Aus der Klinik für Hämatologie, Onkologie
und Klinische Immunologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. R. Haas

Progressionsverhalten Primärer und Therapieassoziierter Myelodysplastischer Syndrome

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Ulrich Suter

2011

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan

Referent: Prof. Dr. med. Germing
Korreferent: Prof. Dr. med. Saleh

I. Inhaltsverzeichnis

I. Inhaltsverzeichnis I

II. Abkürzungsverzeichnis III

1. Einleitung 1

1.1. Definition der Myelodysplastischen Syndrome 1

1.2. Epidemiologie 1

1.3. Ätiologie 1

1.4. Pathogenese 2

1.5. Klassifikation 2

1.6. Klinik 5

1.7. Diagnostik 5

1.8. Therapie 8

1.9. Prognose 8

1.9.1. Prognoseparameter 8

1.9.2. Prognosescores 9

1.9.2.1. International Prognostic Scoring System (IPSS) 9

1.9.2.2. Düsseldorf – Score (DUS) 10

1.9.2.3. WHO-Classification Based Prognostic Scoring System (WPSS) 11

Tabelle 1.7 WHO-Classification Based Prognostic Scoring System (WPSS) 12

1.9.3. Progressionsverhalten 12

2. Fragestellung und Zielsetzung 13

3. Material und Methoden 14

3.1. Patientenrekrutierung und Diagnosekriterien 14

3.2. Dokumentation und Verlaufsbeobachtung 14

3.3. Diagnostik und Befundung des Knochenmarks 15

3.4. Statistische Methoden 16

4. Ergebnisse 17

4.1. Deskriptive Analyse der Patientendaten 17

4.1.1. Epidemiologie 17

4.1.2. Hämatologische Befunde des peripheren Blutes und Blastenanteil 17

4.1.2. Zytogenetik 21

4.1.3.Transfusionsbedarf 23

4.1.4. Prognose- und Risikosores 25

4.2. Prognostische Bedeutung der Risikoscores ... *27*
4.2.1.Prognostische Bedeutung des Düsseldorf -Score ... 27
4.2.2. Prognostische Bedeutung des IPSS-Score ... 29
4.2.3. Prognostische Bedeutung des WPSS-Score ... 31
4.3. Häufigkeit der diagnostischen Follow Up Punktionen innerhalb der MDS-Gesamtgruppe ... *33*
4.4. Krankheitsverlauf aller MDS-Subtypen ... *34*
4.4.1. Schema und Prinzip der Flussdiagramme ... 34
4.4.2. Krankheitsverlauf aller Fälle mit Erstdiagnose RA ... 35
4.4.3. Krankheitsverlauf aller Fälle mit Erstdiagnose RARS ... 37
4.4.4. Krankheitsverlauf aller Fälle mit Erstdiagnose RCMD ... 39
4.4.5. Krankheitsverlauf aller Fälle mit Erstdiagnose RSCMD ... 41
4.4.6. Krankheitsverlauf aller Fälle mit Erstdiagnose 5q-Syndrom ... 43
4.4.7. Krankheitsverlauf aller Fälle mit Erstdiagnose RAEB I ... 45
4.4.8. Krankheitsverlauf aller Fälle mit Erstdiagnose RAEB II ... 47
4.4.9. Krankheitsverlauf aller Fälle mit Erstdiagnose CMML I ... 49
4.4.10. Krankheitsverlauf aller Fälle mit Erstdiagnose mit CMML II ... 51
4.4.11. Krankheitsverlauf aller Fälle mit Erstdiagnose RAEB-T ... 53
4.5. Prognostische Bedeutung eines Follow Ups für die MDS Gesamtgruppe ... *55*
4.6. Prognostische Bedeutung eines Follow Ups für die verschiedenen WHO-Subtypen ... *57*
4.7. Prognostische Bedeutung eines Progresses ... *60*
5. Diskussion ... 65
Überblick ... *65*
Deskriptive Analyse der Patientendaten ... *65*
Prognostische Bedeutung ... *69*
Literatur ... *69*
Fazit ... *71*
Methodenkritik ... *73*
6. Zusammenfassung ... 74
III. Literaturverzeichnis ... 75
Eidesstattliche Erklärung ... 78

II. Abkürzungsverzeichnis

AML	**Akute Myeloische Leukämie**
BSG	**Blutsenkungsgeschwindigkeit**
CD	**Cluster of Differentiation**
CMML	**Chronische Myelomonozytäre Leukämie**
Ek	**Erythrozytenkonzentrat**
Tk	**Thrombozytenkonzentrat**
FAB	**French American British Classification**
IPSS	**International Prognostic Scoring System**
LDH	**Laktatdehydrogenase**
MDS	**Myelodysplastische Syndrome**
MDS- U	**Unklassifizierte Myelodysplastische Syndrome**
RA	**Refraktäre Anämie**
RAEB	**Refraktäre Anämie mit Blastenexzess**
RAEB- T	**Refraktäre Anämie mit Blastenexzess in Tranformation**
RARS	**Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten**
RCMD	**Refraktäre Zytopenie mit multilineären Dysplasien**
RCMD- RS	**Refraktäre sideroblastische Zytopenie mit multilineären Dysplasien**
SPSS	**Statistical Package for the Social Sciences**
t- AML	**Therapieassoziierte akute myeloische Leukämie**
t- MDS	**Therapieassoziierte myelodysplastische Syndrome**
WHO	**World Health Organization**

1. Einleitung

1.1. Definition der Myelodysplastischen Syndrome

Bei den Myelodysplastischen Syndromen handelt es sich um eine Gruppe klonaler neoplastischer Stammzellerkrankungen, die überwiegend beim älteren Menschen auftreten. Sie sind erworbene Knochenmarkerkrankungen, die durch Reifungs- und Funktionsdefekte hämatopoetischer Zellen, ineffektive Hämatopoese sowie gehäuften Übergang in eine akute Leukämie gekennzeichnet sind (Germing, 2004). Die Namensgebung dieses Formenkreises beruht auf den in den einzelnen Zellreihen vorliegenden Dysplasien. Zusätzlich zu den dysplastischen hämatopoetischen Zellen findet man häufig ein hyperzelluläres Knochenmark und paradoxerweise progressive Mono-, Bi- oder Panzytopenien im peripheren Blut (Germing, 2001).

1.2. Epidemiologie

Die Inzidenz der MDS liegt bei ca. 4 – 5/100.000/Jahr, bei den über 70-Jährigen sogar bei bis zu 20/100.000/Jahr. Das mediane Erkrankungsalter befindet sich bei ca. 70 Jahren (Aul, 1992, Germing, 2009). Seit den neunziger Jahren werden epidemiologische Daten in Bezug auf, Verlauf, Prognose und Therapie vor allem von den Registern in Düsseldorf, Schweden und Großbritannien vorangetrieben.

1.3. Ätiologie

Bei den primären MDS (pMDS), die in 90 % der Fälle vorliegen, gelingt es nicht, auslösende Ursachen zu ermitteln, da es weitgehend unbekannte mutagene Noxen zur Ursache hat. Die so genannten therapieassoziierten oder sekundären Myelodysplastischen Syndrome (tMDS/sMDS) stellen die restlichen 10% dar und sind nach Exposition des Patienten mit organischen Lösungsvermittlern (Benzol, Toluene, Xylene, Chloramphenicol), vorausgegangener Chemotherapie und nach kombinierter Radiochemotherapie beschrieben und treten mit gewisser Latenz auf (Godley LA, 2002). Im Gegensatz zu den de novo MDS handelt es sich hierbei um aggressivere Verlaufsformen, die eher jüngere Patienten betreffen. Ob Alkohol und Rauchen, halogenierte Kohlenwasserstoffe, Haarfärbemittel und Pestizide relevante Faktoren sind, ist bislang noch ungeklärt.

1.4. Pathogenese

Die genaue Pathogenese der Myelodysplastischen Syndrome ist bislang noch nicht geklärt. Es wird eine Mehrschrittpathogenese der malignen Entartung und klonalen Evolution diskutiert. Eine unreif myeloisch differenzierte Stammzelle wird als Zielzelle der neoplastischen Transformation vermutet. Dafür spricht sowohl die Tatsache, dass MDS beinahe ausschließlich in akute myeloische Leukämien und äußerst selten in lymphatische Leukämien transformieren, als auch, dass häufig alle drei Zellreihen von der Dysplasie betroffen sind. Die verschiedenen Faktoren, die zunächst zur genetischen Instabilität und anschließend zur malignen Transformation der Zielzelle führen sind möglicherweise einerseits Defekte in DNA-Reparaturmechanismen, andererseits Aktivierung von Onkogenen (z.B. RAS) oder die Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen (z.B. p53). Desweiteren sind Spontanmutationen und die Einflussnahme von Exogenen Faktoren wahrscheinlich. Aufgrund der neoplastischen Transformationen kommt es zu Differenzierungsstörungen und zunehmenden Blastenexpansion. Als Folge der ineffektiven Hämotopoese und deshalb beschleunigten intramedullären Apoptose wird dann die periphere Panzytopenie hervorgerufen (Gilliland, 2002) (Kollmannsberger, 1998) (Le Beau, 1999) (Smith, 2003).

1.5. Klassifikation

In den 70er Jahren begann unter französischer, amerikanischer und britischer Beteiligung die Arbeit an einer Klassifikation der Myelodysplastischen Syndrome. Daraus resultierte die FAB (French American British) Klassifikation (Bennett, 1982), die es ermöglichte MDS eindeutig von AML zu differenzieren. So ließen sich erstmals subtypenspezifische Aussagen über die Prognose und das Risiko einer Transformation in eine AML machen. Die FAB Klassifikation der Myelodysplastischen Syndrome basiert auf dem Blastenanteil im Knochenmark (<5% bis 30%) und dem Blastenanteil im Blut. Das Vorhandensein von Auerstäbchen, Ringsideroblasten und Monozyten ist ebenfalls maßgeblich für die FAB - Einteilung der MDS (Tabelle 1.1.). Zu beachten ist, dass der prozentuale Anteil an Knochenmarkblasten von unter 5 % als ein Kriterium bei der RA und RARS für alle drei hämatopoetischen Zellreihen gilt. Es gibt jedoch einige Schwachstellen in der FAB Klassifikation. So wird zum Beispiel die Zytogenetik nicht berücksichtigt, weiterhin fehlt die Differenzierung, ob innerhalb eines Subtypes eine multilineare Dysplasie oder eine alleinige Dysplasie der Erythropoese vorliegt.

Subtyp	Blastenanteil Blut/Knochenmark		Weitere Veränderungen
Refraktäre Anämie (RA)	≤1%	<5%	
Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS)	≤1%	<5%	>15% Ring-Sideroblasten im KM
Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss (RAEB)	<5%	5-19%	
RAEB in Transformation (RAEB/T)	≥5%	20 - 29%	Fakultativ Auerstäbchen
Chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML) Dysplastischer Typ: Leukos<13000/ µl Proliferativer Typ: Leukos≤13000/ µl	<5%	<20%	Periphere Monozytose (>10^3 /µl)
Weitere Subtypen: **- Hypoplastisches MDS (ca. 10% der MDS)** **- MDS mit Myelofibrose**			

Tabelle 1.1 FAB- Klassifikation der MDS (Bennett, 1982)

Deshalb schlugen Gattermann et al. 1990 vor, die Gruppe der RARS in zwei Subtypen zu unterteilen: Die reine sideroblastische Anämie (PSA = Pure sideroblastic anaemia) und die sideroblastische Anämie mit multilineären Dysplasien (RSCMD = Refractory sideroblastic cytopenia with multilineage dysplasia) (Gattermann, 1990). Dies ebnete den Weg, dass 1997 eine Arbeitsgruppe der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ins Leben gerufen wurde, um die Klassifikation der Myelodysplastischen Syndrome zu überarbeiten. Diese stellte 1999 eine neue Unterteilung der myelodysplastischen Syndrome vor, die neben dem Blastenanteil im Knochenmark und Blut auch zytogenetische Befunde und das Ausmaß der Dysplasien berücksichtigte (Benett, 2000).

Subtyp	Blasten medullär	Blasten peripher	Weitere Kriterien
Refraktäre Anämie (RA)	< 5 %	≤ 1 %	
Refraktäre Zytopenie mit multilineären Dysplasien (RCMD)	< 5 %	≤ 1 %	Bi - oder Panzytopenie
Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS)	< 5 %	≤ 1 %	>15% Ringsideroblasten
Refraktäre sideroblastische Zytopenie mit multilineären Dysplasien (RCMD-RS)	< 5 %	≤ 1 %	>15% Ringsideroblasten
RAEB I	5 – 10 %	< 5 %	
RAEB II	11 – 19 %	< 20 %	evtl. Auerstäbchen
Unklassifiziertes Myelodysplastisches Syndrom (MDS-U)	< 5 %	≤ 1 %	Unilineäre Dysplasien in Granulozyten/ Megakaryozyten
5q – Anomalie	< 5 %	≤ 1 %	Normal und erhöhte Megakaryozyten mit hypolobulierten Nuclei

Tabelle 1.2 WHO- Klassifikation myelodysplastischer Syndrome (2000)

Die Gruppen RA und RARS wurden in eine dyserythropoetische (RA bzw. RARS nach WHO) sowie eine multilineär dysplastische Gruppe (RCMD bzw. RCMD-RS) unterteilt, welche mit Dysgranulopoese und / oder Dysmegakaryopoese einhergeht. Eine weitere wesentliche Neuerung in der WHO Klassifikation war, dass die 5q- Anomalie mit typischer Morphologie und günstiger Prognose als eigenständiger MDS Subtyp in die Klassifikation aufgenommen worden ist. Desweiteren wurde der Schwellenwert für den Übergang in eine AML auf einen medullären Blastenanteil auf 20% herabgesetzt, da Patienten mit einem Blastenanteil zwischen 20% – 30% ähnliche Verläufe aufwiesen wie eine AML, was zum Ausschluss der RAEB-T Kategorie führte. Ferner diente das Vorhandensein von Auerstäbchen nicht mehr als Kriterium für die Definition einer AML bzw. einer RAEB-T. Unabhängig vom Blastenanteil wurden Patienten mit den Aberrationen t(8;21) (q22; q22), AML1 (CBF-α)/ETO; t(15; 17)(q22; q11-12), PML/RAR-α und Varianten; inv(16)(p13 q22) und Varianten und CBF-β/MYH11und 11q23, MLL-Veränderungen der AML zugeordnet (Harris et al, 1999). Aufgrund der unterschiedlichen Überlebenszeit wurde die Gruppe der RAEB nun nach medullärem und periphe-

rem Blastenanteil differenziert und in die Kategorien RAEB I und RAEB II unterteilt. Der in der FAB- Klassifikation vorhandene Subtyp CMML wurde dem Kreis der myelodysplastisch- myeloproliferativen Neoplasien zugeordnet. Eine neue Kategorie stellen die „unklassifizierbaren MDS“ dar. Es handelt sich um einen Subtyp, der nicht eindeutig als RA, RARS, RSCMD oder RCMD klassifiziert werden kann, weil keine Dyserythropoese vorliegt. Die Blasten sind sowohl im Knochenmark als auch im peripheren Blut nicht erhöht. Die Diagnose des „unklassifizierbaren MDS“ macht aber wahrscheinlich nur 1 bis 2 % aller MDS Fälle aus.

1.6. Klinik

Klinisch präsentiert sich der größte Teil der Patienten mit primärem MDS bei der Erstuntersuchung asymptomatisch. Ein Verdacht entsteht oft dadurch, dass eine routinemäßige Blutuntersuchung eine oder mehrere Arten der Zytopenie zeigt. Am häufigsten ist eine isolierte Anämie zu beobachten. Je nach Schweregrad können die Patienten unter den typischen Anämiesymptomen Blässe, Müdigkeit, Schwäche oder Dyspnoe leiden. Die Anämie präsentiert sich meist als makrozytär mit einem niedrigem Retikulozytenindex. Deshalb müssen andere makrozytäre Anämien wie zum Beispiel ein Vitamin B 12- oder Folsäure-Mangel vor der Diagnose eines MDS ausgeschlossen werden. Der erhöhten Infektanfälligkeit der Patienten mit MDS liegt häufig eine Granulozytopenie zu Grunde. Eine Thrombozytopenie kann sich in Form von Blutungen manifestieren. Selten geht ein MDS mit Splenomegalie, Hepatomegalie und Lymphomen einher.

1.7. Diagnostik

Die Diagnose des MDS stützt sich im Wesentlichen auf den Nachweis dysmorpher oder dysplastischer hämatopoetischer Zellen in einer oder mehreren Zellreihen und eines bestimmten Anteils von Myeloblasten im Knochenmark. Im Blutbild lässt sich eine Panzytopenie oder Erniedrigung einzelner Zellreihen feststellen. Das LDH ist durch den Zellzerfall erhöht, die Retikulozyten sind vermindert. Desweiteren muss das Fehlen von Ausschlusskriterien gegeben sein (Tabelle 1.3) (Germing 2002).

- akute myeloische Leukämie
- chronisch myeloproliferative Erkrankungen
- aplastische Anämie
- paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
- Knochenmarkkarzinose
- Vitamin B12- oder Folsäuremangel
- Hypersplenismus
- idiopathische thrombozytopenische Purpura
- kongenitale dyserythropoetische Anämien
- chronisch inflammatorische Erkrankungen
- Aquired Immune Deficiency Syndrome

Tabelle 1.3 Ausschlusskriterien (Germing 2002)

Die diagnostisch wichtigen Untersuchungen sind Knochenmarkmorphologie, Zytogenetik, Zytochemie, Immunphänotypisierung und die Romanowsky-Färbung (Brunning, 2001). Entscheidend ist jedoch die morphologische Untersuchung des Knochenmarkes und des peripheren Blutes. Diese wurde durch die Vorschläge der FAB Cooperative Group standardisiert (Bennett, 1982) Die Zytogenetik des Knochenmarkes weist bei ca. 50 % der Patienten chromosomale Aberrationen auf (Haase, 2007). Durch die Histologie kann die Zellularität, eine eventuelle Fibrose oder abnorm lokalisierte unreife Vorstufen dargestellt werden.

	Knochenmark	**Peripheres Blut**
Dyserythropoese	- Ringsideroblasten - Megaloblastäre Transformation - Mehrkernigkeit - Kernentrundungen - Kernfragmen- tierungen - Zytoplasmatische Veränderungen - Erythroblastenanteil	- Anisozytose* - Poikilozytose* - Dimorphe Erythrozyten* - Hypochromasie* - Mikrozytose* - Hyperchromasie* - Megalozyten* - Ovalozyten* - Tränenform* - Basophile Tüpfelung* - Fragmentozyten* - Polychromasie*
Dysmegakaryopoese	- Mikromegakaryozyten - Mononukleäre Megakaryozyten - Abgerundete Kerne der Megakaryozyten - Kernreifungstörung	- Riesenplättchen - (Thrombozytenanisometrie)
Dysgranulopoese	- Hypogranulierung - Pseudo-Pelger-Zellen (Hyposegmentierte Granulozyten) - Hypersegmentierte Granulozyten - Auerstäbchen	- Hypogranulierung - Hyposegmentierte Granulozyten - Hypersegmentierte Granulozyten - Auerstäbchen
Monozyten		Monozyten und Promonozyten > 1 x 10^9/µl
Zellularität	- Hyperzellulär - Hypozellulär - normozellulär	

Tabelle 1.4 Morphologiekriterien nach FAB 1982 (Bennett, 1982), *ergänzt nach FAB 1982 Bennett et al.

1.8. Therapie

Bis auf die Möglichkeit einer allogenen Blutstammzell- oder Knochenmarktransplantation, die bei Patienten unter 60 Jahren, die einen HLA-identischen Spender finden, durchgeführt wird, gibt es keine kurative Therapie für Patienten mit Myelodysplastischen Syndromen. Hochrisikopatienten unter 60 Jahren können sich einer intensiven Chemotherapie unterziehen, wobei die Remissionsraten jedoch vom initialen Karyotyp abhängen (Knipp, 2007). Weiterhin ist der therapeutische Einsatz von Methyltransferase-Inhibitoren als epigenetisch wirksame Substanzen möglich. Ansonsten stehen einem im Sinne einer palliativen Therapie supportative Maßnahmen zur Verfügung: Je nach Bedarf erhalten die Patienten Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate und / oder Erythropoetin, sowie Antibiotikaprophylaxe zur Vermeidung von Infektionen (Hellstrom-Lindberg, 1999). Eine längerfristige Therapie mit Erythrozytenkonzentraten bedarf einer konsekutiven Gabe von Eisenchelatoren, da ansonsten das Risiko einer Kardiomyopathie besteht (Int J Hematol, 2008). Desweiteren hat man die Option einer therapeutischen Immunmodulation mit Antilymphozyten- oder Antithymozytenglobulin mit oder ohne Cyclosporin (Hellstrom-Lindberg, 1999) (Molldrem, 1997) (Stadler, 2004).

1.9. Prognose

1.9.1. Prognoseparameter

Die Prognose bei den Myelodysplastischen Syndromen unterscheidet sich von Patient zu Patient zum Teil erheblich. Es gibt mehrere Faktoren, die neben den verschiedenen WHO-/FAB-Klassifikationen zur Risikoabschätzung beitragen. So können Aussagen über die Überlebenszeit und das Risiko eines Leukämieüberganges getroffen werden, was letztlich auch entscheidend den Therapieplan beeinflusst. Man unterscheidet zwischen klinischen, hämatologischen, morphologischen und zytogenetischen Prognosefaktoren. Von den klinischen Prognosefaktoren sind Alter, Anämien, Infektionen, Blutungen, Körpertemperatur und der Allgemeinzustand zu nennen. Hohes Alter, Splenomegalie, Hepatomegalie, Anämie, Lymphknotenvergrößerung, Infektionen, Blutungen, Fieber und ein herabgesetzter Allgemeinzustand sind Zeichen für eine verkürzte Überlebenszeit (Germing 2002). Zu den hämatologische Prognosefaktoren gehören Hämoglobinwert , Thrombozytenzahl, LDH - Wert, Leukozytenzahl und Blutsenkungsgeschwindigkeit. Eine erhöhte LDH, Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytopenie und eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit sind mit einer kürzeren Überlebenszeit verbunden (Germing 2002). Ein erhöhtes Risiko für einen Leukämie-Übergang ist bei Leu-

kozytose, Leukozytopenie, Thrombozytopenie und erhöhter Lakatatdehydrogenase zu beobachten (Germing 2002). Der Nachweis von Blasten im peripheren Blut geht mit einer herabgesetzten Überlebenszeit und einem erhöhten Leukämieübergang einher (Blastennachweis im peripheren Blut: Überleben im Median 8 Monate, Leukämieübergang bei 32%; kein Blastennachweis: Überleben im Median 26 Monate, Leukämieübergang bei 12%) (Germing 2002). Die Resultate der Zytogenetik lassen sich in Risikogruppen einteilen. So kann man Aussagen über Überlebenszeiten und das Risiko einer leukämischen Transformation treffen. Die Hochrisikogruppe besteht aus Patienten mit komplexen Aberrationen, Veränderungen am Chromosom 7 und Karyotypen mit mehr als 3 Aberrationen. Patienten mit 5q-, 20q- und –y werden in einer Niedrigrisikogruppe zusammengefasst. Alle anderen Befunde finden sich in einer intermediären Gruppe wieder (Greenberg 1997).

1.9.2. Prognosescores

1.9.2.1. International Prognostic Scoring System (IPSS)

Das IPSS (International Prognostic Scoring System) (Greenberg, 1997) gilt als das derzeit beste zur Verfügung stehende Instrument, um einen AML-Übergang bzw. das mediane Überleben vorherzusagen. Zielsetzung ist, eine genaue Definition von zytogenetischen Risikogruppen im Verhältnis zu der Anzahl der Zytopenien und des medullären Blastenanteils zu erstellen. Das International Prognostic Scoring System (IPSS) kann zudem durch die Berücksichtigung der Laktatdehydrogenase als zusätzlicher Parameter verfeinert werden (Germing 2005).

Punktzahl	0	0,5	1	1,5	2,0
Medullärer Blastenanteil (%)	0-4	5-10	-	11-20	21-29
Anzahl der peripheren Zytopenien[1]	0-1	2-3	-	-	-
zytogenetischer Risikogruppe[2]	Niedrig	Mittel	Hoch		
Risikogruppe	Score				
Niedriges Risiko	0				
Intermediäres Risiko I	0,5-1				
Intermediäres Risiko II	1,5-2				
Hohes Risiko	≥ 2,5				

Tabelle 1.5 Internationaler Prognosescore (IPSS) [Greenberg, 1997]

[1] Thrombozyten <100.000 / µl, Hämoglobin < 10g/dl, Granulozyten <1800 / µl

[2] niedriges Risiko = normaler Karyotyp, 5q-, 20q-, -Y
hohes Risiko = komplexe Karyotypveränderungen (≥ 3 Anomalien), Chromosom 7-Defekte
mittleres Risiko = alle anderen Anomalien

1.9.2.2. Düsseldorf – Score (DUS)

Der Düsseldorf-Score nutzt neben dem medullären Blastenanteil und hämatologischer Kriterien (Hämoglobinwert und Thrombozytenwert) noch den Wert der Laktatdehydrogenase (LDH). Dieser Prognosescore kann somit auch dann benutzt werden, wenn keine Knochenmarkzytogenetik vorliegt. Durch Aufteilung des Düsseldorf-Scores in 3 Risikogruppen kann eine prognostische Aussage für alle Myelodysplastischen Syndrome bezüglich Leukämieübergang und Überleben getroffen werden (Aul 1992, Germing 2005].

	Grenzwert	**Punkte**
Hämoglobin	<9g/dl	**1**
Thrombozyten	<100.000/µl	**1**
Knochenmarkblasten	> 5 %	**1**
LDH	Erhöht	**1**
Risikogruppen Niedriges Risiko Intermediäres Risiko Hohes Risiko	**Risikopunkte** 0 1-2 3-4	

Tabelle 1.6 Düsseldorf Score (DUS)

1.9.2.3. WHO-Classification Based Prognostic Scoring System (WPSS)

Das WHO - Classification Based Prognostic Scoring System (WPSS) bedient sich der WHO-Klassifikation, des zytogenetischen Risikos nach dem International Prognostic Scoring System (IPSS) und der Transfusionsbedürftigkeit (Malcovati 2005). Diese drei Variablen besitzen auch als Einzelwerte eine prognostisch gute Aussagekraft über Überleben und Risiko eines Leukämieübergangs (Malcovati 2007). Das WHO-Classification Based Prognostic Scoring System (WPSS) wird in 5 Risikogruppen eingeteilt, die eine signifikante Aussage über Überleben und Leukämietransformation erlauben (Malcovati 2007).

