

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

Myelodysplastische Syndrome – mit diesem Begriff verband sich bis vor wenigen Jahren noch eine ausgeprägte Resignation. Unzureichende Behandlungsoptionen und eine anspruchsvolle Diagnostik ohne therapeutische Konsequenzen führten zu einem enttäuschenden Behandlungs-Nihilismus. Mit der Verfügbarkeit neuer, effektiver und gut verträglicher Substanzen, einer Verbesserung der Qualität und flächendeckender Verfügbarkeit moderner diagnostischer Verfahren sowie neuen molekulargenetischen Erkenntnissen, hat sich dieses Bild in den letzten Jahren komplett gewandelt. Es liegt derzeit eine Fülle von neuen, vielversprechenden Erkenntnissen vor, die in der Zusammenschau der Daten Anlass geben, optimistisch in die Zukunft zu blicken.

Aus diesem Grund freue ich mich sehr, Sie zum 3. Deutschen MDS Forum in Göttingen am 17. und 18. September 2010 begrüßen zu dürfen. Die Tagung steht unter dem Motto „Wo wir stehen und wohin wir gehen“. Gemäß diesem Motto haben wir das Programm gegliedert:

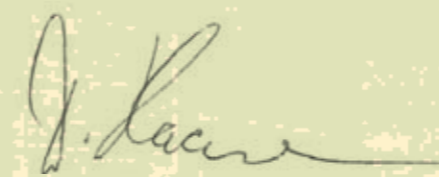
Am ersten Tag wird der Fokus auf einer Bestandsaufnahme der diagnostischen Optionen und Grundlagen und der kritischen Auseinandersetzung mit Klassifikations- und Prognosesystemen sowie der Bedeutung epidemiologischer Daten und der Lebensqualität liegen.

Nach dieser Standortbestimmung folgt am zweiten Tag ein „Therapieblock“, der die wichtigsten und neuesten Daten für die Behandlung von Niedrig- und Hochrisiko-MDS umfasst. Ein spannendes Thema ist hier die Möglichkeit der gezielten Stimulation der Hämatopoese mit Zytokinen und Zytokin-artigen Substanzen. Die wichtige Rolle des Immunsystems in der Pathogenese des MDS wird reflektiert durch die großen Erfolge immunmodulierender und immunsuppressiver Therapien. Bei der Behandlung fortgeschrittener Erkrankungen mit prognostisch ungünstigen biologischen Charakteristika bieten epigenetische Therapien und modifizierte Transplantationskonzepte Perspektiven, die noch vor wenigen Jahren nicht vorstellbar waren. Allen therapeutischen Neuerungen gemeinsam ist die Möglichkeit und die Notwendigkeit, Patientensubgruppen mittels genetischer Verfahren zu identifizieren, die von bestimmten Therapieverfahren präferenziell profitieren. Aufgrund der hohen Kosten ist ein vermehrter Einsatz innovativer aber auch teurer Behandlungsmöglichkeiten nur finanzierbar und im Kontext limitierter Ressourcen vermittelbar, wenn es gelingt, prädiktive Untersuchungen fest im klinischen Management Myelodysplastischer Syndrome zu verankern und konsequent weiter zu entwickeln.

In der Abschlussitzung werden Zukunftsperspektiven vorgestellt und Hypothesen diskutiert, die uns neben der Diskussion ätiologischer Faktoren vielleicht aufzeigen können, wo wir zur Zeit stehen und wohin der Weg bei genetischer Diagnostik und der Behandlung der myelodysplastischen Syndrome führen wird.

Um Ihnen diese Informationen zu vermitteln, ist es uns gelungen, national und international renommierte Experten auf dem Gebiet Myelodysplastischer Syndrome zu gewinnen, die Ihnen in Grundsatzreferaten die genannten Themen nahebringen werden. Um die Tagung lebendig und praxisnah zu gestalten, haben wir ein besonderes Format gewählt. Junge Kolleginnen und Kollegen aus verschiedenen Abteilungen werden die jeweils vorangegangenen Grundsatzreferate anhand von Fallberichten veranschaulichen und vertiefen. Am Ende jeder Sitzung ist ein intensiver Diskussionsblock vorgesehen.

Ich freue mich, dass Sie den Weg zu uns nach Göttingen gefunden haben und möchte Sie zur aktiven Teilnahme und intensiver Diskussion ermuntern.



Ihr
Detlef Haase

Freitag, 17.09.2010

15.00 Uhr	Begrüßung	Prof. Dr. Haase	-
15.10 Uhr	Einleitung	Prof. Dr. Germing	-
15.20 Uhr	Sitzung I. Grundlagen und Updates		-
	<i>Chair: PD Dr. Platzbecker, Prof. Dr. Fonatsch</i>		
15.25 Uhr	MDS – Selten oder häufig?	Prof. Dr. Aul	05
15.40 Uhr	Morphologie – Zellen vs. FISH, SNPs und CHIPs	Prof. Dr. Germing	09
15.55 Uhr	Blastenschwellen – wie bedeutsam sind die noch?	Prof. Dr. Dr. Haferlach	13
16.10 Uhr	Case report	Dr. Kündgen	14
16.20 Uhr	Zytogenetik – brauchen wir die noch?	Prof. Dr. Haase	17
16.35 Uhr	Case report	Dr. Schanz	18
16.45 Uhr	Molekulargenetik – schon relevant?	Dr. Nolte	21
17.00 Uhr	Case report	Dr. Nolte	21
17.10 Uhr	FACS in MDS – indispensable, promising or useless?	Prof. Dr. van de Loosdrecht	25
17.30 Uhr	Questions and answers		-
18.00 Uhr	Kaffeepause		-
18.15 Uhr	Sitzung II. Klinische Implikationen		-
	<i>Chair: Prof. Dr. Germing, Prof. Dr. Aul</i>		
18.20 Uhr	Klassifikationen – wofür eigentlich?	PD Dr. Giagounidis	29
18.35 Uhr	Prognose – gibt es den perfekten Score?	PD Dr. Platzbecker	33
18.50 Uhr	Alter, Geschlecht, Quality of Life – nur weiche Daten oder mehr?	Prof. Dr. Stauder	37
19.05 Uhr	Questions and answers		-
19.45 Uhr	Abfahrt zum Abendessen		-

Seite

Samstag, 18.09.2010

08.45 Uhr	Sitzung III. Therapie bei Niedrig-Risiko-MDS		-
	<i>Chair: Prof. Dr. Gattermann, PD Dr. Giagounidis</i>		
08.50 Uhr	EPO und Co – die Hämatopoese im Visier der Zytokine	Prof. Dr. Pfeilstöcker	41
09.05 Uhr	Case report	Dr. Nösslinger	42
09.15 Uhr	Lenalidomid – gefährlich oder segensreich?	PD Dr. Giagounidis	45
09.30 Uhr	Case report	PD Dr. Giagounidis	46
09.40 Uhr	Immunsystem – wann, womit unterdrücken?	Dr. Dr. Stadler	49
09.55 Uhr	Case report	Dr. Schanz	50
10.05 Uhr	Questions and Answers		-
10.20 Uhr	Kaffeepause		-
10.50 Uhr	Sitzung IV. Therapie bei Hochrisiko-MDS		-
	<i>Chair: Prof. Dr. Kröger, Prof. Dr. Ganser</i>		
10.55 Uhr	Epigenetische Therapien – nur ein neuer Modetrend?	Prof. Dr. Mahlknecht	53
11.15 Uhr	Kombinationstherapien – ist da noch mehr drin?	PD Dr. Platzbecker	57
11.30 Uhr	Case report	Dr. Sockel	58
11.40 Uhr	Transplantation – haben auch die Alten eine Chance?	Prof. Dr. Kröger	61
11.55 Uhr	Case report	Dr. Wolschke	62
12.05 Uhr	Therapiealgorithmus – so machen wir's rechts der Isar	PD Dr. Götze	65
12.15 Uhr	Questions and Answers		-
12.40 Uhr	Mittagessen		-
14.00 Uhr	Sitzung V. Perspektiven		-
	<i>Chair: Prof. Dr. Haase, Prof. Dr. Fonatsch</i>		
14.05 Uhr	Macht Eisen Leukämien?	Prof. Dr. Gattermann	69
14.20 Uhr	Zytogenetik aus dem Blut – Machbar? Relevant? Sinnvoll?	Prof. Dr. Haase	73
14.35 Uhr	Case report	Dr. Bräulke	74
14.45 Uhr	Therapie-induzierte MDS – unterschätztes Problem?	Dr. Kündgen	77
15.00 Uhr	Case report	Dr. Bräulke	78
15.10 Uhr	Whole Genome Sequencing – Die Lösung für alles?	Dr. Nowak	81
15.25 Uhr	MDS-Diagnostik und Behandlung in der Realität	Prof. Dr. Gattermann	85
15.40 Uhr	Questions and Answers		-
16.00 Uhr	Abschlussbemerkungen	Prof. Dr. Haase	-

Seite



MDS – Selten oder häufig?

Prof. Dr. med. Carlo Aul

St. Johannes-Hospital, Duisburg

Beruflicher Werdegang

1978-1986	Assistant physician at Medizinische Klinik A, Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Germany
1979	Study grant at the Royal College of Surgeons, Department of Pathology, London, UK
1985	Registrar in Internal Medicine
1988	Registrar in Hematology and Oncology
1995	Professor in Medicine, Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Germany
1997	Provisional Head of Department of Hematology, Oncology and Clinical Immunology, Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Germany
since 1999	Medical Director of Medizinische Klinik 2 (Hematology, Oncology and Immunology) at St. Johannes Hospital Duisburg, Germany
since 1999	Chairman of the German Competence Network „Acute and Chronic Leukemias“ (Coordinator: Prof. Dr. R. Hehlmann)
2008	Head of the Oncology Center Duisburg

Study experience (examples):

- An Open-label, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Farnesyl-transferase Zarnestra (R115777) in Subjects with High-risk Myelodysplastic Syndrome (MDS)
- Klinische Phase II-Prüfung von Thalidomid als Dauertherapie zur Bestimmung von Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Patienten mit myelodysplastischem Syndrom oder Osteomyelofibrose
- A Randomized, Double-Blind Study Of Front-Loading Darbepoetin Alfa Compared With Standard Weekly Administration For The Treatment Of Anemia In Subjects With A Non-myeloid Malignancy and Receiving Multicycle Chemotherapy
- A multicenter, single arm, open-label study of the efficacy and safety of CC-5013 monotherapy in red blood cell transfusion-dependent subjects with myelodysplastic syndromes associated with a del (5q) cytogenetic abnormality, CC5013-MDS-003
- Antithymocyte Globulin (ATG) and Cyclosporine (CSA) to Treat Patients with Myelodysplastic Syndrome (MDS), A randomized trial comparing ATG + CSA with best supportive care, SAKK33/99
- A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 3-arm study of the efficacy and safety of 2 doses of lenalidomide versus placebo in red blood cell (RBC) transfusion-dependent subjects with low- or intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes (MDS) associated with a deletion (del) 5q cytogenetic abnormality, MDS CC5013-004, Zentralgutachter für Zytologie (March 2007)

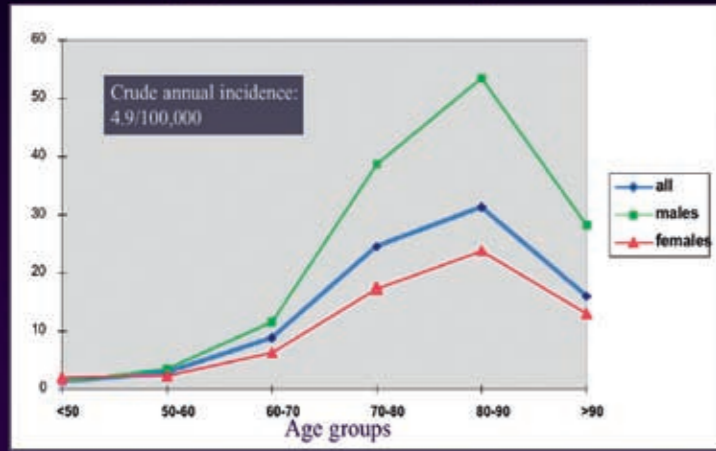
MDS – Selten oder häufig?

Prof. Dr. med. Carlo Aul

St. Johannes-Hospital, Duisburg

Myelodysplastische Syndrome (MDS) sind pluripotente Stammzellerkrankungen, die durch normale bis erhöhte Zelldichte des Knochenmarks, unterschiedlich ausgeprägte Reifungsstörungen der Hämatopoese, quantitative Veränderungen peripherer Blutzellen und erhöhtes Risiko zur Entwicklung akuter myeloischer Leukämien (AML) charakterisiert sind. Zur Inzidenz und Prävalenz dieser Erkrankungen sind in den letzten beiden Jahrzehnten eine Reihe epidemiologischer Studien publiziert worden, die mit wenigen Ausnahmen zeigen, daß MDS vergleichsweise häufige maligne Erkrankungen der Hämatopoese sind. Im Detail bestehen jedoch beträchtliche Unterschiede zwischen den Studien. So variiert die Zahl der Neuerkrankungen zwischen 1/100.000/Jahr (Shimuzu et al, 1995) und 13/100.000/Jahr (Williamson et al, 1994). Die unterschiedlichen Daten scheinen mehr auf methodischen Problemen als tatsächlichen Inzidenzunterschieden zu beruhen. MDS sind vergleichsweise neue Erkrankungen, deren diagnostische Kriterien erst vor 30 Jahren präziser definiert wurden (Bennett et al, 1982) und in den letzten 10 Jahren zweimaliger Revision unterworfen waren (Jaffe et al, 2001; Vardiman et al, 2009). Daneben erschweren überlappende und ungenaue Klassifikationen in aktuellen ICD-Codes, differentialdiagnostische Schwierigkeiten und Fehlen verbindlicher Diagnosekriterien insbesondere bei der Diagnosestellung früher MDS-Stadien sowie zahlreiche methodische Einflußgrößen (z.B. quantitativ unzureichende Bezugspopulationen, Unterschiede in der Alters- und Geschlechtsverteilung der Studienpopulation, variable Rekturierungszeiträume) die Gewinnung verlässlicher epidemiologischer Kenndaten. Im Düsseldorfer MDS-Register konnte nachgewiesen werden, daß die von 1975-1990 zunehmende Krankheitshäufigkeit allein mit einer verbesserten hämatologischen Diagnostik geriatrischer Patienten erklärt werden konnte. Obwohl leukämogenen Noxen in Umwelt, Arbeitsleben und medizinischer Diagnostik bzw. Therapie heute eine wesentliche Rolle bei der Entstehung myelodysplastischer Knochenmarkerkrankungen eingeräumt wird, kommen regionale Studien in industrialisierten und ländlichen Regionen zu überraschend ähnlichen Ergebnissen der Krankheitsinzidenz. Die aktuellsten und wahrscheinlich verlässlichsten Daten zur Inzidenz der MDS wurden 2007 mittels des SEER-Programms in den USA ermittelt (Ma et al, 2007). In einer Bezugsbevölkerung von etwa 76 Millionen Amerikanern in 17 Regionen der USA wurde die jährliche Neuerkrankungsrate in der Gesamtbevölkerung mit 3.56/100.000 berechnet. Männer erkrankten fast doppelt so häufig wie Frauen (4.5 bzw. 2.7/100.000/Jahr). Ähnlich wie in zahlreichen anderen epidemiologischen Studien war in der SEER-Auswertung ein deutlicher Anstieg der altersspezifischen Inzidenzraten nachweisbar. Bei über 80jährigen stieg die Inzidenz auf 36/100.000/Jahr an. Auch in dieser Studie konnte die Rolle prädisponierender Faktoren wie ethnischer und rassischer Unterschiede, genetischer Faktoren, Umwelteinflüssen, Lebensstilfaktoren und Umfang gesundheitlicher Versorgung nicht eindeutig geklärt werden. Sicher ist, daß mit Verbreitung zytostatischer und strahlentherapeutischer Interventionen und verbesserter Prognose von Tumorpatienten der Anteil therapieinduzierter sekundärer MDS in den letzten 3 Jahrzehnten zugenommen hat. Verglichen mit den Volkskrebserkrankungen Darmkrebs, Prostatakarzinom und Mammakarzinom, an denen 2004 allein in Deutschland 189.000 Menschen erkrankten (Robert Koch Institut, 2008), sind myelodysplastische Syndrome seltene Erkrankungen.

Age- and sex-specific incidences of MDS per 100,000 population (Düsseldorf 1991-2001)



Epidemiology of MDS
Conclusions

- ◊ relatively common hematological disorders
crude incidence: ~ 3-5/100,000/year
in people over age 70: ~ 25/100,000/year
- ◊ recent increase probably due to improvements
in geriatric medical care and diagnosis
- ◊ further studies required for obtaining representative
incidence figures and identifying risk factors

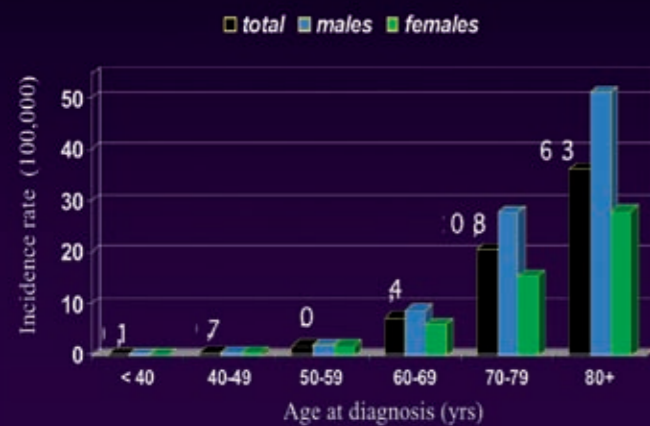
Incidence of MDS: regional studies

	Germing (2003)	Radlund (1994)	Maynadié (1996)	Williamson (1994)
Geographic area	Düsseldorf (Germany)	Jönköping (Sweden)	Côte d'Or (France)	East Dorset (England)
Study period	1991 - 2001	1988 - 92	1980 - 90	1981 - 90
Age group				
≤ 49 yr	0.69	0.7	< 0.5	0.5
50 - 59 y	2.83	1.6	~ 3.5/1.0*	5.3
60 - 69 yr	8.68		~ 8.2/6.2*	15
70 - 79 yr	24.5		~ 30/10*	49
≥ 80 yr	31.3		~ 45/22*	89
All ages	4.9	3.5	3.2	12.6

Incidence figures per 100,000/year

* M/F

MDS incidence rates by age and sex (SEER 2003)





Morphologie – Zellen vs.FISH, SNPs und CHIPs

Prof. Dr. med. Ulrich Germing

Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf

Beruflicher Werdegang

- 1986-1992 Studium an der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf
seit 1989 Mitarbeit in der Arbeitsgruppe „Myelodysplastische Syndrome“
1992-1999 Assistenzarzt in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie
1994 Assistenzarzt in der Klinik für Kardiologie
1995 Assistenzarzt in der Klinik für Gastroenterologie
seit 1999 Oberarzt der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie
seit 2000 Mitarbeit als Teilprojektleiter im Kompetenznetz Akute und Chronische Leukämien „Prognoseevaluation bei Patienten mit MDS“
2001 Habilitation für das Fach Innere Medizin
2002 zusammen mit Prof. Haase, Göttingen Gründung der Deutsch-Österreichisch-Schweizerischen MDS Arbeitsgruppe
seit 2004 Mitarbeit im European Leukemia Net
seit 2007 Mitglied im Clinical Advisory Conference der WHO für die Klassifikation Hämatologischer Erkrankungen
2007 außerplanmäßiger Professor für Innere Medizin an der HHU
2008 Stellvertretender Klinikdirektor

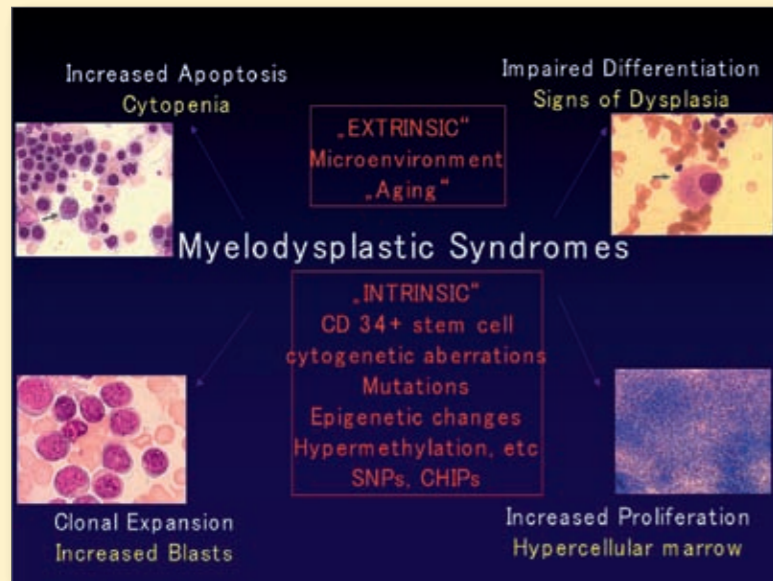
Morphologie – Zellen vs.FISH, SNPs und CHIPs

Prof. Dr. med. Ulrich Germing

Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf

Die Diagnose eines myelodysplastischen Syndroms basiert in erster Linie auf dem Nachweis von dysplastischen Veränderungen von hämatopoietischen Zellen in Blut und Knochenmark und ggf. auf dem Nachweis einer klonalen Blastenexpansion <20%. Das Hauptproblem in der Diagnostik besteht darin, dass es keine pathognomonischen Veränderungen der Morphologie, der Immunphänotypisierung, der Zytogenetik, in der FISH, bei den SNPs und CHIPs gibt, die die Diagnose eines MDS sichern. Daher ist und bleibt bis auf weiteres die Diagnose eines MDS eine Ausschlussdiagnose, die erst gestellt werden kann, wenn es keine anderen, die Dysplasiezeichen und/oder Blastenvermehrung erklärende Erkrankungen gibt. In einigen Fällen ist die Diagnose eines MDS kaum möglich und kann erst im Verlauf gestellt oder verworfen werden. Neue molekulare Methoden versuchen, Signaturen der myelodysplastischen Syndrome zu erkennen, damit ggf. in Zukunft SNPs und CHIPs diagnostisch nutzbar gemacht werden können.

