

Motivation und Mission

Mit unserem MDS Newsletter wollen wir den Austausch sowie das Wissen um klinische Forschung, Diagnose und Therapie der Myelodysplastischen Syndrome (MDS) bündeln und fördern.

Der Newsletter richtet sich dabei speziell an Ärzte, Forscher und Mitarbeiter/innen der Pharmaindustrie.

Ihr Team des MDS Newsletters

Implementierung von Durchflusszytometrie für die Diagnose des Myelodysplastischen Syndroms und ihr prognostischer Nutzen

Obwohl die Zytomorphologie die Hauptsäule der Diagnose myelodysplastischer Syndrome (MDS) darstellt, kann sie zu uneindeutigen Ergebnissen führen, vor allem in Fällen mit niedrigen Blastenzahlen und milden dysplastischen Eigenschaften. Im Besonderen besteht bei zytopenischen Patienten mit normaler oder nicht eindeutiger Morphologie sowie einem normalen zytogenetischen Befund ein Bedarf an zusätzlichen Markern. Die Durchflusszytometrie (engl. Flow Cytometry, FC) kann hier eine Schlüsselrolle spielen.^(29,30) FC wurde als wichtiges Zusatzkriterium in die MDS-Diagnose eingeführt. Zusätzlich wurde sie kürzlich als Instrument im MDS-Diagnose-Armamentarium empfohlen, wenn sie im Einklang mit den internationalen und durch die European LeukemiaNet (ELNet) Working Party zur Standardisierung von FC bei MDS (IMDSFlow) definierten Richtlinien eingesetzt wird.^(1-4,30) ELNet-Berichte beschreiben Empfehlungen zur Implementierung der FC (d. h. technische Fragen wie die Vorbereitung der Proben, den Aufbau der Instrumente und die Beurteilung der Qualität, die Datenerfassung und die „Gating“-Strategie); die IMDSFlow-Gruppe schlägt ebenfalls minimale FC-Kriterien für die Diagnose und die prognostische Beurteilung von MDS und anderen Zytopenien vor.^(2,3)

Die Analyse von Knochenmarkzellen anhand von FC kann spezifische Aberrationen in sowohl unreifen als auch reifen Kompartimenten bei verschiedenen hämatopoetischen Zelllinien identifizieren. Da MDS eine heterogene Gruppe myeloischer Neoplasien umfasst, ist es unwahrscheinlich, dass ein einzelner spezifischer Marker MDS von anderen

Zytopenien abgrenzen kann. Somit hat das Vorhandensein multipler Aberrationen einen höheren prädiktiven Wert für MDS als einzelne Aberrationen.⁽⁵⁻⁸⁾ In diesem Zusammenhang betrachten die gegenwärtigen WHO2008-Empfehlungen das Vorhandensein von drei oder mehr FC-Aberrationen als einen Hinweis auf ein MDS in mindestens zwei Zelllinien.^(9,30)

Wie in einer für das ELNet durchgeführten Studie gezeigt wurde, ermöglicht die Anwendung von lediglich vier Parametern es, ein Niedrigrisiko-MDS ohne weitere spezifische Marker (d. h. Zytogenetik oder Ringsideroblasten) von nicht-klonalen Zytopenien abzugrenzen.⁽¹⁰⁾ Die Schlüsselparameter in diesem Score sind: i) ein Anstieg der myeloischen CD34+-Vorläuferzellen in Knochenmarkzellen mit Zellkern ($\geq 2\%$); ii) ein reduzierter Prozentsatz an B-Vorläuferzellen im CD34+-Kompartiment ($\leq 5\%$); iii) ein Rückgang oder einen Anstieg des CD45-Expressionsniveaus bzgl. myeloischer Progenitorzellen im Vergleich zu Lymphozyten als Referenz (≤ 4 or ≥ 7.5) und iv) ein Rückgang des SSC („side-scatter“) von Neutrophilen im Vergleich zu Lymphozyten (≤ 6). Das Vorhandensein von zwei oder mehr dieser Aberrationen identifizierte 70% der Niedrigrisiko-MDS-Fälle mit einer Spezifität von 93%.⁽¹⁰⁾ Die Beurteilung von FC-Aberrationen myeloischer Vorläuferzellen und des reifenden myelomonozytischen Kompartiments können wertvolle Informationen beisteuern.^(5,11) Des Weiteren kann die FC-Analyse für erythroide Dysplasie zusätzliche Informationen liefern, insbesondere bei Niedrigrisiko-MDS.⁽¹²⁻¹⁴⁾

>>>

Impressum

Herausgeber / verantwortlich i.S. des § 5 TMG::

GMIHO
Gesellschaft für
Medizinische Innovation – Hämatologie
und Onkologie mbH
Geschäftsführer:
Claus-Peter Held

Anschrift:

GMIHO mbH
Alte Jakobstraße 77
10179 Berlin
Telefon:
+49.351.25933-280
Fax:
+49 351.25933-289
Email: info@gmiho.de
<https://www.gmiho.de>

eingetragen am AG
Charlottenburg, Berlin
HRB 101719 B

VAT-ID DE
250223501

Redaktion:

Silke Gloaguen
Denise Lippmann

Satz/Layout:

Denise Lippmann

Bildnachweise:

Titelbild: © Prof. Dr.
med. Uwe Platzbecker
Abb. 1:

© Arjan A. van de
Loosdrecht, MD, PhD

Abb. 2-5:

© Michael Schmidt

Abb. 6: © Dr. med.