Punkte	0	1	2	3
WHO-Klassifikation	RA, RARS, 5q-	RCMD, RSCMD	RAEB-Typ 1	RAEB-Typ 2
Zytogenetische Risikogruppe (1)	niedrig	mittel	hoch	
Transfusionsbedürftigkeit	keine	regelmäßig		

Risikogruppe	Risikopunkte
Sehr niedriges Risiko	0
Niedriges Risiko	1
Intermediäres Risiko	2
Hohes Risiko	3-4
Sehr hohes Risiko	5-6

(1) niedriges Risiko: normaler Karyotyp, 5q-, 20q-, -y
mittleres Risiko: alle anderen Anomalien
hohes Risiko: komplexe Karyotypanomalien, >3 Anomalien, Chromosom 7-Defekte

Tabelle 1.7 WHO-Classification Based Prognostic Scoring System (WPSS)

1.9.3. Progressionsverhalten

Das Progressionsverhalten der Myelodysplastischen Sydrome ist je nach Diagnose und individuellem Risikotyp sehr variabel. Eine Aussage über den subtypenspezifischen Verlauf stellt sich aufgrund bislang mangelder Daten als schwierig dar. Patienten mit MDS können im Krankheitsverlauf eine akute Leukämie entwickeln mit einem Ansieg des medullären und/oder peripheren Blastenanteils. Bei einem Teil der Erkrankten vollzieht sich der Progress schrittweise durch langsamen Anstieg des Blastenanteils, andere Patienten entwickeln innerhalb sehr kurzer Zeit eine akute Leukämie. Bis heute existiert keine Arbeit, die den Krankheitsverlauf des MDS systematisch erfasst hat oder einen Überblick über das Progressionsverhalten geben konnte.

2. Fragestellung und Zielsetzung

Zielsetzung der hier vorliegenden Arbeit ist es, den Krankheitsverlauf von 3738 Patienten hinsichtlich des Progressionsverhaltens zu analysieren. Insbesondere soll untersucht werden, ob mittels Knochenmarkuntersuchung Krankheitsprogress erkannt werden kann und ob ein formaler Progress mit Zunahme des Blastenanteils sich auf die Gesamtprognose des Patienten auswirkt. Grundlage dafür bilden alle Knochenmarkpunktionen von 986 Patienten, die im Krankheitsverlauf in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie der Universität Düsseldorf untersucht worden sind.

3. Material und Methoden

3.1. Patientenrekrutierung und Diagnosekriterien

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Daten von 3738 Patienten mit Myelodysplastischen Syndromen aus dem Düsseldorfer MDS – Register ausgewertet. Grundlage für die Rekrutierung der Patienten waren alle Knochenmarkausstriche, deren morphologische Analyse größtenteils im hämatologischen Labor der Universitätsklinik Düsseldorf erfolgte. Ausstriche von externen Kliniken wurden dort befundet. Der Diagnosezeitpunkt ist dem Datum der ersten Knochenmarkuntersuchung gleichgesetzt worden.

Für die Diagnose eines MDS waren folgende Kriterien gefordert:

1. Periphere Zytopenie einer oder mehrerer Zellreihen
   - Anämie
   - Granulozytopenie
   - Thrombozytopenie
2. Dysplasien in der Hämatopoese
   - monolineär
   - bilineär
   - trilineär
3. Fehlen von Ausschlusskriterien
   - (siehe Tab. 1.3.)

Das Fehlen dieser Ausschlußkriterien wurde durch Einsichtnahme in die Krankenunterlagen der Patienten überprüft.

3.2. Dokumentation und Verlaufsbeobachtung

Die Datenerhebung erfolgte anhand des MDS-Registers der Universitätsklinik Düsseldorf. Dieses Register besteht aus einer SPSS - gestützten digitalen Datenbank und aus standardisierten Dokumentationsbögen. Beide Archive ergänzen sich und bilden neben dem Knochenmarksregister der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie der Universität Düsseldorf die Grundlage der Datenerhebung. Es wurden Informationen über Erstdiagnose (WHO-Klassifikation, FAB-Klassifikation), Verlauf (Zeitpunkt und Diagnose eines Progresses oder Leukämieübergangs), Geburts-, Todes- und Erstdiagnosedatum, Therapie sowie klinische, zytologische, morphologische, hämatologische und epidemiologische Daten ausgewertet. Die auf den Dokumentati-

onsbögen standardisiert festgehaltenen Befunde und Patientendaten wurden größtenteils in das digitale MDS-Register übertragen, welches noch viele weitere Informationen (Angaben zur Therapie, Transfusionsbedarf, IPSS – Score, DUS – Score, WPSS - Score etc.) enthält. Zur Nachbeobachtung der Patienten mit MDS dienten verschiedene Quellen. Die Behandlung der Patienten in der Ambulanz und auf den Stationen der Universitäts-Klinik Düsseldorf wurde durch die betreuenden Klinikärzte dokumentiert und überwacht. Für die vorliegende Arbeit wurde für alle 3738 Patienten ermittelt, ob und wann erneute Knochenmarkpunktionen durchgeführt worden sind und ob dabei ein Krankheitsprogress erkannt worden ist. Unvollständige Daten sind zudem durch Kontaktaufnahme mit den Hausärzten ergänzt worden. 59,7% der Fälle wurden als tot, 31,7% als lebend dokumentiert. Bei über 50 % der lebenden Patienten gelang eine Aktualisierung bis zum Jahre 2007 und bei ca. 20% bis zum Jahre 2005 / 2006. In 8,6% der Fälle war eine Nachbeobachtung nicht möglich. Diese Patienten wurden mit dem letzten Beobachtungszeitpunkt als „lost to follow up“ klassifiziert.

3.3. Diagnostik und Befundung des Knochenmarks

Um eine einheitliche Befundung des Knochenmarks zu gewährleisten, wurden alle Blut- und Knochenmarksausstriche von denselben Untersuchern (Prof. U. Germing und/oder Prof. C. Aul) nach standardisierten Kriterien beurteilt. Die morphologische Diagnose wurde anhand der Kriterien der FAB Klassifikation (Benett et al, 1982) und später zusätzlich anhand der WHO Klassifikation (Harris et al, 1997) gestellt. Falls im Krankheitsverlauf weitere Knochenmarkausstriche angefertigt worden sind, wurden diese nach denselben morphologischen Kriterien untersucht und ausgewertet wie zum Diagnosezeitpunkt. Zur Bestimmung des Blastenanteils im Knochenmark und zur Diagnosestellung eines Myelodysplastischen Syndroms nach WHO-Klassifikation wurden mindestens 500 kernhaltige, durch Yamshidi-Punktion gewonnene Knochenmarkzellen ausgezählt. Die Zytogenetik wurde nach dem Vorschlag des International Prognostic Scoring System (IPSS) klassifiziert, bei dem die Zytogenetik- Kategorien „günstig“ (-Y, -20q, -5q), „intermediär“ (1- 2 Aberrationen) und „ungünstig“ (komplexer Karyotyp, Aberrationen von Chromosom 7) unterschieden werden.

3.4. Statistische Methoden

Zur statistischen Auswertung des erhobenen Datenmaterials diente das computergestützte Programmsystem SPSS (Norman, Nie 1983). Das von Kaplan u. Meier (1958) beschriebene Verfahren wurde zur Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit genutzt, wobei ausschließlich der Todeszeitpunkt gewertet worden ist. Sowohl Patienten, die zum Ende des Beobachtungszeitraumes (31.12.2009) noch lebten, als auch als „lost-to-follow-up klassifizierte Patienten wurden zensiert. Die nicht parametrischen Testverfahren nach Mantel-Cox und Breslow (Cox 1972) wurden zur Überprüfung der Güte der Überlebensverteilungen herangezogen, das Signifikanzniveau wurde als p=0,05 angegeben. Für die Berechnung der Überlebenszeiten wurden Patienten mit Chemotherapie und/oder allogener Knochenmarktransplantation eliminiert, da der natürliche Krankheitsverlauf durch diese Therapien beeinflusst werden kann.

4. Ergebnisse

4.1. Deskriptive Analyse der Patientendaten

4.1.1. Epidemiologie

Zu dem Zeitpunkt der Diagnose und der Aufnahme der Patienten in das MDS- Register Düsseldorf wurden epidemiologische Daten wie das Geschlecht und das Alter bei Erstdiagnose erhoben. Tabelle 4.1.1 liefert sowohl eine Übersicht dieser Daten der Gesamtgruppe als auch der verschiedenen Subtypen. Die größte Gruppe aller 3738 im Register erfassten Patienten stellt diejenige mit der Erstdiagnose RCMD (25,3%) dar. Mit 14% folgt danach der Subtyp RAEB I als zweitgrößte Gruppe. Den geringsten Anteil haben die Patienten mit der Erstdiagnose CMML II (2,4%). Mit 55% überwiegt das männliche Geschlecht in der Gesamtgruppe, was sich auch in den verschiedenen Untergruppen wiederspiegelt. Ausnahmen hiervon stellen die RARS-Gruppe und das 5q-Syndrom dar, wobei beim Letzteren der Anteil der weiblichen Patienten sogar 69% beträgt. Die Daten des Alters bei Erstdiagnose zeigen deutlich, dass das MDS eine Erkrankung des höheren Alters ist. Der Median der Gesamtgruppe liegt bei 70 Jahren und bewegt sich auch bis auf das 5q- Syndrom (63) bei fast allen Subtypen um diesen Wert. Ein Minimum von 16 Jahren beweist aber auch, dass eine Erkrankung auch im Jungendalter vorkommen kann.

4.1.2. Hämatologische Befunde des peripheren Blutes und Blastenanteil

Die peripheren Blutbilder wurden zum Diagnosezeitpunkt der Patienten standardisiert befundet und erhoben. Tabellen 4.1.1 zeigt die quantitativen Befunde im peripheren Blut für die Gesamtgruppe und für die WHO-Subtypen. Der Hämoglobin Wert fällt erwartungsgemäß für die Gesamtgruppe (Median: 9,4 g/dl) als auch alle Subtypen niedrig aus, zumal die Anämie zu den Kardinalsymptomen der von MDS betroffenen Patienten zählt. Die niedrigen Minimalwerte bis zu einem Hb von 2,2 g/dl zeigen, welch teils bedrohliche Ausmaße die Anämien annehmen können. Die Leukozytenwerte liegen im Median der Gesamtgruppe bei 4000 /µl, was repräsentativ auch für die meisten Untergruppen ist. Tendenziell finden sich bei den Subtypen Werte im unteren Normbereich oder bei fortgeschrittenem MDS (RAEB I: Median 3100/µl ; RAEB II: Median 2800/µl) unterhalb der Norm. Die hohen Leukozytenzahlen im Median bei der CMML I (10750/µl) und CMML II (12600/µl) verdeutlichen die Sonderstellung dieser Subtypen

innerhalb der MDS und spiegeln deren diagnostisches Kriterium einer Monozytose wieder. Die Thrombozytenzahlen der Gesamtgruppe (Median: 116.500/µl) als auch fast aller Subtypen führt vor Augen, dass auch in früheren Stadien besonders diese Zellreihe von der Dysplasie betroffen sein kann. Größtenteils liegen die Mediane unterhalb des unteren Normwertes von 150.000/µl. Erwartungsgemäß befindet sich der Median des 5q-Syndroms mit 278.000/µl im Normbereich, da es meist mit normalen oder teils erhöhten Thrombozytenzahlen einhergeht (Germing, 2002). Die Minima und Maxima zeigen aber auch, welche Bandbreite hinsichtlich des Thrombozytenwertes zu erwarten ist. Die LDH-Werte befinden sich größtenteils im oberen Normbereich, die Gesamtgruppe weist einen Median von 200 U/l auf. Bei fortgeschrittener Erkrankung ergeben sich höhere Werte, zu sehen im Median bei RAEB I (213 U/l), RAEB II (217,5 U/l), CMML I (218 U/l), CMML II (241 U/l) und RAEB-T (230 U/l). Die hohen Maximalwerte sind Ausdruck des massiven Zelluntergangs. Die Granulozytenwerte korrelieren erwartungsgemäß mit denen der zuvor beschriebenen Leukozytenzahlen. Der Median der Gesamtgruppe beträgt 2016/µl. Eine Sonderstellung nehmen in dieser Hinsicht wieder die CMML I (Median: 5440/µl) und die CMML II (Median: 7089/µl) ein. Zuletzt zeigt die Tabelle 4.1.1 den für die Diagnose entscheidenden Blastenanteil im Knochenmark in Prozent. Charakteristisch für die jeweilige Erstdiagnose präsentiert sich der Median der verschiedenen Subtypen. Für die Gesamtgruppe beträgt er 4%. Während er bei den noch nicht fortgeschrittenen Subtypen bei 2% liegt, beträgt er bei der RAEB II und CMML II 15%.

	MDS	RA	RARS	RCMD	RSCMD	5q-Syndrom	RAEB I	RAEB II	CMML I	CMML II	RAEB-T (FAB)
n, (%)	3738 (100)	294 (7,9)	229 (6,1)	945 (25,3)	376 (10,1)	125 (3,3)	523 (14,0)	475 (12,7)	349 (9,3)	89 (2,4)	333 (8,9)
Geschlecht, (%)											
männlich	2056 (55)	153 (52)	112 (48)	446 (58)	188 (50)	39 (31)	302 (58)	271 (57)	224 (64)	57 (64)	174 (52)
weiblich	1682 (45)	141 (48)	117 (52)	339 (42)	188 (50)	86 (69)	221 (42)	204 (43)	125 (36)	32 (36)	159 (48)
Alter bei ED											
-N	3457	266	216	872	358	100	481	431	327	88	318
-Mittel	68,55	67,24,	70,09	68,87	71,30	63,51	67,88	67,47	70,96	69,55	65,99
-Median	70,51	70,02	72,87	71,14	73,00	63,90	69,18	69,56	72,31	70,37	68,13
-Minimum	14,00	14,00	15,94	16,00	25,19	32,16	22,35	15,96	24,92	31,87	16,64
-Maximum	104,00	91,13	94,50	99,87	92,83	84,19	104,84	94,03	99,67	91,30	96,05
HB Wert											
-N	3295	257	214	819	334	91	457	427	310	83	303
-Mittel	9,447	9,764	9,351	9,561	8,835	8,910	9,327	9,201	10,739	10,273	8,757
-Median	9,400	9,500	9,500	9,500	8,800	9,100	9,200	9,100	10,800	10,100	8,800
-Minimum	2,2	3,4	3,6	3,5	2,2	3,0	2,6	4,4	2,5	3,9	3,2
-Maximum	17,5	15,9	13,1	16,9	13,8	12,2	17,5	15,9	16,3	15,7	15,8
Leukozyten absolut											
- N	3257	251	212	815	325	88	453	426	308	81	298
- Mittel	6778,69	5115,07	6169,79	4693,93	5456,46	4774,20	4488,98	4534,52	17646,99	23296,71	7314,66
- Median	4000,00	4000,00	5450,00	3600,00	4500,00	4220,00	3100,00	2800,00	10750,00	12600,00	2800,00
- Minimum	2	353	7	4	460	1900	4	2	900	14	200
- Maximum	238400	31800	19000	32500	24900	12610	92000	13900	147800	145000	238400

Tabelle 4.1.1 Übersicht alle MDS, Epidemiologie, hämatologische Befunde und Blastenanteil, gruppiert nach Subtyp

	MDS	RA	RARS	RCMD	RSCMD	5q-Syndrom	RAEB I	RAEB II	CMML I	CMML II	RAEB-T (FAB)
Thrombozyten absolut (in Tausend)											
- **N**	3244	255	207	810	327	87	450	421	304	84	299
- **Mittel**	169,25	162,56	311,71	164,17	246,45	334,47	135,49	103,94	151,25	134,88	128,26
- **Median**	116,50	122,00	291,00	114,00	203,00	278,00	93,00	77,00	112,00	84,00	79,00
- **Minimum**	0	2	36	1	5	16	0	3	1	2	2
- **Maximum**	4426	1190	1504	1900	2101	1540	1408	809	979	1069	4426
LDH in U/l											
- **N**	2828	211	185	713	281	82	373	366	267	75	275
- **Mittel**	255,33	285,10	189,52	247,49	212,42	197,15	264,02	281,46	263,61	294,60	293,03
- **Median**	200,50	205,00	180,00	195,00	188,00	180,00	213,00	217,50	218,00	241,00	230,00
- **Minimum**	17	106	80	63	86	108	39	49	75	98	17
- **Maximum**	8302	8302	1100	2500	788	433	5097	4680	1435	1350	1328
Granulozyten /µl absolut											
- **N**	2551	184	175	590	270	68	323	331	273	70	267
- **Mittel**	3918,57	3150,80	3760,75	2961,00	3137,14	2788,30	2583,49	2267,69	10150,93	11672,97	3001,49
- **Median**	2016,00	2175,00	3264	2027,00	2307,00	2438,50	1400,00	1176,00	5440,00	7089,50	884,00
- **Minimum**	0	16	52	0	47	608	20	38	135	3	9
- **Maximum**	228864	18144	14450	23000	18518	9290	87305	88960	91636	71500	228864
Blastenanteil KM (in %)											
- **N (absolut)**	3419	260	207	876	352	99	485	434	317	85	304
- **Mittel**	7,37	2,69	1,57	2,20	2,22	1,99	8,13	14,88	5,51	15,22	25,74
- **Median**	4	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	8,00	15,00	5,00	15,00	25,00
- **Minimum**	0	0	0	0	0	0	5	11	3	5	20
- **Maximum**	30	5	5	5	5	5	10	20	10	20	30

Tabelle 4.1.1 Übersicht alle MDS, Epidemiologie, hämatologische Befunde und Blastenanteil, gruppiert nach Subtyp

4.1.2. Zytogenetik

Von 1526 der 3728 Patienten wurde ein zytogenetischer Befund erhoben. Tabelle 4.1.2 gibt eine Übersicht über die verschiedenen Ergebnisse der MDS Gesamtgruppe als auch der Subtypen. Die anteilig ins Gewicht fallenden Befunde wurden nachstehend mit dem Prozentsatz in Klammern versehen. Wie der untersten Zeile der Tabelle zu entnehmen ist, wurden bis auf das 5q- Syndrom bei über der Hälfte der Fälle keine zytogenetische Untersuchung durchgeführt (Gesamtgruppe MDS: 59%). Der Grund hierfür ist in der ist den Umständen zu suchen, dass eine zytogenetische Untersuchung erst seit etwa 15 Jahren zur Diagnostik des MDS gehört und jene, je nach Alter des Erkrankten, nicht immer vorgenommen wird. Bei 47,7% aller Fälle ist ein normaler Befund erhoben worden, während bei 14,6% der Gesamtgruppe multiple chromosomale Aberrationen diagnostiziert worden sind. Bis auf das 5q-Syndrom, das natürlich immer seine namensgebende Deletion auf dem langen Arm des Chromosoms 5 aufweist, bewegt sich der Anteil der normalen Befunde bei allen anderen MDS Subtypen um die 50%. Bei den RAEB Untergruppen sind neben dem normalen Befund vor allem die multiplen chromosomalen Aberrationen am häufigsten (RAEB I: 18,7%; RAEB II: 25,4%). Auch bei dem Subtyp der RAEB-T sind zu 23,3% multiple chromosomale Aberrationen zu finden.

	MDS	RA	RARS	RCMD	RSCMD	5q-Syndrom	RAEB I	RAEB II	CMML I	CMML II	RAEB-T (FAB)
Chromosomenanalyse , (%)											
- **N (Gesamt)**	1526	107	56	357	129	124	241	213	124	31	146
- **normaler Befund**	728 (47,7)	58 (54,2)	42 (75)	187 (52,4)	57 (44,2)	0	114 (47,3)	97 (45,5)	80 (64,5)	21 (67,7)	71 (48,6)
- **5q-**	178 (11,7)	3 (2,8)	1	21 (5,9)	5 (3,9)	124 (100)	26 (10,8)	5 (2,3)	0	0	3 (2,0)
- **7q-**	72 (4,7)	5 (4,7)	1	16 (4,5)	8 (6,2)	0	12 (5,0)	9 (4,2)	9 (7,3)	1	11 (7,5)
- **5q- +7q-**	6	0	0	3	1	0	1	0	0	0	0
- **del (11q23)**	4	0	0	2	0	0	0	1	1	0	0
- **12p**	2	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
- **del q20**	34 (2,2)	2	0	15 (4,2)	6 (4,7)	0	3	4 (1,9)	1	0	3
- **del 13q**	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
- **inv3/t(3;3)**	4	1	0	0	0	0	1	1	0	1	0
- **+8**	55 (3,6)	4 (3,7)	2	15 (4,2)	3 (2,3)	0	11 (4,6)	6 (2,8)	6 (4,8)	2 (6,5)	6 (4,1)
- **div 1-2**	190 (12,4)	17 (15,9)	6 (10,7)	47 (13,2)	23 (17,8)	0	27 (11,2)	31 (14,6)	17 (13,7)	4 (12,9)	16 (11,0)
- **multiple**	223 (14,6)	11 (10,3)	0	43 (12,1)	23 (17,8)	0	45 (18,7)	54 (25,4)	7 (5,6)	2 (6,5)	34 (23,3)
- **-y**	29 (1,9)	6 (5,6)	3 (5,4)	8 (2,1)	3 (2,3)	0	0	4 (1,9)	3 (2,4)	0	2 (1,4)
- **nicht durchgeführt**	2199	186	173	586	249	0	279	258	225	58	183

Tabelle 4.1.2 Zytogenetik alle MDS, gruppiert nach Subtyp

4.1.3.Transfusionsbedarf

Die Tabelle 4.1.3 gibt die Häufigkeit der dokumentierten Transfusionen von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate wieder. So ergibt sich eine repräsentative Übersicht über den durchschnittlichen Bedarf an Transfusionen. Insgesamt wurde in dieser Hinsicht von 613 (Erythrozytenkonzentrate) und 344 (Thrombozytenkonzentrate) Patienten der Transfusionsbedarf dokumentiert. In der Gesamtgruppe haben 75,9% der Patienten Erythrozytenkonzentrate und 50% Thrombozytenkonzentrate erhalten. Die durchschnittliche Gabe von Erythrozytenkonzentraten beträgt auch innerhalb der Subtypen zwischen 70 und 80 %, die fortgeschrittenen Untergruppen RAEB II (83,3%) und RAEB-T (87,9%) weisen erwartungsgemäß einen erhöhten Transfusionsbedarf auf. Der Verbrauch von Thrombozytenkonzentraten ist geringer. Nur 16,7% der Patienten mit der Erstdiagnose 5q-Syndrom, 13,3% mit RARS und 16,7% mit RSCMD erhielten eine Transfusion mit TKs. Patienten mit der Erstdiagnose RCMD (56,1%), RAEB II (70,8%), CMML II (75%) und RAEB-T (66,7%) mussten hingegen vermehrt im Krankheitsverlauf ein TK transfundiert werden.

	MDS	RA	RARS	RCMD	RSCMD	5q-Syndrom	RAEB I	RAEB II	CMML I	CMML II	RAEB-T (FAB)
Transfusionen EK											
- **N**	613	60	34	161	52	49	94	72	45	13	33
- **EK (%)**	465 (75,9)	44 (73,3)	25 (73,5)	113 (70,2)	42 (80,8)	38 (77,6)	72 (76,6)	60 (83,3)	32 (71,1)	10 (76,9)	29 (87,9)
- **KeineEK (%)**	148 (24,1)	16 (26,7)	9 (26,5)	48 (29,8)	10 (19,2)	11 (22,4)	22 (23,4)	12 (16,7)	13 (28,9)	3 (23,1)	4 (12,1)
Transfusionen TK											
- **N**	344	34	22	98	24	24	59	48	20	4	12
- **TK (%)**	172 (50)	16 (47,1)	3 (13,6)	55 (56,1)	4 (16,7)	4 (16,7)	34 (57,6)	34 (70,8)	11 (55)	3 (75)	8 (66,7)
- **Keine TK (%)**	172 (50)	18 (52,9)	19 (86,4)	43 (43,9)	20 (83,3)	20 (83,3)	25 (42,4)	14 (29,2)	9 (45)	1 (25)	4 (33,3)

Tabelle 4.1.3 Transfusionsbedarf Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate (Angaben in Anzahl und Prozent)

4.1.4. Prognose- und Risikosores

Tabelle 4.1.4 zeigt in einer Übersicht die verschiedenen ermittelten Prognose- und Risikoscores. Nicht für jeden der Patienten konnte ein Score errechnet werden, da eine vollständige Untersuchung nicht immer gelang. Deshalb entsprechen die Gesamtfallzahlen dieser Tabelle auch nicht der Gesamtgruppe von 3738 Fällen. Bei 1419 der Patienten wurde ein IPSS-, bei 2751 der Patienten ein Düsseldorf- und bei 968 der Patienten ein WPSS-Score dokumentiert. In der Gesamtgruppe ist die Verteilung des IPSS-Scores noch relativ gleichmäßig, am häufigsten findet sich hier der intermediate 1 Typ mit 33,8%. Aufgrund niedrigem Blastenanteil im Knochenmark und anderer günstiger Faktoren überwiegt das Verteilungsmuster zugunsten des low – und intermediate 1 risks (low risk: RA: 43,7%; RARS: 75%; RCMD: 31,6%; RSCMD: 41,1%; 5q-: 65,6%). Die Patienten mit den Erstdiagnosen RAEB I, RAEB II, CMML II und RAEB-T weisen hingegen höhere IPSS Werte auf (intermediate risk 2: RAEB I: 39,8%; RAEB II: 50,3%; CMMLII: 70,4%). Für 90,4% der RAEB-T Fälle wurde ein IPSS high risk score errechnet. Bei der Gesamtgruppe des Düsseldorf Scores werden 82,2% der 2751 Fälle in das intermediäre Risiko eingestuft. Im Gegensatz zum IPSS kann man aber eine Veränderung der Risikoscore Verteilung zwischen den verschiedenen Subtypen nicht beobachten. Auch bei der RAEB I (89,8%), RAEB II (92,6%), CMMLII (91,8%) und RAEB-T (94,8%) besitzt die Einteilung in die Gruppe mit intermediären Risiko deutlich den größten Anteil. Zu dem WPSS Score ist anzumerken, dass er nicht für die Subtypen CMML I, CMML II und RAEB-T berechnet werden kann, da er für diese Entitäten nicht definiert ist. Aufgrund der fünf Risiokogruppen (very low risk, low risk, intermediate risk, high risk und very high risk) bietet der WPSS eine höhere Trennschärfe und somit auch eine breitere Streuung innerhalb der Gesamtgruppe. Interessant ist, dass dort mit 33,2% die high risk Gruppe den größten Anteil hat. Zwischen den verschiedenen Subtypen zeigen sich, abhängig von der jeweiligen Diagnose, deutliche Unterschiede in der Verteilung der Risikogruppen. Beispielhaft dafür ist der hohe Anteil der Niedrigrisikogruppen beim 5q-Syndrom (very low risk: 43,2%; low risk: 53,4%) und im Gegensatz dazu der große Prozentsatz der als Hochrisikogruppen eingestuften Patienten bei der RAEB I (high risk: 50,2%; very high risk: 20%) und RAEB II (high risk: 55,6%; very high risk: 42,7%). Für die Subtypen RCMD (low risk: 34,6%; intermediate risk: 38,8%; high risk: 26,6%) und RSCMD (intermediate risk: 37,4%; high risk: 39,3%) errechnete sich dagegen für die Patienten meist ein mittlerer Risikoscore.

