

Aus der Medizinischen Klinik der Universität
Düsseldorf
(Direktor Professor Dr. med. Haas)

EPIDEMIOLOGIE PRIMÄRER UND SEKUNDÄRER MYELOYDYSPLASTISCHER
SYNDROME IN DÜSSELDORF UND UMGEBUNG

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Panagiota Ioannou

2003

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

Gez.: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab

Dekan

Referent: Priv.-Doz. Dr. Germing

Korreferent: Prof. Dr. Dr. Hefter

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG.....	1
2. ZIELSETZUNG DER ARBEIT.....	4
3. KRANKENGUT UND METHODEN	4
3.1. KRANKENGUT	4
3.2 DOKUMENTATION UND VERLAUFSBEURTEILUNG.....	6
3.3 STATISTISCHE METHODEN	6
4. ERGEBNISSE.....	7
4.1. INZIDENZ	7
4.2. ALTERSABHÄNGIGKEIT	10
4.3. GESCHLECHTSABHÄNGIGKEIT	13
4.4. SEKUNDÄRE MDS	14
5 DISKUSSION	17
LITERATURVERZEICHNIS	22

1. EINLEITUNG

Unter dem Begriff der myelodysplastischen Syndrome (MDS) werden heterogene erworbene klonale Stammzellerkrankungen mit qualitativen und quantitativen Veränderungen aller drei Zellreihen der Hämatopoese verstanden. Leitbefund ist eine periphere Mono-, Bi- oder Panzytopenie bei normalem oder zellreichem dysplastischem Knochenmark. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass ein Übergang in akute myeloische Leukämien gehäuft vorkommt. Außerdem sollen myelodysplastische Syndrome eine ähnliche Häufigkeit wie akute myeloische Leukämien haben (AUL 1992, MAINADIE 1996, WILLIAMSON 1994, REIZENSTEIN 1991, RADLUND 1995). Sicher ist, dass es sich bei den myelodysplastischen Syndromen um Erkrankungen des höheren Alters handelt. Das mediane Erkrankungsalter beträgt ca. 70 Jahre, wobei das männliche Geschlecht überwiegt (AUL 1992, SANZ 1989, GREENBERG 1997).

Ätiologisch unterscheidet man primäre und sekundäre MDS. Ist eine Therapie mit Zytostatika, Radiotherapie oder eine kombinierte Radio-chemotherapie vorangegangen, spricht man von einem „therapieinduzierten“ oder sekundären MDS (sMDS). Die Ätiologie der primären MDS (pMDS), die über 90% der Fälle ausmachen ist unklar. In etwa 50% der Fälle werden chromosomale Aberrationen gefunden.

Die Diagnose der MDS erfolgt über den zytomorphologischen Nachweis dysplastischer Veränderungen der Hämatopoese. Bei den MDS wird eine Mehrschrittpathogenese der malignen Entartung und klonalen Evolution diskutiert. Zielzelle der neoplastischen Transformation scheint eine unreife, wahrscheinlich myeloisch differenzierte hämatopoetische Stammzelle zu sein. Hinweis hierfür ist die Beobachtung, dass MDS fast ausschließlich in akute myeloische Leukämien, selten dagegen in lymphatische Leukämien übergehen. Für diese Annahme spricht ebenfalls die morphologische Beteiligung aller drei Zellreihen. Unbekannt sind jedoch noch die initialen Schritte der neoplastischen Transformation. Wahrscheinlich wird eine neoplastische Transformation durch altersbedingte Schäden der Hämatopoese begünstigt. Auf molekularer Ebene sind einzelne Defekte nachgewiesen worden (RAS-Onkogenmutationen, Inaktivierung vom Tumorsuppressorgen p53 und andere).

Aufgrund der Heterogenität der Befunde scheint es eher durch eine Akkumulation genetischer Defekte zur malignen Entartung zu kommen. Die Beobachtung, dass bei Übergang in AML oftmals zusätzliche chromosomale Defekte gefunden werden, und, dass in den frühen Krankheitsphasen Dysplasien der Erythropoese im Vordergrund stehen und

erst im weiteren Krankheitsverlauf zu Veränderungen der Granulo- und Monozytopoese kommt, sind Hinweise für eine klonale Evolution. Die Folgen der neoplastischen Transformation sind zunehmender Verlust des Differenzierungsvermögens der Hämatopoese und zunehmende Blastenexpansion, häufig mit Übergang in akuter Leukämie. Die periphere Zytopenie, die typischerweise vorliegt, wird durch ineffektive Hämatopoese mit intramedullärer Apoptose verursacht.

Zur Diagnostik der MDS sind zusätzlich zur Knochenmarkzytologie eine Knochenmarkhistologie, eine Chromosomenanalyse und Anfertigung eines Differentialblutbildes erforderlich. Die heute gebräuchliche Klassifikation der MDS geht auf die Vorschläge der French-American-British Cooperative Group zurück (FAB-Klassifikation), (BENNETT 1982). Diese Einteilung in fünf Subtypen ist in Tabelle 1 gezeigt.

Subtyp	Blastenanteil KM	Blastenanteil peripher	andere Kriterien
RA	<5%	<1%	
RARS	<5%	<1%	>15% Ringsideroblasten
RAEB	5-19%	<5%	
RAEB-T	20-29%	>5%	Auerstäbchen
CMML	<20%	<5%	>1000 Monozyten/µl Blut

Tabelle 1: FAB-Klassifikation

Als Einteilungskriterien dienen der Blastenanteil im peripheren Blut und Knochenmark, der Nachweis von Auerstäbchen, die absoluten Monozytenzahlen im peripheren Blut und Knochenmark sowie der Nachweis von Ringsideroblasten im Knochenmark. Patienten mit einem medullären Blastenanteil von unter 5% werden der Gruppe der „refraktären Anämie“ (RA) zugeordnet. Finden sich mehr als 15% Ringsideroblasten der erythropoetischen Vorläuferzellen liegt eine „refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS) vor. Bei einem medullären Blastenanteil zwischen 5% und 20% wird eine „refraktäre Anämie mit Blastenvermehrung“ (RAEB) diagnostiziert. Bei einem Blastenanteil von über 20% wird der Patient der Gruppe der „refraktären Anämie mit Blastenvermehrung in Transformation in eine Leukämie“ (RAEB-T) zugeordnet. Wenn Auerstäbchen vorkommen oder der Blastenanteil im peripheren Blut über 5% vorliegt, liegt

unabhängig vom medullären Blastenanteil ebenfalls eine RAEB-T vor. Bei Patienten mit medullären Blastenanteil unter 20% und einer peripheren Monozytenzahl über 1000/ μ l wird eine „chronische myelomonozytäre Leukämie“ (CMML) diagnostiziert. Die klinische Symptomatik ist von dem Krankheitsstadium abhängig. In ca. 20% der Fälle handelt es sich um einen Zufallsbefund, in ca. 80% liegen Symptome infolge der Zytopenie (Anämiesymptome, Infekte mit Fieber, Blutungsneigung) vor. Seltener kommt es zu Organomegalie, Lymphknotenschwellungen und anderen krankheitsspezifischen Symptomen.

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Aplastische Anämie, Pure-Red-Cell-Aplasie - Nutritiv-toxischer KM-Schaden (Alkohol, Blei, NSAR) - Reaktive KM-Veränderungen (Sepsis, AIDS, chronische Infekte) - Bei CMML Monozytose anderer Genese - Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie - Immunthrombozytopenie - Megaloblastäre Anämien - Hyperspleniesyndrom - Akute Leukämien (speziell Erythroleukämie, FAB-M6) - Myeloproliferative Erkrankungen (speziell CML, OMF) - Haarzellenleukämie - Kongenitale dyserythropoetische Anämie (selten) |
|---|

Tabelle 2: Differentialdiagnose der myelodysplastischen Syndrome

Die myelodysplastischen Syndrome sind nicht nur morphologisch und in ihrer klinischen Präsentation heterogen, ihre Verschiedenartigkeit zeigt sich auch im außerordentlich variablen Krankheitsverlauf. Eine Abgrenzung der MDS von anderen hämatologischen und nicht hämatologischen Erkrankungen, die mit einer peripheren Panzytopenie einhergehen können, ist in den meisten Fällen durch eine morphologische Knochenmarkuntersuchung und gezielte Labordiagnostik möglich (Tabelle 2).

2. ZIELSETZUNG DER ARBEIT

Die vorliegende Arbeit untersucht die Inzidenz der myelodysplastischen Syndrome von 1975 bis 1998 in Düsseldorf und Umgebung. Mithilfe eines Registers, in dem alle zwischen 1975 und 1998 im hämatologischen Labor der Universität Düsseldorf diagnostizierten MDS-Patienten erfasst und dokumentiert sind, wurden epidemiologische Daten erfasst. Es wird zudem die Häufigkeit sekundärer MDS am Gesamtpatientengut berechnet. Besondere Aufmerksamkeit wurde der Frage einer potentiellen Häufigkeitszunahme therapieinduzierter MDS gewidmet.

Folgende Punkte werden im Einzelnen untersucht:

- 1) Häufigkeit der Diagnosen der verschiedenen MDS Subtypen
- 2) Exakte Inzidenzahlen und deren Entwicklung über einen langen Zeitraum
- 3) Zunahme der Inzidenz sekundärer MDS
- 4) Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenzen der MDS

3. KRANKENGUT UND METHODEN

3.1. Krankengut

In dieser Studie wurden insgesamt 34161 Patienten ausgewertet, deren Knochenmark zwischen 1975 und 1998 im hämatologischen Labor der Universität Düsseldorf untersucht wurde. Zur Auswertung gelangten sowohl eingesandte Knochenmarkpräparate auswärtiger Krankenhäuser und niedergelassener Ärzte als auch Knochenmarkpunktate von Patienten, die in der medizinischen Klinik der Universität Düsseldorf betreut wurden. Die Knochenmarkpräparate, deren zytologische Befundung die Diagnose eines MDS nahe legten, wurden einer erneuten zytomorphologischen Untersuchung zugeführt.

