

Aus der Klinik für Hämatologie, Onkologie und  
Klinische Immunologie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Herr Prof. Dr. med. Rainer Haas

Untersuchung zur prognostischen Relevanz  
dynamischer und krankheitsspezifischer Parameter  
bei Patienten mit Myelodysplastischen Syndromen  
(MDS)

Dissertation

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

vorgelegt von

Johanna Barbara Engel

2020

Als Inauguraldissertation gedruckt mit 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. Peter Kienbaum

Für Papa.

# Zusammenfassung

Die myelodysplastischen Syndrome (MDS) umfassen eine heterogene Gruppe klonaler Knochenmarkserkrankungen, die mit einer Beeinträchtigung der Hämatopoese und einem erhöhten Risiko eines Überganges in eine akute myeloische Leukämie (AML) einhergehen. Die Überlebenszeiten der zumeist älteren Patienten erstrecken sich von wenigen Monaten bis hin zu einer normalen Lebenserwartung. Als Goldstandard zur Risikoeinschätzung gilt das *Revised International Prognostic Scoring System* (IPSS-R), das auch wichtiger Bestandteil in der Auswahl des Therapieverfahrens ist. Ziel dieser sowohl retro- als auch prospektiven Arbeit ist es, dynamische Prognoseparameter zu identifizieren, die die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (ED) berechnete Prognose auch während des Krankheitsverlaufes beeinflussen und verändern können.

Hierzu werden Daten von 342 Patienten, bei denen zwischen 2003 und 2013 ein MDS in Düsseldorf diagnostiziert und deren Krankheitsverlauf nachbeobachtet wurde, mittels Kreuztabellen, Überlebenszeitanalysen und einer Multivariatanalyse ausgewertet.

Als wichtigster Prädiktor der medianen Überlebenszeit kann die absolute Neutrophilenzahl (ANC) zum Zeitpunkt der ED bestimmt werden. Patienten mit einer schweren Neutropenie zeigen sowohl eine kürzere Überlebenszeit als auch ein höheres Risiko für einen Übergang in eine AML. Veränderungen innerhalb der ANC während des Krankheitsverlaufes beeinflussen zwar den Übergang in eine AML, zeigen jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die mediane Überlebenszeit. Als zweitwichtigster Prognoseparameter für die Überlebenszeit wird in der multivariaten Analyse ein Abfall der Thrombozytenzahl um mindestens 50 % innerhalb des ersten Erkrankungsjahres identifiziert. Die Auswertungen zeigen, dass ein Thrombozytenabfall innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung mit einem signifikant kürzeren Überleben und mit einem häufigeren Übergang in eine AML korreliert. Darüber hinaus belegen die Ergebnisse aus den Überlebenszeitanalysen eine kürzere mediane Überlebenszeit für Patienten mit einer Verschlechterung der peripheren Zellzahlen innerhalb des ersten Erkrankungsjahres unabhängig davon, welche Zellreihe betroffen ist. Für einen leukämischen Progress hingegen spielt der Zeitpunkt des Auftretens relativer Veränderungen in den Zellzahlen keine signifikante Rolle mehr. Betrachtet man jedoch absolute Werte, repräsentiert durch den Übergang in eine Panzytopenie, so ergibt sich sowohl auf die mediane Überlebenszeit als auch auf den Übergang in eine AML ein signifikanter Einfluss. Auch hier kommt es zu einer kürzeren Überlebenszeit, wenn der Übergang in eine Panzytopenie innerhalb des ersten Jahres auftritt.

Auch Itzykson et al. belegten ein kürzeres medianes Überleben für Niedrigrisikopatienten mit einem frühen Thrombozytenabfall von mindestens 25 % [1]. Die Ergebnisse unserer Arbeit zeigen nun, dass sich die Gültigkeit dieser Erkenntnisse auf alle Risikogruppen ausweiten lässt und auch bei der Betrachtung des gesamten ersten Krankheitsjahres erhalten bleibt. Ein des Weiteren beschriebener negativer Einfluss einer bestehenden Transfusionsabhängigkeit von Erythrozytenkonzentraten [1] kann von uns lediglich für einen leukämischen Progress bestätigt werden. Für die mediane Überlebenszeit zeigen in unserer Analyse vor allem dynamische Aspekte, wie der Zeitpunkt der ersten Erythrozytenkonzentrattransfusion und ein Abfall des Hämoglobinwertes innerhalb des ersten Jahres, einen signifikant negativen Einfluss.

## Summary

Myelodysplastic syndromes (MDS) include a heterogeneous group of clonal bone marrow disorders that are associated with impaired haematopoiesis and an increased risk of transition to acute myeloid leukaemia (AML). The survival times of the mostly elderly patients range from a few months to a normal life expectancy.

The revised international prognostic scoring system (IPSS-R) is the gold standard for risk assessment, which is also an important component in the selection of the therapy method. The aim of this retrospective and prospective work is to identify dynamic prognostic parameters that can influence and change the prognosis calculated at the time of the initial diagnosis even during the course of the disease.

For this purpose, data from 342 patients who were diagnosed with MDS in Düsseldorf between 2003 and 2013 and whose course of the disease was followed up are evaluated using crosstabs, survival time analyses and a multivariate analysis.

The most important predictor of median survival is the absolute neutrophil count (ANC) at the time of the initial diagnosis. Patients with severe neutropenia show both a shorter survival time and a higher risk of transitioning to an AML. Changes within the ANC during the course of the disease influence the transition to an AML, but do not show any significant influence on the median survival time. As the second most important prognostic parameter for survival, the multivariate analysis identified a drop in platelet counts by at least 50 % within the first year of the disease. The evaluations show that a platelet drop within the first year after diagnosis is correlated with a significantly shorter survival and with a more frequent transition to an AML. In addition, the results from the survival time analyses show a shorter median survival time for patients with a deterioration in peripheral cell counts within the first year of the disease, regardless of which cell row is affected. For a leukaemic progression, on the other hand, the time of the occurrence of relative changes in the cell numbers no longer plays a significant role. However, if one considers absolute values, represented by the transition to pancytopenia, there is a significant influence both on the median survival time and on the transition to an AML. Here too there is a shorter survival time if the transition to pancytopenia occurs within the first year.

Also Itzykson et al. demonstrated shorter median survival for low-risk patients with an early platelet drop of at least 25 % [1]. The results of our work now show that the validity of these findings can be extended to all risk groups and is also retained when considering the entire first year of illness. A further described negative influence of an existing transfusion dependency of erythrocyte concentrates [1] can only be confirmed by us for a leukaemic progression. For the median survival time, dynamic aspects such as the time of the first erythrocyte concentrate transfusion and a decrease in the hemoglobin value within the first year show a significantly negative influence in our analysis.

# Abkürzungsverzeichnis

<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>alloTX</b>	Allogene Stammzelltransplantation
<b>AML</b>	Akute Myeloische Leukämie
<b>ANC</b>	Absolute Neutrophilenzahl
<b>ANCIWGPro</b>	Progress nach IWG Kriterien bezogen auf die ANC
<b>BSC</b>	<i>Best Supportive Care</i>
<b>ca.</b>	circa
<b>CMML I / II</b>	Chronische Myelomonozytäre Leukämie Typ I / Typ II
<b>del(5q)</b>	Deletion des kurzen Armes auf dem fünften Chromosom
<b>DNMT</b>	DNA-Methyltransferase
<b>ED</b>	Erstdiagnose
<b>EK</b>	Erythrozytenkonzentrat
<b>FAB</b>	<i>French-American-British Classification</i>
<b>g/dl</b>	Gramm pro Deziliter
<b>G-CSF</b>	<i>Granulocyte-Colony Stimulating Factor</i>
<b>Hb</b>	Hämoglobin
<b>HbIWGPro</b>	Progress nach IWG Kriterien bezogen auf den Hb-Wert
<b>HLA</b>	Humane Leukozytenantigene
<b>IPSS</b>	<i>International Prognostic Scoring System</i>
<b>IPSS-R</b>	<i>Revised International Prognostic Scoring System</i>
<b>IWG</b>	<i>International Working Group</i>
<b>IWGPro</b>	Progress nach IWG Kriterien
<b>LDH</b>	Lactatdehydrogenase
<b>MDS</b>	Myelodysplastische Syndrome
<b>MDS-EB</b>	Myelodysplastische Syndrome mit Blastenexzess

<b>MDS-U</b>	Unklassifizierte Myelodysplastische Syndrome
<b>n</b>	Patientenanzahl
<b>NCCSS</b>	<i>New Comprehensive Cytogenetic Scoring System for primary myelodysplastic syndromes</i>
<b>p</b>	p-Wert, Signifikanzwert
<b>PLA</b>	Thrombozytenzahl
<b>PLAIWGPro</b>	Progress nach IWG Kriterien bezogen auf die Thrombozytenzahl
<b>RA</b>	Refraktäre Anämie
<b>RAEB I / II</b>	Refraktäre Anämie mit Blastenexzess Typ I / Typ II
<b>RAEB T</b>	Refraktäre Anämie mit Blastenexzess in Transformation
<b>RARS</b>	Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten
<b>RCMD</b>	Refraktäre Zytopenie mit Multilinearen Dysplasien
<b>RCUD</b>	Refraktäre Zytopenie mit Unilinearer Dysplasie
<b>RSCMD</b>	Refraktäre Zytopenie mit Multilinearen Dysplasien und Ringsideroblasten
<b>SPSS</b>	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
<b>TK</b>	Thrombozytenkonzentrat
<b>tRARS</b>	Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten und Thrombozytose
<b>U/l</b>	<i>Units pro Liter</i>
<b>WHO</b>	<i>World Health Organization</i>
<b>WPSS</b>	<i>WHO adapted Prognostic Scoring System</i>
<b>z.B.</b>	zum Beispiel
<b>/μl</b>	pro Mikroliter

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Definition und Epidemiologie der MDS.....	1
1.2 Ätiologie und Pathogenese.....	1
1.3 Diagnostik.....	2
1.4 Klassifikationen.....	3
1.5 Prognose-Scores.....	5
1.5.1 <i>International Prognostic Scoring System (IPSS)</i> .....	6
1.5.2 <i>Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R)</i> .....	7
1.5.3 Düsseldorf-Score.....	8
1.5.4 <i>WHO Adapted Prognostic Scoring System (WPSS)</i> .....	9
1.5.5 <i>International Working Group Response Criteria</i> .....	9
1.6 Therapie.....	10
1.7 Fragestellung und Ziele der Arbeit.....	12
2. Patienten und Methoden.....	13
2.1 Zusammenstellung des Patientenkollektivs.....	13
2.2 Methoden der Datenerhebung.....	13
2.3 Erhobene Daten.....	13
2.4 Statistische Methoden.....	14
3. Ergebnisse.....	15
3.1 Deskriptive Analyse der Patientencharakteristika und der erhobenen Parameter...	15
3.2 Überlebenszeitanalysen.....	18
3.2.1 Überleben des Gesamtkollektivs.....	18
3.2.2 Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	19
3.2.3 Überleben in Abhängigkeit vom Alter.....	19
3.2.4 Überleben in Abhängigkeit vom WHO-Typ (2008).....	20
3.2.5 Überleben in Abhängigkeit vom Karyotypen.....	25
3.2.6 Überleben in Abhängigkeit vom Hämoglobinwert.....	29
3.2.7 Überleben in Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl.....	31
3.2.8 Überleben in Abhängigkeit von der ANC.....	34
3.2.9 Überleben in Abhängigkeit vom Zellstatus.....	36
3.2.10 Überleben in Abhängigkeit vom medullären Blastenanteil.....	37
3.2.11 Überleben in Abhängigkeit von der LDH.....	38
3.2.12 Überleben in Abhängigkeit vom IPSS.....	39
3.2.13 Überleben in Abhängigkeit vom IPSS-R.....	40
3.2.14 Überleben in Abhängigkeit vom Düsseldorf-Score.....	41



3.2.15 Überleben in Abhängigkeit von einem IWG-Progress .....	42
3.2.16 Überleben in Abhängigkeit von einer Panzytopenie .....	50
3.2.17 Überleben in Abhängigkeit vom Therapieverfahren.....	52
3.2.18 Überleben in Abhängigkeit von einem AML-Übergang .....	54
3.3 Bivariate Analysen.....	56
3.3.1 Zusammenhang zwischen Geschlecht und AML-Übergang .....	56
3.3.2 Zusammenhang zwischen Alter und AML-Übergang .....	57
3.3.3 Zusammenhang zwischen WHO-Typ und AML-Übergang .....	57
3.3.4 Zusammenhang zwischen Karyotyp und AML-Übergang.....	59
3.3.5 Zusammenhang zwischen Hämoglobinwert und AML-Übergang .....	61
3.3.6 Zusammenhang zwischen Thrombozytenzahl und AML-Übergang.....	63
3.3.7 Zusammenhang zwischen ANC und AML-Übergang .....	65
3.3.8 Zusammenhang zwischen Zellstatus und AML-Übergang.....	66
3.3.9 Zusammenhang zwischen medullärem Blastenanteil und AML-Übergang .....	67
3.3.10 Zusammenhang zwischen LDH und AML-Übergang.....	68
3.3.11 Zusammenhang zwischen IPSS und AML-Übergang.....	68
3.3.12 Zusammenhang zwischen IPSS-R und AML-Übergang .....	70
3.3.13 Zusammenhang zwischen Düsseldorf-Score und AML-Übergang .....	71
3.3.14 Zusammenhang zwischen IWG-Progress und AML-Übergang .....	72
3.3.15 Zusammenhang zwischen Panzytopenie und AML-Übergang .....	78
3.4 Multivariate Analyse .....	80
4. Diskussion .....	83
4.1 Schlüsselergebnisse .....	83
4.2 Patientencharakteristika .....	83
4.3 Einfluss dynamischer Parameter auf die Überlebenszeit .....	85
4.4 Einfluss dynamischer Parameter auf einen AML-Übergang.....	91
5. Literatur- und Quellenverzeichnis.....	94

# 1. Einleitung

## 1.1 Definition und Epidemiologie der MDS

Der Oberbegriff der myelodysplastischen Syndrome (MDS) umfasst eine heterogene Gruppe klonaler Erkrankungen des Knochenmarks, die mit einer Beeinträchtigung der Hämatopoese einhergehen und zu Dysplasiezeichen in Knochenmark und Blut führen [2]. Folglich kommt es zu peripheren Zytopenien, bei denen alle drei Zelllinien in unterschiedlichem Ausmaß betroffen sein können [2]. Zusätzlich liegt ein erhöhtes Risiko von circa 25 % vor, in eine akute myeloische Leukämie (AML) überzugehen [2, 3]. Bezüglich der Überlebenszeiten finden sich große Unterschiede, so erreichen einige Patienten fast normale Lebenserwartungen, andere hingegen überleben nur wenige Monate [4]. MDS gehören zu den häufigsten malignen Knochenmarkserkrankungen und zeigen eine Inzidenz von circa 4/100.000/Jahr und eine Prävalenz von 7/100.000 Personen [5]. Männer sind von der Erkrankung häufiger betroffen als Frauen [5]. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (ED) beträgt circa 70 Jahre, die Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter an [5, 6].

## 1.2 Ätiologie und Pathogenese

MDS entstehen in der Mehrzahl der Fälle idiopathisch und werden als primäre MDS bezeichnet. In circa 10 - 20 % der Fälle handelt es sich um sekundäre bzw. therapieassoziierte MDS [7, 8], deren Entstehung durch vorausgegangene Therapien oder die Exposition gegenüber bestimmter toxischer Substanzen begünstigt wird. Besonders zu nennen sind hochdosierte Chemotherapien [9], alkylierende Substanzen oder Strahlentherapie [10] oder die Exposition gegenüber Benzol [11, 12]. Seit einigen Jahren gehören die sekundären MDS zur Kategorie der „Therapie-assoziierten MDS und AML“ und werden in der WHO-Klassifikation für MDS nicht mehr aufgeführt [13]. Als mögliche prädisponierende Faktoren konnten des Weiteren verschiedene genetische Störungen identifiziert werden, wie z.B. das Fanconi-Syndrom [10] oder eine Mutation der Glutathion-Transferase [14]. Bei circa 50 (- 60) % der Patienten liegen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung chromosomale Aberrationen vor [6, 15, 16]. Ein familiär gehäuftes Auftreten von MDS bei Erwachsenen wird ebenfalls beschrieben [17].

Die genaue Pathogenese primärer MDS ist noch nicht vollständig geklärt. Wahrscheinlich ist eine in mehreren Schritten ablaufende somatische Veränderung von hämatopoetischen multi- oder pluripotenten Stammzellen. Diese Veränderungen betreffen vor allem Gene, die den Zellzyklus und die Apoptoseinduktion kontrollieren oder Gene, die Rezeptoren für Wachstumsfaktoren kodieren. Durch die Defekte erlangt die Progenitorzelle Überlebensvorteile gegenüber anderen Zellen und es kommt zur klonalen ineffektiven Hämatopoese [10]. Die exzessiv gesteigerte Apoptoserate unreifer Zellen erklärt das gleichzeitige Vorliegen eines hyperzellulären Knochenmarks und peripherer Zytopenien [10].

Neuere Studien zeigen eine Tendenz für MDS, im späteren Krankheitsverlauf weitere chromosomale Aberrationen auszubilden [18, 19]. Eine klonale Evolution geht sowohl mit einem kürzeren Gesamtüberleben als auch mit einem kürzeren progressionsfreien Intervall einher [18, 19].

Neben dem hämatopoetischen Kompartiment wird vermehrt auch die Knochenmarkmikroumgebung untersucht. Erste experimentelle Arbeiten zeigen, dass auch genetischen Veränderungen im Knochenmarkstroma eine große Bedeutung in der Entstehung von MDS besitzen [20].

### 1.3 Diagnostik

Die Verdachtsdiagnose MDS wird häufig durch Hausärzte oder niedergelassene Hämatologen bei vorliegender Anämie gestellt. Bei der Mehrzahl der Patienten kann eine normochrome Anämie mit erniedrigten Retikulozytenwerten festgestellt werden. In selteneren Fällen liegt bereits eine Bi- oder Panzytopenie vor. Voraussetzung für die Diagnose ist ein Ausschluss anderer wahrscheinlicherer Differentialdiagnosen wie Eisenmangel oder reaktive Veränderungen des Knochenmarks.

Um die Diagnose eines MDS stellen zu können, müssen vor allem zytomorphologische Untersuchungen aus Blut und Knochenmark durchgeführt werden [3]. Zur genaueren Beurteilung der Zytopenien werden die verschiedenen Zellzahlen bestimmt. Zusätzlich wird ein Differentialblutbild angefertigt und dieses zytomorphologisch untersucht. In der Regel finden sich Dysplasiezeichen in allen drei Zellreihen, also Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten. Des Weiteren lassen sich bei vielen Patienten unreife Blasten im peripheren Blut nachweisen.

Im Hinblick auf eine Therapieplanung und die Abschätzung einer Prognose sollten zusätzlich folgende Werte bestimmt werden: Über den Ferritinspiegel kann der Eisenspeicher beurteilt werden und es kann eine Eisenchelat-Therapie in Betracht gezogen werden [21]. Die Bestimmung des Erythropoetinspiegels gibt Auskunft darüber, ob eine unterstützende Therapie mittels Erythropoetin erfolgreich sein kann [22]. Zur besseren Prognoseabschätzung sollte auch die Lactatdehydrogenase bestimmt werden [23]. Schon während der Diagnostik kann zusätzlich eine HLA-Typisierung durchgeführt werden, um eine in Frage kommende allogene Stammzelltransplantation ohne zeitlichen Verzug möglich zu machen.

Eine Knochenmarkspunktion ist notwendig, um eine genaue Zuordnung zu den verschiedenen MDS Typen zu realisieren. Wie auch im peripheren Blut werden hier Dysplasiezeichen und der Anteil an unreifen Blasten bestimmt. Des Weiteren kann über zytogenetische Untersuchungen eine Aussage über chromosomale Aberrationen getroffen werden, die wiederum ebenfalls die Prognose beeinflussen [3]. Die histologische Analyse des Knochenmarks ist ebenso vor allem im Hinblick auf die Prognoseabschätzung von Bedeutung. So geht eine Knochenmarksfibrose mit einer schlechteren Prognose einher [24, 25]. Eine Immunphänotypisierung wird im Zuge der Diagnostik empfohlen, eine Mutationsanalyse aus Blut oder Knochenmark wird lediglich vorgeschlagen [26]. Da auch bei anderen myeloproliferativen Erkrankungen, AML oder weiteren hämatologischen Erkrankungen Dysplasiezeichen auftreten, kann keines der Dysplasiezeichen als pathognomonisch für MDS angesehen werden. Wichtige Entscheidungskriterien sind das Ausmaß der Dysplasien, der Grad der Blastenproliferation und der Nachweis von del5q [3].

## 1.4 Klassifikationen

1982 wurde durch die French-American-British (FAB)-Gruppe erstmalig ein Klassifikationssystem für MDS vorgestellt. Aufgrund seiner guten Anwendbarkeit und der guten Vorhersagekraft in Bezug auf die Prognose wurde dieses System über mehr als zwei Jahrzehnte beibehalten.

Die wichtigsten Merkmale für die Einteilung der MDS waren der Blastenanteil sowohl im Blut als auch im Knochenmark, das Vorkommen von Ringsideroblasten und die absolute Monozytenzahl.

Innerhalb der verschiedenen Gruppen zeigten sich vor allem hinsichtlich der Prognose signifikante Unterschiede. Aus diesem Grund wurde 1992 eine Einteilung der Gruppe der

Anämien mit Ringsideroblasten (RARS) in weitere Untergruppen vorgeschlagen [27]. Nach Validierung dieser Ergebnisse durch weitere unabhängige Untersuchungen [28] war es Ziel, die MDS in weitere spezifischere Subgruppen unterteilen zu können. Im Jahre 2001 präsentierte die WHO-Gruppe eine neue Klassifikation für die MDS [29]. Grundlage für die neue Klassifikation war vor allem der Schweregrad der Dysplasien bei Patienten mit fehlendem erhöhten Blastenanteil. Bei einem Blastenanteil von mindestens 20 % wurde nach Einführung der neuen Klassifikation die Diagnose einer AML gestellt. Die chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML) bildete, da auch bei ihr myeloproliferative Eigenschaften nachgewiesen werden konnten, als Schnittmenge aus myeloproliferativen und myelodysplastischen Charakteristika eine eigene Kategorie. Erstmals wurde außerdem eine MDS-Gruppe mit einer Deletion auf dem kurzen Arm des fünften Chromosoms eingeführt. Aufgrund der prognostischen Bedeutung dieser Chromosomenanomalie war nun auch die zytogenetische Untersuchung eines jeden MDS-Patienten unbedingt erforderlich. In einer retrospektiven Analyse stellten sich die neuen Vorschläge für die WHO-Klassifikation als gut durchführbar und valide dar. Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den neuen Gruppen hinsichtlich der Prognose und des Risikos in eine AML überzugehen [30]. Weitere Studien bestätigten die neue WHO-Klassifikation vor allem in ihrer Anwendbarkeit und ihrer prognostischen Stärke, so dass sie bis heute regelmäßig aktualisiert gültig ist. Die neueste Anpassung wurde 2016 veröffentlicht [31]. Hiernach wird eine refraktäre Zytopenie mit multilinearen Dysplasien und Ringsideroblasten (RCMD-RS) nun gesondert betrachtet und gehört nicht mehr zur Gruppe der RCMD. Die Bezeichnung einer refraktären Anämie mit Blastenexzess (RAEB) wurde, um die Bedeutung des prozentualen Anteils der Blasten hervorzuheben, vereinfacht. Sie bilden nun die Gruppe der MDS mit Blastenexzess (MDS-EB). Eine weitere wichtige Aktualisierung zeigt sich in der Einteilung der CMML in drei Untergruppen abhängig vom Blastenanteil.