Lined area for abstract text



Diagnosis in MDS

Blood: cell counts, Differential count, LDH, EPO, Ferritin, parameters to exclude sec. anemia

Marrow:

- Cytology (including Fe, POX, Esterase, PAS)
- Histology
- Cytogenetics at least 20 Metaphases
- FISH: 5,7,8, 17p, Y
- Clonality
- Flow
- bcr-abl, PDGFR α - β
- SNPs, CHiPs, Proteomics

WHO Proposals for the Classification 2008 of MDS I

Subtype	blood	marrow
Refractory Cytopenia(RCUD) Refr. Thrombocytopenia Refr. Neutropenia Refr. Anemia	Uni-or Bicytopenia $\leq 1\%$ Blasts	Anemia Dyserythropoiesis only $< 5\%$ Blasts $< 15\%$ Ringsideroblasts
Refractory Anemia with Ringsideroblasts (RARS)	Anemia no Blasts	Dyserythropoiesis only $< 5\%$ Blasts $> 15\%$ Ringsideroblasts
Refractory Cytopenia with multilineage Dysplasia with or without Ringsid. (RCMD)	Cytopenia(s) $\leq 1\%$ Blasts no Auer rods $< 1000 /\mu l$ Monocytes	Dysplasia in $> 10\%$ of the cells of 2 cell lines $< 5\%$ Blasts, no Auer rods $\pm 15\%$ Ringsideroblasts
MDS with isolated del(5q)	Anemia normal or elevated platelets, $\leq 1\%$ blasts	$< 5\%$ Blasts, no Auer rods Megakaryocytes with hypolobulated nuclei
MDS-Unclassifiable	Cytopenia $\leq 1\%$ blasts	$< 5\%$ blasts, different definitions

WHO Proposals 2008 for the Classification of MDS II

Subtyp	blood	marrow
Refractory Anemia With excess blasts I (RAEB I)	Cytopenia(s) $< 5\%$ Blasts no Auer rods $< 1000 /ml$ Monocytes	Unilineage or oder multilineage Dysplasia no Auer rods 5-9 % Blasts
Refractory Anemia With excess blasts II (RAEB II)	Cytopenia(s) $< 19\%$ Blasts Auer rods possible $< 1000 /ml$ Monocytes	Unilineage or multilineage Dysplasia 10-19 % Blasts Auer rods possible



Blastenschwellen – wie bedeutsam sind die noch?

Prof. Dr. Dr. phil. Torsten Haferlach

MLL Münchner Leukämielabor GmbH, München

Beruflicher Werdegang

1977 bis 1983	Studium der Humanmedizin in Kiel
1985	Promotion zum Dr. med.
1991	Promotion zum Dr. phil.
1991	Facharzt Innere Medizin
1993	Schwerpunktbezeichnung Hämatologie und Internistische Onkologie
1996	Habilitation für das Fach Innere Medizin
1993 bis 2005	Oberarzt an den Universitätskliniken Kiel, Göttingen und München-Großhadern
1998 bis 2005	Leitung des Labors für spezielle Leukämiediagnostik, München-Großhadern
seit 2005	MHP Münchner Hämatologiepraxis und MLL Münchner Leukämielabor, Leitung des Bereichs Zytomorphologie

Blastenschwellen – wie bedeutsam sind die noch?

Prof. Dr. Dr. phil. Torsten Haferlach

MLL Münchner Leukämielabor GmbH, München

Die morphologische Diagnostik von MDS und AML steht am Anfang jeder Knochenmarks- und peripheren Blutbeurteilung. Kriterien zur Definition von Blasten und zur Dysplasie in den drei Reihen sind seit Jahrzehnten definiert und weitestgehend unverändert anwendbar. Es ist darüber hinaus auch zu bedenken, dass die Grenzwerte zur Dysplasie bei MDS-Patienten (>10%) und bei AML-Patienten (>50%) unterschiedlich definiert sind. Die Reproduzierbarkeiten innerhalb eines Untersuchers und zwischen verschiedenen Untersuchern bezüglich der Blastenprozentage und bezüglich der Dysplasiebeurteilung sind jedoch weit entfernt von 100%. Eine große Erfahrung in der Zytomorphologie ist sicher von Vorteil, jedoch im klinischen Alltag zunehmend nicht mehr erlernbar.

Unter diesen Voraussetzungen stellen sich immer wieder Fragen nach der Bedeutsamkeit der Blastenbeurteilung bzw. -zählung und der Dysplasieeinordnung. Die WHO Klassifikation von 2001 hatte den Grenzwert der Blasten zwischen MDS und AML auf 20% abgesenkt. Auch dieses ist in einigen Kreisen nicht unumstritten. Sicher ist ein niedriger Blastenanteil beim MDS mit einer günstigeren Prognose verbunden, speziell auch beim 5q- Syndrom, ein Anstieg der Blasten bzw. ein von vornherein höherer Blastenanteil, z. B. bei einer RAEB-2, geht mit einer früheren Transformation zur AML und letztlich kürzerem Überleben einher. Aufgrund der heute jedoch darüber hinaus zur Verfügung stehenden umfassenden zytogenetischen und zunehmend auch molekulargenetischen Daten bei MDS und AML (z.B. mit Blasten zwischen 20% und 30%), stellt sich tatsächlich die Frage, inwieweit Blastenschwellen noch bedeutsam sind. Neuere Daten weisen darauf hin, dass für die Beschreibung des Krankheitsverlaufes und letztlich das Gesamtüberleben eher die biologischen Charakteristika wie Zytogenetik und Molekulargenetik verantwortlich sind, als der im Knochenmark gezählte Blastenanteil. Dieses gilt speziell für MDS-Patienten im Stadium RAEB-2 verglichen mit AML-Patienten mit einem Blastenanteil zwischen 20% und 30%. Erste wichtige Schritte „weg vom Blastenanteil“ in der Klassifikation der AML sind schon bei den „AML mit rekurrenten zytogenetischen Aberrationen“ (t(8;21), t(15;17), inv(16)) gemacht worden, bei denen die Diagnose AML unabhängig vom tatsächlich im Knochenmark festgestellten Blastenanteil zu stellen ist. Der Vortrag wird diese verschiedenen Aspekte im Detail diskutieren.

Case Report

Dr. med. Andrea Kündgen

Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf

Beruflicher Werdegang

1993-2000	Studium an der Universität zu Köln
2000	Approbation
2007	Promotion, Universität zu Köln
2007	Facharzt Innere Medizin
Seit 2001	Klinik für Hämatologie, Onkologie and Klinische Immunologie, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf Mitarbeit in der Düsseldorfer MDS Arbeitsgruppe Ambulanzärztin der Düsseldorfer MDS Sprechstunde Publikationen im Bereich Epidemiologie und Prognoseforschung sowie epigenetische Therapie des MDS Eigene klinische Studien mit Valproinsäure, All-trans-Retinsäure und Azacytidine bei MDS und AML Patienten; Teilnahme an klinischen Studien mit Thalidomid, AZA001-Studie, Decitabine-EORTC-Studie, Tipifarnib, Lonafarnib, Romiplostim, Revlimid, Elthrombopag, Panobinostat, Tamsirolimus.



MLL



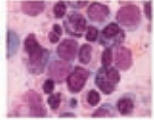


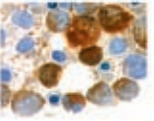
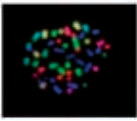
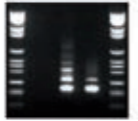
Blastenschwellen – wie bedeutsam sind sie noch?

Torsten Haferlach, Münchner Leukämie Labor GmbH

MLL Zusammenfassung

- Zytomorphologie (Dysplasie und Blasten) und Zytogenetik sind Standards in der Diagnostik des MDS
- Zytomorphologische Beurteilung ist nicht 100% reproduzierbar
- Der Anteil der Blasten ist - biologisch betrachtet - fließend
- Definierte Grenzwerte sind nötig, könnten aber an klinischer Relevanz verlieren
- Neue Methoden wie FACS und Molekulargenetik werden geprüft
- Individualisierte Therapie verlangt gezieltere Diagnostik und Verlaufsanalysen

MLL Current standards in diagnosis and classification of MDS: Individual combination of methods

Morphology	Cytogenetics	Immunophenotyping
		
Cytochemistry	FISH	Molecular Biology
		

MLL The WHO Classification for MDS (2008)

Entity	Dysplasia	Blasts pB	Blasts BM	Ringsidero-blasts	Cytogenetics
5q- syndrome	mostly DysE	< 1%	< 5%	<15%	5q- sole
RA, RN, RT, RCUD	DysE,NT	< 1%	< 5%	<15%	various
RARS	mostly DysE	0	< 5%	>15%	various
RCMD	2-3 lineages	rare	< 5%	<15%	various
RAEB-1	1-3 lineages	< 5%	5-9%	<15%	various
RAEB-2	1-3 lineages	5-19% Auer rods +/-	10-19% Auer rods +/-	<15%	various
MDS-U	1 lineage	< 1%	< 5%	<15%	various



Zytogenetik – brauchen wir die noch?

Prof. Dr. med. Detlef Haase

Georg-August-Universität, Göttingen

Beruflicher Werdegang

- 1987 – 1993 Wiss. Mitarbeiter in der Arbeitsgruppe Tumorzytogenetik (Leiterin: Frau Prof. C. Fonatsch) am Institut für Humangenetik der Med. Univ. zu Lübeck (Leiter: Prof. Dr. E. Schwinger)
- 1993 – 2003 Wiss. Mitarbeiter und Assitenzarzt in der Abteilung Hämatologie und Onkologie der Georg-August-Universität Göttingen (Leiter: Prof. Dr. W. Hiddemann, dann Prof. Dr. L. Trümper)
- Seit 1994 Leiter des zytogenetischen Labors der der Abteilung Hämatologie und Onkologie der Georg-August-Universität Göttingen
- März 2000: Zuerkennung des Forschungspreises der H.W. & J. Hector Stiftung für die Arbeit: „Defizienzen der Glutathion-S-Transferasen GSTM1 und GSTT1 bedeuten ein erhöhtes Risiko für therapieinduzierte Sekundärleukämien bei Patientinnen mit Mammakarzinomen“
- August 2001 Facharztprüfung Innere Medizin
- März 2004 Zusatzbezeichnung Hämatologie und Internistische Onkologie
- Oktober 2006 Klinischer Oberarzt
- Mai 2009 Novartis Stiftungsprofessur für „Hämatologische Zytogenetik mit dem Schwerpunkt klinische Tumorzytogenetik“

Zytogenetik – brauchen wir die noch?

Prof. Dr. med. Detlef Haase

Georg-August-Universität, Göttingen

Für ein leitliniengerechtes adäquates klinisches Management von Patienten mit MDS sind eine Klassifikation nach WHO und eine Risikoeinschätzung nach IPSS und/oder WPSS zwingend erforderlich, um eine Risiko-adaptierte und in Zukunft auch eine maßgeschneiderte Therapie durchführen zu können. Keine der o.g. Maßnahmen ist ohne eine Zytogenetik möglich. So ist eine Chromosomenanalyse unerlässlich für die Charakterisierung der WHO-Subtypen „MDS mit isolierter 5q-Deletion“ und „Unklassifizierbares MDS“. Der IPSS ist nachwievor der prognostische Goldstandard beim MDS, wenn auch eine Revision dringend notwendig ist. Die Zytogenetik ist hier neben dem medullären Blastenanteil und dem Ausmaß der peripheren Zytopenien integraler Bestandteil der Risikostratifikation. Es gibt eine günstige (normaler Karyotyp, 5q- isoliert, 20q- isoliert, -Y isoliert), intermediäre (weder günstig noch ungünstig) und ungünstig (jede Chromosom 7 Veränderung, komplexe Anomalien) zytogenetische Prognosegruppe. Im WPSS werden die gleichen zytogenetischen Prognosegruppen wie beim IPSS verwendet, allerdings wird hier der ungünstigen Zytogenetik im Vergleich zum Blastenanteil ein höherer Scoringwert zugesprochen. Besonders die zytogenetische Komponente des IPSS muss dringend überarbeitet werden, da es inzwischen deutliche Hinweise darauf gibt, dass die ungünstige Zytogenetik im Vergleich zum Blastenanteil im IPSS deutlich untergewichtet ist. Seltene Anomalien und Kombinationen von Aberrationen sowie Untergruppen innerhalb komplexer Anomalien wurden bisher nicht adäquat berücksichtigt. Um hier zu einer Verbesserung des zytogenetischen Prognosescorings zu kommen haben wir auf der Basis einer internationalen Kooperation zytogenetische und klinische Daten von fast 3000 Patienten zusammengetragen und ein neues 5-armiges zytogenetisches Prognosesystem entwickelt, mit deren Hilfe 95% aller MDS-Patienten auf der Grundlage eines zytogenetischen Befundes eine eindeutige Prognose zugeordnet werden kann im Vergleich zu nur 81% basierend auf dem IPSS. Neben der prognostischen Bedeutung hat die Zytogenetik auch noch eine hohe Relevanz für den rationalen Einsatz neuer innovativer Therapieverfahren. In den MDS 001- und 003-Studien zeigten 75 – 83% der Patienten mit 5q-Deletionen ein erythroides Ansprechen auf Revlimid. Ein zytogenetisches Ansprechen war bei 71% mit isolierter 5q-Deletion, 65% mit einer Zusatzanomalie und 75% mit komplexen Anomalien (incl. del(5q)) zu beobachten. In der Aza-001-Studie waren die Patienten mit kompletter oder partieller Monosomie 7 diejenige Patientensubgruppe, die in der Multivarianzanalyse den größten Nutzen durch die demethylierende Behandlung erfuhren. In aktuellen Studien wurde für weitere zytogenetische Subgruppen wie normaler Karyotyp, Trisomie 8, Trisomie 13 und komplexe Anomalien ein präferentielles Ansprechen auf unterschiedliche innovative Therapieverfahren berichtet. Zusammenfassend ist die Zytogenetik beim MDS verlässlich, diagnostisch und prognostisch relevant, präzise, umfassend, prädiktiv und kosteneffizient. Ohne Zytogenetik ist derzeit ein zeitgemäßes klinisches Management von Patienten mit MDS nicht lege artis möglich. Neue genomweite Verfahren sind zwar sehr vielversprechend aber technisch noch nicht ausgereift, häufig Fehler-anfällig, noch lange nicht in der Labor-Routine etabliert und im klinischen Setting und in prospektiven Studien noch nicht evaluiert. Wir werden also auf absehbare Zeit auf die Zytogenetik nicht verzichten können.

Case Report

Dr. med. Julie Schanz

Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen

Beruflicher Werdegang

- 1999-2001 Assistenzärztin, Universität Göttingen, Abteilung Hämatologie/Onkologie
- 17.11.2003 Promotion an der Universität Göttingen („Charakterisierung und prognostische Relevanz zytogenetischer Aberrationen bei MDS und sekundärer akuter myeloischer Leukämie nach MDS“)
- 2001-2005 Assistenzärztin, Universität Göttingen, Abteilung Transfusionsmedizin
- Seit 2005 Assistenzärztin, Universität Göttingen, Abteilung Hämatologie/Onkologie
- 09.02.2006 Fachärztin für Transfusionsmedizin
- 2007-2008 Forschungsaufenthalt am King's College London, Department of Haematology (Leitung Prof. Dr. G. Mufti)
- 26.05.2010 Fachärztin für Innere Medizin



Klinisches MDS-Management

- Klassifikation nach WHO
- Risikoeinschätzung nach IPSS/WPSS
- Risiko-adaptierte Therapie
- Maßgeschneiderte Therapie

Keine dieser Maßnahmen ist ohne Zytogenetik möglich

3. Deutsches MDS-Forum, 17.-18. September 2010, Hotel „Friedrich“ Göttingen

Zusammenfassung

Die Zytogenetik ist beim MDS:

- verlässlich
- diagnostisch relevant
- prognostisch aussagekräftig
- präzise
- umfassend
- prädiktiv und
- kosteneffizient

Ohne Zytogenetik ist ein zeitgemäßes klinisches Management von MDS Patienten lege artis derzeit nicht möglich

3. Deutsches MDS-Forum, 17.-18. September 2010, Hotel „Friedrich“ Göttingen

5q- Deletionen

Ansprechen auf Revlimid:

- 83%/75% erythroides Ansprechen (MDS 001/003-Studie)
- 66% Transfusionsunabhängigkeit
- zytogenetisches Ansprechen:
 - isoliert: 71%
 - 1 Zusatzanomalie: 65%
 - komplexe Anomalien mit 5q-: 75%

(List et al., N Engl J Med, 2005, 2006)

3. Deutsches MDS-Forum, 17.-18. September 2010, Hotel „Friedrich“ Göttingen

Monosomie 7/7q-

Ansprechen auf epigenetische Therapien:

- Gutes Ansprechen bei Patienten mit unbalancierten Chromosom 7-Anomalien auf 5-Azazitidine (Raj et al., Leukemia 2007)
- Präferentielles Ansprechen auf i.v. low-dose Decitabine bei MDS mit Monosomie 7 (Rüter et al., Blood 2007)
- Größter Benefit für Patienten mit Chromosom 7-Anomalien bei Therapie mit 5-Azazitidine im Vergleich zu konventioneller Therapie (Fenaux et al., Lancet Oncology 2009)

3. Deutsches MDS-Forum, 17.-18. September 2010, Hotel „Friedrich“ Göttingen

Curriculum vitae



Molekulargenetik – schon relevant?

Dr. med. Florian Nolte

Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim

Beruflicher Werdegang

- 01/05–08/06 Assistenzarzt
Abteilung für Hämatologie, Onkologie und Immunologie
St. Johannes Hospital, Duisburg
Direktor: Prof. Dr. med. C. Aul

- 10/06–08/09 Assistenzarzt
Abteilung für Hämatologie and Onkologie
Charité – Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. E. Thiel

- seit 09/09 Assistenzarzt, Abteilung für Hämatologie and Onkologie
Universitätsmedizin Mannheim
Direktor: Prof. Dr. med. W.K. Hofmann

Abstract

Molekulargenetik – schon relevant?

Dr. med. Florian Nolte

Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim

Aufgrund häufig nur subtiler Veränderungen ist die zytomorphologische Diagnose der MDS oft schwierig. Der Nachweis molekulargenetischer Aberrationen hilft dann bei der klaren Abgrenzung zum Beispiel zu reaktiven Veränderungen. Bei ca. 50% der MDS-Patienten lassen sich zytogenetische Veränderungen nachweisen, während balancierte Translokationen im Gegensatz zur AML selten sind.

Unter anderem durch den Einsatz von Hochdurchsatz-Verfahren wie den SNP-Arrays oder des Next-Generation-Sequencing wurden und werden zunehmend Genmutationen bei MDS gefunden. Dabei konnte TET2 als das am häufigsten mutierte Gen bei MDS identifiziert werden. In bis zu 30% der MDS-Patienten lässt sich die Mutation nachweisen. Trotz der hohen Prävalenz ist diese Veränderung nicht spezifisch für MDS: TET2-Mutationen finden sich u.a. bei den myeloproliferativen Neoplasien (MPN) (ca. 10%), der chronischen myelomonozytären Leukämie (CMML) (bis 40%) oder der AML (ca. 10%). Während für MDS (nach WHO) TET2-Mutationen mit einer günstigen Prognose assoziiert werden konnten, sind die Daten bei der CMML widersprüchlich.

Mutationen anderer Gene wie ASXL1 und RUNX1 finden sich vor allem bei fortgeschrittenen MDS-Formen und lassen sich dann in bis zu 47% bzw. 15% der Fälle nachweisen, wobei auch diese Mutationen bei anderen myeloischen Neoplasien vorkommen (z.B. CMML bis 43%, AML bis 18%).

Zu den Mutationen, die häufiger bei Erkrankungen mit einem chronisch proliferativen Phänotyp als bei MDS auftreten, zählen v.a. JAK2-Mutationen (Polycythämia vera: 95%; Osteomyelofibrose und essentielle Thrombozythämie: 50-60%; RARS-T: 40%), aber auch Mutationen von CBL und MPL.

Mutationen des p53-Gens treten bei ca. 10-15% der Patienten mit MDS auf. Kürzlich präsentierte Daten konnten darüber hinaus zeigen, dass Patienten mit Deletion (5q), die zusätzlich eine p53-Mutation aufwiesen, signifikant früher einen Progress der Erkrankung erlebten, als die Patienten ohne eine solche Koaberration. In wie fern p53-Mutationen das Ansprechen auf eine Therapie mit Lenalidomid beeinflussen, sollen zukünftige Untersuchungen klären.

