

Aus der Klinik für
Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor Prof. Dr. med. Rainer Haas

Identifikation positiv prädiktiver Faktoren des
Langzeitüberlebens nach intensiver Chemotherapie bei
Patienten mit myelodysplastischen Syndromen

Dissertation

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

vorgelegt von
Natalie Zadrozny

2017

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Ulrich Germing

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Detlef Kindgen-Milles

Zusammenfassung

Patienten mit myelodysplastischen Syndromen (MDS) wurden in der Zeit vor der allogenen Stammzelltransplantation (SZT) oft mit intensiver Chemotherapie (IC) behandelt. Heutzutage ist sie keine Erstlinientherapie mehr und wird meist als Überbrückung vor SZT oder im Falle des Fehlens eines passenden Spenders genutzt. Das Ziel dieser Arbeit war es den therapeutischen Nutzen einer IC zu untersuchen und Eigenschaften von Patienten zu identifizieren, die eine prognostische Relevanz für das Erreichen einer kompletten Remission oder des Langzeitüberlebens nach IC haben.

Im ersten Teil der Arbeit fand eine retrospektive Analyse von 299 Patienten statt, die zwischen 1988 und 2014 aufgrund eines MDS eine IC erhalten haben. Diese wurden mit 1496 Patienten mit Blastenvermehrung verglichen, die mit anderen Therapieregimen behandelt worden sind. Das mediane Alter bei Beginn der IC betrug 59 (18-79) Jahre. Insgesamt 32,4% der Patienten wurden bei Erstdiagnose (ED) und 67,6% erst nach Progress in ein Hochrisiko-MDS oder eine AML mit IC behandelt. Von den Patienten mit bekanntem Remissionsstatus (n=254) erreichten 63,0% eine komplette Remission (CR) und 15,7% eine partielle Remission (PR). Dabei gingen 77,8% der bereits bei ED induzierten in eine CR über, während es bei den Patienten, die erst im Progress induziert worden sind, nur 56,1% waren (p=0,001). Ein Alter über 60 Jahre (p=0,023), das Fehlen von Auerstäbchen (p<0,0005), ein Blastenanteil \geq 30% (p<0,0005) und ein *high risk*-Karyotyp (p=0,03) waren mit einer niedrigeren CR Rate assoziiert. Patienten, die eine IC erhalten haben, zeigten im Vergleich mit der Kontrollgruppe ein längeres Überleben (14 vs. 24 Monate (ms), p<0,0005). Insgesamt 68 (22,7%) Patienten wurden median fünf (0-99) Monate nach IC mit einer allogenen SZT behandelt. Diese Patienten zeigten ein signifikant längeres Überleben (64 vs. 21ms, p<0,0005). *High risk*-Karyotypen (p<0,0005), höheres Lebensalter (>60 Jahre; p<0,0005), das Fehlen von Auerstäbchen (p=0,02), Induktion im Progress (p=0,028) und das Fehlen einer CR (p<0,0005) sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert. In einer multivariaten Analyse waren das Alter über 60 Jahre (p=0,002), ein Blastenanteil \geq 30% (p=0,046) und ein *high risk*-Karyotyp (p=0,01) die wichtigsten Parameter die mit dem Überleben assoziiert wurden.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde eine Paaranalyse von 202 Paaren durchgeführt. Die Kriterien zur Paarbildung waren: Alter bei ED, Geschlecht, WHO-Klassifikation bei ED und Chemotherapiebeginn, IPSS-R Risikogruppe des Karyotyps, AML-Übergang und eine nachfolgende allogene SZT. Hier betrug das mediane Alter bei Beginn der IC 62 (21-79) Jahre. Der wichtigste Unterschied der Paaranalyse gegenüber der Betrachtung aller 299 Patienten war, dass Patienten keinen Überlebensvorteil durch eine alleinige IC aufgewiesen haben (23 vs. 17 ms, p=0,221). Der Überlebensvorteil durch eine allogene SZT konnte jedoch auch in der Paaranalyse dargestellt werden. Hier unterzogen sich insgesamt 28 (13,9%) Patienten nach der IC der allogenen SZT: Diese lebten signifikant länger, als diejenigen, die nur die IC erhalten haben (59 vs. 21 ms, p<0,0005). Auch die Patienten in der Kontrollgruppe profitierten durch die allogene SZT (71 vs. 15 ms, p<0,0005), sodass es fraglich ist, ob eine IC einen zusätzlichen Vorteil bietet. Auch in der Paaranalyse zeigte sich, dass Alter unter 60 Jahren (p=0,024), ein *low risk*-Karyotyp (p=0,002), weniger als 30% Blasten (p=0,005), das Vorhandensein von Auerstäbchen (p=0,026), das Erreichen einer CR (p=0,004) und ein Therapiebeginn bei ED (p=0,003) positive Prognosefaktoren des Überlebens nach IC darstellen. In der multivariaten Analyse waren der Therapiebeginn bei ED (p=0,002), das Vorhandensein von Auerstäbchen (p=0,02) und ein *low risk*-Karyotyp (p=0,038) mit einer guten Prognose assoziiert.

Abkürzungen

In der deutschen Sprache gebräuchliche Abkürzungen, physikalische Einheiten und von der IUPAC festgelegte Abkürzungen werden nicht gesondert aufgeführt.

ANC	Neutrophile Granulozyten
AML	Akute myeloische Leukämie
ATG	Antithymozytenglobulin
ASYMP.	Asymptotisch
CCI	<i>Charlson Comorbidity Index</i>
CMML	Chronische myelomonozytäre Leukämie
CPSS	<i>CMML-Specific Prognostic Scoring System</i>
CR	Komplette Remission
ED	Erstdiagnose
EPO	Erythropoetin
FAB	French-American-British
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor
HCT-CI	<i>Hematopoietic Cell Transplantation Specific Comorbidity Index</i>
IPSS	<i>International Prognostic Scoring System</i>
IPSS-R	<i>Revised International Prognostic Scoring System</i>
MDS	Myelodysplastische Syndrome
MDS-CI	<i>MDS-Specific Comorbidity Index</i>
MPN	Myeloproliferative Neoplasien
PR	Partielle Remission
RA	Refraktäre Anämie
RAEB	Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss

RAEB-T	Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss in Transformation
RARS	Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten
RCMD	Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie
RCUD	Refraktäre Zytopenie mit unilineärer Dysplasie
RSCM	Sideroblastische Anämie mit multilineärer Dysplasie
THR	Thrombozyten
WBC	Leukozyten

Inhaltsverzeichnis

I Einleitung.....	1
1.1 Myelodysplastische Syndrome	1
1.1.1 Epidemiologie, Pathogenese, Klinik und Diagnostik	1
1.1.2 Klassifikationen	3
1.1.3 Prognosescores zur Risikoabschätzung	5
1.1.4 Komorbiditäten	7
1.1.5. Therapieübersicht.....	9
1.2 Intensive Chemotherapie	11
1.2.1 Wirkungsweise und Nebenwirkungen	11
1.2.2 Studienprotokolle und Therapieerfolg.....	12
II Zielsetzung	14
III Material und Methoden.....	15
3.1 Material und Krankengut.....	15
3.2 Methoden.....	16
IV Ergebnisse.....	19
4.1 Gesamtkohorte	19
4.1.1 Patientencharakteristika	19
4.1.2 Zeitpunkt und Art der intensiven Chemotherapie	26
4.1.3 Therapieerfolg nach Induktionschemotherapie	28
4.1.4 Langzeitüberleben in Abhängigkeit von Induktionschemotherapie.....	30
4.1.5 Allogene Transplantation.....	32
4.1.6 Rezidiv	34
4.1.7 Univariate Einflussfaktoren auf das Überleben nach intensiver Chemotherapie.....	37
4.1.8 Multivariate Einflussfaktoren auf das Überleben nach intensiver Chemotherapie.....	40
4.2 Paaranalyse.....	42
4.2.1 Patientencharakteristika	42

4.2.2 Zeitpunkt und Art der intensiven Chemotherapie	49
4.2.3 Therapieerfolg nach Induktionschemotherapie	50
4.2.4 Langzeitüberleben in Abhängigkeit von Induktionschemotherapie.....	52
4.2.5 Allogene Transplantation.....	53
4.2.6 Rezidiv	55
4.2.7 Univariate Einflussfaktoren auf das Überleben nach intensiver Chemotherapie.....	58
4.2.8 Multivariate Einflussfaktoren auf das Überleben nach intensiver Chemotherapie.....	61
V Diskussion.....	63
5.1 Der Wert der intensiven Chemotherapie.....	64
5.2. Positiv prädiktive Faktoren.....	68
5.2.1 Alter.....	68
5.2.2 Karyotyp	69
5.2.3 Blastenanteil.....	70
5.2.4 Auerstäbchen	71
5.2.5 Zeitpunkt des Therapiebeginns	72
5.2.6 Rate der kompletten Remissionen	73
5.2.7 Anzahl der Chemotherapiezyklen	74
5.2.8 Komorbiditäten	75
5.3 Kritik.....	77
VI Schlussfolgerungen	79
VII Literaturverzeichnis.....	81

I Einleitung

1.1 Myelodysplastische Syndrome

1.1.1 Epidemiologie, Pathogenese, Klinik und Diagnostik

Bei den myelodysplastischen Syndromen (MDS) handelt es sich um eine Gruppe heterogener Stammzellerkrankungen, die sich durch eine quantitative und qualitative Bildungs- und Ausreifungsstörung einer, zwei oder aller drei hämatologischen Zellreihen auszeichnet. Sie stellen die häufigsten malignen hämatologischen Krankheiten der westlichen Welt dar (Cazzola und Malcovati 2005). Die Inzidenz liegt bei 3,78/100.000/Jahr und nimmt mit steigendem Alter zu. Das mediane Erkrankungsalter ist 71 Jahre. Das Verhältnis zwischen Männern und Frauen ist nahezu ausgeglichen: 54% der Patienten sind männlich (Neukirchen *et al.* 2011).

In über 90% der Fälle handelt es sich um primäre (idiopathische) MDS, bei denen die Ursache der Erkrankung nicht bekannt ist. Die restlichen 10%, die sekundären MDS, sind vor allem auf Chemotherapie, insbesondere Alkylanzien (Leone *et al.* 2011), ionisierende Strahlung und Radiotherapie (Cardis *et al.* 2005), sowie auf Benzol (Schnatter *et al.* 2012) und Zigarettenrauchen (Nisse *et al.* 2001) zurückzuführen. Durch den Einfluss der Noxen sind Patienten mit therapieassoziierten MDS im Durchschnitt 20 Jahre jünger als diejenigen mit idiopathischen MDS. Weiterhin können hereditäre Krankheitsbilder, wie die Fanconi-Anämie oder das Diamond-Blackfan-Syndrom, in sekundäre MDS übergehen. Patienten mit Down-Syndrom oder einer Neurofibromatose besitzen außerdem eine erbliche Prädisposition für MDS. Diese Erkrankungen spielen vor allem bei den seltenen kindlichen MDS eine Rolle, bei denen diese ein Drittel der Fälle ausmachen (Fenaux *et al.* 2014).

MDS entstehen durch klonale Funktionsstörungen der primitiven hämatopoetischen Stammzelle, die zu abnormer Proliferation und Reifungsstörungen der hämatopoetischen Zellen führen (Mehrotra *et al.* 1995; Ogata, K. Satoh, C. *et al.* 2005). Zusätzlich wurden auch klonale Populationen mesenchymaler Stammzellen im Knochenmark und Endothelzellen im peripheren Blut gefunden (Lopez-Villar *et al.*

2009; Della Porta *et al.* 2008). Die ineffektive Hämatopoese der Patienten wird zum einen durch eine verminderte Reaktion von Progenitorzellen auf Wachstumsfaktoren (Je *et al.* 2013), zum anderen durch ein erhöhtes Ansprechen dieser Zellen auf proapoptotische Signale erklärt (Castelli *et al.* 2013).

Je nach betroffenen Zellreihen zeigen sich MDS mit einer Mono-, Bi- oder Panzytopenie. Nur in seltenen Fällen (<4%) liegt eine isolierte Thrombozytopenie oder Leukozytopenie vor. Etwa 80% der Patienten leiden zum Zeitpunkt der Diagnosestellung unter Symptomen des MDS. Dazu gehören Zeichen der Anämie (70%), wie Müdigkeit, Blässe oder Ohrensausen, eine Infektneigung durch Neutropenie (30%) und Symptome einer hämorrhagischen Diathese (20%), beispielsweise Petechien, Zahnfleischbluten oder Epistaxis (Germing 2002). Auch Lymphknotenschwellungen, Hepato- oder Splenomegalien können auftreten. Die restlichen 20% sind beschwerdefrei und werden infolge von Zufallsbefunden, meist pathologischen Blutbildern, auffällig. Im Blutaussstrich zeigt sich die Ausreifungsstörung der Zellen oft mit Makrozytose, Poikilozytose, Anisozytose oder Polychromasie. Zudem findet man hypogranulierte oder hypersegmentierte Granulozyten, Pseudopelger-Zellen, sowie Blasten und Riesenplättchen. Bei etwa 20% der Patienten mit MDS kommt es im Laufe der Erkrankung zu einer Transformation in eine akute myeloische Leukämie (AML) (Neukirchen *et al.* 2015).

Die Diagnose wird durch eine Knochenmarkpunktion mit Zytologie und Biopsie gesichert. Erstere zeigt die Morphologie der Zellen und den Anteil der Blasten im Knochenmark, letztere gibt Aufschluss über die Zellularität und dient dem Nachweis einer Fibrose (Garcia-Manero 2014). Das Vorfinden einer zehnpromzentigen Dysplasie einer Zellreihe des Knochenmarkes ist dabei die Voraussetzung für das Diagnostizieren eines MDS (Tefferi und Vardiman 2009). Eine anschließende chromosomale und molekulargenetische Analyse dient der Einschätzung der Prognose des Patienten und beeinflusst die Therapie entscheidend mit (Jabbour *et al.* 2013). Die meisten Patienten zeigen den Verlust von genetischem Material, in selteneren Fällen kommt es zu Inversionen oder Translokationen. Die häufigsten Veränderungen sind Deletionen der Chromosomen 5, 7, 18 und 20, die Trisomie 8 und die Monosomie 7. Zusammen machen sie etwa 80% aller Karyotyp-Anomalien bei MDS aus. Ein Teil der Patienten, etwa 30%, hat eine mikroskopisch erkennbare Veränderung eines Chromosoms, 14% leiden unter komplexen Chromosomenaberrationen, dabei sind mehr als drei Karyotyp-Anomalien vorhanden

(Haase *et al.* 2007). Auf molekulargenetischer Ebene sind die häufigsten Veränderungen Mutationen in Genen, die für die epigenetische Regulation zuständig sind, wie TET2, ASXL1, DNMT3A und EZH2 (Haferlach *et al.* 2014).

1.1.2 Klassifikationen

MDS werden zum einen durch die Klassifikation der French-American-British (FAB) Cooperative Group eingeordnet (Tabelle 1) (Bennett *et al.* 1982). Diese Klassifikation wurde bereits 1982 vorgeschlagen und wurde seitdem durch ein verbessertes Verständnis von Zytogenetik und Morphologie der Syndrome mehrfach überarbeitet und erweitert. Die Diagnose einer AML erfolgte hier ab einem Blastenanteil von 30%.

Tabelle 1: Klassifizierung der myelodysplastischen Syndrome der French-American-British Cooperative Group nach Bennett *et al.* 1982

<i>Subtyp</i>	<i>Blastenanteil</i>		<i>Andere Kriterien</i>	
	Blut	Knochenmark	Blut	Knochenmark
<i>RA</i>	≤ 1%	< 5%		< 15% Ringsideroblasten
<i>RARS</i>	≤ 1%	< 5%		≥ 15% Ringsideroblasten
<i>RAEB</i>	< 5%	10-19%		Keine Auerstäbchen
<i>RAEB-T</i>	< 20%	20-29%		Auerstäbchen möglich
<i>CMML</i>	< 5%	< 20%	Monozytose >1000/μl	

RA: Refraktäre Anämie; RARS: Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten; RAEB: Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuß; RAEB-T: Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuß in Transformation; CMML: Chronisch myelomonozytäre Leukämie

2001 wurde die FAB-Klassifikation von der *World Health Organisation* (WHO) abgelöst: Nun wurden die frühen MDS, wie die refraktäre Anämie (RA) und refraktäre

Anämie mit Ringsideroblasten (RARS) nach Dysplasiekriterien eingeteilt. Die chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML) wurde in eine eigene neue Kategorie der hämatologischen Neoplasien eingeteilt, da sie sowohl myeloproliferative als auch myelodysplastische Eigenschaften aufweist (MDS-MPN *overlap*). Außerdem erfolgte die Definition des MDS mit isolierter Deletion 5q. Eine AML konnte nun bereits ab einem Blastenanteil von 20% diagnostiziert werden, womit die Kategorie der refraktären Anämie mit Blastenüberschuß in Transformation (RAEB-T) jetzt den Gruppen der akuten Leukämien zugeordnet wurde. Die Klassifikation in der überarbeiteten Version von 2008 zeigt Tabelle 2 (Swerdlow 2008).

Tabelle 2: WHO- Klassifikation der myelodysplastischen Syndrome nach Swerdlow *et al.* 2008

Subtyp	Blastenanteil		Andere Kriterien	
	Blut	Knochenmark	Blut	Knochenmark
<i>RCUD</i>	< 1%	< 5%	Uni- oder Bizytopenie	unilineäre Dysplasie ≥10% der Zellen einer Reihe sind betroffen <15% Ringsideroblasten
<i>RARS</i>	keine	< 5%	Anämie	nur erythroide Dysplasie ≥15% Ringsideroblasten
<i>RCMD</i>	< 1%	< 5%	Bizytopenie oder Panzytopenie keine Auerstäbchen <1x10 ⁹ /l Monozyten	Dysplasie in ≥ 10% der Zellen in min. 2 myeloiden Zelllinien ± 15% Ringsideroblasten keine Auerstäbchen
<i>RAEB-I</i>	< 5%	5-9%	Zytopenien keine Auerstäbchen <1x10 ⁹ /l Monozyten	uni- oder multilineäre Dysplasie keine Auerstäbchen
<i>RAEB-II</i>	5%-19%	10-19%	Zytopenien Auerstäbchen möglich <1x10 ⁹ /l Monozyten	uni- oder multilineäre Dysplasie Auerstäbchen möglich
<i>MDS-U</i>	≤ 1%	< 5%	Zytopenien keine Auerstäbchen	Dysplasie in ≤ 10% einer oder mehreren myeloiden Zelllinien, wenn die Zytogenetik für ein MDS spricht
<i>MDS mit 5q-</i>	< 1%	< 5%	Anämie normale oder erhöhte Thrombozytenzahl	normale oder vermehrte Megakaryozyten mit hypobulierten Kernen isolierte 5q- Aberration keine Auerstäbchen

RCUD: Refraktäre Zytopenie mit unilineärer Dysplasie; RARS: Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten; RCMD: Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie; RAEB: Refraktäre Anämie mit Blastenvermehrung; MDS-U: Myelodysplastisches Syndrom unklassifizierbar

1.1.3 Prognosescores zur Risikoabschätzung

Zur Prognoseabschätzung der Patienten mit myelodysplastischen Syndromen wurden im Laufe der Zeit mehrere Scores entwickelt, die mit unterschiedlichen Variablen arbeiten. Sie dienen der Einschätzung des Langzeitüberlebens und der Wahrscheinlichkeit für einen AML-Übergang und sind wegweisend für die Planung der Therapie.

Der aktuelle Goldstandard ist das 2012 veröffentlichte *Revised International Prognostic Scoring System* (IPSS-R). Es stellt die modifizierte Version des *International Prognostic Scoring System* (IPSS) dar, welches 1997 eingeführt worden ist. Dabei wurden alte Parameter überarbeitet und neue hinzugefügt. Es berücksichtigt die Blastenzahl im Knochenmark, Blutbildveränderungen bezogen auf Hämoglobin, Thrombozyten und neutrophile Granulozyten, sowie die Zytogenetik der Patienten. Da sich chromosomale Veränderungen in ca. 50% der primären und in etwa 80% der therapieassoziierten MDS finden lassen, und diese mit der Lebenserwartung korrelieren (Haase *et al.* 2007), wurde der Kategorie der Karyotypen eine prognostisch wichtigere Rolle als im IPSS zugewiesen. Sie wurde erweitert und auf fünf Gruppen aufgeteilt. Der *very good*-Karyotyp entspricht dem Verlust eines Y-Chromosoms oder einer Deletion 11q. Eine Deletion 5q, 12p oder 20q, sowie ein normaler Karyotyp und doppelte Aberrationen inklusive einer Deletion 5q werden der *good risk*-Gruppe zugesprochen. Der *intermediate risk*-Karyotyp zeichnet sich durch Trisomien 8 oder 19, eine Deletion 7q oder eine Inversionen 17q, sowie eine einzelne oder doppelte Aberration aus, die keiner anderen Kategorie zugeteilt werden können. Eine Monosomie 7, Veränderungen an 3q und drei gleichzeitige chromosomale Aberrationen, sowie zweifache Veränderungen, die einen Chromosom 7 Verlust oder eine Deletion 7q betreffen, zählen zur Gruppe der *poor*-Karyotypen. *Very poor*-Karyotypen sind über mehr als drei chromosomale Abnormitäten definiert. Tabelle 3 zeigt die weiteren Eigenschaften des IPSS-R.

Tabelle 3: Variablen und Punkte des Revised International Prognostic Scoring System nach Greenberg et al. 2012

Variable	Punkte							
	0	0,5	1	1,5	2	3	4	
Karyotyp	very good		good		intermediate		poor	very poor
KM Blasten	≤2		>2%-<5%		5%-10%		>10%	
Hb in g/dl	≥10		8-<10		<8			
Thr x1000/μl	≥100		50-<100		<50			
ANC x1000/μl	≥0,8		<0,8					

KM: Knochenmark; ANC: absolute neutrophil count; Hb: Hämoglobin; Thr: Thrombozyten

Hier werden mittels der Punkte fünf verschiedene Risikogruppen der Patienten ermittelt:

- *Sehr niedriges Risiko*: 0-1,5 Punkte
- *Niedriges Risiko*: >1,5-3 Punkte
- *Intermediäres Risiko* : >3- 4,5 Punkte
- *Hohes Risiko* : >4,5-6 Punkte
- *Sehr hohes Risiko*: >6 Punkte

Durch diese Modifizierungen ist der IPSS-R präziser in der Prognosestellung, als der IPSS, und soll diesen in Zukunft ersetzen (Greenberg et al. 2012).

Das IPSS (Greenberg et al. 1997) bleibt jedoch ein weiterhin oft genutztes Prognose-System im klinischen Bereich, da es sehr einfach und schnell reproduzierbar ist (Garcia-Manero 2014). Der Karyotyp definiert sich hier nur über drei Kategorien: Der *low risk*-Karyotyp entspricht einem normalen Karyotyp (46, XX/XY), einer Deletion 5q oder 20 q, sowie dem Fehlen eines Y-Chromosoms im männlichen Karyotyp. *High risk*-Karyotypen sind über drei oder mehr chromosomale Abnormitäten oder Anomalien des Chromosoms 7 definiert. Alle weiteren Veränderungen werden in die Kategorien des *intermediate risk* eingeteilt (Tabelle 4).

Tabelle 4: Variablen und Punkte des International Prognostic Scoring System nach Greenberg et al. 1997

Variable	Punkte				
	0	0,5	1	1,5	2
<i>KM Blasten</i>	0-4%	5-10%	-	11-20%	21-29%
<i>Karyotyp</i>	<i>Low risk</i>	<i>Intermediate risk</i>	<i>High risk</i>	-	-
<i>Zytopenien</i>	0-1	2-3	-	-	-

KM: Knochenmark

Daraus ergeben sich vier Risikokategorien, die wie folgt eingeteilt sind:

- *Niedriges Risiko*: 0 Punkte
- *Intermediäres Risiko I*: 0,5-1 Punkte
- *Intermediäres Risiko II*: 1,5-2 Punkte
- *Hohes Risiko*: $\geq 2,5$ Punkte

Diese Kategorien können Aufschluss über die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit und das Risiko eines AML-Überganges geben.

1.1.4 Komorbiditäten

MDS sind Erkrankungen des höheren Lebensalters. Das Alter an sich stellt dabei bereits einen direkten Parameter dar, der sich negativ auf das Überleben auswirkt (Malcovati *et al.* 2005). Indirekt beeinflusst es das Überleben, da es sich auf die Therapieoptionen auswirkt: Oft sind die Patienten nicht mehr in der Verfassung an Therapien teilzunehmen, die den Körper einer starken Beanspruchung aussetzen. Ein höheres Alter ist ebenfalls mit einem höheren Auftreten von Komorbiditäten verbunden, was genauso auf Patienten mit MDS zutrifft (Zipperer *et al.* 2009). Auch diesen Patienten können bestimmte Therapieoptionen verwehrt bleiben, weil sie die Nebenwirkungen dieser Therapien eventuell nicht überleben würden. Es wurde gezeigt, dass es häufig Komorbiditäten sind, die ein medizinisches Handeln unmöglich machen und dadurch die Prognose der Patienten verschlechtern (Piccirillo und Costas 2004).

2011 wurde ein Prognosesystem für Komorbiditäten entwickelt, der *MDS-Specific Comorbidity Index* (MDS-CI). Während ältere Systeme, wie der *Charlson Comorbidity Index* (CCI) (Charlson *et al.* 1987) und der *Hematopoietic Cell Transplantation Specific Comorbidity Index* (HCT-CI), sich auch auf andere Erkrankungen anwenden lassen, ist es das erste System, das spezifisch auf MDS eingeht (Zipperer *et al.* 2009). Tabelle 5 zeigt die ausgewählten Komorbiditäten und die Gewichtungen nach dem MDS-CI.