Martin Wermke

Abb. 7: © ECTU-
Netzwerk

Nur wenige Anwendungen stehen für die FC-Analyse der megakaryozytischen Zelllinie zur Verfügung.⁽¹⁵⁾ Die folgenden Abschnitte fassen gegenwärtige Empfehlungen für die FC-Analyse bei MDS zusammen. Zu beachten ist hierbei, dass die Beurteilung von Dysplasien anhand von FC Kenntnis in Bezug auf Expressionsniveaus in vom Alter her vergleichbaren normalen sowie angemessenen pathologischen Knochenmarkkontrollen voraussetzt.

Beurteilung von Dysplasie im unreifen myeloischen Vorläufer-Kompartiment

Das unreife Zellkompartiment ist sehr heterogen. Aus diesem Grund sind Antikörperkombinationen wie CD45/CD34/CD117/HLA-DR und CD45/CD34/CD123/HLA-DR über das klassische CD45dim/SSC_{low}/int-Profil hinaus maßgeblich daran beteiligt, myeloische Vorläuferzellen (CD45dim und SSC_{low}/int) unter anderen Populationen zu identifizieren, die überlappende CD45- und SSC-Eigenschaften zeigen (z. B. B-Zell-Vorläufer, Plasmazellen, Monoblasten, Basophile, Erythroblasten und plasmazytoide dendritische Zellvorläufer).⁽²⁾ Im unreifen myeloischen Kompartiment bei MDS beobachtete Aberrationen sind eine abnorme Intensität oder ein Mangel an CD45-, CD34-, CD117-, HLA-DR-, CD13- oder CD33-Expression, eine asynchrone CD11b-Präsenz und/oder die Expression von Zelllinien-„Untreue“-Markern wie CD5, CD7 oder CD56.^(5,7,11,12,16-19)

Beurteilung von Dysplasie im Neutrophilen-Kompartiment

Reifende Neutrophile werden anhand ihres D45^{int}SSC^{int-bright}-Profils identifiziert. Andere Marker wie CD33, CD64, HLA-DR und CD11b sind nützlich, um Monozyten und hypogranuläre Neutrophile zu unterscheiden. Neutrophile zeigen eine verringerte CD33- und CD64-Expression, sind heterogen ggü. bright CD11b und meist fehlt ihnen verglichen mit CD33^{bright}, HLA-DR+ und CD11b+-Monozyten HLA-DR. Eine der am häufigsten berichteten FC-Aberrationen im reifenden Neutrophilen-Kompartiment ist ein verringertes SSC, welches eine Hypogranularität widerspiegelt.⁽²⁾ Neben einem verringerten SSC, können dysplastische Neutrophile aberrante Expressionsniveaus bzgl. bestimmter Antigene oder einen aberranten Zusammenhang zwischen zwei oder mehreren Antigenen aufweisen, z.B. einen aberranten Zusammenhang zwischen CD13 und CD11b und/oder CD13 und CD16 und zwischen CD15 und CD10.^(2,3)

Beurteilung von Dysplasie im monozytischen Kompartiment

Die morphologische Beurteilung einer Dysmonopoese bei MDS ist schwierig, es sei denn, es handelt sich um eine stark ausgeprägte Monozytose. Anhand von FC können Monozyten basierend auf ihrer CD45-Expression (intermediate-bright), auf SSC (intermediate) und zusätzlichen Markern wie HLA-DR, CD11b, CD64, CD36, CD33 und CD14 definiert werden. Der Einsatz von CD14 alleine kann zu einer Unterschätzung des Prozentsatzes der monozytischen Zellen führen, vor allem, wenn unreife Formen präsent sind. Aberrationen, die für die monozytische Zelllinie von Interesse sind, sind ein abnormaler Zusammenhang zwischen HLA-DR und CD11b, eine abnormale CD13-Intensität und eine CD56-Überexpression. CD56 (und CD2) können sogar dazu beitragen, chronisch myelomonozytische Leukämie (CMML) von MDS/myeloproliferativen Neoplasien abzugrenzen.^(20,21)

Beurteilung von Dysplasie im erythroiden Kompartiment

Die erythroide Population kann anhand ihrer schwachen bis negativen CD45-Expression und niedrigen FSC- sowie SSC-Eigenschaften definiert werden. Häufig eingesetzte Marker sind CD45, CD71, CD235a, CD36, CD117 und CD105. Eine der am häufigsten beobachteten Aberrationen (in 80% der Niedrigrisiko-MDS-Patienten) ist eine erhöhte Anzahl an erythroiden Vorläufern einhergehend mit einem größeren Anteil an unreifen erythroiden Zellen (CD117+ oder CD105+). Weiterhin kann ein abnormes Verhältnis von CD71 ggü. CD235a und/oder eine verringerte CD36-Expression beobachtet werden.^(7,12-14,22) Gegenwärtig wird eine große Datenmenge von der IMDSFlow-Gruppe beurteilt, um die optimalen Parameter zur Identifizierung von Dyserythropoese bei MDS ggü. pathologischen Kontrollen weiter zu definieren.