Tabelle 1 zeigt die Klassifikation, die im Jahre 2008 durch die WHO veröffentlicht wurde. Diese war während der Datenerhebung für die Arbeit gültig und ist Grundlage für die hier dargestellten Ergebnisse.

<b>MDS-Subtyp</b>	<b>Peripheres Blut</b>	<b>Knochenmark</b>
Refraktäre Zytopenien mit unilinearen Dysplasien <b>(RCUD)</b> Refr. Thrombopenie Refr. Neutropenie Refr. Anämie	Mono-/Bizytopenie ≤1 % Blasten Anämie	Nur Dyserythropese <5 % Blasten <15 % Ringsideroblasten
Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten <b>(RARS)</b>	Anämie Keine Blasten	Nur Dyserythropese <5 % Blasten >15 % Ringsideroblasten
Refraktäre Zytopenie mit multilinearen Dysplasien mit oder ohne Ringsideroblasten <b>(RCMD)</b>	Zytopenie(n) ≤1 % Blasten	Dysplasie in >10 % in zwei Zelllinien <5 % Blasten ±15 % Ringsideroblasten
MDS mit isolierter <b>del(5q)</b>	Anämie Normwertige oder erhöhte Thrombozytenzahlen ≤1 % Blasten	<5 % Blasten
Unklassifiziertes MDS <b>(MDS-U)</b>	Zytopenie ≤1 % Blasten	<5 % Blasten
Refraktäre Anämie mit Blastenexzess I <b>(RAEB I)</b>	Zytopenie(n) <5 % Blasten	Uni- oder multilineare Dysplasie 5-10 % Blasten
Refraktäre Anämie mit Blastenexzess II <b>(RAEB II)</b>	Zytopenie(n) <19 % Blasten	Uni- oder multilineare Dysplasie 10-19 % Blasten

Tabelle 1: **Klassifikation myelodysplastischer Syndrome und myeloproliferativer Neoplasien nach den Kriterien der *World Health Organization (WHO)* aus dem Jahre 2008**  
Abkürzungen: refr., refraktär

## 1.5 Prognose-Scores

Verschiedene Prognose-Scores wurden entwickelt, um die Prognose von MDS-Patienten besser einschätzen zu können. Aus dem Prognose-Score lässt sich des Weiteren eine individuelle risikoadaptierte Therapie für jeden Patienten ableiten. Neben patientenspezifischen Eigenschaften, wie dem Alter, dem Geschlecht oder eventuellen Komorbiditäten gehen vor allem krankheitsspezifische hämatologische, zytomorphologische und zytogenetische Parameter mit in die Berechnung ein.

### 1.5.1 International Prognostic Scoring System (IPSS)

Nach Einführung der FAB-Klassifikation zeigten sich erhebliche Unterschiede hinsichtlich der Prognose zwischen den verschiedenen MDS-Subtypen. Um eine bessere Vorhersage für die einzelnen Untergruppen treffen zu können, wurde 1997 durch Greenberg et al. das *International Prognostic Scoring System* (IPSS) eingeführt. In die Berechnung des IPSS gehen der medulläre Blastenanteil, der Karyotyp und die Anzahl der Zytopenien ein. Jedem Wert ist eine Punktzahl zugeordnet, die durch Addition zum endgültigen Punktwert für die Prognose führt. Tabelle 2 zeigt die genaue Einteilung und Vergabe der Punkte. Mithilfe des IPSS kann die Schwere eines MDS nach Risiko eines AML-Progresses und medianer Überlebenszeit in vier verschiedene Kategorien eingeteilt werden (*low risk, intermediate risk I/II, high risk*; Tabelle 2) und stellt ein gutes Instrument dar, um prognostische Aussagen zu treffen. Durch die Arbeit von Greenberg et al. ließ sich sowohl für den Übergang in eine AML als auch für das mediane Überleben ein Unterschied zwischen den Risikogruppen nachweisen. Patienten aus der Niedrigrisikogruppe zeigten im Median ein progressfreies Intervall von 9,4 Jahren, Patienten aus den intermediären Risikogruppen I bzw. II eines von 3,3 bzw. 1,1 Jahren, Patienten aus der Hochrisikogruppe blieben im Median für 0,2 Jahre progressfrei. Niedrigrisikopatienten überlebten im Median 5,7 Jahre, Patienten mit intermediärem Risiko I bzw. II 3,5 bzw. 1,2 Jahre, für Hochrisikopatienten ließ sich ein medianes Überleben von 0,4 Jahren errechnen [32]. Als eine patientenabhängige Variable wurde im Hinblick auf das Überleben und die Entwicklung einer AML das Patientenalter untersucht. Patienten unter 60 Jahren zeigten in der Niedrigrisiko- und in der Intermediär-Risiko-I-Gruppe längere mediane Überlebenszeiten, auf einen AML-Progress hatte das Alter keinen Einfluss [32].

Prognosefaktor	Punktwert				
	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Medulläre Blasten (%)	<5	5-10	-	11-20	20-30
Karyotyp <sup>1</sup>	Günstig	Intermediär	Ungünstig		
Zytopenien	0/1	2/3			

Risikogruppe	
Günstig	0
Intermediär I	0,5-1,0
Intermediär II	1,5-2,0
Ungünstig	≥2,5

Tabelle 2: **Berechnung des *International Prognostic Scoring System* (IPSS) zur Einschätzung der Prognose bei myelodysplastischen Syndromen und Einteilung der Risikogruppen nach Greenberg et al. [32]**

<sup>1</sup> günstig: normal, -Y, der(5q), del(20q); ungünstig: komplex (≥3 Aberrationen), Chromosom 7 Aberrationen; intermediär: andere Aberrationen

### 1.5.2 Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R)

Nach 15 Jahren als Goldstandard wurde der IPSS unter Zuhilfenahme neuer Erkenntnisse überarbeitet und aktualisiert bzw. revidiert und abgelöst. Sowohl eine spezifischere zytogenetische Kategorisierung als auch eine genauere Beschreibung der Zytopenien und des Blastenanteils sind Hauptbestandteile in der Entwicklung des *Revised International Prognostic Scoring Systems* (IPSS-R) [33]. Durch die große Verschiedenheit der bei MDS auftretenden chromosomalen Veränderungen können mittels IPSS 86 % aller auftretenden zytogenetischen Aberrationen sicher einer Risikogruppe zugeordnet werden. Für die restlichen 14 % verbleibt der prognostische Einfluss unklar [34]. Um für diese Gruppe eine bessere Aussage hinsichtlich des Überlebens und der Wahrscheinlichkeit eines Übergangs in eine AML treffen zu können, wurde das *New Comprehensive Cytogenetic Scoring System for primary myelodysplastic syndromes* (NCCSS) entwickelt. Das NCCSS differenziert die Karyotypen nicht mehr in drei, sondern in fünf Risikogruppen, so dass eine genauere Einordnung möglich wird und 91 % aller MDS-Patienten einer genauen zytogenetischen Risikogruppe zugeteilt werden können [34]. Die Gültigkeit des neuen Scores wurde bei der Entwicklung durch weitere Analysen sowie durch unabhängige Untersuchungen bestätigt [34, 35]. Dem Ausmaß der verschiedenen Zytopenien wird ebenfalls mehr Gewichtung zugewiesen. So stellt nicht ausschließlich das Vorhandensein beispielsweise einer Anämie einen Risikofaktor dar, auch die Notwendigkeit einer Transfusion von Erythrozytenkonzentraten wird als unabhängiger Risikofaktor bestätigt [36]. Da ein niedriger Hämoglobinwert (Hb-Wert) ein guter Prädiktor für eine Transfusionsabhängigkeit zu sein scheint, wird der Hb-Wert ausführlicher aufgetrennt und auf die Transfusionsbedürftigkeit als eigenständige Variable verzichtet [33]. Auch bei den zwei weiteren Zelllinien können signifikante Unterschiede je nach Schwere der Zytopenien erkannt werden, so dass auch diese differenzierter betrachtet werden [37, 38] und in die Erstellung des IPSS-R eingehen. Greenberg et. al. wiesen nach, dass auch durch eine genauere Aufspaltung der Anzahl der Blasten eine bessere Prognoseabschätzung gelingt [33].

Die Klassifizierung des Karyotypen, die Errechnung des IPSS-R und die Risikokategorien sind in den Tabellen 3 und 4 dargestellt. In einer multizentrischen Studie belegten Neukirchen et. al. die Gültigkeit des IPSS-R und auch dessen Überlegenheit gegenüber des IPSS und anderen Prognose-Scores [39].



Prognosefaktor	Punktwert						
	0	0,5	1	1,5	2,0	3,0	4,0
Karyotyp	Sehr gut	-	Gut	-	Intermediär	Schlecht	Sehr schlecht
Medulläre Blasten (%)	≤	-	>2-5	-	5-10	>10	-
Hb (g/dl)	≥10	-	8-<10	<8	-	-	-
Thrombozyten (x1000/μl)	≥100	50-<100	<50	-	-	-	-
ANC (x1000/μl)	≥800	<800	-	-	-	-	-

### Risikogruppe

Sehr niedrig	≤1,5
Niedrig	>1,5-3
Intermediär	>3-4,5
Hoch	>4,5-6
Sehr hoch	>6

Tabelle 3: Berechnung des *Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R)* zur Einschätzung der Prognose bei myelodysplastischen Syndromen und Einteilung der Risikogruppen nach Greenberg et al. [33]

Prognostische Gruppe	Karyotyp
Sehr günstig	-Y, del(11q)
Günstig	normal, del(5q), del(12p), del(20q), doppelte Aberrationen mit del(5q)
Intermediär	del(7q), +8, +19, i(17q), alle anderen einzelnen oder doppelten unabhängigen Klone
Ungünstig	-7, inv(3), t(3q), del(3q), doppelte Aberrationen mit -7, del(7q), komplex = 3 Aberrationen
Sehr ungünstig	Komplex > 3 Aberrationen

Tabelle 4: Einteilung der Karyotypen in prognostische Gruppen zur Berechnung des *Revised International Prognostic Scoring Systems (IPSS-R)* [33]

### 1.5.3 Düsseldorf-Score

1992 wurde der Düsseldorf-Score von Aul et. al. vorgeschlagen [40]. Eine Validierung des Prognose-Scores hinsichtlich der Überlebenszeit und eines leukämischen Progresses gelang in einer weiteren Studie kurz darauf [41]. Im Gegensatz zum IPSS und IPSS-R lässt sich der Düsseldorf-Score auch bei Patienten ohne zytogenetische Untersuchung anwenden. In die Berechnung des Düsseldorf-Scores gehen neben Hb-Wert, Thrombozytenzahl und Anzahl der medullären Blasten auch der Wert der Lactatdehydrogenase (LDH) mit ein.

### 1.5.4 WHO Adapted Prognostic Scoring System (WPSS)

Mit dem WPSS gelang es ein dynamisches Prognosesystem zu schaffen, das zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung angewendet werden kann. Grundlage zur Berechnung ist die Zuteilung der MDS in die gültigen WHO-Gruppen. Malcovati et. al. identifizierten den Karyotypen und die Notwendigkeit von Transfusionen als wichtigste Parameter bezüglich des medianen Überlebens und eines AML-Progresses [42], so dass diese als Hauptbestandteile in den WPSS aufgenommen wurden (Tabelle 5). Über eine Vergleichskohorte konnte die Gültigkeit bestätigt werden [42].

Prognosefaktor	Punktwert			
	0	1	2	3
WHO Typ	RA/RARS/5q-	RCMD/RSCMD	RAEB I	RAEB II
Karyotyp <sup>2</sup>	Niedrig	Intermediär	Hoch	-
Transfusionsbedürftigkeit <sup>3</sup>	Nein	Regelmäßig	-	-

Risikogruppe	
Sehr niedrig	0
Niedrig	1
Intermediär	2
Hoch	3-4
Sehr hoch	5-6

Tabelle 5 **Berechnung des WHO Adapted Prognostic Scoring Systems (WPSS) zur Einschätzung der Prognose bei myelodysplastischen Syndromen und Einteilung der Risikogruppen nach Malcovati et al. [42]**

<sup>2</sup> niedrig: normal, del(5q), del(20q), -Y

hoch: komplex (≥ 3 Aberrationen), Chromosom 7 Aberrationen

intermediär: alle anderen Aberrationen

<sup>3</sup> mindestens 1 Transfusion alle 8 Wochen über einen Zeitraum von 3 Monaten

Abkürzungen: WHO, *World Health Organization*; RA, refraktäre Anämie; RARS, refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten; RCMD, refraktäre Zytopenie mit multilinearer Dysplasie; RSCMD, refraktäre Zytopenie mit multilinearer Dysplasie und Ringsideroblasten; RAEB I, refraktäre Anämie mit Blastenexzess Typ I; RAEB II, refraktäre Anämie mit Blastenexzess Typ II

### 1.5.5 International Working Group Response Criteria

Im Jahre 2000 wurden von der *International Working Group* (IWG) Kriterien herausgegeben, um das Ansprechen auf eine durchgeführte Therapie bei MDS Patienten einheitlich bewerten zu können [43]. Die vorrangigen Ziele der Therapien, nämlich die Änderung des natürlichen Krankheitsverlaufs und die Linderung krankheitsbezogener Komplikationen und eine damit verbundene Verbesserung der Lebensqualität spiegeln die Kriterien zur Bewertung eines Therapieerfolgs wider [43]. In einer Überarbeitung der

zuvor definierten Kriterien wurden zusätzlich eine Verbesserung in den zytogenetischen Risikokategorien und ein definiertes Erholen der hämatologischen Werte als wichtige Aspekte mitaufgenommen [44]. Des Weiteren ist dem Artikel eine Definition für einen Krankheitsprogress zu entnehmen. Ein Progress kann demnach über einen Anstieg des medullären Blastenanteils, über einen Abfall der peripheren Zellzahlen oder durch eine entstehende Transfusionsabhängigkeit angezeigt sein [44]. Tabelle 6 zeigt die Kriterien für einen Progress detaillierter auf. Um die Dynamik in den einzelnen Zelllinien einheitlich untersuchen zu können, fand die im Artikel beschriebene Definition in den Berechnungen für diese Arbeit Anwendung.

Kategorie	Kriterium (über mind. 4 Wochen)
Progress	Für jedes der folgenden
	Mind. 50 % Abfall ausgehend vom Maximalwert bei Thrombozyten oder ANC
	Abfall des Hb $\geq 2$ g/dl
	Transfusionsabhängigkeit

Tabelle 6: **Ausschnitt aus den Kriterien für einen Krankheitsprogress eines myelodysplastischen Syndroms nach den Kriterien der *International Working Group (IWG)* [44]**  
 Abkürzungen: mind., mindestens; ANC, absolute Neutrophilenzahl; Hb, Hämoglobinwert; g/dl, Gramm pro Deziliter

## 1.6 Therapie

Die Therapieentscheidung richtet sich neben patientenspezifischen Parametern wie dem Alter, Komorbiditäten und selbstverständlich auch dem Patientenwunsch, nach der Risikogruppe, in die ein Patient mithilfe des IPSS oder des IPPS-R eingeteilt wird. Es wird zwischen Niedrigrisiko- (IPSS: *low-risk*, *intermediate-risk-I*; IPPS-R: *very-low-risk*, *low-risk*, *intermediate-risk*) und Hochrisikopatienten (IPSS: *intermediate-risk-II*, *high-risk*; IPPS-R: *high-risk*, *very-high-risk*) unterschieden.

Therapiestrategien bei Niedrigrisikopatienten zielen vor allem auf den Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität und der Autonomie ab. So kann bei asymptomatischen Zytopenien eine abwartende Therapie angezeigt sein (Leitlinie MDS, Stand Februar 2020). Symptomatische Patienten sollten abhängig von der Klinik supportiv Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten (EK) oder Thrombozytenkonzentraten (TK) erhalten. Bei niedrigen endogenen Spiegel kann die Stimulation mittels Wachstumsfaktoren, wie zum Beispiel Erythropoetin sinnvoll sein [45, 46]. Antibiotische Therapien und Impfungen können bei immunologisch inkompetenten Patienten prophylaktisch notwendig werden. Bei einigen

Patienten kann es durch die wiederholte Transfusion von Erythrozytenkonzentraten zu einer Eisenüberladung und folglich Schäden in verschiedenen Organen kommen. In diesem Fall sollte eine Eisenchelationstherapie in Betracht gezogen werden. Eine dauerhafte Chelationstherapie führt in 15 – 20 % zu einer Verbesserung der hämatologischen Parameter [21]. Transfusionsabhängige Patienten mit einem 5q- Syndrom profitieren von einer immunmodulatorischen Therapie mit Lenalidomid. 67 % der Patienten erreichen Transfusionsfreiheit [47]. In einer randomisierten Phase-III-Studie konnte sogar eine zytogenetische Remission unter Lenalidomid nachgewiesen werden [48]. Bei fehlendem Ansprechen auf erythrozytenstimulierende Substanzen stellt die Inhibition von Suppressoren der Erythropoese eine weitere Option dar. Der genaue Wirkmechanismus von Luspatercept ist nur wenig beschrieben, jedoch kam es hierunter in 10 – 50 % zu Transfusionsfreiheit [49]. In selteneren Fällen kann auch bei Niedrigrisikopatienten eine allogene Stammzelltransplantation als Therapie erwogen werden. Jeder Patient sollte hierbei aufgrund der therapiebedingten Mortalität als Einzelfall in Konferenzen vorgestellt und besprochen werden [50-52].

Die Therapieziele für Hochrisikopatienten liegen vor allem in einer Verzögerung des Krankheitsverlaufes und somit einer Verlängerung der Überlebenszeit (Leitlinie MDS, Stand Februar 2020). Für die einzige kurative Therapie, eine allogene Stammzelltransplantation nach Induktionschemotherapie, sind aufgrund von Nebenerkrankungen und des Alters nur wenige Patienten geeignet. Die sorgfältige Auswahl solcher Patienten ist von großer Bedeutung [52, 53]. Durch die Entwicklung dosisreduzierter vorbereitender Chemotherapien lässt sich die Transplantationsindikation erweitern, was wiederum zu einer steigenden Zahl an Transplantationen führt [54]. Ist die Indikation zur Stammzelltransplantation gestellt und existiert ein geeigneter Spender, so sollte die Therapie zügig begonnen werden. Cutler et.al. wiesen für Hochrisikopatienten eine verlängerte Überlebenszeit nach früher Transplantation nach [55]. Für Patienten, die sich auch nach erweiterter Transplantationsindikation nicht für eine solche oder eine hochdosierte Chemotherapie eignen, steht eine epigenetische Therapie mit der demethylierenden Substanz Azacitidin zur Verfügung [22]. Im Vergleich mit konventionellen Therapieansätzen kann bei einem niedrigem Anteil an medullären Blasten eine verlängerte Überlebenszeit erreicht werden [56], wenn auch keine Heilung möglich ist.

## 1.7 Fragestellung und Ziele der Arbeit

Bislang werden die verschiedenen Prognoseparameter und somit auch die Prognose-Scores für MDS zumeist lediglich zum Zeitpunkt der ED erhoben. Der einzige konstante Parameter ist hierbei das Geschlecht eines Patienten. Alle weiteren Werte, wie der Hb-Wert, die absolute Neutrophilenzahl (ANC), die Thrombozytenzahl, zytogenetische Veränderungen und Knochenmarksbefunde unterliegen im Verlauf der Erkrankung einer Dynamik und können so auch die Prognose eines jeden MDS Patienten beeinflussen. Ziel dieser Arbeit ist eine detaillierte Analyse, welche Parameter und wie stark Veränderungen in den beschriebenen Parametern, die zum Zeitpunkt der ED beschriebene Prognose hinsichtlich des Gesamtüberlebens und eines leukämischen Progresses beeinflussen.

- Welche Parameter zeigen bei Veränderungen einen signifikanten Einfluss auf die mediane Überlebenszeit?
- Besitzt der Zeitpunkt einer Veränderung signifikanten Einfluss auf die Prognose?
- Welche Parameter weisen unabhängig eine signifikante Beziehung zu einem Übergang in eine AML auf?
- Welche Parameter sind die stärksten unabhängigen Prädiktoren für die mediane Überlebenszeit?

## 2. Patienten und Methoden

### 2.1 Zusammenstellung des Patientenkollektivs

Alle Patienten, bei denen zwischen den Jahren 2003 und 2013 in Düsseldorf ein MDS diagnostiziert wurde und deren Daten in das Düsseldorfer MDS-Register aufgenommen wurden, wurden in das Patientenkollektiv eingeschlossen. Voraussetzung war zusätzlich, dass mindestens eine Nachuntersuchung am Uniklinikum Düsseldorf stattgefunden hatte. Aus diesen Voraussetzungen ergab sich eine Zahl von 342 beobachteten Patienten.

### 2.2 Methoden der Datenerhebung

Das Düsseldorfer MDS-Register ist Grundlage der Datenerhebung für die vorliegende Arbeit. Es wurde 1982 nach Publikation der FAB-Klassifikation für MDS ins Leben gerufen. Ziel des Registers ist es, die so heterogene Gruppe der MDS so gut wie möglich zu definieren, den Verlauf der Erkrankung so genau wie möglich vorauszusagen und daraus die bestmögliche Therapie für den einzelnen Patienten zu eruieren. Basis für eine flächendeckende Verwirklichung dieses Ziels ist die Zusammenarbeit zwischen Kliniken und Praxen. Im Mittelpunkt stehen eine einheitliche zytomorphologische und -genetische Diagnostik und eine übereinstimmende Dokumentation der Krankheitsverläufe. Des Weiteren werden klinische Studien gemeinsam von den teilnehmenden Kliniken und Praxen durchgeführt oder wissenschaftliche Projekte unterstützt. Stetiger Schwerpunkt des MDS-Registers stellt die Prognoseforschung dar. Zum aktuellen Zeitpunkt sind Daten von mehr als 7.000 MDS-Patienten im Düsseldorfer MDS-Register dokumentiert. Sowohl krankheitsspezifische als auch patientenspezifische Informationen werden, sofern vorhanden, in das MDS-Register aufgenommen. Die für diese Arbeit notwendigen Informationen wurden dem MDS-Register entnommen. Ergänzend erfolgte die Datenerhebung über die Klinikdatenbank Medico.