Tabelle 5: Variablen und Punkte des MDS-Specific Comorbidity Index nach Della Porta *et. al* (2011)

<i>Variable</i>	<i>Punkte</i>
<i>Herzerkrankung</i>	2
<i>Moderate bis schwere Lebererkrankung</i>	1
<i>Schwere Lungenerkrankung</i>	1
<i>Nierenerkrankung</i>	1
<i>Solider Tumor</i>	1

Die fünf oben stehenden Erkrankungen sind unabhängig voneinander mit einem nicht leukämischen Tod assoziiert und wurden deshalb für den MDS-CI gewählt. Sie werden wie folgt definiert:

- *Herzerkrankung:*
Arrhythmie; Erkrankungen der Herzklappen; koronare Herzerkrankung; Herzinfarkt; Herzinsuffizienz oder Ejektionsfraktion $\leq 50\%$
- *Moderate bis schwere Lebererkrankung:*
Zirrhose; Fibrose; Bilirubin permanent $> 1,5x$ obere Laborgrenze; Aspartat-Aminotransferase (AST)/ Alanin-Aminotransferase (ALT) $> 2,5x$ obere Laborgrenze
- *Schwere Lungenerkrankung:*
Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DLCO) und/ oder Einsekundenkapazität (FEV1) $\leq 65\%$; Dyspnoe in Ruhe oder Sauerstoffgabe nötig

- *Nierenerkrankung:*
Kreatinin permanent > 2 mg/dl, Dialyse, Nierentransplantation
- *Solider Tumor:*
Maligner Tumor in der Vorgeschichte des Patienten, ausgeschlossen ist jeder Hautkrebs, der kein Melanom darstellt

Die nach dem MDS-CI errechneten Punkte können nun in einen Risikoscore umgewandelt werden, der abschätzen lässt inwiefern die Nebenerkrankungen des Patienten das Überleben beeinflussen (Della Porta *et al.* 2011).

- *Niedriges Risiko:* 0 Punkte
- *Intermediäres Risiko:* 1-2 Punkte
- *Hohes Risiko:* > 2 Punkte

1.1.5. Therapieübersicht

Durch die verschiedenen klinischen Verläufe und die nicht gänzlich verstandene Pathogenese der MDS ist die Behandlung komplex und bietet viele verschiedene Optionen. Da eine Standardtherapie nicht verfügbar ist, kommt es immer zu individualisierten Therapieentscheidungen. Die Wahl der Behandlung orientiert sich an der Einordnung der Patienten in die verschiedenen Kategorien der *Scoring* Systeme. Im klinischen Alltag spielt dabei der IPSS bisher immer noch die größte Rolle (Garcia-Manero 2014).

Patienten mit einem niedrigen Risiko werden in der Regel zunächst nur beobachtet oder supportiv behandelt, zum Beispiel mit Transfusionen. Auch der Einsatz von Wachstumsfaktoren der Erythropoese, wie Erythropoetin (EPO), kommt in Frage. Um ein besseres Ansprechen der Patienten auf EPO zu erzielen, ist es möglich den Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor (G-CSF) hinzuzugeben (Jädersten *et al.* 2008). Weitere wichtige Bestandteile der supportiven Therapie sind Eisenchelatoren, um einer Hämosiderose, beispielsweise durch Transfusionen, vorzubeugen, der frühzeitige Einsatz von Breitbandantibiotika bei Fieber, sowie Impfungen gegen Pneumokokken. Bei Patienten mit MDS mit isolierter Deletion 5q und Anämie kann das immunmodulatorische Lenalidomid zu einer langfristigen Transfusionsfreiheit führen und zeigt zudem ein zyto genetisches Ansprechen (Fenaux *et al.* 2011). Obwohl

eine Behandlung mit immunsuppressiven Medikamenten, wie dem Antithymozytenglobulin (ATG), nicht zugelassen ist, kann sie als Zweitlinientherapie in Rahmen von Studien in Betracht kommen, wenn andere Mittel versagen oder Kontraindikationen gegen diese bestehen. Es ist besonders wirksam bei panzytopenischen Niedrigrisiko-Patienten, die sich in einer frühen Phase von hypozellulären MDS befinden (Lim *et al.* 2007; Parikh *et al.* 2012; Fenaux *et al.* 2014).

Die Behandlung der Patienten mit einem Hochrisiko-MDS erfolgt bereits kurz nach der Diagnose, da diese Patienten schnell in eine AML übergehen (0,2-1,1 Jahre) und rasch versterben können (0,4-1,2 Jahre) (Pisani und Rainaldi 2001). Die allogene Stammzelltransplantation stellt dabei die einzige kurative Behandlungsoption dieser Patienten dar. Sie verlängert das krankheitsfreie Überleben in etwa 30-50% der Fälle (Chang *et al.* 2007). Sie kommt meist für Patienten unter 70 Jahren ohne Komorbiditäten in Betracht und setzt das Vorhandensein eines HLA-kompatiblen Spenders voraus. Dabei ist das Langzeitüberleben eines Patienten mit einem HLA-angepassten Fremdspender mit dem eines Patienten mit einem HLA-identischen Geschwisterspender äquivalent (Mufti und Potter 2012). In Ausnahmefällen können auch Patienten über 70 Jahre erfolgreich transplantiert werden (Germing *et al.* 2013). Die Sterblichkeit durch die Transplantation liegt zwischen 15-30%, währenddessen 30-50% der Patienten geheilt werden können (Mufti und Potter 2012).

Patienten, die keine allogene Transplantation erhalten können, sprechen zu 50% auf demethylierende Substanzen wie Decitabin und 5-Azacytidin an. Sie stellen eine Alternative dar und sind in der Lage das Überleben um etwa 10 Monate zu verlängern (Fenaux *et al.* 2009). Seit Dezember 2008 ist bisher jedoch nur 5-Azacytidin unter dem Handelsnamen „Vidaza“ in Europa zugelassen (Gattermann *et al.* 2011). Indikationen für dieses Medikament sind MDS mit intermediärem Risiko II oder hohem Risiko nach dem IPSS, sowie eine CMML mit 10 bis 29% Knochenmarkblasten ohne Myeloproliferation. Die intensive Chemotherapie war vor der allogenen Transplantation Erstlinientherapie in der Behandlung von Hochrisiko-MDS. Heutzutage dient die intensive Chemotherapie vor allem als Überbrückung bis zur Transplantation und wird besonders bei jungen Patienten mit günstigen Karyotypen eingesetzt (Garcia-Manero 2014).

1.2 Intensive Chemotherapie

1.2.1 Wirkungsweise und Nebenwirkungen

Bei Zytostatika handelt es sich um antineoplastische Substanzen, die das Zellwachstum unselektiv hemmen und dadurch keine spezifische Behandlungsart darstellen. Aufgrund der schnellen Teilung von neoplastisch entartetem Gewebe, sind Tumorzellen von diesen Medikamenten jedoch stärker betroffen als normale Zellen und es entsteht eine relative Selektivität dieser Therapie (Karow 2009). Aus dieser Wirkungsweise leiten sich auch die Nebenwirkungen der Behandlung mit Zytostatika ab. Da Zytostatika Apoptosen in Geweben mit einem besonders hohen Zellumsatz induzieren, führen diese vor allem zur Zerstörung von Knochenmark, Darmepithel, Mundschleimhaut und lymphatischem Gewebe, sowie des Samenepithels bei Männern und der Eizellen der Frauen. Daher zählen Stomatitis, Enterokolitis, Nausea, Myelosuppression, Haarausfall sowie eine Einschränkung der Fortpflanzungsfähigkeit zu den häufigsten Folgen der Behandlung. Jedes Chemotherapeutikum weist jedoch ein anderes Nebenwirkungsprofil auf, beispielhaft ist dafür die Kardiotoxizität, die vor allem bei Therapie mit Anthrazyklinen vorkommt, oder die hämorrhagische Zystitis, die bei Einsatz von Cyclophosphamid und Ifosphamid auftritt. Die Nebenwirkungen der Zytostatikatherapie können verzögert auftreten, sind aber durch deren unspezifische Wirkung obligat. Die Substanzen können außerdem mutagen und karzinogen wirken und dadurch nach Jahren zu sekundären Neoplasien führen.

Auch der genaue Wirkungsmechanismus ist unter den verschiedenen Substanzen der Chemotherapie unterschiedlich (Lüllmann *et al.* 2006):

- Schädigung der DNA:
 - Interkalierung (Anthrazykline)
 - Topoisomerase-Hemmung (Etoposid, Topotecan)
 - Kovalente Bindungen (Alkylanzien, Platin freisetzende Verbindungen)
- Interferenz mit der DNA-Synthese:
 - Einschleusung falscher DNA Bausteine
 - Purinantagonisten (6-Thioguanin)
 - Hemmung der Synthese von DNA Bausteinen
 - Hemmung der Ribonukleotid-Reduktase (Hydroxyharnstoff)

Die chemotherapeutische Behandlung wird meist in drei verschiedene Phasen eingeteilt. Die Induktionschemotherapie ist der erste und intensivste Abschnitt. Durch hoch dosierte Zytostatika soll eine komplette Remission (CR) der Erkrankung eingeleitet werden. Die Konsolidierung soll diese Remission stabilisieren. Die dritte Phase kann eine sogenannte Erhaltungstherapie beinhalten, die die Zeit der Remission verlängert. Sie kann in Form einer Dauertherapie stattfinden oder wird zyklisch appliziert.

1.2.2 Studienprotokolle und Therapieerfolg

Ziel intensiver Chemotherapien bei MDS ist die Eliminierung der Blasten, und die Regulation der polyklonalen Hämatopoese. Es handelt sich dabei vorwiegend um Polychemotherapien, die Cytarabin und Anthrazykline enthalten (Pisani und Rainaldi 2001; Garcia-Manero 2014). Die vier am häufigsten verwendeten Protokolle in Düsseldorf waren bzw. sind das TAD- (Büchner *et al.* 1982), HAM- (Hiddemann *et al.* 1987), ICE- (Heil *et al.* 2004) und IA-Protokoll (Berman *et al.* 1991). Tabelle 6 zeigt ihre Wirkstoffe und Dosierungen.

Tabelle 6: Wirkstoffe und Dosierungen gängiger Studienprotokolle

<i>Name</i>	<i>Wirkstoff</i>	<i>Dosierung</i>
<i>TAD</i>	Thioguanin	2x100 mg/m ² p.o. Tag 3-9
	Cytarabin (Ara-C)	100 mg/m ² Tag 1+2 als Dauerinfusion, 2x100 mg/m ² als Kurzinfusion Tag 3-8
	Daunorubicin	60 mg/m ² als 30 Minuten-Infusion Tag 3-5
<i>HAM</i>	Cytarabin (Ara-C)	2x3 g/m ² i.v über 3 Stunden Tag 1-3
	Mitoxantron	10 mg/m ² als 60 Minuten-Infusion Tag 3-5
<i>ICE</i>	Idarubicin	12 mg/m ² i.v. Tag 1,3,5
	Cytarabin (Ara-C)	100 mg/m ² Tag 1-7 als Dauerinfusion
	Etoposid	100mg/m ² i.v. Tag 1-3
<i>IA</i>	Idarubicin	12 mg/m ² als 30 Minuten-Infusion Tag 1-3
	Cytarabin (Ara-C)	200 mg/m ² Tag 1-5 als Dauerinfusion

p.o.: per os, i.v.: intravenös

Die Beurteilung des Therapieerfolges richtet sich dabei vor allem nach dem Anteil der Blasten im Knochenmark, weswegen nach der Chemotherapie Kontrollpunktionen nötig sind. Eine CR definiert sich durch einen Blastenanteil $\leq 5\%$ im Knochenmark und ein völliges Fehlen dieser Zellen im peripheren Blut. Außerdem müssen die Anzahl der neutrophilen Granulozyten bei $\geq 1,0 \times 10^9/L$ und die der Thrombozyten bei $\geq 100 \times 10^9/L$ liegen. Weiterhin muss sich die Ausreifung aller Zelllinien normalisieren und Auerstäbchen sollten nicht vorhanden sein. Eine partielle Remission (PR) liegt dann vor, wenn die Blasten des Knochenmarks entweder um mehr als 50% des Ausgangswertes reduziert wurden, und keine Kriterien einer CR vorliegen, oder der Blastenanteil zwischen 6 und 25% liegt. Man spricht von einer Blastenpersistenz, fehlendem Ansprechen oder *stable disease*, wenn der Patient nach der intensiven Chemotherapie auch die Kriterien der PR nicht erfüllt (Cheson *et al.* 1990; Savona *et al.* 2015). Stirbt der Patient innerhalb von 30 Tagen nach Chemotherapie, bezeichnet man seinen Tod als *early death* im Rahmen der *treatment-related mortality*. Dieser ist meist das Resultat der Toxizität der Zytostatika, insbesondere in Form von Infektionen in Aplasie, sowie des Krankheitsprogresses oder beidem (Ray-Coquard *et al.* 2001).

II Zielsetzung

Im Folgenden soll diese Arbeit überprüfen welche Patienten mit MDS von einer intensiven Chemotherapie eventuell mit anschließender Konsolidierungstherapie profitieren. Dabei richtet sich der Fokus vor allem auf diejenigen Patienten, die anschließend keine allogene Stammzelltransplantation erhalten haben. Außerdem sollen die Charakteristika der Behandelten untersucht werden und aus diesen Eigenschaften prädiktive Faktoren für das Langzeitüberleben der Patienten ermittelt werden.

Folgende Fragestellungen sollen dabei insbesondere geprüft werden:

- 1. Wie hoch ist der Anteil der Patienten, die nach intensiver Chemotherapie in eine komplette Remission übergehen?*
- 2. Kommt es häufig zu Rezidiven? Wie schnell treten diese ein?*
- 3. Welche Faktoren haben einen Einfluss auf das Langzeitüberleben?*
- 4. Wie hoch ist die therapieassoziierte Mortalität während intensiver Chemotherapie?*
- 5. Profitieren Patienten von mehreren Chemotherapiezyklen?*

III Material und Methoden

3.1 Material und Krankengut

Für die Analysen dieser Arbeit wurden unter anderem Daten des MDS-Registers der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie des Universitätsklinikum Düsseldorf genutzt. Bei diesem Register handelt es sich um ein computergestütztes Archiv, in dem Daten von MDS-Patienten aufgenommen werden. Zu Beginn der Analyse für die Dissertation (Oktober 2014) waren über 6200 Patienten mit gesicherten MDS Diagnosen in die Datenbank eingetragen. Es handelt sich dabei vor allem um Patienten aus Düsseldorf, Duisburg und Umgebung.

Das MDS-Register dient in dieser Arbeit zur Identifikation der Patienten, welche im Verlauf ihrer Erkrankung eine intensive Chemotherapie erhalten haben. Auf einem neu konzipierten Datenblatt werden allgemeine und spezifische Parameter festgehalten. Zunächst werden Grundinformationen über den Patienten, wie Name, Alter und Geschlecht aufgenommen. Außerdem werden Angaben zur Erstdiagnose, wie Datum, Labor und dem Ergebnis der Knochenmarkspunktion, notiert. Das Erfragen von Vorerkrankungen, Therapien mit Zytostatika und Bestrahlung, sowie eine genaue Berufsanamnese geben Aufschluss über die Ätiologie der MDS. Im Krankheitsverlauf werden die Ergebnisse aller weiteren Untersuchungen und Therapiemaßnahmen dokumentiert und aktualisiert. Auch bei Patienten, die im Laufe der Jahre nicht mehr in der Uniklinik vorstellig werden, findet in regelmäßigen Abständen eine Überprüfung des gesundheitlichen Befindens, ein sogenanntes *follow-up*, statt. Alle diese Daten werden digitalisiert und mit dem Programm *SPSS Statistics* festgehalten.

Es wurden 299 Patienten analysiert, bei denen in den Jahren 1988 bis 2014 MDS diagnostiziert worden sind und die außerdem eine intensive Chemotherapie erhalten haben. Der jüngste Patient war bei Beginn der intensiven Chemotherapie 18 Jahre, der älteste Patient 79 Jahre alt. 68 dieser Patienten wurden anschließend mit einer allogenen Stammzelltransplantation behandelt. Als Kontrollgruppe dienten 1496 Patienten des Registers, die jede andere Art der Behandlung erhalten haben und mehr als 4% Blasten im Knochenmark hatten.

3.2 Methoden

Ein Teil der für die retrospektive Analyse relevanten Parameter wurde dem MDS-Register entnommen. Fehlende Daten konnten vor allem aus archivierten Arztbriefen oder durch direkte Nachfrage bei weiterbehandelnden Onkologen oder Hausärzten ergänzt werden. Die bereits vorhandenen Parameter wurden in eine Excel-Tabelle überführt und dann kontinuierlich erweitert. Gewisse Faktoren wurden dabei im Hinblick auf die Fragenstellungen besonders beachtet. Dazu zählen:

- Beginn der Therapie, Labordaten, sowie Art der intensiven Chemotherapie
- Blastenwerte und Karyotypen der Patienten
- Weitere Therapiearten, beispielsweise Konsolidierungstherapie und allogene Transplantation
- Parameter für Prognosescores und Komorbiditäten
- AML-Übergänge oder andere Arten von Krankheitsprogressen
- Datum und Form von eintretenden Rezidiven
- Informationen zu Remissionen, wie Werten der Knochenmarkpunktion
- Definitives Schicksal der Patienten

Manche Faktoren wurden erst nach dem Beginn der statistischen Auswertung näher betrachtet, da ihre Gewichtungen für die Ziele der Arbeit erst an dieser Stelle deutlich geworden sind. Alle Patientendaten wurden auf diese Weise standardisiert erfasst, um anschließend ausgewertet zu werden.

Nach der Beendigung der Datenerfassung erfolgte die statistische Analyse, die mit der SPSS Software Version 20 von IBM durchgeführt worden ist. Die Wahrscheinlichkeiten für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben der Patienten wurde mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet, die 1958 von Edward Kaplan und Paul Meier entwickelt worden ist (Kaplan und Meier 1958). Bei ersteren Berechnungen wurde ausschließlich der Todeszeitpunkt gewertet und anschließend in Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Patienten, die nach Ablauf des Beobachtungszeitraums noch gelebt haben oder bei denen kein Krankheitsprogress eingetreten ist, wurden zensiert. Das progressionsfreie Überleben wurde als Zeit zwischen dem Stellen der Erstdiagnose bis zum Auftreten einer anderen Form eines MDS oder einer AML definiert. Für manche Rechnungen wurden Patienten, die allogene Transplantation wurden, ab dem Zeitpunkt der Transplantation zensiert. Die Analysen wurden zum

einen durch den nicht-parametrischen Log Rank-Test (Mantel-Cox) (Mantel 1966) und zum anderen durch den Breslow-Tests validiert. Dabei wurde das Signifikanzniveau in Abhängigkeit von der Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha=0,05$ entsprechend auf $p\leq 0,05$ für alle statistischen Tests definiert. Die verschiedenen Häufigkeiten wurden durch deskriptive Verfahren, wie Minimum und Maximum (*range*), sowie arithmetisches Mittel (\bar{x}) und Median (\tilde{x}) berechnet. In der Doktorarbeit wurde bewusst sowohl der Median als auch der Mittelwert bestimmt, da es sich beim Mittelwert um ein nicht robustes Lagemaß handelt, wohingegen der Median Ausreißer in einer Stichprobe von Beobachtungseinheiten besser relativiert. Um Häufigkeitsunterschiede zwischen qualitativen oder quantitativ-diskreten Variablen zu überprüfen, wurde die χ^2 -Methode in Form von Kreuztabellen benutzt (Herrmann und Ackermann 2012). Der Großteil der Berechnungen erfolgte in Form univariater Rechnungen. Um vermutete Abhängigkeiten und Zusammenhänge zwischen den Variablen darzustellen, wurden jedoch auch multivariate Analysen, wie die Cox-Regression eingesetzt. Diese wird vor allem verwendet um den Effekt mehrerer Einflussgrößen auf eine Zielvariable darzustellen (Cox *et al.* 1984).

Aus dem Patientenkollektiv des MDS-Registers wurden zur besseren Vergleichbarkeit und dadurch zur Erhöhung der Aussagekraft der Ergebnisse eine Paaranalyse durchgeführt, auch *Matching* oder *Matched Pair-Analyse* genannt (Holt 1978). Die Kriterien zur Paarbildung waren:

1. Alter bei Erstdiagnose
2. Geschlecht
3. WHO-Klassifikation bei Erstdiagnose und Chemotherapiebeginn
4. IPSS-R Risikogruppe des Karyotyps
5. AML- Übergang
6. Nachfolgende allogene Transplantation

Von 299 konnten dabei für insgesamt 202 induzierte Patienten passende nicht induzierte *Matches* aus der Kontrollgruppe gefunden werden. Die verbleibenden 97 Patienten unterschieden sich zu stark von den verbleibenden, nicht mit intensiver Chemotherapie behandelten, Patienten und wurden deshalb bei dieser Analyse nicht berücksichtigt. Das lag vor allem am Blastenanteil im Knochenmark, der bei den induzierten Patienten oft deutlich höher war, da diese Patienten oft erst bei einem Übergang in eine AML eine intensive Chemotherapie erhielten. Die Kriterien

Geschlecht, WHO-Klassifikation bei Erstdiagnose sowie bei Chemotherapiebeginn, Übergang in eine AML, sowie eine nachfolgende allogene Transplantation im Behandlungsverlauf stimmen dabei bei allen Paaren hundertprozentig überein. Beim Alter bei Erstdiagnose wurde eine Zeitspanne von ± 5 Jahren zugelassen. Davon gibt es 14 Ausnahmen, bei denen eine größere Spanne (6-10 Jahre) zugelassen wurde. Bei 104 Paaren wurde die IPSS-R Risikogruppe des Karyotyps gematched, bei weiteren 27 Paaren variiert diese um bis zu zwei Risikogruppen. Für 27 Patienten der Interventionsgruppe und 71 Patienten der Kontrollgruppe lag keine Karyotypanalyse vor.

In einer systematischen Literaturanalyse wurden die relevanten Publikationen über die Therapieverfahren, insbesondere die intensive Chemotherapie, bei MDS untersucht. Als Datenquellen wurden vor allem die elektronischen Datenbank „PubMed“ und medizinische Nachschlagewerke verwendet.

Das Ethikvotum (3008) der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf erlaubte die Verwendung personenbezogener Daten.

IV Ergebnisse

4.1 Gesamtkohorte

Insofern nicht anders angegeben geben die nachfolgenden Werte den Median an. Zu beachten ist bei den folgenden Berechnungen außerdem, dass nicht immer alle Werte für alle Patienten vorliegen und sich die Prozentsätze daher auf die Zahl der vorhandenen Datensätze beziehen (Angeglichene Prozente).

4.1.1 Patientencharakteristika

Interventionsgruppe:

Es wurden insgesamt 299 Patienten mit einer intensiven Chemotherapie behandelt. 56,2 % der Patienten waren männlich, 43,8% weiblich. Sie erhielten die Erstdiagnose im Alter von 58,3 (16,9-78,1) Jahren, bei Chemotherapiebeginn waren sie 59,1 (18,3-79,3) Jahre alt. Zwischen dem Stellen der Erstdiagnose und dem Beginn der intensiven Chemotherapie vergingen 2,8 (0,03-87,4) Monate. Alle Patienten zeigten bei Chemotherapiebeginn eine Blastenvermehrung und hatten dabei einen medianen Blastenanteil von 29,0% im Knochenmark.

Hämatologische Parameter

Zu Beginn der chemotherapeutischen Behandlung wurden hämatologische Parameter aller Patienten aufgezeichnet: Hämoglobin 9,1 (3,9-14,5) g/dl, Leukozyten 3,35 (0,4-310,0) x1000/ μ l, neutrophile Granulozyten 0,88 (0-38,38) x1000/ μ l, Thrombozyten 51 (5-1295) x1000/ μ l. Die Laktatdehydrogenase betrug 242 (95-2904) U pro Liter. Bei 19,3% (46) der Patienten konnten Auerstäbchen im Zytoplasma der Myeloblasten nachgewiesen werden.

FAB und WHO-Klassifikation

Bei 14 Patienten wurde zum Behandlungsbeginn eine RAEB I diagnostiziert, bei 50 Patienten eine RAEB II. Drei Patienten wiesen eine CMML II auf, 70 eine RAEB-T. Bei acht Patienten lag keine exakte WHO-Subklassifizierung vor. 154 Patienten (52,9%) hatten zu Beginn der intensiven Chemotherapie bereits einen Progress in eine AML nach der FAB-Klassifikation ($\geq 30\%$ Blasten) erlitten, 224 (76,9%) wiesen eine AML nach WHO-Klassifikation ($\geq 20\%$ Blasten) auf.

Risikoscores

5,0% der induzierten Patienten konnten vor der Chemotherapie laut IPSS einem *intermediate I risk* zugeordnet werden, 15,6% entsprachen einem *intermediate risk II*. Der Großteil der Patienten (79,4%) wurde jedoch in die *high risk*-Kategorie eingeordnet. Teilte man die Patienten in die Risikogruppen des IPSS-R ein, zeigte sich folgende Einteilung: 4,8% *intermediate risk*, 44,8% *high risk* und 50,4% *very high risk* (Tabelle 7).