Vor dem Hintergrund, dass keine der bisher identifizierten molekulargenetischen Veränderungen spezifisch für MDS sind, ist eine sichere Einordnung dieser Veränderungen nur in Zusammenschau u.a. mit den klinischen und zytomorphologischen Befunden möglich, stellen aber gerade bei unklaren Fällen sinnvolle „diagnostische Bausteine“ dar.

Case Report

Dr. med. Florian Nolte

Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Molekulargenetik

- Aufklärung der Pathogenese
- Identifizierung therapeutischer Zielstrukturen
- Diagnosesicherung
- Prognoseabschätzung
- Prädiktion für therapeutisches Ansprechen

Zusammenfassung

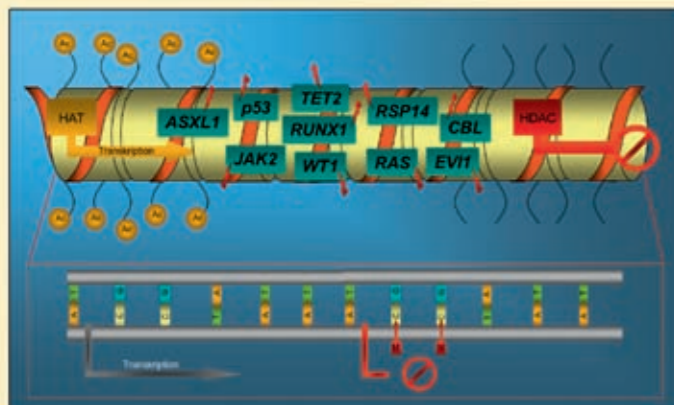
- bisher keine MDS-spezifische Aberration identifiziert
- TET2 ist das am häufigsten mutierte Gen bei MDS und mit einer günstigen Prognose assoziiert
- Kombination verschiedener molekularer Veränderungen → Phänotyp (z.B. Del5q plus p53-Mutation; genomische Läsion plus epigenetische Veränderung)?
- Bewertung vorerst nur in Zusammenschau mit Klinik und Morphologie

Mutierte Gene bei MDS und anderen myeloischen Neoplasien

Gen	TET2	ASXL1	RAS	JAK2 V617F	p53	RUNX1	CBL	IDH1	APL
MDS	30-40%	bis 40%	10-15%	< 5%	10-15%	20%	1%	4%	sehr selten
AML	10%	15-20%	20-40%	< 5%	10-15%	0-10%	bis 10%	5-11%	sehr selten
MPN	12%	bis 19%	sehr selten	90-99%	0-37%	< 5%	0%	bis 20%	5-10%
MDS/MPN	20-40%	bis 43%	bis 40%	10-50%	-	bis 30%	10-20%	9% (IDH2)	bis 7%

Quelle: Kopp MM, Corral AM, Wagner UD, et al. Blood 2011; Wagner JD, et al. Tumor Lett 2010; Passamonti B, et al. Hematology 2010; Lagergren M, et al. Blood 2010; Schneider T, et al. Blood 2010; Schneider T, et al. Blood 2010; Schneider T, et al. Blood 2010; Schneider T, et al. Blood 2010

Das Konzert molekularer Veränderungen





FACS in MDS – indispensable, promising or useless?

Prof. Dr. med. A.A. van de Loosdrecht

VU University Medical Center, Amsterdam

Beruflicher Werdegang

- since 2009 Associate professor of hematology at the Department of Hematology, VU University Medical Center in Amsterdam (VUmc), Amsterdam, The Netherlands (head: Prof. Dr. P.C. Huijgens)
- since 2001 Project leader/principal investigator of the preclinical and translational immunotherapy programs in myeloid leukemia (AML, CML) and myelodysplastic syndromes (MDS) together with Prof. Dr. G.J. Ossenkoppele at the Department of Hematology, VUmc Amsterdam
- since 2000 Staff member at the Department of Hematology, VU University Medical Center in Amsterdam, Amsterdam
- 1993 - 1998 Clinical training in Internal Medicine followed by a fellowship in hematology, Department of Internal Medicine and Hematology, Groningen University Medical Center, Groningen
- 1995 Master of Science (Msc) in Immunology, VU University Medical Center in Amsterdam, Amsterdam
- 1993 PhD (cum laude), Department of Hematology, VU University Medical Center in Amsterdam, Amsterdam. Title of the thesis 'Monocyte mediated cytotoxicity in acute myeloid leukemia; Mechanisms and clinical implications'
- 1989 Graduation from Medical School (cum laude), VU University Medical Center in Amsterdam, (VUmc), Amsterdam

- Chair of the Scientific Committee (CWO) of the Institute of Cancer and Immunology (V-ICI), VUmc
- Author of over 110 peer-reviewed papers published in national and international journals particularly in the field of hematology (myeloid malignancies) and immunology
- Reviewer of several national and international journals including Lancet, Leukemia, Blood, Leukemia Research, European Journal of Hematology, British Journal of Hematology, Haematologica, Cellular Oncology, Journal of Cellular Biochemistry and Immunobiology
- Member of European and American Society of Hematology (EHA, ASH), European Leukemia Net (ELN), the MDS foundation, European Macrophage and Dendritic cell Society (EMDS), International Histiocyte Society and national Societies in Hematology, Cytometry and Immunology (NVvH, NvC, NVvI)
- Chair of the working group MDS of the Dutch Society of Cytometry on the implementation of flowcytometry in MDS

FACS in MDS – indispensable, promising or useless?

Prof. Dr. med. A.A. van de Loosdrecht

VU University Medical Center, Amsterdam

Arjan A. van de Loosdrecht, C. Alhan, G.J. Ossenkoppele, T.M. Westers.
Department of Hematology, VU Institute for Cancer and Immunology (V-ICI), VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

The myelodysplastic syndromes (MDS) are a heterogeneous group of clonal hematopoietic stem cell disorders, characterized by cytopenia(s), dysplasia and a propensity to evolve into acute myeloid leukemia. The International Prognostic Scoring System (IPSS) and WHO-based prognostic scoring system (WPSS) provide prognostic information. However, even if patients are allocated in the same risk category, their clinical course remains heterogeneous. Recent developments in the treatment of MDS require refinement of prognostication and identification of patients, who might benefit from treatment with potentially disease modifying agents such as lenalidomide or azacitidine. Flow cytometry (FC) is emerging as a valuable technique for the diagnosis and prognosis of MDS. Recently, we demonstrated that flow cytometric analysis of BM in low and int-1 risk MDS is instrumental to identify clinically relevant subgroups to select for treatment with Epo/G-CSF. (Westers et al, Blood 2010) Previously, it was reported that a flow cytometric scoring system (FCSS) is predictive for worse outcome in MDS. (Wells et al, Blood 2003, Van de Loosdrecht et al, Blood 2008) The FCSS is a scoring system that allows for a numerical display of immunophenotypic aberrancies in the (im)mature myelo-monocytic lineage. Scores are generated by enumerating abnormalities; a high score reflects a high number of aberrancies. The FCSS correlates with IPSS and WPSS although no significant correlations are shown with cytogenetic risk subgroups. This indicates that the FCSS and cytogenetics may provide separate prognostic information in MDS. Neutrophil granularity corresponding with side scatter by FC was significantly decreased in MDS patients compared with healthy volunteers ($p < 0.0001$). In the RA(RS) and RCMD(RS) category, 40% of patients expressed an aberrant marker such as CD5, CD7 and/or CD56 on myeloid progenitors. Interestingly, the majority of MDS patients who were transfusion dependent or progressive, had aberrant expression of CD5, CD7 and/or CD56 on myeloid progenitors compared with MDS patients without aberrant marker expression. When the cumulative amount of all aberrancies in the (im)mature myelo-monocytic cells were taken into account, transfusion dependent patients had significantly more aberrancies than transfusion independent MDS patients. In addition, the majority of RA(RS) patients has multilineage dysplasia as detected by FC, which might be of prognostic relevance. Although the FCSS correlates with current prognostic systems, a striking heterogeneity remains within prognostic subgroups. Therefore, the FCSS and detection of aberrant myeloid progenitors can provide refined prognostication by identification of patients at risk for transfusion dependency and adverse clinical outcome, independent of current classification systems.

Proposed antigens of major importance in flow cytometry in MDS: ELN consensus 2009

Antigen	CD	CD45	CD34	CD117	CD113	CD33	CD11b	HLA-DR	CD15
CD34/CD45	+	+	-	-	-	-	-	-	-
CD34/CD117	+	+	+	+	-	-	-	-	-
CD34/CD113	+	+	+	+	+	-	-	-	-
CD34/CD33	+	+	+	+	+	+	-	-	-
CD34/CD11b	+	+	+	+	+	+	+	-	-
CD34/HLA-DR	+	+	+	+	+	+	+	+	-
CD34/CD15	+	+	+	+	+	+	+	+	+
CD34/CD45	+	+	-	-	-	-	-	-	-
CD34/CD117	+	+	+	+	-	-	-	-	-
CD34/CD113	+	+	+	+	+	-	-	-	-
CD34/CD33	+	+	+	+	+	+	-	-	-
CD34/CD11b	+	+	+	+	+	+	+	-	-
CD34/HLA-DR	+	+	+	+	+	+	+	+	-
CD34/CD15	+	+	+	+	+	+	+	+	+
CD34/CD45	+	+	-	-	-	-	-	-	-
CD34/CD117	+	+	+	+	-	-	-	-	-
CD34/CD113	+	+	+	+	+	-	-	-	-
CD34/CD33	+	+	+	+	+	+	-	-	-
CD34/CD11b	+	+	+	+	+	+	+	-	-
CD34/HLA-DR	+	+	+	+	+	+	+	+	-
CD34/CD15	+	+	+	+	+	+	+	+	+

ELN consensus document MDS and flow cytometry: Van de Loosdrecht AA, ELN members WPS, et al., Haematologica 2009;94:1124-1134
Westers TM et al., ELN report 2010 (in preparation)

Endogenous Epo levels and flow cytometry of myeloid blasts as biomarkers in the prediction of response to Epo/G-CSF treatment in low-/intermediate-I-risk MDS

serum Epo in U/L	score	patients	response
<100	+2	14	94 %
100-500	+1		
>500	-3		
flow cytometry			
normal	0	23	17 %
aberrant	-2	9	11 %

Aberrant immunophenotype (aFCM) in these cases CD5⁺, CD7⁺, CD56⁺, or CD33⁺
Multivariate analysis: aFCM is a highly significant independent factor
Including: sEPO; transfusion need; WPSS

Flow Cytometric Dysplasia

myeloid blasts	granulocytes (maturing myeloid cells)	monocytes
<p>increased percentage</p> <ul style="list-style-type: none"> abnormal granularity * abnormal expression ** of CD45 abnormal expression of CD 34 abnormal expression of CD117 abnormal expression of CD113 abnormal expression of CD33 abnormal expression of HLA -DR expression of CD11b expression of CD15 <p>expression of lineage infidelity markers CD5, CD7, CD19 or CD56</p>	<p>decreased myeloid/lymphoid ratio (<1)</p> <ul style="list-style-type: none"> abnormal granularity * abnormal expression ** of CD45 abnormal CD11b/CD13 pattern abnormal CD16/CD13 pattern abnormal expression of CD1 3 abnormal expression of CD33 expression of HLA -DR expression of CD34 asynchronous shift to the left <p>expression of lineage infidelity markers CD5, CD7, CD19 or CD56</p>	<p>decreased/increased number as compared to lymphocytes</p> <ul style="list-style-type: none"> abnormal granularity * abnormal expression of CD45 abnormal expression of CD1 4 abnormal CD11b/HLA -DR pattern abnormal expression of CD13 abnormal expression of CD33 abnormal expression of CD36 abnormal expression of HLA -DR expression of CD34 <p>expression of lineage infidelity markers CD5, CD7, CD19 or CD56</p>

Loosdrecht AA van de, Westers TM, et al., Blood 2008;111:1067-1077
Wells D, et al., Blood 2003;102

Comparison of flow-scores with transfusion need and disease progression low/int-I risk MDS

In part published: Loosdrecht AA van de, Westers TM, et al., Blood 2008;111:1067-77



Klassifikationen – wofür eigentlich?
PD. Dr. med. Aristoteles Giagounidis

St. Johannes-Hospital, Duisburg

Beruflicher Werdegang

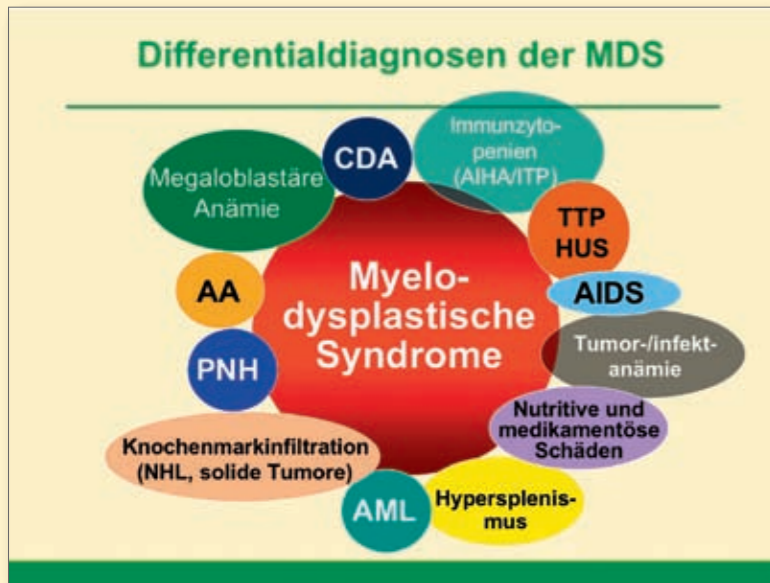
- 09/85-04/86 Studium der Humanmedizin in Liège, Belgien
- 04/86 – 04/92 Studium Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
- 1992 Praktisches Jahr in Liège, Belgien (Innere Medizin, Chirurgie) und Tübingen (Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde)
- 1992 Promotion: „Ein neuer Fruktosamin-Test“, Prof. Dr. med. J. D. Kruse-Jarres, Institut für klinische Chemie, Katharinenhospital Stuttgart
- 08/92-02/93 House Officer, Withybush General Hospital, General Surgery, Haverfordwest, Wales, UK; Chefarzt: Mr D. Bird
- 02/93-08/93 House Officer, William Harvey Hospital, Internal Medicine, Ashford, Kent, UK; Chefarzt: Dr. G. W. Bradley
- 10/93-12/94 Zivildienst im Universitätsklinikum Düsseldorf, Medizinische Klinik und Poliklinik A, Direktor: Prof. Dr. med. W. Schneider
- 01/95-09/99 Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Universitätsklinikum Düsseldorf, Medizinische Klinik und Poliklinik A, Direktor: Prof. Dr. med. W. Schneider
- 09/99 Gebietsbezeichnung „Innere Medizin“ durch Ärztekammer Nordrhein
- 04/08 Schwerpunktbezeichnung „Hämatologie und internistische Onkologie“ durch Ärztekammer Nordrhein
- 08/08 Habilitation an der Medizinischen Fakultät „Carl Gustav Carus“ der Universität Dresden
- 04+10/05 Grund- und Aufbaukurs „Motivationsstrategien und Mitarbeiterführung“, Prof. Dr. W. Correll, Gießen
- seit 10/99 Oberarzt am St. Johannes Hospital Duisburg, Medizinische Klinik II, Direktor: Prof. Dr. med. C. Aul

Klassifikationen – wofür eigentlich?
PD. Dr. med. Aristoteles Giagounidis

St. Johannes-Hospital, Duisburg

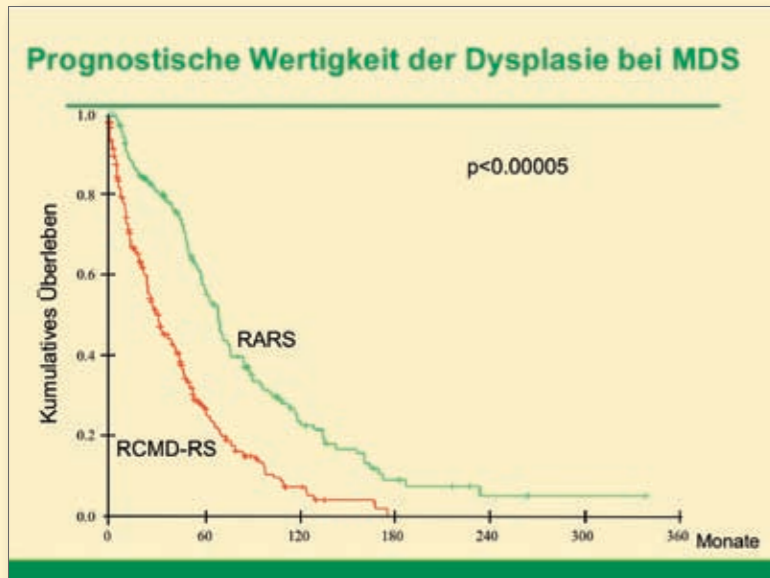
Vor über zwei Jahrtausenden bemerkte Homer in der Odyssee: Gut bei allem ist die Ordnung! Seitdem hat uns das Ordnen nicht mehr losgelassen: Aristoteles ordnete in seiner Systematik „Scala Naturae“ die ihm bekannten Lebewesen, Mendelejew das Periodensystem der Elemente und Duden die deutsche Sprache. Die Ordnungswut drang bis in die entlegensten Winkel und machte folgerichtig auch vor den myelodysplastischen Syndromen nicht Halt. 1982 erschien die erste sinnvolle Klassifikation der MDS von der French-American-British Cooperative Group, die sich laut den Beteuerungen des Erstautors John Bennett mehr oder minder willkürlich zusammengefunden hatte. Bezeichnenderweise wies diese Klassifikation bereits prognostische Bedeutung auf, denn der Anstieg des medullären Blastenanteils führte zu einer abnehmenden Überlebenszeit der Betroffenen. Die Problematik bestand jetzt darin, den Blastenanteil korrekt einzuschätzen, eine Aufgabe, die auch 30 Jahre später zu reichlich Diskussionsstoff in Fachkreisen führt. Sarkastiker mutmaßen, dass die Büchse der Pandora nicht nur alle Plagen dieser Welt, sondern auch den Blastenbegriff enthielt. Fehleinschätzungen des medullären Blastenanteils führen nicht nur zu morphologischen, sondern auch zu prognostischen und therapeutischen Fehlklassifikationen, so dass eine zentrale Morphologie bei myelodysplastischen Syndromen sinnvoll erscheint.

Auf der Basis vielfältiger Untersuchungen zur prognostischen Wertigkeit der Dysplasien, des Blastenanteils und anderer morphologischer Besonderheiten klassifiziert die WHO seit 2008 die MDS in verfeinerte Subgruppen, die sich im WHO-adaptierten prognostischen Scoringssystem WPSS wiederfinden. Morphologisch dürfte damit vorerst das viel beschworene Ende der Fahnenstange erreicht sein. Weitere Ordnungen werden jetzt den Molekularbiologen mit SNP-Arrays vorbehalten sein. Als Ärzte jedoch erinnern wir uns an die alte deutsche Volksweisheit, dass Ordnung eben nur das halbe Leben ist. Das andere halbe liegt im Krankenbett.



WHO Klassifikation 2008

Subtyp	Blut	Knochenmark
Refraktäre Anämie mit Blastenexzess I (RAEB I)	Zytopenie <5% Blasten keine Auer Stäbchen <1000 /µl Monozyten	Unilineäre oder Multiliniendysplasie Keine Auerstäbchen 5-9 % Blasten
Refraktäre Anämie mit Blastenexzess II (RAEB II)	Zytopenie <19% Blasten Auerstäbchen möglich	Unilineäre oder Multiliniendysplasie 10-19 % Blasten Auerstäbchen möglich



WHO Klassifikation 2008

Subtyp	Blut	Knochenmark
Refraktäre Zytopenie A, T, N	Anämie ≤1% Blasten	nur Dyserythropoese <5% Blasten <15% Ringsideroblasten
Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS)	Anämie ≤1% Blasts	nur Dyserythropoese <5% Blasten >15% Ringsideroblasten
Refraktäre Zytopenie mit Multiliniendysplasie mit oder ohne Ringsiderob. (RCMD)	Zytopenie ≤1% Blasten Keine Auer Stäbchen <1000 /µl Monozyten	Dysplasie in >10% anderer Zelllinien <5% Blasten, keine Auer-Stäbe
MDS mit isolierter del(5q)	Anämie Normale oder erhöhte Plättchenzahl	<5% Blasten, keine Auer-Stäbe Megakaryocyten mit Spiegeleiform
MDS, unklassifizierbar	Zytopenie	Dysplasie nicht-erythroid





Prognose – gibt es den perfekten Score?

