

Möglichkeiten der Krankheitsprognose mittels einer Methode der Personalisierten Medizin bei der Akuten Myeloischen Leukämie

Ergebnisse eines systematischen Reviews

Pouryamout, L; Neumann, A; Trachte, N; Wasem, J; Ganser, A; Port, M



Agenda

- ▼ Einführung
 - ▼ Personalisierte Medizin
 - ▼ Einordnung
 - ▼ Akute myeloische Leukämie
- ▼ Methodik Literaturrecherche
- ▼ Ergebnisse
- ▼ Diskussion/Fazit



Einführung



Personalisierte Medizin

- ▼ Personalisierte oder Individualisierte Medizin
 - ▼ Fokussierung auf biologische/molekulare Eigenschaften des Menschen
 - ▼ Einbeziehung genetischer Eigenschaften von Patienten in die klinische Entscheidungsfindung
 - ▼ Diagnostik und Behandlung unter Berücksichtigung der genetischen Ausstattung des Patienten im klinischen Kontext
 - ▼ Ermöglichung einer auf den Patienten zugeschnittenen Therapie (targeted therapy) besonders im Bereich der Arzneimitteltherapie



Personalisierte Medizin

- ▼ Chancen und ...
 - ▼ bessere Diagnose
 - ▼ individuelle Therapie für den einzelnen Patienten
 - ▼ Präselektion der Ansprecher
 - ▼ höhere Wirksamkeit durch besseres Ansprechen
 - ▼ Risiken der Personalisierten Medizin
 - ▼ Erhöhung der Komplexität der Diagnostik
 - ▼ kleinere Gruppen erfordern Umdenken und neue Methoden bei Studien
- Kostenexplosion?



Hintergrund

- ▼ Personalisierte Medizin (PM) gewinnt als Forschungsfeld auf den verschiedensten Gebieten immer mehr an Bedeutung
 - ▼ Medizin
 - ▼ Gesundheitsökonomie
 - ▼ Recht
 - ▼ Ethik
 - ▼ etc.
- BMBF-Verbundforschungsprojekt zur Personalisierten Medizin in der Onkologie bei Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie (AML) unterstreicht die zunehmende Bedeutung der Thematik



Akute myeloische Leukämie (AML)

- ▼ Maligne Erkrankung des blutbildenden Systems (C92.0)
- ▼ Neoplasie (Neubildung) der Myelopoese (Teil der Blutbildung, der im Knochenmark stattfindet)
- ▼ Genetische Veränderungen führen u.a. zu einer Störung der normalen Regulation des Wachstums → Expansion/Akkumulation unreifer myeloischer Zellen (leukämische Blasten) in Blut und Knochenmark
- ▼ Zellexpansion führt zu einer zunehmenden Verdrängung der normalen Hämatopoese (Bildung der Zellen des Blutes)



Akute myeloische Leukämie (AML)

- ▼ Genetische Veränderungen führen zu einer Aktivierung von Onkogenen (fördern das Tumorwachstum) bzw. zu einem Funktionsverlust von Tumorsuppressorgenen
- ▼ Gen-Mutationen NPM1, FLT3 und CEBPA als prognostische Marker/Faktoren bei der AML



Akute myeloische Leukämie (AML)

Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C91 – 95

	2007		2008		Prognose für 2012	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	6.180	5.220	6.340	5.080	6.500	4.900
rohe Erkrankungsrate ¹	15,3	12,4	15,8	12,1	16,2	11,9
standardisierte Erkrankungsrate ^{1,2}	12,3	8,2	12,4	7,9	11,9	7,6
mittleres Erkrankungsalter ³	70	73	70	73		
Sterbefälle	3.699	3.263	3.908	3.400		
rohe Sterberate ¹	9,2	7,8	9,7	8,1		
standardisierte Sterberate ^{1,2}	6,8	4,2	6,9	4,2		
5-Jahres-Prävalenz	17.100	13.200	17.400	13.300	17.600	12.800
absolute 5-Jahres-Überlebensrate (2007–2008) ⁴			47 (33-55)	43 (29-49)		
relative 5-Jahres-Überlebensrate (2007–2008) ⁴			54 (39-63)	49 (34-56)		

