

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

Direktor: Professor Dr. med. R. Haas

**Untersuchungen zu Todesursachen von Patienten mit
Myelodysplastischen Syndromen**

Dissertation

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

vorgelegt von

Romina Stark

2014

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

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

Dekan

Referent: Prof. Dr. Germing

Korreferentin: Priv.-Doz. Dr. Reinecke

In Liebe und Dankbarkeit meiner Familie gewidmet.

Teile dieser Arbeit wurden bereits publiziert, beziehungsweise zur Publikation eingereicht, oder durch Vorträge und Poster bei wissenschaftlichen Tagungen präsentiert.

Publikationen in Fachzeitschriften:

- Nachtkamp K, **Stark R**, Neukirchen J, Kündgen A, Giagounidids A, Haas R, Gattermann N, Germing U: Analysis of causes of death in 2297 patients with Myelodysplastic syndromes. Data from the Düsseldorf MDS registry. Leukemia Research 2011; suppl. 1: Abstract Nr 35.

Posterpräsentationen auf Fachtagungen:

- Nachtkamp K, **Stark R**, Neukirchen J, Kündgen A, Giagounidids A, Haas R, Gattermann N, Germing U: Analysis of causes of death in 2297 patients with Myelodysplastic syndromes. Data from the Düsseldorf MDS registry. The 11th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes. 18.–21. Mai 2011, Edinburgh, UK.

zur Publikation eingereicht:

- Nachtkamp K, **Stark R**, Strupp C, Kündgen A, Giagounidis A, Aul C, Haas R, Gattermann N, Germing U: Causes of death in 2594 patients with Myelodysplastic syndromes. Submitted to Leukemia Research, 2013, under review.

Zusammenfassung

Patienten mit Myelodysplastischen Syndromen (MDS) haben eine schlechte Prognose und eine geringe Lebenserwartung. Bis dato wurden die exakten Todesursachen (TUS) noch nicht beschrieben. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, an 1537 verstorbenen Patienten mit Myelodysplastischen Syndromen die Todesursachen zu ermitteln und auf spezielle Fragestellungen hin zu untersuchen.

Die retrospektive Analyse zu Todesursachen von Patienten mit MDS umfasst Daten von 4018 Patienten des Düsseldorfer MDS-Registers, die für eine mediane Zeit von 24 Monaten nachbeobachtet wurden. Für die Ermittlungen der exakten Todesursachen wurden archivierte Krankenakten und das Medicosystem der Uniklinik Düsseldorf gesichtet, Sterbeurkunden begutachtet und weiterbetreuende Hausärzte bzw. Klinikärzte kontaktiert. Tod durch Übergang in eine akute myeloische Leukämie (AML), Infektion, Blutung oder sonstige andere, krankheitsbezogene Ursachen wurden als krankheitsassoziierte Todesursache definiert. Zu den nicht krankheitsassoziierten Todesursachen gehörten krankheitsunabhängige Todesursachen und Herzversagen.

Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag bei 70 Jahren. Zum Zeitpunkt der retrospektiven Analyse waren 2594 Patienten (64,6%) verstorben. Bei 1057 Patienten (40,7%) blieb die Todesursache unklar. Von 1537 Patienten mit einer bekannten Todesursache (59,3%) verstarben 1292 Patienten (84,1%) krankheitsassoziiert (AML (35,7%), Infektion (32,9%), Blutung (12,3%), sonstige, krankheitsabhängige TUS (3,1%)). Die restlichen 245 Patienten (15,9%) verstarben nicht krankheitsassoziiert (krankheitsunabhängige TUS (10,7%), therapierefraktäre Herzinsuffizienz (5,2%)).

Zudem wurde der Zusammenhang zwischen den Todesursachen und klinischen und hämatologischen Charakteristika untersucht. Es konnte ein starker Zusammenhang zwischen den krankheitsassoziierten Todesursachen und WHO-Typen nachgewiesen werden: Mit steigendem WHO-Risikoprofil stiegen die krankheitsassoziierten Todesursachen an. Im Zusammenhang mit den IPSS- und WPSS-Subtypen wurde ein proportionaler Anstieg der krankheitsassoziierten Todesursachen bei steigender IPSS/WPSS-Risiko-Gruppe festgestellt. Weiterhin verstarben Patienten mit therapieassoziierten MDS häufiger krankheitsassoziiert als jene mit primären MDS.

Dies reflektiert den steigenden Einfluss der grundlegenden Erkrankung auf die Todesursachen bei steigender MDS-Risikogruppe.

Abkürzungsverzeichnis

+8	Trisomie 8
7q-	Veränderung am Chromosom 7
AML	Akute Myeloische Leukämie
CMML	Chronische Myelomonozytäre Leukämie
del (20q)/20q-	Deletion am Chromosom 20
del (5q)/5q-	Refraktäre Zytopenie mit isolierter 5q-Deletion
div 1-2	diverse ein bis zwei Aberrationen
DNS	Desoxyribonukleinsäure
ED	Erstdiagnose
FAB	<i>French-American-British</i> (Klassifikationssystem)
G-CSF	Granulozytenkolonien-stimulierender Faktor
IPSS	<i>International Prognostic Scoring System</i>
KMT	Knochenmarktransplantation
LDH	Laktatdehydrogenase
MDS	Myelodysplastische Syndrome
MPN	Myeloproliferative Neoplasien
Multipl.	Drei oder mehr Anomalien
PBSCT	Stammzelltransplantation
RA	Refraktäre Anämie
RAEB	Refraktäre Anämie mit Blastenvermehrung
RAEB-T	RAEB in Transformation zur Leukämie
RARS	Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten
RARS-T	Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten und Thrombozytose
RCMD	Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie
RCUD	Refraktäre Zytopenie mit unilineärer Dysplasie
RN	Refraktäre Granulozytopenie
RSCMD	Sideroblastische Anämie mit multilineärer Dysplasie
RT	Refraktäre Thrombozytopenie
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TUS	Todesursachen
WHO	<i>World Health Organization</i>
WPSS	<i>WHO-adapted Prognostic Scoring System</i>

Inhaltsverzeichnis

Seite

Zusammenfassung	I
Abkürzungsverzeichnis	II
Inhaltsverzeichnis	III-V
1. Einleitung	1
1.1. Definition der Myelodysplastischen Syndrome	1
1.2. Ätiologie	1
1.3. Epidemiologie	1
1.4. Pathogenese	2
1.5. WHO-Klassifikation	2
1.6. Klinik	4
1.7. Diagnostik	5
1.8. Prognosescores	5
1.8.1 International Prognostic Scoring System (IPSS)	5
1.8.2 WHO-adapted Prognostic Scoring System (WPSS)	6
1.9. Therapie	7
1.9.1 Niedrig-Risiko-MDS	7
1.9.2 Hoch-Risiko-MDS	8
1.9.3 Therapiealgorithmus	8
2 Fragestellung	9
3 Material und Methoden	9
3.1 Material	9
3.1.1 Patienten und Diagnosekriterien	9
3.1.2 Dokumentation und Verlaufsbeobachtung	10
3.2 Methoden	10
3.2.1 Ermittlung der Todesursachen	10
3.2.2 Statistische Auswertung	11
4 Ergebnisse	12
4.1 Deskriptive Analyse der Patientencharakteristika	12
4.1.1 Alter und Geschlecht der Patienten bei Erstdiagnose	12
4.1.2 AML-Übergänge	12

4.1.3	WHO-Klassifikation, einschließlich MDS-MPN und RAEB-T	13
4.1.4	IPSS	14
4.1.5	WPSS	15
4.1.6	Primäre und therapieassoziierte MDS	15
4.1.7	Begleiterkrankungen	16
	a) Komorbidität bei Erstdiagnose	16
	b) Komorbidität im Verlauf	16
4.1.8	Blutbild bei ED	17
4.1.9	Therapieprinzipien	20
	a) Zytostatikatherapie	20
	b) Transplantation	20
4.1.10	Karyotyp	20
4.2	Todesursachen	21
4.2.1	Anzahl der lebenden und verstorbenen Patienten	21
4.2.2	Gliederung der einzelnen TUS	22
4.2.3	Anzahl der bekannten TUS	23
4.2.4	Gruppierte bekannte TUS	23
4.2.5	Gliederung der einzelnen, bekannten TUS	24
4.2.6	Sonstige, krankheitsabhängige Todesursachen	25
4.2.7	Gruppierte TUS in Abhängigkeit vom Alter (60 Jahre)	26
4.2.8	Einzelne TUS in Abhängigkeit vom Alter (60 Jahre)	26
4.2.9	Gruppierte TUS in Abhängigkeit vom Alter (70 Jahre)	27
4.2.10	Einzelne TUS in Abhängigkeit vom Alter (70 Jahre)	27
4.2.11	Gruppierte TUS in Abhängigkeit vom Alter (80 Jahre)	28
4.2.12	Einzelne TUS in Abhängigkeit vom Alter (80 Jahre)	28
4.2.13	Gruppierte TUS in Abhängigkeit von der WHO-Klassifikation	29
4.2.14	Einzelne TUS in Abhängigkeit von der WHO-Klassifikation	30
4.2.15	Gruppierte TUS in Abhängigkeit vom IPSS-Score	32
4.2.16	Einzelne TUS in Abhängigkeit vom IPSS-Score	33
4.2.17	Gruppierte TUS in Abhängigkeit vom WPSS-Score	34
4.2.18	Einzelne TUS in Abhängigkeit vom WPSS-Score	35
4.2.19	Gruppierte TUS in Abhängigkeit vom Geschlecht	36
4.2.20	Einzelne TUS in Abhängigkeit vom Geschlecht	36
4.2.21	Gruppierte TUS in Abhängigkeit von ätiologischen MDS-Gruppen	37

4.2.22	Einzelne TUS in Abhängigkeit von ätiologischen MDS-Gruppen	37
4.2.23	Therapierefraktäre Herzinsuffizienz in Abhängigkeit von kardialer Begleiterkrankung	38
4.2.24	AML	39
	a) In Abhängigkeit von der Leukozytenzahl (12000/ μ l) bei ED	39
	b) In Abhängigkeit von der Leukozytenzahl (1800/ μ l) bei ED	39
4.2.25	Infektion	40
	a) In Abhängigkeit von der Granulozytenzahl (1800/ μ l) bei ED	40
	b) In Abhängigkeit von der Granulozytenzahl (800/ μ l) bei ED	40
	c) In Abhängigkeit von der Granulozytenzahl (500/ μ l) bei ED	40
4.2.26	Therapierefraktäre Herzinsuffizienz	41
	a) In Abhängigkeit vom Hämoglobinwert (9g/dl) bei ED	41
	b) In Abhängigkeit vom Hämoglobinwert (8g/dl) bei ED	41
	c) In Abhängigkeit vom Hämoglobinwert (7g/dl) bei ED	41
4.2.27	Blutung	42
	a) In Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl (100000/ μ l) bei ED	42
	b) In Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl (50000/ μ l) bei ED	42
	c) In Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl (20000/ μ l) bei ED	42
	d) In Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl (10000/ μ l) bei ED	43
4.2.28	Gruppierte TUS in Abhängigkeit vom Laktatdehydrogenase (LDH)-Wert (200 U/l) bei ED	44
4.2.29	Einzelne TUS in Abhängigkeit vom LDH-Wert (200 U/l) bei ED	44
4.2.30	Gruppierte TUS in Abhängigkeit vom LDH-Wert (240 U/l) bei ED	45
4.2.31	Einzelne TUS in Abhängigkeit vom LDH-Wert (240U/l) bei ED	45
4.2.32	Gruppierte TUS in Abhängigkeit vom Karyotyp	46
4.2.33	Einzelne TUS in Abhängigkeit vom Karyotyp	46
4.2.34	Einzelne TUS in Abhängigkeit vom kategorisierten Karyotyp	47
	a) normal vs 5q- vs 7q- vs 20q- vs t8 vs div 1-2 vs multiple vs -y	47
	b) normal/5q-/20q-/-y vs div 1-2/t8 vs multiple/ 7q	47
	c) multiple vs 7q-	48
	d) normal vs 5q-	48
4.2.35	Vergleichende Prüfung der TUS im Hinblick auf die Todeszeitpunkte	49
5	Diskussion	50
6	Literaturverzeichnis	56

1. Einleitung

1.1 Definition der Myelodysplastischen Syndrome

Myelodysplastische Syndrome sind eine heterogene Gruppe erworbener, klonaler, vorwiegend im höheren Lebensalter auftretender Erkrankungen des Knochenmarks (Aul et al., 2010). Charakteristisch sind qualitative und quantitative Veränderungen der drei Zellreihen der Hämatopoese (Hamblin, 1992). Neben der Ausreifungs- und Funktionsstörungen der hämatopoetischen Stammzelle, die eine ineffektive, dysplastische Hämatopoese bedingen, treten bei normo- bis hyperzellulärem Knochenmark im peripheren Blut Zytopenien in Erscheinung (Aul et al., 2010; Hamblin, 1992). Zudem ist das Risiko des Übergangs in eine akute myeloische Leukämie erhöht (Bernell et al., 1996).

1.2 Ätiologie

Myelodysplastischen Syndrome werden ätiologisch in zwei Formen unterteilt: primäre/ de novo MDS und therapieassoziierte MDS. Erstere sind bei circa 90% der Krankheitsfälle vertreten. Sie entstehen ohne bekannte vorangegangene, auslösende Noxen (Neukirchen et al., 2009). Die therapieassoziierten MDS (circa 10%) können im Rahmen einer prädisponierten genetischen Erkrankung wie zum Beispiel einer kongenitalen Dyskeratose (Dokal, 2000), einer hämatologischen Systemerkrankung wie aplastischer Anämie (de Planque et al., 1988), oder durch bestimmte Expositionsfaktoren wie ionisierende Strahlen, Benzol (Aul et al., 1998), Diesel- und andere Petrolverbindungen (Farrow et al., 1989), Düngemittel, Stein- und Getreidestäube sowie Explosivstoffe (Nisse et al., 1995) entstehen.

1.3 Epidemiologie

MDS sind Erkrankungen des höheren Lebensalters (Aul et al., 2010). Das mediane Erkrankungsalter liegt bei circa 70 Jahren (Neukirchen et al., 2009). Dennoch kommen MDS in jedem Alter vor und zählen zu den häufigsten hämatologischen Neoplasien (Neukirchen et al., 2011). Die Inzidenz liegt bei circa 4.15/100.000/Jahr mit einem höheren Anteil an männlichen Patienten (Neukirchen et al., 2011), was eventuell auf einer vermehrten berufsbedingten Aussetzung gegenüber leukämogenen Substanzen beruht (Beelte et al., 2009). Bei über 70 jährigen männlichen Patienten beträgt die Inzidenz circa 42/100.000/ Jahr (Germing et al., 2004). Für die nächsten Jahrzehnte

kann ein Anstieg der Inzidenz von MDS-Patienten erwartet werden, da der Anteil an älteren Patienten in den industrialisierten Ländern stetig zunimmt (Neukirchen et al., 2009). Als weitere Ursachen für die Häufigkeitszunahme von MDS werden die Verbesserung der hämatologischen Diagnostik (Aul et al., 1992), die Vereinheitlichung der diagnostischen Kriterien durch die FAB-Klassifikation, zunehmende Belastung durch mutagene Umwelttoxine, sowie ein vermehrter Einsatz von Zytostatika- und Strahlentherapie bei der Behandlung maligner Erkrankungen diskutiert (Aul et al., 1995).

1.4 Pathogenese

Der Pathomechanismus der MDS ist nur teilweise geklärt. Die Entwicklung der Erkrankung lässt auf eine, in mehreren Schritten ablaufende, klonale Veränderung von hämatopoetischen Stammzellen schließen (Bernell et al., 1996; Janssen et al., 1989). Das initiale, eine Myelodysplasie auslösende Ereignis, das zur malignen Transformation einer hämatopoetischen Stammzelle führt, ist unbekannt (Aul et al., 1998). Der Stammzelldefekt bedingt eine ineffektive, dysplastische und klonale Hämatopoese (Aul et al., 1998). Während im Knochenmark eine erhöhte Zelldichte festzustellen ist, führt ein verfrühter intramedullärer Zelltod durch exzessive Apoptose zu Formen von Anämie, Leukozytopenie oder Thrombozytopenie im peripheren Blut (Aul et al., 1998). Funktionelle Störungen treten in allen drei Zellreihen auf (Hamblin, 1992).

1.5 WHO-Klassifikation

Die 1982 von der FAB-Gruppe vorgeschlagene Klassifikation für myelodysplastische Syndrome zeichnet sich durch zytomorphologischen Kriterien, medullären und peripheren Blastenanteil, die absolute Monozytenzahl im peripheren Blut, sowie den Nachweis von Ringsideroblasten und Auerstäbchen im Knochenmark aus (Bennett et al., 1982). Fast 20 Jahre lang diente diese Klassifikation als Standard in der MDS-Diagnostik. Letztlich wurde sie 2000 von der WHO weiterentwickelt und zuletzt 2008 überarbeitet (Bennett, 2000; Brunning et al., 2008). Die aktuelle WHO-Klassifikation stellt sich als geeignete Einteilung der MDS dar. Sie definiert die Veränderungen in Blut und Knochenmark und liefert verfeinerte prognostische Aussagen zur Überlebenswahrscheinlichkeit und AML-Risiko (Brunner et al., 2008).

Tabelle 1.5.1: Definitionen der verschiedenen Typen von MDS entsprechend den WHO-Vorschlägen von 2008

MDS-Subtyp	Peripheres Blut	Medullärer Blastenanteil	Weitere Kriterien
RCUD Refraktäre Zytopenie mit unilineärer Dysplasie	Uni- oder Bizytopenie <1% Blasten	<5%	a) Refraktäre Anämie (RA) b) Refraktäre Thrombozytopenie (RT) c) Refraktäre Granulozytopenie (Neutropenie) (RN)
RARS Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten mit isolierter Dyserythropoiese	Anämie <1% Blasten	<5%	
RCMD Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie	Uni-, Bi- oder Panzytopenie <1% Blasten	<5%	
MDS mit del (5q) Refraktäre Zytopenie mit isolierter 5q-Deletion	Uni-, Bi- oder Panzytopenie <1% Blasten	<5%	
MDS-U MDS unklassifizierbar	<1% Blasten	<5%	a) RCUD mit Panzytopenie b) RCUD und RCMD mit 1% peripheren Blasten c) minimale Dysplasien mit klonalem zytogenetischen Befund
RAEB I Refraktäre Anämie mit Blastenexzess I	<5%	<5-9%	
RAEB II Refraktäre Anämie mit Blastenexzess II	5-19%	10-19%	

MDS werden nach dem Anteil der unreifen Knochenmarkzellen (Blasten) in medullären und peripheren Blut eingeteilt (Brunner et al., 2008). Weiterhin wird das Ausmaß der dysplastischen Veränderungen in den Zellreihen herangezogen. Differenziert wird zwischen unilineärer Dysplasie, welche nur eine Zellreihe betrifft und multilineärer Dysplasie, die mehr als eine Zellreihe betrifft (Brunner et al., 2008). Letztlich ist auch der Karyotyp bei Diagnosestellung ein Hilfsmittel zur Klassifizierung der MDS

(Brunner et al., 2008).