PD Dr. med. Uwe Platzbecker

Universitätsklinikum Dresden, Dresden

Beruflicher Werdegang

- 1997 Promotion („summa cum laude“) im Fach Orthopädie
10/1996 -03/1998 Arzt im Praktikum, Herzzentrum Dresden, Klinik für Herz - und Thorakale Gefäßchirurgie
04/1998 -06/1998 Radiologische Praxis Dresden
07/1998 -02/2001 Assistenzarzt, Universitätsklinikum Dresden, Medizinische Klinik und Poliklinik I,
01/2001 -08/2002 Stipendiat der Alexander-von-Humboldt Stiftung als post-doc am Fred Hutchinson Cancer Research
09/2002 -04/2005 Assistenzarzt, Universitätsklinikum Dresden, Medizinische Klinik und Poliklinik I,
05/2005 Facharzt für Innere Medizin
08/2006 Habilitation, Oberarzt

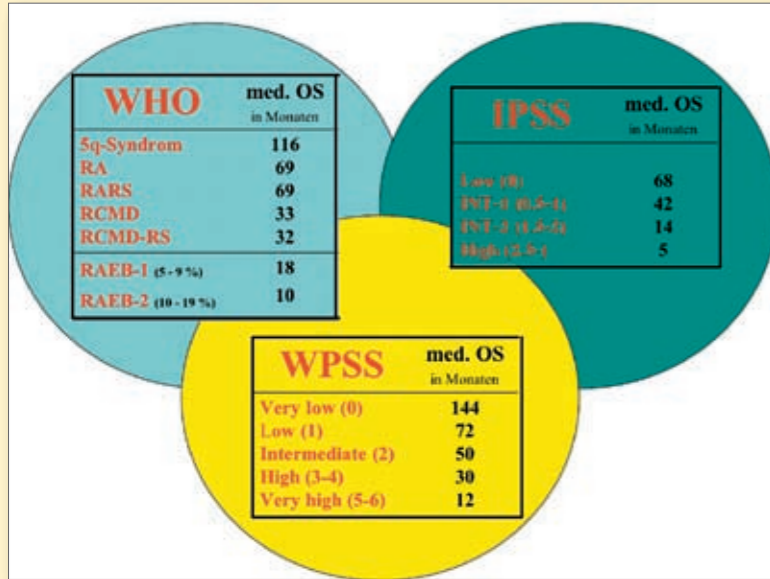
Prognose – gibt es den perfekten Score?

PD Dr. med. Uwe Platzbecker

Universitätsklinikum Dresden, Dresden

Neben der WHO-Klassifikation stellt der internationale Prognoseindex (IPSS) ein wesentliches Hilfsmittel in der Beurteilung der Prognose von MDS Patienten dar. Wenngleich die prognostische Bedeutung zahlreicher zytogenetischer Befunde noch völlig unklar ist, kann mit Hilfe des IPSS, der neben medullärem Blastenanteil, Zytogenetik und Zellzahlen heranzieht, eine zumeist gute Einschätzung der Prognose erfolgen.

Dotted lines for writing the abstract content.



[Dotted lines for notes on page 35]

[Dotted lines for notes on page 36]



Alter, Geschlecht, Quality of Life – nur weiche Daten oder mehr?
Prof. Dr. med. Reinhard Stauder

Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck

Beruflicher Werdegang

- Facharzt
 - Arzt für Allgemeinmedizin 1986
 - Facharzt für Innere Medizin 1991
 - Additivfacharzt für Hämato-Onkologie 1995
- Habilitierung
 - Im Fach Innere Medizin Medizinische Fakultät der Universität Innsbruck 1996
- Auslandsaufenthalt
 - Visiting Scientist am Basel Institute for Immunology in Basel in der Schweiz 1/1993 - 5/1993
 - Scientific member am Basel Institute for Immunology mit dem Projekt: „CD44 in der Tumormetastasierung“ 5/1994 - 5/1996
 - Visiting Professor, H. Lee Moffit Cancer Center & Research Institute, Tampa, Florida, USA (Senior Adult Oncology Program; Leader: Prof. L. Balducci), 27.-31.10. 2003
 - Hospitierung bei Dr. C. Terret und Prof. Dr. J.P. Droz am Département de Cancérologie médicale, Centre Léon Bérard, Lyon, Frankreich zum Studium des Projektes zur Koordination der Onkogeriatric „Coordination en oncogeriatric en France“, 4.-8. Februar 2008.
- Funktionen
 - Leiter der AG „MDS-Plattform“ und Leiter der AG „Geriatrische Hämatologie und Onkologie“ der Öster. Ges. für Hämatologie und Onkologie (ÖGHO)
 - Mitglied der task force „Cancer in the elderly“ der EORTC (European Organisation for the Research and Treatment of Cancer)
 - National Representative for Austria - International Society of Geriatric Oncology (SIOG)
 - ESMO (European Society for Medical Oncology) Faculty Member of Educational Committee group Elderly period 2009-2011
 - Präsident des Vereins Senioren-Krebshilfe (www.senioren-krebshilfe.at)

Alter, Geschlecht, Quality of Life – nur weiche Daten oder mehr?
Prof. Dr. med. Reinhard Stauder

Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck

Am höheren Alter führt kein Weg vorbei: mehr als die Hälfte der MDS PatientInnen ist älter als 75 Jahre. Mit der demographischen Entwicklung in Europa wird es zudem zu einer deutlichen Zunahme an älteren MDS-Patienten kommen. Die Therapieplanung bei Älteren sollte neben dem chronologischen Alter auch die altersbezogene Lebenserwartung und Genderaspekte berücksichtigen. Neben dem Gesamtüberleben und der Reduktion des Transfusionsbedarfs stellen der Erhalt und die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QoL) einen wesentlichen Endpunkt therapeutischer Optionen dar. Im Gegensatz zu anderen Tumorerkrankungen sind jedoch Daten zur QoL bei MDS rar. In den letzten Jahren wurden wirksame und gut verträgliche Arzneimittel wie Erythropoese-stimulierende Faktoren, Deferasirox, Azacitidin oder Lenalidomid entwickelt, von denen auch und gerade Ältere profitieren. Diagnostischer und therapeutischer Nihilismus ist bei Älteren MDS-Patienten daher nicht angebracht. Auch die „Altersanämie“ sollte nicht als physiologisch angesehen, sondern abgeklärt werden. Die strukturierte Erfassung der QoL im Assessment wird dazu beitragen, den Impact der MDS-Erkrankung auf Patienten zu erfassen und einen wichtigen Parameter in der ganzheitlichen Beurteilung und Therapieplanung gerade bei Älteren darstellen.



EPO und Co – die Hämatopoese im Visier der Zytokine
Prof. Dr. med. Michael Pfeilstöcker

Hanusch Krankenhaus, Wien

Beruflicher Werdegang

- Dez.1987 - Dez. 1988 Vertragsassistent am Institut für Molekularbiologie
- Mai 1987- Juni 1990 Forschungsprojekte an der Med Fakultät der Univ. Wien
- Dez.1988 - Juni 1990 Vertragsassistent an der Abteilung für molekulare Genetik des Instituts für Tumorbologie/ Krebsforschung der Universität Wien
- seit Nov. 1990 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Ludwig Boltzmann Institut für Leukämieforschung und Hämatologie im Hanuschkrankenhaus
- Seit 16.8.1990 Klinisch medizinische Tätigkeit im Hanuschkrankenhaus
- ab 1.6.1991 an der dritten med. Abteilung (Hämatologie/Onkologie)
- 15.8.1996 Facharzt für Innere Medizin
- 12.8.1997 Additiv-Facharzt für Hämatologie/Onkologie
- 15.7.2001 Facharzt für Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin
- 1.7.1997 Ernennung zum Oberarzt
- 9.7.2001 Verleihung der Venia legendi für das Fach Innere Medizin unter besonderer Berücksichtigung der Hämatologie und Onkologie
- seit Herbst 2001 Wissenschaftlicher Leiter des Ludwig Boltzmann Instituts für Leukämieforschung und Hämatologie
- ab 1/2009 als Partner des Clusters Onkologie der LBG
- 2.3.2010 Ernennung zum Universitätsprofessor

EPO und Co – die Hämatopoese im Visier der Zytokine
Prof. Dr. med. Michael Pfeilstöcker

Hanusch Krankenhaus, Wien

Das Zytokinnetzwerk spielt eine zentrale Rolle in der normalen und malignen Hämatopoese. Dies trifft auch auf myelodysplastische Syndrome zu, auf Grund der Heterogenität der Erkrankung werden unterschiedliche Befunde über Ausmaß von Veränderungen im Zytokinmuster erhoben. Die ineffektive Hämatopoese im Knochenmark kann mit erhöhten Zytokinspiegeln, aber auch gestörten Signaltransduktionswegen verbunden sein. Trotz dieser Veränderungen kann bei ausgesuchten Patientengruppen eine pharmakologische Therapie mit Zytokinen erfolgreich sein.

Erythropoietin (Epo) wird bereits seit langem bei MDS eingesetzt. Höhere Dosen als in der Tumoranämie müssen eingesetzt werden, Ansprechen wird nach 1-2 Monaten beobachtet, längere Gabe kann zu höherer Responsequalität führen, allerdings ist auch die Ansprechdauer insgesamt begrenzt. Die optimale Dosis muß mittels individueller Dosistitration gefunden werden.

Die Ansprechrate ist geringer bei Hochrisiko MDS und RARS, hier kann die Zugabe von G-CSF erwogen werden. Vor jeder Epo Therapie ist das mögliche Ansprechen anhand des Nordic Scores (endogener Epo-Spiegel und Transfusionsbedarf) zu ermitteln. Metaanalysen zeigen eine Gleichwertigkeit der einzelnen Substanzen und hohe Responderaten, wenn nur Patienten mit hoher Responsewahrscheinlichkeit nach Nordic Score behandelt werden. Im Zuge der Diskussion über vermindertes Gesamtüberleben unter Epo bei Tumoranämie konnte für MDS gezeigt werden, daß kein negativer Effekt vorliegt, Epo Responder möglicherweise sogar länger leben.

Rekombinantes Thrombopoietin (TPO) konnte wegen Induktion neutralisierender Antikörper nicht weiter verfolgt werden. Nunmehr wurden Zweitgeneration TPO Rezeptoragonisten und synthetische TPO Rezeptorliganden entwickelt und befinden sich in der Indikation MDS in klinischer Prüfung. Romiplostim wurde bei Niedrigrisiko MDS getestet (Phase I/II und extension study) und zeigte hohes (54% complete/Major) und dauerhaftes (46%) Ansprechen. Phase III Daten bleiben abzuwarten, insbesondere im Hinblick auf ein mögliches Transformationsrisiko. Eltrombopag zeigt in vitro einen möglichen antiproliferativen Effekt auf Zelllinien und primäre Knochenmarkskulturzellen, die klinischen Studien bei MDS (Hochrisiko und MDS assoziierte AML) werden derzeit durchgeführt.

Case Report

Dr. med. Thomas Nösslinger

Hanusch Krankenhaus, Wien

Beruflicher Werdegang

- 1973-1986 Volksschule und Gymnasium der französischen Schule in Wien
- Juni 1986 österreichische und französische Matura
- 1986-1993 Humanmedizinstudium an der medizinischen Fakultät der Universität Wien
- 2. Juli 1993 Promotion zum Doktor der gesamten Heilkunde, Universität Wien
- 1993-1994 ordentlicher Präsenzdienst in Wien
- 1994-1995 diverse Turnusarztstätigkeiten in Wiener Krankenhäusern
- seit 1.1.1996 Anstellung an der Abteilung für Hämatologie und Onkologie, Hanusch Krankenhaus Wien
- 1996-2001 Facharzt Ausbildung Innere Medizin
- Seit 1.3.2001 Facharzt für Innere Medizin
- Seit 1.1.2003 Zusatzfacharzt für Hämatologie und Onkologie



Cytokines in MDS - Rationale

- Microenvironment in Hematopoiesis
 - Role of autocrine and paracrine acting cytokines
- Abundance of (conflicting) data on cytokines
- Apoptosis
 - TNF α , IL-1 β , IFN- γ , TRAIL, TGF β
- Ineffective hyperproliferation in marrow
 - Role of growth-promoting cytokines ?
 - Increased levels of EPO, IL-3, IL-6, TPO may occur
 - Cannot counteract proapoptotic stimuli
 - Defects in receptors or signaling
 - EPO and G-CSF successfully applied in selected subgroups

Epo in MDS - Efficacy

- Erythropoetin single agent
 - Response to erythropoietin in MDS possible
 - Lower response in high risk and RARS
 - Higher doses necessary
 - Responses after 6-8 weeks,
 - Higher RR after prolonged administration
 - In responders titrate to optimal dose (reduce dose)
 - Responders may lose response over time
- Evaluate anemia before initiation of treatment

Hellstrom Lindberg BrJH 1995
Stasi Clin Canc Res 1997
Casadevall Blood 2004
2010

Rose BrJH 1995
Terpos BrJH 2002
NCCN

AMG 531 - Romiplostim

- Peptibody (artificial Ab), 4 c-Mpl binding sites, no TPO sequence homology
- phase 1/2 trial in low risk MDS
 - N=44,
 - Dose finding study (300 μ g - 1500 μ g, sc., weekly for 3 w)
 - Response: 54% complete/major plt resp. 34% sustained
 - Toxicity: headache, dizziness, flulike, 3 FN,
 - c-Mpl also found on primitive hematopoietic cells or blasts, ASCO: 5 patients discontinue treatment PB transient blast increase, update ASH: no increased transformation rate, 2 pts transition to AML
- open-Label Extension Study
 - In responders,
 - RR 82% ; 61% for \geq 8 consecutive weeks
 - Tox acceptable

Kantarjian ASCO, ASH 2007, ASH 2009, JCO 2010

Eltrombopag

- Nonpeptide thrombopoietin receptor agonist
- Interesting in vitro data:
 - Leukemia cell lines
 - Eltrombopag inhibited proliferation of cell lines that did not express high levels of megakaryocytic markers
 - Bone marrow MNC from AML, MDS
 - Moderate decrease of malignant cells (not significant)
- Ongoing studies
 - Phase 1/2 study in advanced MDS or sAML
 - Pilot study in low to int-2 risk MDS

Will Blood 2009, Erickson-Miller, Leuk Res 2010, Wroblewski ASCO 2010, clinicaltrials.gov

Curriculum vitae

**Lenalidomid – gefährlich oder segensreich?****PD. Dr. med. Aristoteles Giagounidis**

St. Johannes-Hospital, Duisburg

Beruflicher Werdegang

09/85-04/86	Studium der Humanmedizin in Liège, Belgien
04/86 – 04/92	Studium Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
1992	Praktisches Jahr in Liège, Belgien (Innere Medizin, Chirurgie) und Tübingen (Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde)
1992	Promotion: „Ein neuer Fruktosamin-Test“, Prof. Dr. med. J. D. Kruse-Jarres, Institut für klinische Chemie, Katharinenhospital Stuttgart
08/92-02/93	House Officer, Withybush General Hospital, General Surgery, Haverfordwest, Wales, UK; Chefarzt: Mr D. Bird
02/93-08/93	House Officer, William Harvey Hospital, Internal Medicine, Ashford, Kent, UK; Chefarzt: Dr. G. W. Bradley
10/93-12/94	Zivildienst im Universitätsklinikum Düsseldorf, Medizinische Klinik und Poliklinik A, Direktor: Prof. Dr. med. W. Schneider
01/95-09/99	Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Universitätsklinikum Düsseldorf, Medizinische Klinik und Poliklinik A, Direktor: Prof. Dr. med. W. Schneider
09/99	Gebietsbezeichnung „Innere Medizin“ durch Ärztekammer Nordrhein
04/08	Schwerpunktbezeichnung „Hämatologie und internistische Onkologie“ durch Ärztekammer Nordrhein
08/08	Habilitation an der Medizinischen Fakultät „Carl Gustav Carus“ der Universität Dresden
04+10/05	Grund- und Aufbaukurs „Motivationsstrategien und Mitarbeiterführung“, Prof. Dr. W. Correll, Gießen
seit 10/99	Oberarzt am St. Johannes Hospital Duisburg, Medizinische Klinik II, Direktor: Prof. Dr. med. C. Aul

Abstract

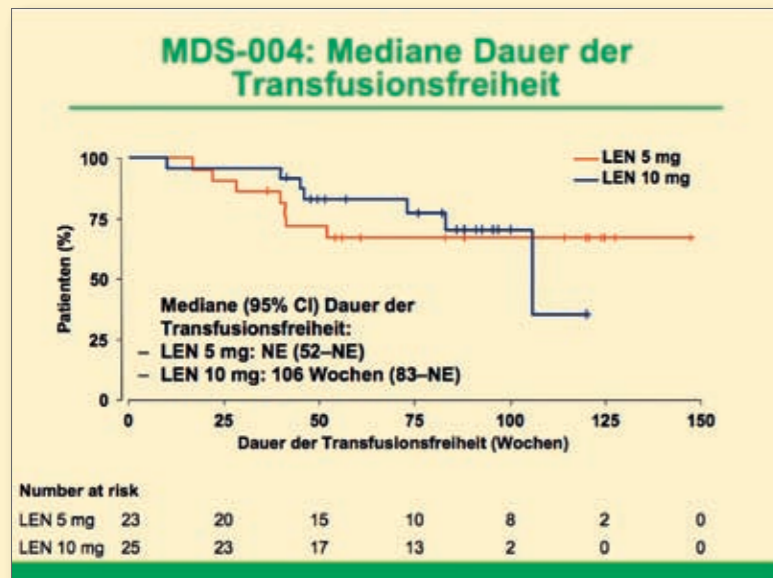
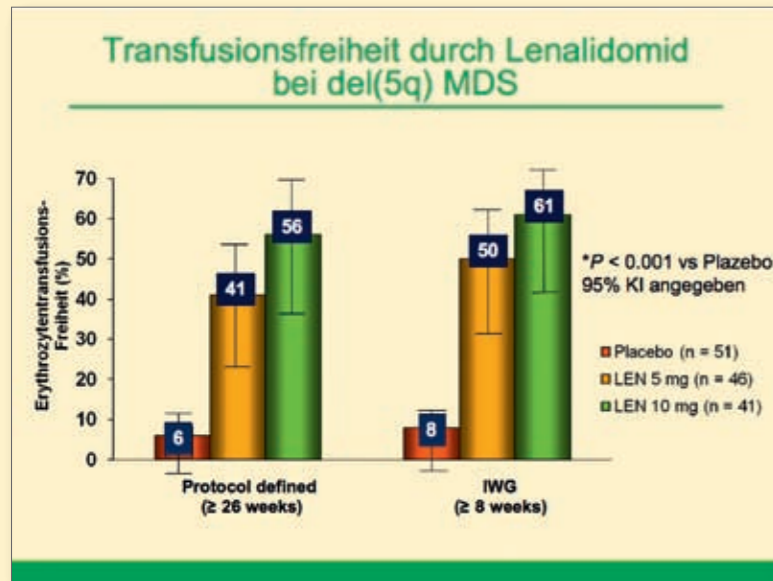
Lenalidomid – gefährlich oder segensreich?**PD. Dr. med. Aristoteles Giagounidis**

St. Johannes-Hospital, Duisburg

Die Diskussion um Lenalidomid erinnert ein wenig an die um die Laufzeitverlängerung von Atomkraftwerken. Es gibt glühende Befürworter ebenso wie kategorische Gegner. Die Fakten der Effektivität des Medikamentes werden dabei von beiden Seiten nicht in Frage gestellt: Zwei Drittel der Patienten erreichen eine Transfusionsfreiheit innerhalb von 4 bis 5 Wochen. Dies führt zu deutlicher Besserung der Lebensqualität und Reduktion der Transfusionslast mit Sistieren der transfusionsbedingten Eisenakkumulation. Im Gegenteil, meist ist es sogar möglich, in der transfusionsfreien Zeit Aderlässe durchzuführen, um eine vorliegende sekundäre Hämosiderose zu beheben. Kurzfristige Nebenwirkungen stellen für den erfahrenen Hämatologen kein echtes Problem dar: Die regelhaft auftretende Thrombozytopenie und Neutropenie kann durch rechtzeitiges Unterbrechen der Medikation und durch Hinzugabe von G-CSF regelhaft kupiert werden. Diarrhoen und seltener Obstipation können unangenehm, aber selten schwerwiegend sein. Juckreiz und Hautausschlag sind meist selbstlimitierend. Die Gefahr einer Progression des relativ blanden Krankheitsbildes del(5q) zu einer Leukämie hat viele Kritiker auf den Plan gerufen, die einen Einfluss von Lenalidomid auf diese Progression nicht ausschließen wollen. Objektiv betrachtet handelt es sich bei del(5q) MDS um eine heterogene Krankheitsgruppe mit einer stark unterschiedlichen Progressionswahrscheinlichkeit zu AML. Patienten mit erhöhtem Blastenanteil, solche mit zusätzlichen Chromosomenaberrationen und insbesondere Patienten mit komplex-aberrantem Karyotyp inklusive del(5q) haben eine hohe Transformationswahrscheinlichkeit zu AML und weisen kurze Überlebenszeiten auf. Dies wird durch Lenalidomid, wenn überhaupt, nur in Einzelfällen positiv beeinflusst. Niedrig-Risiko Patienten mit isolierter del(5q) Aberration und Blastenanteil unter 5% im Knochenmark dagegen haben eine geringe Progressionswahrscheinlichkeit und weisen eine exzellente Langzeitprognose auf. Diese Patienten profitieren überproportional von Lenalidomid, da sie eine Langzeittransfusionsfreiheit erreichen können. Begünstigt sind insbesondere die Patienten, die eine komplette zytogenetische Remission erlangen. Diese Patienten haben in Einzelfällen auch nach Absetzen von Lenalidomid nach längerfristiger Einnahme jahrelange Transfusionsfreiheiten erreicht. Lenalidomid ist für diese Patienten also meist segensreich. Für die anderen ist es dagegen auch nicht gefährlicher, als keine Therapie zu erhalten, da die Progressionswahrscheinlichkeit hoch ist. Der Ausweg aus dem Dilemma liegt in der Information des Patienten über sein Krankheitsbild und seine Ansprechwahrscheinlichkeit auf Lenalidomid. Dies führt zu einem differenzierten und wissenschaftlich fundierten Umgang mit der Substanz.