Kontrollgruppe:

Die Patienten der Kontrollgruppe (n=1496), die alle mehr als 4% Blasten im Knochenmark aufwiesen, erhielten mit 71,9 (18-104,8) Jahren die Erstdiagnose eines MDS, was einem Altersunterschied von 13,6 Jahren zwischen den Gruppen entspricht ($p < 0,0005$). Auch der Blastenanteil im Knochenmark unterschied sich erheblich, zugunsten höherer Blastenanteile in der Interventionsgruppe. Zunächst wies niemand von ihnen eine Progression in eine AML auf. Die Laborwerte waren in beiden Gruppen ähnlich (Tabelle 7).

Tabelle 7: Patientencharakteristika

Variable	Interventionsgruppe				Kontrollgruppe				T-Test Signifikanz
	Häufigkeit	Prozent	Angeglichene Prozent	Median (Min-Max)	Häufigkeit	Prozent	Angeglichene Prozent	Median (Min-Max)	
Geschlecht									
-Weiblich	131		43,8%		693		41,0%		
-Männlich	168		56,2%		883		59,0%		
Alter bei ED	299			58,3 (16,9-78,1)	1496			71,9 (18-104,8)	<0,0005
Alter Therapiebeginn	299			59,1 (18,3-79,3)					
WHO/FAB Diagnose									
-RAEB I	14	4,7%	4,8%		436	29,1%	30,6%		
-RAEB II	50	16,7%	17,2%		446	29,8%	31,3%		
-CMML I	-	-	-		224	15,0%	15,7%		
-CMML II	3	1,0%	1,0%		83	5,5%	5,8%		
-RAEB-T	70	23,4%	24,1%		235	15,7%	16,5%		
-AML (>30%BL)	154	51,5%	52,9%		-	-	-		
-fehlend	8	2,7%			72	4,8%			
Blastenanteil KM	254			29,0 (5-100)%	1496			10,0 (5-60)%	
- <20%	67	22,4%	23,0%		1229	82,2%	82,2%		
- 20-29%	70	23,4%	24,1%		246	16,4%	16,4%		
- ≥30%	154	51,5%	52,9%		21	1,4%	1,4%		
-fehlend	8	2,7%			0	0,0%			

Variable	Interventionsgruppe				Kontrollgruppe				
	Häufigkeit	Prozent	Angelegene Prozent	Median (Min-Max)	Häufigkeit	Prozent	Angelegene Prozent	Median (Min-Max)	T-Test Signifikanz
Labor									
-Hb (g/dl)	242			9,1 (3,9-14,5)	1347			9,3 (2,5-17,5)	0,113
-WBC x1000/ μ l	244			3,6 (0,4-310,0)	1338			3,5 (0-238,4)	0,297
-ANC x1000/ μ l	155			0,88 (0-38,38)	158			1,19 (8-38,68)	0,447
-THR x1000/ μ l	243			51 (5-1295)	1328			87 (0-371)	0,626
-LDH in U/l	223			242 (95-2904)	1129			221 (39-5097)	0,966
IPSS-R bei ED									
-very low risk	6	2,0%	2,6%		0	0,0%	0,0%		
-low risk	12	4,0%	5,3%		34	2,3%	7,1%		
-intermediate risk	63	21,1%	27,8%		139	9,3%	28,8%		
-high risk	70	23,4%	30,8%		148	9,9%	30,7%		
-very high risk	76	25,4%	33,5%		161	10,8%	33,4%		
-fehlend	72	24,1%			1014	67,8%			
IPSS bei ED									
-low risk	8	2,7%	3,0%		11	0,7%	1,8%		
-intermediate risk I	61	20,4%	22,7%		163	10,9%	26,9%		
-intermediate risk II	87	29,1%	32,3%		200	13,4%	33%		
-high risk	113	37,8%	42,0%		232	15,5%	38,3%		
-fehlend	30	10,0%			890	59,5%			

Variable	Interventionsgruppe				Kontrollgruppe				
	Häufigkeit	Prozent	Angelegene Prozent	Median (Min-Max)	Häufigkeit	Prozent	Angelegene Prozent	Median (Min-Max)	T-Test Signifikanz
IPSS-R bei IC									
-very low risk	0	0,0%	0,0%		-	-	-		
-low risk	0	0,0%	0,0%		-	-	-		
-intermediate risk	6	2,0%	4,8%		-	-	-		
-high risk	56	18,7%	44,8%		-	-	-		
-very high risk	63	21,1%	50,4%		-	-	-		
-fehlend	174	58,2%			-	-	-		
IPSS bei IC									
-low risk	0	0,0%	0,0%		-	-	-		
-intermediate risk I	9	3,0%	5,0%		-	-	-		
-intermediate risk II	28	9,4%	15,6%		-	-	-		
-high risk	143	47,8%	79,4%		-	-	-		
-fehlend	119	39,8%			-	-	-		

ED: Erstdiagnose; RAEB: Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss; CMML: Chronisch myelomonozytäre Leukämie; RAEB-T: Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss in Transformation; AML: akute myeloische Leukämie; WHO: World Health Organisation; KM: Knochenmark; BL: Blasten im Knochenmark; IPSS-R: Revised-International Prognostic Scoring System; IC: Intensive Chemotherapie; IPSS: International Prognostic Scoring System Hb: Hämoglobin; WBC: Leukozyten; ANC: Neutrophile Granulozyten; THR: Thrombozyten; LDH: Laktatdehydrogenase

Karyotypen

Vor dem ersten Zyklus der intensiven Chemotherapie wurde der Karyotyp der Patienten in Form der IPSS-R Risikogruppen dokumentiert: 1,1% *very good risk*, 54% *good risk*, 21,5% *intermediate risk*, 10,6% *high risk*, 2,8% *very high risk*. Fasst man diese Gruppen in eine *low risk* (*very good, good, intermediate*)- und eine *high risk* (*high, very high*)-Kategorie zusammen, ergeben sich für erstere 77,0% und für zweitere 23,0%. In der Kontrollgruppe ist der Anteil der *high risk*-Kategorie mit 30,7% höher (Tabelle 8).

Tabelle 8: Einteilung der Karyotypen der Patienten nach dem Revised International Prognostic Scoring System

Karyotyp Risiko- gruppe	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe			Asymp. Signifikanz
	Häufigkeit	Prozent	Angeglichene Prozent	Häufigkeit	Prozent	Angeglichene Prozent	
-very good	3	1,0%	1,1%	12	0,8%	2,1%	
-good	143	47,8%	54,0%	274	18,3%	48,7%	
-inter- mediate	57	19,1%	21,5%	104	6,9%	18,5%	
-high	28	9,3%	10,6%	66	4,4%	11,7%	
-very high	34	11,4%	12,8%	107	7,2%	19,0%	
-fehlend	34	11,4%		933	62,4%		
-low risk	203	67,9%	77,0%	390	26,1%	69,3%	
-high risk	62	20,7%	23,0%	173	11,5%	30,7%	0,022
-fehlend	34	11,4%		933	62,4%		

Asymp: Asymptotisch

Die Komorbiditäten aller Patienten wurden mit Hilfe des MDS-CI risikostratifiziert (Tabelle 9).

Tabelle 9: Komorbiditäten nach dem MDS-Specific Comorbidity Index

<i>MDS-CI Risiko- gruppe</i>	<i>Interventionsgruppe</i>			<i>Kontrollgruppe</i>		
	<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozent</i>	<i>Angeglichene Prozent</i>	<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozent</i>	<i>Angeglichene Prozent</i>
<i>low risk</i>	178	59,6%	67,7%	267	17,8%	44,1%
<i>inter- mediate risk</i>	75	25,1%	28,5%	240	16,0%	39,7%
<i>high risk</i>	10	3,3%	3,8%	98	6,6%	16,2%
<i>fehlend</i>	36	12,0%		891	59,6%	

Es zeigte sich außerdem, dass signifikant mehr Patienten ohne Komorbiditäten, mit 30% oder mehr Blasten und einem *low risk*-Karyotyp induziert wurden. (Tabelle 10)

Tabelle 10: Zusammenhang zwischen Patientencharakteristika und Induktion:

<i>Variable</i>	<i>Induktion ja</i>		<i>Induktion nein</i>		<i>Asymp. Signifikanz</i>
	<i>Häufigkeit</i>	<i>Angeglichene Prozent</i>	<i>Häufigkeit</i>	<i>Angeglichene Prozent</i>	
<i>MDS-CI Risikogruppe</i>					
<i>-low risk</i>	178	40,0%	267	60,0%	
<i>-intermediate risk</i>	75	23,8%	240	76,2%	<0,0005
<i>-high risk</i>	10	9,3%	98	90,7%	
<i>Blastenanteil</i>					
<i>-≥30%</i>	154	8,5%	1475	91,5%	<0,0005
<i>-<30%</i>	137	88,0%	21	12,0%	
<i>Karyotyp Risikogruppe</i>					
<i>-low risk</i>	204	34,3%	390	65,7%	0,022
<i>-high risk</i>	61	26,1%	173	73,9%	

Asymp: asymptotische

4.1.2 Zeitpunkt und Art der intensiven Chemotherapie

Bei 32,4% der Patienten wurde kurz nach dem Stellen der Erstdiagnose die Behandlung mit einer intensiven Chemotherapie eingeleitet. Der Großteil (67,6%) erhielt diese erst bei Progress der Erkrankung. Zwischen dem Stellen der Erstdiagnose und der chemotherapeutischen Behandlung vergingen 2,8 (0,03-87,4) Monate (Tabelle 11).

Tabelle 11: Zeitpunkt der Chemotherapie

<i>Variable</i>	<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozent</i>	<i>Median (Min-Max)</i>
<i>Monate bis Chemotherapie</i>			2,8 (0,03-87,4)
-≤ 2 Monate	152	50,8%	
-≤ 3 Monate	171	57,2%	
-≤ 4 Monate	187	62,5%	
<i>Zeitpunkt der Therapie</i>			
-ED	97	32,4%	
-Progress	202	67,6%	

Monate von der Erstdiagnose bis zum Chemotherapiebeginn; Anzahl der Patienten die im Zeitrahmen von 0-4 Monaten induziert worden sind; ED: Erstdiagnose

Insgesamt wurden 15 verschiedene Kombinationschemotherapien verwendet. Diese wurden aufgrund der besseren Übersichtlichkeit in vier Gruppen zusammengefasst. Wurden mehrere Induktionsschemata verwendet, wurde das chronologisch erste in die Zusammenfassung mit aufgenommen (Tabelle 12).

Tabelle 12: Zusammenfassung der Induktionsarten in vier Gruppen

<i>Induktionsart</i>	<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozent</i>
<i>ICE/ICE ähnlich</i>	178	59,5%
<i>HAM</i>	13	4,3%
<i>TAD</i>	106	35,5%
<i>FLAMSA</i>	2	0,7%

ICE: Idarubicin, Cytarabin und Etoposid; HAM: Cytarabin und Mitoxantron; TAD: Thioguanin, Cytarabin und Daunorubicin; FLAMSA: Amsacrin, Fludarabin und Cytarabin; ICE ähnlich: Idarubicin und Cytarabin, Idarubicin mit Etoposid und 5-Azacytidin, Daunorubicin mit Etoposid und Cytarabin, sowie Daunorubicin und Cytarabin

4.1.3 Therapieerfolg nach Induktionschemotherapie

63,0% der 254 Patienten mit bekannten Remissionsstatus erreichten nach Induktion eine komplette Remission. Bei 15,7% der Patienten konnte eine partielle Remission nachgewiesen werden, 14,2% zeigten eine *stable disease*. 18 Patienten (7,1%) starben bereits innerhalb von 30 Tagen nach Chemotherapie (*early death*) (Tabelle 13).

Tabelle 13: Therapieerfolg nach Induktion bei 299 Patienten

<i>Outcome</i>	<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozent</i>	<i>Angelegene Prozent</i>
-CR	160	53,5%	63,0%
-PR	40	13,4%	15,7%
-stable disease	36	12,0%	14,2%
-early death	18	6,0%	7,1%
-fehlend	45	15,1%	

CR: komplette Remission, PR: partielle Remission

Es zeigte sich, dass Patienten, die einen unbekanntem Remissionsstatus aufwiesen signifikant kürzer lebten (13,9 (9,4-18,4) vs. 25,6 (21,7-29,5)) (Log Rank $p=0,006$). Dies änderte sich auch nach Zensur des Überlebens nach allogener Transplantation nicht (13,1 (8,4-17,8) vs. 21,9 (18,6-25,3)) (Log Rank $p=0,014$).

Tabelle 14 zeigt die Parameter, die in der univariaten Analyse (Chi Quadrat-Test) eine Korrelation mit dem Erreichen einer Remission aufweisen.

Tabelle 14: Korrelation verschiedener Patientencharakteristika mit Remissionsstatus bei 254 Patienten

<i>Variable</i>	<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozent der Patienten mit bekanntem Remissionsstatus</i>	<i>CR</i>	<i>Chi²</i>	<i>Asymp. Signifikanz</i>
<i>Blastenanteil</i>					
-<30%	119	46,8%	74,8%	13,6	<0,0005
-≥30%	132	52,0%	52,3%		
-fehlend	3	1,2%			
<i>Karyotyp</i>					
-low risk	178	70,1%	67,4%	4,6	0,031
-high risk	51	20,1%	51,0%		
-fehlend	25	9,8%			
<i>Alter</i>					
-<60 Jahre	137	53,9%	69,3%	5,1	0,023
->60 Jahre	117	46,1%	55,6%		
<i>Auerstäbchen</i>					
-ja	39	15,4%	89,7%	12,6	<0,0005
-nein	169	66,5%	59,8%		
-fehlend	46	18,1%			
<i>Therapiezeitpunkt</i>					
-ED	81	31,9%	77,8%	11,2	0,001
-Progress	173	68,1%	56,1%		
-≤ 2 Monate	133	52,4%	75,2%	17,8	<0,0005
-≤ 3 Monate	148	58,3%	74,3%	19,5	<0,0005
-≤ 4 Monate	161	64,1%	73,9%	24,7	<0,0005
<i>Therapiezyklen</i>					
-≤1	137	53,9%	51,8%	15,9	<0,0005
->1	117	46,1%	76,1%		

CR: komplette Remission; ED: Erstdiagnose; Asymp.: asymptotische

4.1.4 Langzeitüberleben in Abhängigkeit von Induktionschemotherapie

Induzierte Patienten wiesen ein signifikant verlängertes Langzeitüberleben auf als nicht induzierte (medianes Überleben 23,8 (19,8-27,7) vs. 13,7 (12,4-15,1) Monate; Log Rank $p < 0,0005$). Nach der Zensur des Überlebens ab dem Zeitpunkt der Durchführung einer allogenen Transplantation, zeigte sich ein medianes Überleben nach Induktionschemotherapie von 21,4 (18-24,7) vs. 13,2 (11,9-14,5) Monaten (Log Rank: $p < 0,0005$) (Abb. 1).

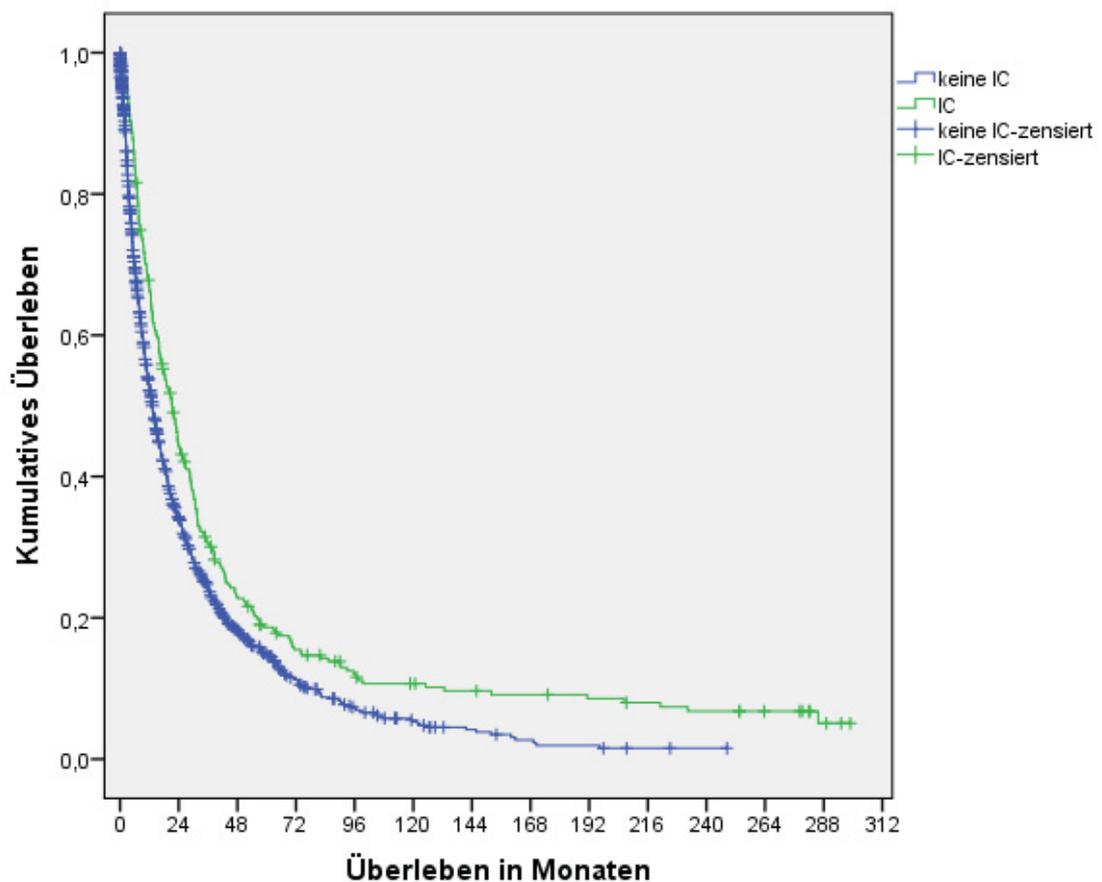


Abbildung 1: Vergleich des kumulativen Überlebens in Abhängigkeit der Behandlung mit intensiver Chemotherapie nach Zensur des Überlebens nach allogener Transplantation; IC: intensive Chemotherapie

Ein Jahr nach intensiver Chemotherapie lebten noch 197 der 299 Patienten (65,9%), nach zwei Jahren waren es 126 (42,1%) und nach fünf Jahren 47 (15,7%) (Abbildung 2).

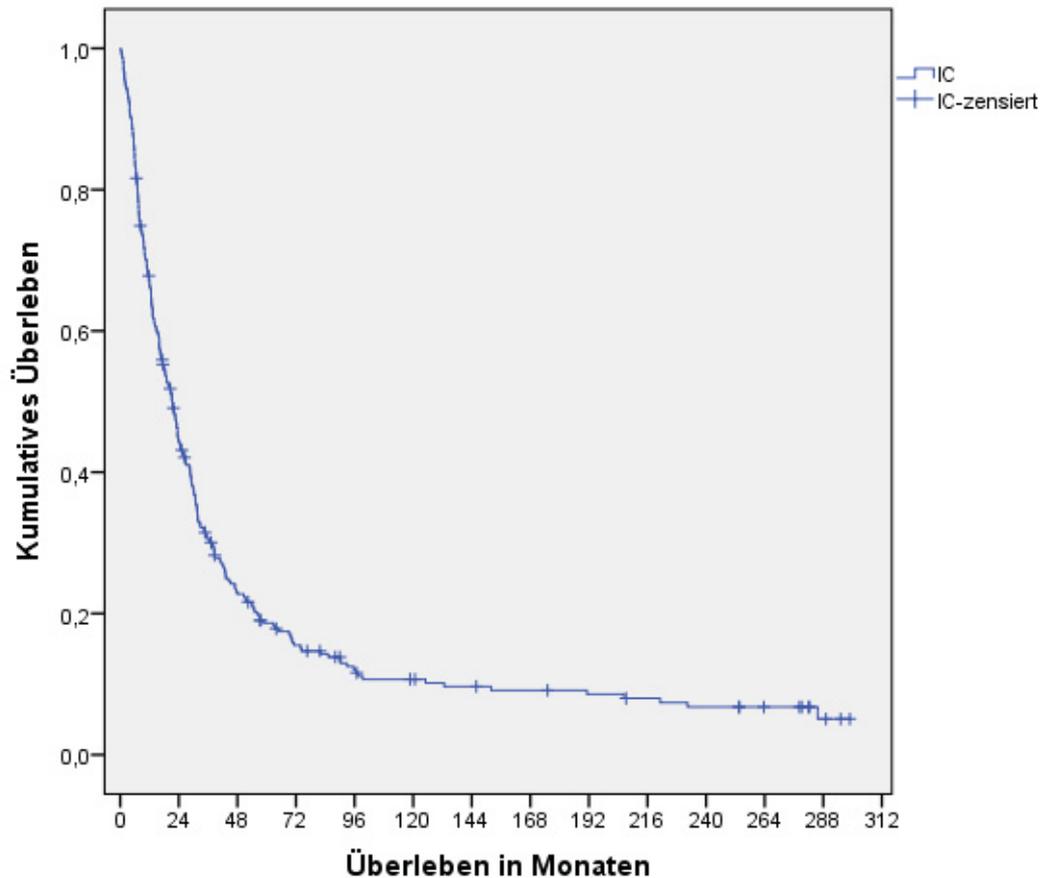


Abbildung 2: Langzeitüberleben der Patienten nach intensiver Chemotherapie; IC: intensive Chemotherapie

Die Patienten erhielten unterschiedlich viele Chemotherapiezyklen. 179 Patienten (60,1%) erhielten einen Kurs Chemotherapie, 97 Patienten (32,6%) wurden mit zwei und 20 Patienten (6,7%) mit drei Kursen behandelt. Nur 2 Patienten (0,7%) wurden mit vier Zyklen Chemotherapie therapiert. Patienten, mit einem, zwei, drei oder vier Zyklen lebten: 19 (14,2-23,8), 30,8 (23,8-37,8), 35,1 (18,7-51,4), 30,2 Monate (Log Rank $p=0,001$). Zusammengefasst lebten Patienten mit mehr als einem Zyklus Therapie länger (31,6 (26,2-37) vs. 19 (14,2-23,8) Monate) (Log Rank $p<0,0005$) (Abbildung 3).

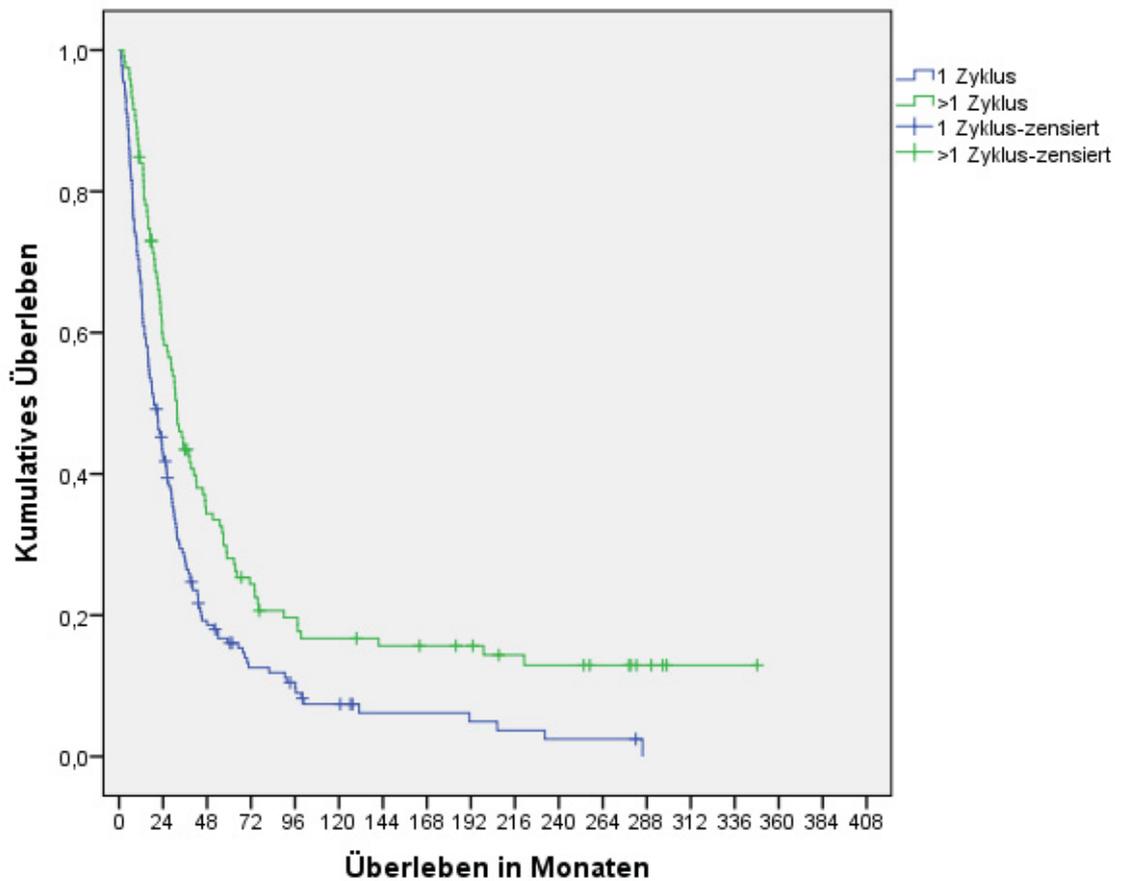


Abbildung 3: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl der Chemotherapiezyklen

4.1.5 Allogene Transplantation

22,7% (68) der Patienten wurden nach der intensiven Chemotherapie im weiteren Behandlungsverlauf einer allogenen Transplantation unterzogen. Dabei lagen zwischen der intensiven Chemotherapie und der allogenen Transplantation 5,2 (0,2-99,4) Monate. Von 68 transplantierten Patienten sind 7 (10,3%) innerhalb von 30 Tagen nach allogener Transplantation gestorben.