Zur homogenen Darstellung der MDS wurden die folgenden Subtypen zu anderen Erkrankungen gezählt (Neukirchen et al., 2009):

Tabelle 1.5.2: WHO-Einordnungen der MDS/MPN-Subtypen

Erkrankung	Subtyp	Peripheres Blut	Medullärer Blastenanteil
Myelodysplastische/ Myeloproliferative Erkrankungen	RARS-T RARS mit Thrombozytose	<1%	<5%
	CMML I Chronische myelomonozytäre Leukämie	<5%	<10%
	CMML II Chronische myelomonozytäre Leukämie II	<20%	<20%
Akute myeloische Leukämie, nach FAB Klassifikation MDS	RAEB-T Refraktäre Anämie mit Blastenexzess in Transformation zur Leukämie	<20%	>20% <30%

Die WHO-Klassifikation bietet die Möglichkeit prognostische Aussagen zur Überlebenswahrscheinlichkeit zu treffen. Patienten mit RCUD, RARS, RARS-T und MDS mit del (5q) überleben im Durchschnitt circa sechs Jahre. Mit drei Jahren medianer Überlebenswahrscheinlichkeit haben Patienten mit RCMD eine deutlich schlechtere Prognose, während Patienten mit RAEB I/II und CMML I/II eine noch geringere Überlebenszeit erwartet (Germing et al., 2009a).

1.6 Klinik

Häufig sind die Patienten bei der Erstuntersuchung zunächst asymptomatisch. Je nach Schweregrad der Erkrankung leiden die Patienten unter verschiedenen Symptomen. Anämiebedingt treten Müdigkeit, Schwäche, Tachykardie und Belastungsdyspnoe auf (Germing et al., 2011). Die Granulozytopenie begünstigt Infektionen, insbesondere im Bereich der Mundschleimhaut und Pharynxschleimhaut, sowie im Bereich der oberen Luftwege und Lungen. Letztlich kann die Thrombozytopenie bei Werten unter 10000/ μ l zu petechialen und auch flächenhaften Blutungen führen. Weitere Allgemeinsymptome wie zum Beispiel Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Nachtschweiß und Fieber werden häufig bei den fortgeschrittenen Stadien der MDS, insbesondere in der Phase des

Übergangs in akute myeloische Leukämien, beobachtet.

1.7 Diagnostik

Die Diagnose von MDS wird in der überwiegenden Mehrheit der Patienten im Rahmen einer Abklärung einer Anämie oder einer Bi- oder Panzytopenie gestellt (Germing and Strupp, 2009). Mehr als 90% der Patienten sind zu Beginn normochrom anämisch und weisen niedrige Retikulozytenwerte auf (Germing and Strupp, 2009). Die Knochenmarkzellularität ist hingegen bei den meisten Patienten normal bis erhöht (Germing and Strupp, 2009). Lediglich ein geringer Anteil der Patienten zeigt eine Hypozellularität des Knochenmarks (Germing and Strupp, 2009).

Nach Ausschluss anderer Erkrankungen, die eine Zytopenie hervorrufen können, wird die Diagnose mit Hilfe von Blut- und Knochenmarkuntersuchungen anhand von typischen dysplastischen Veränderungen gestellt: Das Blutbild legt bei vielen Patienten Dysplasiezeichen aller drei Zellreihen an den Tag (Germing and Strupp, 2009). Charakteristische Dysplasien der Erythrozyten sind kernhaltige Vorstufen, Dimorphismus mit hypochromen und normochromen Formen, Aniso- und Poikilozytose und Makrozytose (Germing and Strupp, 2009). Granulozyten zeigen eine nukleäre Hypo-oder Hypersegmentierung, Myeloperoxidasemangel, Hypo- selten Hypergranulierung, Linksverschiebung und Pseudo-Pelger-Zellen (Germing and Strupp, 2009). Unter den Thrombozyten sind Riesenthrombozyten und Anisometrien geläufig (Germing and Strupp, 2009). Neben dem Blutbild wird eine kombinierte mikroskopische, zytologische und histologische Untersuchung von Knochenmarkausstrichen durchgeführt, um auch die Knochenmarkzellen auf Dysplasien hin zu überprüfen (Germing and Strupp, 2009). Werden in mindestens zwei Zellreihen und in jeder Zellreihe mindestens 10% dysplastische Zellen diagnostiziert, so liegt ein MDS vor (Germing and Strupp, 2009). Die zytologischen Knochenmarkuntersuchungen sollten durch zytogenetische und molekulare Analysen ergänzt werden (Germing and Strupp, 2009).

1.8 Prognosescores

1.8.1 IPSS

Für die Prognosestellung bei Patienten mit MDS ist die prognostische Aussagekraft der

WHO-Klassifikation nicht ausreichend. Die Risikoabschätzung bei den MDS erfolgt mittels so genannter Prognosesysteme oder Scoringsysteme. Der von Greenberg et al. vorgeschlagene IPSS kombiniert die wesentlichen Prognoseparameter (Medullärer Blastenanteil, Anzahl der Zytopenien, Karyotyp) miteinander und gewichtet sie mit Punktwerten. Anhand dieser Punktwerte lässt sich die Risikogruppe und Prognose gut abschätzen (Greenberg et al., 1997). Tabelle 3 zeigt die Definition des IPSS. Beim IPSS werden die Gruppen „Niedriges Risiko“ und „Intermediäres Risiko I“ in Niedrig-Risiko-Patienten, und die Gruppen „Intermediäres Risiko II“ und „Hohes Risiko“ in Hochrisiko-Patienten eingeteilt (Brunner et al., 2008).

Tabelle 1.8.1.1: Definition des IPSS

Score	0	0,5	1	1,5	2
Medulläre Blasten (%)	0-4	5-10	-	11 - 20	21 - 29
Anzahl Zytopenien ¹⁾	0-1	2-3	-	-	-
Zytogenetische Risikogruppe ²⁾	niedrig	intermediär	hoch	-	-
Risikogruppe	Score				
Niedriges Risiko	0				
Intermediäres Risiko I	0,5 - 1				
Intermediäres Risiko II	1,5 - 2				
Hohes Risiko	≥ 2,5				

1) Thrombozyten < 100.000/μl, Hämoglobin < 10 g/dl, Neutrophile < 1.800/μl

2) Niedriges Risiko = normaler Karyotyp, del (5q), del (20q), -Y

Hohes Risiko = komplexer Karyotyp (≥ 3 Anomalien), Chromosom 7-Anomalien

Intermediäres Risiko = alle anderen Aberrationen

1.8.2 WPSS

Mit Hilfe des neueren WPSS wird neben der WHO-Kategorie und Zytogenetik die Transfusionsbedürftigkeit als Prognoseparameter einbezogen (Malcovati et al., 2007). Tabelle 4 zeigt die Definition des WPSS. Im WPSS werden die Gruppen „Sehr niedriges Risiko“, „Niedriges Risiko“ und „Intermediäres Risiko“ zu den Niedrig-Risiko-Patienten gezählt. Laut Definition werden die Niedrig-Risiko-Patienten von den

WHO-Gruppen RCUD, RARS, MDS mit del (5q), RCMD, RSCMD und seltener RAEB I gebildet.

Tabelle 1.8.2.1: Definition des WPSS

Score	0	1	2	3
WHO-Typ	RA/RARS/5q-	RCMD/RSCMD	RAEB I	RAEB II
Zytogenetische Risikogruppe*	niedrig	intermediär	hoch	-
Transfusion #	nein	ja	-	-
Risikogruppe	Score			
Sehr niedriges Risiko	0			
Niedriges Risiko	1			
Intermediäres Risiko	2			
Hohes Risiko	3 - 4			
Sehr hohes Risiko	5 - 6			

- * Niedrigrisiko = normaler Karyotyp, del (5q), del (20q), -Y
 Hochrisiko = komplexer Karyotyp (>/= 3 Anomalien), Chromosom 7 - Anomalien
 Intermediäres Risiko = alle anderen Aberrationen
- # Transfusionsbedarf = mind. eine Transfusion alle acht Wochen über mind. drei Monate

1.9 Therapie

Aufgrund der extremen Heterogenität der klinischen Verläufe existiert derzeit keine Standardtherapie für Patienten mit Myelodysplastischen Syndromen (Germing et al., 2011). Therapeutische Maßnahmen werden entsprechend der individuellen Risikoeinschätzung durch die IPSS und WPSS (Niedrig-Risiko- bzw. Hoch-Risiko-MDS) durchgeführt (Germing et al., 2011).

1.9.1 Niedrig-Risiko MDS

Ein wichtiger Aspekt bei der Behandlung von Niedrig-Risiko-Patienten ist die symptomorientierte Therapie der peripheren Zytopenien mit Erythrozytenkonzentraten und Thrombozytenkonzentraten (Germing et al., 2011). Transfusionsbedürftige Patienten, die über einen längeren Zeitraum transfundiert werden, laufen Gefahr eine

Eisenüberladung zu entwickeln (Germing et al., 2011). Aus diesem Grund sollten sie Eisenchelatherapien zugeführt werden (Germing et al., 2011). Eine alternative supportive Therapie stellt der Einsatz von Zytokinen wie Erythropoietin oder G-CSF (Granulozytenkolonien-stimulierender Faktor) dar (Germing et al., 2011).

1.9.2 Hoch-Risiko-MDS

Bei einer kleinen Minderheit der Hoch-Risiko-Patienten besteht die Möglichkeit, allogene hämatopoetische Stammzellen zu transplantieren (Gattermann et al., 2011). Die allogene Stammzelltransplantation stellt die einzige Therapie mit kurativen Potential dar, kommt aber aufgrund des meist fortgeschrittenen Alters der MDS-Patienten nur selten in Frage (Aul et al., 2010; Gattermann et al., 2011). Als andere Therapieoption bietet sich eine intensive, antileukämische Chemotherapie für Patienten unter 60 Jahren, mit gutem Allgemeinzustand und normalem Karyotyp an (Gattermann et al., 2011; Knipp et al., 2007). Sollten sowohl allogene Stammzelltransplantation als auch Zytostatikatherapie nicht möglich sein, so kann auf die epigenetische Therapie zurückgegriffen werden (Gattermann et al., 2011). Die demethylierende Substanz 5-Azacytidin erreicht durch Hypomethylierungen der Desoxyribonukleinsäure (DNS) die Transkription zuvor blockierter Gene. In zwei Studien bei Patienten mit prognostisch ungünstigem MDS konnte eine signifikante Verlängerung des Überlebens erreicht werden (Fenaux et al., 2009; Silverman et al., 2002).

1.9.3 Therapiealgorithmus

Die zu wählende Therapie hängt von der Risikogruppe der Patienten, deren Alter und vom Karyotyp ab. Auf der Basis der bis jetzt bekannten Parameter wurde ein Therapiealgorithmus entwickelt, der die verschiedenen Therapiemöglichkeiten verschiedenen Patientengruppen zuordnet, der aber stets aktualisiert werden muss (Germing et al., 2009b). Die mediane Lebenserwartung der Gesamtgruppe liegt bei ca. zwei bis drei Jahren (Germing et al., 2009a). Das bedeutet, dass fast alle Patienten durch die Erkrankung an Lebenszeit verlieren. Durch die IPSS/WPSS ist der zu erwartende Krankheitsverlauf gut abzuschätzen. Daten zu Todesursachen fehlen jedoch weitestgehend.

2. Fragestellung

Während es bereits sehr viele Informationen über den Krankheitsverlauf der MDS gibt, sind die Todesursachen von Patienten mit MDS noch nicht ausreichend untersucht. Bislang sind nur präliminäre Daten aus den USA über Todesursachen von Patienten mit niedrigem Risiko publiziert.

Ziel dieser Arbeit ist es, Todesursachen der Patienten mit Myelodysplastischen Syndromen zu ermitteln. Im Einzelnen sollen folgende Fragen untersucht werden:

- a) Sind Aussagen bezüglich der Häufigkeit von Todesursachen möglich?
- b) Welche Todesursachen sind bei MDS häufig?
- c) Gibt es krankheitsassoziierte und nicht krankheitsassoziierte Todesursachen?
- d) Sind Zusammenhänge zwischen den Todesursachen und den einzelnen klinischen und hämatologischen Charakteristika von Patienten mit MDS feststellbar?

3. Material und Methoden

3.1 Material

3.1.1 Patienten und Diagnosekriterien

Die retrospektive Analyse umfasst die Daten von insgesamt 4018 Patienten, bei denen zwischen 1982 und 2010 ein Myelodysplastisches Syndrom mittels Knochenmarkzytologie in der Uniklinik Düsseldorf diagnostiziert wurde. Für die Diagnose eines MDS wurden die Patienten durch Einsicht der Krankenakten auf folgende Kriterien geprüft:

- Periphere Zytopenie (Anämie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie)
- Dysplasien in der Hämatopoese (monolineär/bilineär/trilineär)
- Fehlen von Ausschlusskriterien (akute myeloische Leukämie, chronische myeloproliferative Erkrankungen, aplastische Anämie, paroxysmale Hämoglobinurie, Knochenmarktumor, Vitamin B12- oder Folsäuremangel, Hypersplenismus, idiopathische thrombozytopenische Purpura, kongenitale dyserythropoetische Anämien)

Wurde anamnestisch eine Strahlen-, Radiojod-, immunsuppressive oder zytostatische Therapie festgestellt, so galt diese nicht als Ausschlusskriterium, sondern wurde als therapieassoziierte MDS erfasst.

3.1.2 Dokumentation und Verlaufsbeobachtung

Die Datenerfassung erfolgte mit einem einheitlichen Dokumentationsbogen. Festgehalten wurden der Diagnosezeitpunkt, das Geburts- und Todesdatum, Zeitpunkte der Knochenmarkdiagnostik, sowie Blut- und Knochenmarkmorphologie, epidemiologische, klinische und klinisch-chemische Daten, Komorbiditäten und die Art der Therapie. Als Diagnosezeitpunkt wurde das Datum der ersten Knochenmarkpunktion definiert.

Weitere, im Verlauf der Erkrankung erfolgten Knochenmarkpunktionen wurden auf dieselben morphologischen Kriterien hin untersucht und befundet wie zum Diagnosezeitpunkt. Die Nachbeobachtung fand sowohl bei ambulant betreuten Patienten der Uniklinik Düsseldorf, als auch bei auswärtigen Patienten statt. Wenn die Nachbeobachtung von Patienten nicht möglich war, wurden sie ab dem letzten Beobachtungszeitpunkt als „lost to follow up“ gekennzeichnet.

3.2 Methoden

3.2.1 Ermittlung der Todesursachen

Das 1982 von Prof. Dr. C. Aul gegründete MDS-Register, das inzwischen digitale Daten von mehr als 4000 einheitlich diagnostizierten MDS-Patienten enthält, diente als Datenquelle für die Auswertungen dieser Arbeit. Informationen über Erstdiagnose (WHO-Klassifikation), Verlauf (Zeitpunkt und Diagnose eines Leukämieübergangs, Begleiterkrankungen), Prognose (IPSS, WPSS), Geburts-, Todes- und Erstdiagnosedatum, Therapie sowie klinische, zytologische, morphologische, hämatologische und epidemiologische Daten wurden in die Analysen einbezogen. Zum Zeitpunkt der Analyse waren insgesamt 4018 Patienten im Düsseldorfer MDS-Register erfasst. Bei einem kleinen Teil der Patienten waren die Todesursachen bereits dokumentiert. Der überwiegende Teil der Patienten musste für diese Arbeit jedoch nachbeobachtet werden, gegebenenfalls die Todesursachen ermittelt und im MDS-Register dokumentiert werden. Die retrospektive Dokumentation erfolgte durch Einsicht in die archivierten Krankenakten bzw. in das Medicosystem des Uniklinikums Düsseldorf und durch Begutachtung der Sterbeurkunden. Zudem wurden weiterbetreuende Hausärzte bzw. Klinikärzte kontaktiert. Tod durch AML, Infektion, Blutung, oder sonstige, krankheitsabhängige Ursachen wurden als krankheitsassoziierte Todesursache definiert. Krankheitsunabhängige Todesursachen (wie zum Beispiel Tod

durch Unfall, Suizid, Altersschwäche, sekundäre Neoplasien, Apoplex) und therapierefraktäre Herzinsuffizienzen wurden zu den nicht krankheitsassoziierten Todesursachen gezählt. AML-Übergänge sowie das genaue Todesdatum wurden im MDS-Register ergänzt.

Tabelle 3.2.1.1: Definition der Todesursachen (TUS)

krankheitsassoziierte TUS	AML
	Infektion
	Blutung
	sonstige, krankheitsabhängige Todesursachen
nicht krankheitsassoziierte TUS	krankheitsunabhängige Todesursachen
	therapierefraktäre Herzinsuffizienz

Tabelle 3.2.1.2: Für diese Arbeit neu erfasste oder aktualisierte Parameter des MDS-Registers

Label	
definitives Schicksal	1 lebend 2 lost to follow up 3 tot
Todesdatum	
Todesursache	1 Infektionen 2 Blutung 3 therapierefraktäre Herzinsuffizienz 4 krankheitsunabhängige TUS 5 unklare TUS 6 sonstige, krankheitsabhängige TUS
AML-Übergang	0 kein AML-Übergang 1 AML-Übergang

3.2.2 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung des erhobenen Datenmaterials erfolgte mit Hilfe des computergestützten Programmsystems SPSS (Norman u. Nie, 1983, Version 19.0). Um Häufigkeitsunterschiede zwischen qualitativen Variablen zu überprüfen, wurde die χ^2 Methode (Vierfeldertafel) eingesetzt. Bei allen Testverfahren wurde das Signifikanzniveau als $p \leq 0,05$ definiert.

4. Ergebnisse

4.1 Deskriptive Analyse der Patientencharakteristika

Tabelle 4.1.1: Alter und Geschlecht der Patienten bei Erstdiagnose (ED)

		Anzahl	Prozent
Alter	<= 60 Jahre	722	20,6%
	> 60 Jahre	2780	79,4%
	<= 70 Jahre	1683	48,1%
	> 70 Jahre	1819	51,9%
	<= 80 Jahre	2929	83,6%
	> 80 Jahre	573	16,4%
Median	70		
Bereich	68 (18-104)		
Geschlecht	Männlich	2223	55,3%
	Weiblich	1795	44,7%

Tabelle 4.1.1 stellt Alter und Geschlecht der Patienten bei Erstdiagnose dar. Für jede einzelne Patientengruppe sind Anzahl und zugehörige Prozentzahlen aufgelistet.