Case Report**PD. Dr. med. Aristoteles Giagounidis**

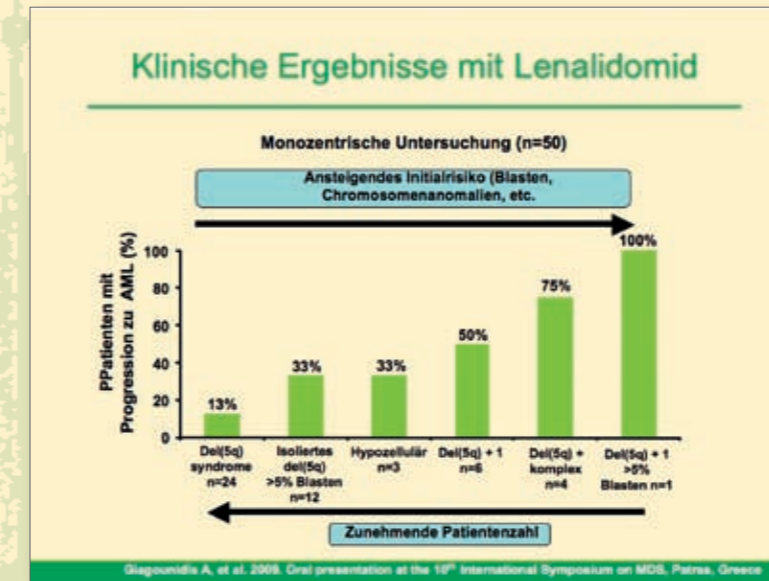
St. Johannes-Hospital, Duisburg



MDS-004: AML Progression

Kumulative 2-Jahres Inzidenz bei behandelten Patienten: 7.7%

	n	AML	Zensiert
LEN 10 mg	69	7% (5)	93% (64)
LEN 5 mg	69	10% (7)	90% (62)
Placebo	67	9% (6)	91% (61)





Immunsystem – wann, womit unterdrücken?

Dr. Dr. med. Michael Stadler

Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

Beruflicher Werdegang

- 1989 - 1991 Arzt im Praktikum, Eberhard-Karls-Universität Tübingen (Prof. Waller)
- 1991 - 1992 Assistenzarzt, J. W. Goethe-Universität Frankfurt (Prof. Hoelzer)
- 1995 - 2005 Assistenzarzt, Medizinische Hochschule Hannover (Prof. Ganser)
- 2002 Facharzt für Innere Medizin
- 2004 Facharzt für Innere Medizin – Hämatologie und Internistische Onkologie
- seit 2005 Oberarzt, Ermächtigter Arzt der KMT-Ambulanz
- seit 2008 Oberarzt, Zentrum Innere Medizin, Medizinische Hochschule Hannover

Immunsystem – wann, womit unterdrücken?

Dr. Dr. med. Michael Stadler

Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

Mehr als zwei Drittel der Myelodysplastischen Syndrome sind sog. "frühe" MDS ("Niedrig-" und "Intermediär-1-Risiko" gemäß dem Internationalen Prognoscore-System, IPSS); dennoch konnten bisher nur für eine Minderheit davon spezifische Therapieansätze über Supportivmaßnahmen hinaus etabliert werden, wie EPO/G-CSF bei niedrigem endogenem Erythropoietin-Spiegel, oder Lenalidomid bei Deletion 5q31.

Immunsuppressive Therapie ist eine gut fundierte Alternative für Patienten mit frühen MDS, die auf langfristige Verbesserung der Blutbildung durch Inhibition pro-apoptischer Zytokine und Aufhebung der immunvermittelten Knochenmark-Suppression zielt, analog zur Aplastischen Anämie. In den letzten zwei Jahrzehnten wurden weltweit mehr als 500 MDS-Patienten in retrospektiven Serien sowie prospektiven Phase II und III Studien immunsuppressiv behandelt, mit Ansprechraten von 30 bis 40% und konsekutiver, z.T. mehrjähriger Transfusionsfreiheit. Eine randomisierte Phase III Studie der Schweizerischen und Deutschen MDS Studiengruppen (2004–2008) belegte das signifikant bessere Ansprechen auf Antithymozyten-Globulin (ATG; für 5 Tage) plus Cyclosporin A (CsA; für 6 Monate), verglichen mit Supportivtherapie allein. Matched pair- und Kohortenstudien zeigten einen Überlebensvorteil für ATG/CsA-Responder. Vergleichbare Resultate wurden 2009 in zwei Pilotstudien mit Alemtuzumab ± CsA berichtet; dagegen blieben Studien mit TNF-Immunsuppressiva (Etanercept, Infliximab) erfolglos.

Obwohl durch solche kurzdauernden immunsuppressiven Therapien langfristiges hämatologisches Ansprechen erzielt werden kann, profitiert weniger als die Hälfte unselektierter Patienten mit frühem MDS von diesen nicht nebenwirkungsfreien Medikamenten. Deshalb ist es entscheidend, prognostische Faktoren für ein Ansprechen auf immunsuppressive Therapie herauszuarbeiten. In den bisherigen retrospektiven Studien waren dies: Alter unter 60 Jahren, Präsenz des HLA-DRB1*15 Allels, frühes MDS bzw. kurzdauernde Transfusionsabhängigkeit, sowie möglicherweise hypozelluläres Knochenmark, Thrombozytopenie, Trisomie 8, und MDS mit PNH-Klon.

Wir propagieren eine offene Phase III-Studie zum direkten Vergleich zwischen den gegenwärtig besten immunsuppressiven Ansätzen bei frühem MDS (ATG/CsA versus Alemtuzumab/CsA), mit gleichzeitiger prospektiver Evaluation der bisher identifizierten prognostischen Faktoren für ein Ansprechen auf immunsuppressive Therapie bei frühem MDS.

Case Report

Dr. med. Julie Schanz

Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen

Beruflicher Werdegang

- 1999-2001 Assistenzärztin, Universität Göttingen, Abteilung Hämatologie/Onkologie
- 17.11.2003 Promotion an der Universität Göttingen („Charakterisierung und prognostische Relevanz zytogenetischer Aberrationen bei MDS und sekundärer akuter myeloischer Leukämie nach MDS“)
- 2001-2005 Assistenzärztin, Universität Göttingen, Abteilung Transfusionsmedizin
- Seit 2005 Assistenzärztin, Universität Göttingen, Abteilung Hämatologie/Onkologie
- 09.02.2006 Fachärztin für Transfusionsmedizin
- 2007-2008 Forschungsaufenthalt am King's College London, Department of Haematology (Leitung Prof. Dr. G. Mufti)
- 26.05.2010 Fachärztin für Innere Medizin



Immunsuppressive Therapie bei MDS – wann, womit unterdrücken?

MDS : Therapieauswahl

Therapie	Indikation	Patientenauswahl
EPO +/- G-CSF	Anämie	sEPO <500 U/l, <2 EK / Monat
IMiD	Anämie	del 5q31, EPO-Versagen
Immunsuppressive Therapie	Zytopenien	? >80 Jahre, frühes MDS, HLA-DR*15 aber nicht evidenzbasiert etabliert
DNA-MTI	Zytopenien	fortgeschrittenes MDS, keine intensive Therapie
Chemotherapie	Blasten-Progreß	fortgeschrittenes MDS, Tx geplant
Allogene Stammzell-transplantation	IPSS int.2/high	fortgeschrittenes MDS, Spender, geringe Komorbidität

1

Immunsuppressive Therapie bei MDS – wann, womit unterdrücken?

Prädiktive Faktoren für Ansprechen auf Immunsuppression bei MDS (in retrospektiven Studien)

- Alter (< 60 Jahre)
- Dauer der Transfusionsabhängigkeit / Dauer des MDS (?)
- frühes MDS (RA, RCMD) / IPSS low risk
- HLA-DRB1*15 positiv
- nicht-klonale myeloide Zellen (X-Chromosom-Inaktivierungsmuster)
- hypozelluläres Knochenmark (?)
- MDS mit PNH Klon (?)
- Trisomie 8 (?)
- Thrombozytopenie < 20.000 /µl (?)

Patientenalter (in Jahren)	Dauer der Transfusionsabhängigkeit (in Monaten)	Response-Wahrscheinlichkeit
HLA-DRB1*15 negativ	HLA-DRB1*15 positiv	
> 58	> 72	niedrig (0 – 40%)
≤ 58	≤ 72	hoch (41 – 100%)

4

Immunsuppressive Therapie bei MDS – wann, womit unterdrücken?

MDS : Immunpathogenese und -therapie

Laborbefunde:

- Auto-Antikörper
- T-Zell-Subset-Dysregulation
- Immungenetische Polymorphismen
- Klonotyp-spezifische T-Zell-inhibition

Klinische Befunde:

- Autoimmun-Phänomene bei MDS
- Ansprechen auf Immunsuppressive Therapie

Inhibition pro-apoptischer Zytokine:

2

Immunsuppressive Therapie bei MDS – wann, womit unterdrücken?

MDS : warum Immunsuppressive Therapie?

- + signifikantes Ansprechen in > 500 Studienpatienten weltweit
- + möglicher Langzeit-Effekt mit "single shot" Therapie (ATG)
- + Überlebensvorteil (?), obgleich kein kurativer Ansatz
- + Risiko leukämischer Transformation für RC / RCMD nicht erhöht
- + akzeptables Sicherheitsprofil

? Beste immunsuppressive Substanz: ATG / Alemtuzumab / CsA ?

? Einzel- oder Kombinationstherapie ?

- möglicherweise beträchtliche Toxizität
- Therapieerfolg nur bei <50% unselektierter Patienten

→ **erforderlich: Identifikation prädiktiver Faktoren für Ansprechen auf Immunsuppressive Therapie bei MDS !**

3



Epigenetische Therapien – nur ein neuer Modetrend?

Prof. Dr. med. Ulrich Mahlknecht

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg

Beruflicher Werdegang

- 1995 Promotion zum Doktor der Medizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
- 1999 Promotion zum Doctor of Philosophy (PhD) an der State University of New York
- 1995 - 2007 Klinische Ausbildung an den Universitäten Freiburg, Frankfurt, Heidelberg.
Facharztbezeichnung: Innere Medizin Teilgebetsbezeichnungen: Hämatologie/Onkologie, Gastroenterologie, Zusatzbezeichnungen: Palliativmedizin, Notfallmedizin, Flugmedizin
- 1996 - 1998 Zweitstudium Molekulare Medizin in New York
- 10/98-01/99 Senior scientist am The Picower Institute for Medical Research, Abt. Medical Biochemistry (Direktor: Richard Bucala, MD PhD)
- 01/2001-12/2003 wiss. Assistent, Universität Frankfurt, Abt. Hämatologie/Onkologie
- 01/2004-08/2006 Oberarzt, Universität Heidelberg, Abt. Hämatologie/Onkologie
- 06/2004-08/2007 Leiter der Task Force MDS und Akute Leukämien
- 11/2005-08/2007 Leiter des MDS Exzellenzzentrums Heidelberg
- 09/2006-08/2007 Außerplanmäßiger Professor, Univ. Heidelberg Abt. Hämatologie/Onkologie 09/2007-W3 Professur, Immuntherapie und Gentherapie, Univ. des Saarlandes
- 06/2008- Direktor, Kompetenzzentrum Molekulare Medizin, Univ. des Saarlandes
- seit 07/2009 Editor-in-Chief „Clinical Epigenetics“
- seit 12/2009 Präsident „Clinical Epigenetics Society“

Epigenetische Therapien – nur ein neuer Modetrend?

Prof. Dr. med. Ulrich Mahlknecht

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg

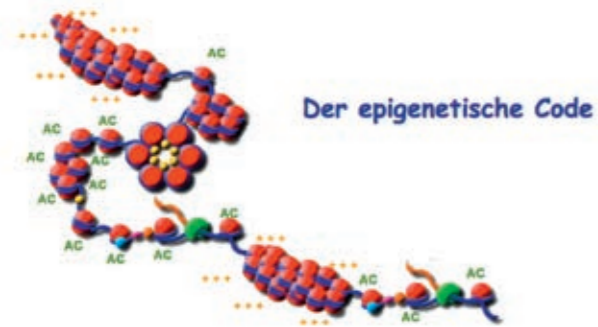
Maligne Erkrankungen gehen in der Regel mit einer Fehlregulation der Genexpression einher. Während genetische Läsionen, die irreversibel sind, über viele Jahre hinweg im Fokus der Krebsforschung standen, werden zunehmend aberrante epigenetische Veränderungen, die teilweise reversibel sind, mit als Schlüsselereignisse im Rahmen der Pathogenese zahlreicher Krebsarten in Erwägung gezogen. Epigenetische Modifikationen werden vor allem durch Prozesse bestimmt, die auf DNA-Methylierung und/oder die posttranslationale Modifikation von Histonen Einfluß nehmen. Dabei bleibt die genomische DNA-Sequenz selbst unverändert, während diese epigenetischen Modifikationen sich auf bestimmte Muster der Genexpression auswirken, die letztlich über viele Zellteilungen weitergegeben werden können. Aufgrund ihrer potentiellen Reversibilität stellen epigenetische Veränderungen hochinteressante innovative therapeutische Zielstrukturen für die Entwicklung neuer Strategien zur Behandlung maligner Erkrankungen dar, zumal sie trotz guter Wirksamkeit ein verhältnismäßig mildes Nebenwirkungsprofil erkennen lassen. Obgleich die Wirkung zahlreicher Verbindungen, welche auf die Methylierung genomischer DNA und die posttranslationale Modifikation von Histonproteinen Einfluss nehmen, an malignen Zellen verhältnismäßig gut untersucht ist, gibt es kaum Daten zu ihrer Wirkung an gesunden Zellen.

Der Stellenwert epigenetischer Therapiestrategien und neuartiger Entwicklungen in diesem Bereich bei der Behandlung benignen und malignen Erkrankungen soll in diesem Vortrag präsentiert und diskutiert werden.

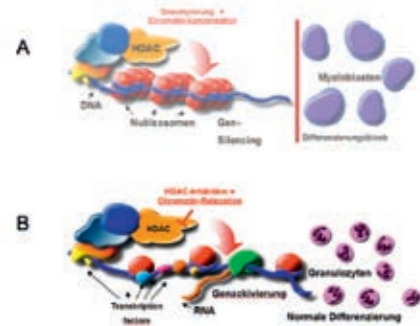




Die Acetylierung bzw. Deacetylierung von Histon- und Nicht-Histonproteinen wird ähnlich wie die Methylierung bzw. Hypomethylierung genomischer DNA durch miteinander konkurrierende, antagonistisch wirksame Enzyme reguliert, welche die wesentlichen „Stellschrauben“ epigenetischer Therapiestrategien darstellen.

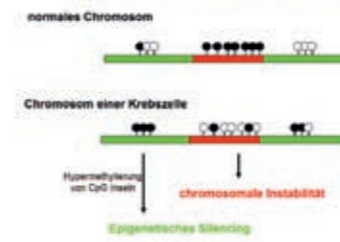


Der „epigenetische Code“ ist ein hypothetischer Code, der sich aus definierten Mustern reversibler epigenetischer Modifikationen (z.B. durch Acetylierungs- und Deacetylierungsvorgänge bzw. durch Methylierungs- und Hypomethylierungsvorgänge auf Chromatinebene) ergibt und über den auf einer der Erbsubstanz überlagerten Ebene festgelegt wird, welche Gene bzw. Genmuster in einem definierten Gewebetyp in einer bestimmten Situation an- bzw. abgeschaltet werden. Diese Muster epigenetischer Modifikation sind bei zahlreichen malignen Erkrankungen gestört, lassen sich aber durch eine Epigenetische Therapiestrategien beeinflussen.



Während die Hyperacetylierung von Histonproteinen mit einer Relaxierung des Chromatingerüsts einhergeht und dabei eine verstärkte Genexpression ermöglicht (B), geht die Wirkung von Histon-Deacetylase (HDACs) mit einer Kondensierung der Chromatinarchitektur und daraus folgend mit einer reduzierten Genexpression einher (A). Dieser Zustand findet sich bei einigen Formen Myelodysplastischer Syndrome bzw. Akuter Myeloischer Leukämien und geht mit einer Differenzierungsstörung einher. Durch den Einsatz von HDAC-Inhibitoren können über eine Relaxierung des Chromatingerüsts Gene reexprimiert und eine Differenzierung dysplastischer Zellen induziert werden.

Methylierungsänderungen bei Tumoren



Chromatin-Methylierungsstörungen liegen bei malignen Neoplasien regelmäßig vor. Sie treten allein oder gemeinsam mit Acetylierungsstörungen auf Histonebene auf und gehen mit einer Destabilisierung des Genoms einher. Während die Hypermethylierung von Promotorregionen die Expression nachgeschalteter Gensequenzen reduzieren/hemmen kann, kann umgekehrt eine Hypomethylierung, welche auch medikamentös herbeigeführt werden kann, mit der Re-Expression von Genen und möglicherweise einer Differenzierung dysplastischer Zellen einhergehen.



Kombinationstherapien – ist da noch mehr drin?

PD Dr. med. Uwe Platzbecker

Universitätsklinikum Dresden, Dresden

Beruflicher Werdegang

- 1997 Promotion („summa cum laude“) im Fach Orthopädie
- 10/1996 -03/1998 Arzt im Praktikum, Herzzentrum Dresden, Klinik für Herz - und Thorakale Gefäßchirurgie (Direktor: Prof. Dr. S. Schüler)
- 04/1998 -06/1998 Radiologische Praxis Dresden
- 07/1998 -02/2001 Assistenzarzt, Universitätsklinikum Dresden, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Direktor.: Prof. Dr. G. Ehninger
- 01/2001 -08/2002 Stipendiat der Alexander-von-Humboldt Stiftung als post-doc am Fred Hutchinson Cancer Research Center, Prof. Dr. Deeg, Seattle (USA)
- 09/2002 -04/2005 Assistenzarzt, Universitätsklinikum Dresden, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Direktor.: Prof. Dr. G. Ehninger
- 05/2005 Facharzt für Innere Medizin
- 08/2006 Habilitation, Oberarzt

Kombinationstherapien – ist da noch mehr drin?

PD Dr. med. Uwe Platzbecker

Universitätsklinikum Dresden, Dresden

Kombinationstherapien sind für das MDS bisher kein Standardverfahren. Die Grundlage für derartige Behandlungen müsste jedoch die Wirksamkeit und Verträglichkeit der entsprechenden Einzelsubstanzen in klinischen Studien sein. Besonders epigenetisch basierte therapeutische Ansätze haben in den letzten Jahren eine wesentliche Bedeutung für die Therapie der MDS gewonnen. Mit 5-Azacytidin steht seit kurzem eine erste MDS-spezifische und durch die EMEA zugelassene Therapie zur Verfügung. Trotzdem finden sich nur bei der Hälfte der Patienten ein Ansprechen und die Mehrzahl zeigt im weiteren Verlauf trotz fortgesetzter Erhaltungstherapie einen Progress. Dies macht Kombinationstherapien attraktiv mit dem Ziel, die Wirksamkeit weiter zu steigern bei gleichbleibender Verträglichkeit. vielversprechende Kombinationspartner sind Histon-Deacetylase-Inhibitoren, da hierbei ein weiterer epigenetischer therapeutischer Ansatz verfolgt wird. Aktive Untersuchungen möglicher Zielgene sowie die Erarbeitung von weiteren rationalen Kombinationstherapien (z.B. Lenalidomid) werden in der Zukunft wahrscheinlich sowohl die Effektivität dieser Therapien als auch die Anwendungsmöglichkeit dieser Substanzen erweitern.

Case Report

Dr. med. Katja Sockel

Universitätsklinikum Dresden, Dresden

Beruflicher Werdegang

- 2001 – 2007 Studium der Humanmedizin, TU Dresden
- 2007 ärztliche Approbation
- 2001 – 2007 Studium der Humanmedizin, TU Dresden
- 2007 ärztliche Approbation
- Seit 01 / 2008 Assistenzärztin in der Inneren Medizin Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikum Dresden



Was sind mögliche Kombinationspartner beim MDS ?

Vorraussetzung:

- aktiv als Monosubstanz
- verträglich
- Pathophysiologie

5-AZA bei Hochrisiko-MDS

	5-AZA
CR+PR (%)	29
CR	17
PR	12
SD	42
Blutbildverbesserung	49
Transfusionsunabhängig (%)	40
Zeit bis AML (Monate)	17.8

Fenaux P, et al. Lancet Oncology 2009

Kombinationen

Erkrankung	n	Kombination	CR	ORR	Studie
MDS	19	Aza + Lenalidomid	41	71	Sekeres 08
MDS + AML	27	Aza + MS-275	7	44	Gore 06
MDS + AML	53	Aza + VPA + ATRA	22	42	Soriano 07
MDS + AML	37	Aza + MGD0103	11	52	Garcia-Manero 07
MDS + AML	23	Aza + Vorinostat	45	82	Silverman 07
MDS + AML	54	DAC + VPA	19	22	Garcia-Manero 08
MDS + AML	25	DAC + VPA	16	44	Blum 07
MDS + AML	60	DAC + Vorinostat	18	25	Kirschbaum 08
MDS + AML	27	DAC + Vorinostat	4	16	Yee 07



Transplantation – haben auch die Alten eine Chance?