In der Kontrollgruppe wurden insgesamt 60 Patienten (4,1%) einer allogenen Transplantation unterzogen. Die transplantierten Patienten lebten signifikant länger als Patienten ohne Transplantation (70,5 (17,6-131,6) vs. 12,9 (11,6-14,3) Monate). Auch Patienten nach intensiver Chemotherapie und allogener Transplantation lebten länger, als die nicht transplantierten Patienten (64,3 (37-91,5) vs. 21,1 (17,6-24,6) Monate) (Abbildung 4). Im Vergleich zeigt sich hier, dass sowohl in der Kontrollgruppe, als auch

in der Studienkohorte Patienten nach einer Transplantation signifikant (Log Rank $p < 0,0005$) länger leben (Abbildung 5).

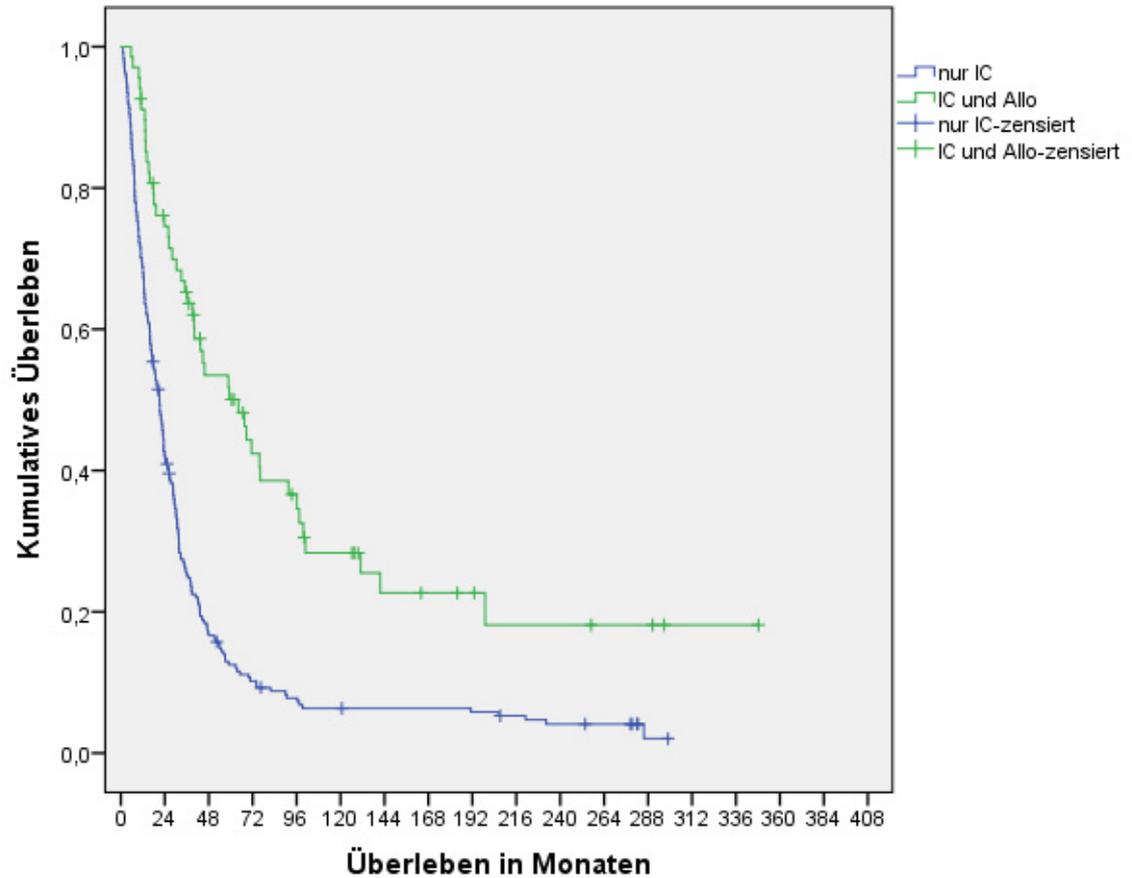


Abbildung 4: Kumulatives Überleben der induzierten Patienten in Abhängigkeit der Behandlung mit einer allogenen Transplantation; IC: Intensive Chemotherapie; Allo: Allogene Transplantation

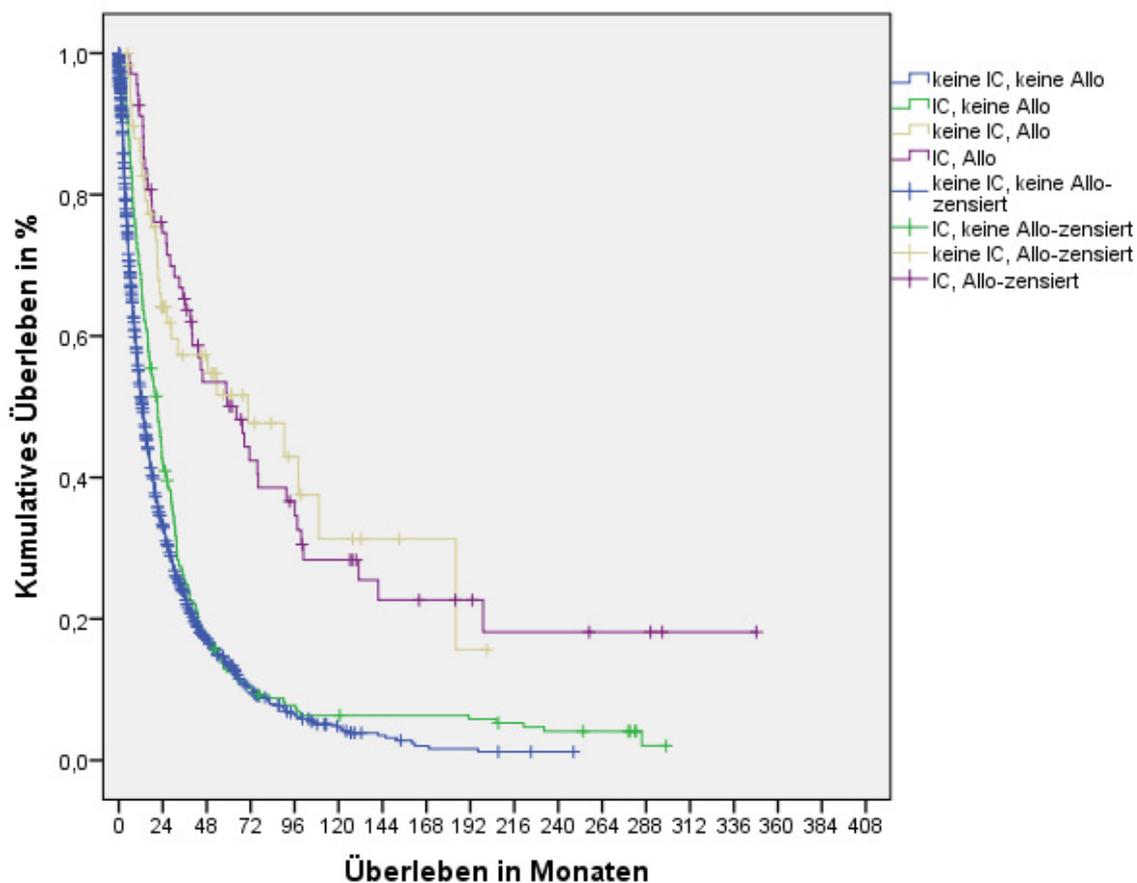


Abbildung 5: Kumulatives Überleben der Studienkohorte und der Kontrollgruppe in Abhängigkeit der Behandlung mit einer allogenen Transplantation; IC: Intensive Chemotherapie; Allo: Allogene Transplantation

4.1.6 Rezidiv

Bei 69,5% von 190 Patienten, die nach der Chemotherapie in Remission waren und bei denen ermittelt werden konnte, ob ein Rezidiv aufgetreten war, wurde nach 9,7 (1-90,3) Monaten ein Rezidiv diagnostiziert. Hämatologische Rezidive fanden sich bei 95,4% der Patienten. Bei 4,6% konnte ein Auftreten einer *minimal residual disease*, also ein molekulares Rezidiv festgestellt werden. Dabei handelt es sich um das minimale Wiederauftreten von Blasten, das sich nur mittels sensibler Testverfahren, wie der Polymerasekettenreaktion, nachweisen lässt (Raff *et al.* 2004) (Tabelle 15).

Tabelle 15: Rezidivart und Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs nach intensiver Chemotherapie

<i>Variable</i>	<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozent</i>	<i>Angeglichene Prozent</i>	<i>Median (Min-Max)</i>
<i>Rezidiv</i>				
-ja	132	44,1%	69,5%	
-nein	58	19,4%	30,5%	
-stable disease	86	28,7%		
-fehlend	23	7,7%		
<i>Rezidivart</i>				
-hämatologisch	104	34,8%	95,4%	
-molekular	5	1,7%	4,6%	
-fehlend	23	7,7%		
-kein Rezidiv oder fehlender Rezidivstatus	167	55,8%		
<i>Monate bis Rezidiv</i>	132			9,7 (1-90,3)

Die Patienten wurden nach der Diagnose des Rezidivs mit verschiedenen Behandlungsformen therapiert. 48 (48,5%) Patienten wurden erneut mit einer intensiven Chemotherapie behandelt. Bei 19 (19,2%) Patienten wurde keine krankheitsspezifische Therapie mehr eingeleitet. Acht (8,1%) Patienten wurden nach dem Auftreten des Rezidivs allogene Stammzelltransplantiert, 20 (20,2%) Patienten erhielten Hydroxycarbamid, 5-Azacytidin oder eine *low dose*-Chemotherapie. Vier (4,0%) Patienten bekamen eine immunwirksame Therapie in Form von Cyclosporin A, Thalidomid oder Thymoglobulin.

Tabelle 16 stellt verschiedene Patientencharakteristika und deren Korrelation mit der Rezidivwahrscheinlichkeit dar. Es zeigt sich, dass die hier untersuchten Parameter keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung eines Rezidivs haben.

Tabelle 16: Korrelation verschiedener Patientencharakteristika und der Rezidivwahrscheinlichkeit bei 190 Patienten

<i>Variable</i>	<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozent der Patienten mit bekanntem Rezidivstatus</i>	<i>Rezidiv</i>	<i>Chi²</i>	<i>Asymp. Signifikanz</i>
<i>Blastenanteil</i>					
-<30%	101	53,1%	66,3%	0,8	0,357
-≥30%	84	44,2%	72,6%		
-fehlend	5	2,7%			
<i>Karyotyp</i>					
-low risk	143	75,3%	67,1%	2,5	0,116
-high risk	32	16,8%	81,2%		
-fehlend	15	7,9%			
<i>Alter</i>					
-<60 Jahre	108	56,8%	71,3%	0,4	0,531
->60 Jahre	82	43,2%	67,1%		
<i>Auerstäbchen</i>					
-ja	36	18,9%	58,3%	2	0,116
-nein	123	64,8%	70,7%		
-fehlend	31	16,3%			
<i>Therapiebeginn</i>					
-ED	75	39,5%	64,0%	1,7	0,186
-Progress	115	60,5%	73,0%		

ED: Erstdiagnose; Asymp.: asymptotische

4.1.7 Univariate Einflussfaktoren auf das Überleben nach intensiver Chemotherapie

Der Karyotyp zeigte einen Einfluss auf das Langzeitüberleben. Patienten mit einem *low risk* Karyotyp lebten 17,5 Monate länger (30,2 (26,3-34) Monate vs. 12,7 (10-15,4) Monate) (Log Rank $p < 0,0005$). Patienten, die spätestens im 60. Lebensjahr eine intensive Chemotherapie erhalten haben, zeigten eine bessere Prognose als ältere Patienten (26,8 (20,8-32,8) vs. 21,9 (18-25,9) Monate) (Log Rank $p < 0,0005$). Weiterhin beeinflusste der Remissionsstatus das Langzeitüberleben (Log Rank $p < 0,0005$). Patienten, die eine komplette Remission erreicht haben lebten signifikant länger, als Patienten mit anderem Remissionsstatus (29,1 (23,8-34,3) vs. 20,4 (13-27,8) Monate). Auch das Vorhandensein von Auerstäbchen war mit einer besseren Prognose assoziiert (Log Rank $p = 0,020$; Breslow $p = 0,173$). Sie lebten 5,7 Monate länger als Patienten ohne (28,3 (14,7-41,8) Monate vs. 22,6 (20-25,3) Monate). Auch der Zeitpunkt der Chemotherapie beeinflusste das Langzeitüberleben (Log Rank $p = 0,028$; Breslow $p = 0,461$). Dabei stellte der Therapiebeginn bei Erstdiagnose einen positiven Faktor dar (23,5 (14,6-32,3) vs. 23,9 (19,5-28,2) Monate). Obwohl das mediane Überleben in beiden Gruppen sehr ähnlich ist, zeigen sich bei den Patienten, die bereits bei Erstdiagnose induziert worden sind, deutlich mehr Langzeitüberlebende (Abbildung 6). Patienten, die zum Zeitpunkt der Chemotherapie weniger als 30% Blasten im Knochenmark hatten, lebten grenzwertig nicht signifikant länger als Patienten mit $\geq 30\%$ Blasten (26,0 (20,6-31,3) vs. 22,4 (17,1-27,7) Monate) (Log Rank $p = 0,053$). Die Überlebenschance hing auch nicht vom MDS-CI Score ab (Log Rank $p = 0,812$). Hier zeigte sich in den verschiedenen Risikogruppen ein ähnlich langes Überleben (22,9 (19,3-26,5) Monate vs. 29,8 (23,2-36,4) Monate vs. 28,7 (20,2-37) Monate).

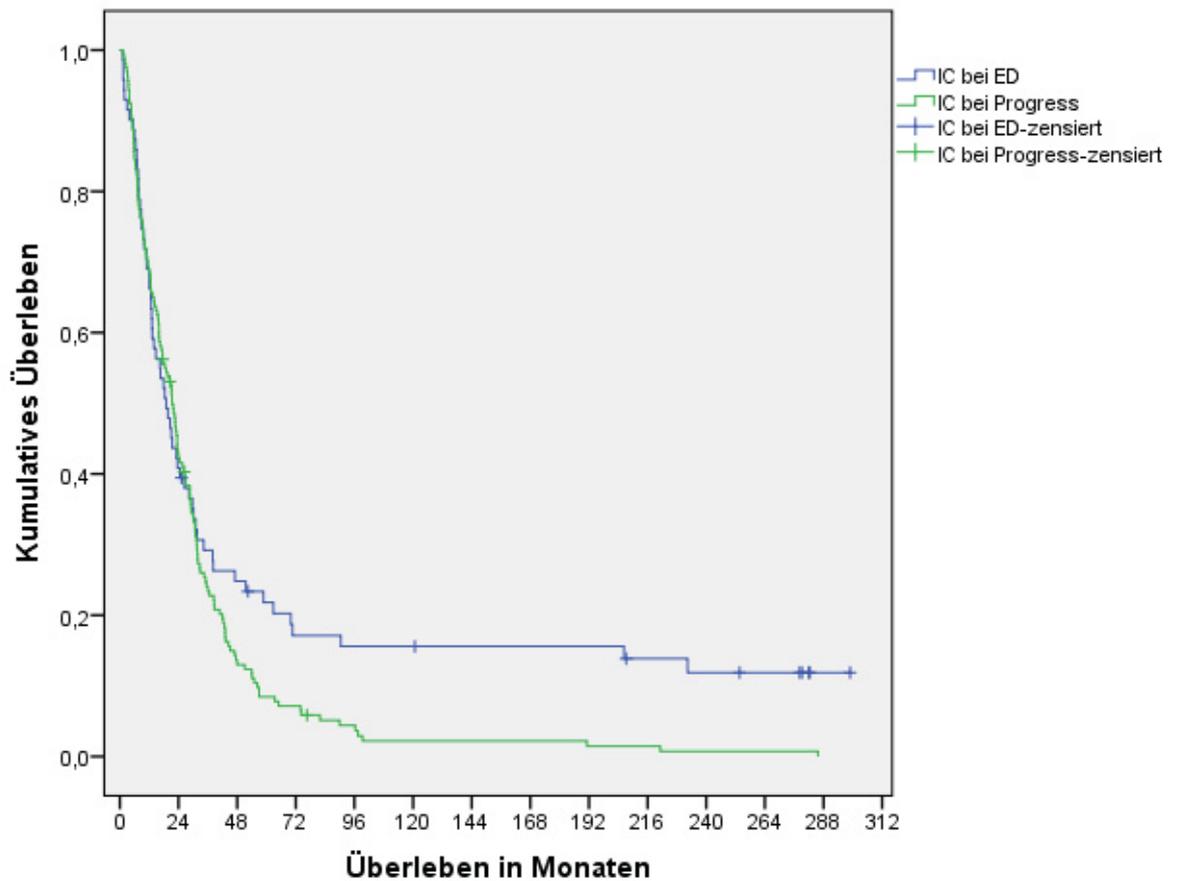


Abbildung 6: Kumulatives Überleben nach intensiver Chemotherapie in Abhängigkeit vom Therapiezeitpunkt; Log Rank $p=0,028$; ED: Erstdiagnose; IC: intensive Chemotherapie; Zensur der Patienten nach allogener Transplantation

Anschließend wurde der Einfluss dieser Parameter auf das Langzeitüberleben erneut untersucht. Diesmal wurde das Überleben der Patienten ab dem Zeitpunkt der Durchführung einer allogenen Transplantation zensiert (Tabelle 17).

Tabelle 17: Vergleich der Einflussfaktoren auf das Langzeitüberleben mit und ohne Zensur des Überlebens nach allogener Transplantation

<i>Variable</i>	<i>Medianes Überleben (95%-Konfidenzintervall)</i>	<i>Log Rank</i>	<i>Zensiertes medianes Überleben (95%-Konfidenzintervall)</i>	<i>Log Rank ZU</i>
<i>Blastenanteil</i>				
-<30%	26,0 (20,6-31,3)	0,053	21,4 (17,3-25,5)	0,045
≥30%	22,4 (17,1-27,7)		18,6 (13,5-23,7)	
<i>Karyotyp</i>				
-low risk	30,2 (26,3-34,0)	<0,0005	26,3 (21,5-31,2)	<0,0005
-high risk	12,7 (10,0-15,4)		11,3 (8,0-14,6)	
<i>Alter</i>				
-<60 Jahre	26,8 (20,8-32,8)	<0,0005	23,1 (16,9-29,3)	0,003
->60 Jahre	21,9 (18,0-25,9)		21 (16,7-25,2)	
<i>Auerstäbchen</i>				
-ja	28,3 (14,7-41,8)	0,020	19,6 (4,1-35,2)	0,017
-nein	22,6 (20,0-25,3)		20,5 (16,6-24,4)	
<i>CR</i>				
-ja	29,1 (23,8-34,3)	<0,0005	23,2 (17,5-29)	<0,0005
-nein	20,4 (13,0-27,8)		16,4 (8,4-24,3)	
<i>Zeitpunkt des Therapiebeginns</i>				
-ED	23,5 (14,6-32,4)	0,028	20,5 (13,7-27,3)	0,025
-Progress	23,9 (19,5-28,2)		21,8 (17,9-25,8)	

Medianes Überleben und Differenz in Monaten; ZU: Zensiertes Überleben; ED: Erstdiagnose; CR: Komplette Remission

4.1.8 Multivariate Einflussfaktoren auf das Überleben nach intensiver Chemotherapie

Nachdem Variablen, die in den univariaten Berechnungen einen signifikanten Einfluss (Log Rank $p < 0,05$) auf das Langzeitüberleben hatten, identifiziert worden sind, wurden sie mit Hilfe der Cox-Regression analysiert. Es zeigte sich, dass in der multivariaten Analyse das Patientenalter ($p=0,004$), der Karyotyp ($p=0,001$), das Erhalten von mehr als einem Chemotherapiezyklus ($p=0,004$) und der Anteil von Knochenmarkblasten ($p=0,03$) einen unabhängigen und signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten nach intensiver Chemotherapie hatten (Tabelle 18).

Tabelle 18: Cox Regression der univariat signifikanten Variablen des Langzeitüberlebens

<i>Variable</i>	<i>Signifikanz</i>	<i>Chi² (Wald)</i>
<i>Karyotyp</i>	0,0005	12,5
<i>Anzahl Chemotherapiezyklen</i>	0,004	8,3
<i>Patientenalter</i>	0,004	8,1
<i>Blastenanteil</i>	0,031	4,7
<i>Auerstäbchen</i>	0,053	3,7
<i>Remissionsstatus</i>	0,216	1,5
<i>Therapiebeginn</i>	0,514	0,43

Nach Ausschluss des Faktors „Anzahl der Chemotherapiezyklen“ verändert sich die Cox-Regression wie folgt (Tabelle 19):

Tabelle 19: Cox Regression der univariat signifikanten Variablen des Langzeitüberlebens nach Ausschluss der Anzahl der Therapiezyklen

<i>Variable</i>	<i>Signifikanz</i>	<i>Chi² (Wald)</i>
<i>Karyotyp</i>	0,001	11,7
<i>Patientenalter</i>	0,002	9,8
<i>Blastenanteil</i>	0,046	4,0
<i>Auerstäbchen</i>	0,074	3,2
<i>Remissionsstatus</i>	0,081	3,0
<i>Therapiebeginn</i>	0,417	0,7

4.2 Paaranalyse

Wenn nicht anders angegeben handelt es sich bei allen folgenden Werten um den Median. Zu beachten ist bei den folgenden Berechnungen außerdem, dass nicht alle Werte für alle Patienten vorlagen und sich die Prozentsätze im Text daher auf die Zahl der vorhandenen Datensätze beziehen (Angeglichene Prozent).

4.2.1 Patientencharakteristika

Von 404 Patienten aus denen Paare gebildet worden sind, waren 59,9% männlich und 40,1% weiblich. Die Erstdiagnose des MDS erhielten die Patienten der Kontrollgruppe mit 63,0 (23,7-79,4) Jahren und die induzierten Patienten mit 61,5 (16,9-78,1) Jahren.

Interventionsgruppe

Hämatologische Parameter

Vor der Chemotherapie lagen bei der Interventionsgruppe folgende Blutbildparameter vor: Hämoglobin 9,2 (3,9-14,5) g/dl, Leukozyten 3,0 (0,4-310,0) x 1000/µl, neutrophile Granulozyten 0,79 (0-29,1) x 1000/µl, Thrombozyten 49,5 (5-1295,0) x 1000/µl. Die Laktatdehydrogenase lag bei 243 (97-2904) U pro Liter. Weiterhin wiesen 16,5% (26) der Patienten Auerstäbchen auf.

FAB und WHO-Klassifikation bei Erstdiagnose

Die Patienten hatten bei Erstdiagnose folgende Diagnosen nach WHO bzw. FAB-Klassifikation (RAEB-T):1,5% RA, 0,5% RARS, 10,9% RCMD, 0,5% MDS mit isolierter Deletion (5q), 13,4% RAEB I, 30,7% RAEB II, 3,5% CMML I, 2,5% CMML II und 36,6% RAEB-T. 75,2% der Patienten der Paaranalyse zeigten im Verlauf der Erkrankung einen AML-Übergang.

FAB und WHO-Klassifikation bei Therapiebeginn

Bei 5,0% der Patienten, die eine intensive Chemotherapie erhalten haben, wurde zu Beginn der Behandlung die Diagnose einer RAEB I, bei 18,8% einer RAEB II, bei 1% einer CMML II und bei 21,8% einer RAEB-T gestellt. 53,5% hatten bereits zu Beginn der intensiven Chemotherapie eine AML nach den WHO-Kriterien entwickelt. Dies zeigt sich auch im medullären Blastenanteil: Vor dem Beginn der Chemotherapie hatten 24,8% der Patienten der Interventionsgruppe noch weniger als 20% Blasten im Knochenmark, bei 21,8% lag der Anteil der Blasten zwischen 20 und 29% und bei 53,5% konnten 30% und mehr Blasten im Knochenmark nachgewiesen werden.

Risikoscores

5,1% der induzierten Patienten konnten vor der intensiven Chemotherapie dem *intermediate risk I* des IPSS zugeordnet werden, 14,5% entsprachen einem *intermediate risk II*. 80,3% der Patienten wurden in die *high risk*-Kategorie eingeordnet. In den Risikogruppen des IPSS-R, zeigte sich folgende Aufteilung: 4,9% *intermediate risk*, 40,7% *high risk* und 54,3% *very high risk*. Die IPSS-R Risikogruppen für den Karyotyp wurden in eine *low risk (very good, good, intermediate)*- und eine *high risk (high, very high)*-Kategorie zusammengefasst. 74,9% der Patienten mit bekanntem Karyotyp der Interventionsgruppe wiesen einen *low risk* Karyotyp auf, in der Kontrollgruppe waren es 70,2%. Betrachtet man die gesamte Gruppe haben 64,8% in der Interventions- und 45,5% der Kontrollgruppe einen *low risk* Karyotyp.

Auch in der Paaranalyse wurden die Komorbiditäten der Patienten mit dem MDS-CI in Risikogruppen eingeteilt. Es zeigte sich erneut, dass Patienten ohne Komorbiditäten und mit einem Blastenanteil von 30% oder mehr signifikant häufiger induziert worden sind (Tabelle 20). Die Risikogruppe des Karyotyps spielte hier keine Rolle (Asymptotische Signifikanz $p=0,368$).