¹ je 100.000 Personen ² altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung ³ Median ⁴ in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)

Quelle: RKI 2012



Akute myeloische Leukämie (AML)

Anteile der verschiedenen Leukämieformen an allen Neuerkrankungen C91 – 95, nach Geschlecht, Deutschland, 2007 – 2008

	AML ¹	ALL ²	CML ³	CLL ⁴	sonstige	ungenau bezeichnet
Männer	25 %	7 %	10 %	40 %	10 %	8 %
Frauen	29 %	8 %	10 %	34 %	9 %	10 %

¹ Akute Myeloische Leukämie ² Akute Lymphatische Leukämie ³ Chronische Myeloische Leukämie ⁴ Chronische Lymphatische Leukämie

Quelle: RKI 2012



Methodik Literaturrecherche



- ▼ Durchführung einer systematischen Literaturrecherche im April 2011
- ▼ Datenbanken
 - ▼ Embase
 - ▼ Pubmed
 - ▼ Healthstar
 - ▼ BIOSIS
 - ▼ ISI Web of Knowledge
 - ▼ Cochrane



Methodik

#	Abfrage
Erkrankung	Acute myeloic leukemia
	AML
	Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia
	CNAML
	Akute myeloische Leukämie
	normalkaryotypische AML

OR

AND

Test/Marker	NPM1
	FLT3
	CEPBA

OR

AND

Therapie	Treatment
	Outcome
	Clinical outcome
	Prognosis
	Tansplantation
	Therapie
	Behandlung
	Prognose
	Transplantation

OR



▼ Einschlusskriterien

- ▼ Publikationen mit Ergebnissen zu Therapieoptionen, klinischem Outcome, Prognose im Zusammenhang mit den genotypischen Markern NPM1, FLT3, CEBPA
- ▼ Publikationen aus den Jahren 2000 bis 04/2011
- ▼ Publikationen in englischer und deutscher Sprache
- ▼ Patienten mit normalkaryotypischer AML im Alter von 16-60 Jahren (Patientenpopulation ≥ 100)

▼ Ausschlusskriterien

- ▼ Tierexperimentelle Studien
- ▼ In-vitro-Studien
- ▼ Keine Volltextpublikation verfügbar