### 2.3 Erhobene Daten

Als patientenbezogene Daten wurden vor allem demographische Daten erhoben. Hierzu zählt das Geschlecht des Patienten und dessen Geburtsdatum. Aus Geburtsdatum und Diagnosedatum, einheitlich definiert als Datum der ersten Knochenmarkspunktion, wurde das Alter bei Diagnosestellung errechnet. Im Falle des Versterbens eines Patienten wurde

auch dieses Datum notiert. Des Weiteren umfassen die erhobenen Daten krankheitsspezifische Ergebnisse der initialen Diagnostik, wie dem Hb-Wert, der ANC, der Thrombozytenzahl, dem medullären Blastenanteil, dem Karyotypen und dem WHO-Typen nach Klassifikation aus dem Jahre 2008. In der Zusammenschau dieser Daten ließen sich die verschiedenen Prognose-Scores berechnen. Informationen über den Krankheitsverlauf konnten ebenfalls dem MDS-Register entnommen werden. Der Zeitpunkt eines AML-Überganges oder einer entstehenden Transfusionsabhängigkeit wurde dokumentiert, ebenso die Angabe, ob und welche Art der Therapie stattgefunden hatte. Das Ziel, monatliche Verlaufskontrollen hinsichtlich der peripheren Zellzahlen für alle Patienten zu erheben, gestaltete sich als erschwert, da nicht alle Patienten monatliche Kontrollen erhalten hatten. Für die meisten Patienten ließen sich jedoch Kontrollen in regelmäßigen Abständen festhalten. Zu diesem Zweck wurde ein Datensatz definiert und angelegt und die benötigten Daten ermittelt.

## 2.4 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mithilfe der Statistik- und Analyse-Software IBM SPSS Statistics 25 (Norman u. Nie, 1983). Mittels deskriptiver Statistikverfahren wurden die Häufigkeitsverteilungen tabellarisch wie auch graphisch dargestellt. Die Überlebenszeit wurde über die Kaplan-Meier-Methode berechnet und in Kurven dargestellt. Im Folgenden wurden die Ergebnisse durch den Log-Rank-Test auf Signifikanz überprüft. Als Überlebenszeit wurde der Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Todeszeitpunkt definiert. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch lebten, wurden zensiert. Durch bivariate Analysen und Kreuztabellen wurden die Zusammenhänge zwischen verschiedenen Variablen statistisch geprüft. Um die Signifikanz der Ergebnisse festzustellen, wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. In der Multivariatanalyse wurde das Verfahren der Cox-Regression angewendet, um den Einfluss unabhängiger Variablen auf die Überlebenszeit zu schätzen. Auch hier wurde mittels Chi-Quadrat-Test auf Signifikanz überprüft, nach der Einschlußmethode wurden signifikante Variablen ausgewählt. Für alle Analysen wurde ein Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  festgelegt, gegen welches getestet wurde.

Ein positives Ethikvotum für die Auswertung der im MDS-Register bereits vorhandenen und der nachverfolgten Patientendaten liegt vor (Referenznummer: 3008, 15.01.2008).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Deskriptive Analyse der Patientencharakteristika und der erhobenen Parameter

In der beobachteten Kohorte von 342 Patienten sind fast zwei Drittel der Patienten männlich (61,4 %; n = 210). Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 67,54 Jahren, wobei der jüngste Patient zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 17,42 Jahre alt war, der älteste 86,92 Jahre alt. Die demographische Verteilung ist in Tabelle 7 veranschaulicht.

<b>Epidemiologische Parameter</b>	<b>Kennzahlen</b>
Geschlecht	Anzahl (%)
Männlich	210 (61,4)
Weiblich	132 (38,6)
	Median (Spannweite)
Alter in Jahren	67,54 (17,42 – 86,92)

Tabelle 7: **Verteilung von Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 342 Patienten**

Zum Zeitpunkt der ED weisen die Patienten im Median einen Hb-Wert von 9,55 g/dl, eine Thrombozytenzahl von  $100 \times 1000/\mu\text{l}$  und eine ANC von  $1,620 \times 1000/\mu\text{l}$  auf. Bei den meisten der Patienten sind zu Beginn der Erkrankung die Zahlen von nur einer oder zwei Zelllinien vermindert (34,2 % und 33,6 %; n = 117 und n = 115), am seltensten lässt sich ein normwertiger Zellstatus notieren (13,7 %; n = 47). Der medulläre Anteil an Blasten liegt im Median bei 4 %. Bei 259 Patienten wird zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mittels einer zytogenetischen Untersuchung der Karyotyp festgestellt. In mehr als einem Drittel der Fälle (38,6 %; n = 132) kann hierbei ein normaler Karyotyp diagnostiziert werden, die weitere Verteilung der einzelnen Chromosomenveränderungen und die hämatologischen Ausgangswerte zeigt Tabelle 8.



<b>Laborparameter</b>	<b>Median (Spannweite)</b>
Hb-Wert (g/dl)	9,55 (4,40 – 16,30)
Thrombozyten (x1000/ $\mu$ l)	100,00 (1 – 987)
ANC (x1000/ $\mu$ l)	1,620 (0,002 – 32,830)
medulläre Blasten (%)	4 (0 – 29)

<b>Karyotyp</b>	<b>Anzahl (%) (insgesamt 342 Patienten)</b>
Normal	132 (38,6)
5q-	26 (7,6)
7q-	7 (2,1)
+8	14 (4,1)
-Y	6 (1,8)
20q-	1 (0,3)
div 1-2	28 (8,2)
del(11q23)	2 (0,6)
inv(3)/t(3;3)	2 (0,6)
complex=3	35 (10,2)
-7	1 (0,3)
complex>3	5 (1,5)
nicht durchgeführt/fehlend	83 (24,3)

Tabelle 8: **Laborparameter und Verteilung des Karyotypen bei Erstdiagnose**  
 Abkürzungen: Hb, Hämoglobin; g/dl, Gramm pro Deziliter;  $\mu$ l, pro Mikroliter;  
 ANC, absolute Neutrophilenzahl

Mit Einführung des Prognose-Scores IPSS bzw. IPSS-R werden die einzelnen Karyotypen in Risikogruppen eingeordnet, was eine Darstellung der Verteilung deutlich vereinfacht. Nach IPSS Risikogruppen lassen sich fast zwei Drittel der Patienten einem Niedrigrisiko-Karyotypen zuordnen (63,7 %; 48,2 % der Gesamtkohorte; n = 165), die übrigen Patienten bilden zwei annähernd gleich große Gruppen für einen intermediären Risikotypen und einen Hochrisiko-Karyotypen (17,8 %; 13,4 % der Gesamtkohorte; n = 46 und 18,5 %; 14,0 % der Gesamtkohorte; n = 48). Eine ähnliche Verteilung zeigt sich auch bei der Einteilung in IPSS-R Risikogruppen. Die meisten Patienten weisen einen günstigen Chromosomensatz auf (60,2 %; 46,5 % der Gesamtkohorte; n = 159), 3 % (2,3 % der Gesamtkohorte; n = 8) sogar einen sehr günstigen auf. Zwischen den Gruppen mit intermediärem und ungünstigem Chromosomensatz zeigt sich erneut ein nur sehr kleiner Unterschied (19,3 %; 14,9 % der Gesamtkohorte; n = 51 bzw. 14 %; 10,8 % der Gesamtkohorte; n = 37), eine weitere Randgruppe ergibt sich aus Patienten mit einem sehr ungünstigen Risikoprofil (3,4 %; 2,6 % der Gesamtkohorte; n = 9). Aus den erhobenen Daten wird schließlich für jeden Patienten zu Beginn seiner Erkrankung eine individuelle Punktzahl ermittelt, die in den verschiedenen Scoringssystemen verschiedenen Risikogruppen zugeteilt wird. Sowohl nach IPSS als auch nach IPSS-R kann für die meisten Patienten ein intermediäres oder geringes Krankheitsrisiko ermittelt werden. Eine detaillierte Übersicht über die Größen der verschiedenen Risikogruppen gibt Tabelle 9. Alle Patienten, mit Ausnahme eines einzelnen, können bei Diagnosestellung ihrer Erkrankung nach der Klassifikation aus dem

Jahre 2008 einem WHO-Typen zugeordnet werden. Mit eingeschlossen sind hierbei weiterhin Patienten mit einer refraktären Anämie mit Blastenexzess in Transformation (RAEB T) und Patienten mit einer CMML. Die meisten Patienten finden sich in der Gruppe der RCMD (36,5 %; n = 125), bei den wenigsten Patienten liegt ein unklassifizierbares MDS vor (1,2 %; n = 4). Durch die Konstruktion weniger Übergruppen (RA vs. RAEB vs. CMML) kann die prozentuale Aufteilung und im später Folgenden auch die Überlebenszeitanalyse vereinfacht dargestellt werden.

IPSS	Anzahl (%)	IPSS-R	Anzahl (%)	WHO-Typ	Anzahl (%)
Niedrig	47 (13,7)	sehr niedrig	27 (7,9)	RA	22 (6,4)
intermediär I	110 (32,2)	Niedrig	86 (25,1)	RARS	7 (2,0)
intermediär II	48 (14,0)	intermediär	62 (18,1)	tRARS	5 (1,5)
Hoch	20 (5,8)	Hoch	44 (12,9)	RAEB I	41 (12,0)
		sehr hoch	32 (9,4)	RAEB II	61 (17,8)
				RAEB T	7 (2,0)
				RCMD	125 (36,5)
				RSCMD	22 (6,4)
				CMML I	25 (7,3)
				CMML II	7 (2,0)
				5q- Syndrom	15 (4,4)
				unklassifiziert	4 (1,2)
<b>Fehlend</b>	117 (34,2)		91 (26,6)		1 (0,3)

Tabelle 9: **Verteilungen in der Gesamtkohorte (342 Patienten) nach *International Prognostic Scoring System* (IPSS), *Revised International Prognostic Scoring System* (IPSS-R) und WHO-Typen**

Abkürzungen: WHO, *World Health Organization*; RA, refraktäre Anämie; RARS, refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten; tRARS, refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten und Thrombozytose; RAEB I, refraktäre Anämie mit Blastenexzess Typ I; RAEB II, refraktäre Anämie mit Blastenexzess Typ II; RAEB T, refraktäre Anämie mit Blastenexzess in Transformation; RCMD, refraktäre Zytopenie mit multilinearer Dysplasie; RSCMD, refraktäre Zytopenie mit multilinearer Dysplasie und Ringsideroblasten; CMML I, chronische myelomonozytäre Leukämie Typ I; CMML II, chronische myelomonozytäre Leukämie Typ II; 5q-, Deletion auf dem kurzen Arm des fünften Chromosoms

Eine Variable, die gegebenenfalls große Auswirkungen auf den Verlauf der Erkrankung haben kann, ist das ausgewählte Therapieverfahren. Unterschieden wird hierbei zwischen einer allogenen Stammzelltransplantation, einer epigenetischen Therapie mittels Azacitidin und einer intensiven Chemotherapie. Konservative Therapieverfahren wie eine „*best-supportive-care*“-Strategie oder eine „*watchful-waiting*“-Strategie werden unter der Rubrik „*not done*“ summiert. Insgesamt werden über zwei Drittel der Patienten „nicht therapiert“ (71,8 %; n = 245). Dieser hohe Prozentsatz deckt sich gut mit dem zuvor beschriebenen

ebenfalls höheren Prozentsatz an Patienten, mit einem günstigen oder intermediären Risikoprofil, bei denen ein abwartendes oder rein supportives Therapieregime häufig angezeigt ist. 13,2 % (n = 45) der hier beobachteten MDS Patienten erhalten eine allogene Stammzelltransplantation, 8,5 % (n = 29) werden mit Azacitidin therapiert, 6,5 % (n = 22) werden mit einer intensiven Chemotherapie behandelt. Nur für einen einzigen Patienten kann kein Therapieverfahren festgehalten werden.

Neben der Überlebenswahrscheinlichkeit geben die Prognose-Scores auch ein geschätztes Risiko für einen Übergang in eine AML an. Ein leukämischer Progress kann als Verlaufsparemeter oder auch als Endpunkt betrachtet werden, da hier die Grunderkrankung in eine Zweiterkrankung übergeht. Der Großteil der beobachteten Patienten zeigt keinen Übergang in eine AML (78,1 %; n = 167), bei 21,1 % (n = 72) der Patienten kommt es zu einem leukämischen Progress.

## 3.2 Überlebenszeitanalysen

Das folgende Kapitel thematisiert das Gesamtüberleben des Patientenkollektivs und untersucht den Einfluss verschiedener Variablen wie zum Beispiel dem Geschlecht, aber vor allem auch den der verschiedenen Prognosegruppen und den Veränderungen in den einzelnen Zelllinien auf die Überlebenszeit. Dargestellt werden die Ergebnisse in Kaplan-Meier-Kurven.

### 3.2.1 Überleben des Gesamtkollektivs

Am Ende des Beobachtungszeitraums waren 209 der insgesamt 342 Patienten verstorben (61,1 %). Die mediane Überlebenszeit des Gesamtkollektivs beträgt 41,07 Monate. Die kürzeste Überlebenszeit wird mit 0,46 Monaten angegeben, die längste Überlebenszeit mit fast 166,74 Monaten. Abb. 1 stellt das kumulative Überleben des Gesamtkollektivs graphisch dar.

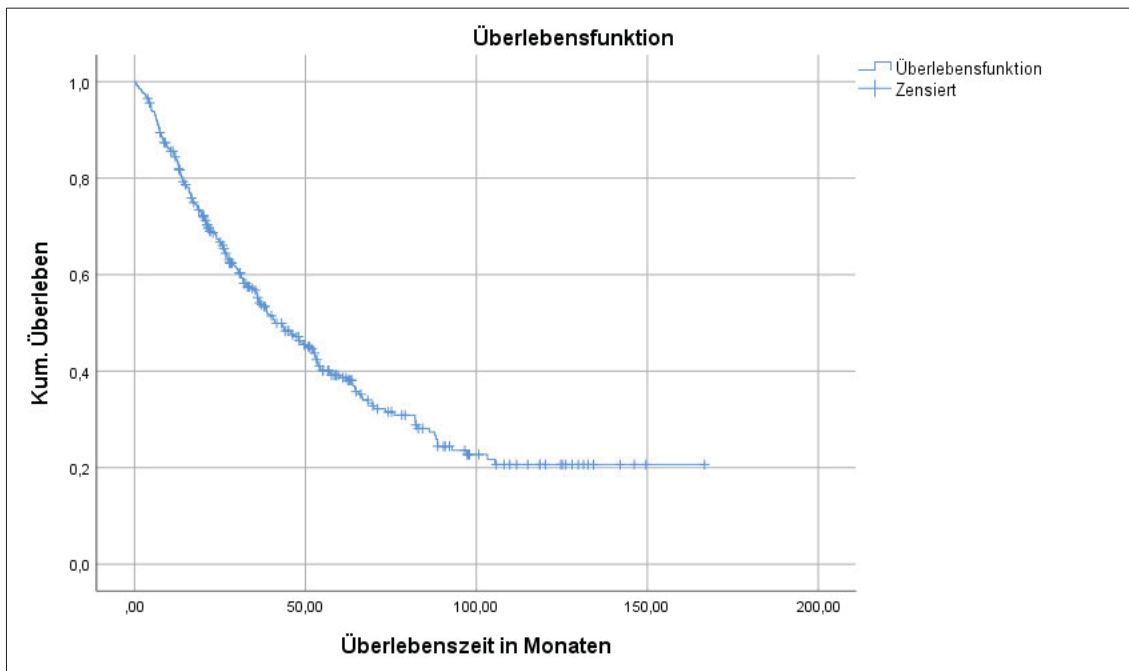


Abb. 1: **Kumulatives (kum.) Überleben in % des Gesamtkollektivs**, 342 Patienten

### 3.2.2 Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht

In der untersuchten Patientengruppe befinden sich 210 männliche Patienten (61,4 %) und 132 weibliche Patienten (38,6 %). Männliche Patienten erreichen in dieser Analyse ein medianes Überleben von 40,54 Monaten. In der Gruppe der weiblichen Patienten liegt die mediane Überlebenszeit bei 48,07 Monaten. Die Berechnungen bezogen auf das Geschlecht zeigen ein um im Median sieben Monate kürzeres Überleben für an MDS erkrankte Männer, die Ergebnisse können jedoch nicht als signifikant interpretiert werden ( $p = 0,738$ ).

### 3.2.3 Überleben in Abhängigkeit vom Alter

Das mediane Alter bei ED liegt in der untersuchten Kohorte bei 67,54 Jahren. Aufgrund des ermittelten medianen Erkrankungsalters wurde als *Cut-off*-Wert für die Dichotomisierung des Alters ein Wert von 70 Jahren gewählt. 135 der untersuchten 342 Patienten (39,5 %) sind zum Zeitpunkt der Diagnose älter als 70 Jahren. In der zweiten, größeren Gruppe von 207 Patienten (60,5 %) liegt das Alter bei ED unter 70 Jahren. Patienten, die in einem Alter von über 70 Jahren an MDS erkranken, weisen eine mediane Überlebenszeit von 35,75 Monaten auf. Im Gegensatz zur ersten Gruppe lässt sich für die größere Gruppe mit einem Alter von unter 70 Jahren eine mit 46,88 Monaten längere

mediane Überlebenszeit ermitteln. Die zum Zeitpunkt der ED jüngeren Patienten leben somit fast ein Jahr (11,13 Monate) länger als die bei Diagnosestellung älteren Patienten. Abb. 2 stellt den hoch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen graphisch dar ( $p < 0,001$ ).

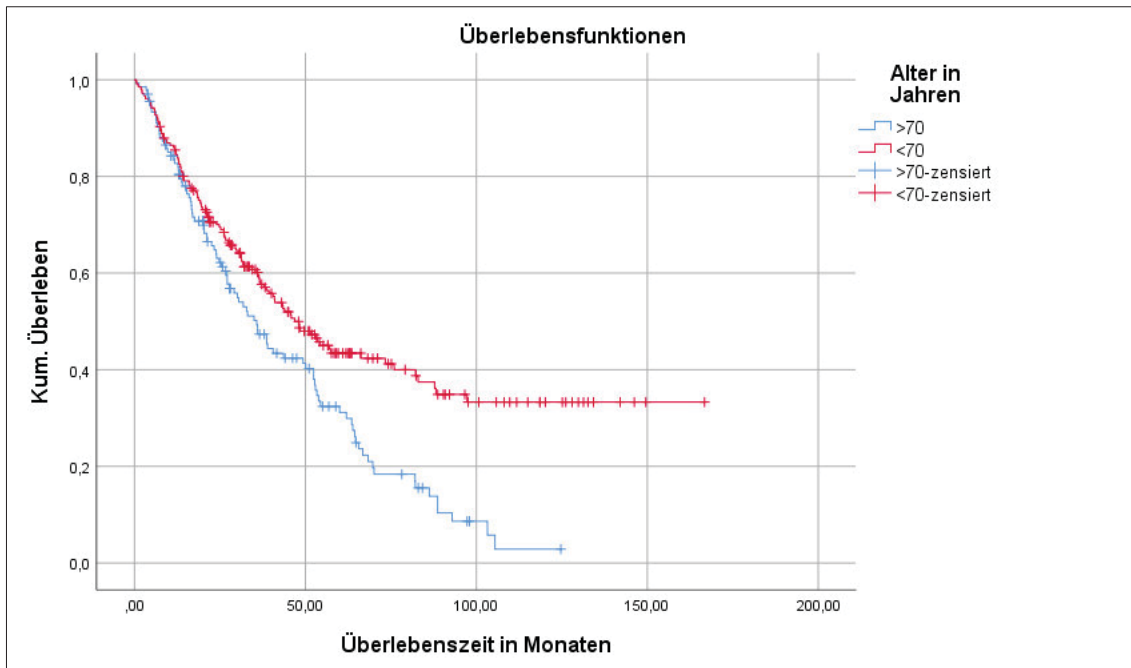


Abb. 2: **Kumulatives (kum.) Überleben in % in Abhängigkeit vom Alter in Jahren bei Erstdiagnose; 342 Patienten;  $p < 0,001$**

### 3.2.4 Überleben in Abhängigkeit vom WHO-Typ (2008)

In der untersuchten Gruppe von insgesamt 342 Patienten ist bei 341 Patienten der genaue Subtyp bekannt. Mit 36,5 % ( $n = 125$ ) wird bei den meisten Patienten eine refraktäre Zytopenie mit multilinearer Dysplasie (RCMD) diagnostiziert. Darauf folgen die zwei Subtypen der refraktären Anämie mit Blastenexzess (RAEB), wobei Typ II bei 17,8 % ( $n = 61$ ) und Typ I bei 12,0 % ( $n = 41$ ) vorliegt. An vierter Stelle mit 7,3 % ( $n = 25$ ) liegt die chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML) Typ I. Gleich häufig treten mit jeweils 6,4 % (jeweils  $n = 22$ ) die refraktäre Anämie (RA) und die refraktäre Zytopenie mit Ringsideroblasten und multilinearer Dysplasie (RSCMD) auf. Mit 4,4 % ( $n = 15$ ) folgt dann das 5q- Syndrom ( $\text{del}(5q)$ ), während mit jeweils 2,1 % (jeweils  $n = 7$ ) die refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS), die refraktäre Anämie mit Blastenexzess in Transformation (RAEB T) sowie die CMML Typ II vorliegen. An vorletzter Stelle steht mit 1,5 % ( $n = 5$ ) die

refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten und Thrombozytose (tRARS). Am seltensten kommt mit 1,2 % (n = 4) eine unklassifizierte Form (MDS-U) vor.

Bei der größten Patientengruppe, nämlich bei Patienten mit einer RCMD, liegt die mediane Überlebenszeit bei 43,60 Monaten. Die nur knapp halb so große Gruppe der Patienten mit einer RAEB II überlebt im Median geschätzte 22,08 Monate. Patienten mit einer RAEB I zeigen im Vergleich dazu ein längeres medianes Überleben von 34,96 Monaten. Patienten mit einer CMML I überleben im Median geschätzte 63,84 Monate. Bei Vorliegen einer RA ergibt sich für die mediane Überlebenszeit ein Wert von 57,50 Monaten. Für die Gruppe aus Patienten mit einer RSCMD lässt sich eine Überlebenszeit von 50,07 Monaten ermitteln. Patienten mit einem 5q- Syndrom weisen mit 65,54 Monaten die längste mediane Überlebenszeit auf. In der Gruppe von Patienten mit refraktärer Anämie und Ringsideroblasten ergibt sich ein Median für die Überlebenszeit von 57,07 Monaten. Die kürzeste mediane Überlebenszeit erreichen Patienten mit einer vorliegenden RAEB T (12,09 Monate). Bei Vorliegen einer CMML II liegt die mediane Überlebenszeit bei 53,42 Monaten. Patienten mit Vorliegen einer tRARS ergeben mit nur fünf Patienten die zweitkleinste Gruppe. Für die mediane Überlebenszeit kann kein Schätzwert ermittelt werden, da zum beobachteten Zeitpunkt noch drei der Patienten leben. Die kleinste Gruppe unter den untersuchten Patienten bildet die Gruppe mit Vorliegen einer unklassifizierten Form eines MDS (MDS-U). Hierbei kann eine geschätzte mediane Überlebenszeit von 63,54 Monaten angegeben werden.