Tabelle 20: Zusammenhang zwischen dem MDS-CI und Induktion bei den *Matched Pair*:

Variable	Induktion ja		Induktion nein		Asymp. Signifikanz
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	
<i>MDS-CI</i>					
<i>Risikogruppe</i>					
-low risk	49	29,2%	119	70,8%	
-intermediate risk	33	38,8%	52	61,2%	0,014
-high risk	11	61,1%	7	38,9%	
<i>Blastenanteil</i>					
-<30%	94	31,8%	202	68,2%	<0,0005
- ≥30%	108	100%	0	0%	

Asymp.:asymptotisch

Den Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe zeigt Tabelle 21.

Tabelle 21: Patientencharakteristika der Vergleichspaare

Variable	Interventionsgruppe				Kontrollgruppe			
	Häufigkeit	Prozent	Median (Min-Max)	Häufigkeit	Prozent	Median (Min-Max)	T-Test Signifikanz	
<i>Geschlecht</i>								
-Weiblich	81	40,1%		81	40,1%			
-Männlich	121	59,9%		121	59,9%			
<i>Karyotyp</i>								
-low risk	131	64,8%		92	45,5%			
-high risk	44	21,8%		39	19,3%			
-fehlend	27	13,4%		71	35,1%			
<i>WHO Diagnose ED</i>								
-RA	3	1,5%		3	1,5%			
-RARS	1	0,5%		1	0,5%			
-RCMD	22	10,9%		22	10,9%			
-MDS mit del(5q)	1	0,5%		1	0,5%			
-RAEB I	27	13,4%		27	13,4%			
-RAEB II	62	30,7%		62	30,7%			
-CMML I	7	3,5%		7	3,5%			
-CMML II	5	2,5%		5	2,5%			
-RAEB-T	74	36,6%		74	36,6%			
<i>AML-Übergang im Verlauf</i>								
-ja	152	75,2%		152	75,2%			
-nein	50	24,8%		50	24,8%			

Variable	Interventionsgruppe				Kontrollgruppe			
	Häufigkeit	Prozent	Median (Min-Max)	Häufigkeit	Prozent	Median (Min-Max)	T-Test Signifikanz	
<i>WHO Diagnose Chemo</i>								
-RAEB I	10	5,0%	-	-	-	-	-	-
-RAEB II	38	18,8%	-	-	-	-	-	-
-CMML II	2	1,0%	-	-	-	-	-	-
-RAEB-T	44	21,8%	-	-	-	-	-	-
-AML (>30% BL)	108	53,5%	-	-	-	-	-	-
<i>Blastenanteil KM bei Chemo</i>								
- <20%	50	24,8%	-	-	-	-	-	-
- 20-29%	44	21,8%	-	-	-	-	-	-
- ≥30%	108	53,5%	-	-	-	-	-	-
<i>Labor bei ED</i>								
- Hb (g/dl)	186	-	9,2 (3,9-14,5)	186	-	9,6 (3,2-15,8)	0,100	-
-WBC x1000/µl	187	-	2,8 (0-127,8)	185	-	3,2 (0,7-238,4)	0,734	-
-ANC x1000/µl	108	-	1,1 (0-38,1)	19	-	0,82 (0,07-16,1)	0,874	-
-THR x1000/µl	186	-	82 (7-240)	183	-	89 (2-3000)	0,417	-
-LDH in U/l	172	-	216 (18-1644)	164	-	221 (42-4680)	0,811	-
<i>Labor bei Chemo</i>								
- Hb (g/dl)	159	-	9,2 (3,9-14,5)	-	-	-	-	-
-WBC x1000/µl	161	-	3,0 (0,4-310,0)	-	-	-	-	-
-ANC x1000/µl	103	-	0,79 (0-29,1)	-	-	-	-	-
-THR x1000/µl	160	-	49,5 (5-1295)	-	-	-	-	-
-LDH in U/l	146	-	243 (97-2904)	-	-	-	-	-

Variable	Interventionsgruppe					Kontrollgruppe				
	Häufigkeit	Prozent	Median (Min-Max)	Häufigkeit	Prozent	Median (Min-Max)	Häufigkeit	Prozent	T-Test Signifikanz	
IPSS-R bei ED										
-very low risk	4	2,0%		2	1,0%					
-low risk	9	4,5%		17	8,4%					
-intermediate risk	39	19,3%		29	14,4%					
-high risk	40	19,8%		40	19,8%					
-very high risk	54	26,7%		40	19,8%					
-fehlend	56	27,7%		74	36,6%					
IPSS bei ED										
-low risk	4	2,0%		6	3,0%					
- intermediate risk I	48	23,8%		38	18,8%					
-intermediate risk II	50	24,8%		43	21,3%					
-high risk	75	37,1%		73	36,1%					
-fehlend	25	12,3%		42	20,8%					
IPSS-R bei IC										
-very low risk	0	0,0%		-	-					
-low risk	0	0,0%		-	-					
-intermediate risk	4	2,0%		-	-					
-high risk	33	16,3%		-	-					
-very high risk	44	21,8%		-	-					
-fehlend	121	59,9%		-	-					

Variable	Interventionsgruppe				Kontrollgruppe			
	Häufigkeit	Prozent	Median (Min-Max)	Häufigkeit	Prozent	Median (Min-Max)	T-Test Signifikanz	
IPSS bei IC								
-low risk	0	0,0%	-	-	-	-	-	
-intermediate risk I	6	3,0%	-	-	-	-	-	
-intermediate risk II	17	8,4%	-	-	-	-	-	
-high risk	94	46,5%	-	-	-	-	-	
-fehlend	85	42,1%	-	-	-	-	-	
MDS-CI								
-low risk	119	58,9%		49	24,3%			
-intermediate risk	52	25,7%		33	16,3%			
-high risk	7	3,4%		11	5,4%			
-fehlend	24	11,9%		109	54,0%			

ED: Erstdiagnose; Chemo= Chemotherapiebeginn; RA= refraktäre Anämie; RARS= refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten; RCMD= refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie; RAEB: Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss; CMML: Chronisch myelomonozytäre Leukämie; RAEB-T: Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss in Transformation; AML: akute myeloische Leukämie; WHO: World Health Organisation; IPSS-R: Revised *International Prognostic Scoring System*; IC: Intensive Chemotherapie; IPSS: *International Prognostic Scoring System*; MDS-CI: Myelodysplastische Syndrome Komorbiditäts Index; Hb: Hämoglobin; LDH: Laktatdehydrogenase; ANC: neutrophile Granulozyten; Thr: Thrombozyten; WBC: Leukozyten; BL: Knochenmarkblasten; KM: Knochenmark

4.2.2 Zeitpunkt und Art der intensiven Chemotherapie

Die induzierten Patienten erhielten mit 62,2 (20,7-79,3) Jahren den ersten Zyklus der intensiven Chemotherapie. Zwischen dem Stellen der Erstdiagnose und dem Beginn der Chemotherapie vergingen im Median 3,1 (0,03-86,6) Monate. Ein Drittel der Patienten wurde zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einer intensiven Chemotherapie zugeführt. Zwei Drittel wurden erst im Krankheitsprogress induziert. Dabei vergingen zwischen dem Progress und der Induktion 0,3 (0-17,2) Monate (Tabelle 22).

Tabelle 22: Zeitpunkt der Chemotherapie

<i>Variable</i>	<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozent</i>	<i>Median (Min-Max)</i>
<i>Monate bis Chemotherapie</i>			3,1 (0,03-86,6)
-≤ 2 Monate	100	49,5%	
-≤ 3 Monate	113	55,9%	
-≤ 4 Monate	125	62,5%	
<i>Zeitpunkt der Therapie</i>			
-ED	66	32,7%	
-Progress	136	67,3%	

Monate von der Erstdiagnose bis zum Chemotherapiebeginn; Anzahl der Patienten die im Zeitrahmen von 0-4 Monaten induziert worden sind; ED: Erstdiagnose

Fast alle Patienten wurden mit einer Cytarabin-haltigen Kombinationschemotherapie behandelt (Tabelle 23).

Tabelle 23: Induktionsart

<i>Induktionsart</i>	<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozent</i>
<i>ICE/ICE ähnlich</i>	123	60,9%
<i>HAM</i>	12	5,9%
<i>TAD</i>	66	32,7%
<i>FLAMSA</i>	1	0,5%

ICE: Idarubicin, Cytarabin und Etoposid; HAM: Cytarabin und Mitoxantron; TAD: Thioguanin, Cytarabin und Daunorubicin; FLAMSA: Amsacrin, Fludarabin und Cytarabin; ICE ähnlich: Idarubicin und Cytarabin, Idarubicin mit Etoposid und 5-Azacytidin, Daunorubicin mit Etoposid und Cytarabin, sowie Daunorubicin und Cytarabin

4.2.3 Therapieerfolg nach Induktionschemotherapie

101 (58,7%) der 172 Patienten mit bekanntem Remissionsstatus erreichten nach Induktionschemotherapie eine komplette Remission. 30 Patienten wiesen eine partielle Remission auf, 27 zeigten eine *stable disease*. 14 der induzierten Patienten starben bereits innerhalb von 30 Tagen nach Chemotherapie (*early death*) (Tabelle 24).

Tabelle 24: Therapieerfolg nach Induktion

<i>Outcome</i>	<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozent</i>	<i>Angeglichene Prozent</i>
<i>-CR</i>	101	50,0%	58,7%
<i>-PR</i>	30	14,9%	17,4%
<i>-stable disease</i>	27	13,3%	15,7%
<i>-early death</i>	14	6,9%	8,1%
<i>-fehlend</i>	30	14,9%	

CR: komplette Remission, PR: partielle Remission

Tabelle 25 zeigt Patientencharakteristika, die in der univariaten Analyse mittels Chi Quadrat-Test eine Rolle für das Erreichen einer kompletten Remission spielen.

Tabelle 25: Korrelation verschiedener Patientencharakteristika und dem Remissionsstatus von 172 Patienten bei der *Matched Pair*- Analyse

<i>Variable</i>	<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozent der Patienten mit bekanntem Remissionsstatus</i>	<i>CR</i>	<i>Chi²</i>	<i>Asymp. Signifikanz</i>
<i>Blastenanteil</i>					
<30%	82	47,7%	74,4%	15,8	<0,0005
≥30%	90	52,3%	44,4%		
<i>Karyotyp</i>					
-low risk	113	65,7%	62,8%	1,6	0,205
-high risk	39	22,7%	51,3%		
-fehlend	20	11,6%			
<i>Alter</i>					
<60 Jahre	70	40,7%	70,0%	6,2	0,013
>60 Jahre	102	59,3%	51,0%		
<i>Auerstäbchen</i>					
-ja	22	12,8%	90,9%	9,0	0,003
-nein	117	68,0%	57,3%		
-fehlend	33	19,2%			
<i>Therapiebeginn</i>					
-ED	55	32,0%	78,2%	12,6	<0,0005
-Progress	117	68,0%	49,6%		

CR: komplette Remission; ED: Erstdiagnose; Asymp.: asymptotische

4.2.4 Langzeitüberleben in Abhängigkeit von Induktionschemotherapie

Patienten, die sich einer Induktionschemotherapie unterzogen haben, wiesen in der Paaranalyse kein signifikant verlängertes Langzeitüberleben auf (23,2 (19,8-26,7) vs. 17,3 (13,7-20,9) Monate) (Log Rank $p=0,221$; Breslow $p=0,034$). Auch nach Zensur des Überlebens nach allogener Transplantation ist das Langzeitüberleben der Patienten nach Induktionschemotherapie (21,8 (18,8-24,9) Monate) nicht signifikant gegenüber der Kontrollgruppe verlängert (16,3 (13,1-19,5) Monate) (Log Rank $p=0,252$; Breslow $p=0,046$) (Abbildung 7).

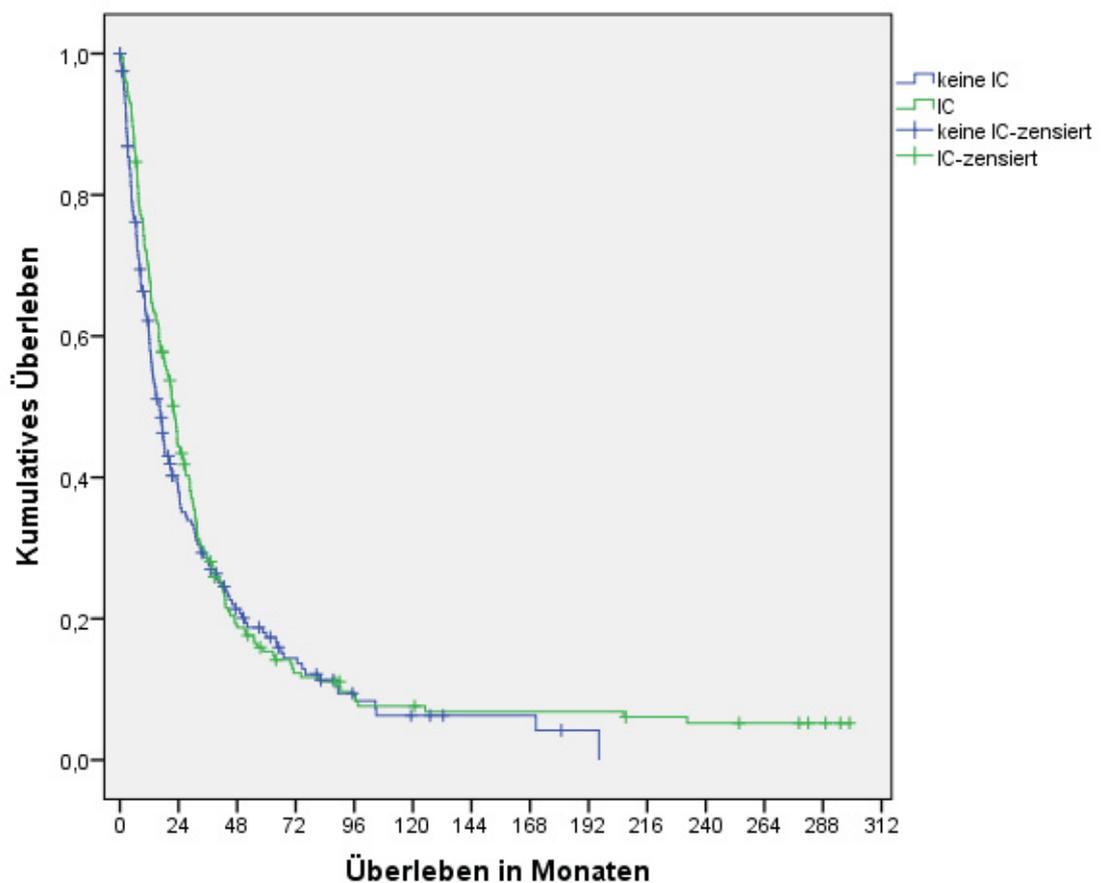


Abbildung 7: Kumulatives Überleben aller 404 Patienten in Abhängigkeit der Behandlung mit intensiver Chemotherapie; nach Zensur des Überlebens nach allogener Transplantation: IC: intensive Chemotherapie

Ein Jahr nach intensiver Chemotherapie lebten noch 146 der 202 Patienten (72,3%), nach zwei Jahren waren es 91 (45,0%) und nach fünf Jahren 22 (10,9%).

Auch die Patienten der Paaranalyse erhielten verschiedene Anzahlen von Chemotherapiezyklen, welche sich hier jedoch nicht auf das Langzeitüberleben auswirkten (Log Rank $p=0,055$): 127 Patienten (63,2%) erhielten einen einzelnen Kurs Chemotherapie (21 (15,3-26,7) Monate), 63 Patienten (31,1%) wurden mit zwei Zyklen therapiert (28,2 (20,2-36,2) Monate) und elf Patienten (5,5%) erhielten drei Kurse (30,7 (9,4-52,1) Monate). Zusammenfassend kann man allerdings sagen, dass Patienten, die mehr als einen Kurs Chemotherapie erhielten, ein längeres Gesamtüberleben aufwiesen (28,3 (21,4-35,2) vs. 21 (15,4-26,7) Monate) (Log Rank $p=0,016$). Dies bestätigte sich auch Zensur des Überlebens nach allogener Transplantation (26,8 (20,2-33,5) vs. 17,8 (12,5-23,2) Monate) (Log Rank $p=0,14$).

Das Langzeitüberleben wurde nicht von der Anzahl der Leukozyten beeinflusst: 44 der Patienten hatten bei Beginn der intensiven Chemotherapie mehr als 10×1000 Leukozyten pro μl . Diese lebten 19,2 (12,3-26,9) Monate, die 122 Patienten, die weniger Leukozyten aufwiesen, starben nach 23,5 (19-28) Monaten (Log Rank $p=0,495$). Auch die Zensur des Überlebens nach allogener Transplantation veränderte dieses Ergebnis nicht (15,3 (7,9-22,8) vs. 23,1 (17,8-23,4) Monate) (Log Rank $p=0,424$).

4.2.5 Allogene Transplantation

28 Paare bzw. 56 (13,9%) Patienten wurden in ihrem Krankheitsverlauf einer allogenen Knochenmarktransplantation oder einer Transplantation mit peripheren Blutstammzellen unterzogen. Bei den vorher induzierten Patienten lagen zwischen dem Beginn der intensiven Chemotherapie und der allogenen Transplantation 4,4 (0,2-39,3) Monate. Dabei waren diese Patienten im Median 54,8 (21,3-69,2) Jahre alt. In der Kontrollgruppe waren die Patienten bei Beginn der allogenen Transplantation etwas jünger (52 (24,9-71,9) Jahre). In beiden Gruppen starb jeweils ein (4,9%) Patient innerhalb von 30 Tagen nach allogener Transplantation.

Die allogene Transplantation verlängert das mediane Überleben (70,5 (18,1-123) vs. 18,2 (15,8-20,8) Monate) (Log Rank: $p < 0,0005$). Die Patienten, die zunächst mit intensiver Chemotherapie und dann im Verlauf ihrer Erkrankung mit einer allogenen Transplantation behandelt wurden, lebten signifikant länger als diejenigen ohne Transplantation (59,3 (9,7-108,8) vs. 21,4 (18,4-24,3) Monaten) (Log Rank: $p < 0,0005$) (Abbildung 8). In der Kontrollgruppe verhält es sich mit dem Langzeitüberleben ähnlich. Auch hier hatten die Patienten nach allogener Transplantation eine verbesserte Prognose (70,5 (21,3-119,7) vs. 14,6 (11-18,2) Monate) (Log Rank: $p < 0,0005$) (Abbildung 8).

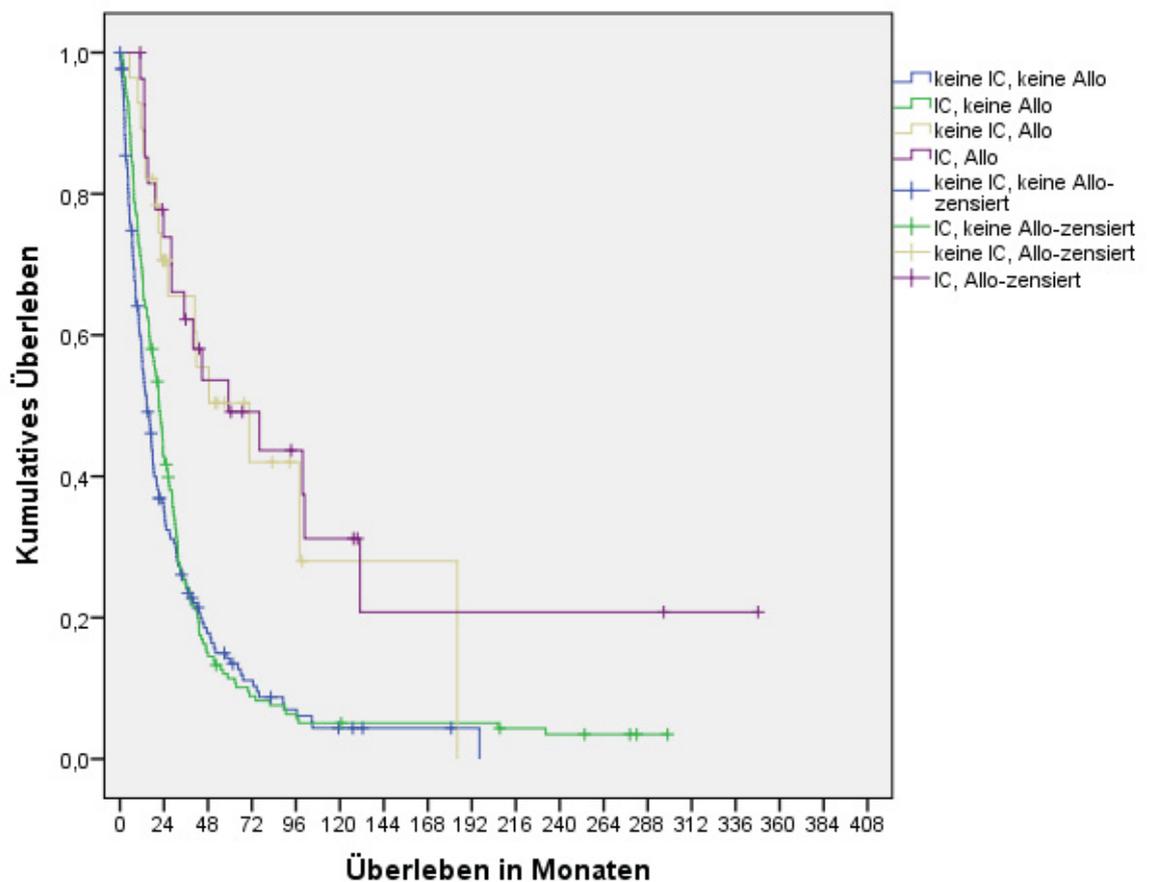


Abbildung 8: Kumulatives Überleben aller 404 Patienten in Abhängigkeit der Behandlung mit einer allogenen Transplantation: IC: intensive Chemotherapie; Allo: allogene Transplantation

4.2.6 Rezidiv

Bei den induzierten Patienten aus der *Matched Pair*-Analyse trat bei 68,5% der 124 Patienten mit bekanntem Rezidivstatus ein Krankheitsrezidiv auf. Die Zeit zwischen der Chemotherapie und der Diagnosestellung des Rezidivs betrug 10,3 (1-71,7) Monate. Hämatologische Rezidive fanden sich bei 95,8% der Patienten, molekulare bei 4,2% (Tabelle 26).

Tabelle 26: Rezidivarten und Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs nach intensiver Chemotherapie bei 202 Patienten

<i>Variable</i>	<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozent</i>	<i>Angeglichene Prozent</i>	<i>Median (Min-Max)</i>
<i>Rezidiv</i>				
-ja	85	42,1%	68,5%	
-nein	39	19,3%	31,5%	
-stable disease	61	30,2%		
-fehlend	17	8,4%		
<i>Rezidivart</i>				
-hämatologisch	68	33,6%	95,8%	
-molekular	3	1,6%	4,2%	
-fehlend	14	6,9%		
-kein Rezidiv oder fehlender Rezidivstatus	117	57,9%		
<i>Monate bis Rezidiv</i>	85			10,3 (1-71,7)

Wie schon bei der Analyse aller Patienten wurden auch hier die meisten (42,2%) erneut mit einer intensiven Chemotherapie behandelt. 16 (25,0%) Patienten kam entweder keine Behandlung mehr zuteil oder sie erhielten Bluttransfusionen. Bei dreien (4,7%) wurde eine allogene Transplantation durchgeführt, 14 (21,9%) erhielten Hydroxycarbamid, 5-Azacytidin oder eine *low dose* Chemotherapie. Vier Patienten (6,3%) wurden mit einer immunwirksamen Therapie behandelt (Cyclosporin A, Thalidomid oder Thymoglobulin).

In Tabelle 27 werden verschiedene Patientencharakteristika und deren Korrelation mit der Rezidivwahrscheinlichkeit aufgezeigt. Auch hier zeigt sich, dass die Parameter keinen Einfluss auf das Auftreten eines Rezidivs haben.

Tabelle 27: Korrelation verschiedener Patientencharakteristika und der Rezidivwahrscheinlichkeit bei 124 Patienten aus der Matched Pair-Analyse

<i>Variable</i>	<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozent der Patienten mit bekanntem Rezidivstatus</i>	<i>Rezidiv</i>	<i>Chi²</i>	<i>Asymp. Signifikanz</i>
<i>Blastenanteil</i>					
-<30%	70	56,5%	67,1%	0,1	0,701
-≥30%	54	43,5%	70,4%		
<i>Karyotyp</i>					
-low risk	88	70,9%	67,0%	1,6	0,213
-high risk	25	20,2%	80,0%		
-fehlend	11	8,9%			
<i>Alter</i>					
-<60 Jahre	56	45,2%	67,9%	0,0	0,880
->60 Jahre	68	54,8%	69,1%		
<i>Auerstäbchen</i>					
-ja	20	16,1%	50,0%	2,6	0,108
-nein	84	67,8%	69,0%		
-fehlend	20	16,1%			
<i>Therapiebeginn</i>					
-ED	51	41,1%	60,8%	2,4	0,120
-Progress	73	58,9%	74,0%		
-≤ 2 Monate	73	58,9%	65,8%	0,6	0,423
-≤ 3 Monate	81	65,3%	66,7%	0,4	0,536
-≤ 4 Monate	88	72,1%	68,2%	0,1	0,797

ED: Erstdiagnose; Asymp.: asymptotische

4.2.7 Univariate Einflussfaktoren auf das Überleben nach intensiver Chemotherapie

Patienten, die zum Zeitpunkt der Chemotherapie weniger als 30% Blasten im Knochenmark hatten, lebten länger als Patienten, die mehr Blasten aufwiesen (28 (22,1-33,9) Monate vs. 21,1 (15,3-27)) (Log Rank $p=0,005$). Weiterhin beeinflusste auch der Karyotyp das Langzeitüberleben. Patienten mit einem *low risk* Karyotyp lebten 15,9 Monate länger, als Patienten mit einem *high risk* Karyotyp (28,3 (25,1-31,5) Monate vs. 12,4 (7,7-17,1) Monate) (Log Rank $p=0,002$). Patienten, die erst nach dem 60. Lebensjahr eine intensive Chemotherapie erhalten haben, zeigten eine schlechtere Prognose, als jüngere Patienten (21,8 (19,1-24,6) vs. 24,5 (18,6-30,4) Monate) (Log Rank $p=0,024$; Breslow $p=0,189$). Der Zeitpunkt der Chemotherapie beeinflusste die Prognose, wobei der Therapiebeginn bei Progress eine negative Auswirkung zeigte (22,7 (19,9-25,5) vs. 24,5 (14,9-34,2) Monate) (Log Rank $p=0,003$; Breslow $p=0,117$) (Abbildung 9). Auch das Vorhandensein von Auerstäbchen verlängerte das Überleben der Patienten (Log Rank $p=0,026$; Breslow $p=0,316$). Sie lebten 6,9 Monate länger als Patienten ohne Auerstäbchen (28,3 (7-49,6) Monate vs. 21,4 (18,2-24,6) Monate) (Abbildung 10). Auch der Remissionsstatus beeinflusste das Langzeitüberleben (Log Rank $p=0,004$): Patienten, die eine komplette Remission erreichten, zeigten gegenüber Patienten mit einem anderen Remissionsstatus einen Überlebensvorteil (23,2 (18,5-28) vs. 21,9 (13,9-30) Monate). Auch in der Paaranalyse hatte der MDS-CI keinen Einfluss auf das Langzeitüberleben.