FC und MDS-Prognose

Bisher ist der einzige validierte prognostische FC-Score das Scoring-System von Wells et al.^(5,8,19,23) Dieser FC-Score gewichtet den Prozentsatz an myeloiden Vorläuferzellen und deren Aberrationen sowie die Anzahl der Aberrationen im reifenden myelomonozytischen Kompartiment. Ein höherer Flow-Score steht im Zusammenhang mit einem schlechteren klinischen Outcome. In der klinischen Praxis sind die WHO-Klassifikation, das International Prognostic Scoring System (IPSS und IPSS-revised) sowie das >>>

>>> WHO-basierte prognostische Scoring-System (WPSS) gut validiert und werden routinemäßig angewendet.^(9,24-26) Interessanterweise zeigen sich innerhalb dieser validierten Risikogruppen eher heterogene Flow-Scores. Das bedeutet, dass die FC Patienten mit unterschiedlicher Prognose innerhalb validierter Risiko-Scores (siehe Abbildung) identifizieren kann. Tatsächlich haben wir kürzlich bestätigt, dass höhere Flow-Scores Patienten mit einem erhöhten Risiko innerhalb der gegenwärtigen Niedrigrisiko-Kategorien der IPSS- und IPSS-R-Systeme identifizieren können.⁽³¹⁾ Die Auswirkungen dessen auf klinische Entscheidungen sind noch nicht bekannt, aber Gegenstand laufender Forschungsarbeiten.

Einsatz von FC bei der Vorhersage und der Überwachung des Ansprechens auf die Behandlung

Die Analyse von MDS-Knochenmarkproben anhand von FC kann Subgruppen mit eigenem klinischem Verhalten in Bezug auf eine Transfusionsabhängigkeit und ein Vorschreiten der Erkrankungen innerhalb der Niedrig- und Int-1-MDS-Risikogruppen identifizieren.^(19,31) Darüber hinaus ist das anhand von FC und einem niedrigen Erythropoetin-Spiegel beurteilte Fehlen aberranter myeloischer Vorläufer prädiktiv für das Ansprechen auf eine Behandlung mit Wachstumsfaktoren.⁽²⁷⁾ Zusätzlich identifiziert eine aberrante Markerexpression auf

myeloischen Vorläuferzellen Patienten, die möglicherweise nicht von einer Behandlung mit hypomethylierenden Substanzen wie Azacitidine bei Intermediate-2- und Hochrisiko-MDS profitieren.⁽²⁸⁾ Patientenspezifische aberrante FC-Profile können im Zuge der MDS-Therapie für die Überwachung eingesetzt werden. Z. B. die spezifische FC-Signatur, die man in der spezifischen zytogenetischen MDS-Subgruppe mit isoliertem del(5q) findet. Diese FC-Signatur erleichtert die Überwachung eines MDS unter einer Lenalidomid-Therapie.

Abschließende Bemerkungen

Die FC-Analyse wird als MDS-Diagnose-Instrument empfohlen, wenn sie im Einklang mit den ELNet-Leitlinien durchgeführt wird.^(2,3) Es ist jedoch anzumerken, dass sie bei MDS lediglich als Teil eines integrierten Diagnose-Ansatzes eingesetzt werden sollte. FC-Analyse-Ergebnisse können die Identifizierung von Patienten mit einem besseren oder möglicherweise schlechteren klinischen Verlauf, der anhand von gegenwärtigen Risiko-Score-Modellen nicht vorhergesagt werden kann, stützen. Gegenwärtige Forschungsansätze konzentrieren sich auf die Rolle der FC bei der Überwachung des Krankheitsverlaufs bei unbehandelten (Niedrigrisiko-) MDS-Patienten und auf die Selektion von Patienten, die von neuen Präparaten zur Behandlung von Niedrig- und Hochrisiko-MDS profitieren könnten.