	MDS	RA	RARS	RCMD	RSCMD	5q-Syndrom	RAEB I	RAEB II	CMML I	CMML II	RAEB-T (FAB)
IPSS-Score, (%)											
- N (Gesamt)	1419	87	48	304	112	93	206	286	112	27	239
- Low risk	310 (21,8)	38 (43,7)	36 (75,0)	96 (31,6)	46 (41,1)	61 (65,6)	3 (1,5)	1 (0,5)	28 (25,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
- intermediate 1	480 (33,8)	38 (43,6)	9 (18,8)	174 (57,3)	49 (43,8)	26 (28,0)	114 (55,4)	1 (0,5)	66 (59,0)	3 (11,1)	0 (0,0)
- intermediate 2	296 (20,9)	8 (9,2)	2 (4,2)	34 (11,2)	15 (13,4)	3 (3,2)	82 (39,8)	96 (50,3)	15 (13,4)	19 (70,4)	22 (9,2)
- high risk	333 (23,5)	3 (3,4)	1 (2,1)	0 (0,0)	2 (1,8)	3 (3,3)	7 (3,4)	93 (48,7)	3 (2,7)	5 (18,5)	216 (90,4)
DUS-Score in Punkten, (%)											
- N (Gesamt)	2751	208	181	675	289	75	373	350	260	73	267
- niedriges Risiko	392 (14,2)	51 (24,5)	85 (47,0)	128 (19,0)	69 (23,9)	26 (34,7)	5 (1,3)	1 (0,3)	26 (10,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
- intermediäres Risiko	2262 (82,2)	154 (74,0)	95 (52,5)	539 (79,9)	220 (76,2)	48 (64,0)	335 (89,8)	324 (92,6)	225 (86,6)	67 (91,8)	253 (94,8)
- hohes Risiko	97 (3,6)	2 (1,0)	1 (0,6)	8 (1,2)	0 (0,0)	1 (1,3)	33 (8,8)	24 (6,8)	9 (3,5)	6 (8,2)	13 (4,8)
WPSS-Score in Punkten, (%)											
- N (Gesamt)	968	90	39	286	107	88	185	171	-*	-*	-*
- very low risk	99 (10,2)	37 (41,1)	24 (61,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	38 (43,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	-*	-*	-*
- low risk	207 (21,4)	21 (23,3)	13 (33,3)	99 (34,6)	25 (6,6)	47 (53,4)	2 (1,2)	0 (0,0)	-*	-*	-*
- intermediate risk	223 (23,0)	13 (14,4)	1 (2,6)	111 (38,8)	40 (37,4)	1 (1,1)	53 (28,6)	3 (1,7)	-*	-*	-*
- high risk	322 (33,2)	12 (13,4)	1 (2,6)	76 (26,6)	42 (39,3)	2 (2,3)	93 (50,2)	95 (55,6)	-*	-*	-*
- very high risk	117 (12,1)	7 (7,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	37 (20,0)	73 (42,7)	-*	-*	-*

Tabelle 4.1.4 Alle MDS Prognose/Risiko – Scores, gruppiert nach Subtyp (Angaben in Anzahl und Prozent)

* WPSS-Score für CMMLI, CMML II und RAEB-T nicht definiert

4.2. Prognostische Bedeutung der Risikoscores

4.2.1.Prognostische Bedeutung des Düsseldorf -Score

Die folgende Seite zeigt die Kaplan-Meier Überlebensfunktion der Gesamtgruppe, abhängig von dem jeweils berechneten Düsseldorf-Score. Insgesamt wurde ein medianes Überleben von 29 Monaten für 1953 Patienten ermittelt. Das mediane Überleben für die Fälle mit niedrigem Risiko betrug 82 Monate. Patienten mit intermediärem Risiko hatten eine im Median um 60 Monate verkürzte Überlebenszeit. Ein Patient mit nach dem Düsseldorf-Score errechneten hohem Risiko überlebte im Median 9 Monate.

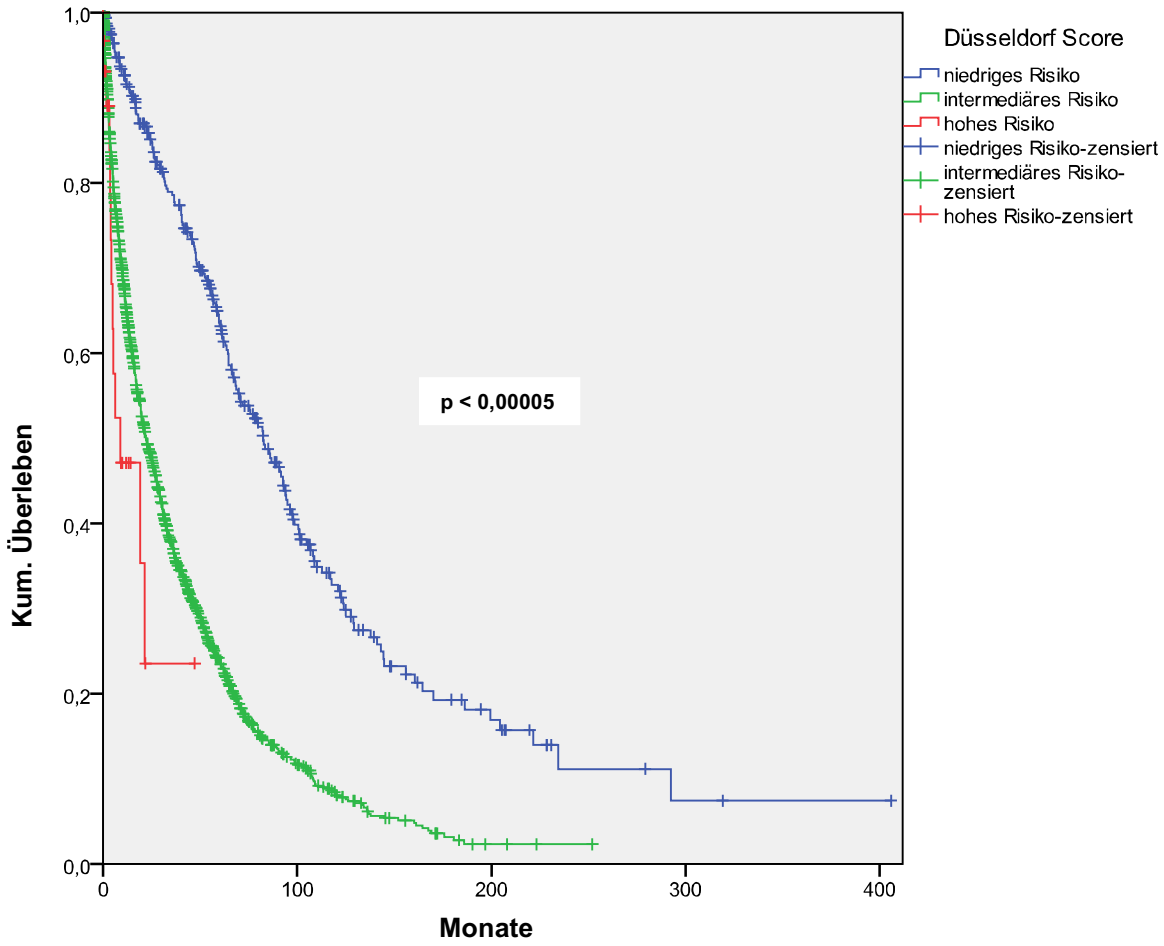


Abbildung 4.2.1 Kumulatives Überleben der 3 Risikotypen definiert durch den Düsseldorf Score

Düsseldorf-Score

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Düsseldorf Score	Mittelwert[a]				Median			
			95%-Konfidenzintervall				95%-Konfidenzintervall	
	Schätzer	Standardfehler	Untere Grenze	Obere Grenze	Schätzer	Standardfehler	Untere Grenze	Obere Grenze
niedriges risiko	114,967	9,369	96,605	133,329	82,497	7,363	68,066	96,928
intermediäres risiko	41,928	1,690	38,615	45,240	22,045	1,246	19,603	24,488
hohes risiko	17,975	4,595	8,969	26,981	8,805	6,917	,000	22,362
Gesamt	56,967	2,907	51,269	62,666	28,977	1,365	26,303	31,652

Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	p
Log Rank (Mantel-Cox)	162,525	2	,000
Breslow (Generalized Wilcoxon)	155,469	2	,000
Tarone-Ware	169,625	2	,000

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Düsseldorf Score.

FÄLLE

Düsseldorf Score	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
niedriges risiko	331	176	155	46,8%
intermediäres risiko	1591	1156	435	27,3%
hohes risiko	31	13	18	58,1%
Gesamt	1953	1345	608	31,1%

Tabelle 4.2.1 Zusammenfassung medianes Überleben der 3 Risikotypen des Düsseldorf Score

4.2.2. Prognostische Bedeutung des IPSS-Score

Tabelle 4.2.2 zeigt die Überlebensfunktion für jeweils errechneten IPSS-Scores der MDS Gesamtgruppe. Das mediane Überleben aller Patienten betrug hierbei 36 Monate. Diejenigen mit errechnetem „low risk“ lebten im Median 89 Monate, während schon Patientem mit einem IPSS „intermediate 1 risk“ nur eine mediane Überlebenszeit von 34 Monaten hatten. Fälle mit initial berrechnetem IPSS „high risk“ lebten im Median nur noch 7 Monate.

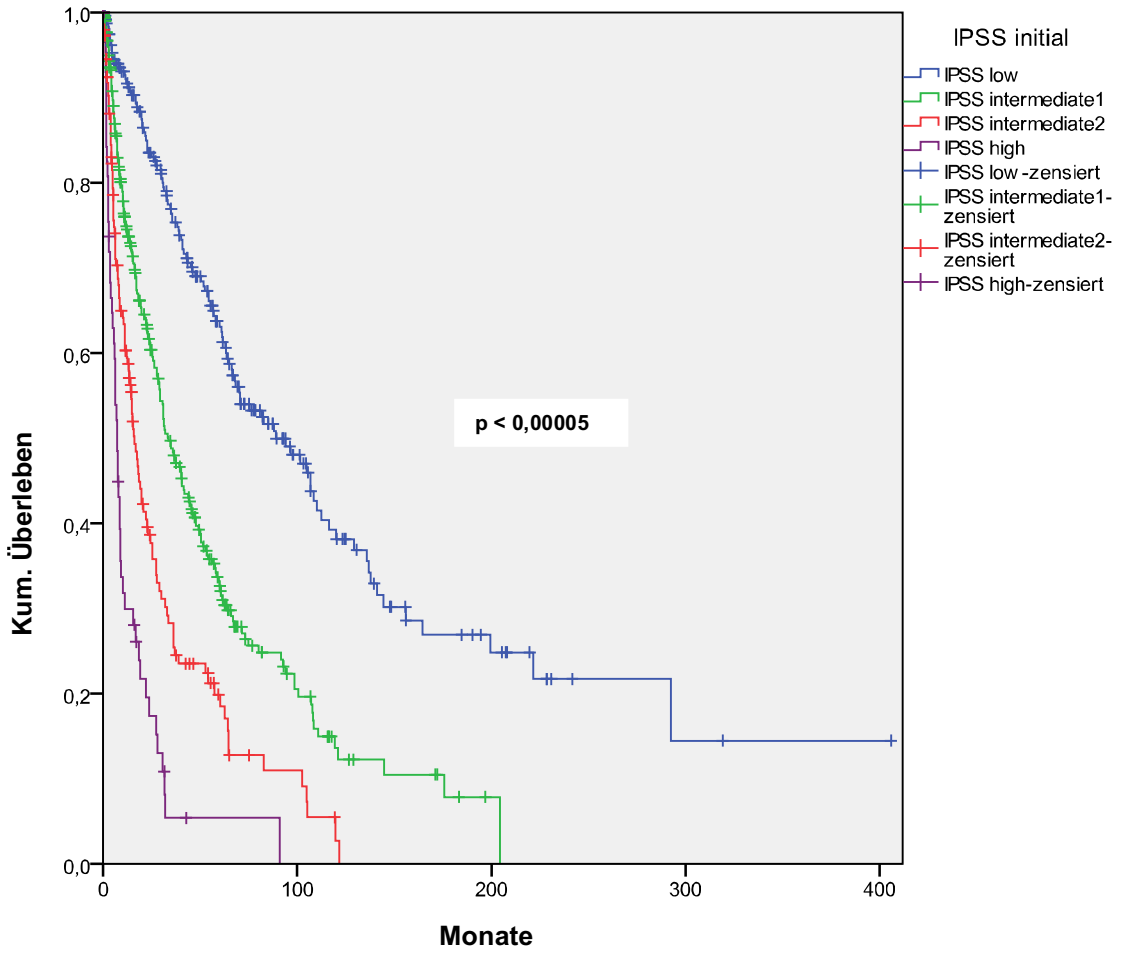


Abbildung 4.2.2 Kumulatives Überleben der Risikotypen IPSS Score

IPSS-Score

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

IPSS initial	Mittelwert[a]				Median			
			95%-Konfidenzintervall				95%-Konfidenzintervall	
	Schätzer	Standardfehler	Untere Grenze	Obere Grenze	Schätzer	Standardfehler	Untere Grenze	Obere Grenze
IPSS low	139,709	14,224	111,830	167,587	88,805	13,485	62,375	115,235
IPSS intermediate1	57,088	4,380	48,503	65,673	33,610	3,438	26,872	40,348
IPSS intermediate2	30,678	3,319	24,172	37,183	16,164	1,644	12,941	19,387
IPSS high	14,341	3,009	8,444	20,238	7,261	,874	5,547	8,974
Gesamt	80,591	6,548	67,756	93,425	36,107	2,828	30,564	41,650

Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	p
Log Rank (Mantel-Cox)	201,761	3	,000
Breslow (Generalized Wilcoxon)	185,328	3	,000
Tarone-Ware	196,650	3	,000

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von IPSS initial.

Fälle

IPSS initial	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	
IPSS low	244	115	129	52,9%
IPSS intermediate1	313	196	117	37,4%
IPSS intermediate2	150	109	41	27,3%
IPSS high	60	51	9	15,0%
Gesamt	767	471	296	38,6%

Tabelle 4.2.2 Zusammenfassung medianes Überleben der Risikotypen IPSS Score

4.2.3. Prognostische Bedeutung des WPSS-Score

Die folgende Kaplan-Meier Überlebensfunktion sowie die Tabelle 4.2.3 zeigen die medianen Überlebenszeiten der gesamten MDS Gruppe. Die Berechnungen für den WPSS-Score sind für insgesamt 641 Patienten vorgenommen worden. Das mediane Überleben aller Patienten mit einem WPSS-Score betrug 42 Monate, das derjenigen mit ermitteltem „very low risk“ 141 Monate. Ein „low risk“ WPSS-Score ging schon mit einer auf 65 Monate verkürzten medianen Überlebenszeit einher. Bei Patienten mit einem „high risk“ Score lag die mediane Überlebenszeit nur noch bei 24 Monaten. Ein WPSS Score von 5-6 Punkten und damit ein „very high risk“ war mit einer medianen Überlebenszeit von nur noch 8 Monaten verknüpft.

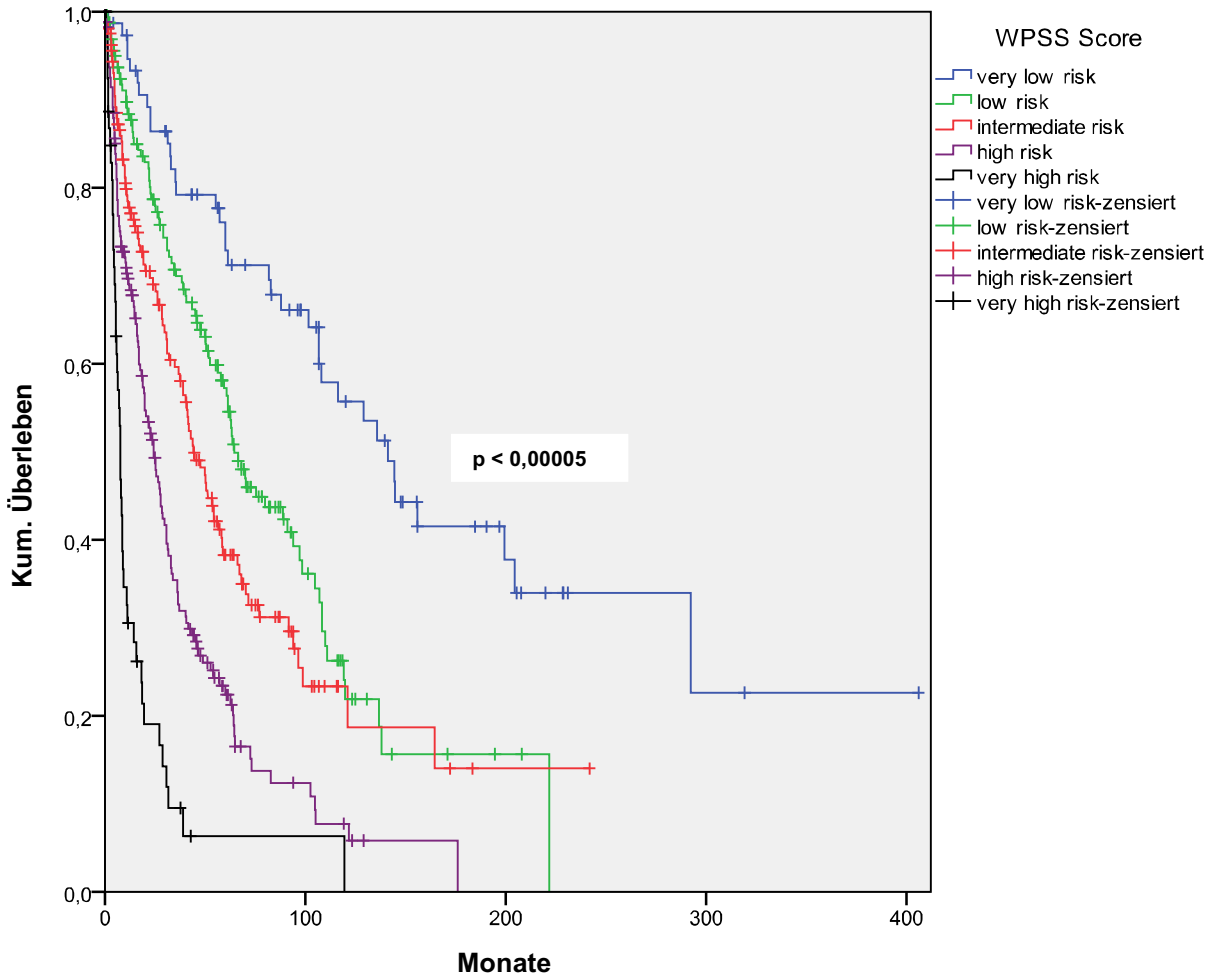


Abbildung 4.2.3 Kumulatives Überleben der Risikotypen WPSS Score

WPSS-Score

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

WPSS Score	Mittelwert[a]				Median			
			95%-Konfidenzintervall				95%-Konfidenzintervall	
	Schätzer	Standardfehler	Untere Grenze	Obere Grenze	Schätzer	Standardfehler	Untere Grenze	Obere Grenze
very low risk	185,087	22,238	141,500	228,674	141,076	16,754	108,239	173,913
low risk	86,624	7,378	72,162	101,086	64,493	6,023	52,687	76,299
intermediate risk	75,494	8,996	57,861	93,127	44,123	4,382	35,534	52,713
high risk	39,540	4,057	31,588	47,492	24,378	2,876	18,741	30,015
very high risk	17,406	4,373	8,834	25,978	7,524	1,080	5,406	9,641
Gesamt	88,427	7,373	73,975	102,879	41,528	3,946	33,793	49,262

Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	p
Log Rank (Mantel-Cox)	178,016	4	,000
Breslow (Generalized Wilcoxon)	163,661	4	,000
Tarone-Ware	174,463	4	,000

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von WPSS Score.

Fälle

	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
very low risk	77	37	40	51,9%
low risk	166	90	76	45,8%
intermediate risk	162	95	67	41,4%
high risk	180	133	47	26,1%
very high risk	56	46	10	17,9%
Gesamt	641	401	240	37,4%

Tabelle 4.2.3 Zusammenfassung medianes Überleben der Risikotypen WPSS Score

4.3. Häufigkeit der diagnostischen Follow Up Punktionen innerhalb der MDS-Gesamtgruppe

Wichtig für das Verständnis der Krankheitsverläufe aller Subtypen und deren Darstellung in den folgenden Flussdiagrammen ist die Information über die Häufigkeit der Repunktionen, deren Ziel es war, möglichst frühzeitig einen individuellen Krankheits-Progress erkennen zu können. Insgesamt konnte bei 986 der 3738 Patienten mindestens eine diagnostische Repunktion dokumentiert werden, was einem Anteil von 26,4% entspricht (Abbildung 4.3.1). Der Großteil (63,0%; n = 621) aller Erkrankten dieser „Follow Up" Gruppe erhielt nur eine Folgepunktion. Bei 19,6% (n = 193) der Fälle ist später dann auch eine zweite, bei 9,1% (n = 90) eine dritte, bei 4,5% (n = 44) eine vierte, bei 1,2% (n = 12) eine fünfte, bei 1,5% (n = 15) eine sechste, bei 0,4% (n = 4) eine siebte, bei 0,6% (n = 6) eine achte und bei 0,1% (n = 1) eine zehnte Repunktion vorgenommen worden (Tabelle 4.3.1).

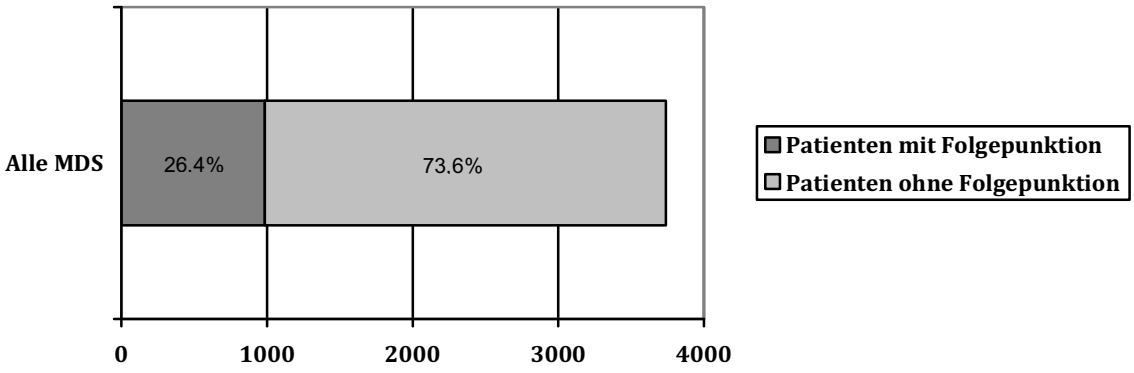


Abbildung 4.3.1 Anteil der Patienten mit Follow Up an der Gesamtgruppe

Folgepunktionen pro Patient	**Eine**	**Zwei**	**Drei**	**Vier**	**Fünf**	**Sechs**	**Sieben**	**Acht**	**Zehn**	**Gesamt**
Anzahl Patienten	621	193	90	44	12	15	4	6	1	986
Prozent	63,0%	19,6%	9,1%	4,5%	1,2%	1,5%	0,4%	0,6%	0,1%	100%

Tabelle 4.3.1 Häufigkeit der Repunktionen pro Patient und deren Anteil an der „Follow Up" Gruppe

4.4. Krankheitsverlauf aller MDS-Subtypen

4.4.1. Schema und Prinzip der Flussdiagramme

Die Gesamtgruppe aller dokumentierten MDS Fälle zählt 3738 Patienten. Die folgenden Flussdiagramme stellen den individuellen Krankheitsverlauf der beobachteten MDS Subtypen dar. Sie sollen in einer Übersicht zeigen, welcher Anteil der Patienten ein „Follow Up“ - also eine diagnostische Repunktion - erhielt und welcher nicht. Dies wird in der zweiten Phase des Verlaufsdiagramms dargestellt. Die dritte Phase zeigt an, bei welchem Anteil der Patienten mit „Follow Up“ ein Krankheitsprogress diagnostiziert worden ist und bei welchem kein Progress zu verzeichnen war. Wichtig hierbei ist zu erwähnen, dass die Anzahl der Folgepunktionen nicht in die Flussdiagramme eingeht. Alle Fälle ab Phase 3 wurden zwar mindestens einmal repunktiert, könnten aber auch im Krankheitsverlauf noch weitere KM-Punktionen erhalten haben. Bei weiter fehlendem Progress wurden diese Patienten der Gruppe „Kein Progress“ im dritten Abschnitt zugeordnet. Nur ein dokumentierter Krankheitsprogress ließ einen Patienten in die vierte Phase des Diagramms einfließen. Was jeweils als Progress definiert worden ist, stellt Tabelle 4.4.1 dar. Entscheidend für die Feststellung eines Progresses war die Transformation, in Abhängigkeit von der gestellten Erstdiagnose, in einen weiter fortgeschrittenen MDS Subtyp mit anderer Morphologie, höherem Blastenanteil und/oder multilineärer Dysplasie. Nach diesem Prinzip ist dann auch ein zweiter oder dritter Progress mit Nennung des Subtyps in das Flussdiagramm aufgenommen worden. In der 2. und 3. Phase des Flussdiagrammes wurden die Gruppen „Follow Up“ / „Kein Follow Up“ und „Progress“ / „Kein Progress“ zusätzlich hinsichtlich ihrer medianen Überlebenszeiten verglichen. Die statistische Signifikanz ist deshalb mittig der Gruppen als p-Wert angegeben. Patienten, die in die fünfte Phase des Flussdiagramms einfließen und nicht der Gruppe „Kein Follow Up“ angehören, sind mindestens zweimal repunktiert worden. Das gleiche Prinzip - mit mindestens drei Repunktionen - gilt für eine eventuelle sechste Phase (Diagramm 4.4.3 RCMD Initial / Diagramm 4.4.6 RAEB I Initial). Erkrankte ohne eine erneute Repunktion wurden, abhängig vom Progressions-Subtyp, strikt der jeweiligen „Kein Follow Up“ Gruppe in Phase 5 zugeordnet. Anhand dieser Prinzipien sind alle folgenden Flussdiagramme, nach initialem Subtyp geordnet, erstellt worden.