Prof. Dr. med. Nicolaus Kröger

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

Beruflicher Werdegang

- 1982-1988 MD, University Hospital Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany
- 1988 Research, MD Anderson Hospital, Houston/TX, USA
- 1994 Internal Medicine, University Hospital Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany
- 1996 Hematology / Oncology
- Since 1997 Assistant Medical Director University Hospital Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany
- 1999 Scientific Secretary of the 25th annual EBMT meeting
- Since 2006 Chair of the MDS subcommittee of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)

Transplantation – haben auch die Alten eine Chance?

Prof. Dr. med. Nicolaus Kröger

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

Prof. Dr Nicolaus Kröger, Dept of Stem Cell Transplantation University Hospital Hamburg/Germany for MDS subcommittee of the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT

The treatment strategy with the highest curative potential for MDS patients is allogeneic stem cell transplantation. After standard myeloablative conditioning followed by HLA-identical sibling transplantation, disease-free survival rates between 29 and 40 % were reported. The non-relapse mortality ranged between 37 and 50 % and the relapse rate between 23 and 48 % .

Therefore, despite the curative potential of allogeneic stem cell transplantation, more than 50% of the patients will fail to benefit from this treatment approach either due to treatment related mortality or to relapse after transplantation. The role of allogeneic stem cell transplantation in elderly patients is not clear. Until more recently this treatment approach has been performed only in younger patients due to its high treatment related morbidity and mortality. The introduction of dose-reduced or toxicity-reduced conditioning regimens before allografting has allowed to perform this procedure also in elderly patients, with MDS and several busulfan- or treosulfan-based regimens have been investigated to test feasibility and efficacy mainly in elderly patients. While using these regimens the therapy related mortality has been reduced significantly, but the relapse rate of about 30 % remains a major issue.

The availability of MDS active drugs such as hypomethylating agents, histone-deacetylase inhibitors, lenalidomide and others, offers a new less toxic option to lower the number of blasts or induce cytogenetic remission prior to allogeneic stem cell transplantation, which might reduce the risk of relapse. Another option is the use of AML like induction chemotherapy followed immediately by a dose reduced conditioning and allografting in MDS patients with high number of blasts. These new exciting treatment possibilities have to be investigated or confirmed in well-designed clinical studies to demonstrate a clinical benefit for elderly MDS patients.

Case Report

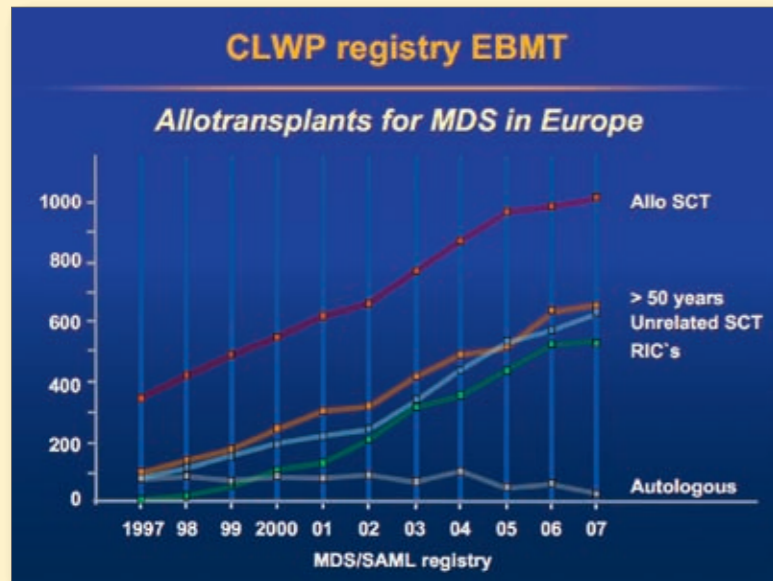
Dr. med. Christine Wolschke

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

Beruflicher Werdegang

- 1993 – 2000 Medical school, University Hamburg
- 2000 Licence to practica medicine, University Hamburg
- 2000 – 2004 Resident Physician, Department of Oncology and Hematology; University Medical Center Hamburg Eppendorf
- January 2004 – currently Resident Physician, Clinic for Stem Cell Transplantation; Center of Oncology University Medical Center Hamburg Eppendorf





Stem cell transplantation for older MDS patients?

EBMT-data : 1462 MDS patients, age: 50 – 74y

HLA-identical sibling	n = 931 (64%)
Unrelated donor	n = 531 (36%)
RIC	n = 836 (57%)
Standard conditioning	n = 626 (43%)

	3 yrs overall survival	p-value
RIC vs standard	32% vs 29%	p= 0.1
50-60 vs > 60 yrs	33% vs 24%	p= 0.3
sibling vs MUD	34% vs 26%	p= 0.03

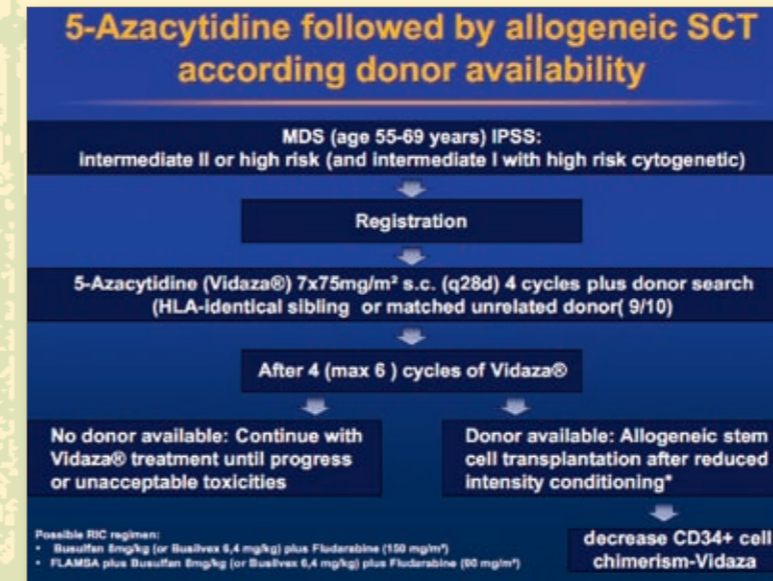
Lim et al for EBMT. JCO 2010

Stem cell transplantation in MDS for older patients

n = 551 with MDS
Reduced conditioning: different fludarabine containing regimes

	Age (years)				p-value
	40- 54	55 – 60	60- 64	>65	
TRM 1 y	31%	33 %	32%	34%	n.s.
Relapse (3 yrs)	29%	29%	31%	33%	n.s.
OS (3 yrs)	39%	29%	30%	29%	n.s.

McClune et al., for the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)





Therapiealgorithmus – so machen wir's rechts der Isar

PD Dr. med. Katherina Götze

Klinikum Rechts der Isar, München

Beruflicher Werdegang

- 15.01.1993 - 14.07.1994 Ärztin im Praktikum, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Essen klinische Schwerpunkte Gastroenterologie, Hämatologie, Infektionskrankheiten und HIV
- 18.07.1994 Approbation als Ärztin
- 01.09.1994 - 31.04.1997 Stipendiatin der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Postdoctoral fellow an der Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA
- 15.06.1997–31.12.2006 Assistenzärztin an der III. Medizinischen Klinik (Hämatologie und Internistische Onkologie), Klinikum Rechts der Isar, Technische Universität München
- Seit 01.01.2007 Oberärztin der III. Medizinischen Klinik, Klinikum Rechts der Isar, Technische Universität München
- 05.03.2008 Habilitation

Therapiealgorithmus – so machen wir's rechts der Isar

PD Dr. med. Katherina Götze

Klinikum Rechts der Isar, München

Patienten mit Hoch-Risiko MDS (IPSS Int-2 und high-risk) haben unbehandelt eine ungünstige Prognose mit einem hohen Risiko der Transformation in eine sekundäre akute Leukämie und einem medianen Überleben von nur 12 Monaten. Diese Patienten sollten zusätzlich zu best-supportive care eine spezifische Therapie mit dem Ziel der Prognoseverbesserung erhalten. Für Hoch-Risiko MDS Patienten, die nicht allogent transplantiert werden können, kommt in erster Linie eine epigenetische Therapie, z.B. mit 5-Azacitidine in Betracht.

Eine Behandlung mit 5-Azacitidine bei Patienten mit MDS konnte in zwei unabhängigen randomisierten Studien einen Vorteil gegenüber einer alleinigen Supportivtherapie mit best-supportive care aufweisen. Die Behandlung mit 5-Azacitidine war auch gegenüber einer Therapie mit niedrig dosiertem Ara-C (low-dose Ara-C, LDAC) oder intensiver Chemotherapie mit Daunorubicin + Ara-C in Bezug auf medianes Überleben, Transfusionsfreiheit und Verbesserung der peripheren Blutwerte überlegen. Bezüglich der Zeit zur AML Progression als sekundärem Endpunkt konnte ebenfalls für 5-Azacitidine gegenüber der Standardtherapie eine signifikante Verlängerung demonstriert werden (26 vs. 12 Monate, $p = 0.004$). Auch Patienten ohne das Erreichen einer CR profitieren bezüglich des Überlebens von der Behandlung mit 5-Azacitidine. Sowohl Patienten, die nach IWG 2000 Kriterien unter 5-Azacitidine eine CR hatten, als auch diejenigen, die nur eine partielle Remission oder hematologic improvement (HI) erreichten, hatten gegenüber der Behandlung im Standardarm einen signifikanten Überlebensvorteil. Lediglich für Patienten, die unter 5-Azacitidine nur eine Stabilisierung (stable disease nach IWG Kriterien) erreichten, konnte kein Überlebensvorteil gegenüber der Standardtherapie dokumentiert werden. Diese Ergebnisse zeigen, dass das Erreichen einer CR keine Voraussetzung für eine Verlängerung des Überlebens bei Patienten mit Hochrisiko MDS sein muss. Diese Daten sprechen zudem für die Fortführung der Therapie mit 5-Azacitidine auch wenn keine CR erreicht wird.

Das Standardschema AZA-7 wird in der Dosierung von 75 mg/m² an 7 Tagen als subkutane Injektion verabreicht. Die Zyklen werden in 28-tägigen Abständen wiederholt. Eine Modifikation dieses Regimes sind die Verabreichung über 5 + 2 Tage mit einer Pause am Wochenende (AZA-5-2-2: 75 mg/m² d1-5 + 8-9 Wdh d28). Alternativ hat sich die Gabe über insgesamt nur 5 Tage in höherer Dosierung in der Praxis bewährt (AZA-5: 100 mg/m² d1-5 Wdh d28). Da der Effekt der epigenetischen Modulation erst langsam eintritt, sollten mindestens 6 Zyklen 5-Azacitidine verabreicht werden, bevor eine Response Evaluation vorgenommen werden kann. Bei Ansprechen (mindestens hematologic improvement) sollte die Therapie fortgeführt werden. Die optimale Zykluszahl ist bisher nicht definiert, da auch sehr späte Remissionen beschrieben sind. Es ist davon auszugehen, dass Patienten, die ansprechen auch von der Fortführung der Therapie profitieren. Als hauptsächliche Nebenwirkung tritt eine Myelosuppression auf. Insbesondere die Thrombozyten können initial stark abfallen. Daher müssen engmaschige ambulante Kontrollen des Blutbildes durchgeführt werden und Blutprodukte nach Bedarf substituiert werden. In Einzelfällen kann der Einsatz von G-SCF und ggf. auch einer Antibiotika Prophylaxe (z.B. mit Quinolonen) bei länger andauernder Neutropenie sinnvoll sein. Weitere Nebenwirkungen sind Nausea, Diarrhö und ein Erythem an der Einstichstelle. Eine adäquate Antiemese vor Applikation ist erforderlich. Die Lokalreaktion kann durch korrekte Injektionstechnik und Rotation der Einstichstellen sowie lokale Applikation von Nachtkerzenöl weitgehend abgemildert werden.

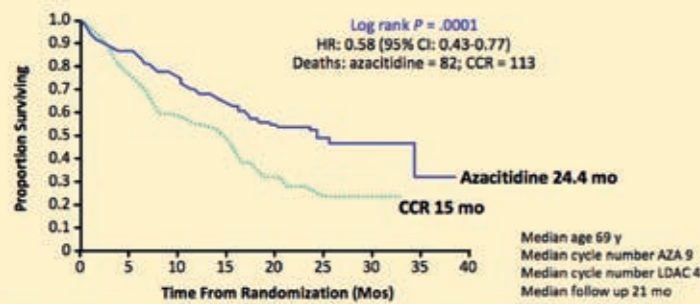
Azacitidin: Indikationen

- Entsprechend der Zulassung:
 - MDS mit höherem Risiko (Int-2 und high risk nach IPSS) ohne SCT Option
 - CMML mit 10-29% Blasten ohne MPS nach WHO
 - AML mit 20-30% Blasten und Multilinien dysplasie nach WHO
- Medizinisch sinnvolle Option bei:
 - zunehmende Transfusionsabhängigkeit bei niedrigerem Risiko (Int-1 und low risk nach Ausschöpfung aller anderen Therapieoptionen (ESA, IMiDs, Immunsuppressiva) ?
 - Niedrig Risiko MDS mit therapierefraktärer Thrombozytopenie ?
- Experimentelle Ansätze (Studien):
 - Brücke zur allogenen SCT
 - Rezidiv nach allogener SCT
 - Kombination mit HDAC Inhibitoren oder Immunmodulatoren

Azacitidin: Management von Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Monitoring	Prophylaxe	Therapie
hämatologisch	Regelmäßige BB-Kontrollen	G-CSF bei Neutropenie >10d	- Zyklus verschieben - Dosisreduktion falls BB nicht innerhalb von 14d nach d1 des Folgezyklus erholt - Transfusion von EKs und TKs
Infektion	- Regelmäßige klinische Untersuchung - Patienten aufklären!	- G-CSF in Folgezyklen einsetzen - Antibiotika (z.B. Quinolone)	Antibiotika entsprechend Leitlinien für Fieber in Neutropenie
Nausea und Erbrechen		- Adäquate Prämedikation (Metoclopramid, Alizapride oder 5-HT3 Antagonist)	- Eskalation (5-HT3 Antagonist, Dexamethason)
Diarrhoe		- Loperamid im Folgezyklus	- i.v. Wässerung - Loperamid
Obstipation		- Laxantien (besonders bei Einsatz von 5-HT3 Antagonisten)	- Laxantien
Lokalreaktion	Klinische Untersuchung	- Korrekte Technik - Rotation der Einstichstellen	symptomatisch: - Nachtkerzenöl - Kühlende Kompressen - Topische Steroide

Azacitidin: Wirksamkeit



Unterschied im OS (Median): 9,4 Monate
Unterschied im 2-Jahresüberleben (Median): 24,6%

Fenaux P, et al. Lancet Oncology 2009

Azacitidin: Therapieschema und -dauer

- Standardschema nach Zulassung:
 - AZA-7 (Silverman et al, JCO 2002) 75 mg/m² d1-7, qd28
- Modifikationen:
 - AZA-5-2-2 (Lyons et al, JCO 2009) 75 mg/m² d1-5 + 8-9 qd28
- Keine Empfehlung zur fixen Dosierung von 100 mg/die!

	Empfehlung
Initiale Behandlung	Behandlung mit Azacitidin für mindestens 6 Zyklen vor Evaluation des Ansprechens
Patienten mit CR, PR oder HI	Wenn CR, PR or HI nach Zyklen erreicht, Therapie mit Azacitidin fortführen: bis zum dokumentierten Progress oder nach Patientenwunsch (Aufklärung!)
Patienten mit stabiler Erkrankung	Individuelle Entscheidung zur Fortführung der Therapie bei stabiler Erkrankung nach 6 Zyklen



Macht Eisen Leukämien?

Prof. Dr. med. Norbert Gattermann

Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf

Beruflicher Werdegang

- 1978 – 1985 Studium der Humanmedizin (Düsseldorf, London [UK], Boston [USA]):
- 1978 – 1981 Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Düsseldorf, Düsseldorf
- 1981 – 1982 Royal Free Hospital School of Medicine, London (U.K.)
- 1983 Klinische Kurse am Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston (USA)
- 1984 – 1985 Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
- 11/1985 III. Staatsexamen
- 12/1985 Approbation als Arzt (Regierungspräsidium Düsseldorf)
- 1979-1985 Aufnahme in die Studienstiftung des Deutschen Volkes
- 1986-1998 Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie; Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
- 1989 Promotion (summa cum laude) in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf; Thema „Zwei Typen der erworbenen idiopathischen sideroblastischen Anemie“
Rotationen in der Facharztausbildung (Universitätsklinikum Düsseldorf)
- 04/87-09/87 Kardiologie
- 10/87-03/88 Gastroenterologie
- 07/88-03/89 Intensivmedizin
- 04/91-09/91 Sonographie
- 10/94-03/95 Diagnostische Radiologie
- 04/93 Facharztanerkennung Innere Medizin (Ärztammer Nordrhein, Düsseldorf)
- 1997 Habilitation; Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
- 1998 Oberarzt; Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie; Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
- 08/1998 Anerkennung der Schwerpunktbezeichnung „Hämatologie und nternistische Onkologie“ (Ärztammer Nordrhein, Düsseldorf)
- 1999 Hochschuldozent (C2) Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
- 2000-2008 Stellvertr. Direktor der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie, (Direktor: Prof. Dr. Rainer Haas)
- seit 2002 außerplanmäßiger Professor für Innere Medizin
Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
- seit 2007 Geschäftsführender Leiter, Universitätstumorzentrum (UTZ)

Macht Eisen Leukämien?

Prof. Dr. med. Norbert Gattermann

Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf

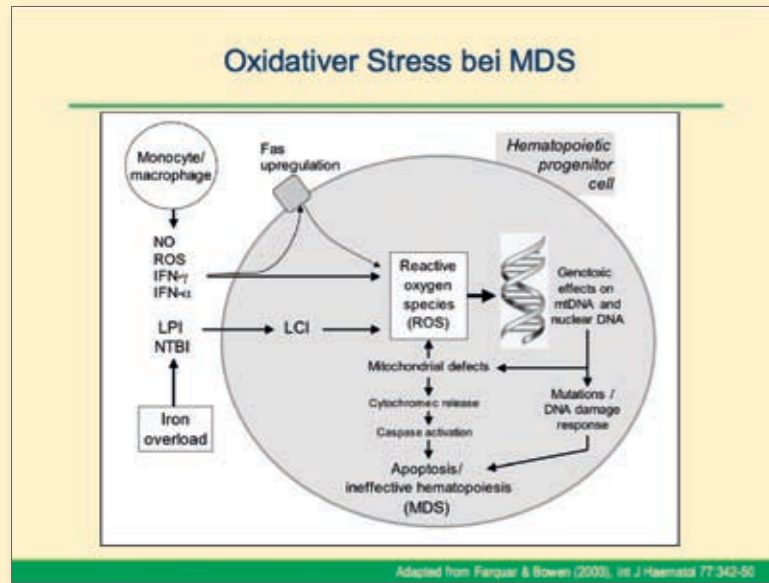
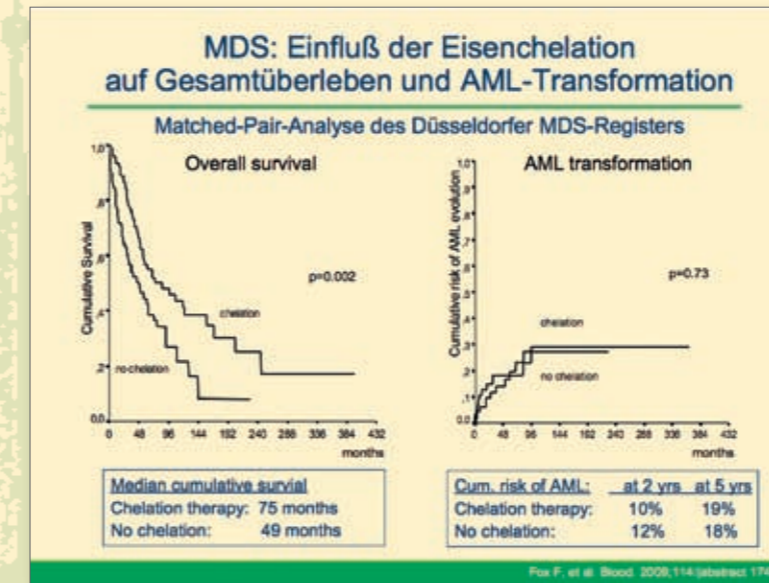
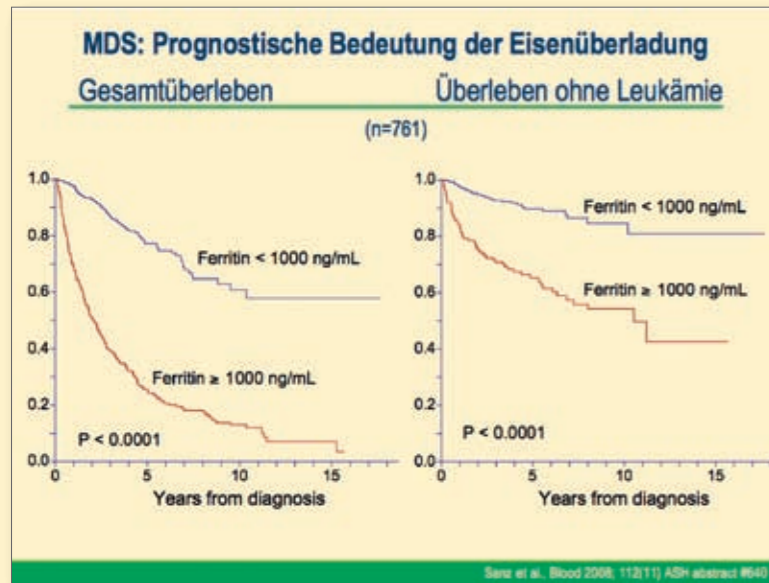
Retrospektive Studien aus Italien und Spanien zeigen, daß Eisenüberladung bei MDS mit einem erhöhten Risiko leukämischer Transformation einhergeht. Dies könnte einerseits daran liegen, daß die der Eisenüberladung zugrundeliegende Transfusionsbedürftigkeit eine ungünstige Form der Knochenmarkserkrankung widerspiegelt, die ohnehin zum Leukämieübergang neigt. Andererseits deuten multivariate Analysen darauf hin, daß die Eisenüberladung einen unabhängigen Beitrag zur leukämischen Transformation leistet.

