht nun die Umsetzung aus, hier am Inselspital und in den umliegenden Praxen?

Baerlocher: Für mich ist es klar, dass unsere Ärzte und CML-Patient/innen durch die anschaulichere Form dieser Empfehlungen profitieren werden. Zudem wird auch die Schulung von auszubildendem Personal vereinfacht.

Oppliger: Die Karte sollte auch unseren Kollegen und Kolleginnen an anderen Spitälern und allenfalls auch in Privatpraxen zugute kommen.

Ihr Anliegen wäre es, dass dieses Monitoring breit praktiziert wird und alle Patienten davon profitieren?

Baerlocher: Absolut!

Gibt es Gründe, dass noch nicht ganz alle das Monitoring so engmaschig durchführen?

Baerlocher: Ich denke, dies ist eine Ausbildungs- und Weiterbildungsfrage. Gerade dort, wo nur wenige Patient/innen mit CML betreut werden, kann es vorkommen, dass das Wissen um das Monitoring noch nicht überall angekommen ist. Selten wird auch der Preis der Analysen als Argument dagegen angeführt.

Wie könnte die Information über das Patientenmonitoring verbessert werden?

Baerlocher: Über Weiterbildungen und Tage der offenen Tür in unserem Labor. Allerdings erreichen wir damit nur die Interessierten. Hier zählen wir auch auf die Firmen, die durch ihren Aussendienst diese Information weitergeben.

Oppliger: Unsere Taschenkarte ist ein Beitrag dazu! Sie enthält neben den Empfehlungen des europäischen Leukämienetzwerks auch die Adressen und Ansprechpartner für die Durchführung der molekularen und zytogenetischen Analysen in der Schweiz.

Interview: Thomas Ferber

Quellen:

1. Baccarani M et al.: Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2006; 15; 108(6): 1809–20.
2. Hughes T et al.: Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood*. 2006; 108(1): 28–37.
3. Wolter I, Baerlocher GM. Chronische myeloische Leukämie: Epidemiologie, Pathogenese, Symptomatik, Diagnostik und Therapie der CML. *Schweizer Zeitschrift für Onkologie* 2007; 1: 14–19.
4. Gratwohl A. et al.: Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie 2007. Empfehlungen der Schweizerischen Arbeitsgruppe CML. *Schweiz Med Forum* 2007; 7: 934–940.