Bei der Betrachtung aller Ergebnisse lässt sich feststellen, dass vor allem die refraktären Anämien mit Blastenexzess eine ungünstige Prognose aufzuweisen scheinen. Tabelle 10 fasst die Überlebenszeiten der einzelnen WHO-Typen zusammen.

WHO-Typ	Anzahl (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten (Spannweite)
RA	22 (6,4)	57,50 (33,67 – 81,33)
RARS	7 (2,1)	57,07 (19,56 – 94,58)
tRARS	5 (1,5)	
RAEB I	41 (12,0)	34,96 (23,32 – 46,59)
RAEB II	61 (17,8)	22,08 (13,91 – 30,25)
RAEB T	7 (2,1)	12,09 (6,02 – 18,16)
RCMD	125 (36,5)	43,60 (28,85 – 58,35)
RSCMD	22 (6,4)	50,07 (30,39 – 69,76)
CMML I	25 (7,3)	63,84 (10,48 – 117,19)
CMML II	7 (2,1)	53,42 (28,18 – 78,66)
5q- Syndrom	15 (4,4)	65,54 (37,26 – 93,83)
MDS-U	4 (1,2)	63,54

Tabelle 10: **Verteilung der MDS-Subtypen nach WHO-Klassifikation 2008 und dazugehörige mediane Überlebenszeiten bei 341 Patienten**

Abkürzungen: WHO, *World Health Organization*; RA, refraktäre Anämie; RARS, refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten; tRARS, refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten und Thrombozytose; RAEB I, refraktäre Anämie mit Blastenexzess Typ I; RAEB II, refraktäre Anämie mit Blastenexzess Typ II; RAEB T, refraktäre Anämie mit Blastenexzess in Transformation; RCMD, refraktäre Zytopenie mit multilinearer Dysplasie; RSCMD, refraktäre Zytopenie mit multilinearer Dysplasie und Ringsideroblasten; CMML I, chronische myelomonozytäre Leukämie Typ I; CMML II, chronische myelomonozytäre Leukämie Typ II; 5q-, Deletion auf dem kurzen Arm des fünften Chromosoms; MDS-U, unklassifizierte myelodysplastische Syndrome

Um die verschiedenen Ergebnisse einfacher darstellen zu können, werden sie einigen wenigen Obergruppen zugeteilt (Tabelle 11). So sind refraktäre Zytopenien (RA, RARS, tRARS, RCMD, RSCMD und 5q- Syndrom) zu einer Gruppe zusammengefasst. RAEB I, RAEB II und RAEB T bilden die zweite Gruppe. Die verbleibenden CMML I und CMML II werden einer dritten Gruppe zugeordnet. In diese Gruppen können 337 Patienten eingeordnet werden. Patienten mit MDS-U werden hierbei nicht berücksichtigt.

Übergruppe	WHO-Typ (2008)
RA	RA RARS tRARS RCMD RSCMD 5q- Syndrom
RAEB	RAEB I RAEB II RAEB T
CMML	CMML I CMML II

Tabelle 11: **Zuordnung der einzelnen WHO-Typen nach der Klassifikation aus dem Jahre 2008 in Übergruppen**

Abkürzungen: WHO, *World Health Organization*; RA, refraktäre Anämien; RA, refraktäre Anämie; RARS, refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten; tRARS, refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten und Thrombozytose; RCMD, refraktäre Zytopenie mit multilinearer Dysplasie; RSCMD, refraktäre Zytopenie mit multilinearer Dysplasie und Ringsideroblasten; 5q-, Deletion auf dem kurzen Arm des fünften Chromosoms; RAEB, refraktäre Anämie mit Blastenexzess; RAEB I, refraktäre Anämie mit Blastenexzess Typ I; RAEB II, refraktäre Anämie mit Blastenexzess Typ II; RAEB T, refraktäre Anämie mit Blastenexzess in Transformation; CMML, chronische myelomonozytäre Leukämie; CMML I, chronische myelomonozytäre Leukämie Typ I; CMML II, chronische myelomonozytäre Leukämie Typ II

Der Großteil der Patienten mit 196 Erkrankten (58,2 %; 57,3 % der Gesamtkohorte) lässt sich der Gruppe der refraktären Zytopenien zuordnen. In dieser Gruppe zeigt sich eine mediane Überlebenszeit von 52,40 Monaten. Im Vergleich leben die Patienten knapp zwei Jahre (25,79 Monate) länger als Patienten mit Blastenexzess, jedoch knapp ein Jahr (11,43 Monate) kürzer als Patienten aus der CMML-Gruppe. In die Gruppe mit der schlechtesten Prognose für das mediane Überleben, der Gruppe aus Patienten mit Blastenexzess, zählen knapp ein Drittel der beobachteten Patienten (32,3 %; 31,9 % der Gesamtkohorte; n = 109). Im Median erreicht diese Gruppe nur eine Überlebenszeit von 26,61 Monaten. Die mit 32 Patienten (9,5 %; 9,4 % der Gesamtkohorte) kleinste Gruppe wird von Patienten mit vorliegender CMML gebildet. In dieser Gruppe lässt sich die längste Überlebenszeit messen, sie beträgt 63,84 Monate. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich das Vorliegen einer CMML im Vergleich mit anderen Subtypen des MDS prognostisch günstig auf den Krankheitsverlauf auswirkt. Das Vorliegen eines Blastenexzesses hingegen verkürzt die Überlebenszeit.

Sowohl in der Untersuchung der Obergruppen als auch in der Untersuchung der Kleingruppen zeigen p-Werte von <0,001 die hohe Signifikanz des Einflusses des WHO-Typs auf die Prognose eines MDS. Lediglich die Unterscheidung einzelner Subtypen in den Obergruppen weist keine Signifikanz auf ( $p = 0,577$  bei RA bzw.  $p = 0,108$  bei RAEB



bzw.  $p = 0,639$  bei CMML). Die Ergebnisse sind in den Abb. 3 und 4 sowohl für alle WHO-Typen als auch für die kleineren Obergruppen dargestellt.

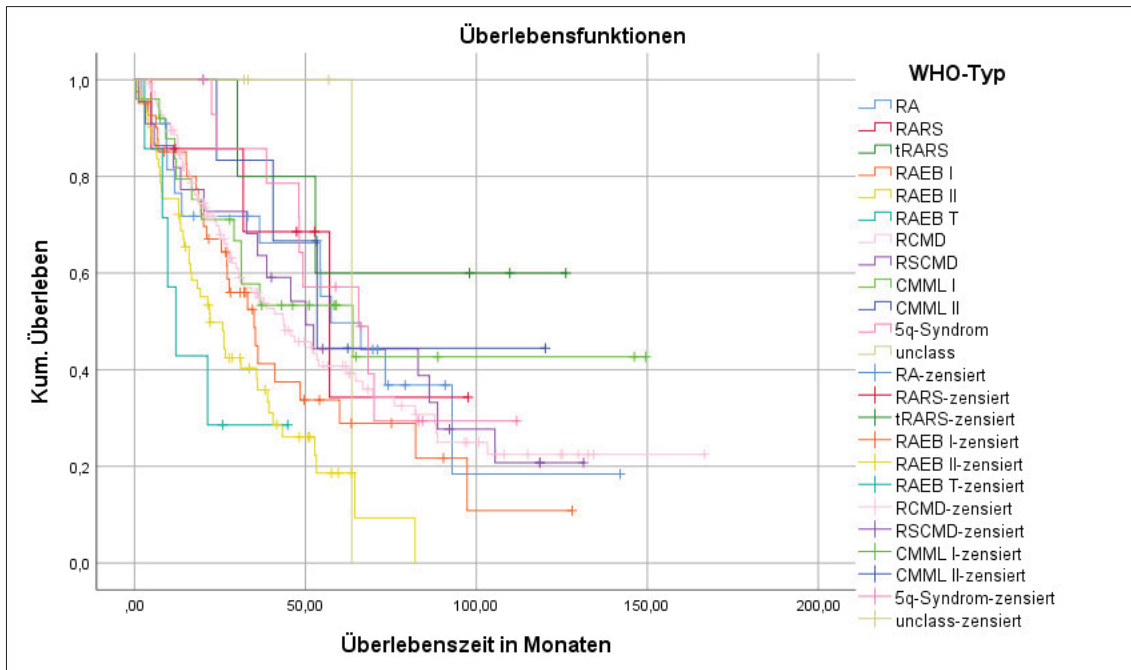


Abb. 3: **Kumulatives (kum.) Überleben in % in Abhängigkeit vom WHO-Typ 2008 zum Zeitpunkt der**

**Erstdiagnose bei 341 Patienten;  $p < 0,001$**

Abkürzungen: WHO, *World Health Organization*; RA, refraktäre Anämie; RARS, refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten; tRARS, refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten und Thrombozytose; RAEB I, refraktäre Anämie mit Blastenexzess Typ I; RAEB II, refraktäre Anämie mit Blastenexzess Typ II; RAEB T, refraktäre Anämie mit Blastenexzess in Transformation; RCMD, refraktäre Zytopenie mit multilinearer Dysplasie; RSCMD, refraktäre Zytopenie mit multilinearer Dysplasie und Ringsideroblasten; CMML I, chronische myelomonozytäre Leukämie Typ I; CMML II, chronische myelomonozytäre Leukämie Typ II; 5q-, Deletion auf dem kurzen Arm des fünften Chromosoms; unclass, unklassifizierte myelodysplastische Syndrome

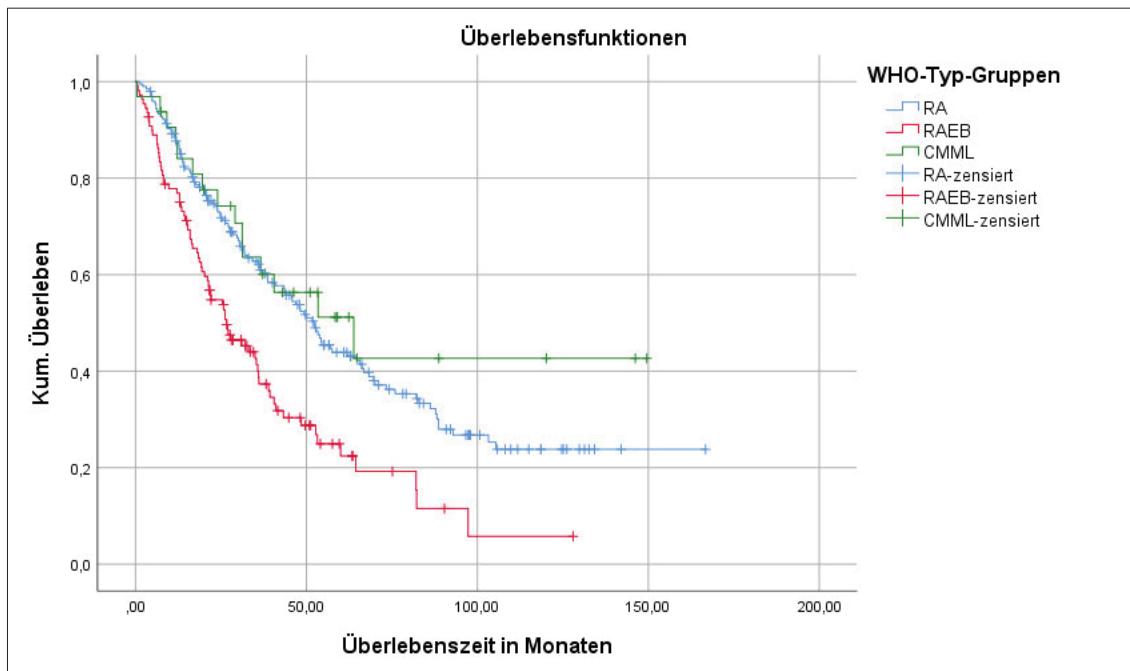


Abb. 4: **Kumulatives (kum.) Überleben in % in Abhängigkeit vom WHO-Typ zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 337 Patienten,  $p < 0,001$**

Einteilung der Gruppen nach WHO-Typ 2008:

RA=RA/RARS/tRARS/RCMD/RSCMD/5q-; RAEB=RAEB I/RAEB II/RAEB T;  
CMML=CMML I/CMML II

Abkürzungen: WHO, *World Health Organization*; WHO, World Health Organization; RA, refraktäre Anämien; RA, refraktäre Anämie; RARS, refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten; tRARS, refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten und Thrombozytose; RCMD, refraktäre Zytopenie mit multilinearer Dysplasie; RSCMD, refraktäre Zytopenie mit multilinearer Dysplasie und Ringsideroblasten; 5q-, Deletion auf dem kurzen Arm des fünften Chromosoms; RAEB, refraktäre Anämie mit Blastenexzess; RAEB I, refraktäre Anämie mit Blastenexzess Typ I; RAEB II, refraktäre Anämie mit Blastenexzess Typ II; RAEB T, refraktäre Anämie mit Blastenexzess in Transformation; CMML, chronische myelomonozytäre Leukämie; CMML I, chronische myelomonozytäre Leukämie Typ I; CMML II, chronische myelomonozytäre Leukämie Typ II

### 3.2.5 Überleben in Abhängigkeit vom Karyotypen

Bei 259 der 342 beobachteten Patienten wurde bei ED der Karyotyp ermittelt. Die meisten Patienten weisen bei der Untersuchung einen normalen Karyotypen auf (38,6 %;  $n = 132$ ) und erreichen mit diesem ein medianes Überleben von 52 Monaten. Ein längeres medianes Überleben von 65,54 Monaten kann lediglich in der Gruppe mit 5q- Syndrom festgestellt werden. Zu dieser Gruppe zählen in der Gesamtkohorte 26 Patienten (7,6 %). An dritter Stelle folgen diesen beiden Gruppen Patienten mit mehrfachen Aberrationen (div 1-2) mit einer medianen Überlebenszeit von 38,90 Monaten. Dieser Gruppe können insgesamt 28 Patienten (8,2 %) zugeordnet werden. Wie schon zuvor erwähnt wurde bei 78 (22,8 %) der beobachteten Patienten bei Diagnosestellung kein Karyotyp ermittelt. In dieser Gruppe liegt

die mediane Überlebenszeit bei 34,27 Monaten. Ein medianes Überleben von 31,21 Monaten erreichen 14 Patienten (4,1 %) mit einem zusätzlichen Chromosom 8. Patienten mit einem 7q- Syndrom bilden eine Gruppe mit einer Größe von nur sieben Patienten (2,0 %). Für diese kleine Gruppe wird ein medianes Überleben von 20 - 30 Monaten abgelesen. Mit den kürzesten medianen Überlebenszeiten folgen zum Schluss Patienten mit einem komplexen Karyotyp und drei Aberrationen (18,40 Monate) und Patienten mit mehr als drei Veränderungen im Karyotypen (14,50 Monate). Patienten mit drei Aberrationen bilden zusätzlich mit 35 Patienten (10,2 %) die drittgrößte Gruppe. Zur Gruppe mit mehr als drei Aberrationen zählten zehn Patienten (2,9 %). Für einige Karyotypen können keine medianen Überlebenszeiten aufgezeigt werden, da entweder zu wenige Patienten dieser Gruppe angehören ((-7 bzw. inv(3)/t(3;3) bzw. del(11q23) bzw. 20q-) oder da zum Zeitpunkt der Analyse mehr als 50 % der Patienten noch leben (-Y). Durch die hohe Anzahl an verschiedenen Karyotypen erscheint die Graphik zu dieser Berechnung recht unübersichtlich, mit einem p-Wert von 0,008 können die Ergebnisse aber als hochsignifikant gedeutet werden. Um die Darstellung zu vereinfachen, werden die verschiedenen Karyotypen im Folgenden für die IPSS- bzw. IPSS-R Risikokategorien betrachtet. Tabelle 12 stellt dennoch die medianen Überlebenszeiten bezogen auf die verschiedenen Karyotypen dar.

<b>Karyotyp bei ED</b>	<b>Anzahl (%)</b>	<b>Mediane Überlebenszeit in Monaten</b>
Normal	132 (38,6)	52
5q-	26 (7,6)	65,54
7q-	7 (2,0)	20 – 30
+8	14 (4,1)	31,21
-Y	6 (1,8)	nicht erreicht
20q-	1 (0,3)	
div 1-2	28 (8,2)	38,90
del(11q23)	2 (0,6)	
inv(3)/t(3;3)	2 (0,6)	
komplex=3	35 (10,2)	18,40
<i>not done</i>	78 (22,8)	34,27
-7	1 (0,3)	
komplex>3	10 (2,9)	14,50

Tabelle 12: **Verteilung der Karyotypen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (ED) und mediane Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Karyotypen bei 342 Patienten; p=0,008**

Zur Berechnung des IPSS werden die verschiedenen Karyotypen drei Risikogruppen zugeordnet. Tabelle 2 ist diese Zuordnung zu entnehmen. Der Karyotyp der meisten Patienten wird demnach einem günstigen Risiko zugeordnet. Zu dieser Gruppe zählen 165

Patienten (63,7 %; 48,2 % der Gesamtkohorte), ihr medianes Überleben wird auf 54,44 Monate geschätzt. Die beiden weiteren Gruppen sind ungefähr gleich groß. 46 Patienten (17,8 %; 13,5 % der Gesamtkohorte) weisen einen Karyotypen mit einem intermediären Risikoprofil auf. Das mediane Überleben liegt in dieser Gruppe geschätzt bei 38,67 Monaten. Somit zeigt ein Karyotyp mit einem günstigen Risikoprofil gegenüber einem Intermediärrisiko-Karyotypen einen Überlebensvorteil von 15,77 Monaten auf. Patienten mit einem Hochrisiko-Karyotypen leben wiederum weitere 18,27 Monate kürzer als Patienten mit einem intermediären Risikoprofil. Zu dieser Gruppe zählen 48 Patienten (18,5 %; 14,0 % der Gesamtkohorte) und das mediane Überleben liegt bei 20,40 Monaten. Der Vergleich zeigt einen hochsignifikanten Unterschied in den Überlebenszeit auf ( $p < 0,001$ ; Abb. 5).

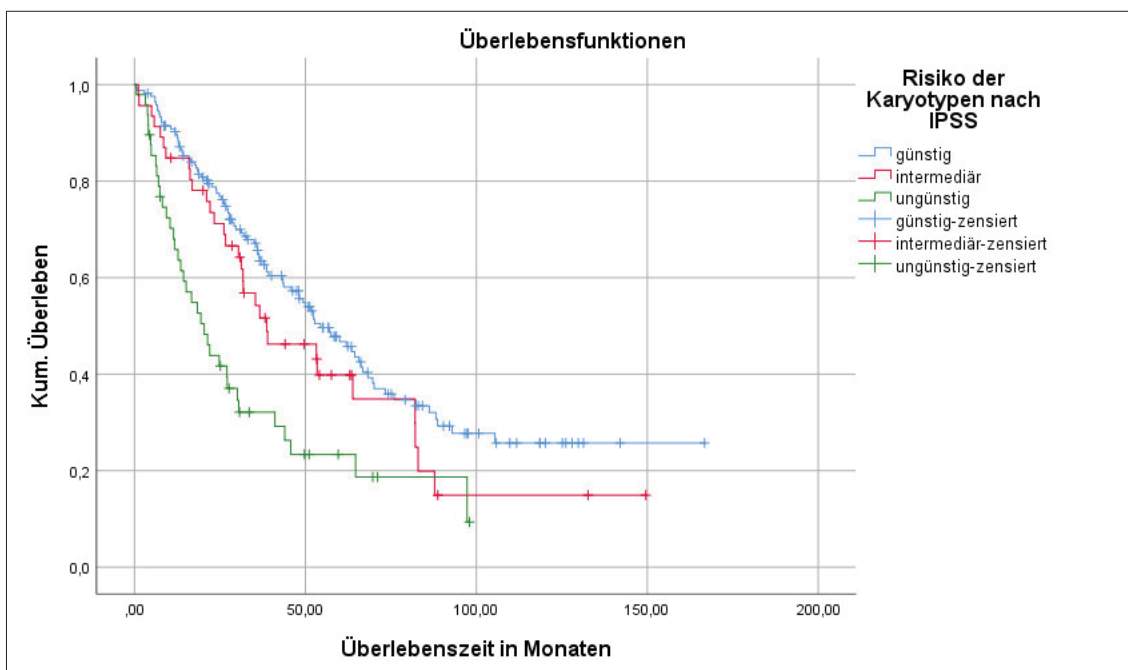


Abb. 5: **Kumulatives (kum.) Überleben in % in Abhängigkeit vom Karyotypen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eingeteilt nach Risikogruppen des *International Prognostic Scoring Systems* (IPSS) bei 259 Patienten;  $p < 0,001$**   
günstig: normal, -Y, der(5q), del(20q); ungünstig: komplex ( $\geq 3$  Aberrationen), Chromosom 7 Aberrationen; intermediär: andere Aberrationen

Die verschiedenen Karyotypen werden ebenfalls den IPSS-R Risikostufen zugeordnet. Aus dem MDS-Register ließen sich hierbei Daten für 264 Patienten entnehmen. Karyotypen mit einer 11q-Deletion oder einem fehlenden Y-Chromosom zeigen ein sehr günstiges Risikoprofil. Zu dieser Gruppe gehören allerdings nur acht Patienten (3,0 %; 2,3 % der Gesamtkohorte). Ein Median für die Überlebenszeit kann nicht angegeben werden, da zum Zeitpunkt der Datenerhebung mehr als 50 % (5/8) dieser Patientengruppe noch leben. Die

weitere Zuteilung der verschiedenen Karyotypen ist in Tabelle 4 dargestellt. Fast die Hälfte der Patienten (n = 159; 60,2 %; 46,5 % der Gesamtkohorte) weist ein gutes Risikoprofil bezogen auf den Karyotypen auf. Für diese Gruppe kann ein medianes Überleben von 54,44 Monaten festgestellt werden. Vernachlässigt man die kleinste Gruppe mit einem sehr guten Risikoprofil, so zeigt sich für diese Gruppe das längste mediane Überleben. Zur Gruppe mit einem intermediären Risikoprofil zählen 51 Patienten (19,3 %; 14,9 % der Gesamtkohorte). Bereits in dieser Gruppe ist ein deutlich kürzeres medianes Überleben von 36,63 Monaten festzustellen. Patienten mit einem ungünstigen Risikoprofil überleben im Median 21,98 Monate, weitere 14,65 Monate kürzer. Zu dieser Gruppe zählen 37 Patienten (14,0 %; 10,8 % der Gesamtkohorte). Die Gruppe mit einem sehr ungünstigen Karyotypen macht die restlichen 2,6 % der Gesamtkohorte (n = 9; 3,4 %) aus. Für ihr medianes Überleben ergibt sich eine nur kurze Zeitspanne von 14,36 Monaten. Das Ergebnis dieser Kaplan-Meier-Analyse wird in Abb. 6 graphisch dargestellt. Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Überlebenszeiten sind hoch signifikant ( $p < 0,001$ ).