Nach Auswertung aller verfügbaren Krankenunterlagen und standardisierter zytomorphologischer Begutachtung aller Knochenmark- und Blutpräparate wurden die Patienten in einer Datenbank registriert. Patienten, deren zytomorphologische Befunde nicht eindeutig die Diagnose eines MDS zugeordnet werden könnten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Alle Krankenhäuser und Arztpraxen im Stadtgebiet von Düsseldorf wurden aufgesucht. Die Krankheitsverläufe und die gesamte Diagnostik aller Pati-

enten, bei denen der Verdacht auf ein MDS geäußert wurde oder bei denen eine unklare Anämie abgeklärt werden musste, wurden mit Hilfe eines standardisierten Dokumentationsbogens erfasst. Zudem wurden alle Blut- und Knochenmarkasustriche einer erneuerten standardisierten Morphologie unterzogen und wie die in der Universitätsklinik diagnostizierten MDS befundet. Es kann also zum einen von einer vereinheitlichten Dokumentation und Befundung der Morphologie aller im Stadtgebiet von Düsseldorf diagnostizierten MDS ausgegangen werden. Dieses Vorgehen garantiert zudem weitestgehend, dass alle im Beobachtungszeitraum und Gebiet diagnostizierten MDS in die Analyse eingehen. Diese Methode erlaubt eine Berechnung exakter Inzidenzen.

Für die Diagnose eines MDS mussten folgende Kriterien erfüllt sein:

1. periphere Zytopenie
2. dysplastischer Veränderungen der Hämatopoese
3. Fehlen von Ausschlusskriterien (s. Tabelle 3)

Akute myeloische Leukämie
Myeloproliferative Erkrankungen
CML
Polycythämia vera
Essentielle Thrombozytämie
Osteomyelofibrose
Aplastische Anämie
Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
Knochenmarkkarzinose
Vitamin B12-oder Folsäuremangel
Hypersplenismus
Idiopathische thrombozytopenische Purpura
Kongenitale dyserythropoietische Anämien

Tabelle 3: Ausschlussdiagnosen

Das Fehlen von Ausschlusskriterien wurde durch Einsichtnahme sämtlicher verfügbarer Krankenunterlagen der Patienten geprüft. Die Anamnese einer Strahlentherapie, Radio-

jodtherapie, immunsuppressiven oder zytostatischen Therapie galt nicht als Ausschlusskriterium. Diese Patienten wurden als sekundäre MDS gewertet. Als Diagnosezeitpunkt wurde das Datum der ersten Knochenmarkuntersuchung definiert.

3.2 Dokumentation und Verlaufsbeurteilung

Alle Patientendaten wurden mit Hilfe von standardisierten Bögen erfasst. Dokumentiert wurden Geburts-, Diagnose- und Todesdatum, Zeitpunkte der Knochenmarkdiagnostik, epidemiologische, klinische und klinisch-chemische Daten, detaillierte Angaben zur Blut- und Knochenmarkmorphologie und Informationen zur Therapie.

3.3 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung des Datenmaterials erfolgte rechnergestützt unter Verwendung der Programmsysteme SPSS (NORMAN u. NIE, 1983). Anhand der Wohnorte der Patienten ergaben sich zwei Rekrutierungsregionen: das Gebiet der Stadt Düsseldorf und die umliegende Region. Exakte demografische Daten vom Stadtgebiet Düsseldorf wurden vom Landesamt für Statistik Nordrhein-Westfalen zur Verfügung gestellt. Im Register sind alle MDS Patienten erfasst, die seit 1975 im Stadtgebiet Düsseldorf diagnostiziert wurden, weil fast alle Knochenmarkausstriche entweder direkt in das hämatologische Labor der Universität Düsseldorf eingesandt wurden und wenige weitere, in anderen Laboren beurteilte Präparate in unserem Labor zytologisch nachbefundet wurden.

Demographische Angaben über die umliegende Region konnten nicht herangezogen werden. Außerdem war es nicht möglich, alle MDS Patienten, die in der umliegenden Region diagnostiziert wurden zu erfassen, weil andere Labore in größerem Umfang Diagnostik durchführten. Deswegen sind epidemiologische Daten ausschließlich auf der Grundlage der in Düsseldorf diagnostizierten MDS-Patienten. So wurde die Referenzbevölkerung von 565000 Einwohnern des Stadtgebiets Düsseldorf für die Berechnung von Inzidenzen myelodysplastischer Syndrome herangezogen.

4. Ergebnisse

4.1. Inzidenz

In den Jahren 1975 bis 1998 sind insgesamt 34161 Knochenmarkpräparate im hämatologischen Labor der Universität Düsseldorf befundet worden. In 1682 Fällen wurde nach Durchführung der standardisierten Morphologie die Diagnose eines myelodysplastischen Syndroms gestellt. Tabelle 4 gibt die jeweilige Häufigkeit der MDS in allen untersuchten Knochenmarkpräparaten an.

Jahr	Anzahl der Punktionen	MDS (n)	(%)
1975	557	9	1,6
1976	756	15	1,9
1977	657	13	1,9
1978	694	13	1,8
1979	730	32	4,3
1980	787	17	2,1
1981	983	32	3,2
1982	966	31	3,2
1983	920	30	3,2
1984	1326	56	4,2
1985	1642	59	3,5
1986	1735	87	5,0
1987	1611	81	5,0
1988	1698	91	5,3
1989	1703	81	4,7
1990	1651	100	6,0
1991	1882	88	4,6
1992	1786	111	6,2
1993	2134	131	6,1
1994	1959	81	4,1
1995	1935	94	4,8
1996	1953	84	4,3
1997	2047	131	6,3
1998	2049	135	6,5
1975-1998	34161	1682	4,6

Tabelle 4: Häufigkeit von MDS im Knochenmarkregister des hämatologischen Labors

Dabei ist die Häufigkeit, die im Jahr 1975 bei 1,6% lag, gestiegen und liegt seit 1984 etwa konstant bei 4-6%.

1244 (74%) Patienten mit MDS stammten aus Regionen im Düsseldorfer Umland, überwiegend aus dem Niederrheingebiet. 438 waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Stadtgebiet von Düsseldorf wohnhaft. Die Häufigkeit und Verteilung der Neudiagnosen auf die verschiedenen FAB-Subtypen aller erfassten Patienten zeigt die Abbildung 1.

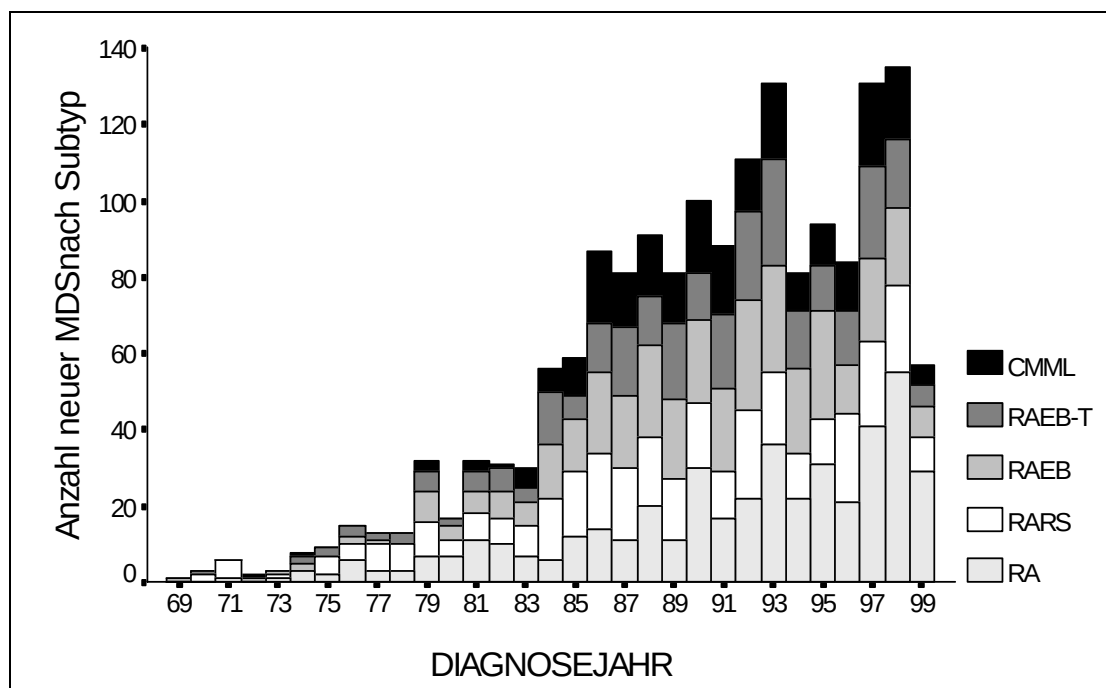


Abbildung 1: Neudiagnosen nach FAB-Subtyp sortiert

Die Häufigkeit der einzelnen Subtypen ist über den gesamten Beobachtungszeitraum relativ konstant. In 26,1% wurde die Diagnose RA gestellt, RARS wurden in 20,5% diagnostiziert, RAEB fanden sich in 21,8% der Fälle, RAEB-T lag in 17,2% vor und die Diagnose CMML wurde in 14,4% gestellt. In Abbildung 2 sind nur die Patienten aus dem Stadtgebiet Düsseldorf erfasst. Es zeigt sich eine Häufigkeitszunahme von 1975 bis 1986, in den Jahren danach kommt es dagegen zu einer relativ stabilen neu diagnostizierter MDS.