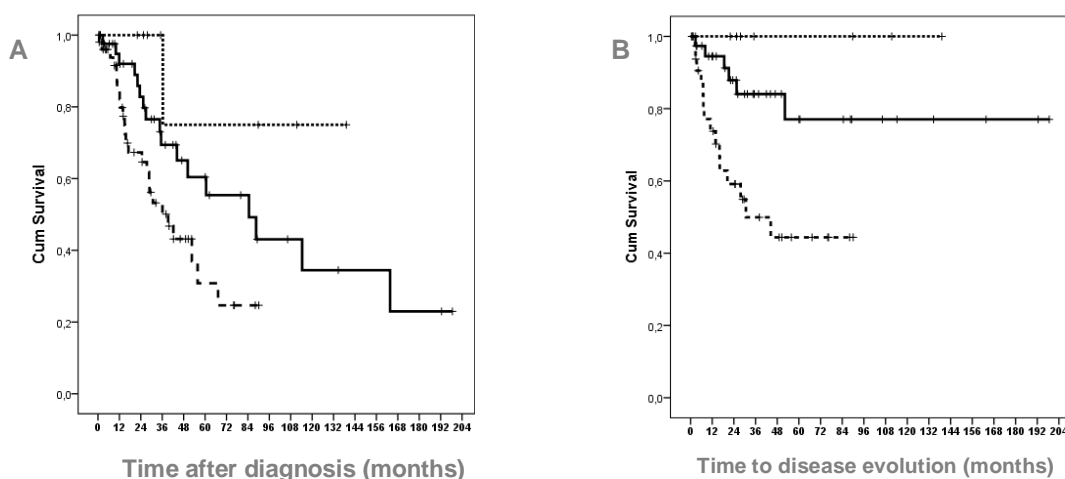


Abb. 1: Overall Survival und Dauer bis zum Vorschreiben der Erkrankung (disease progression) innerhalb der zytogenetischen Subgruppe nach IPSS-R basierend auf FCSS. Overall Survival (A)(n=104) und Dauer bis zum Vorschreiben der Erkrankung (disease progression) (B)(n=82) zeigten signifikant bessere Ergebnisse bei Patienten mit Flow-Scores von 0-1 Punkten (gepunktete Linie) oder 2-3 Punkten (durchgezogene Linie), verglichen mit Patienten mit ≥ 4 Punkten (gestrichelte Linie), $p < 0.001$. (Daten aus: Alhan C, Westers TM, Cremers EM, Cali C, Witte BI, Ossenkoppele GJ, van de Loosdrecht AA. High flow cytometric scores identify adverse prognostic subgroups within the revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Br J Haematol. 2014 Oct;167(1):100-9 mit geringfügigen Modifikationen).

Danksagungen

Wir möchten allen Teilnehmern der IMDSFlow- und der niederländischen MDS-FC-Arbeitsgruppen für Ihren Beitrag zur Entwicklung der ELNet-Leitlinien zu Beurteilung von FC bei MDS danken.

Autoren: Arjan A. van de Loosdrecht, MD, PhD, Canan Alhan, MD, Eline Cremers, MD, Theresia M. Westers, PhD. Department of Hematology, Cancer Center Amsterdam, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands.

Artikel adaptiert vom MDS-Foundation Spring newsletter 2013; 19: issue 1.

Ansprechpartner: Jegliche Korrespondenz ist zu richten an Arjan A. van de Loosdrecht, MD, PhD; Department of Hematology, Cancer Center Amsterdam, VU University Medical Center; De Boelelaan 1117; 1081 HV, Amsterdam; The Netherlands. Tel: +31-20-4442604; Fax: +31-20-4442601. E-mail: a.vandelooosdrecht@vumc.nl