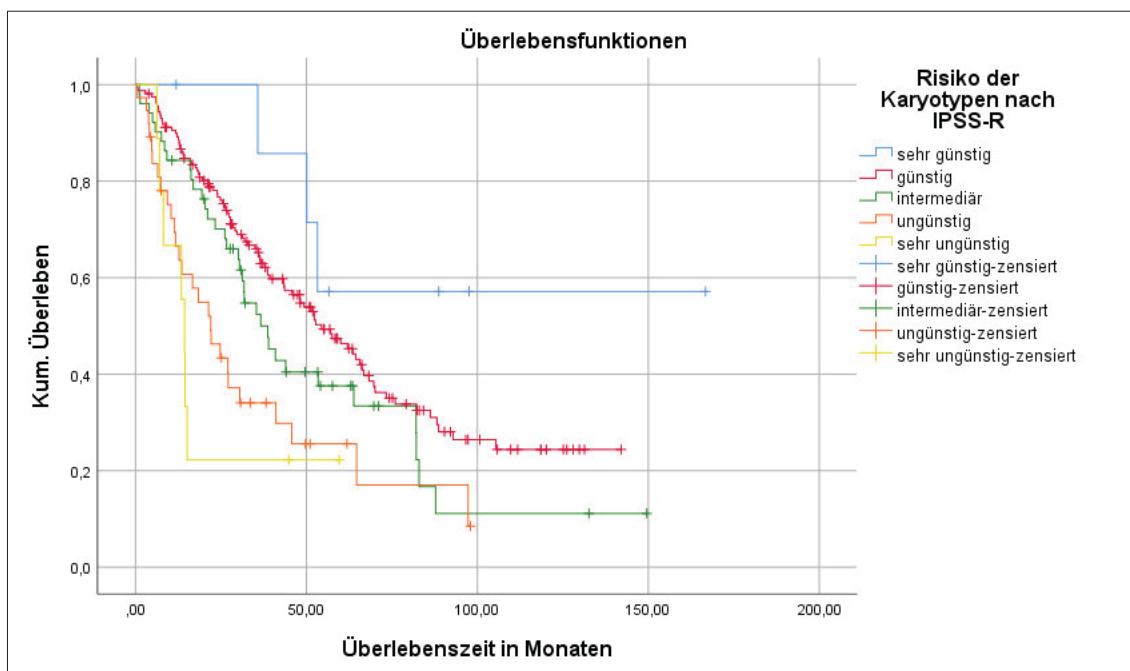


Abb. 6: Kumulatives (kum.) Überleben in % in Abhängigkeit vom Karyotypen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eingeteilt nach Risikogruppen des *Revised International Prognostic Scoring Systems* (IPSS-R) bei 264 Patienten;  $p < 0,001$

### 3.2.6 Überleben in Abhängigkeit vom Hämoglobinwert

Anhand der Diagnosekriterien für MDS wird der Hb-Wert dichotomisiert ( $\leq$  10 g/dl) und das Patientenkollektiv so in zwei Gruppen unterteilt. Von den insgesamt 342 beobachteten Patienten ist bei 340 Patienten der Hb-Wert zum Zeitpunkt ihrer ED im MDS Register notiert. Bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten wird im Rahmen der Erstdiagnostik ein Hb-Wert von unter 10 g/dl festgestellt (57,6 %;  $n = 197$ ). Das mediane Überleben in dieser Gruppe beträgt 35,98 Monate. Bei der etwas kleineren zweiten Gruppe (41,8 %;  $n = 143$ ) liegt der Hb-Wert zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei über 10 g/dl. Hier ergibt sich eine mediane Überlebenszeit von 52,40 Monaten. Durch die Kaplan-Meier-Analyse stellt sich ein signifikanter Überlebensvorteil von 16,42 Monaten zugunsten der Patienten mit einem Hb-Wert von über 10 g/dl heraus ( $p = 0,014$ ). Bei 52 Patienten (15,2 %) wird sogar ein Ausgangshämoglobinwert von unter 8 g/dl notiert. Liegt der Hb-Wert bei ED zwischen 8 und 10 g/dl (42,4 %;  $n = 145$ ), so lässt sich eine mediane Überlebenszeit von 38,64 Monaten ermitteln. Für Hb-Werte unterhalb von 8 g/dl zum Zeitpunkt der ED ergibt die Analyse eine mediane Überlebenszeit von 28,55 Monaten. Im Vergleich der Überlebenszeiten lässt sich somit feststellen, dass Patienten mit einem Ausgangs-Hb-Wert zwischen 8 und 10 g/dl 10,09 Monate länger leben als Patienten, die zum Zeitpunkt der ED einen Hb-Wert von unter 8 g/dl aufweisen. Verglichen mit einem Hb-Wert von über 10 g/dl ist das mediane Überleben von Patienten mit einem Hb-Wert von unter 8 g/dl um 23,85 Monate kürzer. Auch bei dieser Berechnung erweisen sich die Ergebnisse als hoch signifikant ( $p = 0,003$ ). Sie sind graphisch in Abb. 7 dargestellt.

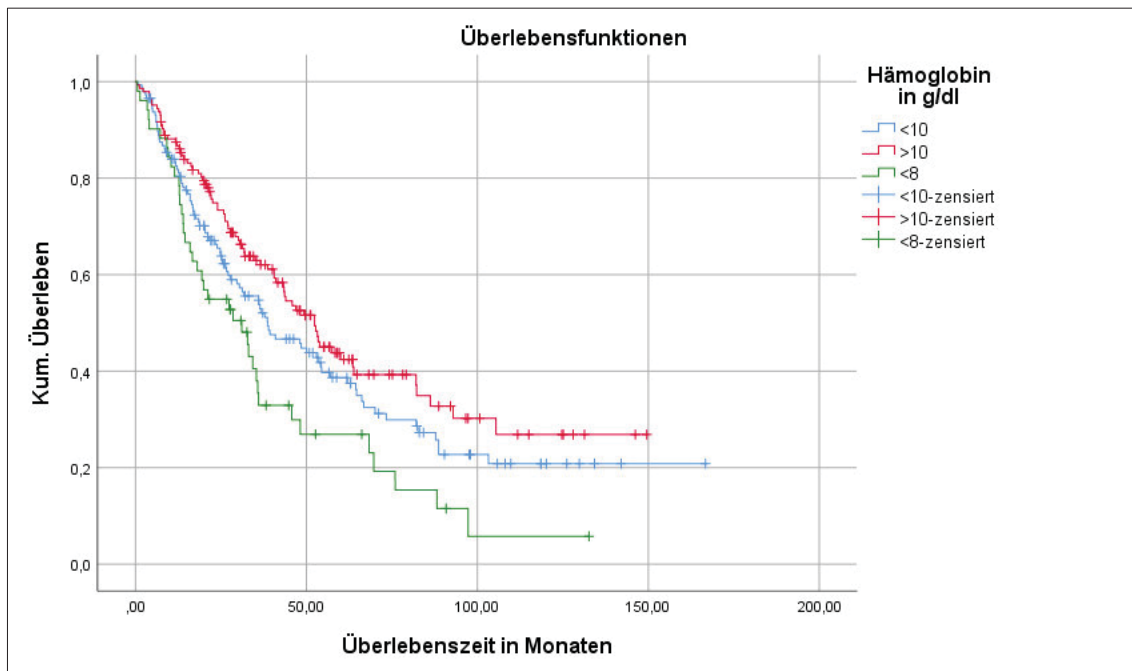


Abb. 7: **Kumulatives (kum.) Überleben in % in Abhängigkeit vom Hämoglobinwert in g/dl zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 340 Patienten;  $p=0,003$**   
 Abkürzungen: g/dl, Gramm pro Deziliter

Im Folgenden wird ebenfalls die Notwendigkeit einer Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und deren Einfluss auf die Überlebenszeit analysiert. Betrachtet wird zunächst die reine Transfusionsbedürftigkeit unabhängig vom Zeitpunkt der ersten Transfusion. Ob Patienten Erythrozytenkonzentrate erhalten, richtet sich nicht nur nach festgesetzten Werten, z.B. einem Hb-Wert  $< 6$  g/dl, sondern auch nach klinischen Gesichtspunkten sowie ethischen und gegebenenfalls auch religiösen Aspekten. In der Gruppe von 342 beobachteten Patienten sind laut MDS-Register 140 (40,9 %) Patienten transfusionsbedürftig, 202 (59,1 %) hingegen benötigen keine Erythrozytenkonzentrate.

In der kleineren Gruppe von 140 transfusionsbedürftigen Patienten lässt sich ein Median für die Überlebenszeit von 36,44 Monaten errechnen. In der größeren Gruppe von 202 nicht transfusionsbedürftigen Patienten wird eine mediane Überlebenszeit von 46,88 Monaten ermittelt. Die ausgegebenen Berechnungen zeigen zwar einen Überlebensvorteil von 10,44 Monaten zugunsten der Patienten ohne Transfusionsbedürftigkeit. In den unterschiedlichen medianen Überlebenszeiten lässt sich jedoch mit einem p-Wert von 0,312 keine Signifikanz erkennen. Im Weiteren wird zusätzlich der Einfluss des Zeitpunktes der Transfusionsbedürftigkeit untersucht. Hierbei zeigen sich signifikante Unterschiede in den medianen Überlebenszeiten der Untergruppen ( $p = 0,017$ ). Patienten, die bereits ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung regelmäßig Erythrozytenkonzentrate benötigen, erreichen



eine mediane Überlebenszeit von 30,39 Monaten. Eine sehr ähnliche mediane Überlebenszeit von 29,67 Monaten wird für Patienten mit Transfusionsabhängigkeit innerhalb des ersten Krankheitsjahres angegeben. Beide Gruppen umfassen ähnlich viele Patienten (17,5 % und 16,4 %). Die längste mediane Überlebenszeit ergibt sich für Patienten, die erst nach Ablauf des ersten Erkrankungsjahres Erythrozytenkonzentrate erhalten (7,0 %). Mit 68,34 Monaten leben Patienten aus dieser Gruppe 21,46 Monate länger als Patienten, die nie eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten erhalten haben und sogar circa 38 Monate länger als Patienten, die bei ED oder im Verlaufe des ersten Erkrankungsjahres Erythrozytenkonzentrate bekommen haben. Abb. 8 stellt den Einfluss des Transfusionszeitpunktes graphisch dar.

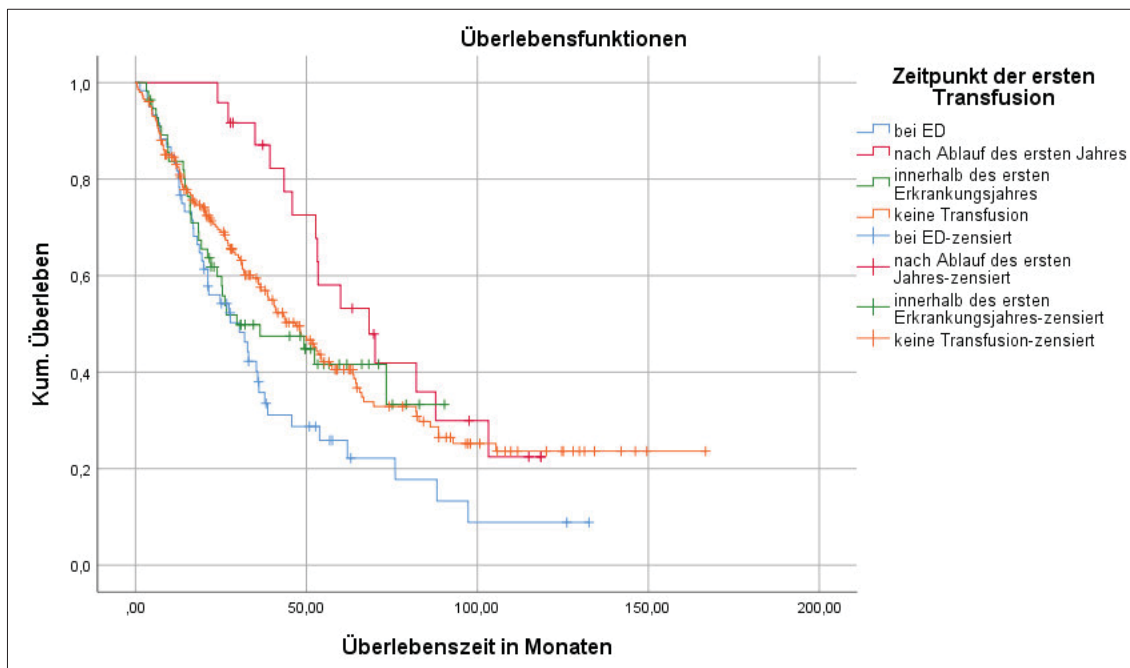


Abb. 8: **Kumulatives (kum.) Überleben in % in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der ersten Erythrozytenkonzentrattransfusion bei 342 Patienten;  $p=0,017$**   
 Abkürzungen: ED, Erstdiagnose

### 3.2.7 Überleben in Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl

Auch bei der Thrombozytenzahl wird eine Dichotomisierung des Merkmals durchgeführt ( $</> 100 \times 1000/\mu\text{l}$ ). Bei Anwendung dieses *Cut-off*-Wertes lässt sich die gesamte Kohorte in zwei annähernd gleich große Gruppen einteilen. Die minimale Mehrheit liegt bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl von über  $100 \times 1000/\mu\text{l}$  (50,4 %; 49,7 % der Gesamtkohorte;  $n = 170$ ). Für diese Gruppe ergibt sich eine mediane Überlebenszeit von



52,90 Monaten. Für die zweite Gruppe wird eine um 21,10 Monate kürzere mediane Überlebenszeit von 31,80 Monaten angegeben. Die Analyse bestätigt einen signifikanten Einfluss der Thrombozytenzahl auf das mediane Überleben ( $p = 0,006$ ). Die Ergebnisse sind in Abb. 9 graphisch dargestellt.

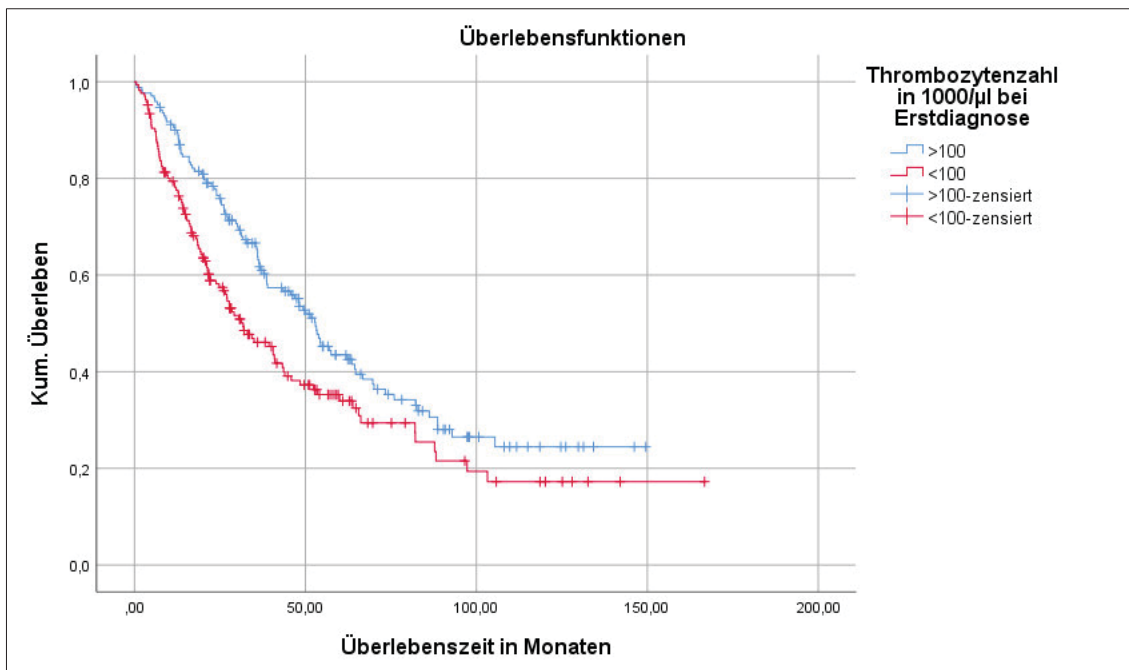


Abb. 9: **Kumulatives (kum.) Überleben in % in Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 337 Patienten;  $p=0,006$**   
 Abkürzungen: / $\mu$ l, pro Mikroliter

Des Weiteren wird die Patientengruppe mit einem Thrombozytenwert von unter  $100 \times 1000/\mu$ l in kleinere Gruppen unterteilt. Hierbei wird ein zusätzlicher Wert gewählt, der auch zur Berechnung des IPSS-R von Bedeutung ist. Insgesamt liegt bei 167 Patienten (49,5 %; 48,8 % der Gesamtkohorte) mit unter  $100 \times 1000/\mu$ l eine Thrombopenie vor. 85 Patienten (25,2 %; 24,9 % der Gesamtkohorte) weisen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung jedoch noch eine Thrombozytenzahl von über  $50 \times 1000/\mu$ l auf. Bei 82 Patienten (24,3 %; 24,0 % der Gesamtkohorte) liegt ein Thrombozytenwert von maximal  $50 \times 1000/\mu$ l zum Zeitpunkt der ED vor. Die Ergebnisse der Untergruppenanalyse zeigen keine so hohe Signifikanz wie die vorangegangene Analyse, trotzdem erreichen sie das zu Beginn der Arbeit definierte Signifikanzniveau ( $p = 0,022$ ) und sind in Abb. 10 graphisch dargestellt. Für Patienten mit einer Thrombozytenzahl zwischen  $50$  und  $100 \times 1000/\mu$ l lässt sich eine mediane Überlebenszeit von 30,49 Monaten angeben. In der Patientengruppe mit Thrombozytenwerten unter  $50 \times 1000/\mu$ l zeigt sich eine mediane Überlebenszeit von 34,27

Monaten. Vergleicht man die unterschiedlichen Gruppen und ihre medianen Überlebenszeiten, so fällt auf, dass die Patientengruppe mit Thrombozytenwerten zwischen 50 und 100 x1000/ $\mu$ l die kürzeste Überlebenszeit aufweisen. Sie leben im Median 3,78 Monate kürzer als Patienten mit Thrombozytenwerten unter 50 x1000/ $\mu$ l und sogar fast zwei Jahre (22,41 Monate) kürzer als Patienten mit fehlender Thrombopenie. Patienten mit normwertigen Thrombozytenzahlen leben im Median mit 52,90 Monaten signifikant am längsten.

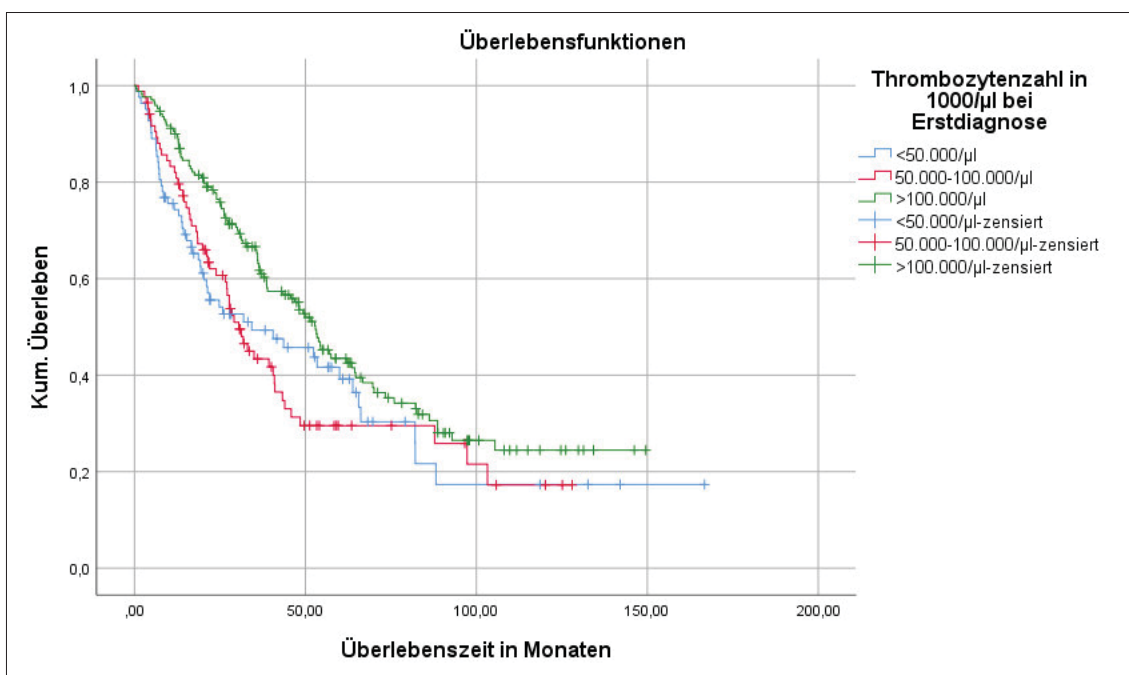


Abb. 10: **Kumulatives (kum.) Überleben in % in Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl eingeteilt in drei Gruppen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 337 Patienten;  $p=0,022$**   
 Abkürzungen: / $\mu$ l, pro Mikroliter

Auch für die Thrombozytenzahl wird der Einfluss einer gegebenenfalls notwendig werdenden Transfusion von Konzentraten untersucht. Auch hierbei wird nicht allein nach Laborwerten entschieden. Zu den Entscheidungskriterien zählen genauso wie bei der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten klinische, ethische und religiöse Aspekte. Unter den in dieser Arbeit beobachteten 342 Patienten erhalten insgesamt nur 67 Patienten (19,6 %) im beobachteten Zeitraum ihrer Erkrankung Thrombozytenkonzentrate. Die mediane Überlebenszeit liegt in dieser Gruppe bei 53,42 Monaten. In der zweiten deutlich größeren Gruppe von 275 Patienten werden keine Thrombozytenkonzentrate transfundiert (80,4 %). Das mediane Überleben liegt in dieser Gruppe bei 40,54 Monaten.

Interessanterweise lässt sich also feststellen, dass Patienten, die Thrombozytenkonzentrate erhalten haben, im Median 12,88 Monate länger leben als solche Patienten, denen keine Blutplättchen transfundiert werden müssen. Der beschriebene Überlebensvorteil erweist sich jedoch als nicht signifikant ( $p = 0,875$ ). Bei weiterer Betrachtung der Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der ersten Transfusion lassen sich erneut keine signifikanten Unterschiede in den medianen Überlebenszeiten feststellen ( $p = 0,905$ ). Im Vergleich aller Untergruppen zeigen Patienten ohne Transfusionsbedürftigkeit das kürzeste mediane Überleben (40,54 Monate). Patienten, die innerhalb des ersten Erkrankungsjahres eine erste Transfusion von Thrombozytenkonzentraten erhalten haben (10,8 %;  $n = 37$ ) erreichen hingegen mit 97,31 Monaten die längste mediane Überlebenszeit. Eine um 27,63 Monate kürzere Überlebenszeit weisen Patienten auf, die bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Thrombozytenkonzentrate erhalten müssen. Die Überlebenszeit wird im Median mit 69,68 Monaten angegeben. Die mit 53,42 Monaten kürzeste mediane Überlebenszeit unter den transfusionsbedürftigen Patienten ergibt sich für die Patienten, die nach Ablauf des ersten Erkrankungsjahres Thrombozytenkonzentrate benötigen (5,6 %;  $n = 19$ ). In dieser Gruppe zeigt sich weiterhin ein Überlebensvorteil von knapp einem Jahr gegenüber Patienten, die nie Thrombozytenkonzentrate erhalten haben.