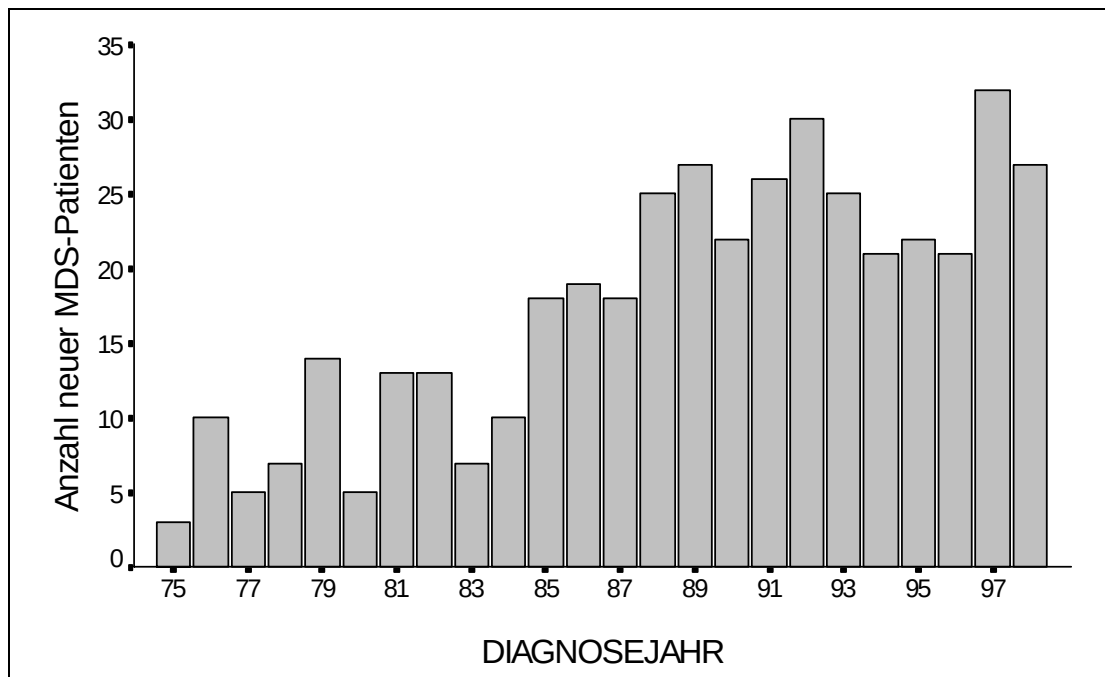


Abbildung 2: Jährliche Neudiagnosen im Stadtgebiet von Düsseldorf

Abbildung 3 zeigt die jährlichen Neudiagnosen im Gesamtbeobachtungsgebiet. Es zeigt sich ebenfalls eine Häufigkeitszunahme von 1975 bis 1986. In den Jahren danach, auch im Gesamtbeobachtungsgebiet, kam es nicht zu einer relevanten Häufigkeitszunahme der MDS.

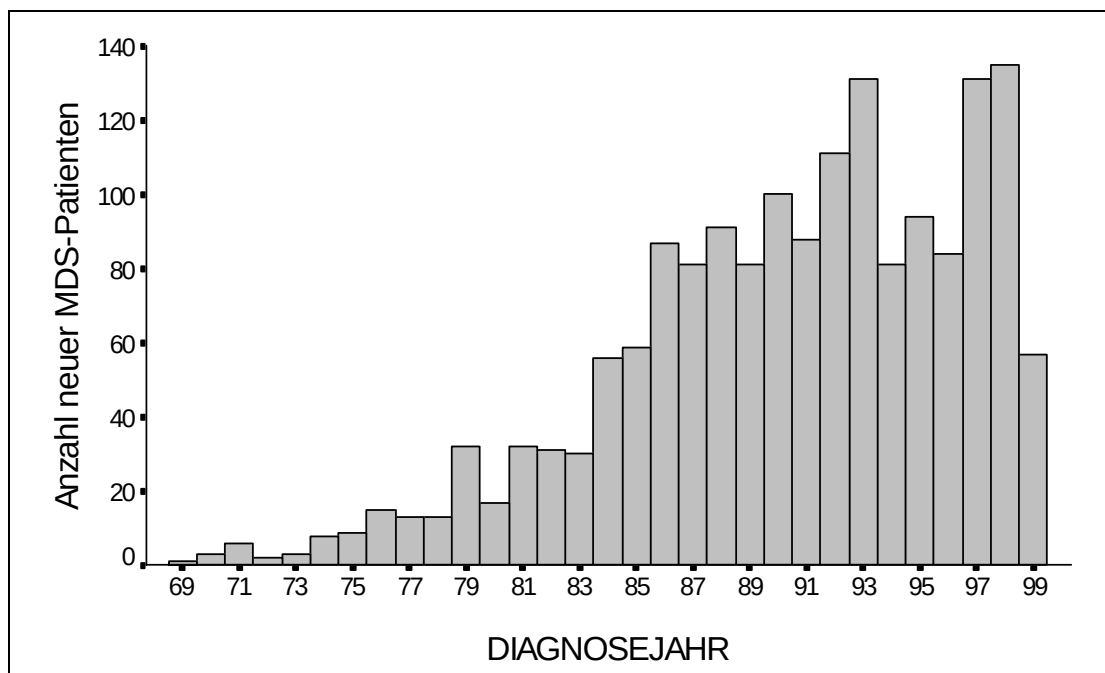


Abbildung 3: Jährliche Neudiagnosen im Gesamtbeobachtungsgebiet

Abbildung 4 zeigt die Entwicklung der Gesamtinzidenz im Stadtgebiet Düsseldorf. Die in den Jahren 1986-1990 errechnete Inzidenz von 4,11 ist in den Jahren 1991-1998 mit 4,4 bestätigt. Es ist also seit 1986 nicht zu einer relevanten Häufigkeitszunahme gekommen.

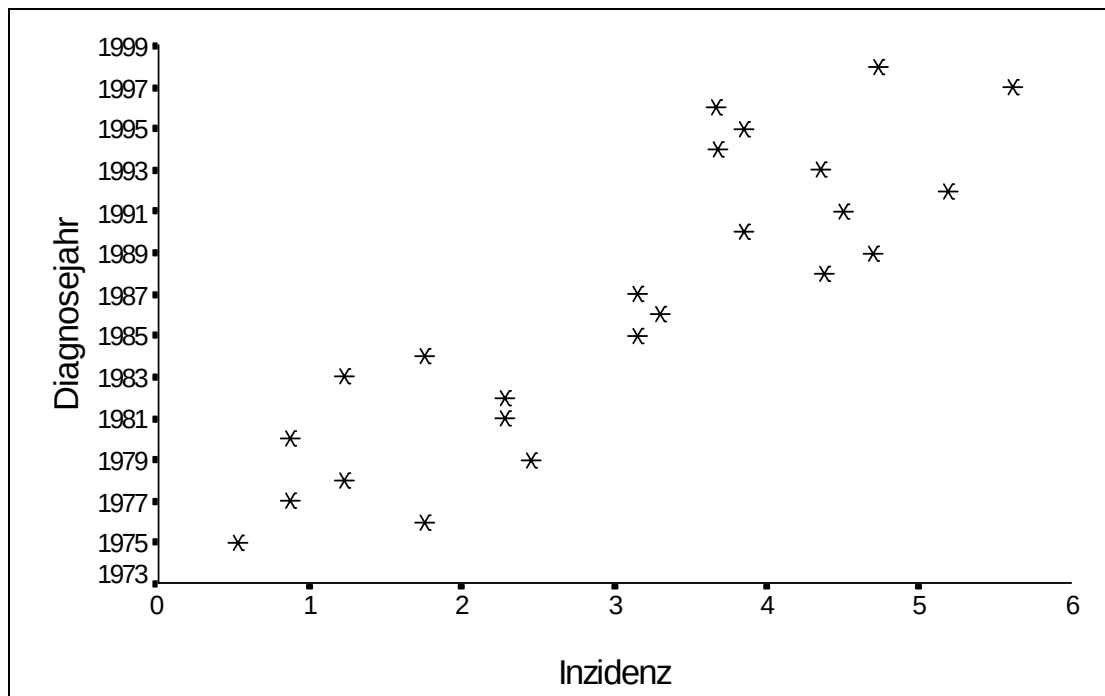


Abbildung 4: Entwicklung der Gesamtinzidenz im Stadtgebiet Düsseldorf ($r=0,86$, $p<0,00005$).

4.2. Altersabhängigkeit

In Abbildung 5 ist die Häufigkeit der Diagnose der MDS in Abhängigkeit vom Alter dargestellt. Man erkennt, dass eine extreme Altersabhängigkeit vorliegt. Das mediane Erkrankungsalter lag bei 71 Jahren. Während nur 8,7% der Patienten unter 50 Jahre alt waren, wurde in 18,7% die Diagnose bei über 80-jährigen gestellt. Abbildung 6 zeigt den Zusammenhang des Diagnosealters mit dem FAB-Subtyp. Mit zunehmendem Alter wurde die Diagnose einer RARS und einer CMML relativ häufiger gestellt, während die Diagnose RAEB-T relativ seltener wurde. Der Anteil der RARS an allen MDS-Diagnosen steigt bei über 60-jährigen auf 22%, während er bei den jüngeren Patienten bei 14% liegt. Die CMML macht nur 7% der Diagnosen im jüngeren Alter aus und steigt auf über 16% bei den älteren Patienten. Der Anteil der RAEB-T sinkt im Alter von 30% auf 14%. Die Anteile der RAEB-

Patienten bleiben in allen Altersgruppen konstant. In der Tabelle 5 wird gezeigt, dass der Anteil alter MDS Patienten (>80 Jahre) an den jährlich neu diagnostizierten MDS im Beobachtungszeit-raum deutlich steigt.