79,4% der Patienten waren bei Erstdiagnose über 60 Jahre alt. Über 80 Jahre alt waren bei Erstdiagnose 16,4% der Patienten. Das mediane Erkrankungsalter lag bei circa 70 Jahren.

Vergleicht man die Geschlechtsverteilung, so stellt sich heraus, dass vorwiegend Männer erkrankten (55,3%).

Tabelle 4.1.2: AML-Übergänge

	Anzahl	Prozent
kein AML-Übergang	3211	79,9%
AML-Übergang	807	20,1%

Von allen 4018 Patienten entwickelten 20,1% (807 Patienten) eine akute myeloische Leukämie.

Tabelle 4.1.3: WHO-Klassifikation, einschließlich MDS-MPN und RAEB-T

	Anzahl	Prozent
RCUD	280	7,2%
RSCMD	363	9,3%
RARS	230	5,9%
RCMD	1002	25,7%
5q-Syndrom	137	3,5%
RAEB I	485	12,4%
RAEB II	555	14,2%
RARS-T	52	1,3%
CMML I	364	9,3%
CMML II	93	2,4%
RAEB-T	345	8,8%
Gesamt	3906	100,0%

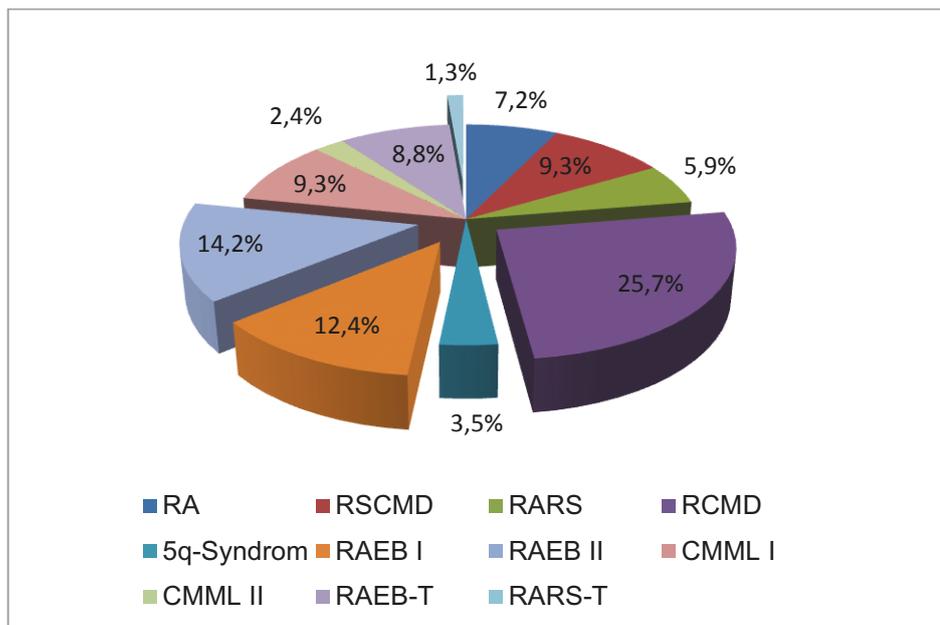


Abb. 1: WHO-Untergruppen

Tabelle 4.1.3, sowie Abbildung 1 zeigen die Verteilung der Patienten auf die WHO-Untergruppen.

Die WHO-Untergruppen „Idiopathische Zytopenien von unbekannter Spezifität“ und „Unklassifizierte“ wurden aufgrund geringerer Relevanz nicht in Betracht gezogen, weshalb eine Gesamtzahl von 3906 Patienten entstand.

Die RCMD-Gruppe bildete mit 1002 Patienten (25,7%) die größte Gruppe, während die

RARS-T-Gruppe mit 52 Patienten (1,3%) den kleinsten Anteil ausmachte. Die WHO-Untergruppen RAEB I und RAEB II waren mit 12,4% und 14,2% zwei ungefähr gleich große Patientengruppen.

Tabelle 4.1.4: IPSS

	Anzahl	Prozent
IPSS niedriges Risiko	320	21,7%
IPSS intermediäres Risiko I	506	34,3%
IPSS intermediäres Risiko II	305	20,7%
IPSS hohes Risiko	344	23,3%
Gesamt	1475	100,0%

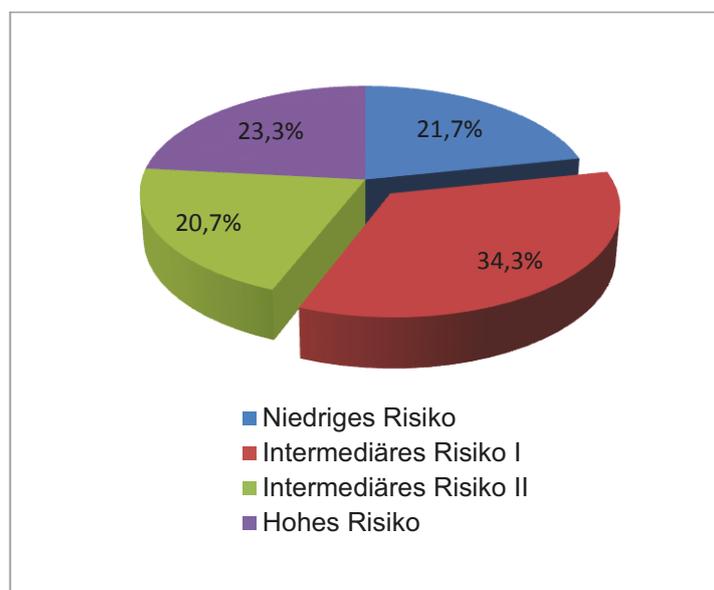


Abb. 2: IPSS

In Tabelle 4.1.4 und Abbildung 2 sind die vier IPSS- Risikogruppen „Niedriges Risiko“, „Intermediäres Risiko I“, „Intermediäres Risiko II“ und „Hohes Risiko“ dargestellt. Die IPSS-Intermediäres Risiko I-Gruppe umfasste mit 506 Patienten (34,3%) die größte Patientenzahl. Im Wesentlichen waren jedoch alle Gruppen einigermaßen gleich verteilt.

Tabelle 4.1.5: WPSS

	Anzahl	Prozent
Sehr niedriges Risiko	98	10,0%
Niedriges Risiko	212	21,7%
Intermediäres Risiko	224	23,0%
Hohes Risiko	326	33,4%
Sehr hohes Risiko	116	11,9%
Gesamt	976	100,0%

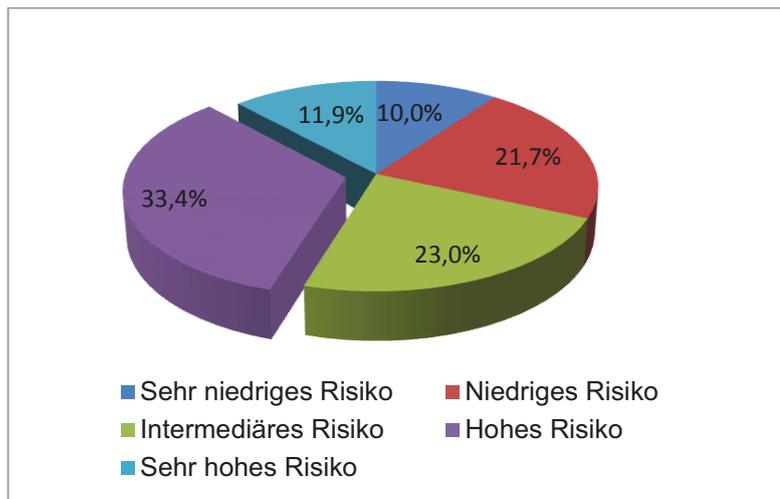
**Abb. 3: WPSS**

Tabelle 4.1.5 und Abbildung 3 beschreiben die Zuordnung der Patienten zu den fünf WPSS- Risikogruppen „Sehr niedriges Risiko“, „Niedriges Risiko“, „Intermediäres Risiko“, „Hohes Risiko“ und „Sehr hohes Risiko“.

Die wenigsten Patienten hatten ein sehr kleines oder ein sehr hohes WPSS-Risiko (10,0%; 11,9%). 326 Patienten (33,4%) gehörten der Hohes-Risiko-Gruppe an, welche den größten Anteil ausmachte. Der Rest der Patienten war ungefähr gleich auf die Gruppen mit niedrigem und intermediärem Risiko verteilt (21,7%; 23,0%).

Tabelle 4.1.6: Primäre und therapieassoziierte MDS

	Anzahl	Prozent
primäre MDS	3709	92,3%
therapieassoziierte MDS	309	7,7%

Tabelle 4.1.6 stellt die Einteilung des Gesamtkollektivs in zwei ätiologische MDS-Gruppen dar.

3709 Patienten (92,3%) erlitten de novo bzw. primäre MDS. Lediglich ein geringer Anteil an Patienten (7,7%) erkrankte therapieassoziiert.

Tabelle 4.1.7: Begleiterkrankungen

a) Komorbidität bei Erstdiagnose

		Anzahl	Prozent
kardiale Komorbidität	nein	880	63,4%
	ja	507	36,6%
hepatische Komorbidität	nein	1627	94,9%
	ja	88	5,1%
pulmonale Komorbidität	nein	1223	90,3%
	ja	132	9,7%
renale Komorbidität	nein	1330	93,2%
	ja	97	6,8%
Tumor	nein	3212	87,4%
	ja	465	12,6%

Tabelle 4.1.7 a) zeigt fünf Begleiterkrankungen der Patienten bei Erstdiagnose, nämlich Erkrankungen kardialer, hepatischer, pulmonaler, renaler und maligner Natur.

Eine Komorbidität bei Erstdiagnose lag bei dem überwiegenden Anteil der Patienten nicht vor (63,4%; 94,9%; 90,3%; 93,2%; 87,4%). Die Begleiterkrankungen, die bei Erstdiagnose am häufigsten vorkamen, waren kardial bedingt (36,6%). Der prozentuale Anteil aller anderen Begleiterkrankungen lag unter 13%.

b) Komorbidität im Verlauf

		Anzahl	Prozent
kardiale Komorbidität	nein	221	64,8%
	ja	120	35,2%
hepatische Komorbidität	nein	309	93,9%
	ja	20	6,1%
pulmonale Komorbidität	nein	277	83,9%
	ja	53	16,1%
renale Komorbidität	nein	304	91,8%
	ja	27	8,2%
Tumor	nein	293	85,4%
	ja	50	14,6%

Tabelle 4.1.7b) zeigt die Komorbiditäten im Verlauf von MDS. Es wird deutlich, dass auch im Verlauf von MDS der überwiegende Anteil an Patienten keine Komorbidität

entwickelte (64,8%, 93,9%, 83,9%, 91,8%, 85,4%). Bei einer kleinen Anzahl an Patienten, die zusätzlich an einer Begleiterkrankung im Verlauf von MDS erkrankte, war letztere ebenfalls am häufigsten kardial bedingt (35,2%). Die Begleiterkrankungen hepatischer, pulmonaler, renaler und maligner Natur machten im Verlauf von MDS jeweils einen geringeren prozentualen Anteil als 17% aus.

Tabelle 4.1.8: Blutbild bei Erstdiagnose

		Anzahl	Prozent
Leukozyten	<= 12000/ μ l	3208	89,8%
	> 12000/ μ l	363	10,2%
	<= 1800/ μ l	437	12,2%
	> 1800/ μ l	3134	87,8%
Median	4000		
Bereich	6697 (190-238400)		
Thrombozyten	<= 100000/ μ l	1545	43,5%
	> 100000/ μ l	2009	56,5%
	<= 50000/ μ l	749	21,1%
	> 50000/ μ l	2805	78,9%
	<= 20000/ μ l	273	7,7%
	> 20000/ μ l	3281	92,3%
	<= 10000/ μ l	91	2,6%
	>10000/ μ l	3463	97,4%
Median	118		
Bereich	198 (0-980)		
Hämoglobin	<= 9 g/dl	1567	43,6%
	> 9g/dl	2031	56,4%
	<= 8g/dl	909	25,3%
	> 8g/dl	2689	74,7%
	<= 7g/dl	434	12,1%
	> 7g/dl	3164	87,9%
Median	9		
Bereich	9 (2-16,2)		
Neutrophile	<= 800/ μ l	518	20,8%
Granulozyten	> 800/ μ l	1967	79,2%
	<= 1800/ μ l	1117	44,9%
	> 1800/ μ l	1368	55,1%
Median	1893		
Bereich	3265 (29-38678)		

Tabelle 4.1.8 gibt Auskunft über das Blutbild von Patienten mit MDS bei Erstdiagnose. Wesentliche Befunde sind in den folgenden Abbildungen 4-7 dargestellt.

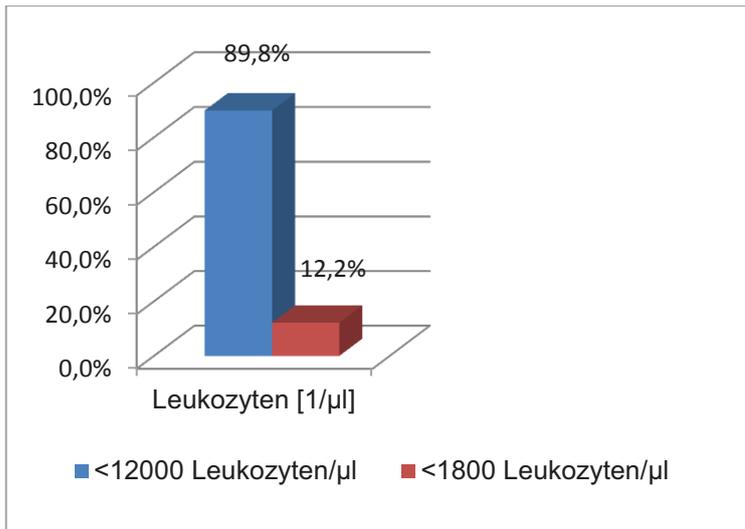


Abb. 4: Leukozytenzahl bei Erstdiagnose

Zu Beginn der Erkrankung wiesen 89,8% weniger als 12000 Leukozyten pro μl Blut auf. Unter 1800 Leukozyten pro μl Blut wurden lediglich bei 12,2% nachgewiesen.

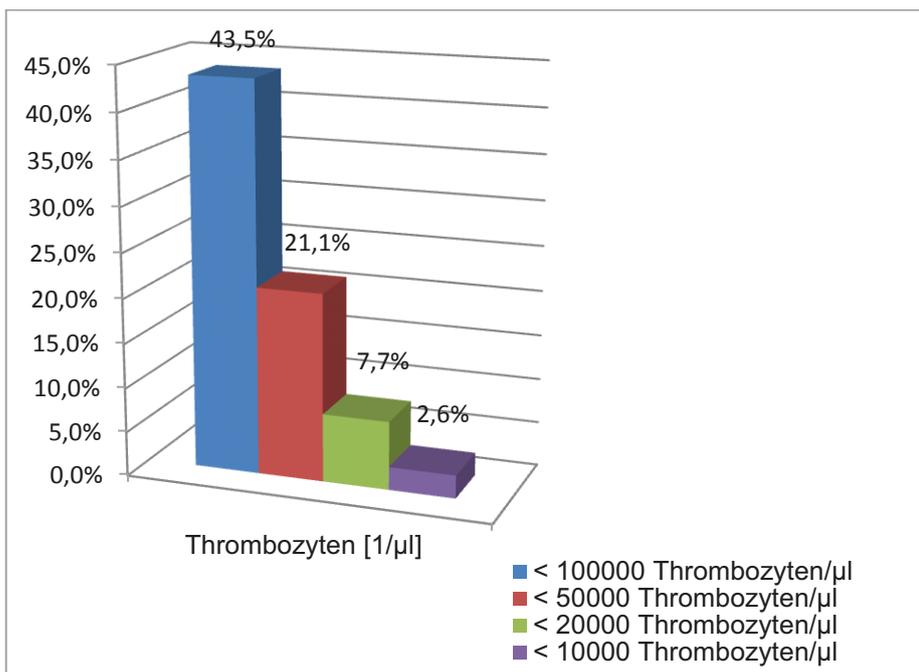


Abb. 5: Thrombozytenzahl bei Erstdiagnose

Festzustellen ist, dass 43,5% der Patienten bei Erstdiagnose weniger als 100000 Thrombozyten pro μl Blut aufwiesen, während nur 2,6% der Patienten weniger als 10000 Thrombozyten pro μl Blut enthielten.

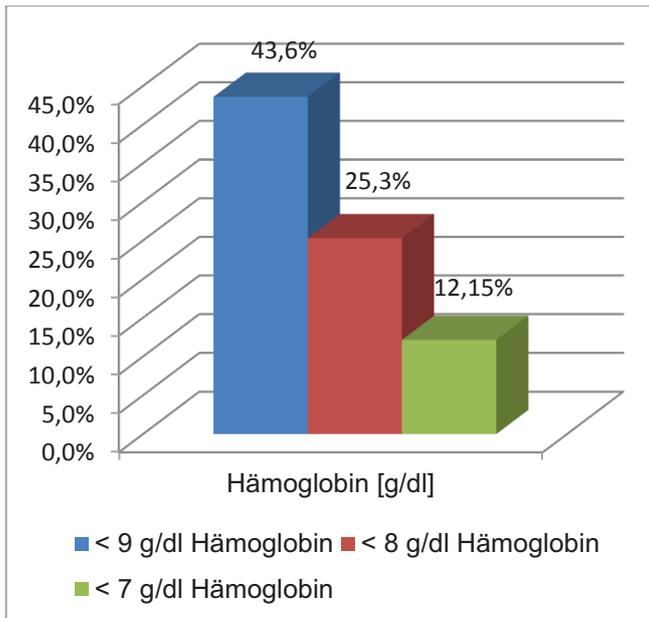


Abb. 6: Hämoglobinwert bei Erstdiagnose

Der Hämoglobinwert bei Erstdiagnose war bei 43,6 % der Patienten kleiner als 9 g/dl. Bei lediglich 12,2% der Patienten lag der Hämoglobinwert unter 7 g/dl.