Anschließend wurde der Einfluss dieser Faktoren auf das Langzeitüberleben erneut berechnet. Diesmal wurde das Überleben der Patienten ab dem Zeitpunkt der Durchführung einer allogenen Transplantation zensiert (Tabelle 28).

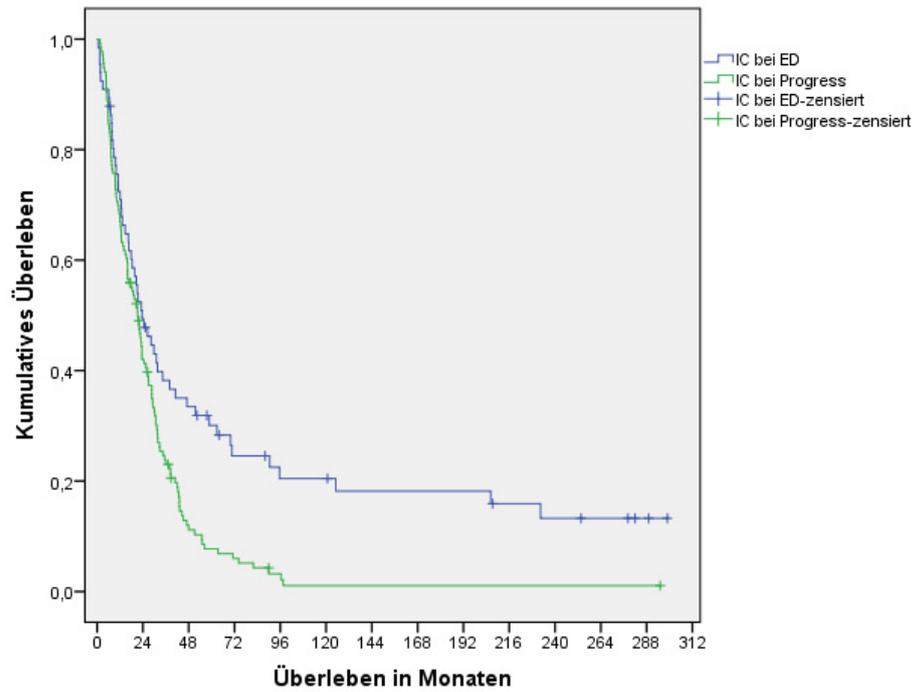


Abbildung 9: Langzeitüberleben im Zusammenhang mit dem Therapiebeginn in der Paaranalyse: Nach Zensur des Überlebens nach allogener Transplantation; IC: Intensive Chemotherapie; ED: Erstdiagnose

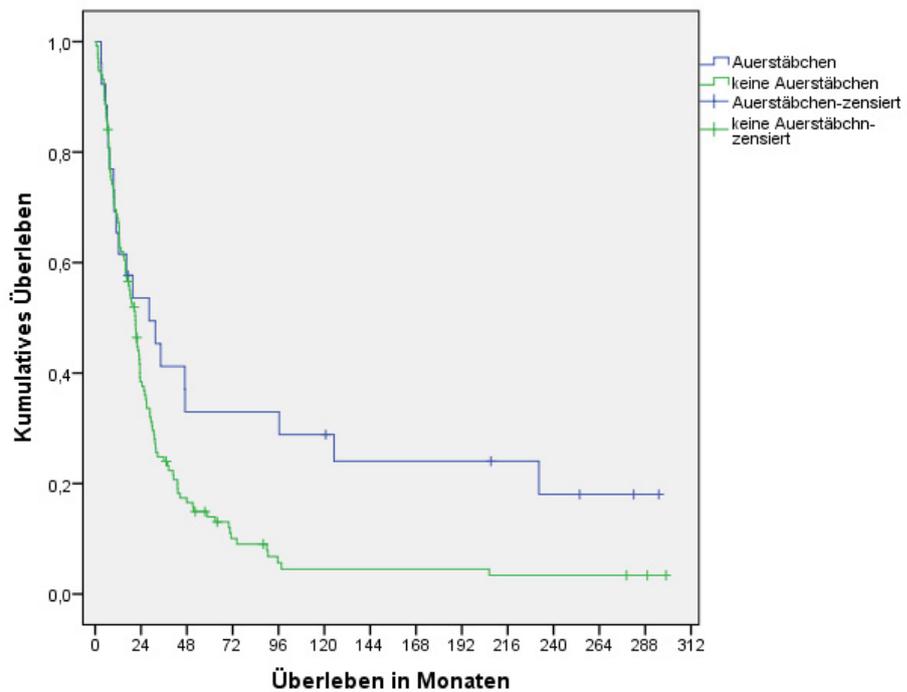


Abbildung 10: Langzeitüberleben im Zusammenhang mit dem Vorhandensein von Auerstäbchen in der Paaranalyse: Nach Zensur des Überlebens nach allogener Transplantation

Tabelle 28: Vergleich der Einflussfaktoren auf das Langzeitüberleben in der Paaranalyse nach intensiver Chemotherapie

<i>Variable</i>	<i>Medianes Überleben (95%-Konfidenzintervall)</i>	<i>Log Rank</i>	<i>Zensiertes medianes Überleben (95%-Konfidenzintervall)</i>	<i>Log Rank ZU</i>
<i>Blastenanteil</i>				
-<30%	28 (22,1-33,9)	0,005	23,5 (16,9-30,1)	0,004
-≥30%	21,1 (15,3-27,0)		16,0 (13,3-23,6)	
<i>Karyotyp</i>				
-low risk	28,3 (25,1-31,5)	0,002	26,5 (21,9-31,1)	0,004
-high risk	12,4 (7,7-17,1)		11,3 (7,5-15,1)	
<i>Alter</i>				
-<60 Jahre	24,5 (18,6-30,4)	0,024	23,4 (16,3-30,5)	0,031
->60 Jahre	21,8 (19,1-24,6)		21,0 (16,5-25,5)	
<i>Auerstäbchen</i>				
-ja	28,3 (7,0-49,6)	0,026	28,3 (7,1-49,4)	0,019
-nein	21,4 (18,2-24,6)		21,0 (17,6-24,5)	
<i>CR</i>				
-ja	23,2 (18,5-28,0)	0,004	21,8 (18,5-25,2)	0,045
-nein	21,9 (13,9-30,0)		21,9 (14,0-29,9)	
<i>Zeitpunkt des Therapiebeginns</i>				
-ED	24,5 (14,9-34,2)	0,003	23,5 (14,8-32,2)	0,001
-Progress	22,7 (19,9-25,5)		21,1 (16,8-25,6)	

Medianes Überleben und Differenz in Monaten; ZU: Zensiertes Überleben ED: Erstdiagnose; CR: Komplette Remission

4.2.8 Multivariate Einflussfaktoren auf das Überleben nach intensiver Chemotherapie

Auch in der Paaranalyse wurden die Variablen nach den univariaten Berechnungen mit einer Cox-Regression analysiert. Hier zeigte sich, dass in der multivariaten Analyse der Zeitpunkt des Therapiebeginns ($p=0,001$), das Erhalten von mehr als einem Chemotherapiezyklus ($p=0,012$) und das Vorhandensein von Auerstäbchen ($p=0,015$) unabhängig von den anderen Variablen einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten nach intensiver Chemotherapie hatten (Tabelle 29).

Tabelle 29: Cox Regression der univariat signifikanten Variablen des Langzeitüberlebens der Paaranalyse

<i>Variable</i>	<i>Signifikanz</i>	<i>Chi² (Wald)</i>
<i>Therapiebeginn</i>	0,001	11,1
<i>Therapiezyklen</i>	0,012	6,2
<i>Auerstäbchen</i>	0,015	6,0
<i>Karyotyp</i>	0,061	3,5
<i>Blastenanteil</i>	0,283	1,2
<i>Patientenalter</i>	0,316	1,0
<i>Remissionsstatus</i>	0,459	0,5

Nach Ausschluss der Anzahl der Chemotherapiezyklen verändern sich die Signifikanzen wie folgt (Tabelle 30):

Tabelle 30: Cox Regression der univariat signifikanten Variablen des Langzeitüberlebens nach Ausschluss der Anzahl der Therapiezyklen in der Paaranalyse

<i>Variable</i>	<i>Signifikanz</i>	<i>Chi² (Wald)</i>
<i>Therapiebeginn</i>	0,002	9,8
<i>Auerstäbchen</i>	0,019	5,5
<i>Karyotyp</i>	0,038	4,3
<i>Patientenalter</i>	0,143	2,1
<i>Blastenanteil</i>	0,159	2,0
<i>Remissionsstatus</i>	0,925	0,01

V Diskussion

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Erkenntnisse hinsichtlich des Verständnisses der Pathogenese der MDS erzielt. Außerdem ist es durch verbesserte Prognose-Systeme möglich, das Risikoprofil und die Progressionswahrscheinlichkeit von Patienten genauer einzuschätzen und so eine individualisierte und risikoadaptierte Therapie einzuleiten. Diese Fortschritte haben sowohl das Überleben von MDS-Patienten verlängert, als auch ihre Lebensqualität verbessert. Trotzdem sind die therapeutischen Maßnahmen bei Patienten mit Hochrisiko-MDS oft limitiert, insbesondere bei Patienten in hohem Alter.

Diese retrospektive Studie untersucht den Krankheitsverlauf von 299 Patienten mit MDS, die einer intensiven Chemotherapie unterzogen worden sind. Dabei ist das Ziel dieser Untersuchung nachzuvollziehen, ob bestimmte Patientencharakteristika den Therapieerfolg, in diesem Falle das dauerhafte Erreichen einer kompletten Remission und das Langzeitüberleben, vorhersagen können. So wäre man in Zukunft in der Lage, gezielter Patienten für diese Behandlungsform auszuwählen, die längerfristig von ihr profitieren. In den uni- und multivariaten Analysen der vorliegenden Arbeit konnten primär prädiktive Faktoren des Langzeitüberlebens identifiziert und durch weitere Analysen im Rahmen der Paaranalyse erneut bestätigt werden. Bei den Patienteneigenschaften, die das Langzeitüberleben der Patienten nach intensiver Chemotherapie signifikant verlängern, handelt es sich um folgende Faktoren:

- Patientenalter <60 Jahre
- *Low risk*-Karyotyp
- Blastenanteil im Knochenmark < 30%
- Vorhandensein von Auerstäbchen
- Therapiebeginn bei Erstdiagnose und nicht im Progress
- Erreichen einer kompletten Remission.

Im Gegensatz dazu konnten keine Faktoren identifiziert werden, die eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Rezidivs treffen konnten.

5.1 Der Wert der intensiven Chemotherapie

Die Indikationen für die intensive Chemotherapie sind derzeit sehr begrenzt. Laut der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie stellt sie außerhalb von Studien für Patienten mit Hochrisiko-MDS keine etablierte Behandlungsoption dar. Die Analyse der Patienten nach intensiver Chemotherapie in dieser Studie zeigt, dass diese Behandlungsform keinen Überlebensvorteil bietet. Die *Matched Pair* Analyse demonstriert, dass Patienten nach intensiver Chemotherapie nicht signifikant länger nach dem Stellen der Erstdiagnose überleben als Patienten, die keiner oder anderen Therapieformen unterzogen wurden (23,2 vs. 17,3 Monate; $p=0,221$). Diese Tendenz bleibt auch nach der Zensur des Überlebens nach allogener Transplantation bestehen (21,8 vs. 16,3 Monate; $p=0,252$). Bei 58,7% der Patienten konnte eine komplette Remission erreicht werden, die *early death*-Rate war mit 8,1% relativ gering. Dabei bleibt zu beachten, dass diese Werte sich zudem nur auf Patienten mit einem erhöhten Blastenanteil beziehen. Die Daten von Nachtkamp *et al.* aus dem Jahr 2009 stellen ähnliche Ergebnisse dar. Hier konnte kein signifikanter Überlebensvorteil der intensiven Chemotherapie gegenüber *best supportive care* gezeigt werden (21 vs. 14 Monate; $p=0,36$). Hier zeigte sich außerdem, dass die intensive Chemotherapie weiterhin keinen Einfluss auf eine leukämische Transformation hat. Auch andere Studien konnten keinen Vorteil einer intensiven Chemotherapie gegenüber anderen Therapieformen, wie der *low-dose* Chemotherapie, aufweisen (Morita *et al.* 2010; Ruutu *et al.* 1997). In der Studie von Morita erreichten die Patienten nach intensiver Chemotherapie zwar eher eine komplette Remission (64,7 vs. 43,9%), trotzdem führte dies nicht zu einem verbesserten Langzeitüberleben. Kantarjian *et al.* (2007) zeigten weiterhin, dass das weniger toxische Decitabine, zumindest bei Patienten mit einem Hochrisiko-MDS, einen Überlebensvorteil gegenüber einer intensiven Chemotherapie aufweist. Auch Oosterveld *et al.* empfehlen in ihrer Studie von 2015 die intensive Chemotherapie nur vor einer allogenen Stammzelltransplantation durchzuführen. Patienten, denen diese Behandlungsmöglichkeit verwehrt bleibt, wird eher zu anderen Therapieregimen wie hypomethylierenden Substanzen geraten.

Die Tendenz Patienten mit anderen Therapieregimen als der intensiven Chemotherapie zu behandeln, wird auch in der Studie von Neukirchen *et al.* aus dem Jahr 2015 gezeigt. Hier stellt sich dar, dass die Quote der nach 2002 diagnostizierten und mit intensiver Chemotherapie behandelten Patienten von 11,6% auf 4,7% gesunken ist.

In der Analyse aller 299 Patienten in der vorliegenden Arbeit konnte zwar ein signifikanter Überlebensvorteil durch eine intensive Chemotherapie herausgestellt werden (23,8 vs. 13,7 Monate; $p < 0,0005$), es ist jedoch zu beachten das die Validität dieser Daten deutlich eingeschränkter als die der *Matched Pair* Analyse ist. Das ist zum einen durch das jüngere Alter der induzierten Patienten und zum anderen durch die höhere Anzahl der Komorbiditäten in der Kontrollgruppe begründet. Andere Studien weisen Ergebnisse auf, durch die eine intensive Chemotherapie gerechtfertigt werden kann (Hirst und Mufti 1994; Wattel *et al.* 1997). Letztere zeigen dabei 14% Langzeitüberlebende (>4 Jahre). Zu beachten ist dabei jedoch das Alter dieser Studien und das Fehlen einer vergleichenden Kontrollgruppe.

Einen großen Überlebensvorteil, der in dieser Studie untersuchten Patienten, bot die allogene Transplantation. Patienten nach intensiver Chemotherapie und allogener Transplantation starben im Median nach 59,3 Monaten, während diejenigen ohne Transplantation nur 21,4 Monate überlebten ($p < 0,0005$). Es zeigt sich also eine Verlängerung des Überlebens von 37,9 Monaten durch die Transplantation. Die Ergebnisse der kompletten Interventionsgruppe zeigen dieselbe Tendenz: Hier wiesen die Patienten einen Überlebensvorteil von 43,2 (64,3 vs. 21,1; $p < 0,0005$) Monaten auf. Dabei sind 10,3% aller transplantierten Patienten und 4,9% der in der Paaranalyse transplantierten Patienten innerhalb von 30 Tagen nach allogener Transplantation verstorben. Es zeigt sich also, dass die allogene Transplantation der alleinigen Behandlung mit einer intensiven Chemotherapie weit überlegen ist. Diese Aussage wird durch zahlreiche andere Studien belegt (Witte *et al.* 2010; Kantarjian *et al.* 2006; Chang *et al.* 2007; Cutler *et al.* 2004). Dabei ist der beste Zeitpunkt für eine allogene Transplantation von dem Risikoprofil der Patienten abhängig: Währenddessen man bei Niedrigrisiko Patienten mit der allogenen Transplantation bis zu einem Progress warten sollte (McClune *et al.* 2010), profitieren Patienten mit Hochrisiko-MDS von einer frühen Transplantation (Cutler *et al.* 2004). Eine komplette Remission vor einer allogenen Transplantation verbessert das *Outcome* der Patienten. Somit kann eine intensive Chemotherapie als Überbrückung, statt einer alleinigen *up*

front Transplantation, sinnvoll sein (Warlick *et al.* 2009). Auch Oosterveld und Witte (2000) sowie Fenaux *et al.* (2014) empfehlen diese Therapieform vor der Transplantation, um eine hohe Blasteninfiltration zu vermindern. Für Sekeres und Cutler (2013) stellen dabei vor allem junge Patienten mit einem *good* oder *intermediate risk* Karyotyp und einer Blasteninfiltration von über 15% die geeignete Zielgruppe dar. Die intensive Chemotherapie kann also eine Möglichkeit darstellen, Patienten vor der Transplantation mehr Zeit zu verschaffen, beispielsweise um einen geeigneten Spender zu finden. Außerdem zeigt die intensive Chemotherapie im Gegensatz zu hypomethylierenden Substanzen, die auch für ein *Bridging* vor allogener Transplantation eingesetzt werden können, in der Studie von Yakoub-Agha und Deeg (2014) eine höhere Rate von kompletten Remissionen, sowie ein besseres *Outcome* nach der Transplantation selbst. In der vorliegenden Arbeit zeigen sich jedoch sowohl in der Paaranalyse als auch in der Betrachtung aller 299 Patienten gleich verlaufende Kaplan-Meier Kurven bezüglich des Überlebens nach alleiniger allogener Transplantation und einer intensiven Chemotherapie vor der allogenen Transplantation. Es profitierten also sowohl die Patienten nach intensiver Chemotherapie, als auch die Patienten in der Kontrollgruppe durch die allogene Stammzelltransplantation von einer signifikanten Verlängerung des Langzeitüberlebens, sodass es fraglich ist, ob eine intensive Chemotherapie diesen Patienten einen zusätzlichen Vorteil bietet. Eine allogene Stammzelltransplantation sollte also wenn möglich bei jedem Hochrisiko-MDS durchgeführt werden. Es ist allerdings zu beachten, dass sie für den Großteil der älteren Patienten nicht zugänglich ist.

Es zeigt sich also insgesamt ein Konsens darüber, dass die intensive Chemotherapie eine Behandlungsform darstellt, die als Monotherapie in der Behandlung der MDS keinen Überlebensvorteil bringt. Sie kann für Patienten individuell überdacht werden, für die sich beispielsweise kein Spender für eine allogene Transplantation findet oder die eine hohe Leukozytenzahl aufweisen. Risikofaktoren und positiv prädiktive Faktoren müssen gegenüber gestellt und gegeneinander abgewogen werden. So empfehlen manche Autoren diese Therapieform nur für die Behandlung jüngerer Patienten mit günstigem Karyotyp, da sie sonst mit äußerst geringen Remissionsraten und frühen Rezidiven verbunden ist (Fenaux *et al.* 2014; Knipp *et al.* 2007). Auch in unserer Studie betrug die Rezidiv-Rate der gesamten Interventionsgruppe 69,5%, in der Paaranalyse 68,5% und bleibt somit hoch. Dies ist ein weiterer Umstand, der zeigt,

dass die intensive Chemotherapie als einzelne Therapieoption nur in wenigen Fällen in Frage kommen kann.

5.2. Positiv prädiktive Faktoren

Da die intensive Chemotherapie nur in Ausnahmefällen als Monotherapie in Betracht kommt, handelt es sich dabei immer um eine individuelle Therapieentscheidung. Dabei sollten die in dieser Arbeit identifizierten positiv prädiktiven Faktoren zur Entscheidungsfindung hinzugezogen werden, um so einen längerfristigen Profit für die Patienten zu gewährleisten. Wenn nicht anders angegeben beziehen sich die unten genannten Ergebnisse auf die *Matched Pair* Analyse.

5.2.1 Alter

Das Alter spielt in der Behandlung der MDS eine große Rolle, da sich die Erkrankung meist um das 75. Lebensjahr manifestiert. Eine allogene Transplantation ist bei diesen Patienten aufgrund von Komorbiditäten oft kontraindiziert und eine intensive Chemotherapie, insbesondere wenn zusätzlich ein *high risk*-Karyotyp vorliegt, ist häufig mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert (Knipp *et al.* 2007). Auch die Daten dieser Arbeit zeigen, dass vor allem jüngere Patienten (<60 Jahre) von einer intensiven Chemotherapie profitieren. Die univariaten Analysen bestätigen, dass das Langzeitüberleben der jüngeren Patientengruppe 2,7 Monate (24,5 vs. 21,8 Monate; $p=0,024$) länger ist, als das der Patienten über 60 Jahre. Auch die Berechnungen nach Zensur des Überlebens nach allogener Transplantation bestätigen dieses Bild ($p=0,031$). Weiterhin wird das Erreichen einer kompletten Remission durch das jüngere Alter begünstigt (70,0% vs. 51,0%; $p=0,013$). Diese Resultate werden durch die Berechnungen der gesamten Interventionsgruppe gestützt. Auch hier zeigt das Alter einen Einfluss auf das Gesamtüberleben (26,8 vs. 21,9 Monate; $p<0,0005$) wie auch auf den Therapieerfolg (69,3% vs. 55,6% Remissionsrate $p=0,023$). Außerdem identifiziert die multivariate Analyse das Alter als einen der beiden wichtigsten Vorhersagefaktoren ($p=0,002$; 299 Patienten). Diese Ergebnisse stimmen mit den Erkenntnissen vieler anderer Autoren überein (Fröhling *et al.* 2006; Kantarjian *et al.* 2006; Sekeres *et al.* 2004). So zeigen Knipp *et al.* in ihrer Studie sogar, dass Patienten über 60 Jahren im Vergleich zur supportiven Behandlung nicht von einer intensiven Chemotherapie profitieren und raten daher von dieser Behandlungsform beim erwähnten Patientenkollektiv ab. Es lag zwar im Gegensatz zu jüngeren Patienten kein erhöhter Prozentsatz eines *early deaths* vor, was durch die geringeren Komorbiditäten

dieser Patienten erklärt werden kann, trotzdem überlebten diese Patienten nur median zehn Monate. Kritisch für die älteren Patienten ist zum einen die erhöhte Rate an Infektionen und hämorrhagischen Komplikationen, zum anderen aber auch der niedrige Anteil der kompletten Remissionen nach der Chemotherapie (59%) (Knipp *et al.* 2007). In unserer Studie zeigte sich mit 58,7% dieselbe Rate kompletter Remissionen. Kantarjian *et al.* zeigten in ihrer Studie von 2010 sogar nur ein medianes Überleben von weniger als sechs Monaten und eine acht Wochen Sterblichkeit von über 30% für Patienten über 70 Jahren mit *de novo* AML. Daher schließen viele Studien Patienten über 65 Jahre aus oder unterziehen sie milderem Protokollen, was die Problematik der Therapiefindung bei diesen Patienten zusätzlich erhöht (Kantarjian *et al.* 2006). Es ist also sinnvoll, das Alter als festen Bestandteil jeder Therapieentscheidung zu etablieren, da es einen hohen prognostischen Wert aufweist und ältere Patienten so schon im Vorfeld von einer intensiven Chemotherapie ausgeschlossen werden sollten. Neben einer supportiven Behandlung kann 5-Azacytidin eine Alternative darstellen, da für dieses Medikament auch bei Patienten über 75 Jahren ein Überlebensvorteil gegenüber einer rein supportiven Therapie festgestellt werden konnte. Zusätzlich senkte 5-Azacytidin die Anzahl der benötigten Transfusionen und wurde von den älteren Patienten gut vertragen (Seymour *et al.* 2010). Im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit steht die Studie von Gupta *et al.* und weitere Studien anderer Autoren (Baer *et al.* 2002; Stone *et al.* 2001; Löwenberg *et al.* 1997) in denen dem Alter der Patienten kein Einfluss auf das Langzeitüberleben zugesprochen wird.