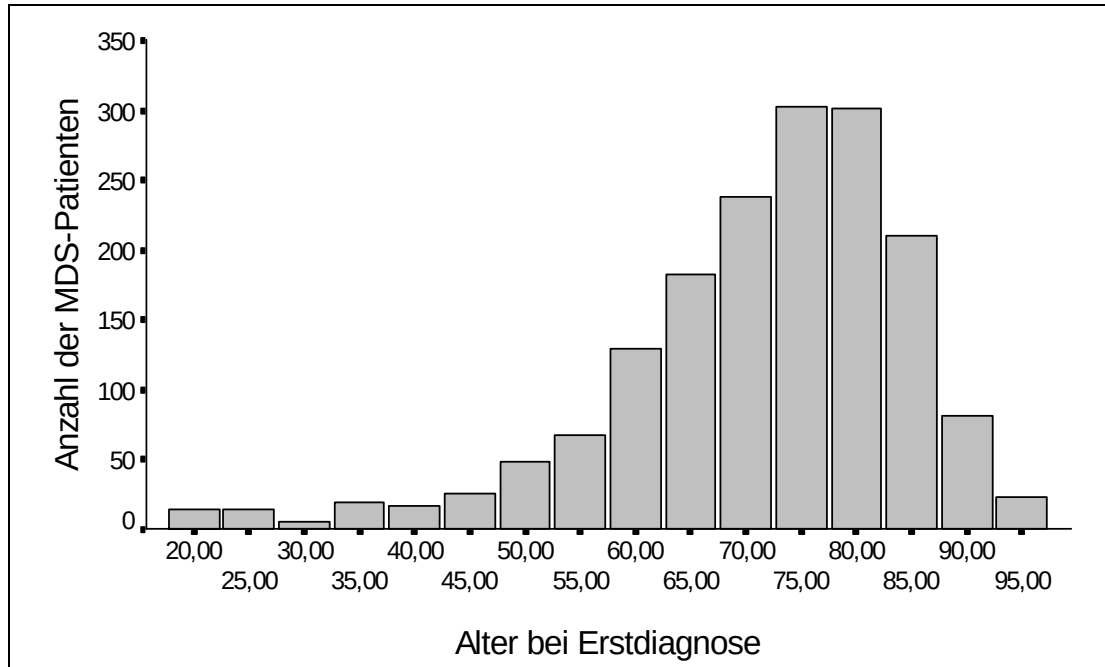


Abbildung 5: Alter bei Erstdiagnose in 5-Jahres-Schritten

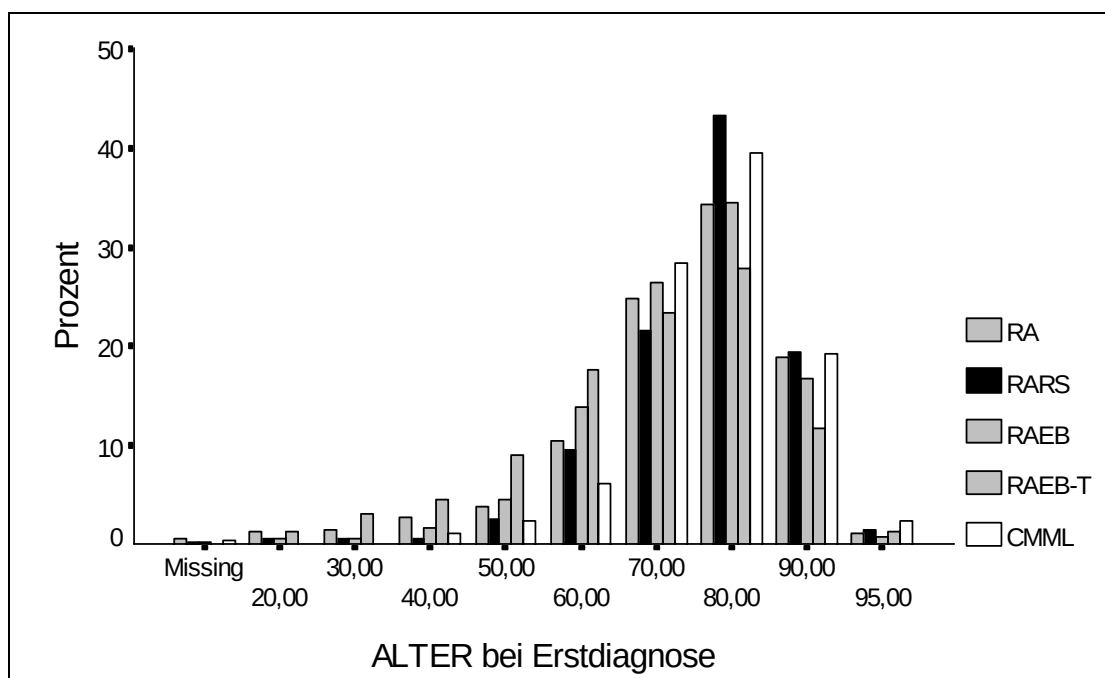


Abbildung 6: Häufigkeit der FAB-Subtypen in Abhängigkeit vom Alter

Diagnosejahr	Alter>80	Alter>85
75-79	8%	2%
80-89	16%	4%
90-99	21%	8%

Tabelle 5: Anteil neuer MDS Diagnosen bei sehr alten Menschen am Gesamtpatientengut in Abhängigkeit von Diagnosedekaden

Abbildung 7 zeigt die Häufigkeit von MDS Neudiagnosen in Abhängigkeit vom Alter nur im Stadtgebiet Düsseldorf. Es ist seit 1986 ebenfalls nicht zur einer Zunahme der altersspezifischen Inzidenz gekommen.

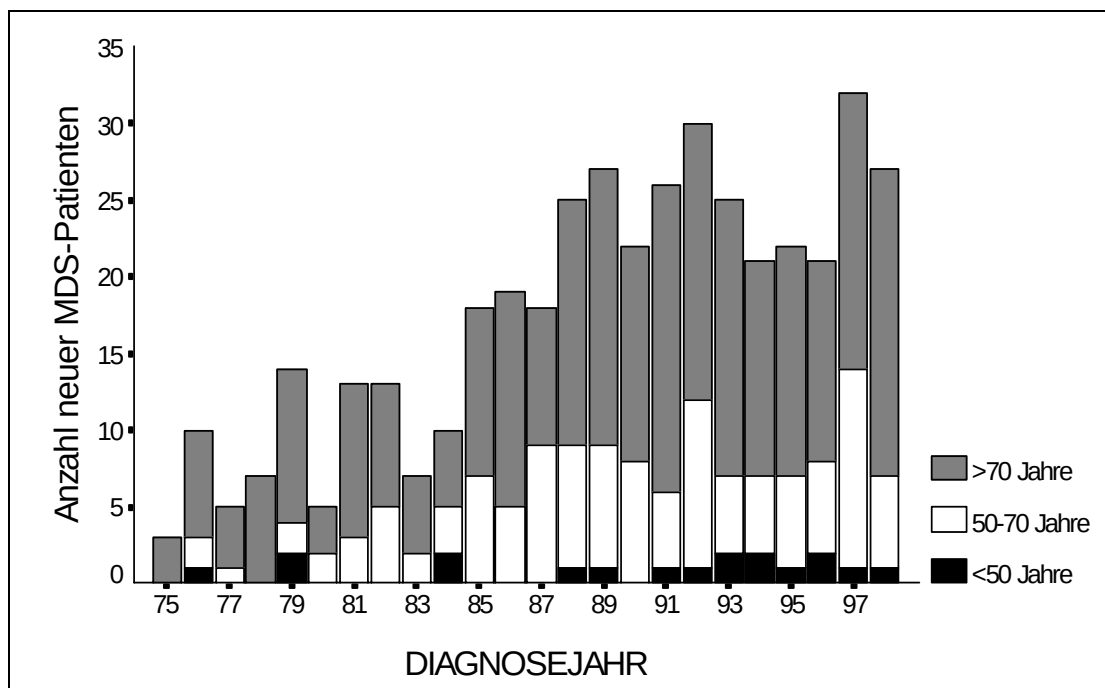


Abbildung 7: Entwicklung der Häufigkeit von MDS-Neudiagnosen in Abhängigkeit vom Alter im Stadtgebiet Düsseldorf 1975-1998

In den Jahren von 1975 bis 1979 lag der Anteil der Patienten über 80 an allen neu diagnostizierten MDS bei 8%, später stieg dieser Anteil auf über 20%. Gleichzeitig ist der prozentuale Anteil der neu diagnostizierten MDS an allen Knochenmarkuntersuchungen von 1,3% auf ca. 4,5%. Es ließ sich also eine strenge Korrelation zwischen dem Anteil älterer Patienten am Knochenmarkuntersuchungsgut und dem der relativen Häufigkeit der MDS finden.

In der Tabelle 6 sind die aus den vorliegenden jährlichen demographischen Daten der Stadt Düsseldorf berechneten Inzidenzen in Abhängigkeit vom Alter der Erstdiagnose.

Jahr	Gesamt- inzidenz	<50 Jahre	50-70 Jahre	>70 Jahre	Frauen	Männer
1975	0,50			4,2	0,7	0,4
1976	1,77	0,3	1,4	10,0	2,0	1,5
1977	0,88		0,7	5,7	1,0	0,8
1978	1,23			10,0	1,3	1,1
1979	2,47	0,56	1,4	14,3	2,3	2,7
1980	0,88		1,4	4,2	0,6	1,1
1981	2,29		2,1	14,3	2,3	2,3
1982	2,29		3,6	11,4	2,3	2,3
1983	1,23		1,4	7,1	1,7	0,8
1984	1,77	0,56	2,1	7,1	1,7	1,9
1985	3,18		5,0	15,7	1,7	4,9
1986	3,35		3,6	20,0	3,3	3,4
1987	3,15		6,4	12,8	3,6	2,7
1988	4,38	0,28	5,5	23,4	4,2	4,5
1989	4,70	0,27	5,4	26,8	4,5	4,8
1990	4,82		5,3	20,5	3,5	4,93
1991	4,50	0,27	3,3	29,4	3,5	5,5
1992	5,19	0,27	7,2	26,0	4,5	5,9
1993	4,35	0,56	3,2	26,4	3,2	5,5
1994	3,49	0,56	2,6	20,2	2,9	4,4
1995	3,85	0,28	4,0	21,7	2,3	5,5
1996	3,50	0,56	3,3	18,8	3,3	4,1
1997	5,61	0,28	8,8	25,7	4,4	6,6
1998	4,76	0,28	4,1	28,4	4,6	4,8
1975-1985	1,47	0,14	1,41	8,83	1,6	1,5
1986-1990	4,11	0,22	4,86	22,81	3,8	4,4
1991-1998	4,40	0,38	4,56	24,6	3,6	5,3

Tabelle 6: Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenzen von MDS (Neuerkrankungsrate/100000 Einwohner) dargestellt. Die Inzidenz in allen Altersstufen steigt besonders deutlich in höherem Lebensalter, liegt aber für alle Altersstufen seit ca. 1986 relativ konstant.