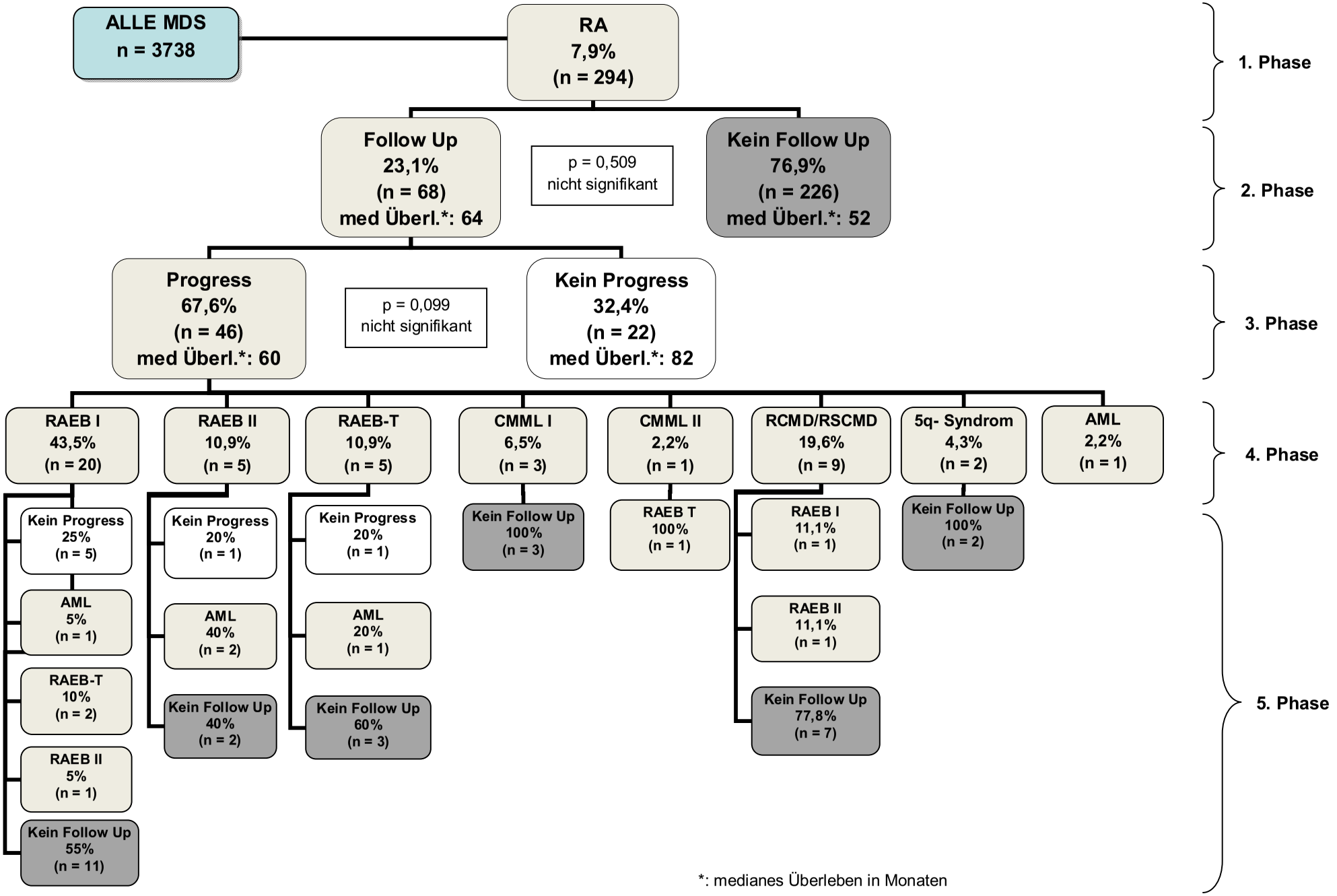
Initialdiagnose	Mögliche Progressformen
RA/RARS	RCMD / RSCMD / 5q-Syndrom / RAEB I + II / CMML I + II / RAEB-T / AML-Übergang
RCMD/RSCMD/5q-Syndrom	RAEB I + II / CMML I + II / RAEB-T / AML-Übergang
RAEB I/CMML I	RAEB II / CMML II / RAEB-T / AML-Übergang
RAEB II/CMML II	RAEB T / AML-Übergang
RAEB-T	AML-Übergang

Tabelle 4.4.1 Mögliche Progressformen

4.4.2. Krankheitsverlauf aller Fälle mit Erstdiagnose RA

Das folgende Flussdiagramm 4.4.1 zeigt alle 294 dokumentierten Fälle mit der initialen Diagnose RA. Der Anteil dieser Gruppe an der Gesamtgruppe MDS beträgt 7,9%. Bei dem Großteil (76,9%) dieser Patienten wurde im Verlauf keine Knochenmarks- Folgepunktion vorgenommen, was in dem Diagramm mit „Kein Follow Up“ (n = 226 Fälle) gekennzeichnet ist. Das mediane Überleben dieser Patienten betrug 52 Monate. 68 Fälle (23,1%) wurden hingegen im weiteren Krankheitsverlauf noch mindestens ein Mal punktiert. Diese wurden der Gruppe „Follow Up“ zugeordnet, die eine mediane Überlebenszeit von 64 Monaten aufweist. Bei p=0,509 besteht jedoch kein Unterschied. Innerhalb der „Follow Up“ Gruppe wurde bei 67,6% (n = 46) der Patienten ein Progress diagnostiziert, während 32,4% (n = 22) keinen Krankheitsprogress zeigten. Die Fälle mit Progress gingen mit einer Überlebenszeit von 60 Monaten einher, während die Gruppe ohne Progress ein im Median um 22 Monate verlängertes Überleben aufwies. Die Signifikanz lag hierbei bei p = 0,099. Die verschiedenen Progresstypen sind in der vierten Phase des Flussdiagramms aufgelistet, wobei eine Transformation von der Erstdiagnose RA in RAEB I mit 43,5% der Fälle (in Bezug auf die Gruppe „Progress“) am häufigsten beobachtet worden ist. Ein Progress in Form einer multilineären Dysplasie (RCMD/RSCMD) ist bei 19,6% der Patienten mit initialer RA und formalem Progress zu verzeichnen. Konzentriert man sich weiterhin auf die anteilig größten Progresstypen RAEB I und RCMD/RSCMD, kann man der 5. Phase des Flussdiagramms entnehmen, dass der Großteil der Patienten entweder keiner weiteren KM-Punktion unterzogen worden ist („Kein Follow Up“: RAEB I: 55%; RCMD/RSCMD: 77,8%) oder häufig kein weiterer Progress festgestellt werden konnte („Kein Progress“: RAEB I: 25%). Summiert man die Fälle der Gruppen „Kein Follow Up“ der 5. Phase, beträgt die Anzahl der Patienten ohne zweite Repunktion nach einem ersten Progress n = 28, was einem Anteil von 60,9% entspricht.

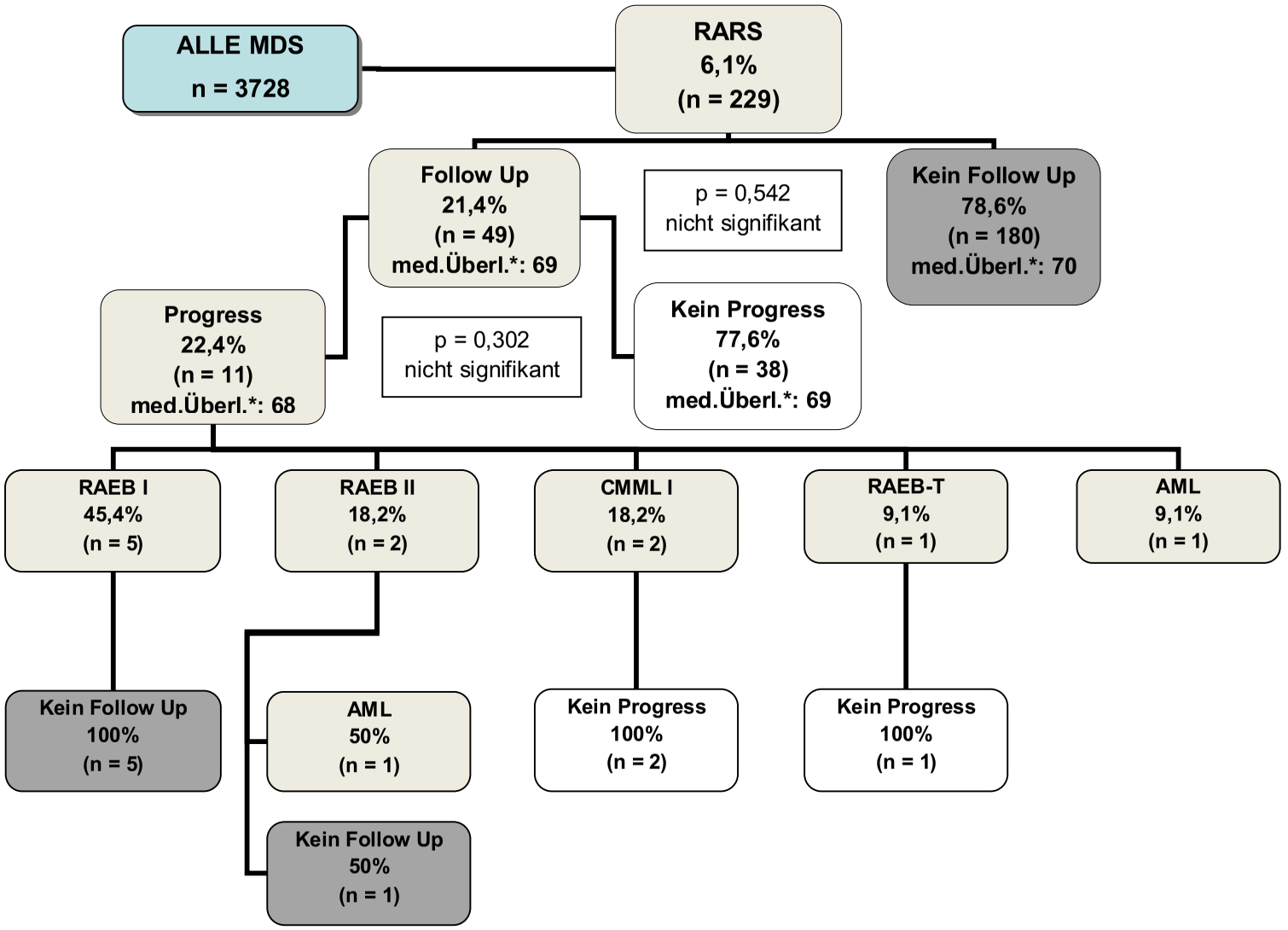
Diagramm 4.4.1 RA Initial



4.4.3. Krankheitsverlauf aller Fälle mit Erstdiagnose RARS

Der Anteil der Patienten mit initialer Diagnose RARS an der MDS Gesamtgruppe (n = 3738) beträgt 6,1% (n = 229). Das Flussdiagramm 4.4.2 gibt eine Übersicht über den Krankheitsverlauf dieses MDS Subtyps. Bei 21,4% aller Fälle erfolgte ein Follow Up, während bei dem Größteil (78,6%) keine Knochenmarks- Repunktion vorgenommen worden ist. Patienten ohne Follow Up hatten im Vergleich eine um einen Monat verlängerte mediane Überlebenszeit (70 Monate) bei einer Signifikanz von p = 0,542. Bei 22,4% (n = 11) der Erkrankten mit Follow Up ist ein Progress diagnostiziert worden. Die Patienten ohne Progress (77,6%) haben erneut eine um einen Monat verlängerte mediane Überlebenszeit (69 Monate) gegenüber der „Progress“-Gruppe (68 Monate). Auch hier besteht kein signifikanter Unterschied (p = 0,302). Die 4. Phase zeigt die fünf verschieden Progress-Subtypen, die während der Verlaufsbeobachtung der Patienten mit RARS Erstdiagnose diagnostiziert worden sind. Den größten Anteil der Progresse macht der Subtyp RAEB I mit 45,4% (n = 5) aus. Über die Hälfte (54,5%; n = 6) der Fälle mit beobachtetem Progress erhielten keine zweite Repunktion. Bei 2 (18,2%) der Patienten wurde ein Übergang in eine AML dokumentiert, einer davon über eine RAEB II, der andere direkt nach der Erstdiagnose RARS. Hierbei ist anzumerken, dass mögliche Zwischenstufen aufgrund eventuell geringer Punktionsanzahl nicht immer dokumentiert werden können.

Diagramm 4.4.2 RARS Initial

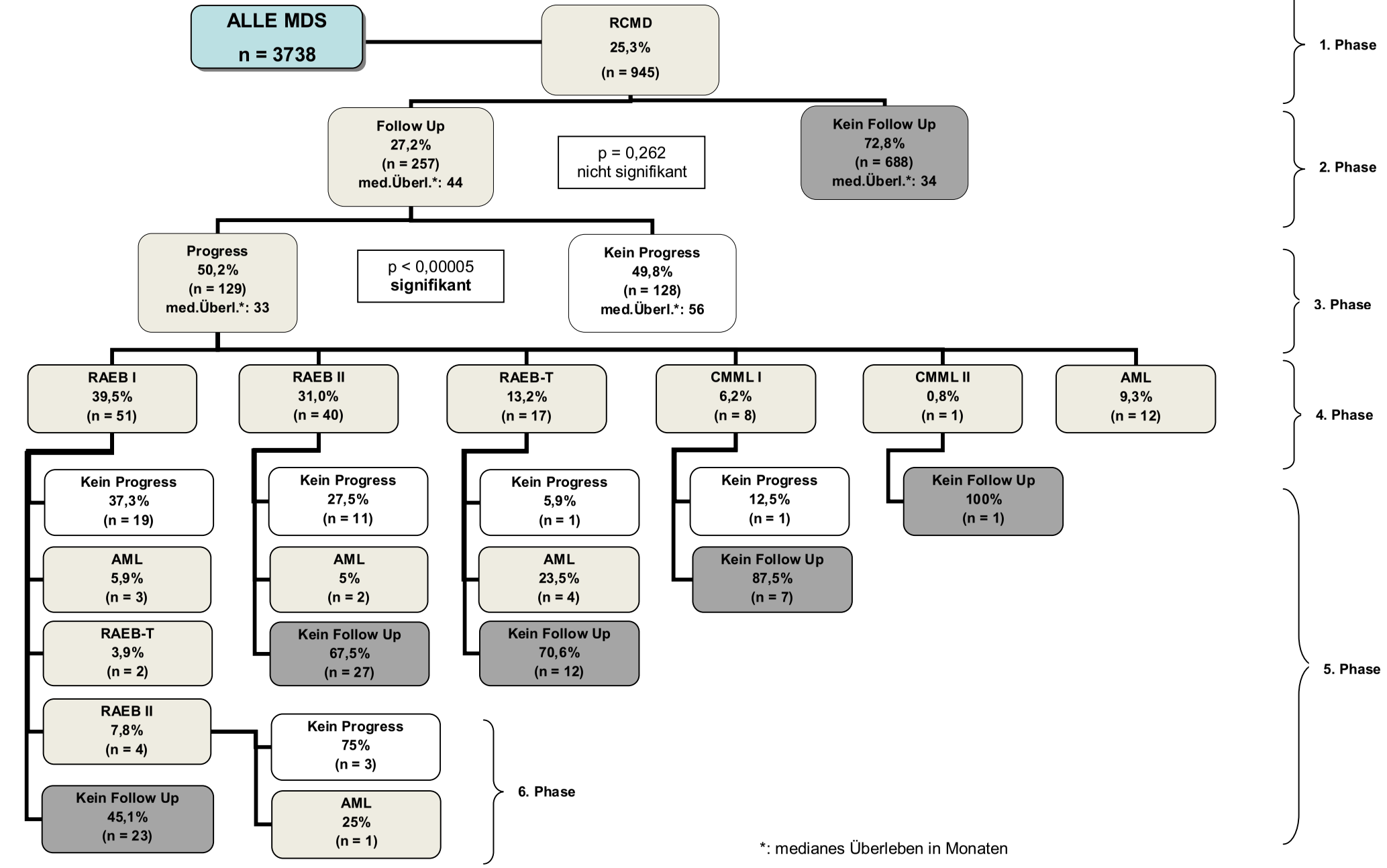


*: medianes Überleben in Monaten

4.4.4. Krankheitsverlauf aller Fälle mit Erstdiagnose RCMD

Das Flussdiagramm 4.4.3 zeigt den Krankheitsverlauf aller mit der Initialdiagnose RCMD (n = 945) erkrankten Patienen. Dieser Subtyp bildet mit 25,3% den größten Anteil an der MDS Gesamtgruppe (n = 3739). 27,2% (n = 257) sind im Verlauf noch einmal KM-punktiert worden, während 72,8% (n = 688) der Patienten kein Follow Up erhielten. Letztere wiesen ein medianes Überleben von 34 Monaten auf, während die Gruppe „Follow Up“ im Median 10 Monate länger lebte. Ein Unterschied ist hierbei jedoch nicht vorhanden (p = 0,262). Die „Follow Up“ Gruppe gliedert sich auf in 129 Erkrankte mit Progress (50,2%) und 128 Erkrankte (49,8%) ohne Progress. Das Kollektiv „Kein Progress“ profitiert von einer medianen Überlebenszeit von 56 Monaten, während die der Patienten mit Progress nur 33 Monate beträgt. Da p < 0,00005 ist, besteht in dieser Hinsicht ein Unterschied. Die 4. Phase des Diagramms verdeutlicht, dass insgesamt sechs verschiedene Progressionsformen nach Erstdiagnose RCMD beobachtet worden sind. Am häufigsten ist eine RAEB I (39,5%, n = 51) und eine RAEB II (31%, n = 40) diagnostiziert worden, aber auch Progresse in Form von RAEB-T (13,2%), CMML I (6,2%), CMML II (0,8%) und 12 direkte AML-Übergänge (9,3%) wurden dokumentiert. Das weitere Progressionsverhalten veranschaulicht Phase 5. Wie bei den bisherigen Subtyp-Flussdiagrammen ist ersichtlich, dass die meisten Patienten nach dem 1. Progress keine weitere Repunktion erhalten haben. Über die Hälfte der Erkrankten (54,3%; Summe der Gruppen „Kein Follow Up“ der 5.Phase: n = 70) mit Erst-Progress fallen in die Untergruppen „Kein Follow Up“. Bei insgesamt 35 Erkrankten (Summe der Gruppen „Kein Progress“ in Phase 5) und somit 27,1% aller Patienten mit Progress (n = 129) konnte kein weiterer Progress festgestellt werden. Die 6. Phase zeigt, dass bei einem der Patienten ein AML-Übergang erfasst worden ist, nachdem er vorher schon zwei Progresse in Form von RAEB I (1. Repunktion) und RAEB II (2. Repunktion) erlitt. Neben den direkten 12 AML-Transformationen (4.Phase) sind 10 Weitere in der 5. + 6. Phase dokumentiert. Insgesamt erlitten also 17,1% (n = 22) der Erkrankten mit Progress irgendwann im Krankheitsverlauf einen AML-Übergang.

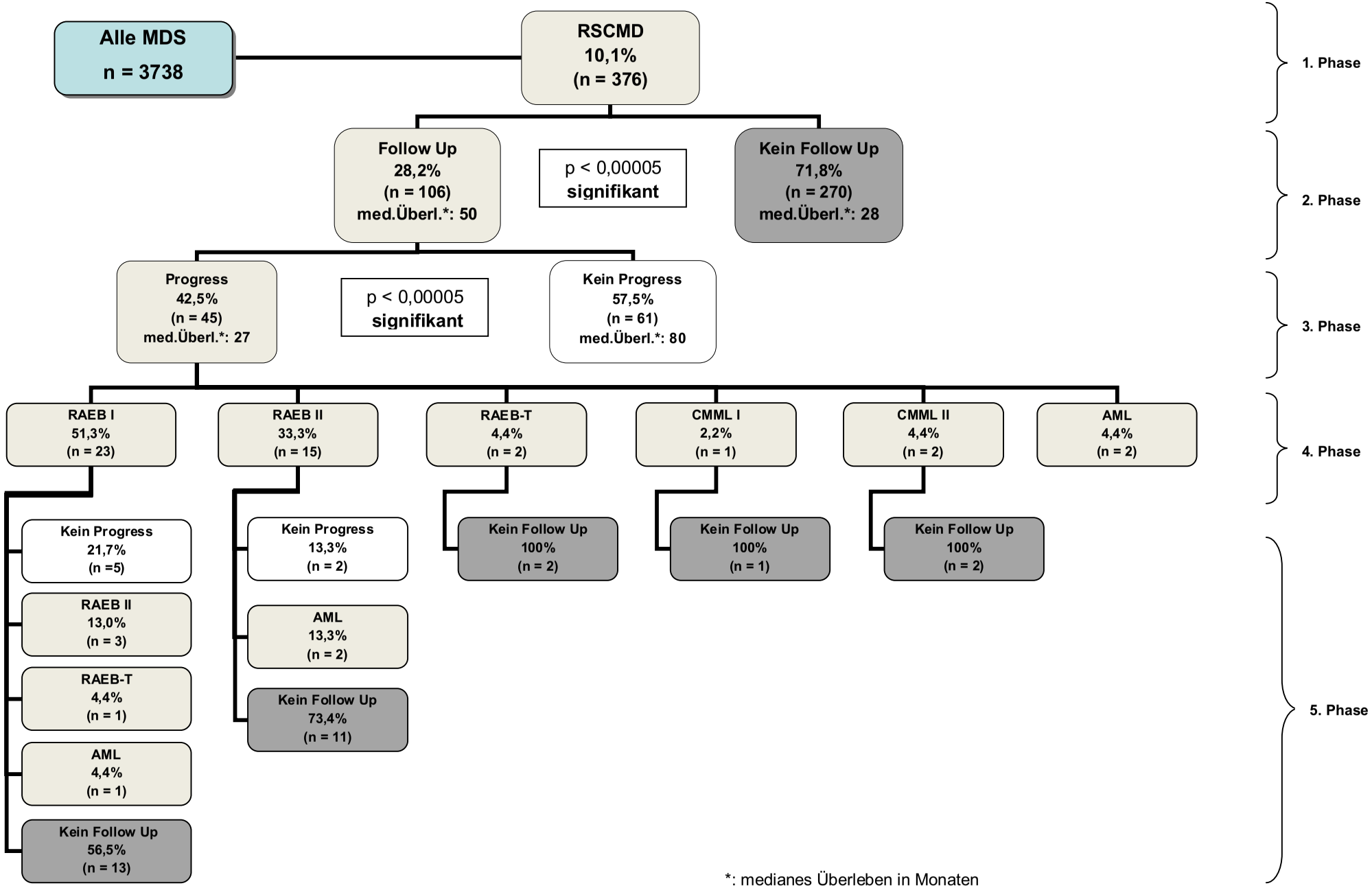
Diagramm 4.4.3 RCMD Initial



4.4.5. Krankheitsverlauf aller Fälle mit Erstdiagnose RSCMD

Das Flussdiagramm 4.4.4 stellt das beobachtete Progressionsverhalten der Fälle mit initialer Diagnose RSCMD dar. Der prozentuale Anteil aller Patienten mit RSCMD an der MDS Gesamtgruppe beträgt 10,1% (n = 376). Ein Follow Up erhielten 106 RSCMD Erkrankte, was einem Anteil von 28,2% entspricht. Bei 71,8% (n = 270) der RSCMD Gruppe ist keine Repunktion vorgenommen worden. Patienten der Gruppe „Follow Up“ überlebten im Median 50 Monate, während die gegenübergestellte Gruppe „Kein Follow Up“ eine mediane Überlebenszeit von nur 28 Monaten erreichte ($p < 0,00005$). Bei 42,5% (n = 45) der initial an RSCMD Erkrankten mit Repunktion ist eine Progression dokumentiert worden, 57,5% (n = 61) hatten keinen Progress. Letztere erreichten eine mediane Überlebenszeit von 80 Monaten, während die Patienten mit Progress im Median nur 27 Monate lebten. Auch hier besteht bezüglich des Vergleiches mit $p < 0,00005$ ein signifikanter Unterschied. Phase 4 zeigt, dass der Progress am häufigsten in Form einer Transformation in eine RAEB I (51,3%) oder eine RAEB II (33,3%) beobachtet worden ist. Zudem sind 2 Fälle (4,4%) direkt in eine AML übergegangen. Die 5. Phase macht deutlich, dass lediglich insgesamt 7 Patienten mit weiteren formalen Progressen (der „RAEB I“ und „RAEB II“ Gruppe untergegliedert) nach dem ersten Progress erfasst worden sind. Bei 3 dieser Fälle handelte es sich um einen AML-Übergang. Summiert man alle AML-Transformationen (n = 5), beträgt deren Anteil an der „Progress“ Gruppe 11,1%. Nach Summierung aller Fälle der „Kein Follow Up“ Gruppen in Phase 5 (n = 29) wird deutlich, dass 64,4% der Erkrankten mit Progress keine zweite Repunktion erhielten.