Referenzen

1. Valent P, Horny HP, Bennett JM, Fonatsch C, Germing U, Greenberg P, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference. *Leuk Res* 2007 Jun;31(6):727-36.
2. van de Loosdrecht AA, Alhan C, Bene MC, Della Porta MG, Drager AM, Feuillard J, et al. Standardization of flow cytometry in myelodysplastic syndromes: report from the first European LeukemiaNet working conference on flow cytometry in myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2009 Aug;94(8):1124-34.
3. Westers TM, Ireland R, Kern W, Alhan C, Balleisen JS, Bettelheim P, et al. Standardization of flow cytometry in myelodysplastic syndromes: a report from an international consortium and the European LeukemiaNet Working Group. *Leukemia* 2012 Jul;26(7):1730-41.
4. Malcovati L, Bowen D, Cermak J, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults. Recommendations from the European Leukemia Net. *Blood*. 2013 Oct 24;122(17):2943-64. doi: 10.1182/blood-2013-03-492884.
5. Wells DA, Benesch M, Loken MR, Vallejo C, Myerson D, Leisenring WM, et al. Myeloid and monocytic dyspoiesis as determined by flow cytometric scoring in myelodysplastic syndrome correlates with the IPSS and with outcome after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003 Jul 1;102(1):394-403.
6. Arroyo JL, Fernandez ME, Hernandez JM, Orfao A, San Miguel JF, Del Canizo MC. Impact of immunophenotype on prognosis of patients with myelodysplastic syndromes. Its value in patients without karyotypic abnormalities. *Hematol J* 2004;5(3):227-33.
7. Malcovati L, Della Porta MG, Lunghi M, Pascutto C, Vanelli L, Travaglino E, et al. Flow cytometry evaluation of erythroid and myeloid dysplasia in patients with myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2005 May;19(5):776-83.
8. Scott BL, Wells DA, Loken MR, Myerson D, Leisenring WM, Deeg HJ. Validation of a flow cytometric scoring system as a prognostic indicator for posttransplantation outcome in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 2008 Oct 1;112(7):2681-6.
9. Brunning R, Orazi A, Germing U, LeBeau MM, Porwit A, Baumann I, et al. Myelodysplastic syndromes/neoplasms. In: Swerdlow et al., editor. WHO classification of Tumours and Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC; 2008.
10. Della Porta MG, Picone C, Pascutto C, Malcovati L, Tamura H, Handa H, et al. Multicenter validation of a reproducible flow cytometric score for the diagnosis of low-grade myelodysplastic syndromes: results of a European LeukemiaNET study. *Haematologica* 2012 Aug;97(8):1209-17.
11. Tang G, Jorgensen JL, Zhou Y, Hu Y, Kersh M, Garcia-Manero G, et al. Multi-color CD34(+) progenitor-focused flow cytometric assay in evaluation of myelodysplastic syndromes in patients with post cancer therapy cytopenia. *Leuk Res* 2012 Aug;36(8):974-81.
12. Stetler-Stevenson M, Arthur DC, Jabbour N, Xie XY, Molldrem J, Barrett AJ, et al. Diagnostic utility of flow cytometric immunophenotyping in myelodysplastic syndrome. *Blood* 2001 Aug 15;98(4):979-87.
13. Della Porta MG, Malcovati L, Invernizzi R, Travaglino E, Pascutto C, Maffioli M, et al. Flow cytometry evaluation of erythroid dysplasia in patients with myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2006 Apr;20(4):549-55.
14. Mathis S, Chapuis N, Debord C, Rouquette A, Radford-Weiss I, Park S, Dreyfus F, Lacombe C, Béné MC, Kosmider O, Fontenay M, Bardet V. Flow cytometric detection of dyserythropoiesis: a sensitive and powerful diagnostic tool for myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2013 Oct;27(10):1981-7.
15. Sandes AF, Yamamoto M, Matarraz S, Chauffaille ML, Quijano S, Lopez A, et al. Altered immunophenotypic features of peripheral blood platelets in myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2012 Jun;97(6):895-902.
16. Ogata K, Nakamura K, Yokose N, Tamura H, Tachibana M, Taniguchi O, et al. Clinical significance of phenotypic features of blasts in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 2002 Dec 1;100(12):3887-96.
17. Stachurski D, Smith BR, Pozdnyakova O, Andersen M, Xiao Z, Raza A, et al. Flow cytometric analysis of myelomonocytic cells by a pattern recognition approach is sensitive and specific in diagnosing myelodysplastic syndrome and related marrow diseases: emphasis on a global evaluation and recognition of diagnostic pitfalls. *Leuk Res* 2008 Feb;32(2):215-24.
18. Matarraz S, Lopez A, Barrena S, Fernandez C, Jensen E, Flores J, et al. The immunophenotype of different immature, myeloid and B-cell lineage-committed CD34+ hematopoietic cells allows discrimination between normal/reactive and myelodysplastic syndrome precursors. *Leukemia* 2008 Jun;22(6):1175-83.
19. van de Loosdrecht AA, Westers TM, Westra AH, Drager AM, van der Velden VHJ, Ossenkoppele GJ. Identification of distinct prognostic subgroups in low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes by flow cytometry. *Blood* 2008 Feb 1;111(3):1067-77.
20. Xu Y, McKenna RW, Karandikar NJ, Pildain AJ, Kroft SH. Flow cytometric analysis of monocytes as a tool for distinguishing chronic myelomonocytic leukemia from reactive monocytosis. *Am J Clin Pathol* 2005 Nov;124(5):799-806.
21. Lacronique-Gazaille C, Chaury MP, Le GA, Faucher JL, Bordessoule D, Feuillard J. A simple method for detection of major phenotypic abnormalities in myelodysplastic syndromes: expression of CD56 in CMML. *Haematologica* 2007 Jun;92(6):859-60.
22. Lorand-Metze I, Ribeiro E, Lima CS, Batista LS, Metzke K. Detection of hematopoietic maturation abnormalities by flow cytometry in myelodysplastic syndromes and its utility for the differential diagnosis with non-clonal disorders. *Leuk Res* 2007 Feb;31(2):147-55.
23. Chu SC, Wang TF, Li CC, Kao RH, Li DK, Su YC, et al. Flow cytometric scoring system as a diagnostic and prognostic tool in myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2011 Jul;35(7):868-73.
24. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997 Mar 15;89(6):2079-88.
25. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Sole F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012 Sep;120(12):2454-65.
26. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2007 Aug 10;25(23):3503-10.
27. Westers TM, Alhan C, Chamuleau MED, van der Vorst MJDL, Eelink C, Ossenkoppele GJ, et al. Aberrant immunophenotype of blasts in myelodysplastic syndromes is a clinically relevant biomarker in predicting response to growth factor treatment. *Blood* 2010 Mar 4;115(9):1779-84.
28. Alhan C, Westers TM, van der Helm LH, Eelink C, Santini V, Ossenkoppele GJ, et al. Absence of Aberrant Myeloid Progenitors by Flow Cytometry Is Associated with Favorable Response to Azacitidine in Int-2 and High Risk Myelodysplastic Syndromes. *Cytometry B Clin Cytom*. 2014 May;86(3):207-15.
29. van de Loosdrecht AA, Westers TM. Cutting edge: flow cytometry in myelodysplastic syndromes. *Natl Compr Canc Netw*. 2013 Jul;11(7):892-902.

