

13. März 2006

# PRESSEINFORMATION

## MHH-Forscher erhält Förderpreis 2005 der Niedersächsischen Krebsgesellschaft

### Auszeichnung für Studie zur akuten Leukämie bei Kindern

Die Niedersächsische Krebsgesellschaft verleiht am **Mittwoch, 15. März 2006** ihren mit 5.000 Euro dotierten Förderpreis 2005 an Professor Dr. Martin Stanulla, Abteilung Kinderheilkunde, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH). Der Preisträger wird für seine Arbeit zur Bedeutung pharmakogenetischer Variation in der Therapie der akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindesalter ausgezeichnet.

Wir laden alle Interessierten ein, die Preisverleihung zu besuchen

- **am Mittwoch, 15. März 2006**
- **um 16 Uhr**
- **in der Kassenärztlichen Vereinigung, Raum 419, Berliner Allee 22, 30175 Hannover**

Die akute lymphoblastische Leukämie ist die häufigste Krebserkrankung im Kindesalter. Durch erfolgreiche Forschungsarbeit stieg die langfristige Überlebenschance für diese Erkrankung von etwa 20 Prozent vor 1970 auf heute 80 Prozent. Ein wichtiger Bestandteil der Therapie dieser Erkrankung sind Thiopurinmedikamente, die von einem Schlüsseleiweiß, der Thiopurinmethyltransferase (TPMT), abgebaut werden. In der Bevölkerung gibt es Variationen in der Erbsubstanz, bei denen dieses Schlüsseleiweiß kaum oder gar nicht mehr aktiv ist: Bei etwa sieben Prozent der Bevölkerung ist die Aktivität vermindert, bei einem halben Prozent nicht mehr vorhanden.

Eine bundesweite Studie mit 814 Patienten im Alter von ein bis 18 Jahren mit akuter lymphoblastischer Leukämie ergab, dass die Leukämie bei Patienten mit verminderter TPMT-Aktivität wesentlich besser auf die Therapie mit Thiopurinmedikamenten anspricht als bei Patienten mit voller Aktivität. Auch im Langzeitüberleben zeichnen sich deutliche Vorteile für die Patienten ab, die eine verminderte TPMT-Aktivität besitzen. Diese Patienten unterscheiden sich von solchen mit voller Aktivität in der Entgiftung von Thiopurinmedikamenten, das heißt, die Wirksamkeit wird hier verbessert.

Die Studie zeigt, laut Professor Stanulla, dass pharmakogenetische Analysen dazu beitragen können, die Therapie zu individualisieren und für den Großteil der Patienten zu verbessern. Im geschilderten Fall wären das mehr als 90 Prozent aller Patienten mit voller TPMT-Aktivität, die durch eine Intensivierung der Therapie mit Thiopurinmedikamenten von einem deutlich verbesserten Therapieergebnis profitieren könnten.

**Weitere Informationen gibt Ihnen gern Professor Dr. Martin Stanulla, Abteilung Kinderheilkunde, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie des Kinderkrankenhauses der MHH, Telefon (0511) 532-6712**

---



Dr. med. Renate Bendel, 1. Vorsitzende der Niedersächsischen Krebsgesellschaft, mit dem Förderpreisträger Prof. Dr. med. Martin Stanulla

## Angewandte Pharmakogenetik in der Therapie kindlicher Leukämien

Thiopurine, wie etwa Mercaptopurin oder Thioguanin, werden regelmäßig in der Therapie von Leukämien, aber auch bei rheumatischen Erkrankungen, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und bestimmten Hauterkrankungen eingesetzt. Die Medikamente werden hierbei von einem Schlüsselenzym metabolisiert, der Thiopurinmethyltransferase (TPMT). Die Aktivität der TPMT wird durch einen genetischen Polymorphismus kontrolliert, der Effizienz und auch Toxizität der Therapie beeinflusst. Mehrere mutierte Allele sind mit stark reduzierter oder gar nicht vorhandener TPMT-Aktivität assoziiert. Diese mutierten (inaktiven) Allele liegen in heterozygoter Form in etwa 6-11% bzw. in homozygoter Form in etwa 0,3-0,5% unserer Bevölkerung vor. Individuen, die solche inaktiven Allele tragen, können Thiopurine nicht angemessen verstoffwechseln. Sie bilden dadurch höhere Mengen an sogenannten zytotoxischen Thioguaninnukleotiden und geringere Mengen an methylierten Zwischenprodukten, was schon unter Standarddosierungen zu starken toxischen Nebenwirkungen führen kann.