4.3. Geschlechtsabhängigkeit

Das Geschlechtsverhältnis aller MDS Patienten ist leicht zugunsten der Männer verschoben (männl. 892, weibl.790, 1,13:1). Abbildung 8 zeigt die Verteilung der Neudiagnosen auf die FAB-Subtypen. Es findet sich ein etwas ausgeglichenes Verhältnis bei den Subtypen. In der Gruppe der RARS überwiegen die Frauen leicht (179:165), in der

Gruppe der CMML liegt eine Dominanz des männlichen Geschlechts vor. In dieser Gruppe liegt das Verhältnis zugunsten der Männer mit 1,76:1. Die Geschlechtsspezifische Inzidenz schwankt über den gesamten Zeitraum nicht wesentlich.

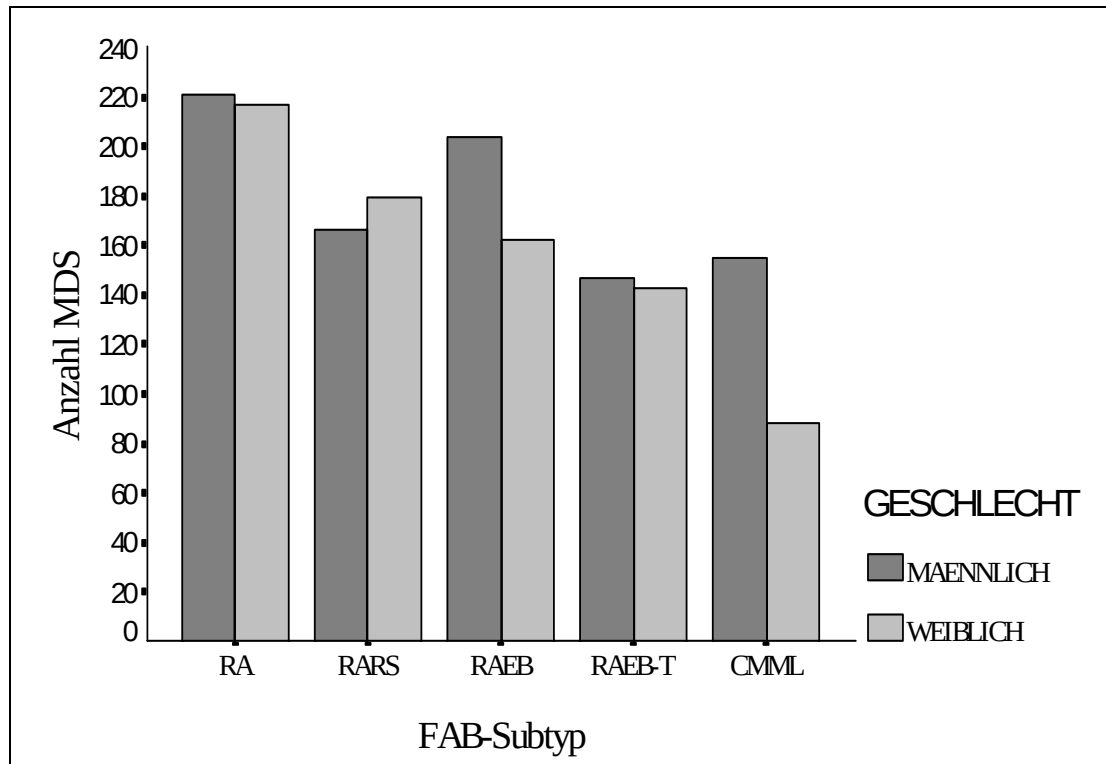


Abbildung 8: Geschlechtsverteilung in Abhängigkeit vom FAB-Subtyp

4.4. Sekundäre MDS

Vor Diagnose eines MDS waren 111 Patienten einer zytostatischen Chemotherapie, langfristiger Immunsuppression, Radiatio, Radiojodtherapie oder kombinierter Radiochemotherapie unterzogen worden. Deswegen ist in diesen Fällen die Diagnose eines sekundären (therapieinduzierten) MDS gestellt werden. Am Gesamtkrankengut stellen die sekundären MDS mit 6,6% eine kleine Gruppe dar.

Die Abbildung 9 zeigt die jährliche Diagnosehäufigkeit sekundärer MDS. Im Gegensatz zum primären MDS findet sich eine weitere Steigerung der Diagnosehäufigkeit in den letzten 10 Jahren. Der Anteil der sekundären MDS am Gesamtkrankengut stieg jedoch nur unwesentlich von 5,5% bis 1985 auf 7,7% bis 1998 an. In 32 Fällen wurde eine RA (28%), in 18 Fällen eine RARS (16%), in 26 Fällen eine RAEB (23%), in 23 Fällen

eine RAEB-T (21%) und in 12 Fällen eine CMML (11%) diagnostiziert. Bei den sekundären MDS waren fortgeschrittene MDS Formen (RAEB/RAEB-T) etwas häufiger. Das Geschlechtsverhältnis war zugunsten der Frauen verschoben. 63 Frauen und 48 Männer hätten ein sekundäres MDS. Bei Diagnosestellung waren die Patienten mit sekundären MDS jünger als primäre MDS-Patienten. Das mediane Erkrankungsalter lag bei 63 Jahren.

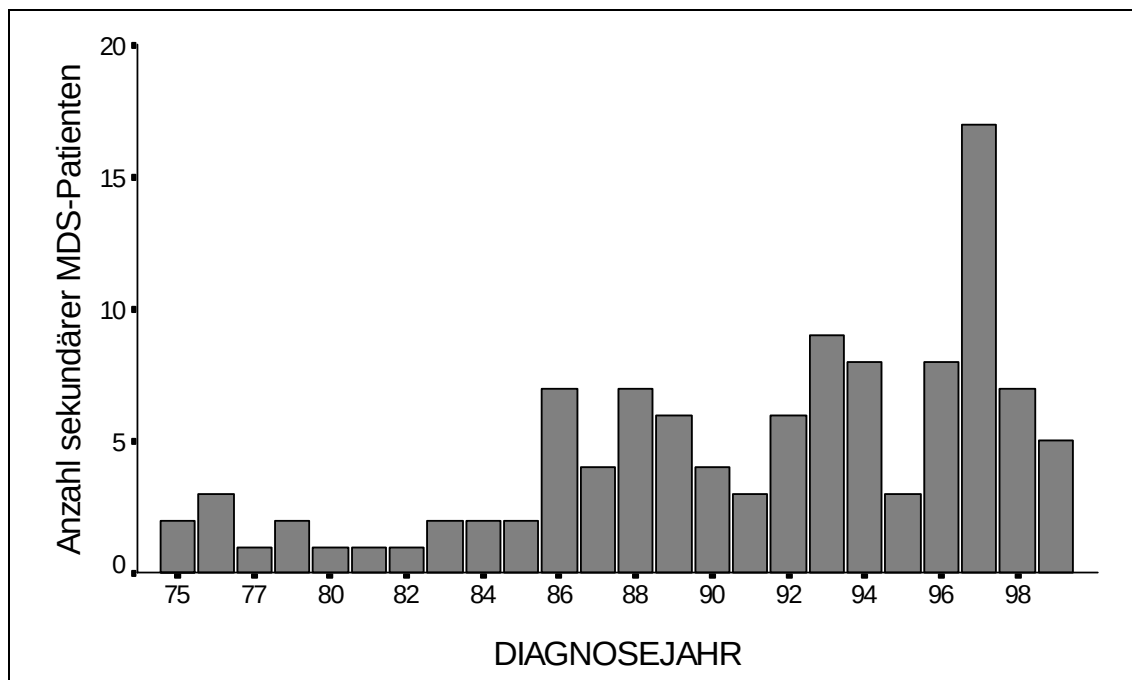


Abbildung 9: Häufigkeit sekundärer MDS

In der Abbildung 10 sind die Grundkrankheiten der Patienten mit sekundären MDS dargestellt. Häufigste Diagnosen waren M. Hodgkin (n=8), Non-Hodgkin-Lymphome (n=13), multiple Myelome (n=23), Mammakarzinome (n=17), Schilddrüsenkarzinome (n=4) und in 32 andere Malignome. Bei einem kleinen Teil der Patienten (n=14) wurde aufgrund einer benignen Erkrankung mit myelodysplastogenen Substanzen behandelt. Hierbei handelt es sich überwiegend Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis, insbesondere SLE, M. Wegener und rheumatoide Arthritis. Die häufigsten Noxen waren alleinige Chemotherapie (n=62), gefolgt von Radiatio (n=23), kombinierte Radio-chemotherapie (n=20) und Radiojodtherapie (n=6). Als wichtige Substanzen waren Cyclophosphamid, Melphalan, Anthracycline, Azathioprin und Methotrexat zum Einsatz gekommen. Die mediane Summendosis der Radiatio betrug 15 Gray (40-70). Die

mediane Latenzzeit vom Beginn der Therapie der Grunderkrankung bis zur Diagnose eines MDS lag bei 70 Monaten (4-522). Patienten mit Radiochemotherapie erkrankten im Median deutlich früher an einem MDS (40 Monate, 4-138), gefolgt von Chemotherapie und alleiniger Radiotherapie (141 Monate, 4-522) ($p=0,006$). Ein Zusammenhang zwischen diagnostiziertem FAB-Subtyp und Art der Noxe besteht nicht.