Diagramm 4.4.4 RSCMD Initial

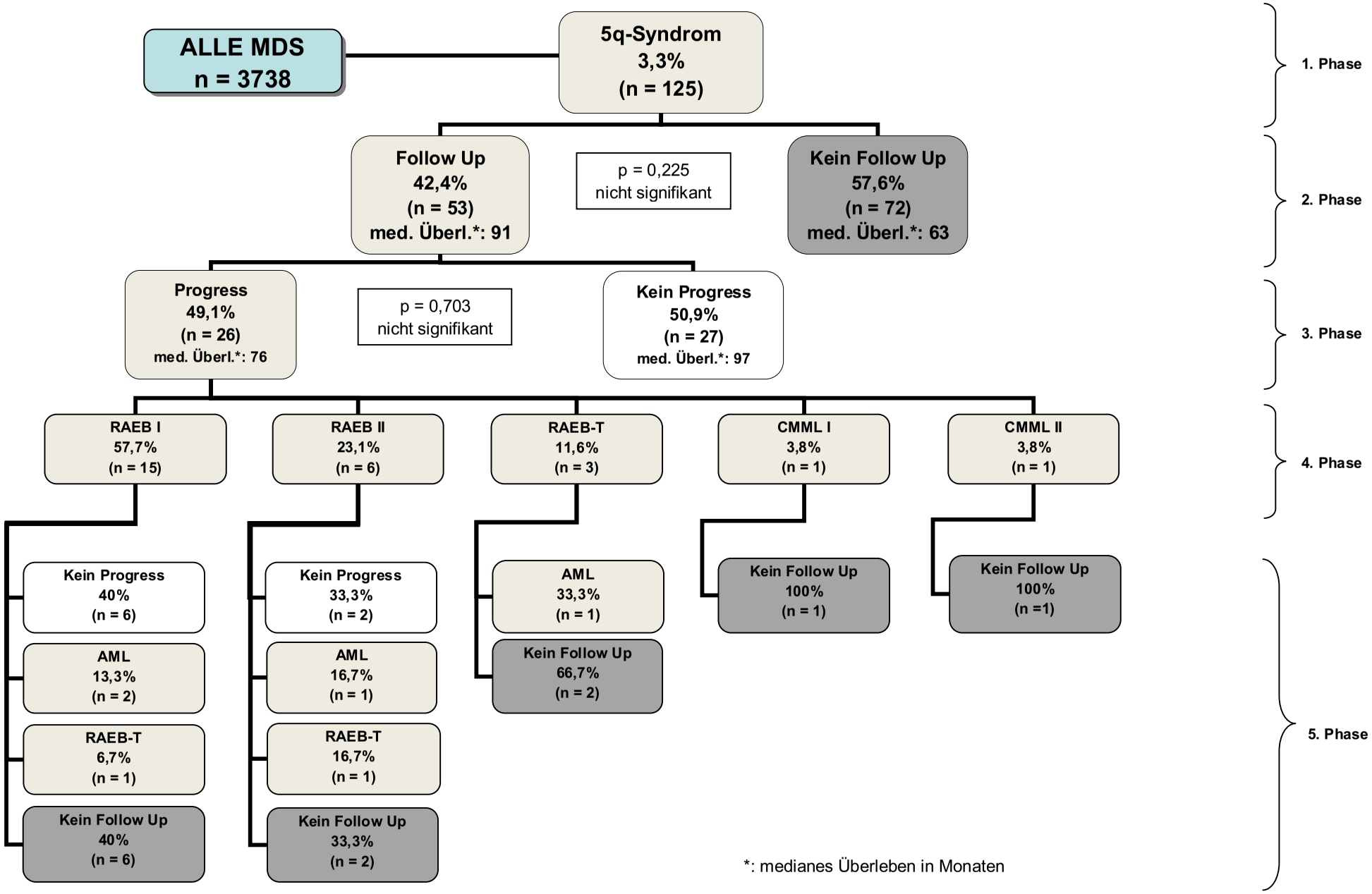


*: medianes Überleben in Monaten

4.4.6. Krankheitsverlauf aller Fälle mit Erstdiagnose 5q-Syndrom

Das Flussdiagramm 4.4.5 zeigt, was für ein Progressionsverhalten bei den 125 Patienten mit initialer Diagnose 5q- Syndrom beobachtet werden konnte. Ihr Anteil an der MDS Gesamtgruppe macht 3,3% aus. Im Vergleich zu den anderen Subtypen ist bei den Erkrankten mit 5q- Syndrom mit 42,4% (n = 53) relativ häufig eine diagnostische Repunktion vorgenommen worden. 57,6% (n = 72) erhielten kein Follow Up. Das mediane Überleben betrug bei der „Follow Up“ Gruppe 91 Monate, in der „Kein Follow Up“ lebten die Patienten im Median 63 Monate (p = 0,225, nicht signifikant). Beinahe die Hälfte (49,1%; n = 26) der Patienten mit Folgepunktion verzeichneten einen Progress. Ihr medianes Überleben betrug 76 Monate, während das der Gruppe „Kein Progress“ 97 Monate zählte(p = 0,703, nicht signifikant). Die „Progress“ Gruppe gliedert sich in die Subtypen RAEB I (57,7%; n = 15), RAEB II (23,1%; n = 6), RAEB-T (11,6%; n = 3), CMML I (3,8%, n = 1) und CMML II (3,8%; n = 1). Bei 46,2 % (n = 12) der Fälle wurde nach der ersten Repunktion keine weitere mehr vorgenommen. Diese sind den Gruppen „Kein Follow Up“ in Phase 5 zugeordnet worden. 30,8% (n = 8) der Erkrankten in der 5. Phase hatten keinen erneuten Progress. Insgesamt 4 Patienten (15,4%) mit Progress (RAEB I: n = 2; RAEB II: n = 1; RAEB-T: n = 1) gingen anschließend in eine AML über. Jeweils 1 Erkrankter aus der „RAEB I“- und der „RAEB II“ Gruppe hatte einen weiteren Progress in Form einer RAEB-T.

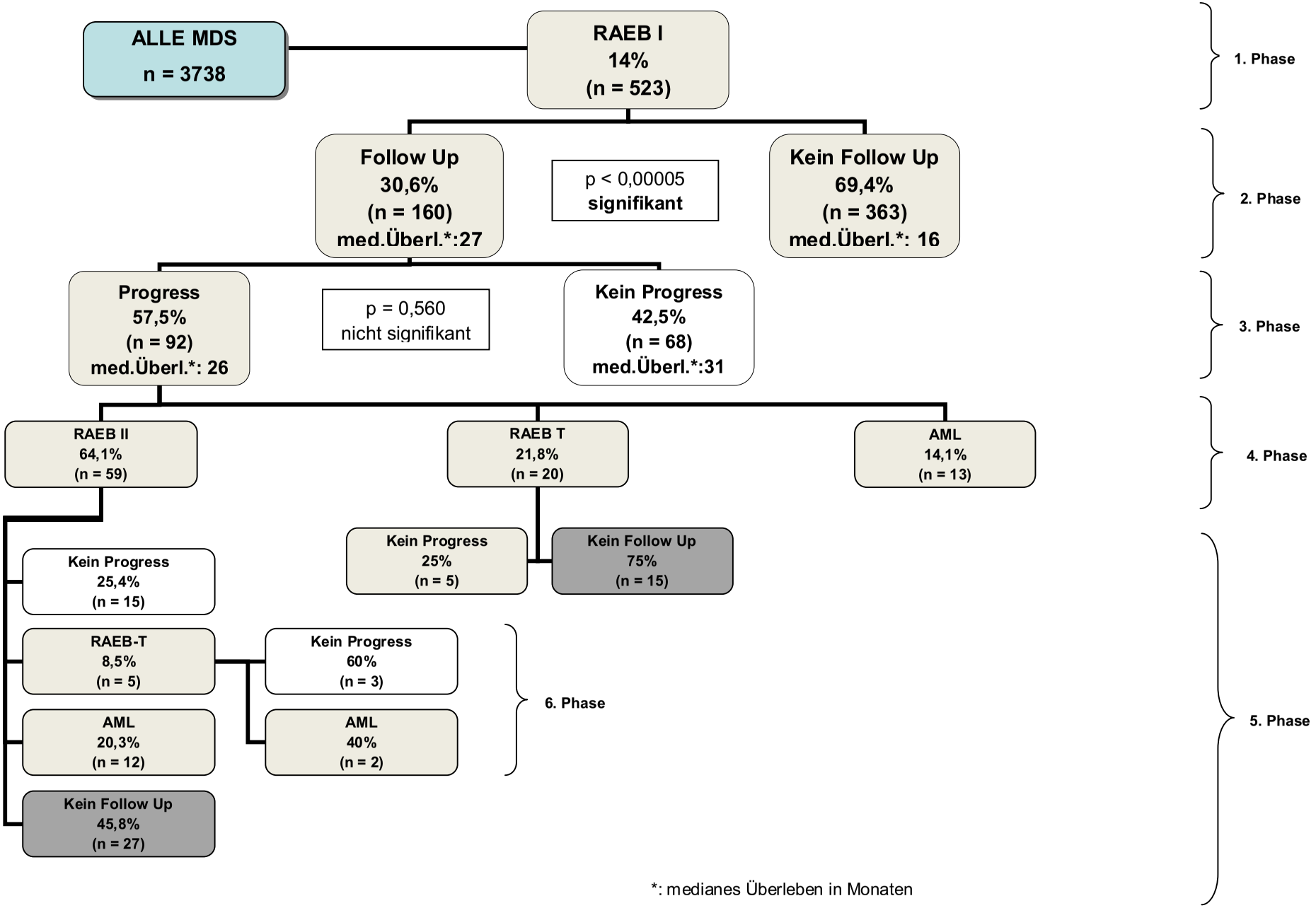
Diagramm 4.4.5 5q- Initial



4.4.7. Krankheitsverlauf aller Fälle mit Erstdiagnose RAEB I

Das folgende Flussdiagramm 4.4.6 gibt eine Übersicht über die dokumentierten Progresse aller 523 Fälle mit initialer Diagnose RAEB I. Diese Fallgruppe macht mit 14% den nach der RCMD zweithäufigsten Subtyp der MDS Gesamtgruppe aus. Mit 160 Patienten wurden 30,6% mit Erstdiagnose RAEB I folgepunktiert. Kein Follow Up ist bei 69,4% der Erkrankten (n = 363) dokumentiert worden. Eine Unterschied ($p < 0,00005$) besteht für den Vergleich der Überlebenszeiten beider Gruppen. Während die Gruppe „Kein Follow Up“ im Median noch 16 Monate lebte, berechnete sich für die „Follow Up“ Gruppe eine mediane Überlebenszeit von 27 Monaten. Die Gruppe mit Folgepunktion („Follow Up“) gliedert sich in 92 Patienten (57,5%) mit Progress und 68 Patienten ohne Progress (42,5%). Letztere überlebten im Median 31 Monate, die Gruppe „Progress“ 26 Monate ($p = 0,560$). Die 4. Phase zeigt, dass die 92 erfassten Progresse zu 64,1% (n = 59) als RAEB II, zu 21,8% (n = 20) als RAEB-T und zu 14,1% (n = 13) als AML-Transformation dokumentiert worden sind. In Phase 5 zeigt die Summe aller Fälle ohne erneute Repunktion, dass die Patienten der Gruppen „Kein Follow Up“ (aus den übergeordneten Gruppen „RAEB II“ und „RAEB-T“ stammend) mit insgesamt 45,7% (n = 42) den größten Anteil dieser Gliederungsphase bilden. Bei insgesamt 21,7% Patienten (n = 20) konnte bei einer erneuten Repunktion kein Progress festgestellt werden. 5 Patienten, bei denen nach dem ersten Progress (RAEB II) ein weiterer (RAEB-T) diagnostiziert worden ist, erhielten mindenstens zum dritten Mal eine Repunktion. Phase 6 zeigt, dass bei 2 (40%) dieser Erkrankten im weiteren Verlauf ein AML-Übergang dokumentiert worden ist. Bei 20,3% (n = 12) Fälle der „RAEB II“ Gruppe aus Phase 4 wurde ebenfalls eine spätere AML-Transformation beobachtet.

Diagramm 4.4.6 RAEB I Initial

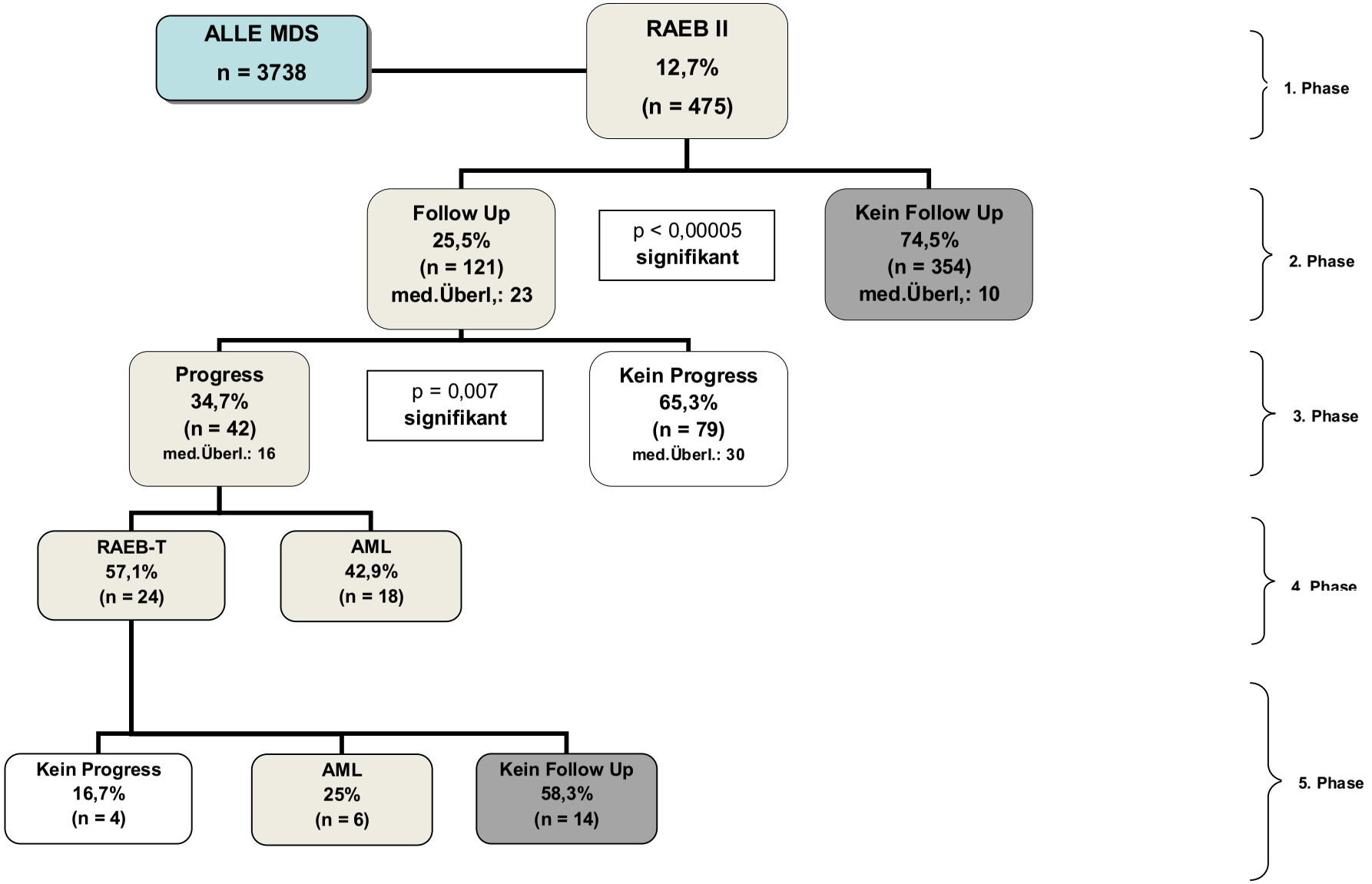


*: medianes Überleben in Monaten

4.4.8. Krankheitsverlauf aller Fälle mit Erstdiagnose RAEB II

Das Flussdiagramm 4.4.7 zeigt alle dokumentierten Fälle mit initalem Subtyp RAEB II. Diese Erstdiagnose wurde bei 12,7% (n = 475) der Patienten der MDS Gesamtgruppe gestellt. Etwa ein Viertel (25,5%; n = 121) dieser Erkrankten wurden im weiteren Krankheitsverlauf folgepunktiert. 74,5% (n = 354) der Fälle mit „RAEB II“ erhielten kein Follow Up, was mit einer medianen Überlebenszeit von 10 Monaten verknüpft war. Die Gruppe mit Repunktion überlebte hingegen im Median 23 Monate ($p < 0,00005$). 65,3% (n = 79) aller Repunktionen zeigten keinen Progress, während 34,7% (n = 42) der „Follow Up“ Gruppe entweder direkt in eine AML (n = 18) übergingen oder eine RAEB-T (n = 24) entwickelten. Die mediane Überlebenszeit aller Patienten mit Progress betrug 16 Monate, während die Gruppe „Kein Progress“ von einer fast verdoppelten (30 Monate) Überlebenszeit profitierte. Auch hier besteht ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,007$). Die 5. Phase verdeutlicht, dass bei 16,7% (n = 4) der Patienten mit RAEB-T kein Progress stattgefunden hat, bei 25% (n = 6) ein AML-Übergang dokumentiert worden ist und bei 58,3% (n = 14) keine weitere Folgepunktion erfolgte.

Diagramm 4.4.7 RAEB II Initial

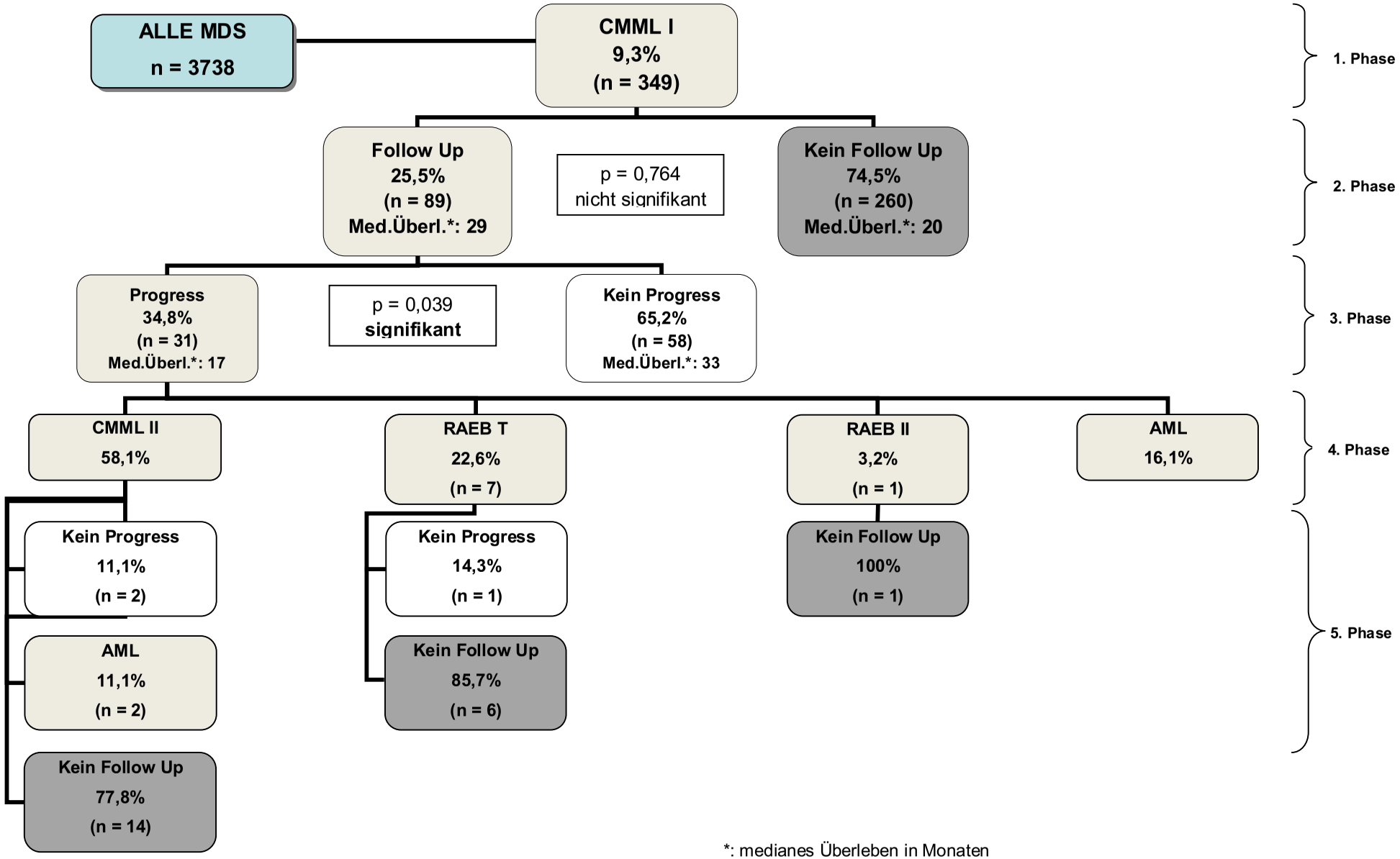


*: medianes Überleben in Monaten

4.4.9. Krankheitsverlauf aller Fälle mit Erstdiagnose CMML I

Das Flussdiagramm 4.4.8 zeigt das dokumentierte Progressionsverhalten aller Patienten mit der initialen Diagnose CMML I, deren Anteil an der MDS Gesamtgruppe 9,3% (n = 349) beträgt. Bei 25,5% (n = 89) der Fälle ist eine Folgepunktion durchgeführt worden, 74,5% (n = 260) erhielten kein Follow Up. Das mediane Überleben der „Follow Up“ Gruppe ist mit 29 Monaten um 9 länger als das der „Kein Follow Up“ Gruppe (p = 0,764). Bei ungefähr ein Drittel (34,8%; n = 31) der Erkrankten mit Repunktion wurde ein Progress festgestellt, während sich bei 65,2% (n = 58) kein Krankheitsfortschritt abzeichnete. Patienten der Gruppe „Kein Progress“ überlebten im Median 33 Monate, Patienten mit Progress dagegen nur etwa die Hälfte der Zeit (17 Monate, p = 0,039). 58,1% (n = 18) der beobachteten Progresse fanden in Form einer CMML II, 22,6% (n = 7) in Form einer RAEB-T, 3,2% (n = 1) in Form einer RAEB II und 16,1% (n = 5) in Form einer direkten AML-Transformation statt. Nach Summation aller Patienten ohne weiteren Follow Up der 5. Phase zeigt sich, dass 21(67,7 %) der 31 Erkrankten nach dem ersten Progress kein weiteres Mal Knochenmark – punktiert worden sind. Nach Progress in Form einer CMML II ist bei 2 der Patienten (11,1%) ein AML-Übergang dokumentiert worden.

Diagramm 4.4.8 CMML I Initial

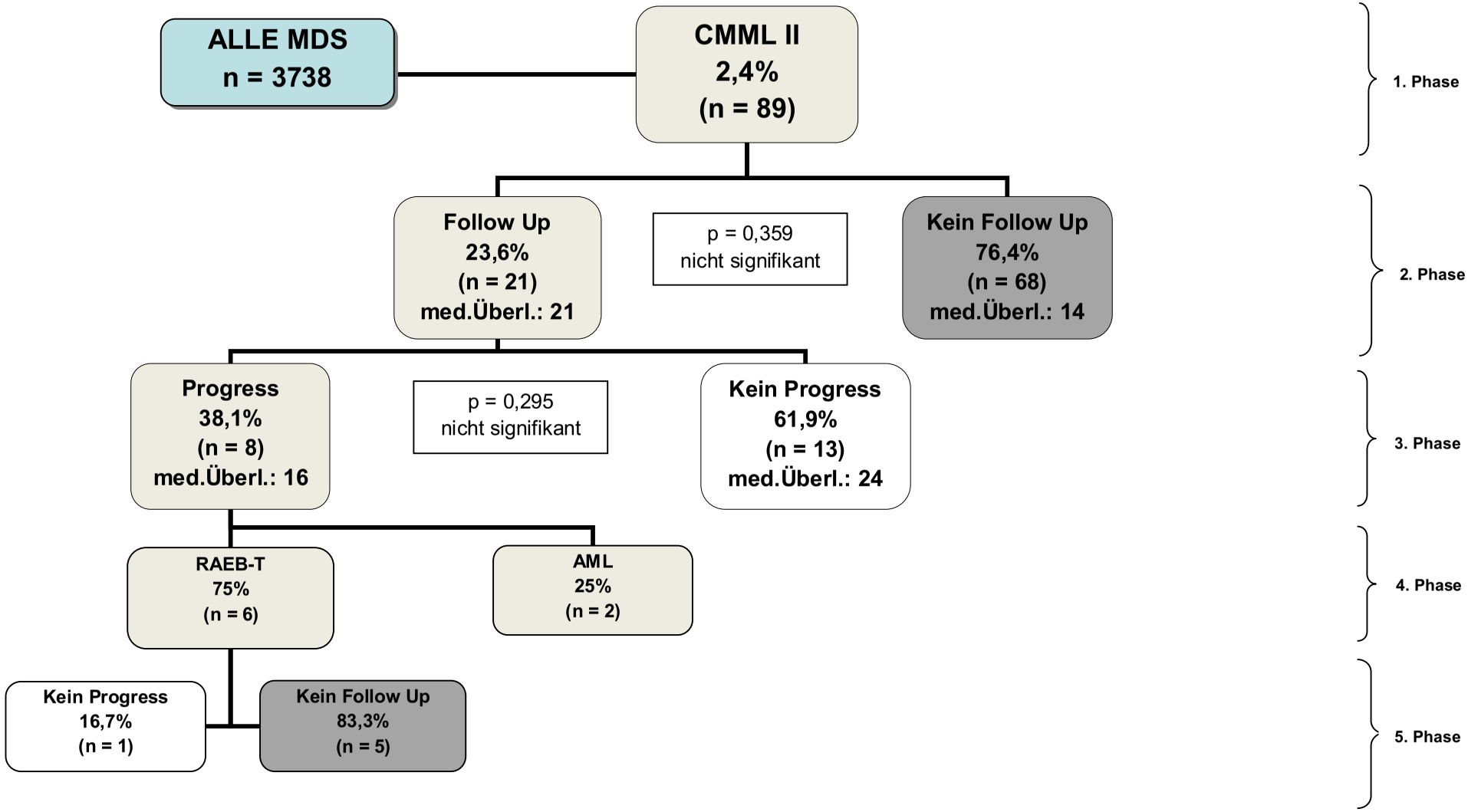


*: medianes Überleben in Monaten

4.4.10. Krankheitsverlauf aller Fälle mit Erstdiagnose mit CMML II

Das Flussdiagramm 4.4.9 stellt das beobachtete Progressionsverhalten der Fälle mit initialer Diagnose CMML II dar. Der prozentuale Anteil aller Patienten mit CMML II an der MDS Gesamtgruppe beträgt 2,4% (n = 89). Ein Follow Up erhielten 21 CMML II Erkrankte, was einem Anteil von 23,6% entspricht. Bei 76,4% (n = 68) der CMML II Gruppe ist keine Repunktion vorgenommen worden. Patienten der Gruppe „Follow Up“ überlebten im Median 21 Monate, während die gegenübergestellte Gruppe „Kein Follow Up“ eine mediane Überlebenszeit von 14 Monaten erreichte (p= 0,359, nicht signifikant). Bei 38,1% (n = 8) der initial an CMML II Erkrankten mit Repunktion ist eine Progression dokumentiert worden, 61,9% (n = 13) hatten keinen Progress. Letztere erreichten eine mediane Überlebenszeit von 24 Monaten, während die Patienten mit Progress im Median 16 Monate lebten. Auch hier besteht bezüglich des Vergleiches mit p = 0,295 kein signifikanter Unterschied. Die 8 Fälle mit dokumentiertem Progress gliedern sich in 6 RAEB-T und 2 AML- Transformationen. 5 der Patienten mit RAEB-T wurden nicht noch einmal repunktiert, während bei einem der Erkrankten bei weiteren Follow Ups kein Progress mehr beobachtet werden konnte.