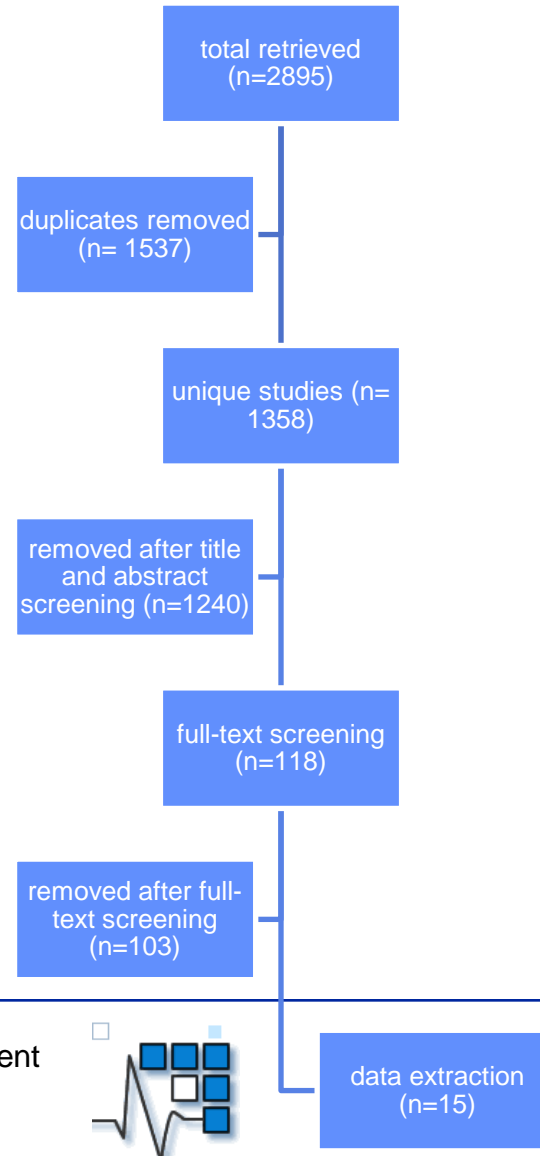
Ergebnisse



Ergebnisse

▼ Datenbanken

- ▼ Pubmed 614
- ▼ ISI 724
- ▼ Embase 868
- ▼ Cochrane 57
- ▼ Healthstar 424
- ▼ BIOSIS 208



Ergebnisse

- ▼ Zusammengefasste Studienergebnisse der eingeschlossenen Paper
 - ▼ Paper aus den Jahren 2004-2011
 - ▼ Retrospektive Studien (Vorliegen einer AML)
 - ▼ Herkunft der Studienpopulationen:
 - ▼ Deutschland
 - ▼ Deutschland/Österreich
 - ▼ USA
 - ▼ Niederlande
 - ▼ Größe der Studienpopulationen variiert zwischen 121-1.182 CN-AML Patienten



Ergebnisse

- ▼ Vergleich der Hazard Ratios der Marker NPM1, FLT3 und CEBPA
 - ▼ unabhängig von der Methodik (Cox-Regressionen, multivariate oder univariate Analysen)
 - ▼ unabhängig der Vergleichsparameter → Variablen
 - ▼ keine nähere Betrachtung der Odds Ratios
- Generierung von Trendaussagen der Marker hinsichtlich Overall Survival (OS), Relapse Free Survival (RFS) und Event Free Survival (EFS)



Ergebnisse

- ▼ Hazard Ratios von NPM1 zeigen positiven Trend im Hinblick auf OS und RFS
 - ▼ OS (\emptyset): 0,40-0,83 → Ausreißer liegt bei 2,23
 - ▼ RFS (\emptyset): 0,56-0,64
- ▼ Hazard Ratios von CEBPA zeigen positiven Trend im Hinblick auf OS, RFS und EFS
 - ▼ OS (\emptyset): 0,30-0,61 → Ausreißer liegt bei 2,4
 - ▼ RFS (\emptyset): 0,46-0,55
 - ▼ EFS (\emptyset): 0,40-0,41
- ▼ Hazard Ratios von FLT3 zeigen eher negativen Trend im Hinblick auf OS, RFS und EFS
 - ▼ OS (\emptyset): 1,69-2,70
 - ▼ RFS (\emptyset): 1,37-1,75
 - ▼ EFS (\emptyset): 1,56-2,10



Diskussion/Fazit



Diskussion/Fazit

- ▼ Vorliegen einzelner Marker und deren prognostischen Relevanz könnten die Wahl von Behandlungsstrategien erleichtern → Wahl der bestmöglichen Therapie
- ▼ Begriff der „Personalisierten Medizin“ sollte im Hinblick auf biomarkerbasierte Behandlungsstrategien durch „stratifizierte Medizin“ ersetzt werden
- ▼ Genetischer Ähnlichkeitsgrad einer Gruppe und nicht einer Einzelperson → stratifizierende Personengruppen



Möglichkeiten der Krankheitsprognose mittels einer Methode der Personalisierten Medizin bei der Akuten Myeloischen Leukämie

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Kontakt:

Universität Duisburg-Essen
Lehrstuhl für Medizinmanagement
Laura Pouryamout, M.A.
Schützenbahn 70, 45127 Essen
Laura.Pouryamout@medman.uni-due.de