Worauf könnte dies beruhen? Die wahrscheinlichste Erklärung ist oxidativer Stress. Die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) kann bei myeloischen Neoplasien schon als Folge genetischer Aberrationen erhöht sein und zu genomischer Instabilität führen. Wenn zusätzlich als Folge gestörten zellulären Eisenstoffwechsels und/oder chronischer Transfusionsbehandlung der labile zelluläre Eisenpool (labile cell iron, LCI) erhöht ist, dürften sich oxidativer Stress und genomische Instabilität verstärken und die klonale Evolution beschleunigen. Eisenabhängiger oxidativer Stress, der schon länger als Ursache hepatozellulärer Karzinome bei hereditärer Hämochromatose angesehen wird, läßt sich auch bei MDS dokumentieren.

Die Bedeutung von ROS in hämatopoetischen Vorläuferzellen ist jedoch vielschichtig. Durch ROS können Stammzellen und sogar leukämische Blasten nämlich auch zu myeloischer Differenzierung gebracht werden. Kürzlich wurde darüber berichtet, daß Eisendepletion in vitro die monozytäre Differenzierung leukämischer Blasten induziert (Callens et al, J Exp Med 2010), was gleichzeitig mit einer Stimulation der ROS-Produktion einherging, zumindest in der Anfangsphase der Eisendeprivation. Obwohl noch nicht viel über den Einfluß unterschiedlicher Eisenkonzentrationen auf die Regulation des Zellzyklus bekannt ist, werden Eisenchelatoren als potentielle Krebsmedikamente erforscht.

Die karzinogene Bedeutung von Eisen wird durch eine randomisierte prospektive Studie unterstrichen, die den Einfluß von Aderlässen bei 1277 Patienten mit Arteriosklerose überprüfte (Zacharski et al. JNCI 2008). Als sekundäres Studienziel wurde auch das Krebsrisiko untersucht, das bei den Aderlaß-Patienten um etwa ein Drittel geringer und mit signifikant niedrigeren Ferritinwerten im Serum assoziiert war.

Eine Matched-Pair-Analyse des Düsseldorfer MDS-Registers zeigte allerdings beim Vergleich von MDS-Patienten, die entweder 'best supportive care' oder zusätzlich einen Eisenchelator erhielten, keinen Unterschied im Leukämierisiko (Fox et al. 2009). Möglicherweise ist zur Verminderung des Risikos eine konstante Unterdrückung des labilen Plasmaeisens (LPI) erforderlich, die in dieser retrospektiven Analyse nicht überprüft werden konnte.



Decreased Cancer Risk After Iron Reduction in Patients With Peripheral Arterial Disease: Results From a Randomized Trial

Table 1. Organ site of histologically confirmed new cancer diagnoses during follow-up in control (n = 641) and iron reduction (n = 636) groups

Organ site	Total	Control	Iron reduction
Lung	38	23	15
Colorectal	13	9	4
Prostate	12	8	4
Upper aerodigestive	7	6	1
Bladder	8	1	7
Pancreas	1	0	1
Other*	19	13	6
Total	98	60	38

* The 19 cancers at other sites include melanoma (n=4); lymphoma, soft tissue sarcoma, adenocarcinoma of unknown primary, malignant carcinoid, and hepatocellular (n=2 each); and multiple myeloma, renal cell, metastatic pancreatic endocrine carcinoma, gastric, and cholangiocarcinoma (n=1 each).

Zacharski LR et al. (2009) J Natl Cancer Inst 100:996-1002



**Zytogenetik aus dem Blut – Machbar?
Relevant? Sinnvoll?**

Prof. Dr. med. Detlef Haase

Georg-August-Universität, Göttingen

Beruflicher Werdegang

- 1987 – 1993 Wiss. Mitarbeiter in der Arbeitsgruppe Tumorzytogenetik (Leiterin: Frau Prof. C. Fonatsch) am Institut für Humangenetik der Med. Univ. zu Lübeck (Leiter: Prof. Dr. E. Schwinger)
- 1993 – 2003 Wiss. Mitarbeiter und Assitenzarzt in der Abteilung Hämatologie und Onkologie der Georg-August-Universität Göttingen (Leiter: Prof. Dr. W. Hiddemann, dann Prof. Dr. L. Trümper)
- Seit 1994 Leiter des zytogenetischen Labors der der Abteilung Hämatologie und Onkologie der Georg-August-Universität Göttingen
- März 2000: Zuerkennung des Forschungspreises der H.W. & J. Hector Stiftung für die Arbeit: „Defizienzen der Glutathion-S-Transferasen GSTM1 und GSTT1 bedeuten ein erhöhtes Risiko für therapieinduzierte Sekundärleukämien bei Patientinnen mit Mammakarzinomen“
- August 2001 Facharztprüfung Innere Medizin
- März 2004 Zusatzbezeichnung Hämatologie und Internistische Onkologie
- Oktober 2006 Klinischer Oberarzt
- Mai 2009 Novartis Stiftungsprofessur für „Hämatologische Zytogenetik mit dem Schwerpunkt klinische Tumorzytogenetik“

**Zytogenetik aus dem Blut – Machbar?
Relevant? Sinnvoll?**

Prof. Dr. med. Detlef Haase

Georg-August-Universität, Göttingen

Für ein adäquates klinisches Management myelodysplastischer Syndrome ist die Zytogenetik in Form einer Chromosomenbänderungsanalyse von Knochenmarkzellen nach wie vor unverzichtbar. Welche Möglichkeiten aber bestehen, wenn eine Knochenmarkpunktion eine p. sicca ergibt, der Patient eine Punktion ablehnt oder andere Gründe gegen eine Punktion sprechen oder wenn aber eine sehr engmaschige Überwachung wünschenswert ist? In unserer Gruppe haben wir uns mit der Frage beschäftigt, ob eine Chromosomenanalyse aus dem peripheren Blut in dieser Situation eine machbare, relevante und sinnvolle Option wäre. Ausgangsbasis unserer Überlegungen war die (publizierte) Tatsache, dass bei MDS und AML alle Chromosomenveränderungen, die in der KM-Bänderungsanalyse gefunden werden, auch in mittels FACS-angereicherten, CD34 + Stammzellpopulationen nachweisbar sind. Außerdem wissen wir, dass bei MDS vermehrt CD34+ Stammzellen im peripheren Blut zirkulieren. Diese Zellen könnten also ein lohnendes Target für (zyto)genetische Analysen sein. Mittels immunomagnetischer Zellsortierung (MACS) lassen sich mit vertretbarem Aufwand aus dem peripheren Blut ausreichende Zahlen CD34+ Zellen anreichern, um an Ihnen mit Sondenpanels, die in ihrer Gesamtheit über 90% aller Chromosomenanomalien bei MDS erfassen, zytogenetische Analysen durchzuführen. In einer Pilotstudie konnten wir zeigen, dass diese Analyseform verlässlich vorhandene Anomalien erfasst und für ein genetisches Monitoring im peripheren Blut zur Erfassung und Überwachung einer Karyotypevolution, die meist einer morphologischen und klinischen Progression vorausgeht, gut geeignet ist. Im Vergleich mit Analysen aus dem Knochenmark zeigte sich, dass die klonale Situation im Knochenmark adäquat und repräsentativ auch über das peripheren Blut erfasst wird. Dieses Verfahren kann somit die Notwendigkeit wiederholter Knochenmarkpunktionen reduzieren und ist immer dann besonders hilfreich, wenn eine Knochenmarkpunktion nicht möglich ist oder abgelehnt wird. In eine aktuelle prospektive multizentrische diagnostische Studie zur FISH-Analyse zirkulierender CD34 + Zellen wurden bisher 171 Patienten (Stand Mai 2010) eingeschlossen. Die Kohorte ist hinsichtlich demographischer, klinischer und hämatologischer Parameter repräsentativ für eine typische MDS-Population. Mittels CD34-FISH wurden bei 58% der Patienten klonale Anomalien nachgewiesen. Von den Fällen mit klonalen Anomalien hatten 57% 1 Veränderung, 22% 2 Anomalien und 21% 3 oder mehr (also komplexe) Aberrationen. Besonders auffällige und bisher nicht bekannte Befunde waren die Häufigkeit von 12p-Deletionen, die wahrscheinlich aufgrund ihrer geringen Größe häufig bei der Bänderungsanalyse übersehen werden, weiterhin eine ausgeprägte Assoziation von P53-Allelverlusten mit partieller oder kompletter Monosomie 7 und die Beobachtung, dass in mehreren Fällen eine 7q-Deletion parallel zu einer Monosomie 7 in einem 2. Klon vorliegen kann. Tendenziell scheinen Fälle mit einer 7q-Deletion über ein Zwischenstadium mit der o.g. Parallelsituation in eine komplette Monosomie 7 überzugehen. Bei 15% aller mindestens 2x untersuchten Patienten konnte eine Karyotypevolution beobachtet werden. Hierfür werden einige exemplarische Verläufe demonstriert. Bereits in der Pilotstudie (s.u.) hatten wir zeigen können, dass das CD34-FISH-Verfahren aus dem peripheren Blut besonders gut dafür geeignet ist, ein therapeutisches Monitoring unter Lenalidomid und 5-Azazitidin durchzuführen. Für diese Therapien besitzt das Verfahren hinsichtlich Ansprechen und Verlust des Ansprechens einen hohen prädiktiven Wert. Eine Zytogenetik aus dem peripheren Blut ist mit dem von uns vorgestellten Verfahren gut machbar, klinisch relevant und sinnvoll für Verlaufskontrollen, Therapiemonitoring und besonders wenn Knochenmark nicht zur Verfügung steht.

Case Report

Dr. med. Friederike Braulke

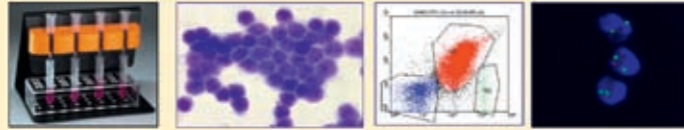
Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen

Beruflicher Werdegang

- 1998-2005 Medizinstudium an der Universität Göttingen
- 05.07.2005 Promotion: „Ergebnisse der paläopathologischen Untersuchungen an den Postcranien der frühneolithischen Erwachsenenskelete aus Wandersleben, Kreis Gotha“ (Paläopathologie, Prof. Dr. med. Dr. phil. nat. Michael Schultz, Zentrum Anatomie, Universität Göttingen)
- Seit 01.09.2005 Assistenzärztin des Zentrums Innere Medizin, Abteilung Hämatologie und Onkologie (Prof. Dr. med. L. Trümper), Universität Göttingen



Zytogenetik aus dem Blut
Das Verfahren



- 20 ml peripheres Blut
- Anreicherung zirkulierender CD34+ Zellen aus peripherem Blut mittels „immunomagnetic cell sorting“ (MACS®)
- 80 000 – 400 000 CD34+ Zellen/Blutprobe
- FISH Analyse der angereicherten zirkulierenden CD34+ Zellen

Braulke et al., Leuk Res 2010

3. Deutsches MDS-Forum, 17.-18. September 2010, Hotel „Friedrich“, Göttingen

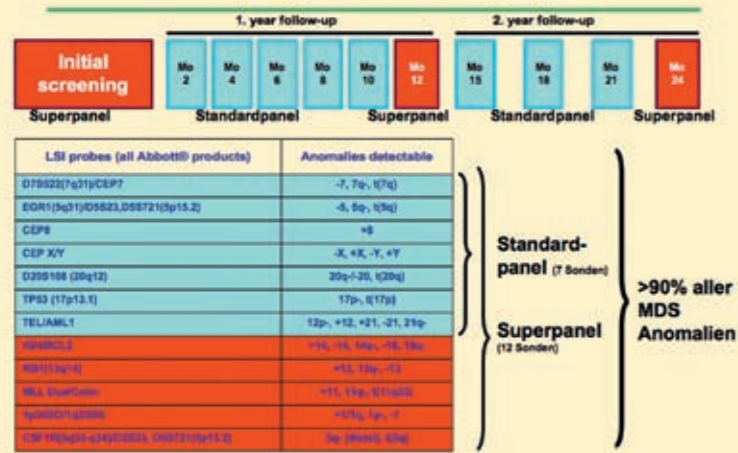
Zusammenfassung

- Nach 20 Monaten sehr gute Rekrutierung (n=171 Patienten)
- Ausreichende Anreicherung von genügend CD34+ Blutzellen, um die geplanten FISH-Analysen durchführen zu können
- Erfolgreiche sequenzielle Analysen
- Nachweis von Karyotypeevolutionen bisher bei 17 Patienten (15% der mehrfach untersuchten)
- Unerwartete zytogenetische Befunde: z.B. häufig 12p-, parallel 7q-/7
- Korrelation mit der konventionellen Bänderungsanalyse aus KM, Zytomorphologie, klinischem Verlauf und Therapie erfolgt zur Zeit
- Verlängerung um ein drittes Rekrutierungs- und Beobachtungsjahr erfolgt ab Oktober

Zytogenetik aus dem Blut ist gut machbar, sehr relevant für das klinische Management und ein sinnvolles Verfahren zur Verlaufskontrolle, Therapie-monitoring und bei nicht verfügbarem KM

3. Deutsches MDS-Forum, 17.-18. September 2010, Hotel „Friedrich“, Göttingen

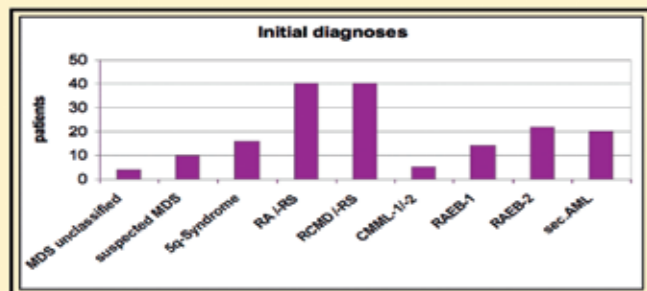
Studien-Design



3. Deutsches MDS-Forum, 17.-18. September 2010, Hotel „Friedrich“, Göttingen

Patienten Merkmale (Stand Mai 2010)

N =	171	(männl. 88, weibl. 83)
Medianes Alter	70.5 Jahre	(40-90)
Mediane Beobachtungszeit	5.2 Monate	(1-18)
Ausschluss	16 Pat. (9,3%)	(kein MDS, kein follow-up...)
verstorben	35 Patienten	(AML, während allo SZT...)



3. Deutsches MDS-Forum, 17.-18. September 2010, Hotel „Friedrich“, Göttingen



Therapie-induzierte MDS – unterschätztes Problem?

Dr. med. Andrea Kündgen

Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf

Beruflicher Werdegang

- 1993-2000 Studium an der Universität zu Köln
- 2000 Approbation
- 2007 Promotion, Universität zu Köln
- 2007 Facharzt Innere Medizin
- Seit 2001 Klinik für Hämatologie, Onkologie and Klinische Immunologie, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf
- Mitarbeit in der Düsseldorfer MDS Arbeitsgruppe
- Ambulanzärztin der Düsseldorfer MDS Sprechstunde
- Publikationen im Bereich Epidemiologie und Prognoseforschung sowie epigenetische Therapie des MDS
- Eigene klinische Studien mit Valproinsäure, All-trans-Retinsäure und Azacytidine bei MDS und AML Patienten
- Teilnahme an klinischen Studien mit Thalidomid, AZA001-Studie, Decitabine-EORTC-Studie, Tipifarnib, Lonafarnib, Romiplostim, Revlimid, Elthrombopag, Panobinostat, Tamsirolimus

Therapie-induzierte MDS – unterschätztes Problem?

Dr. med. Andrea Kündgen

Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf

In der aktuellen WHO-Klassifikation werden Therapie-assoziierte MDS (t-MDS) und AML (t-AML) nicht unterschieden, sondern in einer Gruppe zusammengeführt, unabhängig von Dysplasiezeichen, Blastenanteil oder Karyotyp. Dieses Vorgehen haben wir anhand von 484 Patienten mit t-MDS oder t-AML der Deutsch-Österreichischen MDS und AML Studiengruppen überprüft.

205 Patienten waren männlich, 279 weiblich. Das mediane Alter betrug 59 Jahre. Ein MDS mit <20% Blasten lag bei der Hälfte der Patienten vor. 49% der Patienten hatten zuvor eine Chemotherapie erhalten, 18% eine Radiotherapie, 3% Radioiod und 33% eine kombinierte Radio-/Chemotherapie.

Bei 74% der Patienten lag uns eine zytogenetische Analyse vor. Von diesen wiesen 7% einen günstigen, 36% einen normalen, 25% einen intermediären und 32% einen ungünstigen Karyotyp auf.

Das mediane Überleben der Gesamtgruppe betrug 13 Monate. Wichtige prognostische Parameter wie Blastenanteil, Alter, Zellzahlen, sowie WHO-Klassifikation und IPSS, spielten für das Überleben von t-MDS/AML Patienten in der Gesamtgruppe keine Rolle. Im Gegensatz dazu hatte der Karyotyp einen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Für Niedrigrisiko Patienten war der Median des Überlebens nicht erreicht, für Patienten mit normalem Karyotyp lag das mediane Überleben bei 26 Monaten, im Vergleich zu 12 Monaten in der Intermediären- und 7 Monaten in der Hochrisikogruppe.

Anschließend haben wir das Überleben von Patienten mit unbehandeltem t-MDS (n=133) verglichen mit 2405 Patienten mit primärem MDS (p-MDS). Der Unterschied war mit 26 versus 13 Monaten signifikant. Interessanterweise ließ sich dieser Unterschied nicht finden in einer Subgruppenanalyse von Patienten mit Hochrisiko- oder Intermediär-/Niedrigrisiko Karyotyp. Der Unterschied in der Überlebenszeit zwischen t- und p-MDS Patienten war scheinbar allein auf eine höhere Frequenz von Hochrisiko Karyotypen zurückzuführen (19 vs. 37%). Dieser Unterschied zu früheren Arbeiten mag daran liegen, dass wir unbehandelte Patienten miteinander verglichen haben. Im Falle einer intensiven Chemotherapie mag sich auch die Vortherapie ungünstig vor allem auf die Verträglichkeit auswirken.

In erster Linie konnte unsere Arbeit zeigen, dass die Prognose nicht bei allen Patienten mit t-MDS gleichermaßen ungünstig ist und insbesondere die zytogenetische Analyse große prognostische Bedeutung hat.