### 3.2.8 Überleben in Abhängigkeit von der ANC

Auch in der Betrachtung der ANC kann ein signifikanter Einfluss auf die mediane Überlebenszeit festgestellt werden ( $p = 0,002$ ). Dieser wird in Abb. 11 graphisch aufgezeigt. Die ANC bezeichnet die absolute Neutrophilenzahl und lässt sich als Produkt aus der Leukozytenzahl und dem Prozentsatz der neutrophilen Granulozyten errechnen. Als *Cut-off*-Wert für die folgende Analyse wird ein Wert von  $1,8 \times 1000/\mu\text{l}$  definiert. Bei den meisten Patienten kann zum Zeitpunkt der ED die ANC ermittelt werden (88,30 %;  $n = 302$ ). Eine ANC von unter  $1,8 \times 1000/\mu\text{l}$  wird im Rahmen der Diagnostik bei knapp der Hälfte der Patienten (56,0 %; 49,4 % der Gesamtkohorte;  $n = 169$ ) festgestellt. Innerhalb dieser Gruppe liegt das mediane Überleben bei 36,01 Monaten. Für Patienten mit einer ANC von über  $1,8 \times 1000/\mu\text{l}$  (44,0 %; 38,9 % der Gesamtkohorte;  $n = 133$ ) ergibt sich eine deutlich längere mediane Überlebenszeit von 57,50 Monaten.

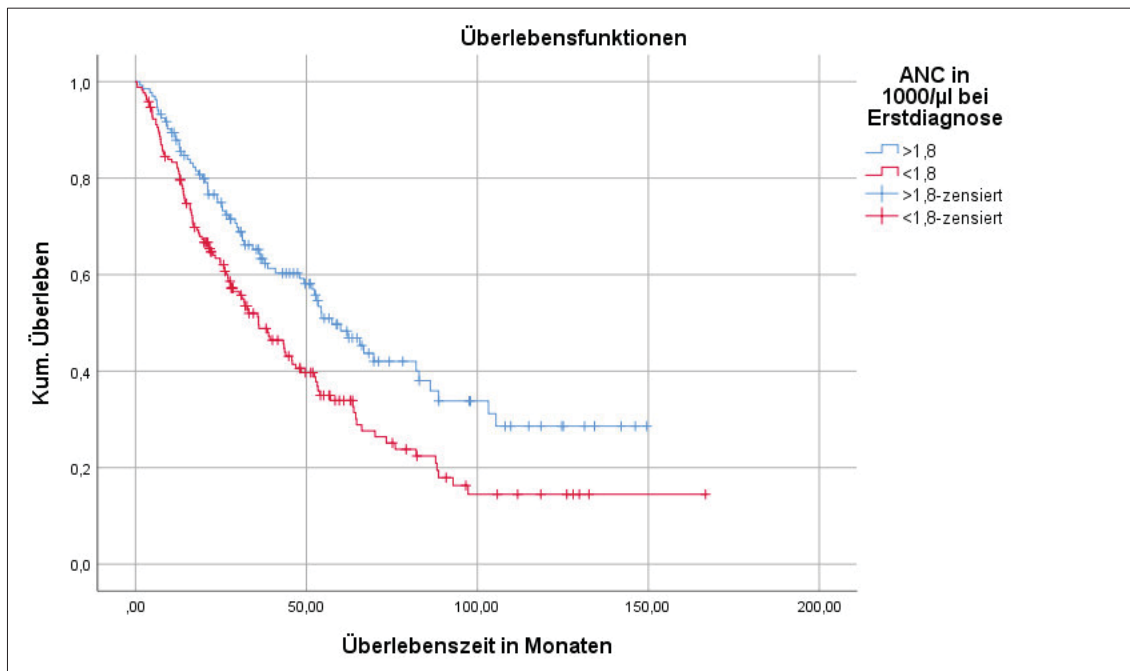


Abb. 11: **Kumulatives (kum.) Überleben in % in Abhängigkeit von der absoluten Neutrophilenzahl (ANC) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 302 Patienten;  $p=0,002$**

Im Folgenden wird zusätzlich ein zweiter *Cut-off*-Wert eingeführt. In der Analyse werden jetzt auch Patienten betrachtet, bei denen sogar eine ANC von unter  $0,8 \times 1000/\mu\text{l}$ , also eine schwere Neutropenie bei ED vorliegt. Insgesamt lässt sich bei 169 Patienten (56 %; 49,4 % der Gesamtkohorte) zum Zeitpunkt der ED eine Neutropenie mit einem ANC-Wert von unter  $1,8 \times 1000/\mu\text{l}$  feststellen. Bei 73 Patienten in dieser Gruppe (24,2 %; 21,3 % der Gesamtkohorte) liegt zudem die ANC bei maximal  $0,8 \times 1000/\mu\text{l}$ . Für die Gruppe der neutropenen Patienten ergibt sich eine mediane Überlebenszeit von 36,01 Monaten. Untersucht man nun die beiden Untergruppen innerhalb dieser Gruppe lassen sich folgende Ergebnisse aufzeigen: Für Patienten mit einer mäßigen Neutropenie ergibt sich eine mediane Überlebenszeit von 45,83 Monaten. In der Patientengruppe mit einer schweren Neutropenie bei Diagnosestellung wird eine mediane Überlebenszeit von 24,77 Monaten angegeben. Im direkten Vergleich der medianen Überlebenszeiten kann festgehalten werden, dass Patienten mit einer mäßigen Neutropenie 11,66 Monate kürzer leben als Patienten ohne Neutropenie. Jedoch zeigen Patienten mit einer mäßigen Neutropenie einen Überlebensvorteil von 21,06 Monaten gegenüber Patienten mit einer schweren Neutropenie. Patienten mit einer normwertigen Leukozytenzahl zu Beginn der Erkrankung leben sogar 32,72 Monate länger als Patienten mit einer schweren Neutropenie. Die erreichte hohe Signifikanz der Ergebnisse verdeutlicht den Einfluss der ANC zum Beginn der Erkrankung auf die Überlebenszeitprognose der Patienten ( $p < 0,001$ ; Abb. 12).

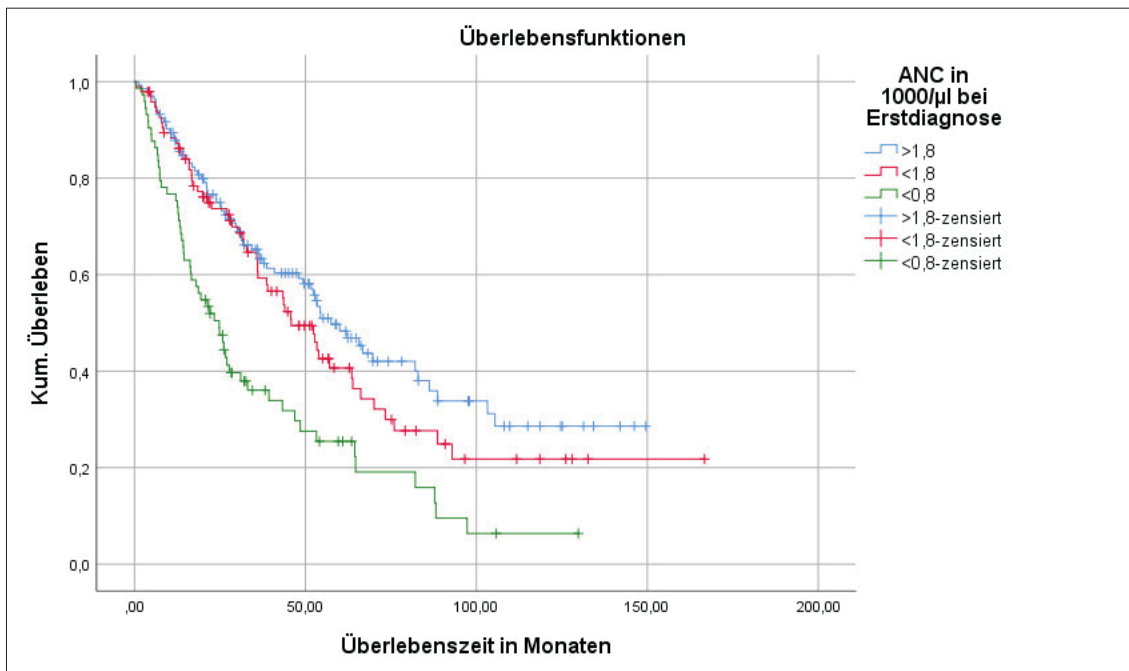


Abb. 12: **Kumulatives (kum.) Überleben in % in Abhängigkeit von der absoluten Neutrophilenzahl (ANC) eingeteilt in drei Gruppen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 302 Patienten;  $p < 0,001$**   
 Abkürzungen: / $\mu$ l, pro Mikroliter

### 3.2.9 Überleben in Abhängigkeit vom Zellstatus

Des Weiteren werden alle drei Zelllinien gemeinsam betrachtet und in einem allgemeinen Zellstatus zusammengefasst. Hierbei ist die Überlebenszeitanalyse unabhängig davon, welche Zelllinie betroffen ist und welche Zellzahlen demnach reduziert vorliegen. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind bei den wenigstens Patienten alle peripheren Zellzahlen normwertig (13,74 %;  $n = 47$ ). In den meisten Fällen liegt eine Monozytopenie vor (34,21 %;  $n = 117$ ). Die zweitgrößte Gruppe bilden die Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der ED eine Bizytopenie festgestellt werden kann (33,63 %;  $n = 115$ ). Bei 18,42 % ( $n = 63$ ) der Patienten zeigt sich bereits bei Diagnosestellung eine Panzytopenie. In Bezug auf das mediane Überleben liegt in der Gruppe mit der Norm entsprechenden Ausgangswerten die größte Zeitspanne vor. Sie beträgt 86,21 Monate. Die kürzeste mediane Überlebenszeit lässt sich in der Gruppe der Patienten mit panzytopenen Ausgangswerten feststellen. In dieser Gruppe liegt sie bei 21,42 Monaten. Für die Patienten mit monozytopenen Ausgangswerten ergibt sich ein medianes Überleben von 48,16 Monaten. In der Patientengruppe mit bizytopenen Ausgangswerten errechnet sich für die mediane Überlebenszeit eine Zeitspanne von 38,90 Monaten. Die dargestellte Graphik (Abb. 13) verdeutlicht, dass Patienten mit normwertigen Zellzahlen vor allem im Vergleich

mit Patienten mit panzytopenem Zellstatus eine signifikant bessere Prognose hinsichtlich der Überlebenszeit aufweisen ( $p < 0,001$ ).

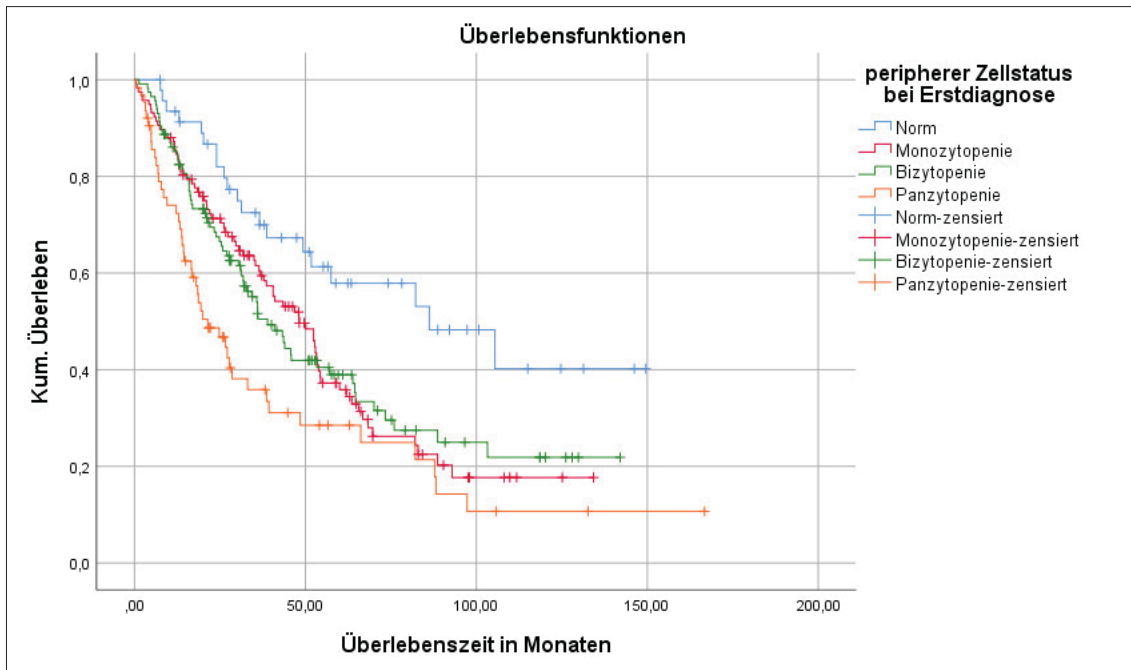


Abb. 13: **Kumulatives (kum.) Überleben in % in Abhängigkeit vom peripheren Zellstatus zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 342 Patienten;  $p < 0,001$**

### 3.2.10 Überleben in Abhängigkeit vom medullären Blastenanteil

Zur Einteilung in die verschiedenen MDS-Subtypen und auch zur Berechnung der Prognose-Scores wird der Anteil an medullären Blasten gestaffelt dargestellt. Um der Bedeutung dieser Kategorisierung gerecht zu werden, werden für diese Überlebenszeitanalyse drei Untergruppen gebildet. Der Einfluss dieses Parameters wird auf das mediane Überleben hin untersucht und als signifikant bewertet ( $p = 0,002$ ). Die graphische Darstellung der Ergebnisse ist Abb. 14 zu entnehmen. In der beobachteten Kohorte liegt bei einem Großteil der Patienten zum Zeitpunkt der ED der medulläre Blastenanteil bei unter 5 % (60,8 %,  $n = 208$ ). Die mediane Überlebenszeit ergibt für diese Patienten eine Zeitspanne von 52,40 Monaten und erweist sich somit als die längste. Die weiteren Patienten lassen sich in zwei etwa gleich große Gruppen einteilen. Bei 20,5 % der Patienten ( $n = 70$ ) wird ein Blastenanteil von über 10 % im Knochenmark festgestellt. Nur etwas weniger Patienten weisen einen medullären Anteil zwischen 5 und 10 % auf (18,1 %,  $n = 62$ ). Die kürzeste Überlebenszeit kann in der Patientengruppe mit einem medullären Blastenanteil von über 10 % angegeben werden. Diese liegt bei nur 26,61

Monaten. Patienten mit einem medullären Blastenanteil zwischen 5 und 10 % erreichen eine mediane Überlebenszeit von 34,96 Monaten. Die mediane Überlebenszeit korreliert negativ mit dem medullären Blastenanteil.

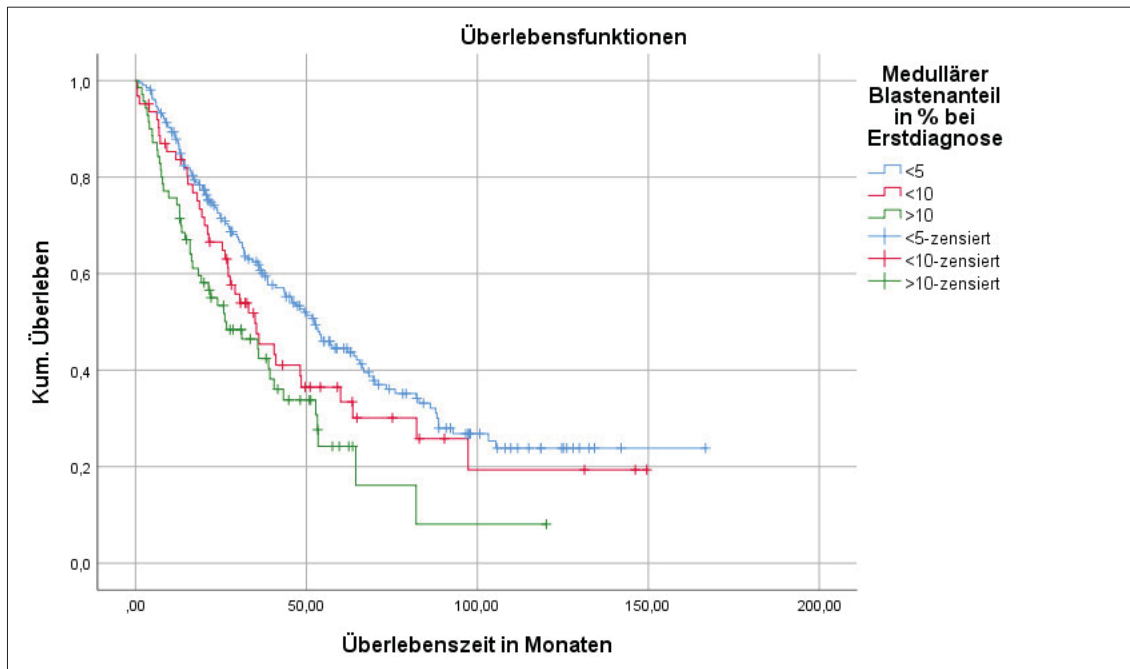


Abb. 14: **Kumulatives (kum.) Überleben in % in Abhängigkeit vom medullären Blastenanteil in % zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 340 Patienten;  $p=0,002$**

### 3.2.11 Überleben in Abhängigkeit von der LDH

Die Bedeutung der Lactatdehydrogenase (LDH) als prognostischer Marker wird vor allem bei der Berechnung des Düsseldorf Scores deutlich. Liegt die LDH über 240 U/l, so ergibt sich ein steigender Punktwert, der folglich auch in einer schlechteren Prognosekategorie resultieren kann. In der für diese Arbeit beobachteten Kohorte wurde zum Zeitpunkt der ED bei 301 Patienten (88,0 %) die LDH bestimmt und notiert. Etwas mehr als die Hälfte der Patienten (64,8 %; 57,0 % der Gesamtkohorte;  $n = 195$ ) besitzen einen LDH-Wert von unter 240 U/l. Diese Patienten erreichen ein medianes Überleben von 46,88 Monaten. Bei den restlichen Patienten (35,2 %; 31,0 % der Gesamtkohorte;  $n = 106$ ) liegt bei Diagnosestellung ein LDH-Wert von über 240 U/l vor. Für diese Gruppe kann eine mediane Überlebenszeit von 35,38 Monaten. Zwar leben laut dieser Analyse Patienten mit einem niedrigeren LDH-Wert im Median 11,5 Monate länger als Patienten mit einem höheren LDH-Wert, es kann jedoch keine Signifikanz für dieses Ergebnis erreicht werden ( $p = 0,135$ ).



### 3.2.12 Überleben in Abhängigkeit vom IPSS

In der untersuchten Kohorte von insgesamt 342 Patienten kann bei zwei Dritteln der Patienten ( $n = 225$ ; 65,8 %) zu Beginn der Erkrankung der IPSS berechnet werden. Fast die Hälfte dieser Patienten ( $n = 111$ ; 49,3 %; 32,5 % der Gesamtkohorte) wird einem intermediären Risiko Typ I zugeordnet. Mit 47 bzw. 48 Patienten (20,9 %; 13,7 % der Gesamtkohorte bzw. 21,3 %; 14,0 % der Gesamtkohorte) folgen darauf die Patienten mit einem niedrigen Risikoprofil und die Patienten mit einem intermediären Risikoprofil Typ II. Die kleinste Gruppe an Patienten ( $n = 19$ ; 8,4 %; 5,6 % der Gesamtkohorte) wird einem hohen Risikoprofil nach IPSS zugeordnet. Die für diese Arbeit durchgeführte Kaplan-Meier-Analyse bestätigt, dass die Einteilung nach IPSS-Kriterien einen signifikanten Einfluss auf die Prognose, hier die mediane Überlebenszeit der Patienten besitzt ( $p = 0,001$ ) und ist in Abb. 15 visualisiert. Anhand des IPSS lässt sich zuverlässig eine schätzende Aussage über die Prognose eines MDS-Erkrankten treffen. Patienten, die einem intermediären Risikotyp I zugeordnet werden, zeigen mit 63,54 Monaten das längste mediane Überleben. Im Median knapp ein halbes Jahr kürzer leben Patienten mit einem günstigen Risikoprofil (57,50 Monate). Für Patienten, die einem intermediären Risikotyp II zugeordnet werden, ergibt sich wiederum eine um mehr als zwei Jahre kürzere mediane Überlebenszeit (36,01 Monate). Mit einer medianen Überlebenszeit von 21,39 Monaten zeigt die Patientengruppe mit einem ungünstigen Risikoprofil die schlechteste Prognose.

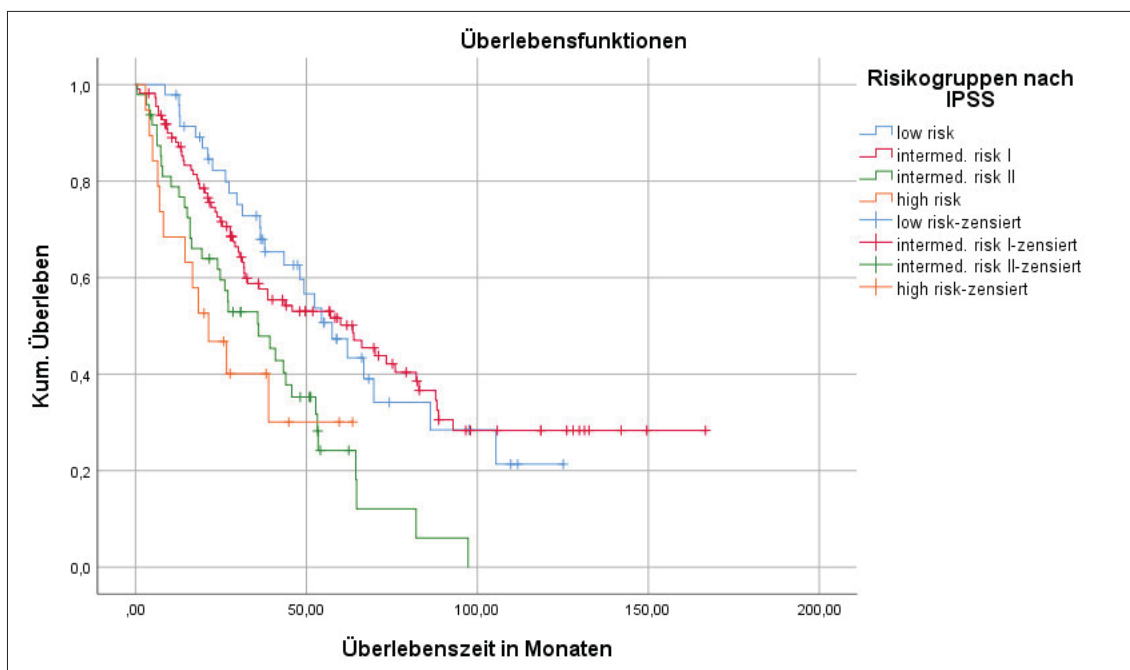


Abb. 15: **Kumulatives (kum.) Überleben in % in Abhängigkeit von der Risikogruppe nach *International Prognostic Scoring System* (IPSS) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 225 Patienten;  $p=0,001$**   
Abkürzungen: *intermed.*, *intermediate*



### 3.2.13 Überleben in Abhängigkeit vom IPSS-R

Im Vergleich zum IPSS wird bei der Errechnung des IPSS-R eine detailliertere Differenzierung in den einzelnen Zelllinien getroffen. Es geht nicht ausschließlich die Anzahl der Zytopenien in die Berechnung ein, auch das Ausmaß, wie stark die jeweilige Zelllinie betroffen ist, wird berücksichtigt. Das Ergebnis eines Patienten wird dann den entsprechenden Untergruppen zugeordnet und geht mit in die Berechnung des IPSS-R ein. Je nach Punktzahl, die sich aus den verschiedenen Zelllinien, der zytogenetischen Gruppe und dem Anteil der Knochenmarksblasten ergibt, werden die Patienten beim IPSS-R in fünf verschiedene Risikogruppen (sehr günstig, günstig, intermediär, ungünstig, sehr ungünstig) eingeteilt.