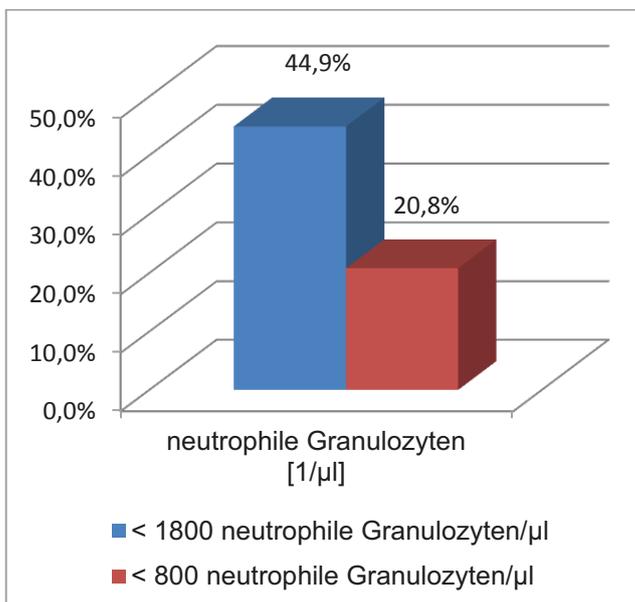


Abb. 7: Neutrophile Granulozyten bei Erstdiagnose

Die Mehrheit der Patienten (44,9%) wiesen weniger als 1800 neutrophile Granulozyten pro µl Blut bei Erstdiagnose auf. Bei 20,8% lagen weniger als 800 neutrophile Granulozyten vor.

Tabelle 4.1.9: Therapieprinzipien**a) Zytostatikatherapie**

	Anzahl	Prozent
keine Chemotherapie	3457	86,8%
niedrigdosierte Chemotherapie	126	3,2%
intensive Chemotherapie	398	10,0%

b) Transplantation

	Anzahl	Prozent
keine Transplantation	3842	95,6%
allogene KMT oder PBSCT	153	3,8%
autologe KMT oder PBSCT	23	0,6%

In Tabelle 4.1.9 sind Angaben über a) Zytostatikatherapie und b) Transplantationen gemacht. Innerhalb der Zytostatikatherapie werden die drei Therapieverfahren „keine Chemotherapie“, „niedrigdosierte Chemotherapie“ und „intensive Chemotherapie“ unterschieden. Tabelle 4.1.9a) zeigt, dass 86,8% der Patienten keine Zytostatikatherapie und nur 10% ein intensive Chemotherapie erhielten. Ein ganz kleiner Teil der Patienten wurde niedrigdosiert chemotherapiert (3,2%).

Bei den Transplantationen wird zwischen „keiner Transplantation“, „allogener Knochenmarktransplantation (KMT) oder Stammzelltransplantation (PBSCT)“ und „autologer KMT oder PBSCT“ unterschieden. Die eindeutige Mehrheit der Patienten (95,6 %) wurde nicht transplantiert. Der Rest der Patienten erhielt eine allogene (3,8%) oder eine autologe (0,6%) Knochenmarktransplantation oder Stamzelltransplantation.

Tabelle 4.1.10: Karyotyp

Karyotyp	Anzahl	Prozent
normaler Karyotyp	794	47,4%
abnormaler Karyotyp	881	52,6%
Gesamt	1675	100,0%

Tabelle 4.1.10 gibt Auskunft über den Karyotyp der Patienten. Die knappe Mehrheit der Patienten (52,6%) hatte einen abnormalen Karyotyp.

4.2 Todesursachen

Tabelle 4.2.1: Anzahl der lebenden und verstorbenen Patienten

	Anzahl	Prozent
lebend	1092	27,2%
nicht nachzubeobachtende Patienten	332	8,3%
tot	2594	64,6%

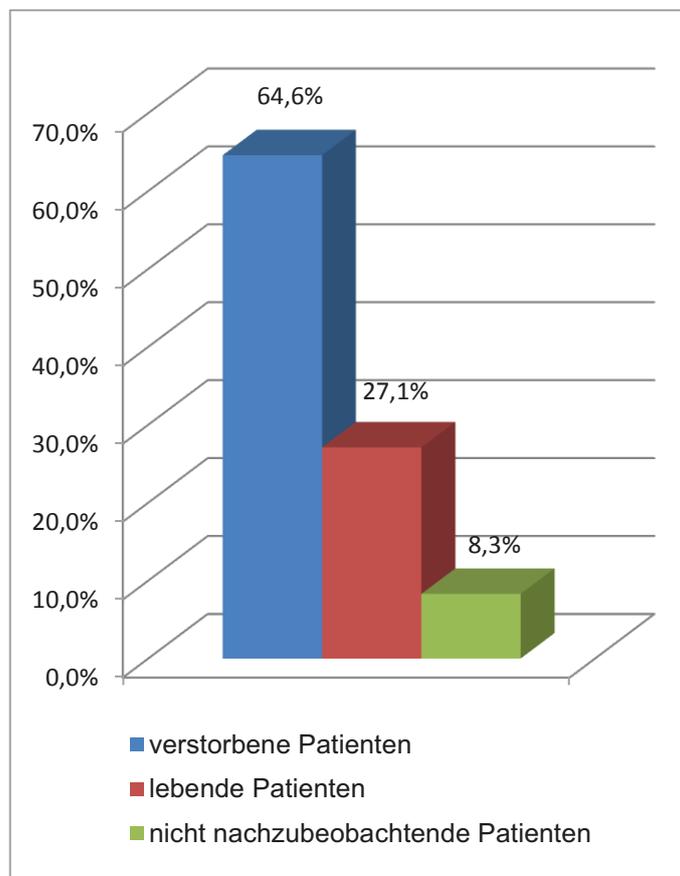


Abb. 8: Anzahl der lebenden und verstorbenen Patienten

Tabelle 4.2.1 und Abbildung 8 zeigen einen Überblick über die Anzahl der lebenden und verstorbenen Patienten. Von dem Gesamtkollektiv von 4018 Patienten waren 2594 (64,6%) verstorben, während 1088 Patienten (27,1%) noch lebten. 332 Patienten (8,3%) konnten nicht nachbeobachtet werden.

Tabelle 4.2.2: Gliederung der einzelnen Todesursachen

Todesursache	Anzahl	Prozent
AML	549	21,2%
Infektion	506	19,5%
Blutung	189	7,3%
sonstige, krankheitsabhängige TUS	48	1,9%
krankheitsunabhängige TUS	165	6,4%
therapierefraktäre Herzinsuffizienz	80	3,1%
unklare TUS	1057	40,7%
Gesamt	2594	100,0%

In Tabelle 4.2.2 werden die 2594 verstorbenen Patienten anhand ihrer unterschiedlichen Todesursachen in sieben einzelne Gruppen unterteilt. Die Todesursachen werden in „AML“, „Infektion“, „Blutung“, „sonstige, krankheitsabhängige TUS“, „krankheitsunabhängige TUS“, „therapierefraktäre Herzinsuffizienz“ und „unklare TUS“ differenziert.

Die Todesursachen, die nicht klar herausgefunden werden konnten, nahmen mit 40,7% den größten Prozentsatz ein. Danach folgten mit 21,2% und 19,5% zwei ungefähr gleich häufige Todesursachen, nämlich AML und Infektionen. 189 Patienten (7,3%) verstarben an einer Blutung und somit fast gleich häufig wie jene, die krankheitsunabhängig verstarben (6,4%). Therapierefraktäre Herzinsuffizienzen (3,1%) und sonstige, krankheitsabhängige Todesursachen (1,9%) waren nur zu kleinen prozentualen Anteilen vertreten.

Tabelle 4.2.3: Anzahl der bekannten Todesursachen

Todesursache	Anzahl	Prozent
unklar	1057	40,7%
bekannt	1537	59,3%
Gesamt	2594	100,0%

In Tabelle 4.2.3 sollen die bekannten Todesursachen hervorgehoben werden. Von insgesamt 2594 verstorbenen Patienten war bei 1537 Patienten (59,3%) die Todesursache bekannt.

Tabelle 4.2.4: Gruppierte bekannte Todesursachen

Todesursache	Anzahl	Prozent
krankheitsassoziierte TUS	1292	84,1%
andere, bekannte TUS	245	15,9%
Gesamt	1537	100,0%

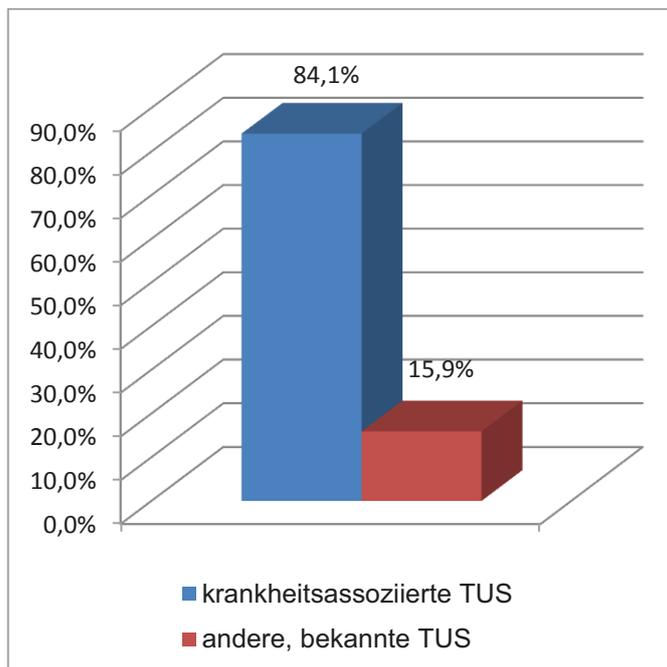


Abb. 9: Gruppierte bekannte Todesursachen

In Tabelle 4.2.4 und Abbildung 9 werden die bekannten Todesursachen (n=1537) in „krankheitsassoziierte TUS“ (84,1%) und „andere, bekannte TUS“ (15,9%) gruppiert.

Tabelle 4.2.5: Gliederung der einzelnen bekannten Todesursachen

Todesursache	Anzahl	Prozent
AML	549	35,7%
Infektion	506	32,9%
Blutung	189	12,3%
sonstige, krankheitsabhängige TUS	48	3,1%
krankheitsunabhängige TUS	165	10,7%
therapieresistente Herzinsuffizienz	80	5,2%
Gesamt	1537	100,0%

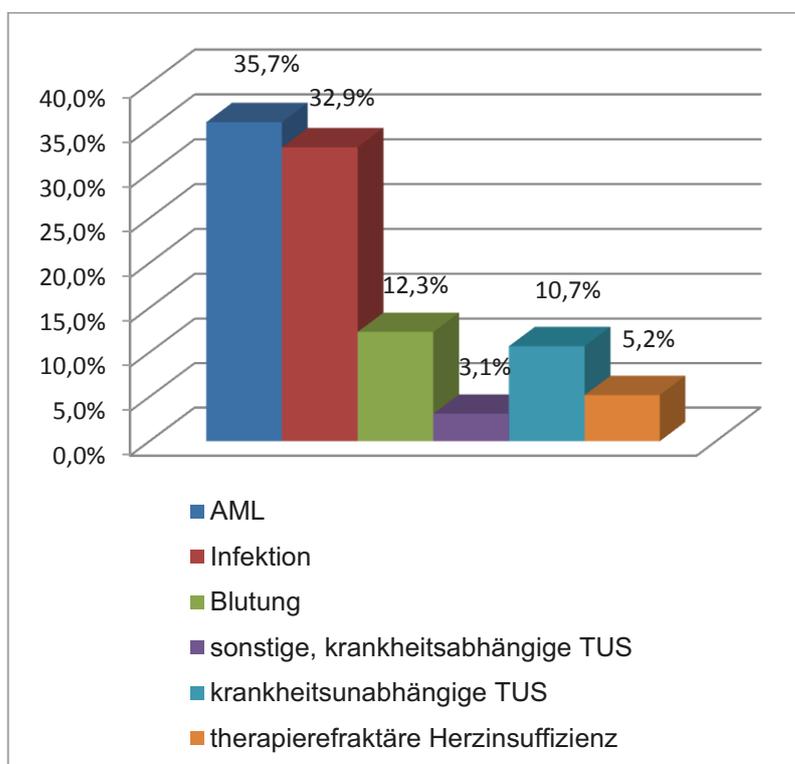


Abb. 10: Einzelne bekannte Todesursachen

Tabelle 4.2.5 und Abbildung 10 zeigen, dass unter den bekannten Todesursachen AML (35,7%) und Infektionen (32,9%) fast gleich häufig vorkamen. Blutungen (12,3 %) und krankheitsunabhängige TUS (10,7%) bildeten ebenfalls zwei ungefähr gleich große Gruppen. Die wenigsten Patienten verstarben mit 5,2% aufgrund therapieresistenter Herzinsuffizienzen und zu 3,1% an sonstigen, krankheitsabhängigen Todesursachen. Zu den häufigsten krankheitsassoziierten Todesursachen zählte mit 35,7% die AML. Unter den nicht krankheitsassoziierten Todesursachen waren mit 10,7% krankheitsunabhängige Todesursachen am häufigsten vertreten.

Tabelle 4.2.6: Sonstige, krankheitsabhängige Todesursachen

sonstige, krankheitsabhängige Todesursachen	Schwere Anämie
	Massive Verschlechterung des Allgemeinzustands (MDS bedingt)
	Terminale Niereninsuffizienz
	Verstorben bei Carotis OP, keine Blutung
	Sekundäre Siderose
	Multiorganversagen
	Z.n. Parkinson und Demenz, HWI, hochgradige koronare Herzkrankheit
	Multimorbidität
	Multiorganversagen
	Leberversagen, anurisches Nierenversagen, respiratorische Verschlechterung und Zustand nach Vigilanzminderung bei Lebervenenverschlusskrankheit nach allogener Stamzelltransplantation

Tabelle 4.2.6 listet verschiedene, wahrscheinlich krankheitsassoziierte Todesursachen auf, die weder den Infektionen, Blutungen, noch AML-Übergängen zugerechnet werden können, aber nicht auf vorbestehende Krankheiten zurückgeführt werden konnten.

Tabelle 4.2.7: Gruppierte Todesursachen in Abhängigkeit vom Alter (60 Jahre)

Todesursache	<= 60 Jahre	> 60 Jahre	Gesamt
krankheitsassoziierte TUS	279 92,7%	969 81,8%	1248 84,0%
andere, bekannte TUS	22 7,3%	216 18,2%	238 16,0%
Gesamt	301 100,0%	1185 100,0%	1486 100,0%
p-Wert	<0,00005		

Tabelle 4.2.8: Einzelne Todesursachen in Abhängigkeit vom Alter (60 Jahre)

Todesursache	<= 60 Jahre	> 60 Jahre	Gesamt
AML	142 47,2%	385 32,5%	527 35,5%
Infektion	103 34,2%	388 32,7%	491 33,0%
Blutung	28 9,3%	156 13,2%	184 12,4%
sonstige, krankheitsabhängige TUS	6 2,0%	40 3,4%	46 3,1%
krankheitsunabhängige TUS	13 4,3%	145 12,2%	158 10,6%
therapierefraktäre Herzinsuffizienz	9 3,0%	71 6,0%	80 5,4%
Gesamt	301 100,0%	1185 100,0%	1486 100,0%
p-Wert	<0,00005		

Tabellen 4.2.7 und 4.2.8 stellen die Abhängigkeit der gruppierten bzw. einzelnen Todesursachen vom Alter (60 Jahre) dar.

In Tabelle 4.2.7 wird gezeigt, dass Patienten unter 60 Jahren signifikant häufiger krankheitsassoziiert verstarben (92,7%) als Patienten über 60 Jahre (81,8%). Tabelle 4.2.8 macht deutlich, dass die unter 60 Jährigen insbesondere häufiger an AML (47,2%) und Infektionen (34,2%) verstarben als die über 60 Jährigen. Die restlichen Todesursachen traten häufiger bei den über 60 Jährigen auf. Hervorzuheben sind die krankheitsunabhängigen Todesursachen, die signifikant häufiger bei Patienten über 60 Jahre vorkamen (12,2%).

Tabelle 4.2.9: Gruppierte Todesursachen in Abhängigkeit vom Alter (70 Jahre)

Todesursache	<= 70 Jahre	> 70 Jahre	Gesamt
krankheitsassoziierte TUS	667	581	1248
	91,1%	77,1%	84,0%
andere, bekannte TUS	65	173	238
	8,9%	22,9%	16,0%
Gesamt	732	754	1486
	100,0%	100,0%	100,0%
p-Wert	<0,00005		

Tabelle 4.2.10: Einzelne Todesursachen in Abhängigkeit vom Alter (70 Jahre)

Todesursache	<= 70 Jahre	> 70 Jahre	Gesamt
AML	310	217	527
	42,3%	28,8%	35,5%
Infektion	250	241	491
	34,2%	32,0%	33,0%
Blutung	83	101	184
	11,3%	13,4%	12,4%
sonstige, krankheitsabhängige TUS	24	22	46
	3,3%	2,9%	3,1%
krankheitsunabhängige TUS	43	115	158
	5,9%	15,3%	10,6%
therapierefraktäre Herzinsuffizienz	22	58	80
	3,0%	7,7%	5,4%
Gesamt	732	754	1486
	100,0%	100,0%	100,0%
p-Wert	<0,00005		

Tabellen 4.2.9 und 4.2.10 stellen die Abhängigkeit der gruppierten bzw. einzelnen Todesursachen vom Alter (70 Jahre) dar.

Es wird gezeigt, dass auch Patienten unter 70 Jahren signifikant häufiger krankheitsassoziiert (91,1%) verstarben als Patienten über 70 Jahre (77,1%; s. Tabelle 4.2.9). Tabelle 4.2.10 verdeutlicht ebenfalls, dass die unter 70 Jährigen insbesondere häufiger an AML (42,3%) und Infektionen (34,2%) verstarben als die über 70 Jährigen. Nennenswert sind abermals die krankheitsunabhängigen Todesursachen, die signifikant häufiger bei Patienten über 70 Jahre vorkamen (15,3%).

Tabelle 4.2.11: Gruppierte Todesursachen in Abhängigkeit vom Alter (80 Jahre)

Todesursache	<= 80 Jahre	> 80 Jahre	Gesamt
krankheitsassoziierte TUS	1097	151	1248
	86,4%	69,6%	84,0%
andere, bekannte TUS	172	66	238
	13,6%	30,4%	16,0%
Gesamt	1269	217	1486
	100,0%	100,0%	100,0%
p-Wert	<0,00005		

Tabelle 4.2.12: Einzelne Todesursachen in Abhängigkeit vom Alter (80 Jahre)

Todesursache	<= 80 Jahre	> 80 Jahre	Gesamt
AML	495	32	527
	39,0%	14,7%	35,5%
Infektion	418	73	491
	32,9%	33,6%	33,0%
Blutung	145	39	184
	11,4%	18,0%	12,4%
sonstige, krankheitsabhängige TUS	39	7	46
	3,1%	3,2%	3,1%
krankheitsunabhängige TUS	115	43	158
	9,1%	19,8%	10,6%
therapierefraktäre Herzinsuffizienz	57	23	80
	4,5%	10,6%	5,4%
Gesamt	1269	217	1486
	100,0%	100,0%	100,0%
p-Wert	<0,00005		

Tabellen 4.2.11 und 4.2.12 stellen die Abhängigkeit der gruppierten bzw. einzelnen Todesursachen vom Alter (80 Jahre) dar.