30. Porwit A, van de Loosdrecht AA, Bettelheim P, Brodersen LE, Burbury K, Cremers E, Della Porta MG, Ireland R, Johansson U, Matarraz S, Ogata K, Orfao A, Preijers F, Psarra K, Subirá D, Valent P, van der Velden VH, Wells D, Westers TM, Kern W, Béné MC. Revisiting guidelines for integration of flow cytometry results in the WHO classification of myelodysplastic syndromes - proposal from the International/European LeukemiaNet Working Group for Flow Cytometry in MDS. *Leukemia*. 2014 Sep;28(9):1793-8.
31. Alhan C, Westers TM, Cremers EM, Cali C, Witte BI, Ossenkoppele GJ, van de Loosdrecht AA. High flow cytometric scores identify adverse prognostic subgroups within the revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2014 Oct;167(1):100-9

3. French-German MDS Workshop / 2. EMSCO Annual Meeting in Dresden

Zum dritten Mal trafen sich deutsche und französische MDS-Experten am 10. und 11. September 2014, um die neuesten Entwicklungen im Bereich der MDS-Diagnose und Therapie in ihren Ländern zu diskutieren.

Da das Treffen im letzten Jahr durch die französische MDS-Studiengruppe in Paris organisiert wurde, war es diesmal an den deutschen Kollegen, als Gastgeber der Veranstaltung zu fungieren. Über 80 Teilnehmer wurden von den beiden Chairmen Prof. Pierre Fenaux (Paris) und Prof. Uwe Platzbecker (Dresden) in Dresden empfangen. Dieses Jahr war es den Organisatoren eine große Freude, festzustellen, dass die Konferenz auch außerhalb der französischen und deutschen Landesgrenzen auf Interesse stößt – Experten aus Italien, Spanien, der Tschechischen Republik, den Niederlanden und der Schweiz waren im September in Dresden präsent.



Abb. 2: Prof. Uwe Platzbecker heißt Teilnehmer des 3. French-German MDS Workshop und 2. EMSCO Annual Meetings Willkommen

Zu Beginn des Meetings wurden zwei Studien – DACOTA und EUROPE – vorgestellt. Diese beiden Studien sind die ersten, die in Zusammenarbeit zwischen den französischen und deutschen Studiengruppen durchgeführt und unter dem gemeinsamen Label „EMSCO“ koordiniert werden. Zudem beinhaltet der erste Tag der Konferenz wissenschaftliche Beiträge zu immuntherapeutischen Ansätzen, zum Nutzen von Mausmodellen sowie den WHO- und IWG-Diagnose- und Responsekriterien.

Der zweite Konferenztag konzentrierte sich auf gegenwärtige Forschungsaktivitäten bei Niedrig- und Hochrisiko-MDS. In den Niedrigrisiko-Sessions wurden molekulare Aspekte, Eisenchelation, ESA-Therapie sowie MRD-geleitete Behandlung diskutiert. Zusätzlich präsentierte Prof. Ulrich Germing aus Düsseldorf Erfahrungen mit MDS-Registern auf sowohl nationaler als auch europäischer Ebene.



Abb. 3: Prof. Gerhard Ehninger bei seinem Vortrag zu immuntherapeutischen Ansätzen im Bereich myeloischer Neoplasien

In den Sessions zu Hochrisiko-MDS wurden Studien zu AZA-Erstlinientherapie sowie Ansätze für Patienten, bei denen eine AZA-Therapie fehlschlägt, diskutiert und Studien zu allogener Stammzelltransplantation vorgestellt. Abschließend gaben die Kollegen aus Italien, Spanien und den Niederlanden einen kurzen Überblick über klinischen Studien in ihren jeweiligen Ländern. >>>



Abb. 4: Prof. Ulrich Germing bei seinem Beitrag zu MDS-Registern



Abb. 5: Gruppenfoto des 3. French-German MDS Workshops und 2. EMSCO Annual Meeting

>>> Nun freuen wir uns auf das kommende Meeting in Marseille, Frankreich, welches von Prof. Norbert Vey am 17. und 18. September 2015 gehostet wird.

Ein herzlicher Dank für das gute Gelingen dieser Veranstaltung geht an alle Organisatoren, Referenten und Teilnehmer sowie an Novartis, Celgene, Boehringer Ingelheim, Janssen, Lilly, Roche und Amgen für ihre Unterstützung.

Autorin: S. Gloaguen

Der 3. French-German MDS Workshop und das 2. EMSCO Annual Meeting in Dresden wurde unterstützt durch:



Kooperationsverstärkung deutscher Early Clinical Trial Units – Chance auch für neue MDS-Therapien

Early Clinical Trial Units (ECTU bzw. Phase-I Unit) sind hoch spezialisierte klinische Einheiten zur Durchführung neuer und experimenteller Tumorthérapien.

Solche Therapieeinheiten sind heutzutage wesentliche Voraussetzung für translationale medizinische Forschung und integraler Bestandteil moderner Comprehensive Cancer Center. Phase-I Units stellen zum Einen ein Vorteil für die deutsche akademische Forschung und zum Anderen einen erheblichen Nutzen in der Patientenversorgung dar.