5.2.2 Karyotyp

Einen weiteren positiv prädiktiven Faktor des Langzeitüberlebens der Patienten stellt der Karyotyp dar, der für diese Arbeit über die Risikogruppen des IPSS-R definiert worden ist. Dabei stellt der *low risk*-Karyotyp einen prognostisch günstigen Faktor bezüglich dem Überleben nach intensiver Chemotherapie dar (28,3 vs. 12,4 Monate; $p=0,002$). Auch hier ändert sich das Verhältnis nach Zensur des Überlebens nach allogener Transplantation nicht (26,5 vs. 11,3; $p=0,004$). In der multivariaten Analyse aller 299 induzierten Patienten zeigt sich, dass der Karyotyp unabhängig von anderen Parametern einen Einfluss auf das Langzeitüberleben hat ($p=0,038$). Auch die Analyse der kompletten Interventionsgruppe zeigt einen signifikanten Überlebensvorteil der

Patienten mit *low risk*-Karyotyp (30,2 vs. 12,7 Monate; $p < 0,0005$). In Bezug auf die Behandlung sowohl des MDS als auch der de novo AML mit intensiver Chemotherapie lassen sich viele ähnliche Resultate in Studien finden (Hasserjian *et al.* 2014; Fröhling *et al.* 2006; Gupta *et al.* 2005; Haferlach *et al.* 2004). So zeigte sich bei Knipp *et al.* bei Patienten über 60 Jahren mit normalem Karyotyp ein medianes Überleben von 18 Monaten, wohingegen ein *high risk*-Karyotyp das Langzeitüberleben bei dem Patientenkollektiv auf nur vier Monate senkte. Aufgrund dieser hohen prognostischen Relevanz des Karyotyps schlugen Schanz *et al.* und Greenberg *et al.* in ihren Veröffentlichungen von 2012 vor, die Karyotypen in insgesamt 19 Kategorien aufzuteilen und in fünf Risikogruppen einzuordnen, um präzisere Aussagen zu ihrem Einfluss auf das Überleben und eine mögliche AML-Progression machen zu können. Unter anderen aufgrund dieser Daten ist anschließend der IPSS auch in Form des IPSS-R revidiert worden (Greenberg *et al.* 2012). Insgesamt besteht also ein Konsens darüber, dass ein komplex veränderter Karyotyp die Prognose des Langzeitüberlebens der Patienten ungünstig beeinflusst. Daher sollten alle Patienten im Vorfeld einer chromosomalen Analyse unterzogen werden, da die Genetik entscheidend für den Verlauf der Erkrankung ist.

5.2.3 Blastenanteil

Auch der medulläre Blastenanteil hat einen prognostischen Wert in Bezug auf das *Outcome* nach intensiver Chemotherapie. In der Paaranalyse wurde deutlich, dass eine Infiltration von mindestens 30% sowohl das Langzeitüberleben (28 vs. 21,1 Monate; $p = 0,005$), als auch die Wahrscheinlichkeit einer kompletten Remission (74,4% vs. 44,4%; $p < 0,0005$) vermindert. Auch bei allen 299 Patienten konnte ein Blastenanteil unter 30% als prognostisch günstiger Parameter im Hinblick auf das Gesamtüberleben nach allogener Transplantation (21,4 vs. 18,6 Monate; $p = 0,045$), wie auch auf das Erreichen einer kompletten Remission (74,8% vs. 52,3%; $p < 0,0005$) identifiziert werden. Und auch in der multivariaten Analyse nach Cox stellte der Blastenanteil einen unabhängigen prognostischen Faktor dar ($p = 0,046$; 299 Patienten). Interessanterweise konnten wir das für einen Blastenanteil von 20% nicht zeigen. Auch andere Autoren wie Germing *et al.* (2013) und Aul *et al.* (2002) beschreiben den Anteil der Knochenmarkblasten als einen der prognostisch relevantesten Parameter des MDS. Das begründet auch den hohen Stellenwert der

Blasteninfiltration des Knochenmarks in Prognose-Scores wie dem IPSS-R und dem IPSS. Weiterhin zeigten auch Hasserjian *et al.* in ihrer Studie von 2014, dass eine AML mit mindestens 30% Blasten deutlich aggressiver ist, als mit 20 bis 29% (RAEB-T nach der FAB-Klassifikation). So überlebten die Patienten, die mindestens 30% Blasten aufwiesen nur 12 (11-14) Monate, währenddessen die verbliebenen Patienten 20,5 (15,9-21,8) Monate lebten ($p=0,003$). Zu beachten ist, dass in diese Studie auch andere Therapien neben der intensiven Chemotherapie eingeflossen sind. Es zeigt sich also, dass Patienten mit einem geringeren Blastenanteil eine bessere Prognose aufweisen. Dem entgegengesetzt ist die Studie von Estey *et al.*, die 1997 im Blood Journal erschienen ist. Hier gab es keine relevanten Unterschiede im krankheitsfreien Langzeitüberleben nach intensiver Chemotherapie (30 (21-46) Wochen bei <30% Blasten; 30 (22-35) Wochen bei $\geq 30\%$ Blasten im Knochenmark) oder dem Erreichen einer kompletten Remission (66% in beiden Gruppen). Auch bei Arber *et al.* (2003) zeigen sich keine Unterschiede in der 5-Jahresüberlebensrate mit oder ohne Transplantation zwischen den beiden Kollektiven. Hier muss man jedoch, im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit, auf eine deutlich jüngere Patientengruppe mit einem medianen Alter von 41 Jahren hinweisen. Die Absenkung der Blastengrenze zur Diagnose einer AML wurde 2001 von der WHO von 30% auf 20% herabgesetzt, unter anderem weil mehrere Studien zeigten, dass Patienten mit 20-29% Blasten das gleiche Langzeitüberleben und Therapieansprechen aufwiesen, wie Patienten mit 30% Blasten und mehr (Vardiman *et al.* 2002). Die vorliegende Studie widerspricht dieser Auffassung und zeigt dass eine Aufteilung in RAEB-T und AML, wie in der FAB Klassifikation, durchaus sinnvoll sein kann. Zusammenfassend sollte man anhand der Daten dieser Studie bei Patienten mit einem Blastenanteil von mindestens 30% auf eine alleinige intensive Chemotherapie verzichten, da diese ihnen keinen Überlebensvorteil bietet.

5.2.4 Auerstäbchen

Auch das Vorhandensein von Auerstäbchen spielt eine prognostische Rolle. 90,9% der Patienten bei denen Auerstäbchen nachgewiesen werden konnten erreichten eine komplette Remission. Bei denen, die diese nicht aufweisen, waren es lediglich 57,3% ($p=0,003$). Außerdem haben sie einen positiven Einfluss auf das Langzeitüberleben: Patienten mit Auerstäbchen lebten median 6,9 Monate länger (28,3 vs. 21,4 Monate;

p=0,026). Auch in der Analyse aller Patienten verlängerte das Vorhandensein von Auerstäbchen das Überleben um 5,7 Monate (28,3 vs. 22,6; p=0,02) und verbesserte den Therapieerfolg nach einer Induktionschemotherapie (Rate der kompletten Remissionen 89,7% vs. 59,8%; p<0,0005). Weiterhin zeigt das Vorhandensein von Auerstäbchen auch in der multivariaten Cox-Regression der *Matched Pair* unabhängig von den anderen Faktoren einen Einfluss auf das Langzeitüberleben (p=0,02). Dass Auerstäbchen einen Einfluss auf die Remission nach intensiver Chemotherapie haben wurde bereits 1991 von Fenaux *et al.* beschrieben und auch Seymour und Estey E.H. (1994) sprachen ihnen einen prognostisch positiven Wert zu. Die Studie von Knipp *et al.* (2007) zeigt weiterhin, dass diese Ergebnisse auch auf Patienten über 60 Jahre übertragbar sind. Hier zeigten 86% der Patienten mit Auerstäbchen eine komplette Remission, ohne waren es dagegen nur 60%. Außerdem traten sie bei 25,6% der Patienten mit normalem Karyotyp auf, wohingegen sie nur bei 3% der Patienten mit *high risk*-Karyotyp vorkamen. Die Autoren erklären die Differenz der Remissionsraten durch eine erhöhte Differenzierung der entarteten myeloischen Zellen, da ein Fehlen von Auerstäbchen auf einen unreifen Phänotyp der Blasten hinweist. Ein Überlebensvorteil konnte in dieser Studie jedoch nicht dokumentiert werden. Der prognostische Vorteil von Auerstäbchen zeigt sich auch bei AML-Patienten mit der Translokation (8;21): Ein Großteil der Erkrankten mit dieser Mutation weisen Auerstäbchen auf. Diese Form der AML gilt als ein Subtyp mit guter Prognose, einer hohen Rate an kompletten Remissionen und einem langen krankheitsfreien Überleben (Haferlach *et al.* 1996). In unserer Studie wies jedoch nur ein Patient mit Auerstäbchen die genannte Translokation auf, sodass diesem Zusammenhang nicht nachgegangen werden konnte. Zusammenfassend zeigt sich aber, dass die Erhebung des Auerstäbchen-Status vor dem Behandlungsbeginn durchaus einen Einfluss auf die Therapieentscheidung haben sollte.

5.2.5 Zeitpunkt des Therapiebeginns

Weiterhin stellt der Zeitpunkt des Therapiebeginns einen positiven Vorhersagefaktor dar. Obwohl das mediane Überleben in beiden Gruppen sehr ähnlich ist, zeigen sich bei den Patienten, die bereits bei Erstdiagnose induziert worden sind, deutlich mehr

Langzeitüberlebende. Dies konnte sowohl in der *Matched Pair* Analyse (24,5 vs. 22,7 Monate; $p=0,003$; 78,2% vs. 49,6% Remissionsrate; $p<0,0005$), als auch in der Analyse der kompletten Interventionsgruppe (23,5 vs. 23,9 Monate; $p=0,028$; 77,8% vs. 56,1% Remissionsrate; $p=0,001$) gezeigt werden. Außerdem bestätigte die multivariate Analyse der Paaranalyse, dass der Therapiezeitpunkt auch unabhängig von den anderen Parametern einen Einfluss auf das Überleben ausübt ($p=0,002$). Knipp *et al.* zeigten 2007 ebenso, dass die Zeit zwischen dem Stellen der Erstdiagnose und dem Beginn der intensiven Chemotherapie das *Outcome* der Patienten beeinflusst. Weiterhin berichteten Bello *et al.* (2011), dass Patienten, bei denen eine lange Zeitspanne zwischen der Erstdiagnose und AML-Übergang verstrichen ist, eine höhere Resistenz gegenüber der intensiven Chemotherapie aufweisen. Sollte man sich in Einzelfällen also für eine intensive Chemotherapie entscheiden ist es ratsam diese bei Hochrisiko-MDS so früh wie möglich durchzuführen und nicht erst den Progress abzuwarten.

5.2.6 Rate der kompletten Remissionen

Das Erreichen einer kompletten Remission nach Chemotherapie geht mit einem verbesserten *Outcome* einher. Die konventionellen Cytarabin-haltigen Chemotherapieprotokolle zeigen in anderen Studien bei Patienten unter 61 Jahren mit de novo AML oder MDS eine Remissionsrate von 65 bis 85% (Willemze *et al.* 2014; Löwenberg *et al.* 2011; Witte *et al.* 2010; Mandelli *et al.* 2009), währenddessen in unserer Studie 58,7% der Patienten in der Paaranalyse und 63,0% der gesamten Interventionsgruppe eine komplette Remission erreichten. Diese Patienten zeigten gegenüber Patienten mit anderem Remissionsstatus eine verbesserte Prognose. Im Hinblick auf die gesamte Interventionsgruppe lebten sie 8,7 Monate länger (29,1 vs. 20,4 Monate; $p<0,0005$), als Patienten die eine partielle Remission erreichten oder gar kein Ansprechen auf die Therapie zeigten. Dieser Einfluss zeigte sich, wenn auch nicht so ausgeprägt, ebenso in der Paaranalyse (23,2 vs. 21,9 Monate; $p=0,004$). Auch Balleisen *et al.* wiesen in ihrer Studie von 2009 auf, dass die komplette hämatologische Remission nach Induktionstherapie einen unabhängigen prognostischen Faktor des Langzeitüberlebens darstellt. Weiterhin stellten Kim *et al.* 2014 dar, dass Patienten, die nach einer intensiven Chemotherapie keine komplette Remission erreichten, eine erhöhte Mortalität aufwiesen. Morita *et al.* konnten jedoch keinen Einfluss des

Remissionsstatus auf das *Outcome* der Patienten ihrer Studie von 2010 feststellen. Da der Remissionsstatus einen positiv prädiktiven Faktor bezüglich des Langzeitüberlebens darstellt, sollten bei der Therapieentscheidung diejenigen Patienteneigenschaften berücksichtigt werden, die einen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Erreichens einer kompletten Remission haben. In dieser Studie konnten in der *Matched Pair* Analyse ein Blastenanteil unter 30% ($p < 0,0005$), Alter unter 60 Jahren ($p = 0,013$), das Vorhandensein von Auerstäbchen ($p = 0,003$) und der Therapiebeginn bei Erstdiagnose ($p < 0,0005$) mit einer erhöhten Rate an kompletten Remissionen in Verbindung gebracht werden.

5.2.7 Anzahl der Chemotherapiezyklen

Die Anzahl der Chemotherapiezyklen beeinflusst das Überleben der Patienten positiv. Es zeigte sich, dass Patienten, die mehr als einen Kurs Chemotherapie erhalten haben, signifikant länger lebten (28,3 vs. 21 Monate; $p = 0,016$). Dies wurde auch in der kompletten Interventionsgruppe bestätigt (31,6 vs. 19 Monate; $p < 0,0005$). Außerdem stellte die Anzahl von Chemotherapiekursen den einzigen Faktor dar, der in der multivariaten Cox-Regression beider Gruppen einen unabhängigen Einfluss auf das Gesamtüberleben ausübte (*Matched Pair* $p = 0,012$; komplette Interventionsgruppe $p = 0,004$). Weiterhin wird auch die Rate der kompletten Remissionen beeinflusst (komplette Interventionsgruppe 76,1% vs. 51,8%; $p < 0,0005$). In einer Studie von 2014 zeigten auch Kim *et al.*, dass Patienten, die mehrere Zyklen Chemotherapie bekommen haben, in diesem Fall insbesondere Konsolidierungstherapie, ein verlängertes Überleben aufwiesen. Burnett *et al.* schränkten diese Aussage 2010 ein: Sie behandelten ihre Patienten zunächst mit zwei Kursen Induktionstherapie und dann mit mindestens einem Zyklus einer Konsolidierungstherapie. Es zeigte sich, dass ein fünfter Zyklus Chemotherapie insgesamt keinen Vorteil erbrachte und bei Patienten über 40 Jahren sogar das Überleben verminderte. Auch in unseren Berechnungen fiel auf, dass Patienten nach vier Kursen Chemotherapie median 4,9 Monate kürzer lebten, als nach dreien. Es wurden jedoch nur zwei von 299 Patienten mit vier Kursen Chemotherapie behandelt, daher ist dieser Wert nicht repräsentativ. Zu beachten ist außerdem, dass sich die beiden oben genannten Studien auf de novo AML beziehen. Weiterhin setzt eine Behandlung mit mehreren Zyklen Chemotherapie einen lebenden und therapiefähigen Patienten und eine Chemotherapie-sensitive

Erkrankung voraus, daher ist dieser Faktor nicht als Einzelereignis bewertbar und findet in dieser Arbeit keinen Eingang in die Liste der positiv prädiktiven Faktoren.

5.2.8 Komorbiditäten

In der vorliegenden Studie haben wir die gesundheitlichen Voraussetzungen der Patienten in Form des MDS-CI untersucht und festgestellt, dass dieser keinen Einfluss auf das *Outcome* in der Gruppe der induzierten Patienten hat. Wir konnten jedoch herausstellen, dass wesentlich mehr Patienten mit einem *low risk*- als mit einem *high* oder *intermediate risk*-MDS-CI einer intensiven Chemotherapie unterzogen worden sind (67,7% der 299 Patienten). Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu den Studien von Sperr *et al.* (2010) und Zipperer *et al.* (2009), in denen die Morbidität der Patienten einen prognostischen Faktor bezüglich des Langzeitüberlebens darstellte. Hier bezog man sich jedoch auf den *hematopoietic stem-cell transplantation-specific comorbidity index* (HCT-CI) und den *Charlson comorbidity index* (CCI), was die unterschiedlichen Ergebnisse erklären könnte. Außerdem wurde in ersterer Studie das Überleben der Patienten ab dem erhalten einer Therapie (intensive Chemotherapie, allogene Transplantation, demythelierende Substanzen etc.) zensiert, während in der Studie von Zipperer *et al.* Patienten nach intensiver Chemotherapie und/oder allogener Transplantation komplett ausgeschlossen wurden. Gupta *et al.* (2005) zeigen in ihrer Arbeit sogar, dass die Fitness der Patienten einen größeren Einfluss auf das *Outcome* als das Alter der Patienten selbst hat. Dabei handelt es sich allerdings um Untersuchungen, die sich vor allem auf die intensive Chemotherapie bei Patienten mit *de novo* AML beziehen.

Die hier identifizierten Patienteneigenschaften sollten bei jedem einzelnen Patienten in Hinblick auf eine Behandlung mit intensiver Chemotherapie evaluiert werden, da sie den Therapieverlauf und das Gesamtüberleben deutlich beeinflussen. So kann für jeden Patienten das bestmögliche *Outcome* erreicht werden. Dies ist vor allem für Patienten mit wenigen positiv prädiktiven Faktoren von Bedeutung, da sie von der Behandlung mit intensiver Chemotherapie ausgeschlossen werden sollten. Denn die intensive Chemotherapie stellt für diese Patienten eine hochtoxische Therapieform dar, die mit einer langen Hospitalisierung einhergeht und ihnen keinen Überlebensvorteil bietet.

5.3 Kritik

Die Schlussfolgerungen dieser Doktorarbeit sind durch

1. die retrospektive Art der Analyse,
2. die fehlende Randomisierung,
3. die Anzahl der analysierten Patienten und
4. die Heterogenität der Kohorte bezüglich Vor- und Nachbehandlung

begrenzt.

Um diese Ergebnisse zu verifizieren müssten prospektive multizentrische Studien mit einer hohen Zahl von Patienten erfolgen. Da dies schwierig umzusetzen ist, haben wir uns zur besten Annäherung des oben geforderten entschieden und eine *Matched Pair* Analyse durchgeführt. Doch auch das manuelle *matchen* kann als Schwachstelle gewertet werden, da die Ergebnisse dieses Analyseteils nicht mehr komplett unabhängig sind. Um trotzdem eine Art der Randomisierung zu gewährleisten, wurde immer der erste hundertprozentige *Match* gewählt. Durch das *Matching* in der Paaranalyse hat sich jedoch sowohl die Interventions- als auch die Kontrollgruppe verändert.

Unterschiede zwischen der Paaranalyse und der Betrachtung der Gesamtkohorte:

Im Folgenden bezieht sich der erstgenannte Wert in den Klammern immer auf die Gesamtgruppe (299).

Der wichtigste Unterschied in beiden Analyseteilen ist die Tatsache, dass die intensive Chemotherapie in der Paaranalyse keinen Überlebensvorteil mehr aufweisen kann (Log Rank $p < 0,0005$ vs. $0,221$). Dies führt dazu, dass das Ergebnis dieser Arbeit sich vollkommen verändert hat, da die *Matched Pair* Analyse die deutlich höhere Aussagekraft besitzt.

Zwischen den Interventionsgruppen (*Matched Pair* und Gesamtkohorte) sind die Unterschiede gering. Hier hat sich lediglich das Alter bei Erstdiagnose (58,3 vs. 61,5 Jahre) und bei Therapiebeginn (59,1 vs. 62,2 Jahre) geringfügig erhöht. Außerdem hat der Anteil der allogenen Transplantationen abgenommen (22,7% vs. 13,9%). Diese Differenz ist dadurch zu erklären, dass in der Kontrollgruppe deutlich weniger

Patienten transplantiert worden sind, als in der Interventionsgruppe (4,1% vs. 22,7%). Das *Matching* wurde durch diesen Umstand erschwert.

In den Kontrollgruppen hingegen sind die Unterschiede in den Patientencharakteristika deutlicher. Dies ist durch die Anpassung der Kontrollgruppe an die Interventionsgruppe zu erklären. Da Patienten vor der Behandlung mit intensiver Chemotherapie stärker selektiert worden sind, sind sie jünger und weisen aggressivere Formen der MDS auf. Außerdem haben sie eher einen günstigen Karyotyp und sollten eine geringe Anzahl an Komorbiditäten haben, da sie sonst nicht mehr einer intensiven Chemotherapie unterzogen werden können. Daher verschiebt sich nun in der Kontrollgruppe das Verhältnis ebenfalls zu diesen Patienteneigenschaften hin. Die Kontrollgruppe ist bei Erstdiagnose in der *Matched Pair*-Analyse 8,9 Jahre jünger (71,9 vs. 63 Jahre), außerdem ergab sich eine gänzlich verschiedene Verteilung der WHO/ FAB-Erstdiagnosen (RAEB I: 30,6% vs. 13,3%; RAEB-T: 16,5 vs. 36,7%). Die *very high risk*-Kategorie des IPSS-R war in der Kontrollgruppe nun nicht mehr so häufig vertreten (38,3% vs. 31,2%), der Anteil der *high risk*-Kategorie des IPSS stieg hingegen an (33,4% vs. 45,6%). Die Patienten wiesen außerdem weniger Komorbiditäten auf, was durch den veränderten MDS-CI deutlich wurde (*low risk*: 44,1% vs. 52,7%; *high risk*: 16,2% vs. 11,8%).

Weiterhin waren einige Ergebnisse in der Paaranalyse nicht mehr signifikant: So zeigte sich zwischen den Anzahlen der Chemotherapiezyklen kein Überlebensvorteil mehr (Log Rank $p= 0,001$ vs. $0,055$). Außerdem beeinflusste der Karyotyp die Remission nach Chemotherapie nicht mehr signifikant (Asymptotische Signifikanz $p= 0,031$ vs. $0,205$). Es konnte auch nicht mehr nachgewiesen werden, dass Patienten mit einem *good risk*- Karyotyp häufiger induziert worden sind (Asymptotische Signifikanz $p= 0,021$ vs. $0,368$). Weiterhin beeinflusste der Blastenanteil in der *Matched Pair* Analyse das nicht zensierte Langzeitüberleben grenzwertig nicht signifikant (Log Rank $p= 0,005$ vs. $0,053$). In der multivariaten Cox-Regression wurden vollkommen verschiedene signifikante Faktoren ermittelt (Karyotyp, Patientenalter, Blastenanteil vs. Therapiebeginn, Auerstäbchen).

Als letzten Kritikpunkt sind die teilweise lückenhaften Datensätze zu benennen, die vor allem in der Kontrollgruppe eine Rolle spielen.

VI Schlussfolgerungen

Die vorliegende Arbeit sollte zum einen den therapeutischen Nutzen der intensiven Chemotherapie bei Patienten mit MDS überprüfen und zum anderen untersuchen ob bestimmte Patientencharakteristika das Langzeitüberleben vorhersagen können, um so eine optimale individualisierte Therapie für Patienten mit einem Hochrisiko-MDS erstellen zu können.

Dies ist sowohl in der Betrachtung aller 299 Patienten, als auch in der *Matched Pair* Analyse gelungen. So konnten ein Patientenalter unter 60 Jahren, ein *low risk*-Karyotyp, ein Blastenanteil im Knochenmark von weniger als 30%, das Vorhandensein von Auerstäbchen, ein Therapiebeginn bei Erstdiagnose und das Erreichen einer kompletten Remission als positiv prädiktive Faktoren in Bezug auf das Langzeitüberleben identifiziert werden. Es ist jedoch nicht gelungen eine Aussage über die Rezidivwahrscheinlichkeit im Rahmen dieser Patienteneigenschaften zu treffen.

Die wichtigste Aussage der vorliegenden Arbeit betrifft jedoch nicht die positiven Prognosefaktoren, sondern die Sinnhaftigkeit der Durchführung einer intensiven Chemotherapie selbst. In der *Matched Pair* Analyse stellte sich kein signifikanter Überlebensvorteil der Patienten nach intensiver Chemotherapie gegenüber der Kontrollgruppe dar. Somit ist die intensive Chemotherapie als Therapie nicht zu empfehlen. In dieser Studie konnte der Nutzen der allogenen Stammzelltransplantation sowohl in der *Matched Pair* Analyse, als auch in Bezug auf die gesamte Interventionsgruppe gezeigt werden. Es profitierten sowohl die Patienten nach intensiver Chemotherapie, als auch die Patienten in der Kontrollgruppe durch die allogene Stammzelltransplantation von einer signifikanten Verlängerung des Langzeitüberlebens, sodass es fraglich ist, ob eine intensive Chemotherapie den Patienten überhaupt einen zusätzlichen Vorteil bietet. Daher sollten alle Hochrisikopatienten mit MDS wenn möglich einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt werden.

Die Entscheidung hinsichtlich der Therapie mittels einer intensiven Chemotherapie muss gut abgewägt werden, da sowohl die vorliegende Arbeit, als auch eine Vielzahl anderer Studien (Morita et al. 2010; Nachtkamp et al. 2009; Kantarjian et al. 2007; Ruutu et al. 1997) dieser keinen Überlebensvorteil gegenüber anderen weniger aggressiven Therapieformen zuschreiben. Entscheidet man sich jedoch für diesen Therapieschritt, sollte man die in dieser Arbeit identifizierten positiv prädiktiven

Faktoren hinzuziehen, da diese eine signifikante Aussage hinsichtlich der Prognose des Patienten geben können. So sollte der Einsatz einer intensiven Chemotherapie beispielsweise bei älteren Personen mit einem komplexen Karyotyp sofort ausgeschlossen werden, da Patienten mit diesen Eigenschaften von dieser Therapie nicht profitieren.