Diagramm 4.4.9 CMML II Initial

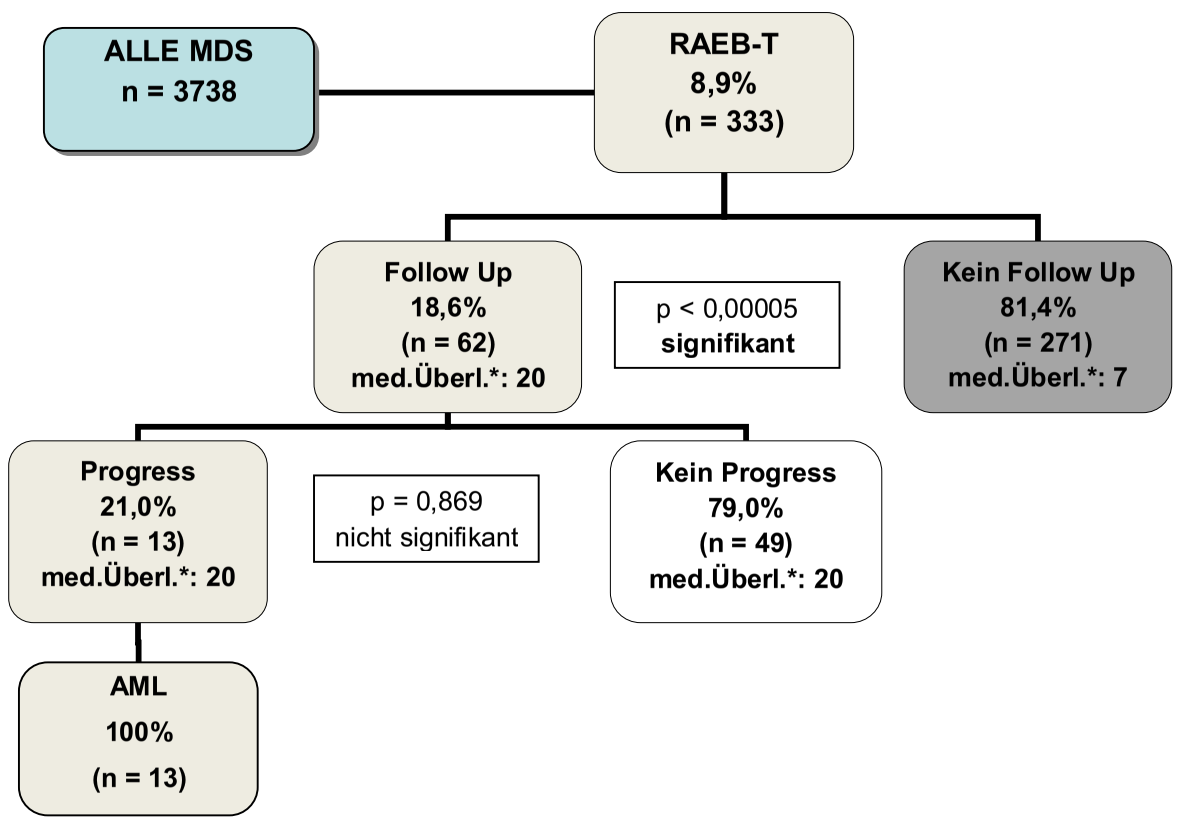


*: medianes Überleben in Monaten

4.4.11. Krankheitsverlauf aller Fälle mit Erstdiagnose RAEB-T

Das Flussdiagramm 4.4.10 zeigt, was für ein Progressionsverhalten bei den 333 Patienten mit initialer Diagnose RAEB-T beobachtet werden konnte. Ihr Anteil an der MDS Gesamtgruppe macht 8,9% aus. Im Vergleich zu den anderen Subtypen sind bei den Erkrankten mit RAEB-T mit 18,6% (n = 62) der Fälle relativ wenig diagnostische Repunktionen vorgenommen worden. 81,4% (n = 271) erhielten kein Follow Up. Das mediane Überleben betrug bei der „Follow Up“ Gruppe 20 Monate, in der „Kein Follow Up“ lebten die Patienten im Median noch 7 Monate ($p < 0,00005$). 21% (n = 13) der Patienten mit Folgepunktion verzeichneten einen Progress. Ihr medianes Überleben betrug 20 Monate, die Gruppe „Kein Progress“ (79%; n = 49) überlebte ebenfalls im Median 20 Monate. Die einzig mögliche Progression aus einer RAEB-T in Form einer AML-Transformation wurde bei allen 13 Erkankten der „Progress“ Gruppe dokumentiert.

Diagramm 4.4.10 RAEB-T Initial



*: medianes Überleben in Monaten

4.5. Prognostische Bedeutung eines Follow Ups für die MDS Gesamtgruppe

Um der Fragestellung nachzugehen, inwieweit ein Follow Up in Form einer diagnostischen Repunktion mit einer verlängerten Überlebenszeit verknüpft ist, wurden Kaplan - Meier Überlebenskurven erstellt. Unabhängig von der Anzahl der Folgepunktionen sind Erkrankte mit Repunktionen (n = 655) in der Gruppe „Follow Up“ zusammengefasst und diejenigen ohne Repunktion (n = 2028) der Gruppe „Kein Follow Up“ zugeordnet worden. Abbildung 4.5.1 zeigt die Kaplan-Meier Kurve für die MDS Gesamtgruppe. Der Tabelle 4.5.1 lässt sich entnehmen, dass Patienten mit Follow Up im Median 45 Monate überlebten, während diejenigen ohne Repunktion eine mediane Überlebenszeit von nur 21 Monaten hatten ($p < 0{,}00005$).

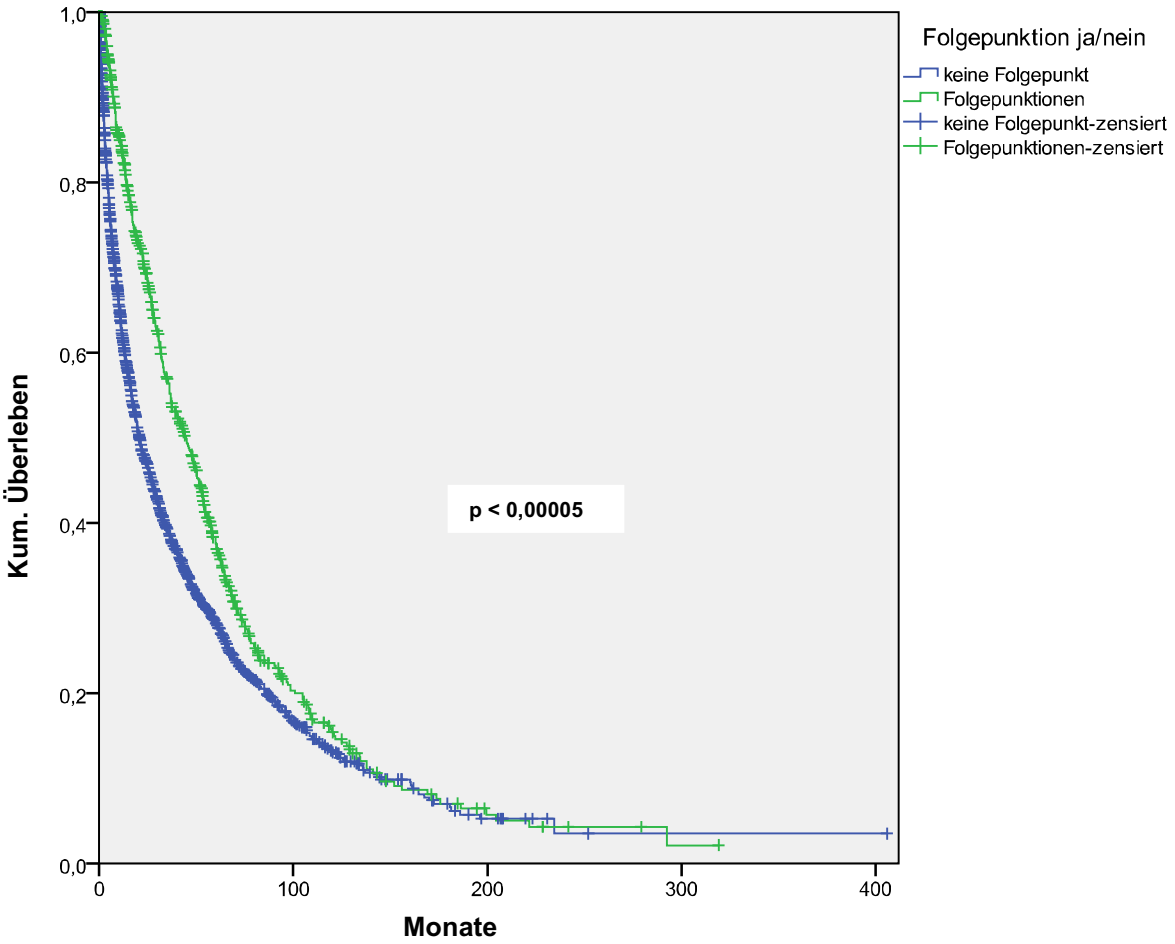


Abbildung 4.5.1 Kumulatives Überleben MDS Gesamt nach Follow Up

Fälle

	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Kein Follow Up	2028	1253	775	38,2%
Follow Up	655	443	212	32,4%
Gesamt	2683	1696	987	36,8%

Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	41,529	1	,000
Breslow (Generalized Wilcoxon)	95,850	1	,000
Tarone-Ware	75,059	1	,000

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

	Mittelwert				Median			
			95%-Konfidenzintervall				95%-Konfidenzintervall	
	Schätzer	Standardfehler	Untere Grenze	Obere Grenze	Schätzer	Standardfehler	Untere Grenze	Obere Grenze
Kein Follow Up	55,350	3,905	47,696	63,004	20,731	1,277	18,227	23,235
Follow Up	65,427	3,626	58,320	72,534	44,780	3,074	38,756	50,805
Gesamt	57,892	2,818	52,370	63,415	27,598	1,234	25,179	30,016

Tabelle 4.5.1 Zusammenfassung medianes Überleben MDS Gesamt nach Follow Up

4.6. Prognostische Bedeutung eines Follow Ups für die verschiedenen WHO-Subtypen

Nun sollte untersucht werden, inwieweit sich der Faktor „Follow Up“ innerhalb der einzelnen WHO-Subtypen auf das Überleben auswirkt. Hierzu wurden Kaplan-Meier Überlebenskurven für die refraktäre Anämie mit und ohne Ringsideroblasten (RA/RARS), refraktäre Anämien mit multilineären Dysplasien mit und ohne Ringsideroblasten (RCMD/RSCMD), refraktäre Anämie mit Blastenexzess Typ I und Typ II (RAEB I und RAEB II) und für akute myeloische Leukämie nach WHO – Klassifikation vormals refraktäre Anämien mit Blastenexzess in Transformation (RAEB – T) nach FAB–Klassifikation erstellt. Erneut wurden Patienten mit bekannter Chemotherapie oder dokumentierter Stammzelltransplantation von den Berrechnungen ausgenommen. Unten aufgeführt sind nur die Kurven von Subtypen, deren p-Werte unterhalb des Signifikanzniveaus von 0,05 lagen. Hierbei stellte sich heraus, dass vor allem für die Subypen RSCMD, RAEB I und RAEB II eine nicht durchgeführte Repunktion mit einer signifikant schlechteren Prognose für das Überleben einhergeht (Abbildungen 4.6.1 – 4.6.3). RSCMD Patienten mit Follow Up überlebten im Median 53 Monate und somit 25 Monate länger als RSCMD-Kranke ohne Follow Up. Das mediane Überleben der RAEB I Patienten mit Repunktion betrug 27 Monate, während diejenigen mit gleicher Erstdiagnose ohne Repunktion nur 12 Monate im Median überlebten. RAEB II Fälle mit Folgepunktion resultierten in einer medianen Überlebenszeit von 25 Monaten. Patienten mit initialer RAEB II ohne weitere KM-Punktion überlebten dagegen im Median nur 6 Monate. Alle Aussagen sind von hoher prognostischer Signifikanz.

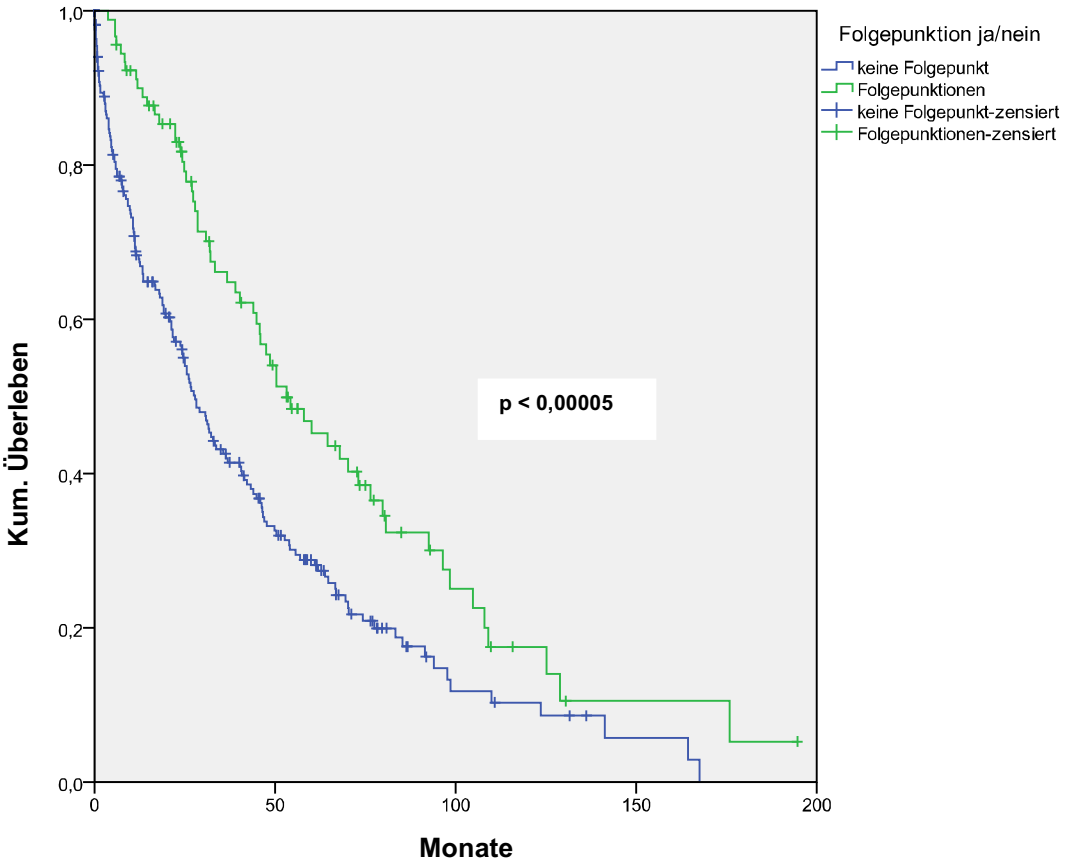


Abbildung 4.6.1 Kumulatives Überleben RSCMD Initial nach Follow Up

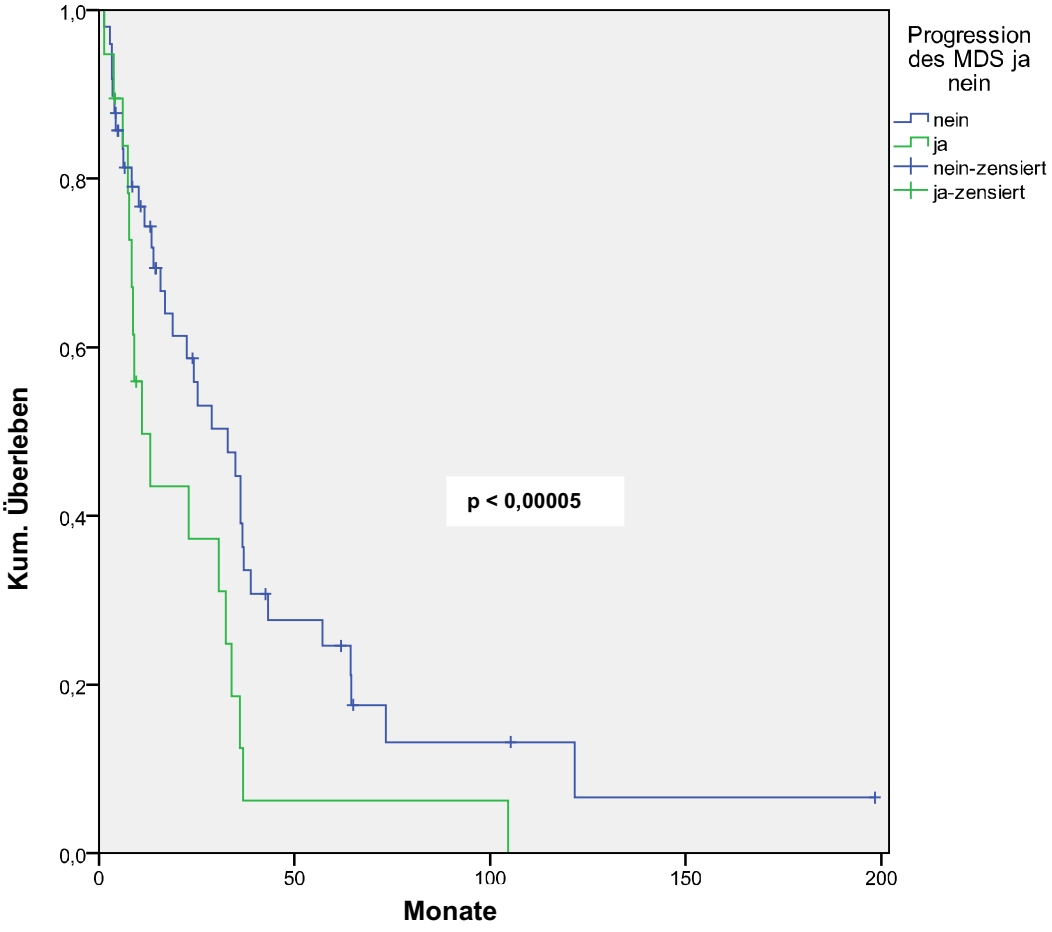


Abbildung 4.6.2 Kumulatives Überleben RAEB I Initial nach Follow Up

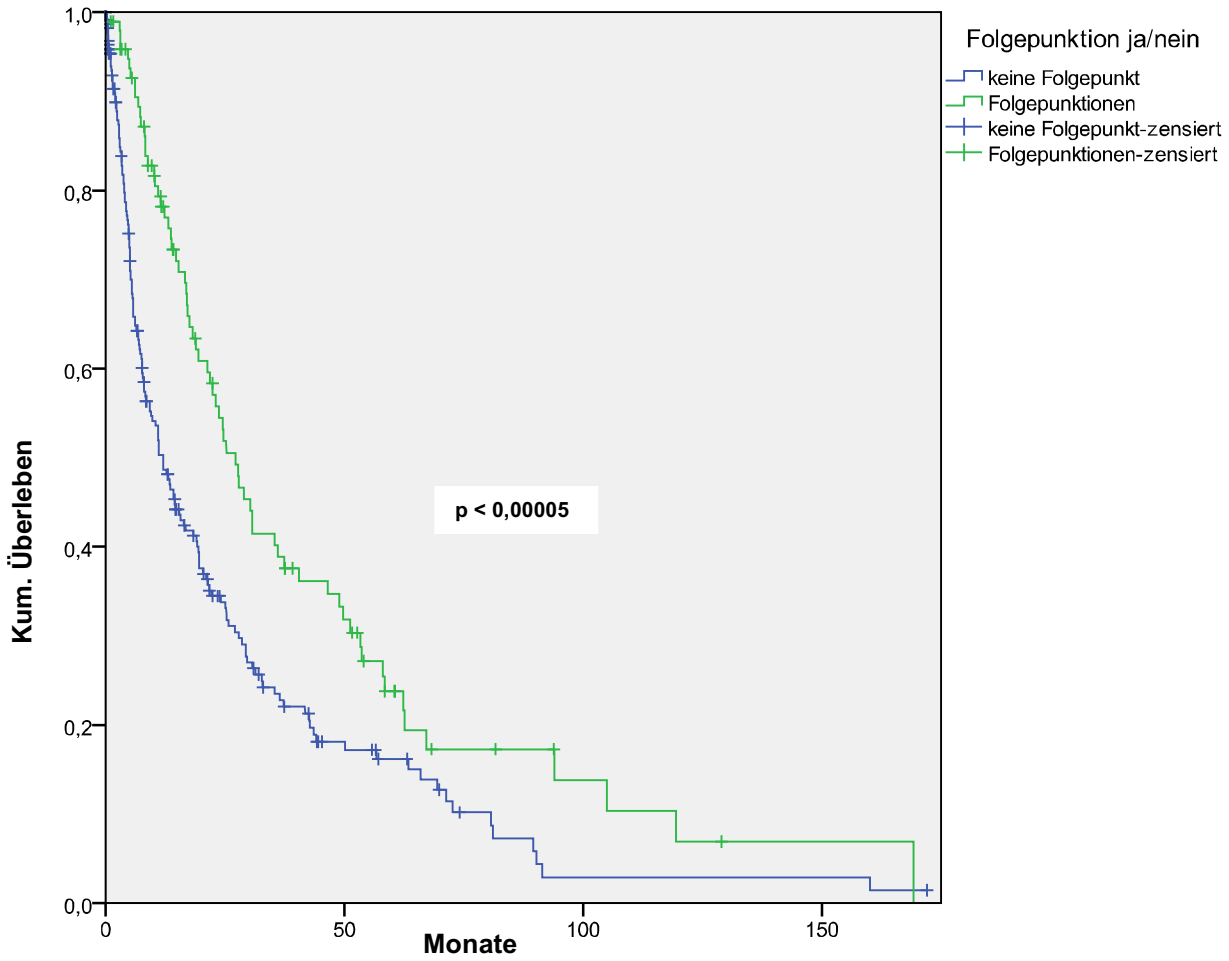


Abbildung 4.6.3 Kumulatives Überleben RAEB II Initial nach Follow Up

RSCMD Initial (n = 326)	**Kein Follow Up**	**Follow Up**	**P**
Anzahl; (%)	235 (72,1%)	91 (27,9%)	
Medianes Überleben in Monaten	27,926	53,224	< 0,00005

Tabelle 4.6.1 Medianes Überleben RSCMD Initial nach Follow Up

RAEB I Initial (n = 335)	**Kein Follow Up**	**Follow Up**	**p**
Anzahl; (%)	237 (70,7%)	98 (29,3%)	
Medianes Überleben in Monaten	11,992	27,203	< 0,00005

Tabelle 4.6.2 Medianes Überleben RAEB I Initial nach Follow Up

RAEB II Initial (n = 287)	**Kein Follow Up**	**Follow Up**	**p**
Anzahl; (%)	219 (76,3%)	68 (23,7)	
Medianes Überleben in Monaten	6,341	25,265	< 0,00005

Tabelle 4.6.3 Medianes Überleben RAEB II Initial nach Follow Up

4.7. Prognostische Bedeutung eines Progresses

Im Folgenden soll der in der Zielsetzung aufgeworfenen Frage nachgegangen werden, inwieweit sich ein formaler Progress auf die Gesamtprognose des Patienten auswirkt. Für diese Untersuchung sind erneut alle Erkrankten mit bekannter Chemotherapie oder Stammzelltransplantation von den Berechnungen ausgenommen worden. Um weiterhin die Trennschärfe zu erhöhen, wurden nur Fälle berücksichtigt, die im Krankheitsverlauf ein Follow Up erhielten. Nach diesem Ausschlussverfahren sind Daten von insgesamt 655 Patienten in die Berechnungen der Kaplan-Meier Kurven eingeflossen. Im Weiteren sind auch die einzelnen MDS Subtypen auf die prognostische Aussagekraft eines formalen Progresses (unter Berücksichtigung der gleichen Ein-/Ausschlusskriterien) hin untersucht worden. Unten abgebildet sind die nur die Kaplan-Meier Kurven von Subtypen, deren Ergebnisse signifikant waren. Abbildung 4.7.1 zeigt die Kaplan-Meier Kurve der MDS Gesamtgruppe, Abbildung 4.7.2 die der RCMD Erkrankten, Abbildung 4.7.3 die Kurve aller Patienten mit Erstdiagnose RSCMD und Abbildung 4.7.4 die der Fälle mit Subtyp RAEB II.