Während Early Clinical Trial Units in den USA und Großbritannien bereits vor 15 Jahren etabliert wurden, gibt es deutschlandweit nur wenige aktive Phase-I Units. Dazu gehört auch die seit 2013 am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden ansässige ECTU.

Eine wichtige Voraussetzung für die sichere Durchführung von Phase I ist dabei das Vorhandensein der erforderlichen Infrastruktur. Neben ausreichend spezialisiertem Personal und einer adäquaten technischen Ausstattung muss ebenso der unmittelbare Zugang zur Intensivmedizin gesichert sein.

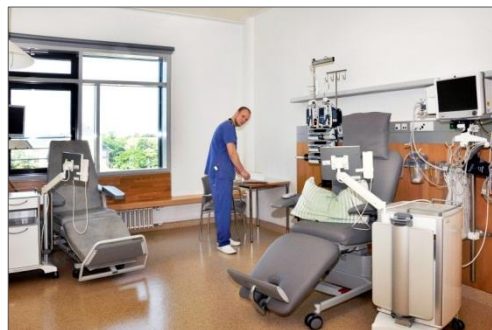


Abb. 6: Early Clinical Trial Unit - UCC Dresden

Auch die administrative Abwicklung einer Phase I Studie kann eine Herausforderung darstellen. Zunächst einmal ist es aufgrund der weltweiten Konkurrenz nicht immer leicht für Patient und ECTU attraktive Phase I Studien zu akquirieren. Hierzu sind gute Kontakte und über Jahre gewachsene Kooperationsbeziehungen zu pharmazeutischen Unternehmen und Contract Research Organizations nötig. Die GWT-TUD GmbH verfügt über diese Kontakte und hat zudem umfangreiche Erfahrungen im Vertragsmanagement für klinische Studien. Eine zügige und dennoch gründliche Vertragsprüfung sowie effiziente Vertragsverhandlungen haben sich dabei als ein Standortvorteil erwiesen. >>>

>>> Die ECTU des Universitätskrebszentrums in Dresden hat sich daher bewusst für eine Kooperation mit der GWT-TUD GmbH entschieden und führt aktuell 4 Phase I-Studien im Auftrag der GWT durch.

Um den Standort Deutschland noch attraktiver zu gestalten und damit die Wettbewerbsfähigkeit der hiesigen ECTUs gegenüber anderen Ländern zu stärken, soll, ausgehend von diesem Dresdner Modell, ein nationales ECTU-Netzwerk entstehen, welches von der GWT-TUD GmbH koordiniert wird. Die ECTUs Würzburg, München, Rhein/Ruhr und Dresden haben sich bereits in diesem Rahmen zusammengeschlossen.

Im Vordergrund steht dabei nicht nur der gemeinsame Auftritt gegenüber Sponsoren sondern insbesondere die Einführung einheitlicher Standards und Prozesse sowie vergleichbarer Preise in der klinischen Forschung. Zudem sollen durch den Zusammenschluss ein deutlich höheres Patientenaufkommen und eine Hebung von Synergieeffekten im Bereich der Studienplanung und Durchführung, mit u. a. einem speziellen Fokus auf MDS und AML, erzielt werden.

Die GWT als Koordinator des Netzwerkes sieht dabei ihre zentrale Aufgabe in der Abwicklung aller erforderlichen administrativen Prozesse inklusive dem Vertragsmanagement. Für die Pharmaunternehmen gibt es damit einen zentralen Ansprechpartner und sie schließen direkt mit der GWT den Vertrag für die entsprechende Auftrags-

studie. Diese bindet anschließend die jeweiligen ECTUs über Leistungsverträge ein.

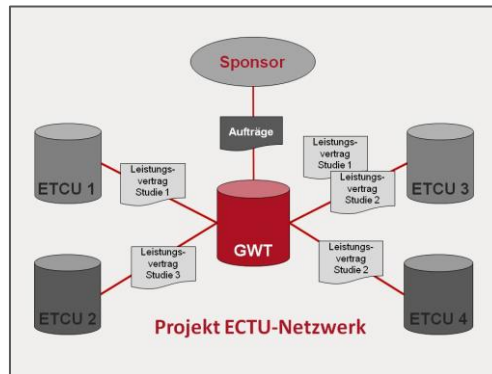


Abb. 7: ECTU-Netzwerk

Durch Transparenz in alle Richtungen erhält die klinische Forschung im Bereich der Phase-I-Studien eine deutliche Qualitätssteigerung und damit ein gesteigertes Interesse der Pharmaunternehmen entsprechende Studien in Deutschland zu platzieren.

Für hämatologische Erkrankungen wie das MDS, bei denen aktuell immer noch nur eine äußerst begrenzte Zahl von Medikamenten zur Verfügung steht, bieten klinische Studien früher Phasen große Chancen für teilnehmende Patienten. Durch ein aktives und international konkurrenzfähiges ECTU-Netzwerk, kann die Zahl der in Deutschland aktiven Phase I-Studien auch in dieser Erkrankungsgruppe gesteigert werden, wodurch in Zukunft eine größere Zahl von MDS-Patienten direkt am klinischen Fortschritt partizipieren könnte.