Case Report

Dr. med. Friederike Braulke

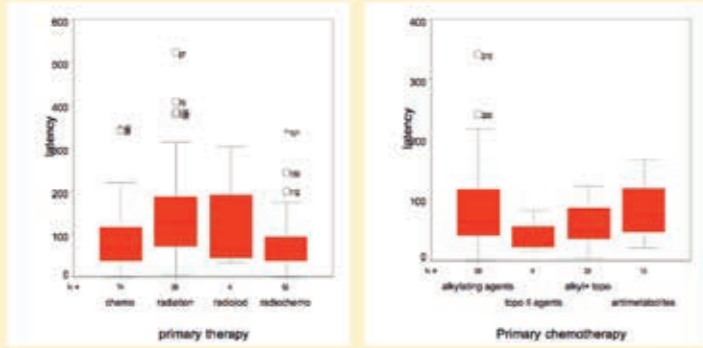
Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen

Beruflicher Werdegang

- 1998-2005 Medizinstudium an der Universität Göttingen
- 05.07.2005 Promotion: „Ergebnisse der paläopathologischen Untersuchungen an den Postcranien der frühneolithischen Erwachsenenskelete aus Wandersleben, Kreis Gotha“ (Paläopathologie, Prof. Dr. med. Dr. phil. nat. Michael Schultz, Zentrum Anatomie, Universität Göttingen)
- Seit 01.09.2005 Assistenzärztin des Zentrums Innere Medizin, Abteilung Hämatologie und Onkologie (Prof. Dr. med. L. Trümper), Universität Göttingen

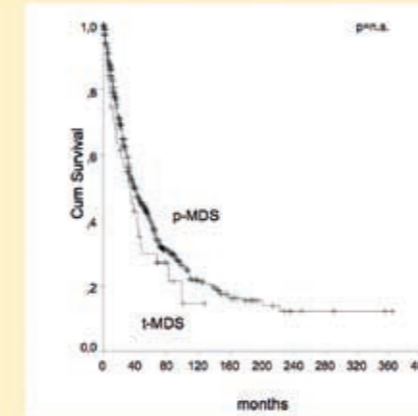


Latency Interval:
Depending on Primary Therapy/ months



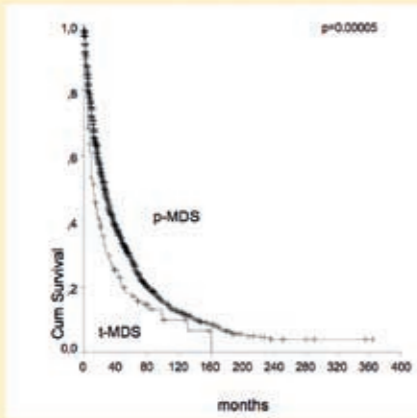
Kuendgen et al, ASH 2007

Survival of Patients with Low/Intermediate-risk Karyotype:
de novo vs. t-MDS



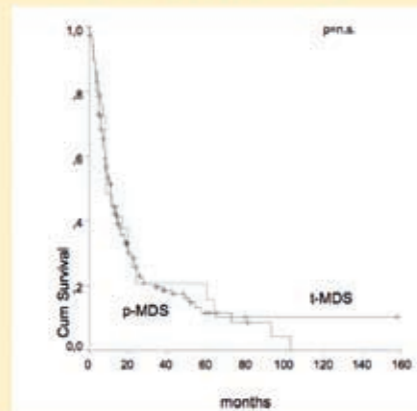
Kuendgen et al, ASH 2007

Survival: de novo vs. t-MDS

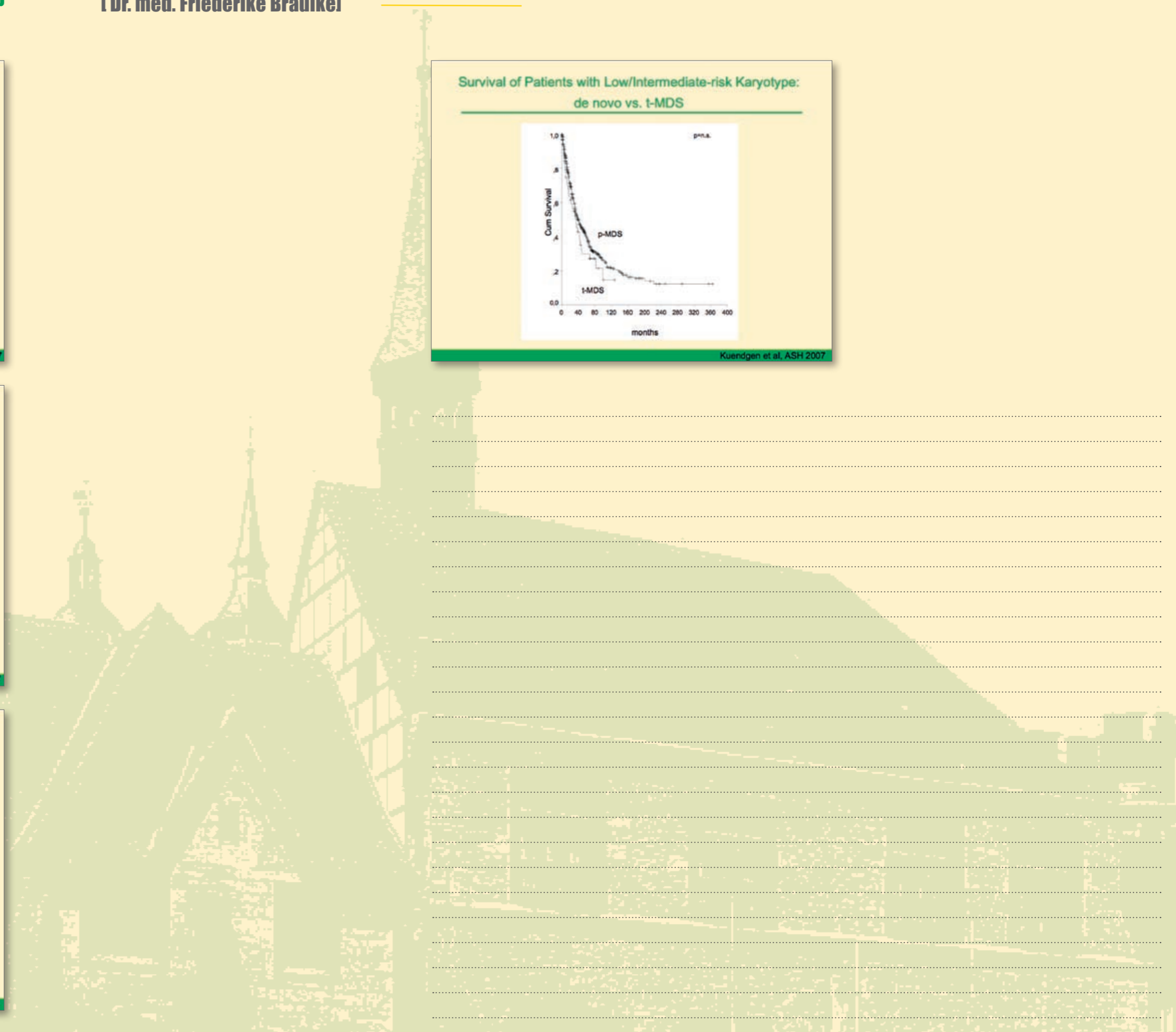


Kuendgen et al, ASH 2007

Survival of Patients with High-risk Karyotype:
de novo vs. t-MDS



Kuendgen et al, ASH 2007





Whole Genome Sequencing – die Lösung für alles?

Dr. med. Daniel Nowak

Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim

Beruflicher Werdegang

- 2000 – 2005 Doktorand und Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Med. Klinik III, Hämatologie und Onkologie, der Universitätsklinik Frankfurt a.M. Prof. P.S. Mitrou, Prof. K.U. Chow, Prof. D. Hoelzer
2005 – 2007 Assistenzarzt und Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Med. Klinik III Hämatologie und Onkologie, Charité, Campus Benjamin Franklin, Berlin Prof. W.K. Hofmann, Prof. E. Thiel
2007 – 2009 DFG Stipendiat, Department of Hematology and Oncology, Cedars Sinai Medical Center, UCLA School of Medicine, Los Angeles, CA, USA Prof. H.P. Koefler
2009 – jetzt Assistenzarzt und Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Med. Klinik III, Hämatologie und Onkologie, Universitätsmedizin Mannheim Prof. W.K. Hofmann

Whole Genome Sequencing – die Lösung für alles?

Dr. med. Daniel Nowak

Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim

In den letzten Jahren wurden fundamentale Fortschritte im Bereich der DNA Sequenzierungstechnik erzielt, die eine Ablösung der automatisierten „Sanger“ Methode für Genomanalysen in Aussicht stellen. Diese neuen, kommerziell verfügbaren Techniken werden unter dem Begriff „Next Generation Sequencing“ (NGS) zusammengefasst. Sie stellen einen bedeutenden technologischen Sprung gegenüber den Vorgängermethoden dar, weil sie schnell, genau und kostengünstig große Volumina an Sequenzinformation erzeugen. Die verschiedenen NGS Methoden bedienen sich auf teilweise sehr unterschiedliche und kreative Weise einer Kombination aus Nano- und Microarraytechnologie und neuer Sequenzierungschemie. Grundsätzlich münden jedoch alle Plattformen in einem ähnlichen Ergebnis, nämlich einer zuverlässigen parallelen Sequenzierung tausender bis Millionen von zuvor klonal amplifizierten DNA Molekülen. Damit können in wenigen Tagen in einem Sequenzierlauf mehrere hunderte Millionen Basenpaare sequenziert werden. Eine Sequenzierung größerer genomischer Zielregionen in mehreren Proben bis hin zur Sequenzierung kompletter humaner Genome zur Detektion unbekannter Mutationen ist möglich. Des Weiteren kann aber auch ein hochüberlappendes „deep sequencing“ von kurzen, PCR amplifizierten, DNA Abschnitten durchgeführt werden, um z.B. Mutationen in versteckten residuellen Tumorzellpopulationen nachzuweisen. Schließlich gibt es noch zahlreiche Sonderanwendungen wie z.B. Transkriptomsequenzierung, Chip-Seq oder globale DNA-Methylierungsanalysen u.a.. Die konsequente Anwendung dieser neuen Technologien trägt das Potential, in den nächsten Jahren zu einem Paradigmenwechsel in der molekularen Erforschung von Krebs zu führen. Durch Anstrengungen internationaler Konsortien wie z.B. dem International Cancer Genome Consortium als auch einzelner wissenschaftlicher Gruppen werden derzeit tausende Genome unterschiedlicher Tumorarten sequenziert. Die so erzeugte Information kann erstmals umfassenden Aufschluss über die somatisch erworbenen DNA Schäden in verschiedenen Tumorgeweben geben. Gleichzeitig rückt mit der Weiterentwicklung der Technologie eine ökonomisch vertretbare, routinemäßige diagnostische Sequenzierung von Patientenproben in greifbare Nähe. Die Frage in wie weit und wie schnell die neu entstehende Informationsflut in einen konkreten Nutzen für die Patienten umzuwandeln ist, bleibt jedoch offen. Fazit: Whole Genome Sequencing – nicht die Lösung für alles, - aber für vieles.

Series of horizontal dotted lines for writing.

Hintergrund – „Whole Genome Sequencing“ – „Next Generation Sequencing“

In den letzten Jahren entwickelte „Next Generation Sequencing“ Verfahren stellen einen technologischen Sprung gegenüber konventioneller „Sanger“ Sequenzierung dar

→ kostengünstige, schnelle und zuverlässige Sequenzierung mehrerer hundert Millionen Basenpaare in einem Lauf

Kommerzielle Anbieter unterschiedlicher NGS Technologien:

Anbieter / Name	Template Herstellung	Sequenzierungsschema	Durchschnittliche „read“ Längen (bp)
Roche / 454 GS FLX	emulsions PCR	Pyrosequencing	350
Illumina / Solexa	solid phase	„reversible terminator“	75 oder 100
Life / ABI	emulsions PCR	„sequencing by ligation“	80
Polaroid	emulsions PCR	„sequencing by ligation“	26
Helicos BioSciences	Einzelmolekül	„reversible terminator“	32
Pacific BioSciences	Einzelmolekül	„real time“	964

(Wechter M., Nature Rev. 2010)

Zusammenfassung Anwendungsmöglichkeiten

„Whole Genome Sequencing / Shotgun Sequencing“

Ziele: de novo Sequenzierung unbekannter Sequenzen, Detektion neuer und bekannter Mutationen, Charakterisierung von Varianten, Detektion von Fremd-DNA im Genom (Integration viraler DNA?)

„Transcriptome Sequencing“

Ziele: de novo Sequenzierung unbekannter Sequenzen auf RNA Ebene, Splicevariantenanalyse, Detektion neuer und bekannter Mutationen, Detektion mobiler genetischer Elemente, Expression von Fremd-DNA

„Amplicon Sequencing“ / „Deep Sequencing“

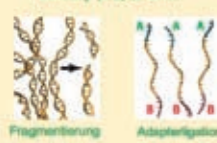
Ziele: Sequenzierung PCR amplifizierter DNA, entweder Mutationsanalyse in vielen Proben (Hochdurchsatzmutationalanalyse) oder sensitive Detektion von Minderheitenpopulationen durch vielfach überlappende Sequenzierung

Spezielle Anwendungen

ChIP-Seq, Methyl-Seq, Sequenzierung Bisulfit konvertierter DNA

454 Sequencing

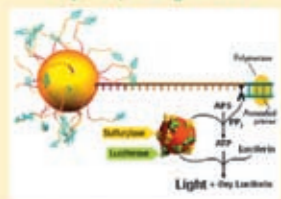
Library preparation



Emulsions-PCR



Pyrosequenzreaktion



Beispiel mögliche Anwendung – Integration high density SNP Array mit NGS

Probenscreening mit hochauflösenden SNP Arrays



Detektion von „common lesions“



Diskutierte Anwendungsmöglichkeiten

„Whole Genome Sequencing / Shotgun Sequencing“

Ziele: de novo Sequenzierung unbekannter Sequenzen, Detektion neuer und bekannter Mutationen, Charakterisierung von Varianten, Detektion von Fremd-DNA im Genom (Integration viraler DNA?)

„Transcriptome Sequencing“

Ziele: de novo Sequenzierung unbekannter Sequenzen auf RNA Ebene, Splicevariantenanalyse, Detektion neuer und bekannter Mutationen, Detektion mobiler genetischer Elemente, Expression von Fremd-DNA

„Amplicon Sequencing“ / „Deep Sequencing“

Ziele: Sequenzierung PCR amplifizierter DNA, entweder Mutationsanalyse in vielen Proben (Hochdurchsatzmutationalanalyse) oder sensitive Detektion von Minderheitenpopulationen durch vielfach überlappende Sequenzierung

Spezielle Anwendungen

ChIP-Seq, Methyl-Seq, Sequenzierung Bisulfit konvertierter DNA



MDS-Diagnostik und Behandlung in der Realität

Prof. Dr. med. Norbert Gattermann

Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf

Beruflicher Werdegang

1978 – 1985	Studium der Humanmedizin (Düsseldorf, London [UK], Boston [USA]):
1978 – 1981	Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Düsseldorf, Düsseldorf
1981 – 1982	Royal Free Hospital School of Medicine, London (U.K.)
1983	Klinische Kurse am Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston (USA)
1984 – 1985	Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
11/1985	III. Staatsexamen
12/1985	Approbation als Arzt (Regierungspräsidium Düsseldorf)
1979-1985	Aufnahme in die Studienstiftung des Deutschen Volkes
1986-1998	Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie; Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
1989	Promotion (summa cum laude) in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf; Thema „Zwei Typen der erworbenen idiopathischen sideroblastischen Anemie“ Rotationen in der Facharztausbildung (Universitätsklinikum Düsseldorf)
04/87-09/87	Kardiologie
10/87-03/88	Gastroenterologie
07/88-03/89	Intensivmedizin
04/91-09/91	Sonographie
10/94-03/95	Diagnostische Radiologie
04/93	Facharztanerkennung Innere Medizin (Ärztammer Nordrhein, Düsseldorf)
1997	Habilitation; Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
1998	Oberarzt; Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie; Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
08/1998	Anerkennung der Schwerpunktbezeichnung „Hämatologie und nternistische Onkologie“ (Ärztammer Nordrhein, Düsseldorf)
1999	Hochschuldozent (C2) Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
2000-2008	Stellvertr. Direktor der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie, (Direktor: Prof. Dr. Rainer Haas)
seit 2002	außerplanmäßiger Professor für Innere Medizin Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
seit 2007	Geschäftsführender Leiter, Universitätstumorzentrum (UTZ)

MDS-Diagnostik und Behandlung in der Realität

Prof. Dr. med. Norbert Gattermann

Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf

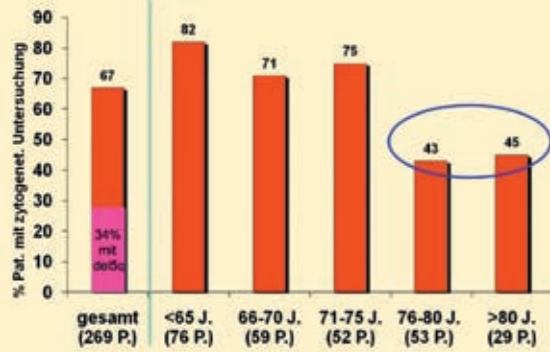
Einleitung: Ziel dieser Analyse war es, Daten zum klinischen Management von MDS-Patienten, die innerhalb des 3. und 4. Quartals 2009 in Deutschland behandelt wurden, zu erheben und auszuwerten.

Methode: 269 Patienten aus 57 Institutionen wurden in dieser retrospektiven, nicht-interventionellen Analyse berücksichtigt; 41% der Patienten wurden in niedergelassenen Arztpraxen, 59% in Kliniken behandelt.

Ergebnisse: Das mediane Alter bei Diagnosestellung betrug 70 Jahre. 78% der Patienten hatten einen Karnofsky-Index \geq 80%. Die üblichen Symptome bei Erstdiagnose des MDS waren Anämie (79%), Fatigue (38%), verminderte Leistungsfähigkeit (36%), Schwäche (33%), Thrombozytopenie (32%) und Neutropenie (25%). Die Häufigkeit von Infektionen, Fieber und Blutungen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag jeweils unter 10%. Asymptomatisch waren 9% der Patienten. Die Verteilung der Patienten gemäß FAB-Klassifikation zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sah folgendermaßen aus: 32% RA, 16% RARS, 20% RAEB, 4% RAEB-T und 7% CMML; für 21% der Patienten lagen hierzu keine verlässlichen Daten vor. Nach WHO-Klassifikation (2008) wurden die Patienten zu 17% als RCUD, zu 12% als RARS, zu 23% als RCMD, zu 13% als RAEB-I, zu 15% als RAEB-II, zu 1% als MDS-U und zu 5% als MDS mit del(5q)-Aberration diagnostiziert; 14% der Patienten waren nicht klassifizierbar. Zytogenetische Untersuchungen wurden bei 67% aller Patienten durchgeführt. Der Anteil lag bei älteren Patienten (>75 J.) deutlich niedriger als bei jüngeren Patienten. Eine zytogenetische Untersuchung wurde außerdem öfter in universitären Einrichtungen (83%) durchgeführt als in nicht-universitären Kliniken (63%) oder hämato-onkologischen Schwerpunktpraxen (58%). Dementsprechend wurde der IPSS-Prognosescore öfter in Universitätskliniken (75%) als in nicht-universitären Einrichtungen (61%) oder Praxen (48%) bestimmt. Insgesamt wurde der IPSS-Score nur bei 61% der MDS-Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ermittelt, und zwar eher bei transfundierten Patienten (hier in 80%) als bei Patienten ohne Transfusionsbedürftigkeit (hier in 36%).

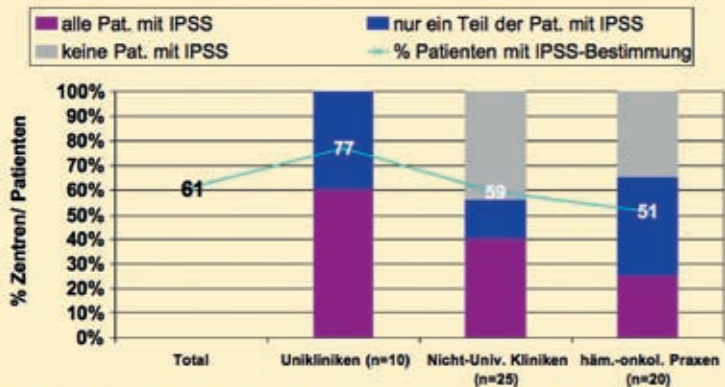
Schlussfolgerung: Die klassifikatorische und prognostische Verteilung der Patienten stimmt gut mit Daten des Düsseldorfer MDS-Registers überein. Es fiel auf, das bei einem relativ hohen Anteil vor allem der älteren Patienten keine vollständige Diagnostik inklusive Zytogenetik/ IPSS vorlag, obwohl dies eigentlich Voraussetzung für gezielte Therapiemaßnahmen bei definierten Patientengruppen ist.

Erstdiagnose & zytogenetische Untersuchung: Einfluss des Alters



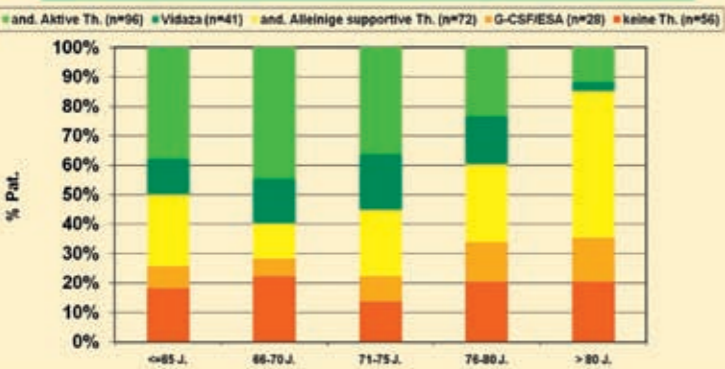
→ Patienten > 75 J. erhalten signifikant seltener eine zytogenetische Untersuchung

Anteil der Patienten mit IPSS-Bestimmung bei Erstdiagnose (in Abhängigkeit von der klinischen Einrichtung)



→ Anteil der Patienten mit IPSS-Bestimmung sinkt mit der „Entfernung“ von Unikliniken

Einfluß des Alters auf die Therapie-Entscheidung nach der Erstdiagnose



→ Ab einem Alter von 70 J. geht der Anteil der aktiven Therapie kontinuierlich zurück
 → Nur eine Minderheit der Patienten älter als 75 J. erhält eine aktive Therapie

MDS-Diagnostik und Behandlung in der Realität - Zusammenfassung

- Die Diagnostik ist zunehmend dezentralisiert, findet jedoch fast ausschließlich in hämatol.-onkol. Klinikabteilungen oder Praxen statt
- WHO-Klassifikation ist Standard bei der Erstdiagnose
- 2/3 der Patienten erhalten eine zytogenetische Untersuchung
 - signifikant seltener bei alten Patienten
- Bestimmung des IPSS-Scores nur bei rund 60% der Patienten
- Symptomatische Anämie ist häufigster Anlass für Therapiebeginn
- Verbesserung der QoL steht bei 2/3 der Patienten im Vordergrund, Verlängerung des Überlebens nur bei 1/3
- Vidaza ist das am häufigsten eingesetzte Medikament (44%)
- Etwa 80% der Patienten erhalten eine supportive Therapie
- Patienten sind oft über lange Zeit transfusionsabhängig (EK)