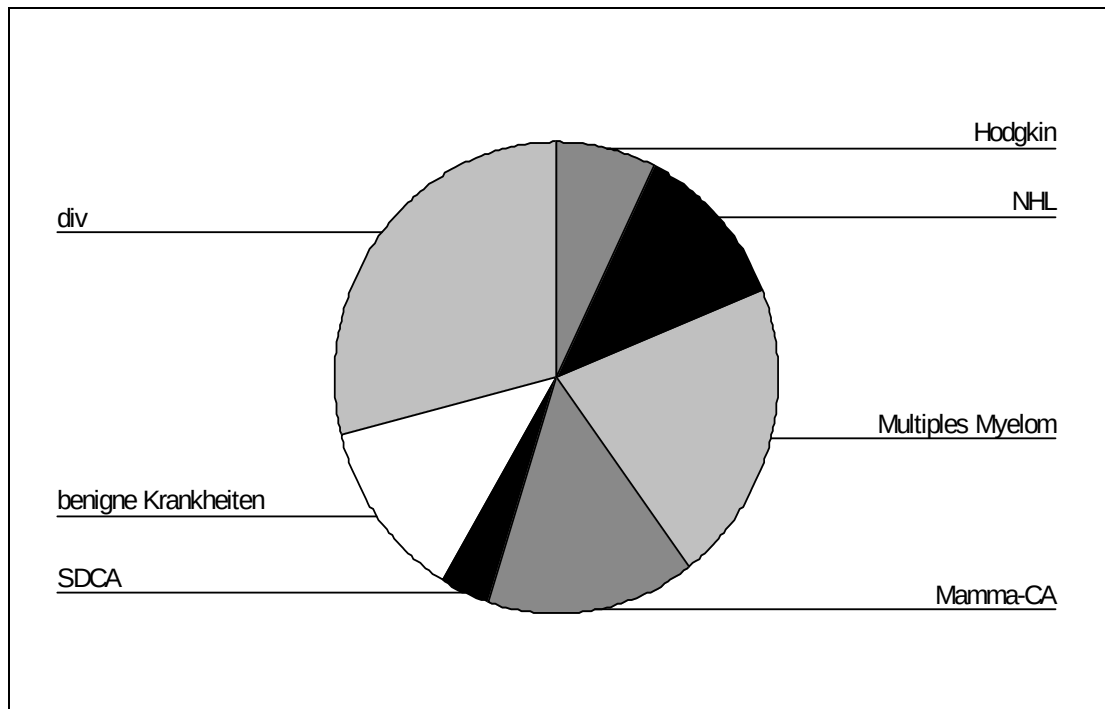


Abbildung 10: Grundkrankheiten der Patienten mit sekundärer MDS

5 Diskussion

MDS sind Erkrankungen, deren Bedeutung erst in den letzten Jahren erkannt wird. Genaue Epidemiologische Daten für die Krankheitsgruppe der MDS fehlen bislang, da diese Erkrankungen erst seit einigen Jahren als Krankheitsentität aufgeführt wird und daher in offiziellen Statistiken zur Mortalität und Morbidität nicht erfasst werden konnten. Im ICD (International Classification of Disease, WHO 1997) war ausschließlich die CMML als Untergruppe der CML erfasst. Bis 1973 waren weltweit nur 143 MDS-Patienten beobachtet worden (SAARNI 1973). In einer internationalen Delphi-Studie (REIZENSTEIN 1991) gaben 91% der befragten Hämatologen an, dass die Prävalenz und Inzidenz von MDS in den letzten 1-2 Jahren um mindestens 100% gestiegen sei. 63% gaben an, dass es sich um einen wirklichen Anstieg der Häufigkeit handele. Für die Häufigkeitszunahme wurden Radiatio und Röntgenuntersuchungen (30%), zytotoxische Medikation (24%), Herbizide oder Pestizide (19%), organische Lösungsvermittler (17%) und Luftverschmutzung (8%) angegeben.

Da die Erkrankung lange Zeit symptomarm verlaufen kann und oft lange unbemerkt bleibt, bestehen Probleme bei der Ermittlung epidemiologischer Daten zu MDS. Außerdem sind die meist älteren Patienten häufig multimorbide, so dass die Diagnose maskiert bleibt. Frühe MDS-Formen (RA und RARS) sind histo- und zytomorphologisch schwer zu diagnostizieren, weshalb es regionalen Registern vorbehalten bleibt, Daten zur Häufigkeit von MDS zu erheben. Im Düsseldorfer MDS-Register sind alle seit 1975 im Stadtgebiet Düsseldorf diagnostizierten MDS erfasst. In den Jahren 1986-1990 lag die Inzidenz der MDS aller Gruppen bei 4,11. Die Fälle von MDS waren damit etwa doppelt so häufig wie AML. Die Häufigkeit von MDS im Vergleich zur AML lag im French Register of Acute Leukemia (GROUPE FRANCAIS 1987) nur halb so hoch (820 MDS vs. 1954 AML und 1177 ALL).

In Tabelle 7 sind die Inzidenzen der wenigen epidemiologischen Studien angegeben. Eine Studie der „Leukaemia Research Fund“ in England erfaßte neu diagnostizierte MDS durch Meldung der jeweiligen Morphologen an eine Zentralstelle. Etwa 16 Millionen Einwohner leben im Erfassungsgebiet. Über eine 3-Jahresperiode wurde eine Inzidenz von 2,14 berechnet. Allerdings wurden Patienten mit RAEB-T nicht erfasst, also 4-27% aller MDS. Eine schwedische Studie (RADLUND 1995) untersuchte die Häufigkeit von MDS in einem ländlichen Gebiet. Die Anzahl der Neudiagnosen (insgesamt 120) variierte von Jahr zu Jahr, eine Häufigkeitszunahme ließ sich nicht nachweisen.

MDS waren etwa gleich häufig wie AML. MAYNADIE (1996) untersuchte die Häufigkeit von MDS im Departement Cote d'Or im Burgund. In dieser Studie wurden alle Knochenmarkpräparate (167 Fälle) in einem Labor untersucht. Die Inzidenz betrug 3,2. Eine Folgestudie bis 1995 ermittelte eine Inzidenz von 2,6 für Männer und 1,6 für Frauen. Eine spanische Studie (GIRALT 1999) errechnete eine Inzidenz von 8,1 für das Jahr 1998. WILLIAMSON (1994) fand zwischen 1980 und 1990 279 MDS in einer Region von 482000 Einwohnern (East Dorset, England). Die Inzidenz lag bei 12,6, eine Zunahme konnte im Beobachtungszeitraum nicht nachgewiesen werden. Der Altersmedian der Bevölkerung lag wesentlich höher als im Landesdurchschnitt. 38% der Bevölkerung waren älter als 65 Jahre und 22% älter als 80 Jahre. In dieser Studie wurde bei jeder unklaren Blutbildveränderung eine Knochenmarkpunktion durchgeführt und auf diese Weise der Anteil der erfassten frühen MDS erhöht.

Studie	Cartwright	Maynadie	Radlund	Williamson	Vorliegende Daten
Zeitraum	1984-1986	1980-1990	1978-1992	1981-1990	1991-1998
Popul.	16 Mio	493.000	310.000	452.000	575.000
Inzidenz	3,6	3,2	3,5	12,6	4,40
		50-59 m 3,5 w 1	<50 0,7	<50 0,5	<50 0,14
		60-69 m 8,2 w 6	50-70 1,6	50-60 5,3	50-70 4,56
		70-79 m 30 w 10	>70 15	60-70 15	>70 24,6
		>80 m 45 w 22		70-80 49	
				>80 89	
Studie	PHILLIPS	SHIMIZU	GIRALT	CARLI	BAUDUER
Zeitraum	9Jahre	1991	1998	1990-1995	1993-1996
Popul.		100 Mio	1,18 Mio	493000	290.000
Inzidenz	9,3	1	8,1	2,6 männl	7,7
				1,3 weiblich	>65 31,4

Tabelle 7: Überblick über die epidemiologischen Studien zur Häufigkeit von MDS. Angegeben sind Untersuchungs-zeitraum, Referenzpopulation, Gesamtinzidenz und – falls vorhanden alters- und geschlechtsspezifische Inzidenzen

Möglicherweise reflektieren die Daten, dass die wirkliche Inzidenz der MDS im Alter in den anderen Studien unterschätzt wird. Eine dänische Studie (HASLE 1995) errechnet eine Inzidenz von 4 von 1 Million für Kinder unter 14 Jahren. 30% der Kinder hatte jedoch prädisponierende Faktoren (Down Syndrom, Fanconi Anämie und andere).

Die in der vorliegenden Arbeit dargestellten Daten zeigen:

Die in den Jahren 1986-1990 errechnete Inzidenz von 4,11 ist in den Jahren 1991-1998 mit 4,4 bestätigt. Es ist seit 1986 nicht zu einer relevanten Häufigkeitszunahme der MDS gekommen, wie es vermutet wurde. Ebenfalls ist es nicht zu einer Häufigkeitszunahme der alterspezifischen Inzidenz gekommen. Alle diagnostizierten MDS wurden, im Gegensatz zu anderen Studien, einheitlich zytomorphologisch in einem Labor untersucht. Dadurch ist eine höchstmögliche Standardisierung hinsichtlich der Diagnostik erreicht.

Die Häufigkeitszunahme, die in den Jahren bis 1985 beobachtet wurde, hat mehrere Ursachen. Zum einen stieg der Anteil älterer Patienten (>80 Jahre) an allen MDS von 8 auf 20%. Zum anderen stieg der Anteil der älteren Patienten, bei denen eine Knochenmarkdiagnostik durchgeführt wurde (42% >60 Jahre im Jahre 1980, 54%, in Jahre 1997).