Autorin: D. Lippmann

Dresdner Nachwuchsforscherin gewinnt GMIHO-DGHO-Promotionsstipendium

Mit einer Projektskizze zur Therapieoptimierung von Patienten, die an einem myelodysplastischen Syndrom (MDS) oder akuter myeloischer Leukämie (AML) erkrankt sind, hat die Dresdnerin Julia Eckoldt das diesjährige gemeinsame Promotionsstipendium der Gesellschaft für Medizinische Innovation – Hämatologie und Onkologie mbH (GMIHO) und der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. gewonnen. Unter Leitung von Prof. Dr. U. Platzbecker und Dr. M. Wermke möchte die Medizinstudentin mit ihrer Arbeit zeigen, wie sich die Therapie von Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhalten haben, verbessern lässt. Dazu werden in

einer klinischen Studie mehr als 130 Patienten in fünf Zentren in Deutschland untersucht.

„Untersuchung der Bedeutung von Körper-, Leber- und labilem Plasmaeisen bei MDS- und AML-Patienten für den klinischen Verlauf und die Immunkonstitution nach allogener Stammzelltransplantation“, so lautet der vollständige Titel der Siegerprojektskizze. Dafür will die Doktorantin in einer prospektiven klinischen Studie die Therapieverläufe von Patienten untersuchen und so neue Erkenntnisse über die Dynamik, Biologie und die klinischen Folgen der systemischen Eisenüberladung erarbeiten. >>>

>>> Julia Eckoldt studiert derzeit Medizin an der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus in Dresden. Ihr Stipendium begann am 1. Oktober mit dem neuen Semester. Bereits auf der Jahrestagung der DGHO, die vom 10. bis zum 14. Oktober in Hamburg stattfand, hat sie ihre Projektskizze im Rahmen einer Posterdiskussion einem internationalen Fachpublikum vorgestellt.

GMIHO und DGHO unterstützen mit ihrem Promotionsstipendium Nachwuchsforscher im Bereich der klinischen Forschung in Deutschland. Die Stipendiaten erhalten eine Unterstützung von 800 € monatlich über eine Jahr. Außerdem werden Kosten für z.B. Kongressteilnahmen übernommen. Das Promotionsstipendium wird einmal jährlich ausgeschrieben.

Bewerben können sich Studenten der Fachrichtung Medizin und Doktoranden mit einer Projektskizze bis zum 30. Juni. Dafür wurde eigens eine Internetseite von der DGHO eingerichtet.

Ein unabhängiges Gutachtergremium bestehend aus drei klinisch forschenden Ärzten bewertet die Anträge nach einem Punktesystem. Die Arbeit mit der höchsten Punktzahl erhält das Stipendium.

Die Gesellschaft für Medizin Innovation in Hämatologie und Onkologie GmbH wurde 2000 von der DGHO als Dienstleister für forschende Ärzte in Berlin gegründet. Seit zwei Jahren gehört die Gesellschaft zur GWT-TUD GmbH.

Autor: A. Klopsch

MDS-Experten vorgestellt:

Prof. Arjan van de Loosdrecht - Universitätsklinikum Amsterdam

Dr. Arjan van de Loosdrecht, ist Professor für Hämatologie am Universitätsklinikum Amsterdam. Im Jahr 1989 schloss er sein Medizinstudium ab und promovierte anschließend zum Thema "Monocyte mediated cytotoxicity in acute myeloid leukaemia; Mechanisms and clinical implications".

Zwischen 1993-1998 absolvierte Prof. van de Loosdrecht seine Facharztausbildung in Innerer Medizin und war anschließend im Rahmen eines Hämatologie-Stipendiums im Department of Internal Medicine and Hematology am Groningen University Medical Center tätig.

Seit 2000 forscht er in der Abteilung für Hämatologie am Universitätsklinikum Amsterdam, welche eine führende Rolle beim Einsatz der Durchflusszytometrie bei minimaler Resterkrankung zur Erkennung von AML und bei der Diagnose und Prognose von MDS einnimmt.

Prof. van de Loosdrecht ist Autor von über 150 Fachartikeln und Projektleiter der präklinischen und translationalen Immuntherapie-Programme bei AML und MDS sowie Principle Investigator der klinischen (translationalen) MDS-Programme. Seine Forschung konzentriert sich auf Immunüberwachungsmechanismen bei AML und MDS. Prof. van de Loosdrecht ist unter anderem Vorsitzender der MDS AG innerhalb HOVON und der MDS-Arbeitsgruppe der niederländischen Gesellschaft für Zytometrie sowie des ELN WP8 zum Thema Durchflusszytometrie.



Veranstaltungsempfehlungen im Überblick

ESH International Conference on «Practical Problems» in Diagnosis and Management of MDS and MDS/MPN

15. bis 16 März 2015, Paris - Frankreich

13th International Symposium on Myelodysplastic syndromes

29 April 2015, Washington, D.C. – USA

Mehr Informationen: <http://mds.kenes.com/>