Bei der beobachteten Gruppe kann bei 91 Patienten kein IPSS-R zum Zeitpunkt der ED ermittelt werden, da zur Errechnung notwendige Werte fehlen. Da diese 26,61 % der gesamten beobachteten Gruppe ausmachen und damit die Ergebnisse relevant verschoben werden können, werden diese 91 Patienten zur weiteren Berechnung des mittleren Überlebens in Bezug auf den IPSS-R ausgeschlossen. Die verbleibenden 252 Patienten gelten für diese Berechnung als 100 % der beobachteten Gruppe.

Die meisten Patienten können der Gruppe mit einem günstigen Risikoprofil zugeordnet werden (n = 86; 34,1 %; 25,1 % der Gesamtkohorte). Der Schätzer für die mediane Überlebenszeit beträgt in dieser Gruppe 63,54 Monate. Die zweitgrößte Gruppe bildet die Gruppe mit einem intermediären Risikoprofil bei ED (n = 63; 25,0 %; 18,4 % der Gesamtkohorte). Die mediane Überlebenszeit liegt in dieser Gruppe bei 31,21 Monaten. Patienten, denen ein ungünstiges Risikoprofil zugeordnet wird, machen mit 17,9 % (13,2 % der Gesamtkohorte) die drittgrößte Gruppe aus (n = 45). In dieser Gruppe zeigt sich ein medianes Überleben von 27,70 Monaten, was sich um 11,01 Monate von der Gruppe mit einem sehr ungünstigen Risikoprofil unterscheidet. Ein sehr ungünstiges Risikoprofil weisen 12,3 % (n = 31; 9,1 % der Gesamtkohorte) auf. Das mediane Überleben ist in dieser Gruppe am kürzesten und wird mit 16,69 Monaten angegeben. Das längste mediane Überleben liegt in der Gruppe mit initialem sehr günstigen Risikoprofil vor. Bedauerlicherweise macht diese Gruppe jedoch mit 10,7 % (n = 27; 7,9 % der Gesamtkohorte) auch die kleinste Gruppe aus. Die mediane Überlebenszeit liegt für diese Patienten bei 92,91 Monaten. Die Unterschiede in den Lebenszeiten in Bezug auf die unterschiedlichen IPSS-R Kategorien bestätigen sich in der Analyse als hoch signifikant ( $p < 0,001$ ) und sind in Abb. 16 aufgezeigt.

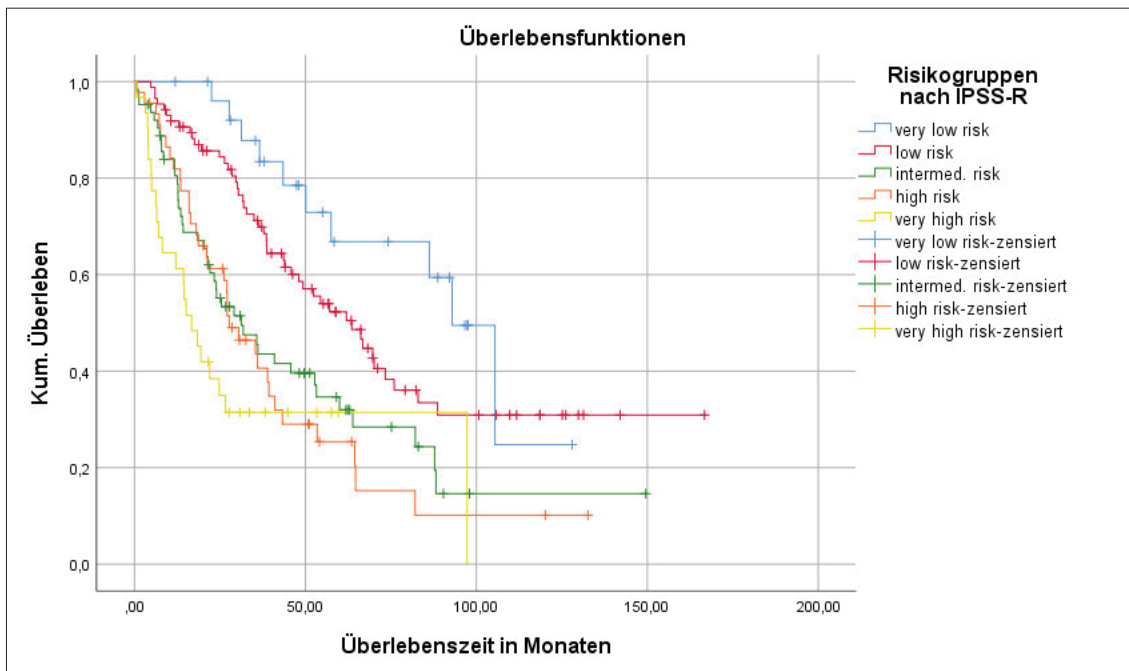


Abb. 16: **Kumulatives (kum.) Überleben in % in Abhängigkeit von der Risikogruppe nach Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 252 Patienten;  $p < 0,001$**   
 Abkürzungen: *intermed.*, *intermediate*

### 3.2.14 Überleben in Abhängigkeit vom Düsseldorf-Score

In der untersuchten Kohorte kann bei 28 Patienten (8,19 %) aufgrund fehlender Werte keine Einteilung anhand des Düsseldorf-Scores getroffen werden. Von den verbleibenden 328 Patienten werden 168 der Gruppe mit einem niedrigen Risikoprofil zugeordnet (51,2 %; 49,1 % der Gesamtkohorte). Bei der Bestimmung des medianen Überlebenszeitraumes ergibt sich ein Wert von 54,34 Monaten. Der Gruppe mit einem intermediären Risikoprofil können 97 Patienten zugeordnet werden (29,6 %; 28,4 % der Gesamtkohorte). In dieser Gruppe zeigt sich eine mediane Überlebenszeit von 34,27 Monaten. Vergleicht man nun die Gruppe mit einem niedrigem Risikoprofil mit der Gruppe mit einem intermediären Risikoprofil, so zeigt sich eine um 20,07 Monate längere mediane Überlebenszeit in der Niedrigrisikogruppe. Die glücklicherweise kleinste Gruppe stellt die Patientengruppe mit einem hohen Risikoprofil dar. Zu dieser Gruppe gehören 63 der beobachteten Patienten (19,2 %; 18,4 % der Gesamtkohorte). Für die Gruppe ergibt sich in den Berechnungen eine mediane Überlebenszeit von 19,91 Monaten. Die errechnete mediane Überlebenszeit ist um 14,36 Monate kürzer als in der Gruppe mit intermediärem Risikoprofil und sogar um 34,43 Monate kürzer als in der Gruppe mit niedrigem Risikoprofil.

Da bereits in den Untersuchungen zu den einzelnen Parametern zur Berechnung des Düsseldorf-Scores signifikante Ergebnisse in Bezug auf den Einfluss auf die Prognose erzielt werden, scheint es nun nicht überraschend, dass auch für den Düsseldorf-Score ein hohes Signifikanzniveau erreicht wird ( $p < 0,001$ ; Abb. 17).

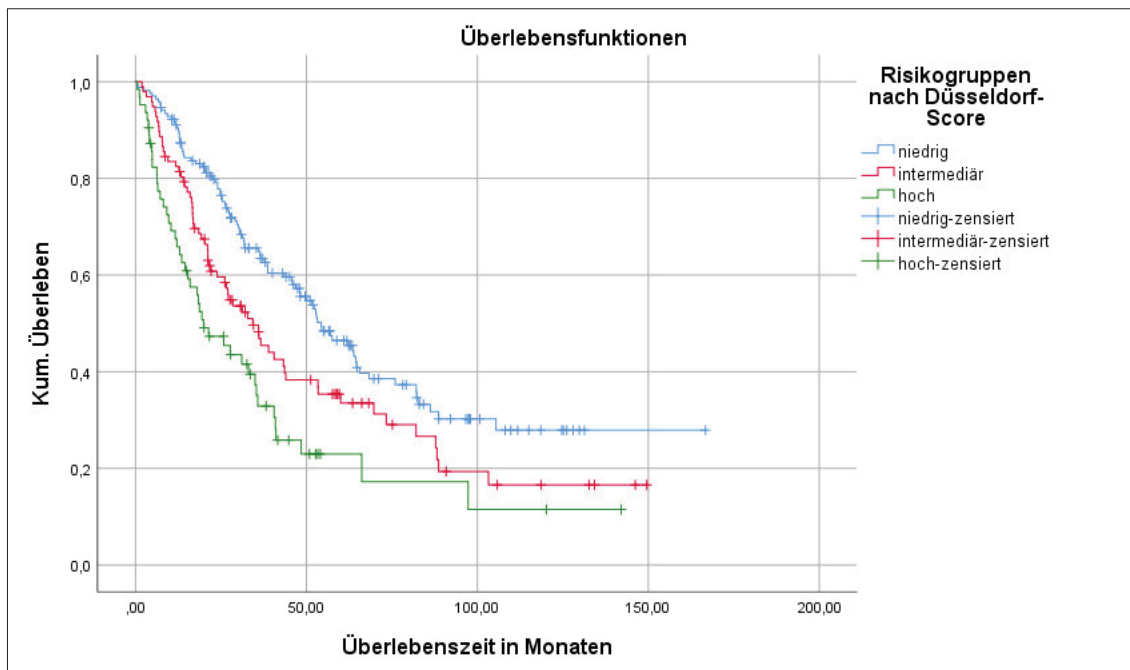


Abb. 17: **Kumulatives (kum.) Überleben in % in Abhängigkeit von der Risikogruppe nach Düsseldorf-Score zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 328 Patienten;  $p < 0,001$**

### 3.2.15 Überleben in Abhängigkeit von einem IWG-Progress

Im folgenden Kapitel wird untersucht, inwieweit sich die Prognose ändert, wenn in einer der drei Zelllinien ein Progress nach IWG Kriterien (Tabelle 6) stattfindet. Hierbei wird zusätzlich untersucht, welche Unterschiede sich erkennen lassen, wenn im Krankheitsverlauf mehr als einmal ein Progress eintritt. Um zusätzlich eine zeitliche Komponente zu berücksichtigen, werden frühe Progresse (innerhalb des ersten Erkrankungsjahres) von späteren Progressen unterschieden und mehrmalige Progresse innerhalb des ersten Jahres abgebildet. Zunächst werden alle drei Zelllinien unabhängig voneinander betrachtet, schließlich aber auch in eine einheitliche Untersuchung zusammengefasst.

49,4 % der Patienten ( $n = 169$ ) zeigen bezogen auf den Hb-Wert im Krankheitsverlauf einen Progress nach IWG Kriterien. Bei 50,6 % ( $n = 173$ ) tritt nach IWG Kriterien kein Progress

ein. Somit lassen sich zwei fast gleich große Gruppen abbilden. In der Gruppe mit Progress wird eine mediane Überlebenszeit von 43,96 Monaten ermittelt. Für die Gruppe mit Patienten ohne Progress ergibt sich in den Berechnungen eine mediane Überlebenszeit von 38,90 Monaten. Beide Gruppen im Vergleich zeigen einen Unterschied von lediglich 5,06 Monaten und zwar zugunsten der Patienten mit Progress. Das definierte Signifikanzniveau kann allerdings nicht erreicht werden ( $p = 0,886$ ). Deutlicher scheint der Unterschied in den Überlebenszeiten zu sein, wenn ein Progress innerhalb eines Jahres betrachtet wird. Bei 28,1 % ( $n = 96$ ) kommt es innerhalb des ersten Jahres der Erkrankung zu einem Progress nach IWG Kriterien bezogen auf den Hb-Wert. Das mediane Überleben ist in dieser Gruppe mit 27,70 Monaten viel kürzer als in der Vergleichsgruppe. In der zweiten Gruppe ( $n = 246$ ; 71,9 %), ohne Progress innerhalb des ersten Jahres, ist das mediane Überleben demnach mit 20,37 Monaten signifikant länger und liegt bei 48,07 Monaten ( $p = 0,026$ ; Abb. 18).

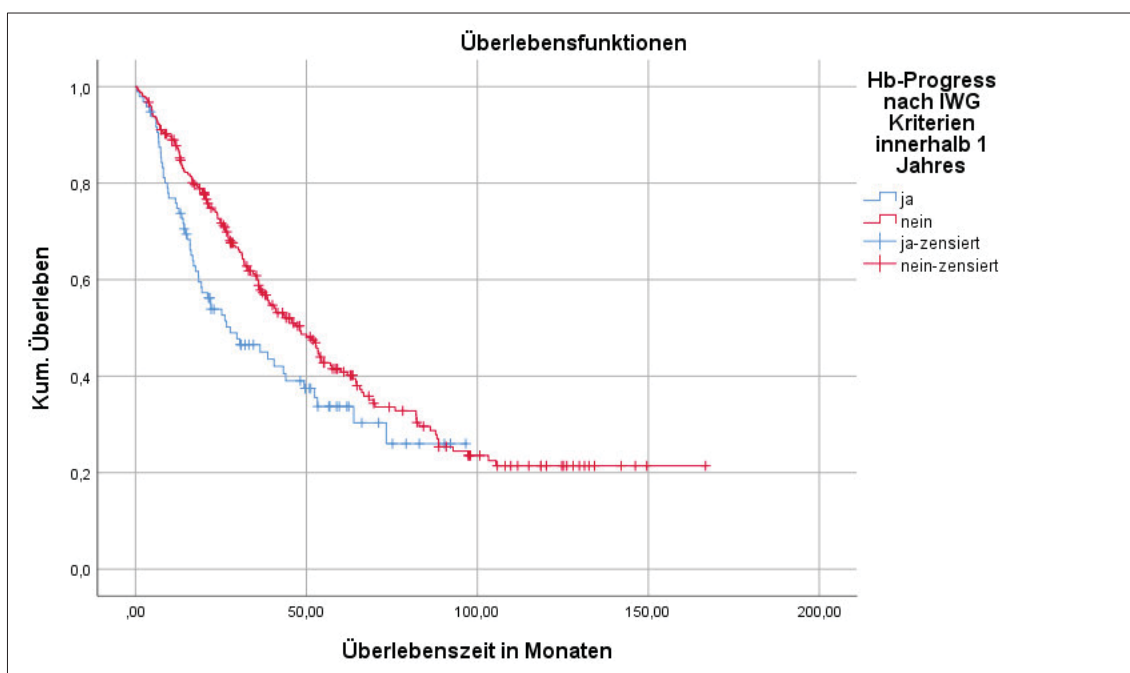


Abb. 18: **Kumulatives (kum.) Überleben in % in Abhängigkeit von einem Progress nach Kriterien der *International Working Group* (IWG) bezogen auf den Hämoglobin (Hb)-Wert innerhalb des ersten Erkrankungsjahres bei 342 Patienten;  $p=0,026$**

Des Weiteren wird gegenübergestellt, welchen Einfluss mehrere Progresse auf die Prognose im Gegensatz zu maximal einem einzigen Progress besitzen. Es muss jedoch vermerkt werden, dass auch schon ein einzelner Progress zu einem schnellen Versterben des Patienten führen kann, ohne dass ein zweiter Progress entwickelt werden kann.

12,3 % der Kohorte (n = 42) zeigen im Verlauf ihrer Erkrankung mehrere Progresse nach IWG Kriterien bezogen auf den Hb-Wert. Für diese Gruppe liegt das mediane Überleben bei 45,83 Monaten. Im Vergleich dazu wird das mediane Überleben der 87,7 % (n = 300), die nur maximal einen Progress erleiden mit 40,54 Monaten angegeben. Die medianen Überlebenszeiten unterscheiden sich nicht signifikant voneinander (p = 0,317). Zuletzt wird untersucht, wie sich mehrere Progresse innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung auswirken. Auch hier wird zunächst isoliert der Hb-Wert betrachtet. 2,6 % (n = 9) erleiden den Aufzeichnungen zufolge mehrere Progresse innerhalb des ersten Jahres und erreichen eine mediane Überlebenszeit von 12,09 Monaten. Bei der großen Mehrheit der Kohorte, nämlich den übrigen 97,4 % (n = 333), kann innerhalb des ersten Jahres maximal ein Progress verzeichnet werden. Diese große Gruppe erreicht ein medianes Überleben von 43,60 Monaten. Im Vergleich ist dieses mit ungefähr drei Jahren (31,51 Monate) signifikant länger als das in der kleineren Gruppe (p < 0,001; Abb.19).

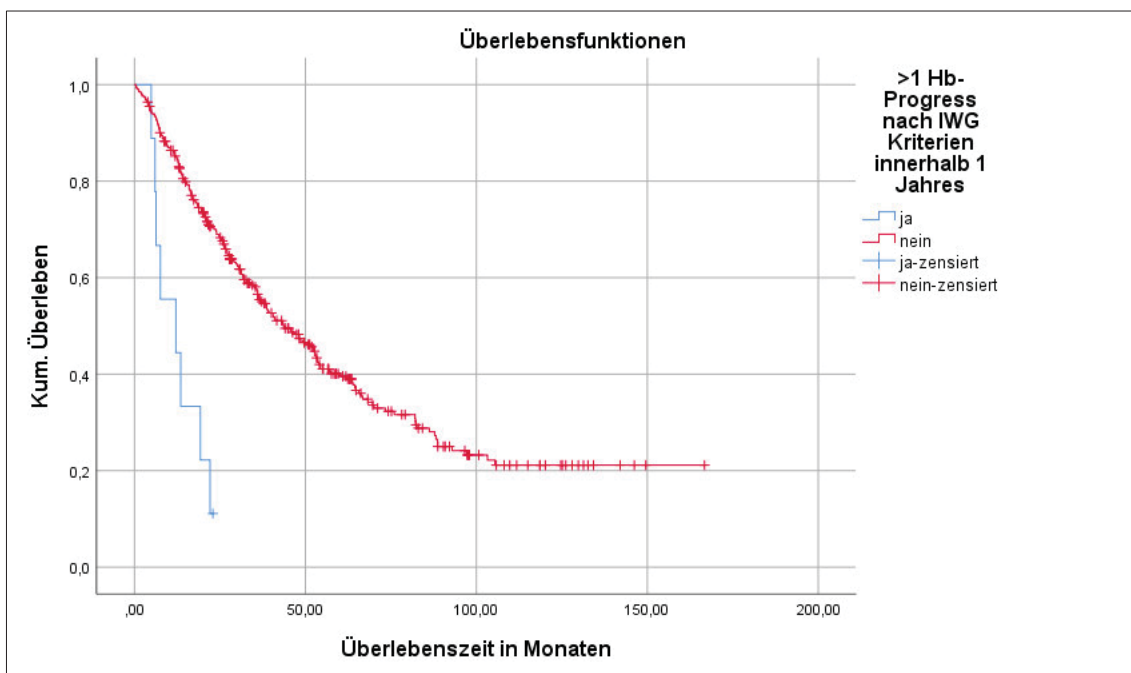


Abb. 19: **Kumulatives (kum.) Überleben in % in Abhängigkeit von mehr als einem Progress nach Kriterien der *International Working Group* (IWG) bezogen auf den Hämoglobinwert innerhalb des ersten Erkrankungsjahres bei 342 Patienten; p<0,001**

Es kann angenommen werden, dass die Anzahl der Progresse nur mäßigen Einfluss auf die Prognose hat, wohl aber, ob ein Progress oder mehrere Progresse innerhalb des ersten Erkrankungsjahres auftreten.

Entsprechend der Untersuchungen zum Hb-Wert wird auch das Verhalten der Thrombozytenzahlen untersucht. Patienten, die einen Progress im Sinne der IWG Kriterien aufweisen, erreichen ein medianes Überleben von 36,63 Monaten. Zu dieser Gruppe zählen 59,6 % (n = 204). Die mit 40,4 % etwas kleinere Gruppe (n = 138) zeigt im gesamten Verlauf der Erkrankung keinen Progress im Hinblick auf die Thrombozytenzahlen und erreicht eine mediane Überlebenszeit von 53,36 Monaten. Zwischen den beiden Gruppen lässt sich ein signifikanter Unterschied in den Überlebenszeiten erkennen ( $p = 0,016$ ). Patienten ohne Progress leben im Median 16,73 Monate länger als Patienten mit Progress. Die graphische Darstellung der Ergebnisse ist in Abb. 20 abgebildet.

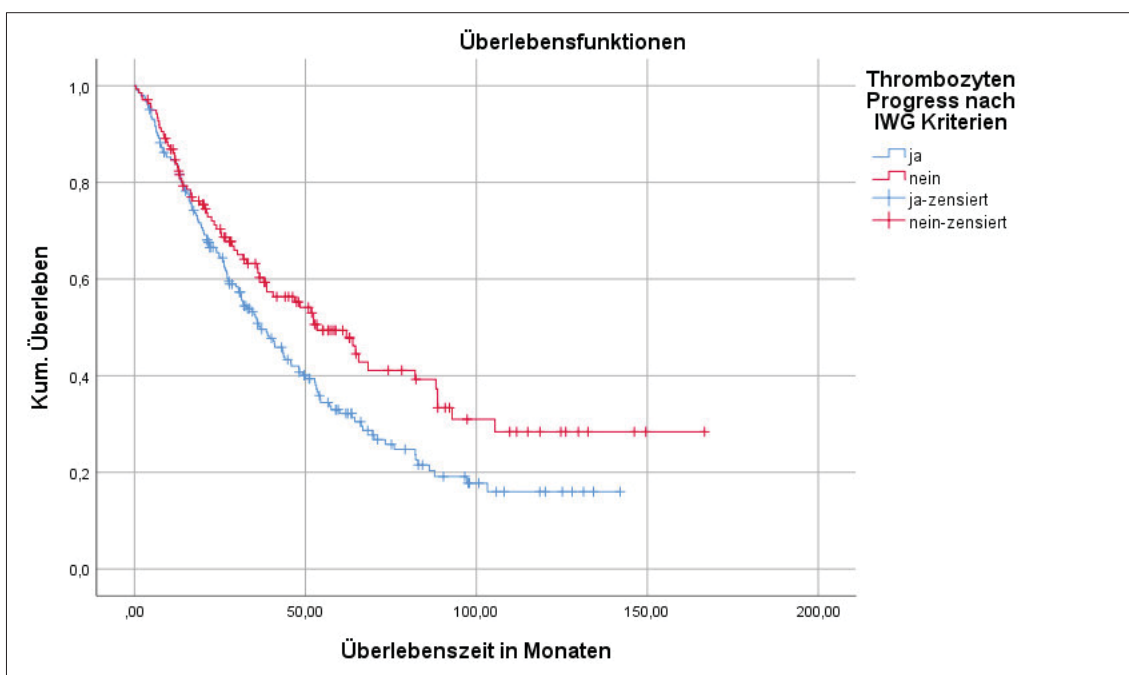


Abb. 20: **Kumulatives (kum.) Überleben in % in Abhängigkeit von einem Progress nach Kriterien der *International Working Group* (IWG) bezogen auf die Thrombozytenzahl unabhängig vom Zeitpunkt bei 342 Patienten;  $p=0,016$**

Auch hier wird zusätzlich untersucht, ob ein Progress innerhalb des ersten Jahres der Erkrankung auftritt oder erst im späteren Verlauf und welchen Einfluss dies auf die Überlebenszeit zeigt. Bei 35,7 % (n = 122) tritt mindestens ein Progress im Laufe des ersten Jahres nach Diagnosestellung auf. Für diese Gruppe mit frühem Progress kann eine mediane Überlebenszeit von 24,77 Monaten ermittelt werden. Signifikant länger leben solche Patienten, die keinen oder einen erst später auftretenden Progress aufweisen ( $p < 0,001$ ). In der größeren Gruppe 64,3 % (n = 220) kann eine Überlebensspanne von 52,40

Monaten angegeben werden, die somit um 27,63 Monate länger ist. Abb. 21 zeigt die Ergebnisse graphisch.