Bei den unter 80 Jährigen konnten ähnliche Unterschiede bezüglich der Todesursachen festgestellt werden wie bei den unter 70 bzw. unter 60 Jährigen. Patienten unter 80 Jahren starben häufiger krankheitsassoziiert (86,4%) als Patienten über 80 Jahre (69,6%; s. Tabelle 4.2.11). Die einzige Todesursache, die signifikant häufiger bei den unter 80 Jährigen vorkam, war mit 39,0% die AML (s. Tabelle 4.2.12). Infektionen waren nun tendenziell häufiger bei den über 80 Jährigen zu beobachten (33,6%), genauso wie die restlichen Todesursachen, die bei Patienten älter als 80 Jahre überwogen (s. Tabelle 4.2.12). Zusammenfassend ist zu erkennen, dass mit zunehmendem Alter krankheitsassoziierte Todesursachen in ihrer Häufigkeit abnahmen (81,8%, 77,1%, 69,6%). Vielmehr spielten im hohen Alter andere Todesursachen, darunter insbesondere krankheitsunabhängige Todesursachen, eine bedeutsame Rolle.

Tabelle 4.2.13: Gruppierte Todesursachen in Abhängigkeit von der WHO-Klassifikation (einschließlich MDS-MPN und RAEB-T)

Todesursache	RCUD	RARS	RARS-T	5q-Syndrom	RCMD	RSCMD	RAEB I	RAEB II	CMML I	CMML II	RAEB-T	Gesamt
krankheitsassoziierte TUS	46 76,7%	40 47,1%	9 64,3%	19 76,0%	233 82,0%	114 79,7%	167 85,6%	259 90,6%	117 81,3%	46 92,0%	225 96,6%	1275 83,9%
andere, bekannte TUS	14 23,3%	45 52,9%	5 35,7%	6 24,0%	51 18,0%	29 20,3%	28 14,4%	27 9,4%	27 18,8%	4 8,0%	8 3,4%	244 16,1%
Gesamt	60 100,0%	85 100,0%	14 100,0%	25 100,0%	284 100,0%	143 100,0%	195 100,0%	286 100,0%	144 100,0%	50 100,0%	233 100,0%	1519 100,0%
p-Wert	<0,00005											

Tabelle 4.2.13 zeigt die Korrelation zwischen den einzelnen WHO-Untergruppen und den gruppierten Todesursachen. Im Vergleich der einzelnen WHO-Untergruppen, war ein tendenzieller Anstieg der krankheitsassoziierten Todesursachen, ausgehend von der RCUD Gruppe bis zur RAEB-T Gruppe, zu erkennen (76,7%, 82%, 85,6%, 90,6%, 92,0%, 96,6%). Ausreißer bildeten die Gruppen RARS, RARS-T, 5q-Syndrom, RSCMD und CMML I. Innerhalb der Gruppe RARS starben die Patienten als einzige Gruppe häufiger nicht krankheitsassoziiert (52,9%).

Tabelle 4.2.14: Einzelne Todesursachen in Abhängigkeit von der WHO-Klassifikation (einschließlich MDS-MPN und RAEB-T)

Todesursache	RCUD	RARS	RARS-T	5q-Syndrom	RCMD	RSCMD	RAEB I	RAEB II	CMML I	CMML II	RAEB-T	Gesamt
AML	18 30,0%	6 7,1%	3 21,4%	6 24,0%	83 29,2%	40 28,0%	58 29,7%	121 42,3%	36 25,0%	19 38,0%	148 63,5%	538 35,4%
Infektion	14 23,3%	23 27,1%	6 42,9%	10 40,0%	106 37,3%	51 35,7%	76 39,0%	87 30,4%	59 41,0%	14 28,0%	56 24,0%	502 33,0%
Blutung	10 16,7%	6 7,1%	0 0,0%	1 4,0%	34 12,0%	17 11,9%	25 12,8%	43 15,0%	19 13,2%	13 26,0%	20 8,6%	188 12,4%
sonstige, krankheitsabhängige TUS	4 6,7%	5 5,9%	0 0,0%	2 8,0%	10 3,5%	6 4,2%	8 4,1%	8 2,8%	3 2,1%	0 0,0%	1 0,4%	47 3,1%
krankheitsunabhängige TUS	10 16,7%	27 31,8%	3 21,4%	4 16,0%	38 13,4%	18 12,6%	19 9,7%	18 6,3%	21 14,6%	3 6,0%	3 1,3%	164 10,8%
therapierefraktäre Herzinsuffizienz	4 6,7%	18 21,2%	2 14,3%	2 8,0%	13 4,6%	11 7,7%	9 4,6%	9 3,1%	6 4,2%	1 2,0%	5 2,1%	80 5,3%
Gesamt	60 100,0%	85 100,0%	14 100,0%	25 100,0%	284 100,0%	143 100,0%	195 100,0%	286 100,0%	144 100,0%	50 100,0%	233 100,0%	1519 100,0%
p-Wert	<0,00005											

Tabelle 4.2.14 bringt die Abhängigkeit der einzelnen Todesursachen von den WHO-Untergruppen zum Ausdruck. Deutlich wurde ein tendenzieller Anstieg der AML, ausgehend von der RCUD Gruppe bis zur RAEB-T Gruppe (30,0%; 42,3%; 63,5%).

Wesentliche weitere Befunde sind in den Abbildungen 11 und 12 dargestellt.

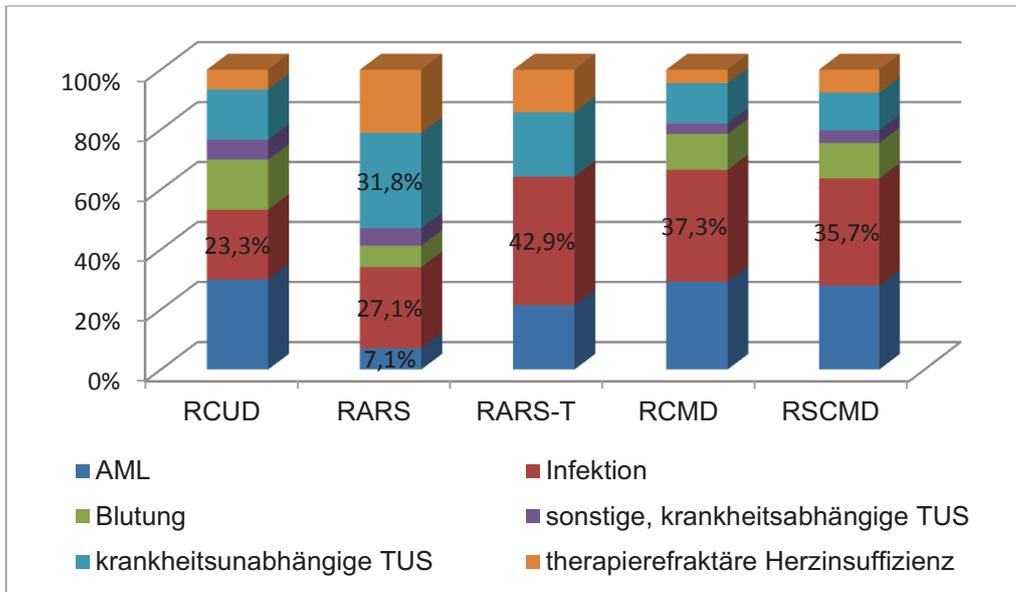


Abb. 11: Einzelne TUS in Abhängigkeit von fünf WHO-Niedrig-Risiko-Gruppen

In dieser Abbildung werden die einzelnen Todesursachen in den Niedrig-Risiko-Gruppen RCUD, RARS, RARS-T, RCMD und RSCMD verglichen. Im Vergleich starben die Patienten innerhalb der einzelnen Gruppen ungefähr gleich häufig an einer Infektion (23,3%, 27,1%, 42,9%, 37,3%, 53,7%). Auffällig ist, dass innerhalb der Gruppe RARS im Gegensatz zu den anderen Gruppen nur wenige Patienten an einer AML verstarben (7,1%) und die meisten Patienten krankheitsunabhängig verstarben (31,8%). Zudem zeigt die Abbildung, dass in der Gruppe RARS-T kein Patient an einer Blutung oder an einer sonstigen, krankheitsabhängigen Todesursache verstarb.

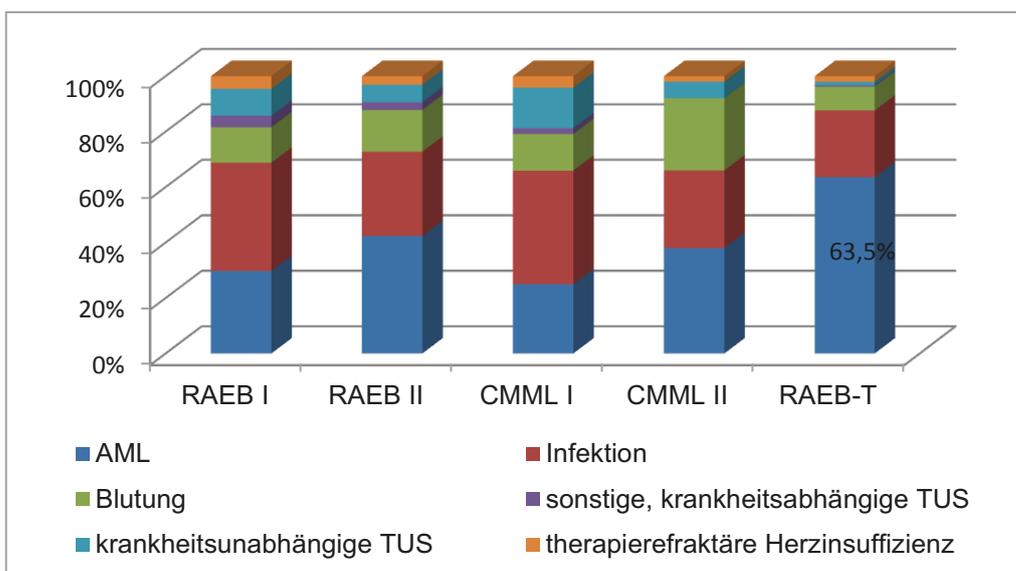


Abb. 12: Einzelne TUS in Abhängigkeit von fünf WHO-Hoch-Risiko-Gruppen

Abbildung 12 zeigt den Vergleich der einzelnen Todesursachen in den Gruppen RAEB I, RAEB II, CMML I, CMML II und RAEB-T. Viele Patienten der Gruppe RAEB-T starben an einer AML (63,5%). Ansonsten waren die Todesursachen ungefähr gleich verteilt.

Tabelle 4.2.15: Gruppierte Todesursachen in Abhängigkeit vom IPSS-Score

Todesursache	IPSS niedriges Risiko	IPSS intermediäres Risiko I	IPSS intermediäres Risiko II	IPSS hohes Risiko	Gesamt
krankheitsassoziierte TUS	61 79,2%	186 93,0%	148 98,0%	233 97,1%	628 94,0%
andere, bekannte TUS	16 20,8%	14 7,0%	3 2,0%	7 2,9%	40 6,0%
Gesamt	77 100,0%	200 100,0%	151 100,0%	240 100,0%	668 100,0%
p-Wert	<0,00005				

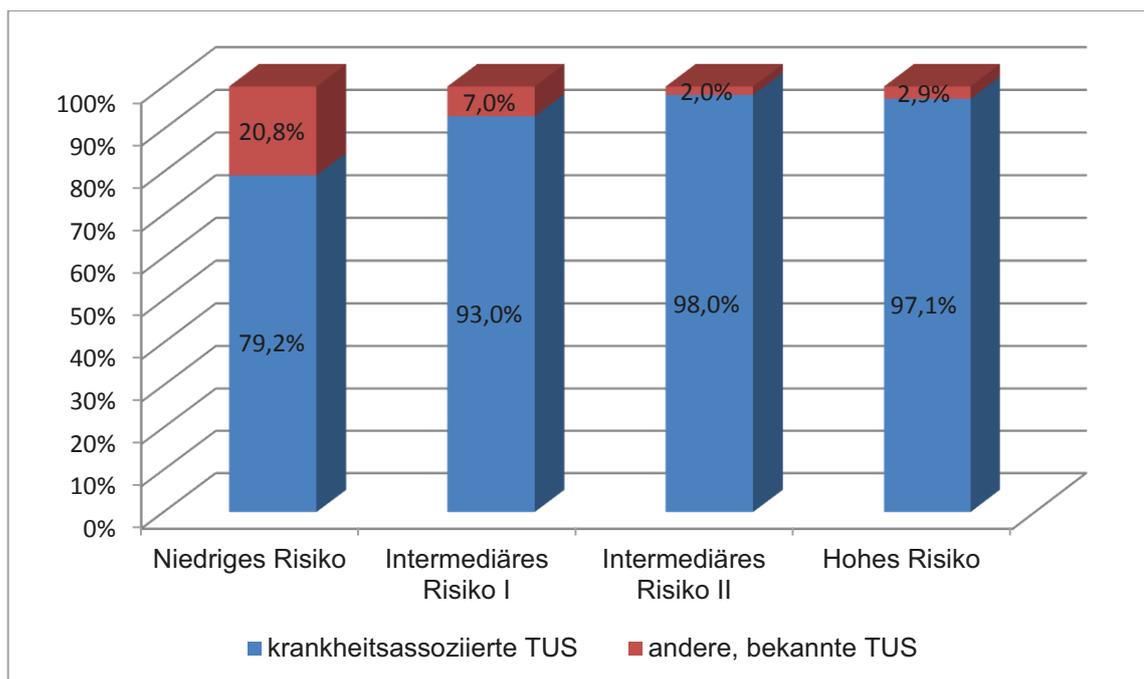


Abb. 13: Gruppierte Todesursachen in Abhängigkeit vom IPSS-Score

Tabelle 4.2.15 und die Abbildung 13 zeigen den Zusammenhang zwischen den gruppierten Todesursachen und dem IPSS-Risikoscore.

Es wird deutlich, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen den gruppierten Todesursachen und dem IPSS-Score bestand: Patienten mit steigender IPSS-

Risikogruppe starben zunehmend häufiger krankheitsassoziiert (79,2%, 93,0%, 98,0%, 97,1%) und weniger an anderen Todesursachen (20,8%, 7,0%, 2,0%, 2,9%).

Tabelle 4.2.16: Einzelne Todesursachen in Abhängigkeit vom IPSS-Score

Todesursache	IPSS niedriges Risiko	IPSS intermediäres Risiko I	IPSS intermediäres Risiko II	IPSS hohes Risiko	Gesamt
AML	21 27,3%	75 37,5%	85 56,3%	147 61,3%	328 49,1%
Infektion	30 39,0%	81 40,5%	45 29,8%	57 23,8%	213 31,9%
Blutung	6 7,8%	24 12,0%	14 9,3%	28 11,7%	72 10,8%
sonstige, krankheitsabhängige TUS	4 5,2%	6 3,0%	4 2,6%	1 0,4%	15 2,2%
krankheitsunabhängige TUS	10 13,0%	10 5,0%	1 0,7%	1 0,4%	22 3,3%
therapierefraktäre Herzinsuffizienz	6 7,8%	4 2,0%	2 1,3%	6 2,5%	18 2,7%
Gesamt	77 100,0%	200 100,0%	151 100,0%	240 100,0%	668 100,0%
p-Wert	<0,00005				

Tabelle 4.2.16 gibt die Korrelation zwischen den einzelnen Todesursachen und dem IPSS-Risiko-Score wieder. Mit steigender IPSS-Risikogruppe nahm die Häufigkeit von AML signifikant zu (27,3%; 37,5%; 56,3%; 61,3%). Infektionen und Blutungen traten bis zum intermediären Risiko I häufiger auf und nahmen bei höheren Risikogruppen wieder ab. Alle anderen Todesursachen zeigten bei erhöhtem Risiko eine abnehmende Tendenz.

Im Vergleich innerhalb der einzelnen Risikogruppen ist erkennbar, dass Patienten, die ein niedriges oder intermediäres Risiko I aufwiesen, gehäuft an Infektionen verstarben (39,0%; 40,5%) und jene, die ein intermediäres Risiko II oder ein hohes Risiko hatten, eher an AML erlagen (56,3%; 61,3%).

Tabelle 4.2.17: Gruppierte Todesursachen in Abhängigkeit vom WPSS-Score

Todesursache	Sehr niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Intermediäres Risiko	Hohes Risiko	Sehr hohes Risiko	Gesamt
krankheitsassoziierte TUS	17 70,8%	51 83,6%	78 88,6%	165 98,8%	67 97,1%	378 92,4%
andere, bekannte TUS	7 29,2%	10 16,4%	10 11,4%	2 1,2%	2 2,9%	31 7,6%
Gesamt	24 100,0%	61 100,0%	88 100,0%	167 100,0%	69 100,0%	409 100,0%
p-Wert	<0,00005					

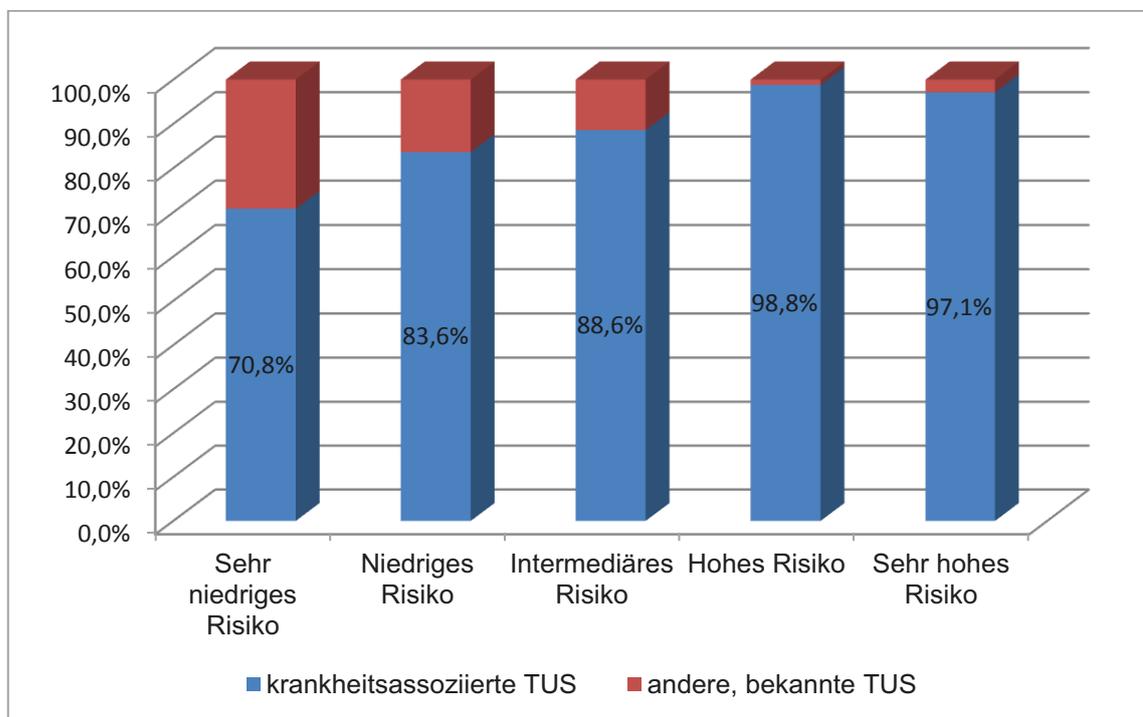


Abb. 14: Gruppierte Todesursachen in Abhängigkeit vom WPSS-Score

Tabelle 4.2.17 und die Abbildung 14 beschreiben das Verhältnis zwischen den gruppierten Todesursachen und den WPSS-Risikogruppen.