Die akute lymphoblastische Leukämie ist in Deutschland die häufigste bösartige Erkrankung des Kindesalters. Durch erfolgreiche Forschungsarbeit stieg die langfristige Überlebenswahrscheinlichkeit für diese Erkrankung von ca. 20% vor 1970 auf heute ca. 80%. Eine moderne Behandlung kindlicher akuter lymphoblastischer Leukämie gestaltet sich aktuell unterschiedlich intensiv - abhängig davon, wie bei Diagnosestellung und zu Beginn der Therapie das zu erwartende Rückfallrisiko eingeschätzt wird. Hierfür ist die Reduktion der Tumorzellmasse im Körper während der initialen Therapie von besonderer Bedeutung. Sie ist ein unmittelbares Maß für die Empfindlichkeit der Tumorzellen gegenüber den verabreichten Medikamenten und wird herkömmlicherweise mikroskopisch im Blut oder Knochenmark untersucht. Es hat sich jedoch in den letzten Jahren gezeigt, daß dieses unzureichend ist, um das Rückfallrisiko bei erkrankten Kindern exakt zu beschreiben. Wir haben daher mittlerweile ein verfeinertes Instrument zur Messung der Tumorzellmasse zur Verfügung, einen molekulargenetischen Nachweis der sogenannten minimalen Resterkrankung. Diesen kann man sich wie ein molekulares Mikroskop vorstellen. Mit modernen Labormethoden wird zu Beginn der Erkrankung ein genetischer Fingerabdruck der Leukämiezelle ermittelt, den man mit sehr feinen Methoden nachverfolgen kann. Dieses molekulare Mikroskop hat ein Auflösungsvermögen, mit dem wir eine Leukämiezelle unter bis zu 100.000 normalen Zellen entdecken können. So können wir das Ansprechen auf die Therapie genauer abschätzen und die Behandlung besser steuern.

Wir haben in einer großen Untersuchung von 814 Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie im Alter von 1-18 Jahren eine *TPMT*-Genotypisierung vornehmen und ebenso die minimale Resterkrankung vor und nach Gabe von Mercaptopurin (4 Wochen-Zyklus im Rahmen der Konsolidierungstherapie; 60mg/m<sup>2</sup>/d) an den Therapietagen 33 und 78 bestimmen können. In der analysierten Kohorte waren 92,8% der Patienten homozygot für Wildtyp-*TPMT* (normale Aktivität), 6,8% waren heterozygot und 0,5% homozygot für mutierte *TPMT*-Allele. Letztere Patienten wurden mit einer 10-fach reduzierten Dosis behandelt und nicht in weitere Analysen eingeschlossen. Wildtyp- und heterozygote Patienten wurden mit der oben genannten Dosis gleichartig therapiert. Die minimale Resterkrankung vor Gabe von Mercaptopurin am Therapietag 33 war in Wildtyp- und heterozygoten Patienten gleich hoch. Am Therapietag 78 jedoch, also nach Gabe von Mercaptopurin, war die mittels minimaler Resterkrankung gemessene Tumormasse in heterozygoten Patienten signifikant niedriger im Vergleich zu Wildtyp-*TPMT*-Patienten. Die heterozygoten Patienten hatten im Vergleich zu Wildtyp-Patienten ein 2,9-fach verringertes Risiko, am Therapietag 78 noch meßbare Tumormasse zu tragen. Beide Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der Therapietoxizität in dieser Phase.

Da die minimale Resterkrankung eng mit dem Langzeitüberleben der akuten lymphoblastischen Leukämie assoziiert ist, können wir daraus folgern, daß der *TPMT*-Genotyp einen substantiellen Einfluß auf die Prognose der akuten lymphoblastischen Leukämie hat. Der Effekt erfolgt hierbei am ehesten durch die Modulation der Dosisintensität von Mercaptopurin. Bei gleichen therapeutischen Dosierungen erhielten heterozygote Patienten, da sie weniger Medikament inaktivieren konnten, letztlich größere Mengen an zytotoxischen Thioguaninnukleotiden und erfuhren dadurch ein besseres Therapieansprechen.

Perspektivisch wirft die vorliegende Studie ein neues Licht auf die Pharmakogenetik, die allgemein mit der Identifizierung von Individuen in Verbindung gebracht wird, für die Standarddosierungen von Medikamenten ungeeignet sind, da sie seltene genetische Varianten tragen. Unsere Studie zeigt, daß pharmakogenetische Analysen auch dazu beitragen könnten, die Therapie der überwiegenden Mehrheit der Patienten, hier Wildtyp-*TPMT*-Patienten, zu verbessern. Die beiliegende Überlebenskurve unserer Patientenkohorte unterstreicht die Bedeutung unserer Beobachtung und läßt erkennen, daß die heterozygoten Patienten momentan ein fast 10% besseres Überleben zeigen. Die mediane Beobachtungszeit ist allerdings noch kurz. Die Interpretation unserer Ergebnisse wäre konsequenterweise, daß eine Angleichung der Thiopurintherapie in den Wildtyp-*TPMT*-Patienten, die die therapeutische Situation der Heterozygoten nachstellt, das Überleben der Gesamtpatientenpopulation um nahezu 10% verbessern könnte. Eine derartige Verbesserung des Überlebens wäre bei einem momentan zu erwartenden erkrankungsfreien Überleben von etwa 80% ein weiterer Meilenstein in der Therapie der kindlichen akuten lymphoblastischen Leukämie. Dieses zeigt, wie extrem wichtig es ist, pharmakogenetische Analysen in zukünftige klinische Studien mit aufzunehmen.

Die Arbeit wurde in der renommierten Fachzeitschrift Journal of the American Medical Association (JAMA) veröffentlicht:

Stanulla M, Schaeffeler E, Flohr T, Cario G, Schrauder A, Zimmermann M, Welte K, Ludwig WD, Bartram CR, Zanger UM, Eichelbaum M, Schrappe M, Schwab M. Thiopurine methyltransferase (TPMT) genotype and early treatment response to mercaptopurine in childhood acute lymphoblastic leukemia. JAMA 2005 Mar 23;293(12):1485-9.