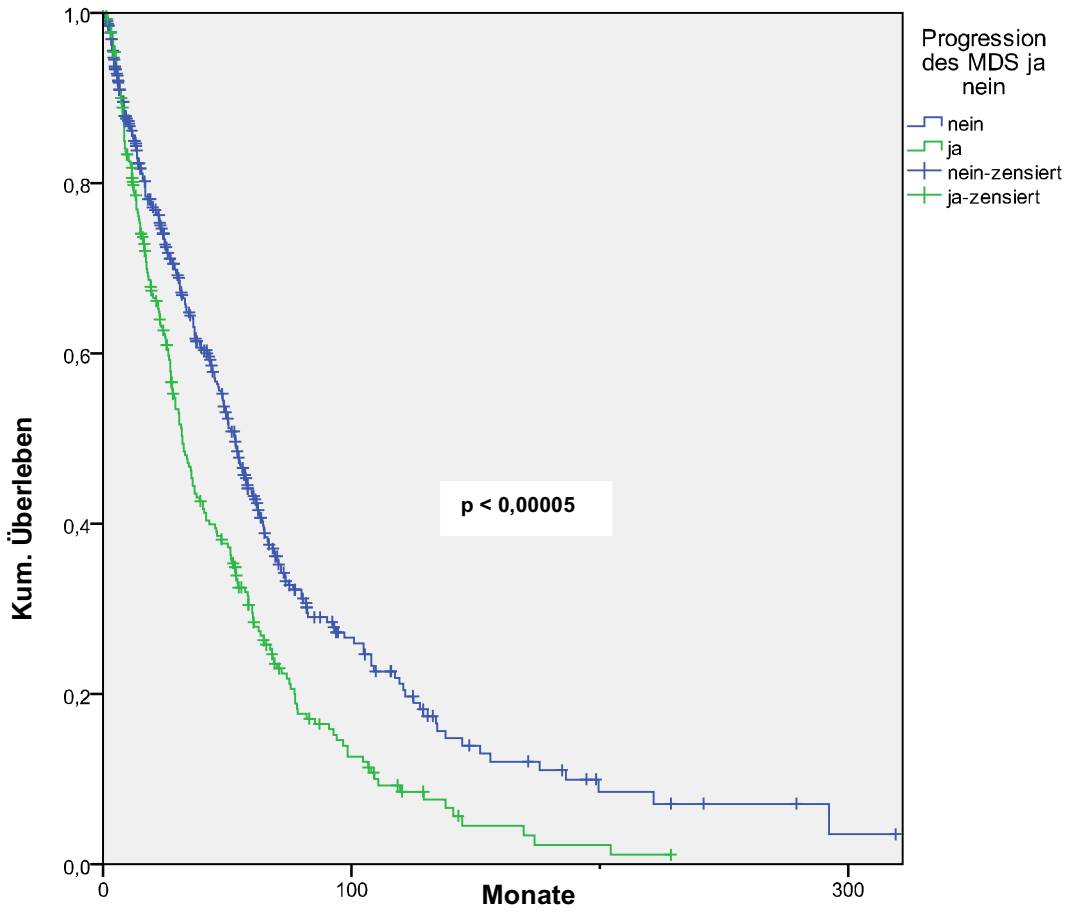


Abbildung 4.7.1 Kumulatives Überleben der MDS Gesamtgruppe in Abhängigkeit vom Progress

Tabelle 4.7.1 erläutert die Bedeutung eines Progresses hinsichtlich der Überlebenszeit aller MDS Patienten. Während Patienten ohne Progress 53 Monate im Median überlebten, beträgt die mediane Überlebenszeit der Patienten mit Progress 32 Monate. Das Ergebnis ist von signifikant prognostischer Bedeutung.

MDS Gesamtgruppe (n = 655)	**Kein Progress**	**Progress**	**p**
Anzahl; (%)	387 (59,1%)	268 (40,9%)	
Medianes Überleben in Monaten	53,224	31,869	< 0,00005

Tabelle 4.7.1 Medianes Überleben MDS Gesamtgruppe nach Progress

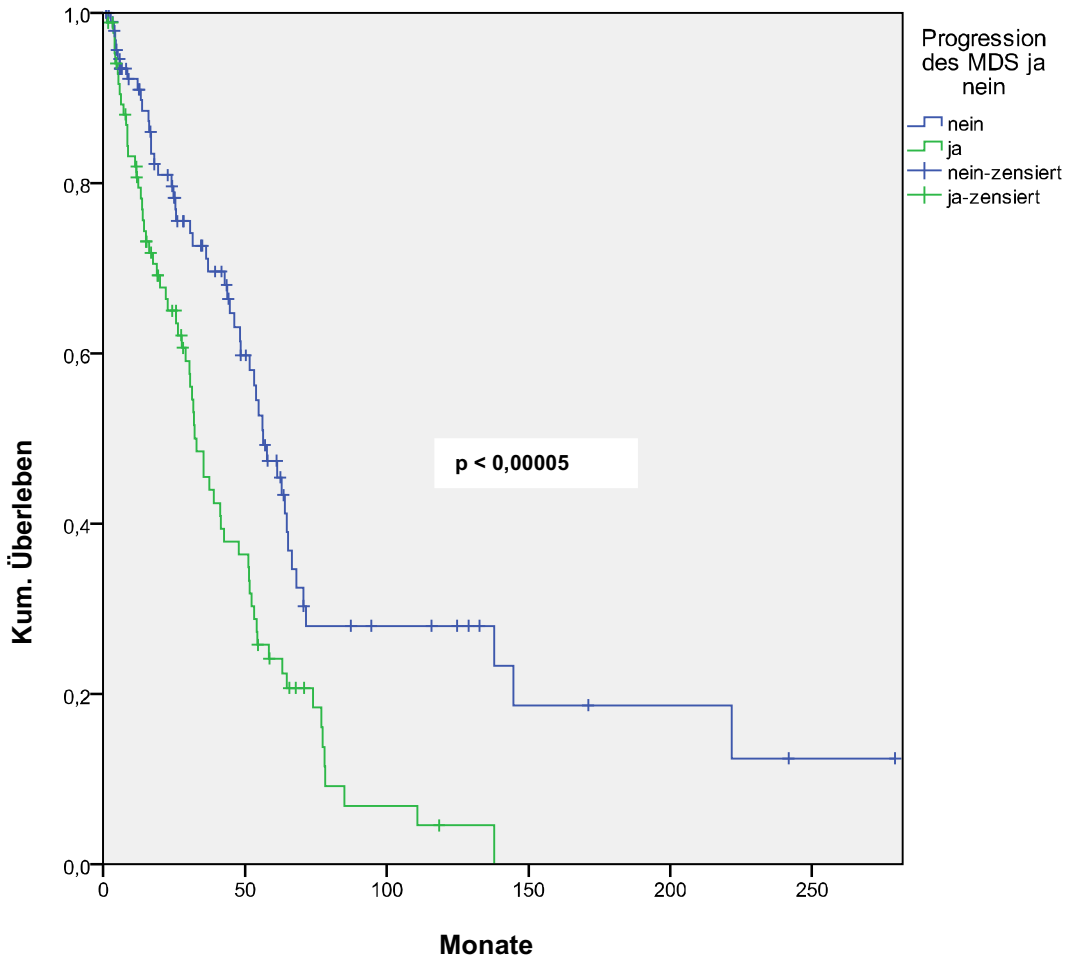


Abbildung 4.7.2 Kumulatives Überleben RCMD Initial in Abhängigkeit vom Progress

Tabelle 4.7.2 demonstriert die Überlebenszeit der RCMD Patienten in Abhängigkeit eines Progresses. Während Patienten ohne Transformation in einen fortgeschrittenen Subtyp eine mediane Überlebenszeit von 56 Monaten zeigen, ist die mediane Überlebenszeit der Patienten mit Progress auf 33 Monate begrenzt.

RCMD Initial (n = 182)	**Kein Progress**	**Progress**	**p**
Anzahl; (%)	96 (52,7%)	86 (47,3%)	
Medianes Überleben in Monaten	56,378	32,789	< 0,00005

Tabelle 4.7.2 Medianes Überleben RCMD Initial nach Progress

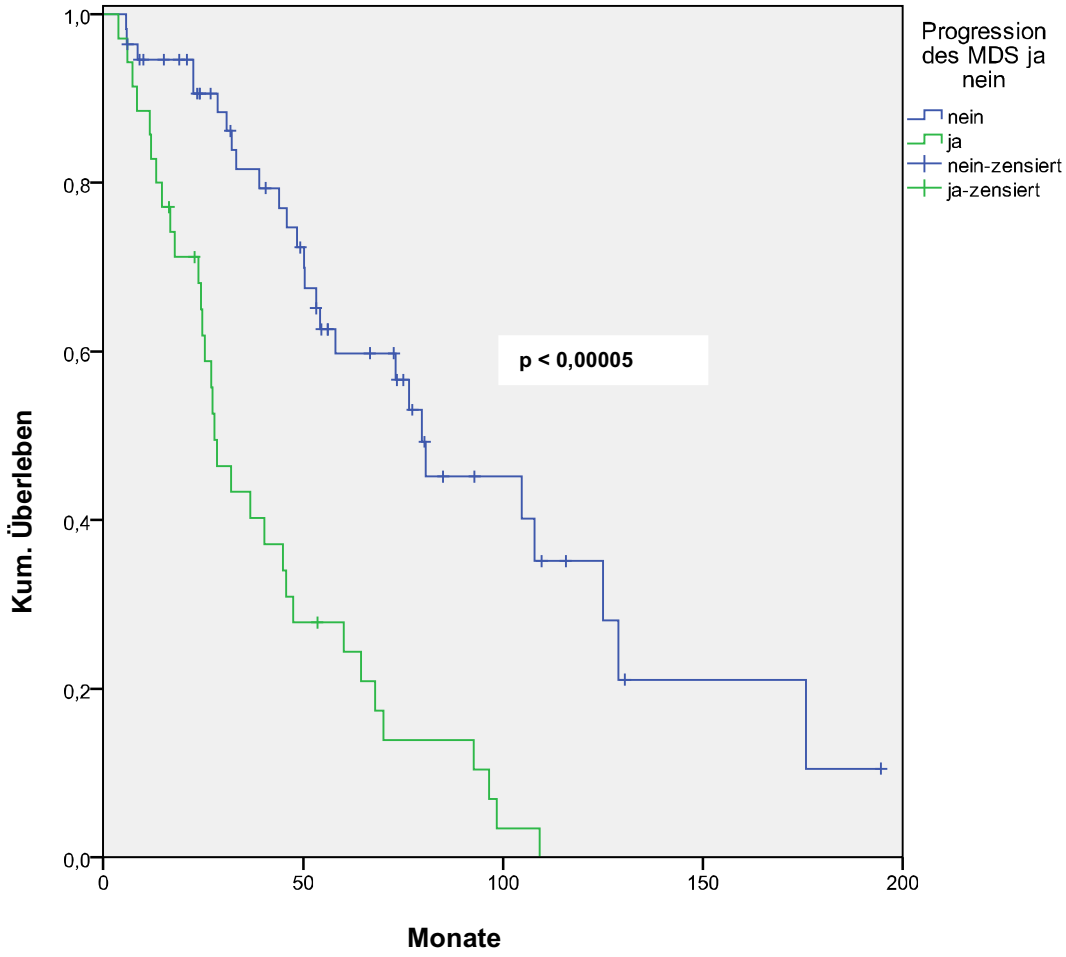


Abbildung 4.7.3 Kumulatives Überleben RSCMD Initial in Abhängigkeit vom Progress

Aus Tabelle 4.7.3 geht hervor wie der Faktor „Progress“ die Überlebenswahrscheinlichkeit der RSCMD Patienten moduliert. Im Gegensatz zu Erkrankten ohne Progress und einer medianen Überlebenszeit von 80 Monaten, beträgt die mediane Überlebenszeit von Patienten mit Progress nur 28 Monate. Es ist eine deutliche Signifikanz ablesbar.

RSCMD Initial (n = 91)	**Kein Progress**	**Progress**	**p**
Anzahl; (%)	56 (61,5%)	35 (38,5%)	
Medianes Überleben in Monaten	79,770	27,828	< 0,00005

Tabelle 4.7.3 Medianes Überleben RSCMD Initial nach Progress

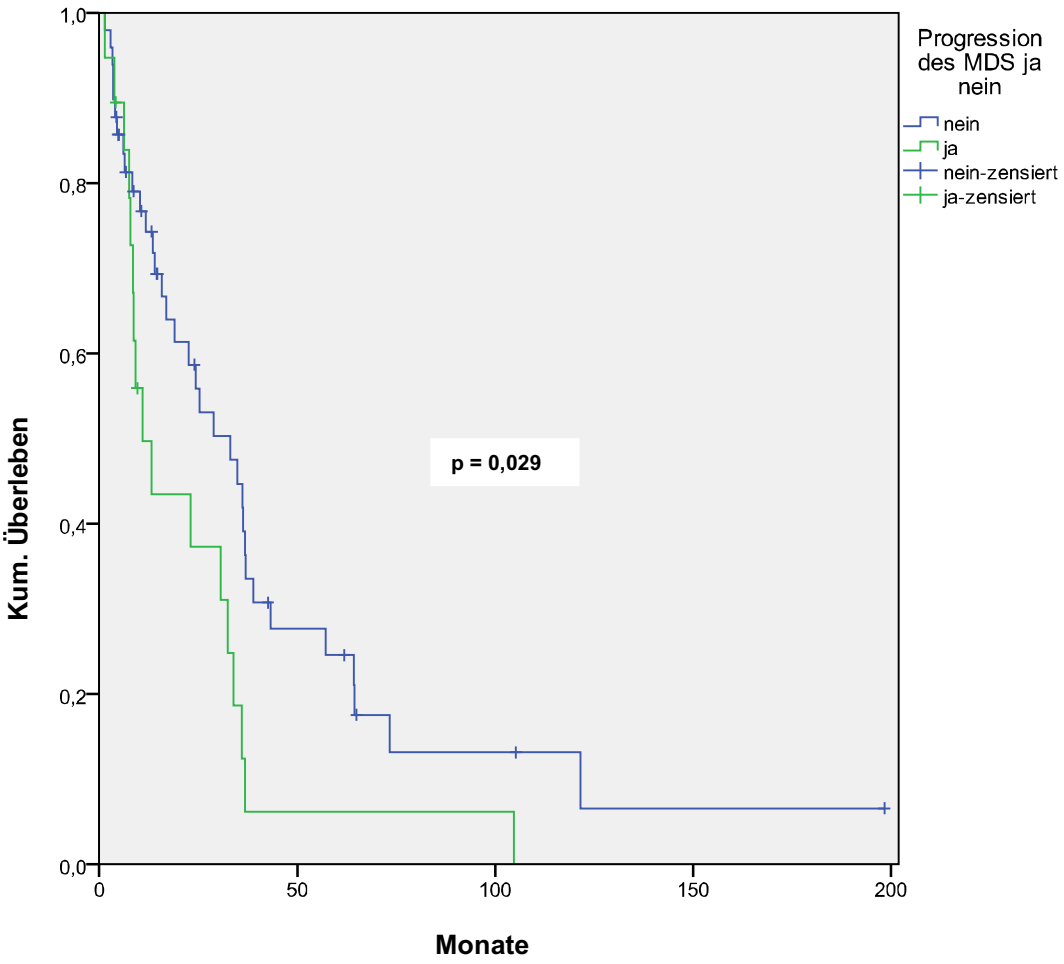


Abbildung 4.7.4 Kumulatives Überleben RAEB II Initial in Abhängigkeit vom Progress

Tabelle 4.7.4 erläutert die Bedeutung eines Progresses hinsichtlich der Überlebenszeit der RAEB II Patienten. Während die Patienten mit einem Progress im Median nur 11 Monate überlebten, zeigten Patienten ohne dokumentierten Progress eine mediane Überlebenszeit von 33 Monaten. Es ist eine deutliche Signifikanz erkennbar.

RAEB II Initial (n = 68)	**Kein Progress**	**Progress**	**p**
Anzahl; (%)	49 (72,1%)	19 (27,9%)	
Medianes Überleben in Monaten	33,018	10,973	0,029

Tabelle 4.7.4 Medianes Überleben RAEB II Initial nach Progress

Tabelle 4.7.5 gibt eine Übersicht über den Einfluss des Progresses auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der anderen MDS Subtypen. Es ist ein meist deutliches Gefälle bezüglich der medianen Überlebenszeit zwischen den Patienten ohne Progress und den Erkrankten mit dem prognostisch ungünstigeren Progress erkennbar. Die prognostische Bedeutung ist jedoch limitiert.

Who-Typ	**Progress Ja/Nein**	**Anzahl (%)**	**Medianes Überleben in Monaten**	**p**
RA (n=46)	Kein Progress	19 (41,3%)	82,201	0,357
	Progress	27 (58,7%)	68,830	
RARS (n = 42)	Kein Progress	34 (81,0%)	68,632	0,501
	Progress	8 (19,0%)	74,973	
5q- Syndrom (n = 42)	Kein Progress	23 (54,8%)	81,741	0,531
	Progress	19 (45,2%)	59,893	
RAEB I (n = 98)	Kein Progress	50 (51,0%)	24,706	0,724
	Progress	48 (49,0%)	27,203	
CMML I (n = 63)	Kein Progress	44 (69,8%)	33,347	0,120
	Progress	19 (30,2%)	17,281	
CMML II (n = 7)	Kein Progress	4 (57,1%)	8,246	0,515
	Progress	3 (42,9%)	5,027	
RAEB-T (n = 16)	Kein Progress	12 (75%)	7,688	0,162
	Progress	4 (25%)	6,669	

Tabelle 4.7.5 Medianes Überleben verschiedener MDS Subtypen nach Progress

5. Diskussion

I

Überblick

In der vorliegenden Arbeit wurden Krankheitsverlauf und Progressionsverhalten von 3738 Patienten mit myelodysplastischen Syndromen untersucht. Bei 986 Patienten dieser Kohorte konnte in Form einer Knochenmarkrepunktion mindestens ein Follow Up gewonnen werden. Bei 365 Erkrankten konnten sogar zwei oder mehr Folgepunktionen durchgeführt werden. Während viele Studien die prognostische Bedeutung diverser Risikofaktoren untersuchten, die zum Diagnosezeitpunkt bestimmt wurden, existiert bis heute keine Arbeit, die systematisch das Progressionsverhalten der Myelodysplastischen Syndrome beschreibt. Ziel war es, die verschiedenen MDS Subtypen auf ihren individuellen Krankheitsverlauf hin zu untersuchen und deskriptiv die verschiedenen Progressionsformen zu erfassen. Weiterhin sollte die Frage geklärt werden, inwiefern ein formaler Progress mit Zunahme des Blastenanteils sich auf die Gesamtprognose des Patienten auswirkt. Im Folgenden wird zunächst innerhalb einer deskriptiven Analyse der zu Grunde liegende Datensatz erörtert und anschließend untersucht, welche prognostische Bedeutung die Durchführung eines Follow Ups und die Diagnose eines Progresses besitzt. Abschließend wird die Qualität der Studie im Rahmen der methodenkritischen Limitierungen dargelegt.

II

Deskriptive Analyse der Patientendaten

In der Kohorte von 3738 Patienten trat als Erstdiagnose mit 25,3% RCMD am häufigsten auf. 14% wurden initial der Gruppe RAEB I, 12,7% RAEB II, 10,1% RSCMD, 9,3% CMML I, 8,9% RAEB-T, 7,9% RA, 6,1% RARS, 3,3% 5q-Syndrom und 2,4% CMML II zugeordnet. Das mediane Erkrankungsalter betrug 71 Jahre und es war mit 55% ein Überwiegen des männlichen Geschlechts festzustellen. Sowohl die Ergebnisse der deskriptiven Analyse der hämatologischen Befunde des peripheren Blutes, des Blastenanteils als auch die zytogenetischen Daten repräsentieren in Form der möglichen Zytopenien und heterogen Zytogenetik das typische klinische Erscheinungsbild der myelodysplastischen Syndrome. Die Berechnung der medianen Überlebenszeiten in Abhängigkeit der verschiedenen Scores erhärtet den prognostischen Stellenwert des Düsseldorf-/ IPSS- und WPSS Scores.

Alle drei Risiko Scores zeigten in Bezug auf die untersuchte Kohorte Ergebnisse von signifikant prognostischem Gewicht. Dieselben Resultate lassen sich ebenfalls in der Literatur wiederfinden (Malcovati 2007; Aul, Leukaemia 1994: Düsseldorfscore).

III Deskriptive Analyse der Verlaufsbeobachtung

Insgesamt sind 986 der 3738 Patienten zählenden MDS Gesamtgruppe erneut Knochenmark-punktiert worden. Dies entspricht einem Anteil von 26,4%. Auf dieser Gruppe, im folgenden „Follow Up“ Gruppe genannt und im Diagramm 5.1 übersichtlich repräsentiert, soll nun der Focus liegen. Unter kritischer Betrachtung der Anzahl aller Follow Ups pro Patient (Tabelle 4.3.1) fällt ins Auge, dass bei über 90% der „Follow Up“ Gruppe nicht mehr als drei Folgepunktionen gemacht worden sind. Nur 88 Erkrankte erhielten vier oder mehr Repunktionen. Nach Summierung aller Follow Ups wird deutlich, dass insgesamt 1689 Repunktionen durchgeführt worden sind. Das sind im Schnitt 1,7 pro Patient. Der mediane zeitliche Abstand zwischen Erstdiagnose und erster Folgepunktion lag bei 9 Monaten. Die Zeit zwischen Erstdiagnose und Krankheitsprogress beschreibt das progressionsfreie Intervall (PFI). Das PFI aller Patienten mit formalem Progress zählte im Median 12 Monate. Bei 45% (n = 444) konnte ein formaler Progress dokumentiert werden, während bei 542 Fällen (55%) der „Follow Up“ Gruppe kein Krankheitsfortschritt beobachtet worden ist (Diagramm 5.1). Diese Daten spiegeln die Phasen drei und vier der Flussdiagramme wieder. Bei 64 (17,0%) der 376 Erkrankten (ohne AML Phase 4), die einen Progress erlitten, ist bei einer erneuten Repunktion ein noch weiter fortgeschrittener Subtyp (n = 23) bzw. eine AML-Transformation (n = 41) diagnostiziert worden. Der Anteil dieser Patienten an der „Follow Up“ Gruppe beträgt 6,5% und ist in Phase fünf der Flussdiagramme veranschaulicht. Abbildung 5.1 gibt die Progresshäufigkeit pro Patient innerhalb der „Follow Up“ Gruppe wieder.

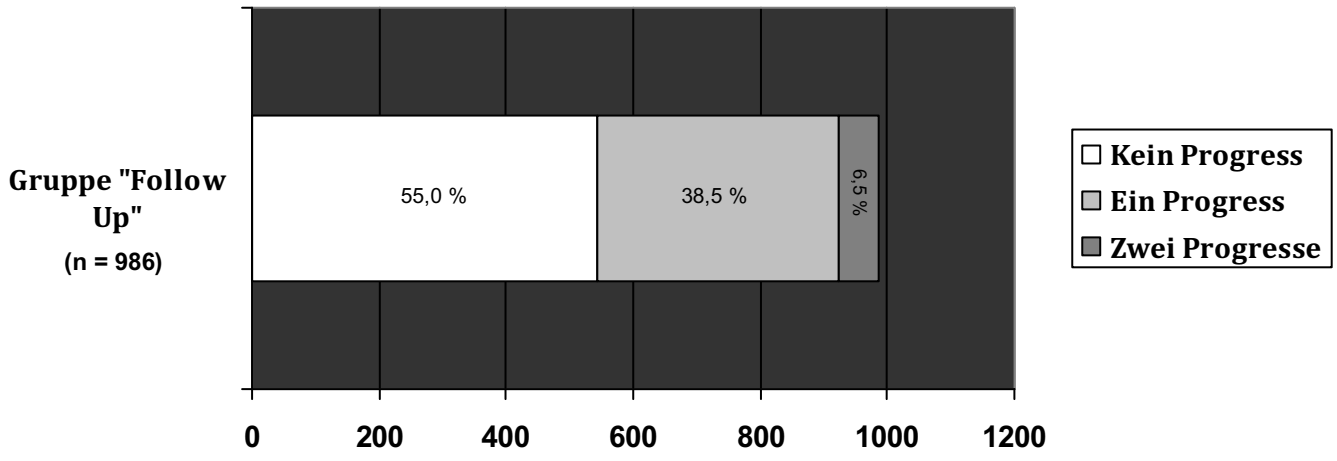
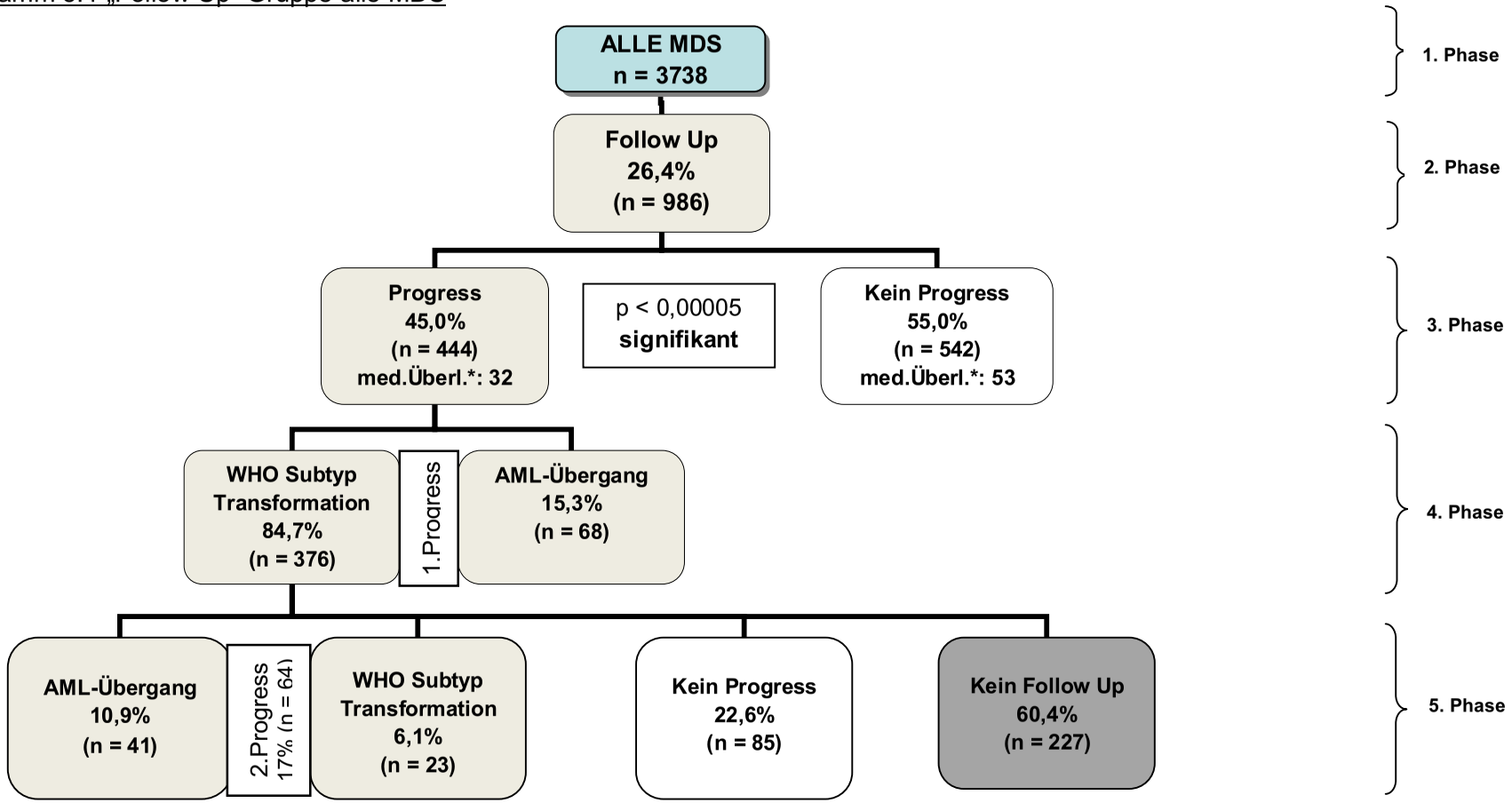


Abbildung 5.1 Patienten mit Progressanzahl innerhallb der „Follow Up“ Gruppe

In 3 Fällen konnte sogar ein 3. Progress in Form eines AML-Übergangs beobachtet werden (im Verlauf der Subtypen mit Erstdiagnose RCMD Initial und RAEB I Initial), was wahrscheinlich auf die hohen Fallzahlen dieser beiden Subtypen zurückzuführen ist. Dieser Prozess wird durch die 6. Phase der Flussdiagramme 4.4.3 und 4.4.6. re-

präsentiert. Generell lässt sich sagen, dass aufgrund der großen Anzahl an Folgepunktionen innerhalb der „Follow Up“ Gruppe (n = 1689; 1,7/Patient) eine repräsentative Übersicht über den Krankheitsverlauf der myelodysplastischen Syndrome gewonnen werden konnte. Die diversen möglichen Progressformen - je nach initialem Subtyp sind bis zu acht beobachtet worden (siehe Diagramm 4.4.1 RA Initial) – zeigen, wie sowohl komplex als auch heterogen die Myelodysplastischen Syndrome sich in ihrem Progressionsverhalten präsentieren. Auch wenn sich diesbezüglich kein generelles Muster ableiten lässt, mit dem - von einem bestimmten initialem Subtyp aus - das Progressionsverhalten definiert werden kann, so ist doch eine Tendenz innerhalb des ersten Progresses zu erkennen (Phase 4): Es zeichnet sich, ausgehend von den WHO-Subtypen mit <5% Blasten, ein Überwiegen der Transformation in RAEB I ab (RA: 43,5%; RARS: 57,7%; RCMD: 39,5%; RSCMD: 51,3%; 5q-: 57,7%). Patienten mit der Erstdiagnose RAEB I wiederum erlitten am häufigsten den ersten Progress in Form einer RAEB II (64,1%), Erkrankte mit initialem RAEB II oder CMML II transformierten größtenteils in den Subtypen RAEB-T (57,1%; 75%). Eine initiale CMML I ist zu 58,1% in eine CMML II übergegangen. Zusammenfassend lässt sich daraus schlussfolgern, dass die myelodysplastischen Syndrome tendenziell zuerst in eine Stufe weiter fortgeschrittene WHO-Subtypen transformieren. Bis auf die multilineären WHO-Typen RCMD und RSCMD, bei denen eine direkte RAEB II Transformation zu 31,0% bzw. 33,3% beobachtet worden ist, waren Progresse innerhalb der 4. Phase mit einem Anstieg des KM Blastenanteils um mehr als 10% gegenüber der Erstdiagnose selten. Das Flussdiagramm 5.1 stellt im Folgenden nun übersichtlich das grobe Progressionsverhalten der gesamten „Follow Up“ Gruppe dar. Die Gruppe „AML-Übergang“ in Phase 4 und 5 ist gesondert zu betrachten, da eine AML Transformation den Endpunkt der Progressmöglichkeiten darstellt. Während in Phase 4 ein direkter AML-Übergang in nur 15,3% (n = 68) der Erstprogresse dokumentiert worden ist, verhält es sich in der 5. Phase anders: Bei insgesamt 64 Patienten (17,0% aller Patienten mit WHO Subtypprogress) konnte im Rahmen der Verlaufsbeobachtung ein zweiter Progress erfasst werden, wovon allerdings der AML-Übergang mit 41 Fällen (64,1%) den Großteil ausmachte. 22,6% (n = 85) der Erkrankten zeigten bei weiteren Knochenmarkuntersuchungen keinen erneuten (2.) Progress. Schwachpunkt der 5. Phase der Verlaufsbeobachtung ist sicherlich, dass von über 60% (n = 227) der Patienten mit gesichertem Erstprogress (ohne AML Phase 4) kein weiteres Follow Up durchgeführt worden ist.