Bei der Korrelation der gruppierten Todesursachen mit den WPSS-Risikogruppen fällt auf, dass ein noch stärkerer Zusammenhang zwischen den Todesursachen und den WPSS-Risikogruppen vorliegt. Mit steigender WPSS-Risikogruppe starben die Patienten deutlich zunehmend an krankheitsassoziierten Todesursachen (70,8%, 83,6%, 88,6%, 98,8%, 97,1%).

Tabelle 4.2.18: Einzelne Todesursachen in Abhängigkeit vom WPSS-Score

Todesursache	Sehr niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Intermediäres Risiko	Hohes Risiko	Sehr hohes Risiko	Gesamt
AML	4 16,7%	25 41,0%	29 33,0%	72 43,1%	41 59,4%	171 41,8%
Infektion	12 50,0%	16 26,2%	35 39,8%	67 40,1%	19 27,5%	149 36,4%
Blutung	0 0,0%	9 14,8%	9 10,2%	20 12,0%	7 10,1%	45 11,0%
sonstige, krankheitsabhängige TUS	1 4,2%	1 1,6%	5 5,7%	6 3,6%	0 0,0%	13 3,2%
krankheitsunabhängige TUS	3 12,5%	8 13,1%	7 8,0%	2 1,2%	0 0,0%	20 4,9%
therapierefraktäre Herzinsuffizienz	4 16,7%	2 3,3%	3 3,4%	0 0,0%	2 2,9%	11 2,7%
Gesamt	24 100,0%	61 100,0%	88 100,0%	167 100,0%	69 100,0%	409 100,0%
p-Wert	<0,00005					

Tabelle 4.2.18 stellt die Korrelation zwischen den einzelnen Todesursachen und dem WPSS-Risiko dar. Mit steigender WPSS-Risikogruppe nahm die Häufigkeit von AML signifikant zu (16,7%; 41,0%; 43,1%; 59,4%). Lediglich bei intermediärem Risiko nahm die Häufigkeit von AML ab.

Im Vergleich innerhalb der einzelnen Risikogruppen ist erkennbar, dass mit steigender WPSS-Risikogruppe die Patienten häufiger an AML verstarben als an einer Infektion (41,0%; 43,1%; 59,4%). Eine Ausnahme zeigte die Gruppe „Intermediäres Risiko“, innerhalb der die Patienten mit 39,8% am häufigsten an einer Infektion verstarben.

Tabelle 4.2.19: Gruppierte Todesursachen in Abhängigkeit vom Geschlecht

Todesursache	Männlich	Weiblich	Gesamt
krankheitsassoziierte TUS	759 84,8%	533 83,0%	1292 84,1%
andere, bekannte TUS	136 15,2%	109 17,0%	245 15,9%
Gesamt	895 100,0%	642 100,0%	1537 100,0%
p-Wert	0,346		

Tabelle 4.2.20: Einzelne Todesursachen in Abhängigkeit vom Geschlecht

Todesursache	Männlich	Weiblich	Gesamt
AML	326 36,4%	223 34,7%	549 35,7%
Infektion	297 33,2%	209 32,6%	506 32,9%
Blutung	107 12,0%	82 12,8%	189 12,3%
sonstige krankheitsabhängige TUS	29 3,2%	19 3,0%	48 3,1%
krankheitsunabhängige TUS	100 11,2%	65 10,1%	165 10,7%
therapierefraktäre Herzinsuffizienz	36 4,0%	44 6,9%	80 5,2%
Gesamt	895 100,0%	642 100,0%	1537 100,0%
p-Wert	0,237		

Die Tabellen 4.2.19 und 4.2.20 stellen die Abhängigkeit der Todesursachen vom Geschlecht dar. Es sind keine signifikanten Unterschiede erkennbar. Sowohl Männer als auch Frauen verstarben beide ungefähr gleich häufig krankheitsassoziiert als an anderen Todesursachen (84,8%, 83,0%).

Tabelle 4.2.21: Gruppierte Todesursachen in Abhängigkeit von ätiologischen MDS-Gruppen

Todesursache	primäre MDS	therapieassoziierte MDS	Gesamt
krankheitsassoziierte TUS	1158 83,1%	111 93,3%	1269 83,9%
andere, bekannte TUS	235 16,9%	8 6,7%	243 16,1%
Gesamt	1393 100,0%	119 100,0%	1512 100,0%
p-Wert	0,004		

Tabelle 4.2.22: Einzelne Todesursachen in Abhängigkeit von ätiologischen MDS-Gruppen

Todesursache	primäre MDS	therapieassoziierte MDS	Gesamt
AML	487 35,0%	47 39,5%	534 35,3%
Infektion	455 32,7%	46 38,7%	501 33,1%
Blutung	172 12,3%	16 13,4%	188 12,4%
sonstige, krankheitsabhängige TUS	44 3,2%	2 1,7%	46 3,0%
krankheitsunabhängige TUS	159 11,4%	4 3,4%	163 10,8%
therapierefraktäre Herzinsuffizienz	76 5,5%	4 3,4%	80 5,3%
Gesamt	1393 100,0%	119 100,0%	1512 100,0%
p-Wert	0,069		

Die Tabellen 4.2.21 und 4.2.22 untersuchen den Zusammenhang zwischen den ätiologischen MDS-Gruppen „primäre MDS“ und „therapieassoziierte MDS“ und den Todesursachen.

Es ist zu erkennen, dass Patienten mit therapieassoziierten MDS häufiger krankheitsbedingt verstarben (93,3%) als jene mit primären MDS (83,1%).

Es sind keine signifikanten Zusammenhänge bezüglich der einzelnen Todesursachen

und den ätiologischen MDS-Gruppen vorhanden. Die Patienten der beiden Gruppen verstarben ungefähr gleich häufig an den einzelnen Todesursachen. Auffällig ist, dass Patienten mit primären MDS häufiger krankheitsunabhängig verstarben (11,4%) als jene mit therapiessoziierten MDS (3,4%).

Tabelle 4.2.23: Therapierefraktäre Herzinsuffizienz in Abhängigkeit von kardialer Begleiterkrankung

Todesursache	keine kardiale Komorbidität	kardiale Komorbidität	Gesamt
andere, bekannte TUS	123 99,2%	60 98,4%	183 98,9%
therapierefraktäre Herzinsuffizienz	1 0,8%	1 1,6%	2 1,1%
Gesamt	124 100,0%	61 100,0%	185 100,0%
p-Wert	0,607		

Tabelle 4.2.23 setzt die Todesursache „therapierefraktäre Herzinsuffizienz“ in Korrelation zur kardialen Begleiterkrankung. Deutlich wird, dass eine kardiale Begleiterkrankung nicht, bzw. nur selten zu einer therapierefraktären Herzinsuffizienz führte (1,6%).

Tabelle 4.2.24: AML**a) In Abhängigkeit von der Leukozytenzahl (\leq versus $>12000/\mu\text{l}$) bei Erstdiagnose (ED)**

Todesursache	$\leq 12000/\mu\text{l}$	$>12000/\mu\text{l}$	Gesamt
andere, bekannte TUS	833 64,8%	119 66,1%	952 64,9%
AML	453 35,2%	61 33,9%	514 35,1%
Gesamt	1286 100,0%	180 100,0%	1466 100,0%
p-Wert	0,725		

b) In Abhängigkeit von der Leukozytenzahl (\leq versus $>1800/\mu\text{l}$) bei ED

Todesursache	$\leq 1800/\mu\text{l}$	$>1800/\mu\text{l}$	Gesamt
andere, bekannte TUS	119 56,1%	833 66,4%	952 64,9%
AML	93 43,9%	421 33,6%	514 35,1%
Gesamt	212 100,0%	1254 100,0%	1466 100,0%
p-Wert	0,004		

Tabellen 4.2.24 a) und b) stellen die Abhängigkeit der Todesursache „AML“ von der Leukozytenzahl bei Erstdiagnose dar.

Ein wesentlicher Befund von Tabelle 4.2.24 a) ist der Aspekt, dass Patienten mit höheren Leukozytenzahlen bei Erstdiagnose (mehr als $12000/\mu\text{l}$) ein geringeres Risiko hatten AML-bedingt zu sterben (33,9%) als Patienten mit geringeren Leukozytenzahlen (weniger als $12000/\mu\text{l}$).

In Tabelle 4.2.24 b) wird der oben genannte Zusammenhang signifikant: es wird gezeigt, dass die Wahrscheinlichkeit an einer AML zu versterben mit höheren Leukozytenzahlen (mehr als $1800/\mu\text{l}$ Blut) abnahm (33,6%), während bei geringeren Leukozytenzahlen (weniger als $1800/\mu\text{l}$ Blut), bzw. Zytopenie die Wahrscheinlichkeit AML-bedingt zu sterben zunahm (43,9%).

Tabelle 4.2.25: Infektion**a) In Abhängigkeit von der Granulozytenzahl (\leq versus $>1800/\mu\text{l}$) bei Erstdiagnose (ED)**

Todesursache	$\leq 1800/\mu\text{l}$	$> 1800/\mu\text{l}$	Gesamt
andere, bekannte TUS	461 68,0%	437 66,1%	898 67,1%
Infektion	217 32,0%	224 33,9%	441 32,9%
Gesamt	678 100,0%	661 100,0%	1339 100,0%
p-Wert	0,464		

b) In Abhängigkeit von der Granulozytenzahl (\leq versus $>800/\mu\text{l}$) bei ED

Todesursache	$\leq 800/\mu\text{l}$	$>800/\mu\text{l}$	Gesamt
andere, bekannte TUS	226 68,1%	672 66,7%	898 67,1%
Infektion	106 31,9%	335 33,3%	441 32,9%
Gesamt	332 100,0%	1007 100,0%	1339 100,0%
p-Wert	0,652		

c) In Abhängigkeit von der Granulozytenzahl (\leq versus $>500/\mu\text{l}$) bei ED

Todesursache	$\leq 500/\mu\text{l}$	$> 500/\mu\text{l}$	Gesamt
andere, bekannte TUS	131 70,4%	767 66,5%	898 67,1%
Infektion	55 29,6%	386 33,5%	441 32,9%
Gesamt	186 100,0%	1153 100,0%	1339 100,0%
p-Wert	0,293		

Tabellen 4.2.25 a) bis c) beschreiben das Verhältnis zwischen der Todesursache „Infektion“ und der Granulozytenzahl bei Erstdiagnose.

Feststellbar ist, dass die Granulozytenzahl nicht mit der Infekthäufigkeit korrelierte. Es kann demnach von niedrigen Granulozytenzahlen nicht auf Infektionen als Todesursache geschlossen werden.

Tabelle 4.2.26: Therapierefraktäre Herzinsuffizienz**a) In Abhängigkeit vom Hämoglobinwert (</= versus >9g/dl) bei Erstdiagnose**

Todesursache	</= 9g/dl	> 9g/dl	Gesamt
andere, bekannte TUS	690 95,3%	709 93,9%	1399 94,6%
therapierefraktäre Herzinsuffizienz	34 4,7%	46 6,1%	80 5,4%
Gesamt	724 100,0%	755 100,0%	1479 100,0%
p-Wert	0,235		

b) In Abhängigkeit vom Hämoglobinwert (</= versus >8g/dl) bei Erstdiagnose

Todesursache	</= 8g/dl	> 8g/dl	Gesamt
andere, bekannte TUS	432 95,6%	967 94,2%	1399 94,6%
therapierefraktäre Herzinsuffizienz	20 4,4%	60 5,8%	80 5,4%
Gesamt	452 100,0%	1027 100,0%	1479 100,0%
p-Wert	0,267		

c) In Abhängigkeit vom Hämoglobinwert (</= versus >7g/dl) bei Erstdiagnose

Todesursache	</= 7g/dl	>7g/dl	Gesamt
andere, bekannte TUS	215 95,6%	1184 94,4%	1399 94,6%
therapierefraktäre Herzinsuffizienz	10 4,4%	70 5,6%	80 5,4%
Gesamt	225 100,0%	1254 100,0%	1479 100,0%
p-Wert	0,487		

In den Tabellen 4.2.26 a) bis c) wird der Zusammenhang zwischen der Todesursache „therapierefraktäre Herzinsuffizienz“ und dem Hämoglobinwert bei Erstdiagnose untersucht.

Die Tabellen machen deutlich, dass der Hämoglobinwert nicht mit einer therapierefraktären Herzinsuffizienz korrelierte. Der Hämoglobinwert gibt somit ebenfalls keine Auskunft über die Todesursache.

Tabelle 4.2.27: Blutung**a) In Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl (\leq versus $>100000/\mu\text{l}$) bei ED**

Todesursache	$\leq 100000/\mu\text{l}$	$>100000/\mu\text{l}$	Gesamt
andere, bekannte TUS	610 84,6%	669 90,0%	1279 87,4%
Blutung	111 15,4%	74 10,0%	185 12,6%
Gesamt	721 100,0%	743 100,0%	1464 100,0%
p-Wert	0,002		

b) In Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl (\leq versus $>50000/\mu\text{l}$) bei ED

Todesursache	$\leq 50000/\mu\text{l}$	$> 50000/\mu\text{l}$	Gesamt
andere, bekannte TUS	302 82,1%	977 89,1%	1279 87,4%
Blutung	66 17,9%	119 10,9%	185 12,6%
Gesamt	368 100,0%	1096 100,0%	1464 100,0%
p-Wert	$<0,00005$		

c) In Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl (\leq versus $>20000/\mu\text{l}$) bei ED

Todesursache	$\leq 20000/\mu\text{l}$	$> 20000/\mu\text{l}$	Gesamt
andere, bekannte TUS	106 75,7%	1173 88,6%	1279 87,4%
Blutung	34 24,3%	151 11,4%	185 12,6%
Gesamt	140 100,0%	1324 100,0%	1464 100,0%
p-Wert	$<0,00005$		

d) In Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl (\leq versus >10000/

Todesursache	$\leq 10000/\mu$l	> 10000/ <math>\mu< math>l<="" th=""> <th>Gesamt</th> </math>\mu<>	Gesamt
andere, bekannte TUS	36 72,0%	1243 87,9%	1279 87,4%
Blutung	14 28,0%	171 12,1%	185 12,6%
Gesamt	50 100,0%	1414 100,0%	1464 100,0%
p-Wert	0,001		

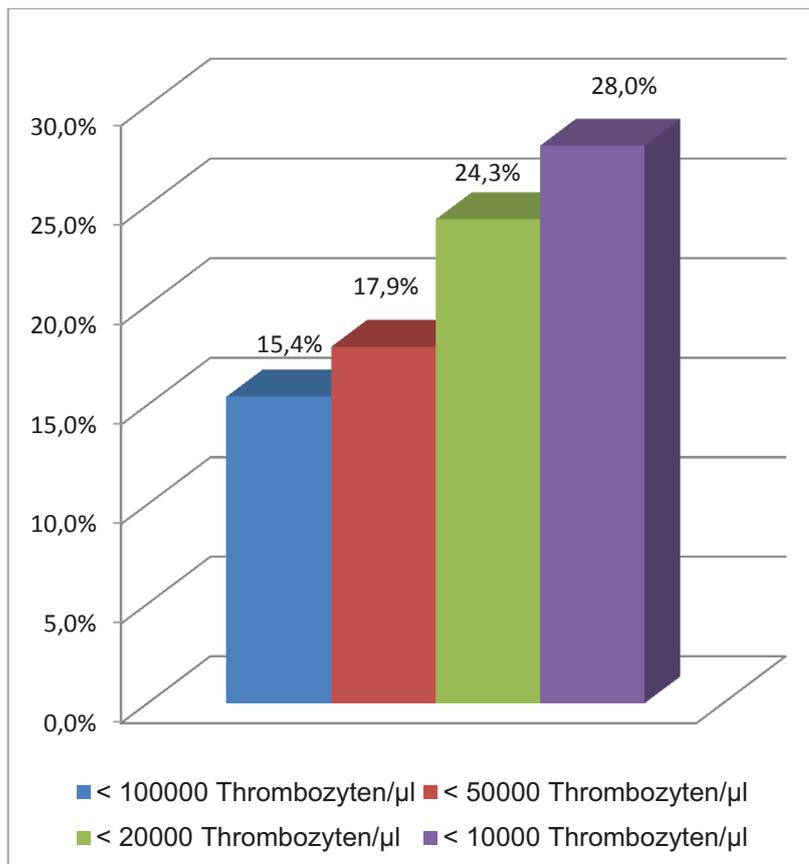


Abb. 15: Blutung in Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl

In den Tabellen 4.2.27 a) bis d) ist die Abhängigkeit der Todesursache „Blutung“ von der Thrombozytenzahl bei Erstdiagnose dargestellt.

Anhand dieser Tabellen und der Abbildung 15 wird deutlich, dass mit sinkenden Thrombozytenzahlen die Wahrscheinlichkeit, an einer Blutung zu versterben, stieg (15,4%; 17,9%; 24,3%, 28,0%).

Tabelle 4.2.28: Gruppierte Todesursachen in Abhängigkeit vom Lactatdehydrogenase (LDH)-Wert (<= versus >200 U/l) bei ED

Todesursache	<= 200 U/l	> 200 U/l	Gesamt
krankheitsassoziierte TUS	528 79,6%	591 86,8%	1119 83,3%
andere, bekannte TUS	135 20,4%	90 13,2%	225 16,7%
Gesamt	663 100,0%	681 100,0%	1344 100,0%
p-Wert	<0,00005		

Tabelle 4.2.29: Einzelne Todesursachen in Abhängigkeit vom LDH-Wert (<= versus >200 U/l) bei ED

Todesursache	<= 200 U/l	>200 U/l	Gesamt
AML	215 32,4%	253 37,2%	468 34,8%
Infektion	208 31,4%	231 33,9%	439 32,7%
Blutung	84 12,7%	91 13,4%	175 13,0%
sonstige, krankheitsabhängige TUS	21 3,2%	16 2,3%	37 2,8%
krankheitsunabhängige TUS	94 14,2%	57 8,4%	151 11,2%
therapierefraktäre Herzinsuffizienz	41 6,2%	33 4,8%	74 5,5%
Gesamt	663 100,0%	681 100,0%	1344 100,0%
p-Wert	0,011		

Tabellen 4.2.28 und 4.2.29 setzen die gruppierten, bzw. die einzelnen Todesursachen in Bezug zu LDH-Werten über und unter 200U/l.