VII Literaturverzeichnis

- Arber, D.; Stein, A.; Carter, H.; Ikle, D.; Forman, S.; Slovak, L.; Forman, S. (2003): Prognostic Impact of Acute Myeloid Leukemia Classification. Importance of Detection of Recurring Cytogenetic Abnormalities and Multilineage Dysplasia on Survival. In: *American Journal of Clinical Pathology* 119 (5), S. 672–680.
- Aul, C.; Giagounidis, A.; Germing, U.; Ganser, A. (2002): Evaluating the prognosis of patients with myelodysplastic syndromes. In: *Annals of hematology* 81 (9), S. 485–497.
- Baer, M.; George, S. L.; Dodge, R. K.; O'Loughlin, K.; Minderman, H.; Caligiuri, M. et al. (2002): Phase 3 study of the multidrug resistance modulator PSC-833 in previously untreated patients 60 years of age and older with acute myeloid leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 9720. In: *Blood* 100 (4), S. 1224–1232.
- Balleisen, S.; Kuendgen, A.; Hildebrandt, B.; Haas, R.; Germing, U. (2009): Prognostic relevance of achieving cytogenetic remission in patients with acute myelogenous leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome following induction chemotherapy. In: *Leuk. Res.* 33 (9), S. 1189–1193.
- Bello, C.; Yu, D.; Komrokji, R.; Zhu, W.; Wetzstein, G.; List, A.; Lancet, J. (2011): Outcomes after induction chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia arising from myelodysplastic syndrome. In: *Cancer* 117 (7), S. 1463–1469.
- Bennett, J. M.; Catovsky, D.; Daniel, M. T. (1982): Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. In: *Br J Haematol.* 51(2), S. 189–199.
- Berman, E.; Heller, G.; Santorsa, J. A.; McKenzie, S.; Gee, T.; Kempin, S. (1991): Results of a Randomized Trial Comparing Idarubicin and Cytosine Arabinoside With Daunorubicin and Cytosine Arabinoside in Adult Patients With Newly Diagnosed Acute Myelogenous Leukemia. In: *Blood* (77), S. 1666–1674.
- Büchner, T.; Urbanitz, D.; Emmerich, B.; Fischer, J.; Fülle, H.-H.; Heinecke, A. et al. (1982): Multicentre study on intensified remission induction therapy for acute myeloid leukemia. In: *Leuk. Res.* 6 (6), S. 827–831.
- Burnett, A.; Hills, R.; Milligan, D.; Goldstone, A.; Prentice, A.; McMullin, M.-F. et al. (2010): Attempts to optimize induction and consolidation treatment in acute myeloid leukemia: results of the MRC AML12 trial. In: *J. Clin. Oncol.* 28 (4), S. 586–595.

- Cardis, E.; Vrijheid, M.; Blettner, M.; Gilbert, E.; Hakama, M.; Hill, C. et al. (2005): Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. In: *BMJ* 331 (7508), S. 77.
- Castelli, R.; Cassin, R.; Cannavò, A.; Cugno, M. (2013): Immunomodulatory drugs: new options for the treatment of myelodysplastic syndromes. In: *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 13 (1), S. 1–7.
- Cazzola, M.; Malcovati, L. (2005): Myelodysplastic syndromes--coping with ineffective hematopoiesis. In: *N. Engl. J. Med.* 352 (6), S. 536–538.
- Chang, C.; Storer, B.; Scott, B.; Bryant, E.; Shulman, H.; Flowers, M. et al. (2007): Hematopoietic cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia arising from myelodysplastic syndrome: similar outcomes in patients with de novo disease and disease following prior therapy or antecedent hematologic disorders. In: *Blood* 110 (4), S. 1379–1387.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR (1987): A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. In: *J Chronic Dis* (40(5)), S. 373–383.
- Cheson, B.; Cassileth, P.; Head, D.; Schiffer, C.; Bennett, J. M. (1990): Report of the National Cancer Institute-Sponsored Workshop on Definitions of Diagnosis and Response in Acute Myeloid Leukemia. In: *J. Clin. Oncol.* (8), S. 813–819.
- Cox, D. R.; Oakes, D.; Enderlein, G. (1984): Analysis of Survival Data. In: *Biom. J.* 29 (1), S. 114.
- Cutler, C. S.; Lee, S.; Greenberg, P.; Deeg, H. J.; Pérez, W. S.; Anasetti, C. et al. (2004): A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. In: *Blood* 104 (2), S. 579–585.
- Della Porta, M. G.; Malcovati, L.; Rigolin, G. M.; Rosti, V.; Bonetti, E.; Travaglini, E. et al. (2008): Immunophenotypic, cytogenetic and functional characterization of circulating endothelial cells in myelodysplastic syndromes. In: *Leukemia* 22 (3), S. 530–537.
- Della Porta, M. G.; Malcovati, L.; Strupp, C.; Ambaglio, I.; Kuendgen, A.; Zipperer, E. et al. (2011): Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic

comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome. In: *Haematologica* 96 (3), S. 441–449.

Estey, E.; Thall, P.; Beran, M.; Kantarjian, H.; Pierce, S.; Keating, M. (1997): Effect of Diagnosis (Refractory Anemia With Excess Blasts, Refractory Anemia With Excess Blasts in Transformation, or Acute Myeloid Leukemia [AML]) on Outcome of AML-Type Chemotherapy. In: *Blood* 90 (8), S. 2969–2977.

Fachinformation Revlimid Hartkapeln (Stand 2015): Celgene Europe Ltd, Uxbridge, Vereinigtes Königreich; Zulassungsnummer: EU/1/07/391/001.

Fenaux, P.; Giagounidis, A.; Selleslag, D.; Beyne-Rauzy, O.; Mufti, G.; Mittelman, M. et al. (2011): A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. In: *Blood* 118 (14), S. 3765–3776.

Fenaux, P.; Haase, D.; Sanz, G. F.; Santini, V.; Buske, C. (2014): Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. In: *Ann. Oncol.* 25 Suppl 3, S. iii57-69.

Fenaux, P.; Morel, P.; Rose, C.; Lai, J.; Jouet, J.; Bauters, F. (1991): Prognostic factors in adult de novo myelodysplastic syndromes treated by intensive chemotherapy. In: *Br J Haematol* 77 (4), S. 497–501.

Fenaux, P.; Mufti, G. J.; Hellström-Lindberg, E.; Santini, V.; Finelli, C.; Giagounidis, A. et al. (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. In: *The Lancet Oncology* 10 (3), S. 223–232.

Fröhling, S.; Schlenk, R.; Kayser, S.; Morhardt, M.; Benner, A.; Döhner, K.; Döhner, H. (2006): Cytogenetics and age are major determinants of outcome in intensively treated acute myeloid leukemia patients older than 60 years: results from AMLSG trial AML HD98-B. In: *Blood* 108 (10), S. 3280–3288.

Garcia-Manero, G. (2014): Myelodysplastic syndromes: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. In: *Am. J. Hematol.* 89 (1), S. 97–108.

Gattermann, N.; Kündgen, A.; Strupp, C.; Haas, R.; Germing, U. (2011): Therapieansätze bei Patienten mit Hochrisiko-MDS. In: *Onkologische Welt* (2), S. 63–71.

- Germing, U. (2002): Myelodysplastische Syndrome. Epidemiologie, Reklassifizierung, Prognose und Therapie. Aachen: Shaker (Berichte aus der Medizin).
- Germing, U.; Kobbe, G.; Haas, R.; Gattermann, N. (2013): Myelodysplastic syndromes: diagnosis, prognosis, and treatment. In: *Dtsch Arztebl Int* 110 (46), S. 783–790.
- Greenberg, P.; Cox, C.; LeBeau; MM et al. (1997): International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. In: *Blood* (89), S. 2077–2088.
- Greenberg, P.; Tuechler, H.; Schanz, J.; Sanz, G.; Garcia-Manero, G.; Solé, F. et al. (2012): Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. In: *Blood* 120 (12), S. 2454–2465.
- Gupta, V.; Chun, K.; Yi, Q.-L.; Minden, M.; Schuh, A.; Wells, R.; Brandwein, J. (2005): Disease biology rather than age is the most important determinant of survival of patients or = 60 years with acute myeloid leukemia treated with uniform intensive therapy. In: *Cancer* 103 (10), S. 2082–2090.
- Haase, D.; Germing, U.; Schanz, J.; Pfeilstöcker, M.; Nösslinger, T.; Hildebrandt, B. et al. (2007): New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. In: *Blood* 110 (13), S. 4385–4395..
- Haferlach, T.; Bennett, J. M.; Löffler, H.; Gassmann, W.; Andersen, J. W.; Tuzuner, N. et al. (1996): Acute myeloid leukemia with translocation (8;21). Cytomorphology, dysplasia and prognostic factors in 41 cases. AML Cooperative Group and ECOG. In: *Leukemia & lymphoma* 23 (3-4), S. 227–234.
- Haferlach, T.; Kern, W.; Schoch, C.; Schnittger, S.; Sauerland M.C.; Heinecke, A. et al. (2004): A new prognostic score for patients with acute myeloid leukemia based on cytogenetics and early blast clearance in trials of the German AML Cooperative Group. In: *Haematologica* (89), S. 408–418.
- Haferlach, T.; Nagata, Y.; Grossmann, V.; Okuno, Y.; Bacher, U.; Nagae, G. et al. (2014): Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. In: *Leukemia* 28 (2), S. 241–247.
- Hasserjian, R.; Campigotto, F.; Klepeis, V.; Fu, B.; Wang, S.; Bueso-Ramos, C. et al. (2014): De novo acute myeloid leukemia with 20-29% blasts is less aggressive than

acute myeloid leukemia with $\geq 30\%$ blasts in older adults: a Bone Marrow Pathology Group study. In: *Am. J. Hematol.* 89 (11), S. E193-9.

Heil, G.; Krauter, J.; Raghavachar, A.; Bergmann, L.; Hoelzer, D.; Fiedler, W. et al. (2004): Risk-adapted induction and consolidation therapy in adults with de novo AML aged ≥ 60 years: results of a prospective multicenter trial. In: *Annals of hematology* 83 (6), S. 336–344.

Herrmann, E.; Ackermann, H. (2012): Medizinische Biometrie. ALLEX - alles fürs Examen. Stuttgart, New York: Thieme.

Hiddemann, W.; Kreuzmann, H.; Straif, K.; Ludwig, W. D.; Mertelsmann, R.; Donhuijsen Ant, R. et al. (1987): High-dose cytosine arabinoside and mitoxantrone: a highly effective regimen in refractory acute myeloid leukemia. In: *Blood* 69 (3), S. 744–9.

Hirst, W.J.R.; Mufti, G. J. (1994): The rate of disease progression predicts the quality of remissions following intensive chemotherapy for myelodysplastic syndromes. In: *Leuk. Res.* 18 (11), S. 797–804.

Holt, J. D. (1978): Competing risk analyses with special reference to matched pair experiments. In: *Biometrika* 65 (1), S. 159–165.

Jabbour, E.; Takahashi, K.; Wang, X.; Cornelison, M.; Abruzzo, L.; Kadia, T. et al. (2013): Acquisition of cytogenetic abnormalities in patients with IPSS defined lower-risk myelodysplastic syndrome is associated with poor prognosis and transformation to acute myelogenous leukemia. In: *Am. J. Hematol.* 88 (10), S. 831–837.

Jädersten, M.; Malcovati, L.; Dybedal, I.; Della Porta, M. G.; Invernizzi, R.; Montgomery, S. et al. (2008): Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. In: *J. Clin. Oncol.* 26 (21), S. 3607–3613.

Je, E.; Yoo, N.; Kim, Y.; Kim, M.; Lee, S. (2013): Mutational analysis of splicing machinery genes SF3B1, U2AF1 and SRSF2 in myelodysplasia and other common tumors. In: *Int. J. Cancer* 133 (1), S. 260–265.

Kantarjian, H.; O'Brien, S.; Cortes, J.; Giles, F.; Faderl, S.; Jabbour, E. et al. (2006): Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute

myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. In: *Cancer* 106 (5), S. 1090–1098.

Kantarjian, H.; Ravandi, F.; O'Brien, S.; Cortes, J.; Faderl, S.; Garcia-Manero, G. et al. (2010): Intensive chemotherapy does not benefit most older patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia. In: *Blood* 116 (22), S. 4422–4429.

Kantarjian, H.; O'Brien, S.; Huang, X.; Garcia-Manero, G.; Ravandi, F.; Cortes, J. et al. (2007): Survival advantage with decitabine versus intensive chemotherapy in patients with higher risk myelodysplastic syndrome: comparison with historical experience. In: *Cancer* 109 (6), S. 1133–1137.

Kaplan, E. L.; Meier, P. (1958): Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. In: *Journal of the American Statistical Association* 53 (282), S. 457–481.

Karow, T. (2009): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden 2009 ; [Markierung der Prüfungsfakten des "Hammerexamens" bis 04/2008 ; Therapieempfehlungen deutscher und internationaler Fachgesellschaften ; umfassende Dosierungen, für Studium & Praxis].

Kim, S.-J.; Cheong, J.-W.; Kim, D.-Y.; Lee, J.-H.; Lee, K.-H.; Kim, Y.-K. et al. (2014): Role of induction and consolidation chemotherapy in elderly acute myeloid leukemia patients. In: *Int. J. Hematol.* 100 (2), S. 141-151.

Knipp, S.; Hildebrand, B.; Kündgen, A.; Giagounidis, A.; Kobbe, G.; Haas, R. et al. (2007): Intensive chemotherapy is not recommended for patients aged 60 years who have myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia with high-risk karyotypes. In: *Cancer* 110 (2), S. 345–352.

Leone, G.; Fianchi, L.; Voso, M. (2011): Therapy-related myeloid neoplasms. In: *Curr Opin Oncol* 23 (6), S. 672–680.

Lim, Z. Y.; Killick, S.; Germing, U.; Cavenagh, J.; Culligan, D.; Bacigalupo, A. et al. (2007): Low IPSS score and bone marrow hypocellularity in MDS patients predict hematological responses to antithymocyte globulin. In: *Leukemia* 21 (7), S. 1436–1441.

Lopez-Villar, O.; Garcia, J. L.; Sanchez-Guijo, F. M.; Robledo, C.; Villaron, E. M.; Hernández-Campo, P. et al. (2009): Both expanded and uncultured mesenchymal

stem cells from MDS patients are genomically abnormal, showing a specific genetic profile for the 5q- syndrome. In: *Leukemia* 23 (4), S. 664–672.

Löwenberg, B.; Pabst, T.; Vellenga, E.; van Putten, W.; Schouten, H.; Graux, C. et al. (2011): Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. In: *N. Engl. J. Med.* 364 (11), S. 1027–1036.

Löwenberg, B.; Suciu, S.; Archimbaud, E.; Ossenkoppele, G.; Verhoef, G.E.G.; Vellenga, E. et al. (1997): Use of Recombinant Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor During and After Remission Induction Chemotherapy in Patients Aged 61 Years and Older With Acute Myeloid Leukemia (AML): Final Report of AML-11, a Phase III Randomized Study of the Leuke... In: *Blood* 90 (8), S. 2952–2961.

Lüllmann, H.; Mohr, K.; Hein, L. (2006): Pharmakologie und Toxikologie. Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen : ein Lehrbuch für Studierende der Medizin, der Pharmazie und der Biowissenschaften, eine Informationsquelle für Ärzte, Apotheker und Gesundheitspolitiker. 16., vollst. überarb. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme.

Malcovati, L.; Della Porta, M. G.; Pascutto, C.; Invernizzi, R.; Boni, M.; Travaglini, E. et al. (2005): Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. In: *J. Clin. Oncol.* 23 (30), S. 7594–7603.

Mandelli, F.; Vignetti, M.; Suciu, S.; Stasi, R.; Petti, M.-C.; Meloni, G. et al. (2009): Daunorubicin versus mitoxantrone versus idarubicin as induction and consolidation chemotherapy for adults with acute myeloid leukemia: the EORTC and GIMEMA Groups Study AML-10. In: *J. Clin. Oncol.* 27 (32), S. 5397–5403.

Mantel, N. (1966): Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. In: *Cancer Chemotherapy Reports* (3), S. 163–170.

McClune, B. L.; Weisdorf, D.; Pedersen, T.; Tunes da Silva, G.; Tallman, M.; Sierra, J. et al. (2010): Effect of age on outcome of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission or with myelodysplastic syndrome. In: *J. Clin. Oncol.* 28 (11), S. 1878–1887.

Mehrotra, B.; George, T.; Kavanau, K.; Avet-Loiseau, H.; Moore II, D.; Willman, C. (1995): Cytogenetically Aberrant Cells in the Stem Cell Compartment (CD34+lin-) in Acute Myeloid Leukemia. In: *Blood* (86(3)).

Morita, Y.; Kanamaru, A.; Miyazaki, Y.; Imanishi, D.; Yagasaki, F.; Tanimoto, M. et al. (2010): Comparative analysis of remission induction therapy for high-risk MDS and AML progressed from MDS in the MDS200 study of Japan Adult Leukemia Study Group. In: *Int. J. Hematol.* 91 (1), S. 97–103.

Mufti, G. J.; Potter, V. (2012): Myelodysplastic syndromes: who and when in the course of disease to transplant. In: *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012, S. 49–55.

Nachtkamp, Kathrin; Kündgen, Andrea; Strupp, Corinna; Giagounidis, Aristoteles; Kobbe, Guido; Gattermann, Norbert et al. (2009): Impact on survival of different treatments for myelodysplastic syndromes (MDS). In: *Leuk. Res.* 33 (8), S. 1024–1028.

Neukirchen, J.; Nachtkamp, K.; Schemenau, J.; Aul, C.; Giagounidis, A.; Strupp, C. et al. (2015): Change of prognosis of patients with myelodysplastic syndromes during the last 30 years. In: *Leuk. Res.*

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. In: *Leuk. Res.* 35 (12), S. 1591–1596.

Nisse, C.; Haguenoer, J. M.; Grandbastien, B.; Preudhomme, C.; Fontaine, B.; Brillet, J. M. et al. (2001): Occupational and environmental risk factors of the myelodysplastic syndromes in the North of France. In: *Br J Haematol* 112 (4), S. 927–935.

Ogata, K. Satoh, C.; Tachibana, M.; Hyodo, H.; Tamura, H.; Dan, K.; Kimura, T. et al. (2005): Identification and hematopoietic potential of CD45- clonal cells with very immature phenotype (CD45-CD34-CD38-Lin-) in patients with myelodysplastic syndromes. In: *Stem Cells* 23 (5), S. 619–630.

Oosterveld, M.; Suci, S.; Muus, P.; Germing, U.; Delforge, M.; Belhabri, A. et al. (2015): Specific scoring systems to predict survival of patients with high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) and de novo acute myeloid leukemia (AML) after intensive antileukemic treatment based on results of the EORTC-GIMEMA AML-10 and intergroup CRIANT studies. In: *Annals of hematology* 94 (1), S. 23–34.

- Parikh, A. R.; Olnes, M. J.; Barrett, A. J. (2012): Immunomodulatory treatment of myelodysplastic syndromes: antithymocyte globulin, cyclosporine, and alemtuzumab. In: *Semin. Hematol.* 49 (4), S. 304–311.
- Piccirillo, J. F.; Costas, I. (2004): The impact of comorbidity on outcomes. In: *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* 66 (4), S. 180–185.
- Pisani, F.; Rainaldi, A. (2001): Management of high-risk myelodysplastic syndromes. In: *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 40 (3), S. 215–228.
- Raff, T.; Brüggemann, M.; Kneba, M. (2004): Klinische Bedeutung der minimalen Resterkrankung bei Leukämien. In: *Die Medizinische Welt – aus der Wissenschaft in die Praxis* 55 (9), S. 269.
- Ray-Coquard, I.; Ghesquièrre, H.; Bachelot, T.; Borg, C.; Biron, P.; Sebban, C. et al. (2001): Identification of patients at risk for early death after conventional chemotherapy in solid tumours and lymphomas. In: *British Journal Of Cancer* (85(6)), S. 816–822.
- Ruutu, T.; Hanninen, A.; Jarventie, G.; Koistinen, P.; Koivunen, E.; Katka, K. et al. (1997): Intensive chemotherapy of poor prognosis myelodysplastic syndromes (MDS) and acute myeloid leukemia following MDS with idarubicin and cytarabine. In: *Leuk. Res.* 21 (2), S. 133–138.
- Savona, M.; Malcovati, L.; Komrokji, R.; Tiu, R.; Mughal, T.; Orazi, A. et al. (2015): An international consortium proposal of uniform response criteria for myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) in adults. In: *Blood* 125 (12), S. 1857–1865.
- Schanz, J.; Tüchler, H.; Solé, F.; Mallo, M.; Luño, E.; Cervera, J. et al. (2012): New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. In: *J. Clin. Oncol.* 30 (8), S. 820–829.
- Schnatter, A. R.; Glass, D. C.; Tang, G.; Irons, R. D.; Rushton, L. (2012): Myelodysplastic syndrome and benzene exposure among petroleum workers: an international pooled analysis. In: *J. Natl. Cancer Inst.* 104 (22), S. 1724–1737.
- Sekeres, M.; Cutler, C. (2013): How we treat higher-risk myelodysplastic syndromes. In: *Blood* 123 (6), S. 829–836.

- Sekeres, M. A.; Stone, R. M.; Zahrieh, D.; Neuberg, D.; Morrison, V.; De Angelo, D J et al. (2004): Decision-making and quality of life in older adults with acute myeloid leukemia or advanced myelodysplastic syndrome. In: *Leukemia* 18 (4), S. 809–816.
- Seymour, J.; Fenaux, P.; Silverman, L.; Mufti, G. J.; Hellström-Lindberg, E.; Santini, V. et al. (2010): Effects of azacitidine compared with conventional care regimens in elderly (≥ 75 years) patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. In: *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 76 (3), S. 218–227.
- Seymour, J. F.; Estey E.H.: The Contribution of Auer Rods to the Classification and Prognosis of Myelodysplastic Syndromes.
- Sperr, W. R.; Wimazal, F.; Kundi, M.; Baumgartner, C.; Nösslinger, T.; Makrai, A. et al. (2010): Comorbidity as prognostic variable in MDS: comparative evaluation of the HCT-CI and CCI in a core dataset of 419 patients of the Austrian MDS Study Group. In: *Ann. Oncol.* 21 (1), S. 114–119.
- Stone, R. M.; Berg, D. T.; George, S. L.; Dodge, R. K.; Paciucci, P. A.; Schulman, P. et al. (2001): Postremission therapy in older patients with de novo acute myeloid leukemia: a randomized trial comparing mitoxantrone and intermediate-dose cytarabine with standard-dose cytarabine. In: *Blood* 98 (3), S. 548–553.
- Swerdlow, S. H. (2008): WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: International Agency for research on cancer (World health organization classification of tumours).
- Tefferi, A.; Vardiman, J. W. (2009): Myelodysplastic syndromes. In: *N. Engl. J. Med.* 361 (19), S. 1872–1885.
- Vardiman, James W.; Harris, Nancy Lee; Brunning, Richard D. (2002): The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. In: *Blood* 100 (7), S. 2292–2302.
- Warlick, E. D.; Cioc, A.; DeFor, T.; Dolan, M.; Weisdorf, D. (2009): Allogeneic Stem Cell Transplantation for Adults with Myelodysplastic Syndromes: Importance of Pretransplant Disease Burden. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 15 (1), S. 30–38.
- Wattel, Eric; Botton, Stéphane de; Laï, Jean Luc; Preudhomme, Claude; Lepelley, Pascale; Bauters, Francis; Fenaux, Pierre (1997): Long-term follow-up of de novo

myelodysplastic syndromes treated with intensive chemotherapy. Incidence of long-term survivors and outcome of partial responders. In: *Br J Haematol* 98 (4), S. 983–991.

Willemze, R.; Suci, S.; Meloni, G.; Labar, B.; Marie, J.-P.; Halkes, C.J.M. et al. (2014): High-dose cytarabine in induction treatment improves the outcome of adult patients younger than age 46 years with acute myeloid leukemia: results of the EORTC-GIMEMA AML-12 trial. In: *J. Clin. Oncol.* 32 (3), S. 219–228.

Witte, T. de; Hagemeijer, A.; Suci, S.; Belhabri, A.; Delforge, M.; Kobbe, G. et al. (2010): Value of allogeneic versus autologous stem cell transplantation and chemotherapy in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia. Final results of a prospective randomized European Intergroup Trial. In: *Haematologica* 95 (10), S. 1754–1761.

Yakoub-Agha, I.; Deeg, J. (2014): Are Hypomethylating Agents Replacing Induction-Type Chemotherapy before Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients with Myelodysplastic Syndrome? In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 20 (12), S. 1885–1890.

Zipperer, E.; Pelz, D.; Nachtkamp, K.; Kuendgen, A.; Strupp, C.; Gattermnn, N. et al. (2009): The hematopoietic stem cell transplantation comorbidity index is of prognostic relevance for patients with myelodysplastic syndrome. In: *Haematologica* 94 (5), S. 729–732.

Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. Germing, meinem Doktorvater, für das interessante Thema, die Betreuung dieser Arbeit und die freundliche Hilfe.

Ich bedanke mich bei Dr. Esther Schuler für ihre Ratschläge, ihre Zeit und vor allem für ihre Geduld. Jede Phase dieser Arbeit wurde von ihr intensiv betreut. Ohne ihre Hilfe wäre ich sicher oft verzweifelt.

Bei Herrn Prof. Dr. Haas bedanke ich mich dafür, dass ich diese Arbeit in seiner Klinik schreiben durfte.

Ich danke dem Team des MDS-Registers für ihre Vorarbeit. Ohne die von ihnen zur Verfügung gestellten Daten wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mich immer unterstützt hat.

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.

Natalie Zadrozny