Diagramm 5.1 „Follow Up“ Gruppe alle MDS



*: medianes Überleben in Monaten

IV

Prognostische Bedeutung

Eine zentrale Frage dieser Arbeit war, ob ein formaler Progress sich auf die Gesamtprognose eines Patienten auswirkt. Während diese Untersuchung sich auf die „Follow Up“ Gruppe konzentrierte, war im Vorfeld zu klären, inwiefern generell die Durchführung eines Follow Ups prognostisch relevant ist. Diesbezüglich konnte insbesondere innerhalb der MDS Gesamtgruppe gezeigt werden, dass die „Nicht-Durchführung“ einer Folgepunktion mit einer signifikant schlechteren Prognose assoziiert ist (medianes Überleben „Follow Up“: 45 Monate; medianes Überleben „kein Follow Up“: 21 Monate – siehe Abbildung 4.5.1). Vor allem für die initialen Subtypen RSCMD, RAEB I und RAEB II besaß der Faktor „Follow Up“ eine hohe prognostische Bedeutung. Patienten mit Repunktion wiesen signifikant längere Überlebenszeiten auf als diejenigen ohne Folgepunktion. Erkrankte mit RAEB I + Follow Up zeigten eine verdoppelte-, solche mit Erstdiagnose RAEB II + Follow Up sogar eine vervierfachte mediane Überlebenszeit gegenüber den nicht nachbeobachteten Patienten dieser Subtypen (siehe Tabelle 4.6.2; Tabelle 4.6.3). Dies könnte natürlich damit zu erklären sein, dass das Zeitintervall bei früh verstorbenen Patienten für eine Repunktion zu kurz gewesen sein könnte. Das prognostische Gewicht des Faktors „Progress“ ist nun innerhalb der „Follow Up“ Gruppe untersucht worden. Es konnte klar gezeigt werden, dass eine Transformation in ein fortgeschrittenes MDS bzw. eine AML mit einer signifikant schlechteren Prognose vergesellschaftet ist. Vor allem der Vergleich innerhalb der alle Subtypen beinhaltenden gesamt- „Follow Up“ Gruppe lieferte signifikante Werte. Ein formaler Progress war mit einem Überleben von 23 Monaten assoziiert, während Erkrankte ohne Progress im Median 53 Monate überlebten. Subtypenspezifisch war der Faktor „Progress“ vor allem bei RCMD, RSCMD und RAEB II prognostisch relevant. Die anderen Untergruppen zeigten zwar gewisse Tendenzen, besaßen aber in dieser Hinsicht meistens nur eine marginale prognostische Wertigkeit (siehe Tabellen 4.7.2 – 4.7.5).

V

Literatur

Es existiert keine Arbeit, die anhand ähnlich großer Fallzahlen das Progressionsverhalten der myelodysplastischen Syndrome beschreiben konnte. Die vorliegende Arbeit lieferte eine deskriptive Übersicht über den Krankheitsverlauf der verschiedenen Subtypen, ergänzt durch die medianen Überlebenszeiten und deren Signifikanzen. Bei drei Arbeiten lassen sich zumindest marginale Ähnlichkeiten finden: Bernasconi et al. (2010), Germing (2002) und Zohren et al. (2008). Bernasconi et al. (2010) publizierte

eine Studie, die den Einfluss zytogenetischer Mutationen auf Prognose und Progress diskutiert.

Ein Ähnlichkeit besteht insofern, dass 153 Patienten mit de novo MDS zwischen 1990 und 2004 unter anderem auch auf einen eventuellen Krankheitsprogress untersucht worden sind. Im Focus stand dabei jedoch weder die prognostische Relevanz eines Progresses noch die eines Follow Ups. Die Studie präsentierte vorrangig die prognostische Wertigkeit und den Einfluss einer zytogenetischen Transformation auf das Überleben und die Progresswahrscheinlichkeit der Patienten. Bezüglich des letzten Aspekts beobachteten Bernasconi et al. unter den 153 Patienten insgesamt 65 Progresse, wovon 54 (35,3%) in Form eines AML-Übergangs und nur 11 (7,2%) als MDS Progress dokumentiert worden sind. Im Vergleich dazu ist in dieser vorliegenden Arbeit allein im Rahmen des 1. Progresses (Phase 4) unter 986 Patienten bei 376 (38,1%) eine reine MDS-Transformation und bei 68 (6,9%) Erkrankten ein AML-Übergang erfasst worden. Ins Auge fällt, dass sich die Ereignisse (AML-Übergang und MDS-Transformation) beider Arbeiten von den prozentualen Anteilen her beinahe gegenteilig verhalten. Dies trifft zumindest für die Phase des ersten Progresses zu. Weiter präzisiert Bernasconi seine Angaben weder hinsichtlich der Nennung von Subtypen (im Rahmen der MDS-Transformationen) noch im Sinne einer Erwähnung von Zweitprogressen. Im Vordergrund stand allein die Feststellung des Progresses unter dem Einfluss der zytogenetischen Mutation. Während die mediane Follow Up Zeit bei Bernasconi et al. 45 Monate zählte, betrug sie in der vorliegenden Arbeit 9 Monate. Zudem profitiert die hier vorliegende Arbeit gegenüber der Studie Bernasconis von einer über sechsfach größeren „Follow Up“ Gruppe. Dadurch war es unter anderem möglich, bei 193 (19,6%) Personen sogar einen zweiten Follow Up durchführen zu können. So konnten Erkenntnisse über eine weitere Phase des Krankheitsverlaufs und das Progressionsverhalten der myelodysplastischen Syndrome gewonnen werden. Eine solche Zweitprogress-Phase (Phase 5) ist lediglich noch von Germing (2002) beschrieben worden. In dieser Arbeit konnte mittels Knochenmarkmorphologie bei 115 (7,2%) von 1602 Patienten ein Übergang in fortgeschrittene MDS Subtypen (ohne AML-Transformation) nachgewiesen werden, die dann auch - im Gegensatz zu Bernasconi - vom speziellen Progress-Subtyp auch namentlich genannt worden sind. So kann unter anderem der in dieser Arbeit gewonnene Eindruck bestätigt werden, dass ein 1. Progress zumeist in Form des nächst fortgeschrittenen Subtyps erfolgt. Bei 2 (1,7%) Fällen beobachtete Germing einen Übergang in einen 3. MDS Subtyp (Zweitprogress). Die vorliegende Arbeit konnte dies sogar bei 23 (6,1%) Patienten nachweisen (Phase 5, abzüglich der 41 AML-Übergänge). Angesichts der Tatsache, dass jedoch über 60% (n = 227) aller Patienten

in dieser Phase kein weiteres Follow Up erhielten, muss ein tatsächlich viel höherer Anteil an Zweitprogressen vermutet werden.

Insgesamt konnte Bernasconi et al. bei 42,5% und die vorliegende Arbeit bei 45% der nachbeobachteten Fälle einen formalen Progress beobachten, wobei Bernasconi weit mehr AML-Übergänge (35,3%; n = 54) dokumentierte. Letzteres könnte an der längeren medianen Follow Up Periode von 45 Monaten liegen (hier: 9 Monate), da bei langen Krankheitsverläufen insgesamt eine AML-Transformation immer wahrscheinlicher wird. Die Parallele der Arbeiten bezüglich des generellen Progressanteils lässt vermuten, dass wahrscheinlich tatsächlich etwa knapp die Hälfte aller MDS Patienten im Krankheitsverlauf eine MDS-Transformation erleiden. Zohren et al. (haematologica, 2008) publizierten in einem Abstract eine prälaminäre Auswertung des in dieser Arbeit genutzten und damals noch nicht so umfangreichen Datenmaterials. Zohren et al. beschreibt ebenfalls retrospektiv das Progressionsverhalten der gleichen Düsseldorfer MDS Gruppe anhand von durchgeführten Follow Up Punktionen. Aufgrund der oben erwähnten aktuellen Erkenntnisse müssen einige Aussagen dieses Abstracts jedoch korrigiert werden. So verzeichnete Zohren et al. einen Gesamtprogress von 25% aller verlaufsbeobachteten Patienten, während diese Arbeit bei 45% der Erkrankten eine MDS Transformation bzw einen AML Übergang identifizieren konnte. Weiterhin beobachteten wir bei insgesamt 49% der unilineären Subtypen (RA / RARS) einen Krankheitsprogress, während Zohren et al. bei der gleichen Gruppe eine Progressionsrate von nur 10% beschrieb. Übereinstimmend mit den Aussagen dieser Arbeit konnte jedoch ebenfalls bei Zohren et al der signifikante Einfluss eines Progresses auf die Überlebenszeit nachgewiesen werden.

VI

Fazit

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war es, das Progressionsverhalten der myelodysplastischen Syndrome zu analysieren. Nicht nur allein die hohen Fallzahlen der „Follow Up“ Gruppe (n = 986), sondern auch die zahlreich durchgeführten (n = 1689) Folgepunktionen ermöglichten eine deskriptive und repräsentative Präsentation des Krankheitsverlaufs. Die Komplexität der myelodysplastischen Syndrome spiegelt sich nach der Analyse der subtypenspezifischen Daten vor allem in der Heterogenität der verschiedenen Progressmöglichkeiten wieder. Schon ein grober Blick auf die Flussdiagramme 4.4.1 – 4.4.10 lässt erahnen, welch diversen Wege ein Krankheitsverlauf nach der jeweiligen Erstdiagnose einzuschlagen vermag. Die Darstellung hätte wahrscheinlich noch weit unübersichtlicher ausgefallen können, wenn man bedenkt, dass bei über

60% aller Patienten mit einem ersten Progress im Folgenden kein weiteres Follow Up mehr durchgeführt worden ist. Dennoch ist es anhand der Daten gelungen, das Progressionsverhalten der myelodysplastischen Syndrome, vor allem für die Phase des 1. Progress (Phase 4), repräsentativ und detailliert zu beschreiben. Desweiteren stellte sich die Frage nach der Notwendigkeit und diagnostischen Potenz einer Knochenmark-Repunktion: Die Knochenmarkpunktion stellt nach wie vor den wichtigsten diagnostischen Schritt dar, um ein MDS bzw. einen Progress sicher erkennen zu können. Dass anhand der Follow Ups bei fast der Hälfte aller nachbeobachteten Patienten eine MDS-/AML-Transformation nachgewiesen werden konnte, unterstreicht den hohen Stellenwert dieser Folgepunktionen. Vor allem aufgrund der in dieser Arbeit gezeigten prognostischen Relevanz einer MDS-/ AML-Transformation innerhalb der MDS Gesamtgruppe, ist es vor allem aus therapeutischer Sicht wichtig, einen Progress frühzeitig zu erkennen und anschließend eine risikoadaptierte Therapie einleiten zu können. Dennoch sollte nicht als Schlussfolgerung die Empfehlung herausgegeben werden, von nun an im Sinne eines sekundärpräventiven Screenings alle Patienten mit MDS zum Beispiel jährlich repunktieren zu müssen. Es gibt genug Aspekte, die einem solchen Ansatz widersprechen: Zum Einen zeigten die Ergebnisse, dass ein formaler Progress lediglich spezifisch für die WHO Subtypen RCMD, RSCMD und RAEB II von signifikanter prognostischer Bedeutung war. Zum Anderen müssen die eventuellen therapeutischen Konsequenzen einer diagnostischen Folgepunktion mit der Lebensqualität des Patienten abgewogen werden. Da die MDS eine Erkrankung des höheren Alters sind, stellt sich nicht selten die Frage nach dem Nutzen eines Follow Ups. Vor allem muss im Hinterkopf behalten werden, was bisher wahrscheinlich die Hauptindikation für eine Repunktion darstellte: Eskalation oder Neuauftreten von Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, abrupter LDH-Anstieg oder zunehmender Transfusionsbedarf. In diesem Punkt ist nun die Verbindung zu den klinischen und hämatologischen Befunden des peripheren Blutes hergestellt (Tabelle 4.1.1-4.1.4). Das verdeutlicht, dass die klinische Symptomatik und Untersuchung des peripheren Blutes - vor allem da auch leichter zu erfassen und zu gewinnen - immer noch einer „blinden“ Knochenmarkpunktion vorangehen sollte, zumal in Studien deren prognostische Potenz zahlreich bewiesen worden ist (Germing et al, 2005; Kao et al, 2008; Kantarjian; 2007). All diese Parameter beeinflussten maßgeblich die Indikation, ein Follow Up durchzuführen und sind deshalb immer in Relation zu den im Rahmen dieser Arbeit erfolgten Folgepunktionen zu sehen.

VII

Methodenkritik

Die vorliegende Studie weist trotz sorgfältiger Datenaufarbeitung einige Schwachpunkte auf. Aufgrund des großen Umfangs der Gesamtgruppe und der Parameter, die es zu analysieren galt, konnten alle Daten für die 3738 Patienten nicht immer genau eruiert werden. So weist die deskriptive Analyse der Patientendaten zum Teil einige Lücken auf, da nicht immer alle Laborwerte oder die Zytogenetik zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ermittelt werden konnten. Weiterhin bleibt der Krankheitsverlauf der myelodysplastischen Syndrome in der Phase des 2. Progress (Phase 5) noch relativ ungeklärt, da nur in 40% der Fälle eine weitere Repunktion gelungen ist. Trotz der umfangreichen Follow Up Daten ist somit immer noch perspektivisch genügend Raum für weiter tiefgreifende und intensivere Verlaufsbeobachtungen, die jedoch auf der anderen Seite immer durch die Frage der klinischen Indikation limitiert sein werden. Kritisch ist auch die Interpretation der prognostischen Relevanz des Follow Ups zu bewerten. So bleibt die Frage offen, ob eine Folgepunktion ein längeres Überleben bedingte oder nicht eben diese längere Lebenszeit ein Follow Up ermöglichte. Trotz dieser Schwachpunkte ist es der vorliegenden Arbeit gelungen, zum ersten Mal eine sowohl detaillierte als auch repräsentative Analyse des Progressionsverhaltens der Myelodysplastischen Syndrome darzulegen.

6. Zusammenfassung

Einleitung: Die Myelodysplastischen Syndrome präsentieren sich in Krankheitsbild und Progressionsverhalten als sehr heterogen. Die Klassifikation erfolgt durch die Vorschläge der WHO-Gruppe. Bei einem Teil der Erkrankten vollzieht sich der Progress schrittweise durch langsamen Anstieg des Blastenanteils, andere Patienten entwickeln innerhalb sehr kurzer Zeit eine akute Leukämie.

Methoden: Um ein besseres Verständnis für das Krankheitsverhalten der MDS zu erlangen, untersuchte die vorliegende Arbeit 3738 Patienten des Düsseldorfer MDS-Registers. Von 986 (26,4 %) Patienten konnte in Form einer Knochenmarkpunktion mindestens ein Follow Up durchgeführt werden.

Ergebnisse: Die Variabilität der Myelodysplastischen Sydrome, abhängig von der initialen Subtyp-Erstdiagnose, spiegelt sich auch hinsichtlich der individuellen Risikotypen und hämatologischen Befunde wieder. Die prognostische Aussagekraft der verschiedenen Risikoscores konnte sowohl für den Düsseldorf-, den IPSS- als auch für den WPSS-Score bewiesen werden. Die Beobachtung des Krankheitsverlaufes zeigte, dass in der „Follw Up“ Gruppe aller MDS Patienten zu 45,0 % ein Progress zu verzeichnen war. Die niedrigste Progressionsrate mit 22,4 % wurde bei dem Subtyp RARS, die höchste mit 67,6 % bei dem Subtyp RA dokumentiert. Ansonsten lässt sich feststellen, dass im Mittel beinahe jeder zweite verlaufsbeobachtete MDS Patient einen Krankheitsprogress durchläuft. Nach Evaluierung der kumulativen Überlebenszeiten der MDS Gesamtgruppe in Abhängigkeit vom Progress zeigt sich, dass Patienten mit Krankheitsprogress eine mediane Überlebenszeit von 32 Monaten hatten. Im Vergleich dazu überlebten Erkrankte ohne Progress 53 Monate ($p < 0,00005$). Ein signifikanter Einfluss des Progresses auf die kumulativen Überlebenszeiten konnte auch speziell für die initialen Subtypen RCMD (Gruppe „Kein Progress“: 56 Monate, Gruppe „Progress“: 33 Monate; $p < 0,00005$), RSCMD (Gruppe „Kein Progress“: 80 Monate, Gruppe „Progress“: 28 Monate; $p < 0,00005$) und RAEB II (Gruppe „Kein Progress“: 33 Monate, Gruppe „Progress“: 11 Monate; $p = 0,029$) nachgewiesen werden. Ebenso konnte gezeigt werden, dass innerhalb der MDS Gesamtgruppe die generelle Durchführung einer diagnostischen Repunktion mit einer verlängerten Überlebenszeit verknüpft war. So überlebten Erkrankte mit Follow Up im Median 45 Monate, während im Vergleich dazu Patienten ohne Repunktion nur eine Überlebenszeit von 21 Monaten hatten ($p < 0,00005$).

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse zeigen, dass eine deskriptive und repräsentative Präsentation des Krankheitsverlaufs der MDS gelungen ist. Jedoch bleibt auch weiterhin aufgrund der Komplexität der Erkrankung und deren individuellen Progressmöglichkeiten genug Raum für weitere Verlaufsanalysen. Der prognostisch hohe Stellenwert einer Repunktion und eines formal erkannten Progresses konnte bewiesen werden, was die diagnostische Potenz und die Notwendigkeit der Knochenmarkpunktion unterstreicht. Jedoch sollte die Inidikation eines Follow Ups mit Blick auf die eventuellen therapeutischen Konsequenzen und in Abwägung mit der Lebensqualität der meist älteren Patienten individuell gestellt werden.

III. Literaturverzeichnis

Aul C. *Myelodysplastische Syndrome Präleukämien.* Hamburg: Verlag Dr. Kovac, 1994.

Aul C, Gattermann N, Germing U, Runde V, Heyll A, Schneider W. „Risk as-sessment in primary myelodysplastic syndromes: validation of the Dusseldorf score." *Leukemia*, Nov. 1994: 8(11):1906-13.

Aul C, Gattermann N, Heyll A, Germing U, Derigs G, Schneider W. „Primary myelodysplastic syndrome: analysis of prognostic factors in 235 patients and proposals for an improved scoring system." *Leukemia*, 1992: 6:52-59.

Bennett JM. „The World Health Organization (WHO) classification of the acute leukemias and the myelodysplastic syndromes." *Intern J Hematol.*, 2000: 72: 131–133.
Bennett JM. „Classification of the myelodysplastic syndromes." *Clin Haematol 15*, 1986: 909.

Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. „Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes." *Br J Haematol.*, 1982 Jun: 51(2):189-99.

Bennett JM, Moloney WC, Greene MH. „Acute myeloid leukemia and other myelopathic disordersfollowing treatment with alkylating agents." *Hematol Pathol 1*, 1987: 99.

Brunning R, Bennett J, Flandrin G, et al. „Myelodysplastic Syndromes." In *World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and genetics of haemotopoetic and lymphoid tissues*, von Harris N, Stein H, Vardiman JW Jaffee E. Lyon, France: IARC Press, 2001.

Gattermann N, Aul C, Schneider W. „Two types of acquired idiopathic sidero-blastic anemia (AISA)." *Br J Haematol.*, 1990: 74: 45.

Germing U. *Myelodysplastische Syndrome-Epidemiologie, Reklassifizierung, Prognose, Therapie.* Aachen: Shaker, 2001.

Germing U, Strupp C, Kündgen A, Bowen D, Aul C, Haas R, Gattermann N. „No increase in age specific incidence of myelodysplastic syndromes.“ *Haematologica*, 2004: 89(8): 905-10.

Germing U, Strupp C, Kündgen A, Giagounides A, Gattermann N, Haas R,. „Myelodysplastische Syndrome - Diagnostik und Therapie.“ *tägl. prax. 45*, 2004: 265-278.

Gilliland DG, Gribben JG. „Evaluation of the risk of therapy-related MDS/AML after autologous stem cell transplantation.“ *Biol Blood Marrow Transplant.* , 2002: 8(1):9-16.

Godley LA, Larson RA. „The syndrome of therapy related myelodysplsia and myeloid leukemia.“ In *Myelodysplastic syndromes: pathobiology and clinical management*, von Bennett JM. New York: Marcel Dekker Inc., 2002.

Greenberg P, Cox C, LeBeau MM et al. „International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes.“ *Blood*, 1997: 89:2077-2088.

Haase D, Germing U, Schanz J, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Hildebrandt B, Kundgen A, Lübbert M, Kunzmann R, Giagounidis AA, Aul C, Trümper L, Krie-ger O, Stauder R, Müller TH, Wimazal F, Valent P, Fonatsch C, Steidl C. „New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients.“ *Blood*, 2007: 110(13):4385-95.

Hamblin T. „Minimal diagnostic criteria for the myeelodysplastic syndrome in clinical practice.“ *Leukemia Research 16*, 1992: 3.

Hellstrom-Lindberg E. „Treatment of adult myelodysplastic syndromes.“ *Int J Hematol*, Oct 1999: 70(3):141-54. Review.

Knipp S, Strupp C, Hartmann J, Gattermann N, Haas, Germing U,. „A pilot study of bendamustine in elderly patients with high-risk MDS and AML.“ *Leuk Lymphoma*, Jun 2007: 48(6):1161-6.

Kollmannsberger C, Hartmann JT, Kanz L, Bokemeyer C. „Risk of secondary myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome following standard-dose che-motherapy or high-dose chemotherapy with stem cell support in patients with potentially curable malignancies.“ *J Cancer Res Clin Oncol.* , 1998: 124(3-4):207-14. Review.

Le Beau MM, Albain KS, Larson RA, et al. „Clinical and cytogenetic correlations in 63 patients with therapy-related myelodysplastic syndromes and acute nonlymphocytic leukemia: further evidence for characteristic abnormalities of chromosomes no. 5 and Leone G, Mele L, Pulsoni A, Equitani F, Paga.“ *Haematologica*, 1999: 84:937-945.

Molldrem JJ, Caples M, Mavroudis D, Plante M, Young NS, Barrett AJ. „Antithymocyte globulin for patients with myelodysplastic syndrome.“ *Br J Haematol.*, Dec 1997: 99(3):699-705.

Smith SM, Le Beau M, Huo D, Karrison T, Sobecks RM, Anastasi J, Vardiman JW, Rowley JD, Larson RA. „Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukaemia.“ *Blood*, 1. July 2003: 102(1): 43 - 52.

Stadler M, Germing U, Kliche KO, Josten KM, Kuse R, Hofmann WK, Schre-zenmeier H, Novotny J, Anders O, Eimermacher H, Verbeek W, Kreipe HH, Heimpel H, Aul C, Ganser A. „A prospective, randomised, phase II study of horse antithymocyte globulin vs rabbit antithymocyte globulin as immune-modulating therapy in patients with low-risk myelodysplastic syndromes.“ *Leukemia*, 2004: 18(3):460-5.

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides Statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.
Die Arbeit wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form keiner anderen Prüfungskommission vorgelegt und auch nicht veröffentlicht.

Ulrich Suter
Düsseldorf, 7. Juni 2011