Es wird gezeigt, dass bei LDH-Werten von weniger als 200 U/l signifikant weniger Patienten krankheitsassoziiert verstarben (79,6%) als bei LDH-Werten über 200 U/l (86,8%; s. Tabelle 4.2.28). Werden die einzelnen Todesursachen betrachtet, so sind keine signifikanten Unterschiede festzustellen. Lediglich die krankheitsunabhängigen Todesursachen traten deutlich häufiger bei LDH-Werten unter 200 U/l als bei Werten über 200 U/l auf (s. Tabelle 4.2.29).

Tabelle 4.2.30: Gruppierte Todesursachen in Abhängigkeit vom Lactatdehydrogenase (LDH) -Wert (<= versus >240 U/l) bei ED

Todesursache	<= 240 U/l	> 240 U/l	Gesamt
krankheitsassoziierte TUS	709 81,5%	410 86,5%	1119 83,3%
adere, bekannte TUS	161 18,5%	64 13,5%	225 16,7%
Gesamt	870 100,0%	474 100,0%	1344 100,0%
p-Wert	0,019		

Tabelle 4.2.31: Einzelne Todesursachen in Abhängigkeit vom LDH-Wert (<= versus >240 U/l) bei ED

Todesursache	<= 240 U/l	> 240 U/l	Gesamt
AML	289 33,2%	179 37,8%	468 34,8%
Infektion	280 32,2%	159 33,5%	439 32,7%
Blutung	113 13,0%	62 13,1%	175 13,0%
sonstige, krankheitsabhängige TUS	27 3,1%	10 2,1%	37 2,8%
krankheitsunabhängige TUS	111 12,8%	40 8,4%	151 11,2%
therapierefraktäre Herzinsuffizienz	50 5,7%	24 5,1%	74 5,5%
Gesamt	870 100,0%	474 100,0%	1344 100,0%
p-Wert	0,133		

Tabellen 4.2.30 und 4.2.31 geben den Zusammenhang zwischen den gruppierten, bzw. einzelnen Todesursachen und LDH-Werten über und unter 240 U/l wieder.

Ähnlich wie bei den beiden vorangegangenen Tabellen ist zu erkennen, dass bei LDH-Werten unter 240 U/l die Patienten signifikant seltener krankheitsassoziiert verstarben (81,5%) als bei LDH-Werten über 240 U/l (86,5%; s. Tabelle 4.2.30). Die krankheitsunabhängigen Todesursachen (12,8%) überwogen auch deutlich bei LDH-Werten unter 240 U/l (s. Tabelle 4.2.31).

Tabelle 4.2.32: Gruppierte Todesursachen in Abhängigkeit vom Karyotyp

Todesursache	normaler Karyotyp	abnormaler Karyotyp	Gesamt
krankheitsassoziierte TUS	262 92,9%	337 95,5%	599 94,3%
andere, bekannte TUS	20 7,1%	16 4,5	36 5,7%
Gesamt	282 100,0%	353 100,0%	635 100,0%
p-Wert	0,166		

Tabelle 4.2.33: Einzelne Todesursachen in Abhängigkeit vom Karyotyp

Todesursache	normaler Karyotyp	abnormaler Karyotyp	Gesamt
AML	140 49,6%	172 48,7%	312 49,1%
Infektion	83 29,4%	127 36,0%	210 33,1%
Blutung	30 10,6%	31 8,8%	61 9,6%
sonstige, krankheitsabhängige TUS	9 3,2%	7 2,0%	16 2,5%
krankheitsunabhängige TUS	15 5,3%	8 2,3%	23 3,6%
therapierefraktäre Herzinsuffizienz	5 1,8%	8 2,3%	13 2,0%
Gesamt	282 100,0%	353 100,0%	635 100,0%
p-Wert	0,171		

In Tabellen 4.2.32 und 4.2.33 werden die Todesursachen in Korrelation zum normalen bzw. abnormalen Karyotyp gesetzt.

Tabelle 4.2.32 hebt hervor, dass Patienten mit abnormalem Karyotyp häufiger krankheitsassoziiert verstarben (95,5%) als Patienten mit normalem Karyotyp (92,9%). In Tabelle 4.2.33 zeigen lediglich die Häufigkeiten von Infektionen und terapierefraktären Herzinsuffizienzen einen größeren prozentualen Unterschied beim Vergleich der Karyotypen. Patienten mit abnormalem Karyotyp starben häufiger (36,0%) infektiös bedingt als Patienten mit normalem Karyotyp. Ebenso kamen terapierefraktäre Herzinsuffizienzen häufiger bei abnormalem (2,3%) als bei normalem

Karyotyp vor.

Tabelle 4.2.34: Einzelne TUS in Abhängigkeit vom kategorisierten Karyotyp

a)

	Karyotyp								
TUS	normal	5q-	7q-	20q-	+8	div. 1-2	multipl.	-Y	Gesamt
krankheits-assozierte TUS	253 89,7%	38 79,2%	37 97,4%	11 91,7%	23 100,0%	85 92,4%	124 97,6%	5 83,3%	576 91,7%
andere, bekannte TUS	29 10,3%	10 20,8%	1 2,6%	1 8,3%	0 0,0%	7 7,6%	3 2,4%	1 16,7%	52 8,3%
p-Wert	0,003								

Tabellen 4.2.34 a)-d) geben den Zusammenhang zwischen den einzelnen Todesursachen und dem Karyotyp der Patienten wieder. Der Karyotyp wird in den einzelnen Tabellen unterschiedlich kategorisiert. In Tabelle 4.2.34a) werden acht Gruppen des Karyotyps unterschieden. Patienten mit einer Deletion im langen Arm von Chromosom 5 (5q-) und Verlust des Y-Chromosoms (-Y) bildeten eine Gruppe, die zu circa 80 % häufiger krankheitsassoziiert verstarb. Patienten mit normalem Karyotyp, einer Deletion im Arm von Chromosom 20 (20q-) und diverse ein bis zwei Aberrationen (div 1-2) starben ungefähr gleich häufig zu circa 90% krankheitsassoziiert. Patienten mit einer Veränderung von Chromosom 7 (7q-), Trisomie 8 (+8) und 3 oder mehr Anomalien (multiple) verstarben sogar zu annähernd 100% krankheitsassoziiert.

b)

	Karyotyp			
Todesursache	normal/5q-/20q-/-Y	diverse 1-2/+8	multiple/ 7q-	Gesamt
krankheitsassoziierte TUS	307 88,2%	108 93,9%	161 97,6%	576 91,7%
andere, bekannte TUS	41 11,8%	7 6,1%	4 2,4%	52 8,3%
p-Wert	0,001			

Tabelle 4.2.34b) unterscheidet drei Gruppen, die jeweils einzelne Karyotypen zusammenfassen, wodurch ein noch signifikanterer Unterschied entsteht. Bei multiplen Veränderungen, sowie Veränderungen von Chromosom 7, verstarben die Patienten zu 97,6% krankheitsassoziiert. Patienten, deren Karyotyp ein bis zwei Anomalien und/oder eine Trisomie 8 aufwies, verstarben zu 93,9% krankheitsassoziiert. Letztlich starben Patienten mit normalem Karyotyp, mit einer Deletion im Bereich von Chromosom 5 und 20 und einem Verlust des Y-Chromosoms mit 88,2% im Vergleich nicht so häufig krankheitsassoziiert.

c)

Todesursache	Karyotyp		
	7q-	multiple	Gesamt
krankheitsassoziierte TUS	37 97,4%	124 97,6%	161 97,6%
andere, bekannte TUS	1 2,6%	3 2,4%	4 2,4%
p-Wert	0,925		

In Tabelle 4.2.34c) werden die Hoch-Risiko-Karyotypen 7q- und multiple gegenüber gestellt. Bei beiden Karyotypen waren fast gleich häufig krankheitsassoziierte Todesursachen festzustellen (97,4%; 97,6%). Es besteht demnach kein signifikanter Unterschied zwischen einem 7q- und multiplen Karyotypen.

d)

Todesursache	Karyotyp		
	normal	5q-	Gesamt
krankheitsassoziierte TUS	253 89,7%	38 79,2%	291 88,2%
andere, bekannte TUS	29 10,3%	10 20,8%	39 11,8%
p-Wert	0,036		

Tabelle 4.2.34d) vergleicht den normalen Karyotyp mit einer 5q-Deletion. Die Tabelle zeigt, dass Patientem mit normalem Karyotyp häufiger krankheitsassoziiert verstarben (89,7%) als Patienten mit einer 5q-Deletion (79,2%).

Tabelle 4.2.35: Vergleichende Prüfung der Todesursachen im Hinblick auf die Todeszeitpunkte

	durchschnittliche Zeit bis zum Tod (Monate)	Median (Monate)	Bereich (Monate)
AML	22	14	1-200
Infektion	25	13	1-233
Blutung	21	12	1-135
krankheitsunabhängige Todesursachen	32	19	1-185
therapierefraktäre Herzinsuffizienz	35	23	1-299
p-Wert	< 0,05		

Durch direkten Vergleich der Todesursachen wurde geprüft, wann bei den Patienten im Durchschnitt der Tod eingetreten ist. In Tabelle 4.2.35 sind durchschnittlicher, medianer Todeseintritt und der Bereich in Monaten angegeben. Auffällig ist, dass Patienten mit krankheitsassoziierten Todesursachen im Vergleich zu Patienten mit nicht krankheitsassoziierten Todesursachen signifikant früher verstarben.

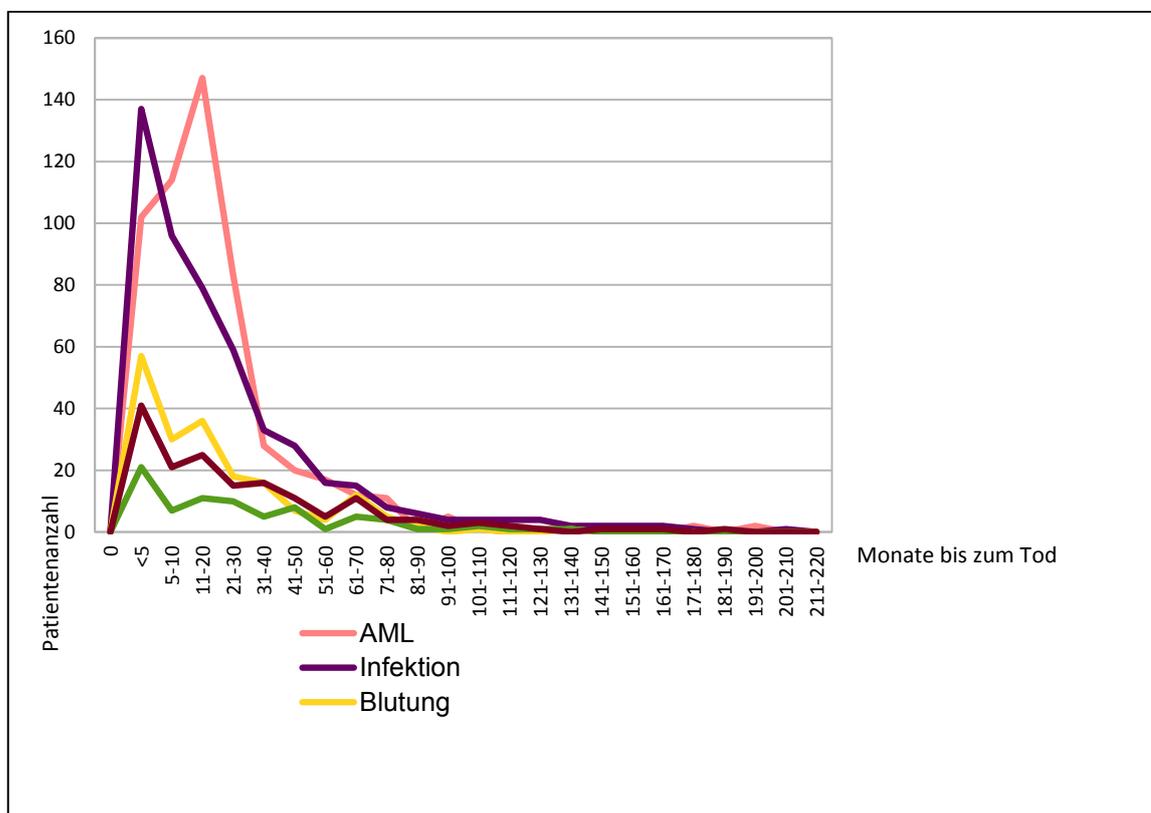


Abb. 16: Vergleich der Todeszeitpunkte von Patienten mit unterschiedlichen TUS

Abbildung 16 zeigt eine vergleichende Untersuchung der Patienten mit unterschiedlichen Todesursachen im Hinblick auf ihre Todeszeitpunkte. Die größte Anzahl von Patienten mit AML als Todesursache (147 Patienten) starb nach 11-20 Monaten nach Erstdiagnose. Bei Patienten mit Infektionen als Todesursache konnte eine lineare Abnahme der Patientenanzahl im Laufe der Monate bis zum Tode festgestellt werden. Die meisten Patienten mit Blutung, therapierefraktärer Herzinsuffizienz und krankheitsunabhängigen Todesursachen starben bereits zu Beginn der Erkrankung (weniger als 5 Monate bis zum Tod). Ein zweiter Gipfel (peak) wurde nach 11 bis 20 Monaten festgestellt.

5. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es an 1537 verstorbenen Patienten mit MDS Todesursachen zu ermitteln und auf spezielle Fragestellungen hin zu untersuchen. Die vorliegende Arbeit liefert eine deskriptive Übersicht über die Todesursachen und ihre Zusammenhänge mit klinischen und hämatologischen MDS-Charakteristika. Bisher existiert keine Arbeit, die anhand eines ähnlich großen Kollektivs Todesursachen von Patienten beschreiben konnte.

Die Ergebnisse zeigen, dass der überwiegende Teil der MDS-Patienten krankheitsassoziiert verstarb (84,1%). Zu den häufigsten Todesursachen zählten akute myeloische Leukämien (35,7%), Infektionen (32,9%) und Blutungen (12,3%).

Von den insgesamt 2594 verstorbenen Patienten, die im Düsseldorfer MDS-Register zum Zeitpunkt der Analyse aufgeführt waren, konnten bei insgesamt 1537 Patienten (59,3%) exakte Todesursachen herausgefunden werden. Bei 1057 Patienten (40,7%) blieb die Todesursache unklar. Diese Ungenauigkeit ist dadurch zu erklären, dass die genaue Todesursache oftmals nicht exakt bestimmt werden konnte, da meistens keine Obduktionen durchgeführt worden sind. Zudem erschwerten vermutlich meist mehrere, gleichzeitig auftretende, pathologische Prozesse im Endstadium von MDS die Definition einer genauen Todesursache. Außerdem ist der Anteil der Patienten, die zu Hause oder im Pflegeheim verstarben höher als bei Patienten, die im Krankenhaus verstarben. Montoro et al. demonstrierten ähnliche Ergebnisse an einem kleinen Patientengut. Von insgesamt 141 verstorbenen Patienten konnte bei 68% die Todesursache festgestellt werden, während bei 32 % die genaue Todesursache unklar blieb (Montoro et al., 2011).

84,1% aller bekannten Todesursachen stehen in direktem Zusammenhang mit der Erkrankung MDS. Dieses Ergebnis entspricht etwa denen der Studien von Montoro et al. (77% krankheitsassoziierte Todesursachen) und Dayyani et al. (84% krankheitsassoziierte TUS).

In Übereinstimmung mit der Studie von Montoro et al. wird demonstriert, dass die häufigste Todesursache unter den krankheitsassoziierten Todesursachen die akute myeloische Leukämie war.

Montoro et al. differenzierten zwischen Niedrig-Risiko- und Hoch-Risiko-Patienten. Innerhalb der Gruppe der Niedrig-Risiko-Patienten zählte neben sekundären Malignitäten die Herzinsuffizienz zu den häufigsten Todesursachen, die nicht mit der Erkrankung MDS in Zusammenhang standen (Montoro et al., 2011). In der Studie von Dayyani et al. wurden ebenso am häufigsten kardiovaskuläre Ereignisse unter den nicht krankheitsassoziierten Todesursachen nachgewiesen. Als Ursache für Kardiomyopathien wurden transfusionsbedingte Häm siderosen angegeben (Dayyani et al., 2010), wobei der Einfluss der Häm siderose auf Prognose und Todesursachen kontrovers diskutiert wird. Auf der einen Seite führt eine kardiale Eisenüberladung oft zu kardialen Ereignissen wie Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienzen, auf der anderen Seite sind zahlreiche Patienten schon bei Erstdiagnose, also vor der kardialen Eisenüberladung herzkrank (Zipperer et al., 2009). Aufgrund der, von der vorliegenden Arbeit abweichenden Einteilung der nicht krankheitsassoziierten Todesursachen können die Daten nicht miteinander verglichen werden.

Aus den vorangegangenen Untersuchungen wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und den Todesursachen ersichtlich. Im höheren Alter starben die Patienten häufiger krankheitsassoziiert als im jüngeren Alter. Es konnte festgestellt werden, dass im Vergleich der Todesursachen der älteren Patienten (>60/70/80 Jahre) mit steigendem Alter zunehmend häufiger nicht krankheitsassoziierte Todesursachen dominierten. Vermutlich spielen Komorbiditäten im höheren Alter eine größere Rolle als bei jüngeren Patienten (Zipperer et al., 2009). Vergleichende Studien gibt es nicht.