Mit einer Inzidenz von ca. 4/100000 ist MDS eine häufige Knochenmarkerkrankung. Im Alter über 60 Jahren sind die MDS die häufigste hämatologische Erkrankung, ganz sicher wesentlich häufiger als Myelome, akute Leukämien und myeloproliferative Syndrome und Lymphome. Die eingangs erwähnte Vermutung der Hämatologen, die Inzidenz würde wesentlich steigen, kann nicht bestätigt werden.

Der Anteil sekundärer MDS lag bei unserem Patienten bei 6,6%. Es lässt sich eine leichte Häufigkeitszunahme sekundärer MDS erkennen, ein wesentlicher Beitrag zur Häufigkeitszunahme aller MDS in den Jahren 1975-1985 erklärt sich daraus jedoch nicht. Zwei Studien haben einen Anteil sekundärer MDS von 8,8% (COIFFIER 1987) und 8% (GOASGUEN 1990) ermittelt. Eine mögliche Erklärung für die Häufigkeitszunahme bis 1985 könnte die gesteigerte Lebenserwartung der Bevölkerung sein. In den nächsten Jahrzehnten wird die Diagnose MDS wahrscheinlich noch häufiger gestellt werden. Ein wesentlicher Faktor, der eine Zunahme der Inzidenz bis 1985 erklärt, ist die Etablierung der FAB-Klassifikation. Die Zunahme der Häufigkeit von CMML und RA erklärt sich wahrscheinlich durch die Verbesserung und Standardisierung der Knochenmark-Morphologie. Hereditäre Faktoren scheinen bei MDS keine wesentliche Rolle zu spielen. Einige Hämatologen berichteten zwar von erhöhtem Risiko für MDS bei

Verwandten, es sind dies jedoch eher Einzelfallbeschreibungen. Bei 3,3% der Patienten konnten bei unseren Patienten hämatologische Erkrankungen im Familienkreis gefunden werden, bei 3 Patienten ein MDS. Ein eineiiges Zwillingsspaar erkrankte im Alter von 52 Jahren an MDS bei unauffälligem Karyotyp. Ein Jahr später entwickelten beide zeitgleich eine Monosomie 7. Die Brüder waren seit dem 20. Lebensjahr in unterschiedlichen Regionen wohnhaft und in verschiedenen Berufen tätig. Die überwiegende Mehrheit der MDS kann sicher nicht durch hereditäre Faktoren erklärt werden. 33 Patienten gaben beruflichen Kontakt mit Benzol und anderen organischen Lösungsvermittlern an, die als leukämogene Noxen seit langem bekannt (LE NOIRE 1897) sind.

Fallkontrollierte Studien haben gezeigt, dass das relative Risiko für Leukämien bei Benzolexpositionen 2-20-fach erhöht ist. WEST (1995) und NISSE (1995) zeigten, dass halogenierte Kohlenwasserstoffe, organische Lösungsvermittler, verschiedene Metalle, Stein- und Getreidestäube, Benzin- und Dieselkraftstoffe offensichtlich Risikofaktoren für MDS darstellen. Außerdem konnten NISSE und MELE (1994) zeigen, dass Rauchen und Haarfärbemittel ebenfalls als Risikofaktoren anzusehen sind.

Einige Studien (DARRINGTON 1994, STONE 1994) konnten ein erhöhtes MDS-Risiko nach Hochdosistherapie und Blutstammzelltransplantation bei Non-Hodgkin-Lymphomen und anderen Entitäten zeigen. Risikofaktoren innerhalb dieser Patientengruppe waren Ganzkörperbestrahlung, Bestrahlung vor der Konditionierung, höheres Alter bei Transplantation und länger andauernde intensive Chemotherapie mit alkylierenden Substanzen vor Transplantation.

Ein erhöhtes MDS-Risiko geht auch außerhalb der Hochdosistherapie von alkylierenden Substanzen (Chlorambucil, Busulfan, BCNU, CCNU, Melphalan, Cyclophosphamid) aus (KYLE 1982, LEVINE 1992). Der größte Teil unserer Patienten mit sekundären MDS, die Chemotherapie erhalten haben, sind mit diesen Substanzen zum Teil in Kombination mit anderen behandelt worden. Verschiedene Studien (GREENE 1986, STOTT 1977) zeigten ein geringeres Risiko von Cyclophosphamid im Vergleich zu Melphalan. Andere wichtige Substanzgruppen sind die Epipodophyllotoxine, Anthracycline und Platin. Der Einsatz dieser Substanzen scheint ebenfalls mit einem erhöhten MDS-Risiko einherzugehen. Mehrere Studien (PEDERSEN-BJERGAARD 1982) untersuchten das relative und kumulative Risiko für sekundäre MDS. Das kumulative Risiko 8 Jahre nach Ende der Chemotherapie lag bei 3-20%. Nach 8 Jahren blieb das Risiko konstant (BLAYNEY 1987). In unserem Patientengut lag die mittlere Zeitdauer bis zu Entwicklung eines sekundären MDS bei Patienten, die mit alkylierenden Sub-

stanzen behandelt wurden, bei 5-6 Jahren. Zu späteren Zeitpunkten wurden nur noch vereinzelte MDS beobachtet.

Patienten, die bei NHL mit großvolumiger Bestrahlung behandelt wurden, haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko für MDS (GREENE 1983). Hochdosierte kleinvolumige Radiation scheint ein geringeres Risiko für MDS zu bergen (PEDERSEN-BJERGAARD 1982, GREENE 1986, TUCKER 1988, FISHER 1985). Nur 9 von 5492 Patienten, die bei M. Hodgkin eine Radiotherapie erhalten hatten, entwickelten ein sekundäres MDS (HENRY-ARMAND 1992). Unsere 23 Patienten, die ausschließlich einer Radiotherapie unterzogen worden waren, hatten überwiegend großvolumige Bestrahlung erhalten (Median 15 Gray) und entwickelten spät (Median 141 Monate) ein MDS. Ein synergistischer Effekt von Chemotherapie und Radiation scheint sich sowohl in Bezug auf MDS-Risiko als auch auf die Zeitdauer bis zur dessen Entwicklung abzuzeichnen. Unsere 20 Patienten, die kombinierte Radiochemotherapie erhalten hatten, entwickelten im Median nach 40 Monaten ein sekundäres MDS. 14 Patienten (13%) waren mit myelodysplastogenen Substanzen bei Vorliegen einer benignen Grunderkrankung behandelt worden, 7 davon ausschließlich mit Azathioprin. Bei großzügigem Einsatz immunsuppressiver Substanzen bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises ist in der Zukunft mit einer Häufung von sekundären MDS zu rechnen.

Das mediane Erkrankungsalter bei Diagnosestellung in unserem Patientengut lag bei 71 Jahren. Eine Metaanalyse von 3463 Patienten in 9 Studien (FOUCAR 1985, JUNEJA 1983, TEERENHOVI 1986, KERKHOF 1987, SANZ 1989, GOASGUEN 1990, MASCHEK 1994, MOREL 1993, GREENBERG 1997) ergab ein medianes Erkrankungsalter von 70 Jahren (65-74). Zwei japanische Studien (TOYAMA 1993, OGUMA 1995), eine afrikanische Studie (MUIKIBI 1994) und eine türkische Studie (PAYDAS 1994) fanden niedrigere Erkrankungsalter. Die Geschlechtsverteilung lag in unserem Patientengut bei 1,13:1 zugunsten des männlichen Geschlechts. Eine Metaanalyse der o.g. neun Studien zeigte ein Verhältnis von 1,2:1. In einer Studie, in der viele CMML-Patienten waren, lag das Verhältnis bei 1,74:1 (MOREL 1993).

Literaturverzeichnis

Aul C, Gattermann N, Germing U, et al. (1992) Myelodysplastische Syndrome. Dtsch med Wschr 117, 1223.

Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. (1982) Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 51, 189.

Bauduer F, Ducout L, Dastugue N, et al. (1998) Epidemiology of myelodysplastic syndromes in a french general hospital of the basque country. Leukemia Research 22, 205

Blayney DW, Longo DL, Young RC, et al. (1987) Decreasing risk of leukemia with prolonged follow-up after chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin`s disease. N Engl J Med 316, 710.

Carli PM, Giradou F, Mannone C et al. (1999) Update of epidemiological characteristics of myelodysplastic syndromes in a well – defined French Population between 1980 and 1995. Leuk Res 23 suppl1 A159

Cartwright RA, Incidence and epidemiology of the myelodysplastic syndromes. (1992) In The myelodysplastic Syndromes, eds. Mufti GJ, Galton DA. Churchill Livingstone, New York, p.23

Coiffier B, Adeleine P, Gentilhomme O, et al. (1987) Myelodysplastic syndromes. A multiparametric study of prognostic factors in 336 patients. Cancer 60, 3029

Darrington DL, Vose JM, Anderson JR, et al. (1994) Incidence and characterization of secondary myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia following high-dose chemoradiotherapy and autologous stem-cell transplantation for lymphoid malignancies. J Clin Oncol 12, 2527

Fisher B, Rockette H, Fisher ER, et al. (1985) Leukemia in breast cancer patients following adjuvant chemotherapy of postoperative radiation: the NSABP experience. J clin Oncol 3, 1640

Foucar K, Langdon RM, Armitage JO, et al. (1985) Myelodysplastic syndromes. A clinical and pathological analysis of 109 cases. Cancer 56, 553

Giralt M, Franco-Garcia E, Giralder P et al. (1999) Incidence rates of MDS in a Northern-Spanish area. Leuk res 23 Suppl 1 S158

Goasquen JE, Garand R, Bizet M, et al. (1990) Prognostic factors of myelodysplastic syndromes. A simplified 3-D scoring system. Leuk Res 14, 255

Greenberg P, Cox C, LeBeau MM et al. (1997) International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 89, 2079

Greene MH, Harris EL, Gershenson DM, et al. (1986) Melphalan may be a more potent leukemogen than cyclophosphamide. *Ann Intern Med* 105, 360

Greene MH, Young RC, Merrill JM, et al. (1983) Evidence of a treatment dose response in acute nonlymphocytic leukemias which occur after therapy of non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Res* 43, 1891

Groupe Francais de Morphologie Hématologique (1987) French registry of acute leukemia and myelodysplastic syndromes. *Cancer* 60, 1385

Hasle H, Kerndrup G, Jacobsen BB (1995) Childhood myelodysplastic syndrome in Denmark: incidence and predisposing conditions. *Leukemia* 9, 1569

Henry-Amant M (1992) Second cancer after treatment for Hodgkin's disease: a report from the International Database on Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 3 (suppl.4) 117

Juneja SK, Imbert M, Jouault H, et al. (1983) Haematological features of primary myelodysplastic syndromes (PMDS) at initial presentation: a study of 118 cases. *Journal of Clinical Pathology* 36, 1129

Kerkhofs H, Hermans J, Haak HL, et al. (1987) Utility of the FAB classification for myelodysplastic syndromes: investigation of prognostic factors in 237 cases. *Br J Haematol* 65, 73

Kyle, R (1982) Second malignancies associated with chemotherapeutic agents. *Semin. Oncol.* 9, 131

Le Noire C (1897) Sur un cas de purpura attribue a l'intoxication par le benzene. *Bull Mem Soc Med Hop Paris*, 14, 1251

Levine EG, Bloomfield CD (1992) Leukemias and myelodysplastic syndromes secondary to drug, radiation and environmental exposure. *Semin Oncol* 19, 47

Maschek H, Gutzmer R, Choritz H, et al. (1994) Life expectancy in primary myelodysplastic syndromes: a prognostic score based upon histopathology from bone marrow biopsy of 569 patients. *Eur J Haematol* 53, 280.

Maynadie M, Verret C, Moskovtchenko P, et al. (1996) Epidemiological characteristics of myelodysplastic syndrome in a well-defined French population. *British Journal of Cancer* 74, 288.

Mele A, Szklo M, Visani G, et al. (1994) Hair dye use and other risk factors for leukemia and preleukemia: a case-control study. *Am J Epidemiol* 139, 609

Morel P, Hebbar M, Lai JL, et al (1993) Cytogenetic analysis has a strong independent prognostic value in de novo myelodysplastic syndromes and can be incorporated in a new scoring system: a report on 408 cases. *Leukemia* 7, 1315.

Muikibi JM, Paul B (1994) Myelodysplastic syndromes (MDS) in Central Africans. *Trop Geogr Med* 46, 17

Nisse C, Lorthois C, Dorp V, et al. (1995) Exposure to occupational and environmental factors in myelodysplastic syndromes. Preliminary results of a case-control study. *Leukemia* 9, 693.

Norman H, Nie UA (1983) SPSS. McGraw Hill Book Company.

Oguma S, Yoshida Y, Uchino H, et al. (1995) Clinical characteristics of Japanese patients with primary myelodysplastic syndromes: a co-operative study based on 838 cases. *Leuk Res* 19, 219

Paydas S, Kocal R (1994) Myelodysplastic syndrome in young age. *Ann Med Sci* 3, 29

Pedersen-Bjergaard J (1982) Incidence of acute nonlymphocytic leukemia, preleukemia, and acute myeloproliferative syndrome up to 10 years after treatment of Hodgkin's disease. *New Engl J Med* 307, 965

Phillips MJ, Cull GM, Ewings M (1994) Establishing the incidence of myelodysplasia syndrome. *Br J Haematol* 88, 896

Radlund A, Thiede T, Hansen S, et al. (1995) Incidence of myelodysplastic syndromes in a Swedish population. *European Journal of Haematology* 54, 153

Reizenstein P, Dabrowski L (1991) Increasing prevalence of the myelodysplastic syndromes: an international Delphi study. *Anticancer Research* 11, 10

Saarni MI, Linman JW (1973) Preleukemia: The hematologic syndrome preceding acute leukemia. *Am J Med* 55, 38

Sanz GJ, Sanz MA, Vallespi T, et al. (1989) Two regression models and a scoring system for predicting survival and planning treatment in myelodysplastic syndromes: a multivariate analysis of prognostic factors in 370 patients. *Blood* 74, 395

Shimizu H, Matsushita Y, Aoki K, et al. (1995) Prevalence of the myelodysplastic syndromes in Japan. *International Journal of Hematology* 61, 17

Stone RM, Neuberg D, Soiffer R, et al. (1994) Myelodysplastic syndrome as a late complication following autologous bone marrow transplantation for Non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 12, 2535

Stott H, Fox W, Girling DJ, et al. (1977) Acute leukaemia after busulfan. *Br Med J* 2, 1513

Teerenhovi L, Lintula R (1986) Natural course of myelodysplastic syndromes-Helsinki experience. *Scand J Haematol* 36 (suppl.45) 102

Toyama K, Ohyashiki K, Yoshida Y, et al. (1993) Clinical implications of chromosomal abnormalities in 401 patients with myelodysplastic syndromes: a multicentric study in Japan. *Leukemia* 7, 499

West RR, Stafford DA, Farrow A, et al. (1995) Occupational and environmental exposures and myelodysplasia: a case-control study. Leuk Res 19, 127

Williamson PJ, Kruger AR, Reynolds PJ, et al. (1994) Establishing the incidence of myelodysplastic syndrome. Br J Haematol 87, 743

Tucker MA, Coleman CN, Cox RS, et al. (1998)
Risk of second cancers after treatment for Hodgkin`s disease. *New Engl J Med* 318,76

Lebenslauf

Persönliche Daten

Nachname:	Ioannou
Vorname:	Panagiota
Geburtsdatum:	10. 03. 1974
Familienstand:	verheiratet

Schulausbildung

1974-1985	Grundschule in Griechenland
1985-1988	Gymnasium in Griechenland
1988-1989	Lyzeum in Griechenland
1989-1991	Lyzeum in Dortmund
1990	griechisches Abitur, Dortmund
1991-1992	Deutschkurs an der Rheinisch-Westfälischen Auslandsgesellschaft, Dortmund
1992-1993	Staatliches Studienkolleg für Ausländische Studierende an der Westfälischen Wilhelms Universität Münster

Hochschulausbildung

SS 1994-WS 2000	Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf
12. 09. 1996	Ärztliche Vorprüfung
24. 03. 1998	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
02. 09. 1999	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
30. 10. 2000	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Beruflicher Werdegang

10. 10. 1999-11.08. 2000

Praktisches Jahr
Chirurgie, Aristoteles Universität
Thessaloniki (Griechenland).
Innere Medizin, Herzzentrum
Wuppertal-Elberfeld.
Pädiatrie, Klinikum Wuppertal-Barmen

01. 01. 2001-30. 06. 2002

Ärztin im Praktikum
Grafschafter Klinikum in Nordhorn
Kinderklinik

01. 01. 2003

Assistenzärztin
St. Bonifatius Hospital in Lingen (Ems)
Kinderklinik

Lingen, den 23. 04. 2004

Zusammenfassung:

Myelodysplastische Syndrome sind erworbene klonale Stammzellerkrankungen mit qualitativen und quantitativen Veränderungen aller drei Zellreihen der Hämatopoese.

Über die Epidemiologie der myelodysplastischen Syndrome fehlen der Literatur bislang systematische Angaben. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Inzidenz der myelodysplastischen Syndrome von 1975 bis 1998 in Düsseldorf und Umgebung zu untersuchen. Hierzu wurden insgesamt 34 161 Patienten ausgewertet. In 1682 Fällen wurde zwischen 1975 und 1998 im hämatologischen Labor der Universitätsklinik Düsseldorf die Diagnose eines myelodysplastischen Syndroms gestellt. Zur Auswertung gelangten eingesandte Knochenmarkpräparate aus den Krankenhäusern, von niedergelassenen Ärzten und Knochenmarkpunktate von Patienten, die an unserer Klinik betreut wurden. Während es in den ersten Jahren (1975 – 1985) zu einem stetigen Anstieg der Häufigkeit der myelodysplastischen Syndrome gekommen war, konnte festgestellt werden, dass es seit 1986 zu keinem weiteren Häufigkeitsanstieg der MDS gekommen ist. Die durchschnittliche Inzidenz lag zwischen 4 und 5 pro 100 000 Einwohner im Stadtbezirk von Düsseldorf. In der Altersstufe der über 70-Jährigen betrug die Inzidenz 24,6 pro 100 000. Bei 111 Patienten wurde die Diagnose eines therapieinduzierten myelodysplastischen Syndroms gestellt. Am Gesamtkrankengut machten die sekundären MDS mit 6,6 % jedoch nur eine kleine Gruppe aus. Die häufigsten zugrunde liegenden Erkrankungen waren Lymphome, multiple Myelome, Mammakarzinome und Schilddrüsenkarzinome. Zudem konnte eine Gruppe von 14 Patienten ermittelt werden, die wegen benigner Erkrankungen mit Azathioprin behandelt worden sind, und ein sekundäres MDS entwickelten.

Die Häufigkeitszunahme bis 1985 hat mehrere Ursachen. Zum einen stieg der Anteil der älteren Patienten an allen MDS, zum anderen stieg der Anteil bei älteren Patienten bei denen eine Knochenmarkdiagnostik durchgeführt wurde.

Mit Hilfe höchstmöglicher Standardisierung durch einheitliche Zytomorphologie konnte eine Inzidenz von 4 – 5 pro 100 000 Einwohner nachgewiesen werden. Somit sind die myelodysplastischen Syndrome häufige Knochenmarkerkrankungen. Im Alter über 60 Jahren sind die MDS die häufigsten Knochenmarkerkrankungen.

Die Tatsache, dass seit 1986 kein weiterer Anstieg der Inzidenz hat nachweisen lassen, spricht dafür, dass die Zahlen valide sind. Ein Anstieg der MDS-Diagnosen insgesamt ist mit einem weiteren Anstieg der älteren Bevölkerungsschichten zu erwarten.