1519 Patienten konnten anhand der WHO-Kriterien klassifiziert werden. Es wurde ein tendenzieller Anstieg der krankheitsassoziierten Todesursachen, ausgehend von der RCUD Gruppe bis zur RAEB-T Gruppe, nachgewiesen. Dies ist dadurch zu erklären, dass Patienten mit Hoch-Risiko-MDS wegen ausgeprägteren Zytopenien häufiger an der Grunderkrankung versterben als Patienten mit Niedrig-Risiko-MDS. Montoro et al.

waren ebenfalls der Meinung, dass Patienten mit Niedrig-Risiko-MDS signifikant häufiger nicht krankheitsassoziiert verstarben als Patienten mit Hoch-Risiko-MDS. Patienten verstarben innerhalb der Gruppe RARS als einzige Gruppe häufiger nicht krankheitsassoziiert (52,9%). Grund dafür ist vermutlich die fast immer normale Leukozytenzahl und Thrombozytenzahl bei RARS. Im Vergleich der einzelnen Todesursachen nahm die AML als Todesursache, ausgehend von der RCUD- bis zur RAEB-T-Gruppe, in wesentlicher Abhängigkeit vom Ausmaß des medullären Blastenanteils bei Diagnosestellung und von dem Ausmaß des Dysplasiegrades in ihrer Häufigkeit zu. Montoro et al. zeigten ebenso bei zunehmendem Risikoprofil einen ansteigenden prozentualen Anteil der AML als Todesursache.

Unter den einzelnen Niedrig-Risiko-Gruppen (RCUD, RARS, RARS-T, RSCMD und RCMD) verstarben die Patienten ungefähr gleich häufig an Infektionen.

Bei 668 Patienten konnte eine Klassifizierung mittels IPSS vorgenommen werden. Es wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Todesursachen und der IPSS-Risikogruppe deutlich. Mit steigender IPSS-Risikogruppe starben die Patienten häufiger krankheitsassoziiert, vor allem an AML. Insbesondere Patienten mit Hoch-Risiko-MDS (Intermediäres Risiko II- und Hohes Risiko-Gruppe) verstarben häufiger an einer AML, während bei Patienten mit Niedrig-Risiko-MDS Infektionen überwogen. Montoro et al. demonstrierten, dass die Patienten in beiden Risikogruppen (sowohl bei Niedrig-Risiko als auch bei Hochrisiko-MDS) am häufigsten an einer AML verstarben. Dies ist möglicherweise dadurch zu erklären, dass die Studie von Montoro et al. lediglich ein Kollektiv von 97 bekannten Todesursachen umfasst. Lediglich 60,4% Patienten der Niedrig-Risiko-MDS-Gruppe waren zum Zeitpunkt der Analyse verstorben. Es wurde nicht angegeben, ob von diesen 60,4 % der Verstorbenen alle Todesursachen herausgefunden werden konnten. Somit sind die vorliegenden Untersuchungen mit 1537 bekannten Todesursachen weitaus genauer.

Es konnte weiter gezeigt werden, dass Infektionen, Blutungen sowie die restlichen Todesursachen in den höheren IPSS-Risikogruppen vermutlich wegen der Progression der Erkrankung signifikant abnahmen. Die therapierefraktäre Herzinsuffizienz zeigte ebenfalls eine abnehmende Tendenz.

Für den WPSS galt Ähnliches wie für den IPSS. Es wurde festgestellt, dass mit höherrangiger WPSS-Risikogruppe die Wahrscheinlichkeit krankheitsassoziiert zu versterben signifikant zunahm. Ebenso nahm vor allem die Häufigkeit von AML signifikant zu.

Das Geschlecht hatte keinen Einfluss auf die Todesursache.

Diese Arbeit belegt außerdem, dass Patienten mit therapieassoziierten MDS häufiger krankheitsbedingt verstarben als jene mit primären MDS. Wahrscheinlich liegt dies an schlechteren Zellwerten im Blut bei therapieassoziierten MDS.

Kardiale Begleiterkrankungen führen offenbar nicht notwendigerweise zu einer therapierefrakären Herzinsuffizienz. Intuitiv würde man erwarten, dass die kardiale Begleiterkrankung wesentlich zum Herztod beiträgt. Vermutlich spielen jedoch im Hinblick auf eine Herzinsuffizienz andere Erkrankungen, wie zum Beispiel die transfusionsbedingte Hämosiderose, eine wichtige Rolle. Dies wurde auch von Dayyani et al. vermutet.

Patienten mit hohen Leukozytenzahlen bei Erstdiagnose starben weniger häufig an einer AML als Patienten mit Leukozytopenie. Vermutlicherweise mangelt es leukozytopenischen Patienten bei Erstdiagnose an granulozytärer Differenzierung, was die Tendenz zu leukämischer Entartung eher begünstigt.

Untersuchungen zur Granulozytenzahl ergaben, dass die Granulozytenzahl bei Erstdiagnose in keinsten Weise mit der Infekthäufigkeit als Todesursache korrelierte. Es konnte somit von niedrigen Granulozytenzahlen bei Erstdiagnose nicht auf Infektionen als Todesursache geschlossen werden. Bei niedriger Granulozytenzahl ist zwar die Infektionsgefahr erhöht, aber diese führt nicht zwangsläufig zum infektiösen Tod. Oft verschlechtern sich die Granulozytenzahlen im Verlauf der Erkrankung und spielen im Fall von niedrigen Granulozyten durchaus eine Rolle für die Häufigkeit von infektiös-tödlichen Ereignissen.

Ebenso ergaben Analysen zum Hämoglobinwert bei Erstdiagnose, dass ein niedriger Hämoglobinwert nicht mit der therapierefrakären Herzinsuffizienz als Todesursache korrelierte.

Weiterhin wurde die Thrombozytenzahl bei Erstdiagnose im Hinblick auf die Todesursache „Blutung“ untersucht. Es konnte festgestellt werden, dass die Wahrscheinlichkeit, an einer Blutung zu versterben, mit sinkenden Thrombozytenzahlen stieg.

Bezüglich des LDH-Wertes bei Erstdiagnose konnte folgendes festgestellt werden: Bei LDH-Werten mit mehr als 200 U/l, bzw. 240 U/l verstarben die Patienten signifikant häufiger krankheitsassoziiert als bei LDH-Werten mit weniger als 200 U/L bzw. 240 U/L. Zudem traten bei LDH-Werten von unter 200 U/l, bzw. 240 U/l deutlich häufiger krankheitsunabhängige Todesursachen auf als bei LDH-Werten über 200 bzw. 240 U/l.

Dieser Befund erklärt sich am ehesten durch die Tatsache, dass LDH-Werte bei Hoch-Risiko-Patienten häufiger erhöht sind. Ein unmittelbarer Effekt der LDH erscheint nicht plausibel.

Patienten mit abnormalem Karyotyp verstarben häufiger krankheitsassoziiert als Patienten mit normalem Karyotyp. Dies ist dadurch zu erklären, dass Patienten mit normalem Karyotyp oft zur zytogenetischen Niedrig-Risiko-Gruppe und somit auch zum Niedrig-Risiko-MDS entsprechend IPSS/WPSS gehören.

Analysen zu den einzelnen Karyotypen ergaben, dass Patienten mit multiplen Chromosomenveränderungen und Veränderungen von Chromosom 7 am häufigsten krankheitsassoziiert verstarben. Des Weiteren wurde festgestellt, dass Patienten mit normalem Karyotyp, einer Deletion im Bereich von Chromosom 5 und 20, sowie einem Verlust eines Y-Chromosoms im Vergleich nicht so häufig krankheitsassoziiert verstarben. Letztlich konnte man im Vergleich des normalen Karyotyps mit einer 5q-Deletion herausfinden, dass jene mit normalem Karyotyp etwas häufiger krankheitsassoziiert verstarben als Patienten mit einer 5q-Deletion. Dies liegt wahrscheinlich daran, dass Patienten mit einer 5q-Deletion meist normale oder erhöhte Thrombozyten- und normale Granulozytenzahlen aufweisen.

In einer vergleichende Prüfung der Todesursachen im Hinblick auf die Todeszeitpunkte wurde festgestellt, dass Patienten mit krankheitsassoziierten Todesursachen im Vergleich zu Patienten mit nicht krankheitsassoziierten Todesursachen signifikant früher verstarben.

Die größte Anzahl von Patienten mit AML als Todesursache (147 Patienten) starb bereits nach 11 bis 20 Monaten. Bei Patienten mit Infektionen als Todesursache konnte eine ungefähr lineare Abnahme der Patientenzahl im Laufe der Monate bis zum Tode festgestellt werden. Hingegen zeigten sich bei Blutungen, therapierefraktären Herzinsuffizienzen und krankheitsunabhängigen Todesursachen tendenziell abnehmende und zu späteren Todeszeitpunkten fast konstante Patientenzahlen.

Die vorliegende Arbeit hat zwei Schwachpunkte. Erstens beruht sie auf retrospektiven Analysen, da eine prospektive Erfassung von Todesursachen methodisch nicht durchführbar ist. Zweitens war bei einem Teil der Patienten (40,7%) die Todesursache nicht exakt herauszufinden. Dennoch erlauben die mit höchstmöglicher Akribie erfassten Daten eine recht genaue Analyse der Todesursachen. Zudem ist die vorliegende Arbeit in quantitativer Hinsicht den einigen bislang publizierten Arbeiten deutlich überlegen und qualitativ mindestens gleichwertig.

Zusammenfassend konnte durch diese Arbeit nachgewiesen werden, dass MDS-Patienten sehr häufig (80,9%) krankheitsassoziiert versterben, und zwar an AML (35,7%), Infektionen (32,9%) und Blutungen (12,3%). Zudem konnten Zusammenhänge zwischen den einzelnen klinischen und hämatologischen Charakteristika der MDS-Patienten aufgezeigt werden: Mit ansteigendem Risikoprofil starben MDS-Patienten häufiger krankheitsassoziiert, vor allem an AML und an Symptomen der hämatopoetischen Insuffizienz wie Infektionen oder Blutungen.

Wünschenswert wäre eine prospektive Erfassung von Todesursachen unter Verwendung von Obduktionsergebnissen. Realistisch ist eine Studie, speziell vor dem Hintergrund der nur noch sehr kleinen Obduktionszahlen, nicht.

6. Literaturverzeichnis

- Aul, C., Bowen, D.T., Yoshida, Y.. **1998**. Pathogenesis, etiology and epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 83(1); 71–86.
- Aul, C., Gattermann, N., Schneider, W.. **1992**. Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Br. J. Haematol.* 82(2); 358–367.
- Aul, C., Gattermann, N., Schneider, W.. **1995**. Epidemiological and etiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Leuk. Lymphoma*. 16(3); 247–262.
- Aul, C., Giagounidis, A., Germing, U.. **2010**. [Myelodysplastic syndromes]. *Internist (Berl)*. 51(2); 169–182; quiz 183–184.
- Beelte, S., Haas, R., Germing, U., Jansing, P.-J.. **2009**. Paradigmenwechsel in der Beurteilung myeloischer und lymphatischer Neoplasien bei beruflicher Benzolexposition (BK-Ziffer 1303). *Medizinische Klinik*. 104(3); 197–203.
- Bennett, J. M.. **2000**. World Health Organization classification of the acute leukemias and myelodysplastic syndrome. *Int. J. Hematol.* 72(2); 131–133.
- Bennett, J. M., Catovsky, D., Daniel, M.T., Flandrin, G., Galton, D.A., Gralnick, H.R., Sultan, C.. **1982**. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br. J. Haematol.* 51(2); 189–199.
- Bernell, P., Jacobsson, B., Nordgren, A., Hast, R.. **1996**. Clonal cell lineage involvement in myelodysplastic syndromes studied by fluorescence in situ hybridization and morphology. *Leukemia*. 10(4); 662–668.
- Brunning, R., Porwit, A., Orazi, A., Baumann, I., Germing, U., Vardiman, J., Le Beau, M., Hellstrom-Lindberg, E.. **2008**. Myelodysplastic syndromes/neoplasms, overview. In: Swerdlow, S.H. (Ed.), *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th Edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 88-93.
- Dayyani, F., Conley, A.P., Strom, S.S., Stevenson, W., Cortes, J.E., Borthakur, G., Faderl, S., O'Brien, S., Pierce, S., Kantarjian, H., Garcia-Manero, G.. **2010**. Cause of death in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 116(9); 2174–2179.
- De Planque, M.M., Kluin-Nelemans, H.C., van Krieken, H.J., Kluin, P.M., Brand, A., Beverstock, G.C., Willemze, R., van Rood, J.J.. **1988**. Evolution of acquired severe aplastic anaemia to myelodysplasia and subsequent leukaemia in adults. *Br. J. Haematol.* 70(1); 55–62.
- Dokal, I.. **2000**. Dyskeratosis congenita in all its forms. *Br. J. Haematol.* 110(4); 768–779.
- Farrow, A., Jacobs, A., West, R.R.. **1989**. Myelodysplasia, chemical exposure, and other environmental factors. *Leukemia* 3(1); 33–35.
- Fenaux, P., Mufti, G. J., Hellstrom-Lindberg, E., Santini, V., Finelli, C., Giagounidis, A., Schoch, R., Gattermann, N., Sanz, G., List, A., Gore, S.D., Seymour, J.F., Bennett, J.M., Byrd, J., Backstrom, J., Zimmerman, L., McKenzie, D., Beach, C., Silverman, L.R.. **2009**. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* 10(3); 223–232.
- Gattermann, N., Kündgen, A., Strupp, C., Haas, R., Germing, U.. **2011**. Therapieansätze bei Patienten mit Hochrisiko-MDS. In: Roth, S. L., Haas, R., Gattermann, N., Germing, U., Fenk, R., Kobbe, G. (Eds.), *Klinische Onkologie 2011/2012*

- Lymphome, Leukämien, Bronchialkarzinome. 1.Auflage. Düsseldorf: Düsseldorf Univ. Press; 74–82.
- Germing, U., Kündgen, A., Strupp, C., Schroeder, T., Fox, F., Nachtkamp, K., Neukirchen, J., Zipperer, E., Haas, R. **2011**. Therapiemöglichkeiten für Patienten mit Myelodysplastischen Syndromen mit niedrigem Risiko. In: Roth, S. L., Haas, R., Gattermann, N., Germing, U., Fenk, R., Kobbe, G. (Eds.), *Klinische Onkologie 2011/2012 Lymphome, Leukämien, Bronchialkarzinome*. 1. Auflage. Düsseldorf: Düsseldorf Univ. Press; 61–71.
- Germing, U., Schroeder, T., Aul, C., Niemeyer, C., Bennett, J., Haas, R. **2009a**. Klassifikation und Prognose von Patienten mit myelodysplastischen Syndromen im Erwachsenen- und Kindesalter. In: *Myelodysplastische Syndrome Bilanz des aktuellen Wissens*. 1.Auflage. Düsseldorf: Düsseldorf Univ. Press; 33–48.
- Germing, U., Strupp, C. **2009**. Zytomorphologie der Myelodysplastischen Syndrome. In: Germing, U., Haas, R. (Eds.), *Myelodysplastische Syndrome Bilanz des aktuellen Wissens*. 1. Auflage. Düsseldorf: Düsseldorf Univ. Press; 13–32.
- Germing, U., Strupp, C., Kündgen, A., Nachtkamp, K., Giagronmidis, A., Aul, C., Haas, R., Gattermann, N. **2009b**. Myelodysplastische Syndrome: das Düsseldorfer MDS-Register. In: Roth, S., Gatterman, N., Haas, R (Eds.), *Klinische Onkologie 2009/2010 NHL Leukämien Bronchialkarzinome*. 1. Auflage. Düsseldorf: Düsseldorf Univ. Press; 85-94.
- Germing, U., Strupp, C., Kündgen, A., Bowen, D., Aul, C., Haas, R., Gattermann, N. **2004**. No increase in age-specific incidence of myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 89(8); 905–910.
- Greenberg, P., Cox, C., LeBeau, M.M., Fenaux, P., Morel, P., Sanz, G., Sanz, M., Vallespi, T., Hamblin, T., Oscier, D., Ohyashiki, K., Toyama, K., Aul, C, Mufti, G., Bennett, J. **1997**. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 89(6); 2079–2088.
- Hamblin, T. **1992**. Clinical features of MDS. *Leuk. Res*. 16(1); 89–93.
- Janssen, J.W., Buschle, M., Layton, M., Drexler, H.G., Lyons, J., van den Berghe, H., Heimpel, H., Kubanek, B., Kleihauer, E., Mufti, G. J. **1989**. Clonal analysis of myelodysplastic syndromes: evidence of multipotent stem cell origin. *Blood*. 73(1); 248–254.
- Knipp, S., Hildebrand, B., Kündgen, A., Giagounidis, A., Kobbe, G., Haas, R., Aul, C., Gattermann, N., Germing, U. **2007**. Intensive chemotherapy is not recommended for patients aged >60 years who have myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia with high-risk karyotypes. *Cancer*. 110(2); 345–352.
- Malcovati, L., Germing, U., Kuendgen, A., Della Porta, M.G., Pascutto, C., Invernizzi, R., Giagounidis, A., Hildebrandt, B., Bernasconi, P., Knipp, S., Strupp, C., Lazzarino, M., Aul, C., Cazzola, M. **2007**. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J. Clin. Oncol*. 25(23); 3503–3510.
- Montoro, J., Vallespi, T., Sancho, E., Salamero, O., Lopez-Andreoni, L., Sanchez-Morata, C., Navarrete, M., Ortega, M., Bobillo, S., Valdez, N., Bosch, F., Valcarcel, D. **2011**. Study of Causes of Death in Patients with Myelodysplastic Syndrome: A Single Institution Experience. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 118(21); 5026.
- Neukirchen, J., Haas, R., Germing, U. **2009**. Epidemiologie Myelodysplastischer Syndrome. In: Germing, U., Haas, R. (Eds.), *Myelodysplastische Syndrome Bilanz des aktuellen Wissens*. 1. Auflage. Düsseldorf: Düsseldorf Univ. Press; 3–8.

- Neukirchen, J., Schoonen, W.M., Strupp, C., Gattermann, N., Aul, C., Haas, R., Germing, U.. **2011**. Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Düsseldorf MDS-registry. *Leuk. Res.* 35(12); 1591–1596.
- Nisse, C., Lorthois, C., Dorp, V., Eloy, E., Haguenoer, J.M., Fenaux, P.. **1995**. Exposure to occupational and environmental factors in myelodysplastic syndromes. Preliminary results of a case-control study. *Leukemia*. 9(4); 693–699.
- Silverman, L.R., Demakos, E.P., Peterson, B.L., Kornblith, A.B., Holland, J.C., Odchimar-Reissig, R., Stone, R.M., Nelson, D., Powell, B.L., DeCastro, C.M., Ellerton, J., Larson, R.A., Schiffer, C.A., Holland, J.F.. **2002**. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J. Clin. Oncol.* 20(10); 2429–2440.
- Zipperer, E., Pelz, D., Nachtkamp, K., Kuendgen, A., Strupp, C., Gattermann, N., Haas, R., Germing, U.. **2009**. The hematopoietic stem cell transplantation comorbidity index is of prognostic relevance for patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica*. 94(5); 729–732.

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Germing für die Überlassung des Themas und die intensive Betreuung der Arbeit.

Zudem danke ich meinen Eltern, meinem Bruder und meinem Freund, die alle auf ihre Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Datum, Vor- und Nachname

Unterschrift