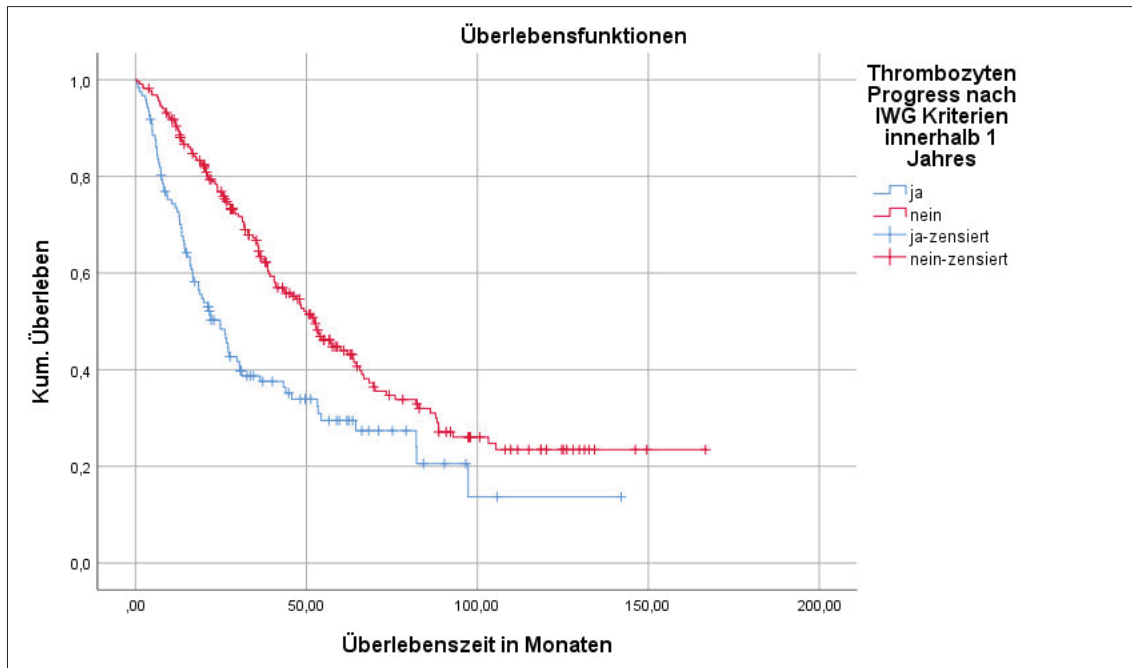


Abb. 21: **Kumulatives (kum.) Überleben in % in Abhängigkeit von einem Progress nach Kriterien der *International Working Group* (IWG) bezogen auf die Thrombozytenzahl innerhalb des ersten Erkrankungsjahres bei 342 Patienten;  $p < 0,001$**

Liegt bei Patienten im Hinblick auf die Thrombozytenzahl maximal ein einzelner Progress über die gesamte Zeit der Erkrankung vor, so ergibt sich in den Berechnungen eine mediane Überlebenszeit von 43,60 Monaten. Dies ist bei 83,3 % der beobachteten Patienten ( $n = 285$ ) der Fall. Bei den übrigen 16,7 % ( $n = 57$ ) kommt es über den Zeitraum der Erkrankung zu mehr als einem Progress. Für diese kleinere Gruppe lässt sich eine mediane Überlebenszeit von 36,01 Monaten angeben. Auch hier muss angemerkt werden, dass Patienten auch nach nur einem Progress zügig verstorben sein können. Im Vergleich zeigt sich eine längere Überlebenszeit von 7,59 Monaten zugunsten der Patienten mit nur einem oder gar keinem Progress. Beide Gruppen unterscheiden sich in ihren Überlebenszeiten nicht signifikant voneinander ( $p = 0,295$ ).

Als letztes wird auch hier untersucht, ob mehrere Progressse innerhalb des ersten Jahres eine schlechtere Prognose bedeuten. Patienten mit mehreren frühen Progressen machen nur einen sehr kleinen Anteil aus (5,0 %,  $n = 17$ ) und erreichen im Median eine um knapp zwei Jahre (23,69 Monate) kürzere Überlebenszeit als alle übrigen Patienten. Das mediane



Überleben lässt sich hier mit 19,91 Monaten angeben. In der weitaus größeren Gruppe von 95,0 % (n = 325) liegt das mediane Überleben bei 43,60 Monaten. Zwar überleben Patienten mit mehreren Progressen innerhalb eines Jahres definiert durch die Thrombozytenzahl deutlich kürzer, jedoch können die Ergebnisse nicht als signifikant gewertet werden ( $p = 0,085$ ).

Parallel zu Hb-Wert und Thrombozytenzahl werden alle Berechnungen auch im Hinblick auf die absolute Neutrophilenzahl durchgeführt. 38,0 % der untersuchten Patienten (n = 130) zeigen im Laufe ihrer Erkrankung einen ANC-Progress nach IWG Kriterien. Bei den übrigen 62,0 % (n = 212) lässt sich über den gesamten Krankheitsverlauf kein ANC-Progress verzeichnen. In der Gruppe mit Progress wird ein medianes Überleben von 52,90 Monaten festgestellt, in der Gruppe ohne Progress hingegen nur ein medianes Überleben von 36,57 Monaten. Die Überlebenszeit von Patienten ohne ANC-Progress ist somit 16,33 Monate kürzer. Eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis kann der frühere Einsatz von unterstützenden Medikamenten (z.B. G-CSF) bei Progress darstellen. Insgesamt kann der Unterschied jedoch nicht als signifikant beschrieben werden ( $p = 0,153$ ).

21,1 % der Patienten (n = 72) mit ANC-Progress zeigen diesen innerhalb des ersten Jahres nach Erkrankung. Für diese Patienten kann eine mediane Überlebenszeit von 36,44 Monaten errechnet werden. Bei den 79,5 % (n = 272) ohne Progress im ersten Jahr ist die mediane Überlebenszeit mit 43,60 Monaten um ein knappes halbes Jahr (7,16 Monate) länger. Auch diese Ergebnisse stellen sich als nicht signifikant dar ( $p = 0,476$ ).

Kommt es während der Erkrankungszeit zu mehreren ANC-Progressen, so lässt sich für diese Patienten ein medianes Überleben von 53,42 Monaten feststellen. Zu dieser Gruppe gehören nur wenige der beobachteten Gesamtgruppe (7,0 %, n = 24). Patienten, die hingegen keinen oder nur einen Progress zeigen, weisen eine mediane Überlebenszeit von 38,67 Monate und leben somit um 14,75 Monate kürzer. Erklärungen hierfür können erneut frühzeitigere Therapiebeginne oder auch das Versterben von Patienten nach nur einem Progress sein. Bei dieser Berechnung, wie auch schon bei den Berechnungen zum ANC-Progress zuvor, lässt sich keine Signifikanz feststellen ( $p = 0,250$ ).

Liegen nun mehrere Progressen innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung vor, so ergibt sich für diese kleine Patientengruppe von nur drei Patienten (0,9 %) ein medianes Überleben von 16,89 Monaten. Die weitaus größere Gruppe Patientengruppe (99,1 %, n = 339) ohne mehrere Progressen innerhalb des ersten Jahres zeigt ein medianes Überleben von 34,27 Monaten. Zugunsten der Gruppe ohne mehrere Progressen innerhalb des ersten



Jahres zeigt sich zwar ein Überlebensvorteil von 17,38 Monaten, jedoch erreicht dieses Ergebnis keine Signifikanz in Bezug auf eine Beeinflussung der Prognose ( $p = 0,300$ ).

Nach IWG Kriterien wird ein Progress der Erkrankung angenommen, wenn mindestens eine der in Tabelle 6 aufgeführten Veränderungen auftritt. In den vorangegangenen Abschnitten werden alle Zellreihen einzeln und unabhängig voneinander betrachtet. Im folgenden Kapitel sollen nun die verschiedenen Zellreihen gemeinsam als eine Variabel untersucht werden. Auch hierbei wird das Vorliegen einzelner Progressse mit dem Auftreten mehrerer Progressse verglichen und auch der Zeitpunkt der Progressse untersucht.

Bei 76,0 % ( $n = 260$ ) der untersuchten 342 Patienten zeigt sich über den gesamten Zeitraum der Erkrankung mindestens ein Progress. Bei der Ermittlung der medianen Überlebenszeit ergibt sich ein Wert von 40,54 Monaten. Die weitaus kleinere Gruppe bilden die Patienten ohne Progress nach IWG Kriterien über die gesamte Erkrankungsdauer. Sie machen 24,0 % ( $n = 82$ ), also trotzdem fast ein Viertel der gesamten Kohorte aus. Für die mediane Überlebenszeit ergibt sich eine Zeitspanne von 53,36 Monaten. Im Vergleich zeigt sich für Patienten, die keinen Progress während ihrer Erkrankungszeit erleiden, eine um 12,82 Monate längere mediane Überlebenszeit. Dieser Unterschied von gut einem Jahr kann in den Berechnungen als nicht signifikant gewertet werden ( $p = 0,071$ ).

Von 260 Patienten, die einen Progress aufweisen, zeigen 170 (65,4 % bzw. 49,7 % der Gesamtkohorte) einen Progress der Erkrankung innerhalb nur eines Jahres nach Diagnosestellung. Die hierbei ermittelte mediane Überlebenszeit liegt bei 27,04 Monaten. Ereignet sich der erste Progress also innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung, so verkürzt sich die mittlere Überlebenszeit um weitere 13,50 Monate. Für die Gesamtheit der Patienten ohne Progress und fehlenden Progress innerhalb des ersten Erkrankungsjahres ( $n = 172$ ; 50,3 %) ergibt sich eine mittlere Überlebenszeit von 53,85 Monaten. Patienten mit einem Progress innerhalb des ersten Erkrankungsjahres leben folglich signifikant kürzer (26,81 Monate) als alle übrigen Patienten ( $p < 0,001$ ). Die abgebildete Graphik (Abb. 22) veranschaulicht diesen hoch signifikanten Unterschied weiter.

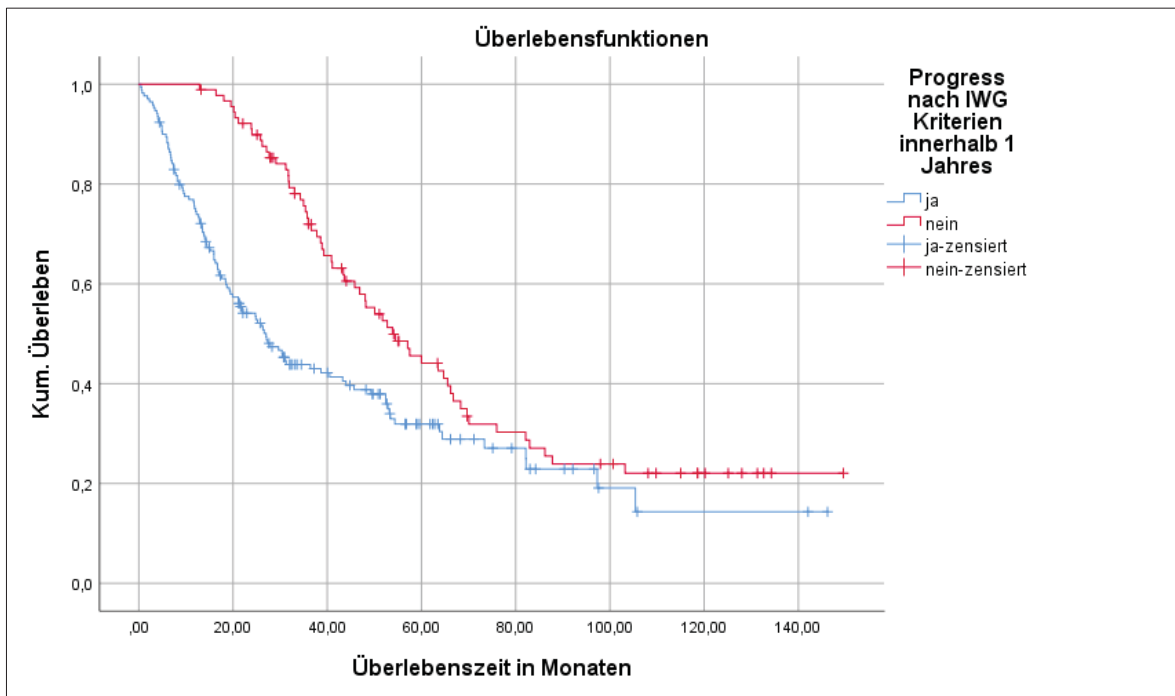


Abb. 22: **Kumulatives (kum.) Überleben in % in Abhängigkeit von einem Progress nach Kriterien der International Working Group (IWG) innerhalb des ersten Erkrankungsjahres bei 260 Patienten;  $p=0,001$**

Im Folgenden wird die Gruppe, der Patienten mit Progress noch weiter unterteilt. So wird zwischen nur einem Progress und mehreren Progressen über die gesamte Krankheitsdauer unterschieden. In den Überlebenszeiten kann zwischen diesen Gruppen keine Signifikanz festgestellt werden ( $p = 0,476$ ). 163 Patienten (62,7 % bzw. 47,7 % der Gesamtkohorte) zeigen im Verlauf ihrer Erkrankung nur einen Progress nach IWG Kriterien. Bei den übrigen 97 Patienten (37,3 % bzw. 28,4 % der Gesamtkohorte) kommt es im Verlauf ihrer Erkrankung zu zwei bis sechs Progressen. Die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit nur einem oder gar keinem Progress ergibt einen Wert von 43,27 Monaten. Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit mehreren Progressen lässt sich mit einer Zeitspanne von 40,90 Monaten berechnen. Im direkten Vergleich zeigt sich für Patienten mit mehreren Progressen eine um nur 2,37 Monate kürzere mediane Überlebenszeit als für Patienten mit nur einem oder gar keinem Progress. Wie bereits erwähnt unterscheiden sich die Überlebenszeiten nicht signifikant voneinander.

Zuletzt werden als eigene Untergruppe die Patienten untersucht, die innerhalb eines Jahres mehrere Progressse erleiden. 28 Patienten (8,2 % der Gesamtkohorte) weisen im Verlauf ihrer Erkrankung mehr als einen Progress nach IWG Kriterien innerhalb eines Jahres auf. Die mediane Überlebenszeit liegt in dieser Patientengruppe bei 16,72 Monaten. Die übrigen 314 Patienten (91,8 % der Gesamtkohorte), die entweder gar keinen Progress erleiden oder

maximal einen im ersten Jahr, erreichen ein medianes Überleben von 45,83 Monaten. Patienten mit mehreren Progressen innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung leben demnach im Median signifikant kürzer (29,11 Monate;  $p < 0,001$ ) als die zuvor beschriebene größere Gruppe. Das Ergebnis ist in Abb. 23 graphisch dargestellt.

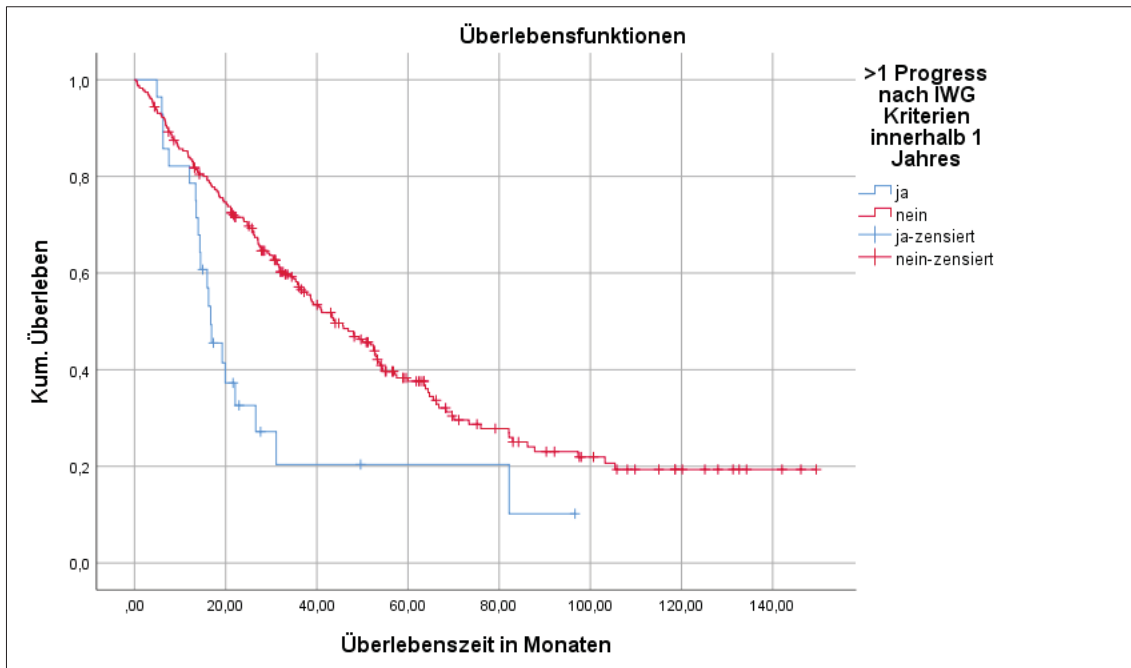


Abb. 23: **Kumulatives (kum.) Überleben in % in Abhängigkeit von mehr als einem Progress nach Kriterien der *International Working Group* (IWG) innerhalb des ersten Erkrankungsjahres bei 260 Patienten;  $p=0,001$**

Insgesamt lässt sich feststellen, dass vor allem der Zeitpunkt eines Progresses einen signifikanten Einfluss auf die Prognose zu haben scheint. So führen die Vergleiche von einem und mehreren Progressen zu keinen signifikanten Ergebnissen, wohl aber beide Untersuchungen im Hinblick auf das Auftreten eines oder mehrerer Progresses innerhalb des ersten Jahres nach Erkrankung.

### 3.2.16 Überleben in Abhängigkeit von einer Panzytopenie

Das folgende Kapitel thematisiert das Vorliegen bzw. das Entstehen einer Panzytopenie und dessen Einfluss auf die Überlebenszeit. Für das Vorliegen einer Panzytopenie unabhängig vom Zeitpunkt während des Krankheitsverlaufs lässt sich die gesamte Kohorte in zwei ungefähr gleich große Gruppen unterteilen. 48,0 % der Patienten ( $n = 164$ ) weisen zu einem unbestimmten Zeitpunkt eine Panzytopenie auf. Bei 52,0 % ( $n = 178$ ) ist über den

gesamten Krankheitsverlauf keine Panzytopenie zu verzeichnen, so dass eine leichte Mehrheit für Patienten ohne Panzytopenie vorliegt. Im Vergleich der medianen Überlebenszeiten zeigt sich ein signifikanter Überlebensvorteil ( $p < 0,001$ ) zugunsten der Patienten, die keine Panzytopenie entwickeln (53,85 Monate). Im Median leben diese Erkrankten 17,22 Monate länger als Patienten mit Panzytopenie (36,63 Monate). Abb. 24 stellt das Ergebnis graphisch dar.

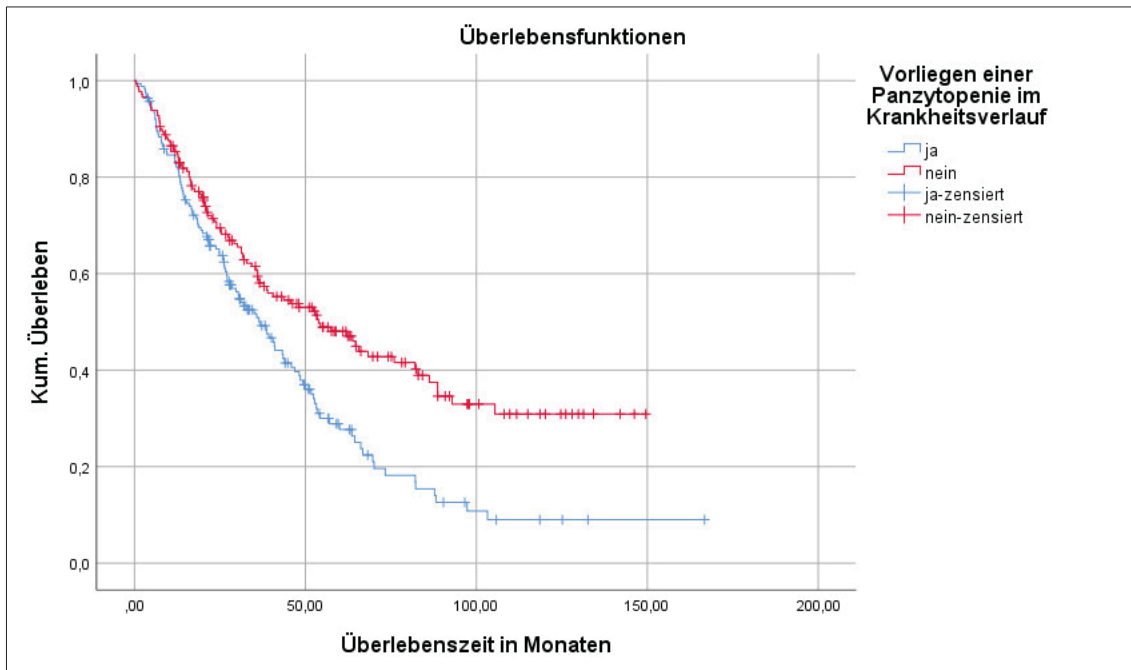


Abb. 24: **Kumulatives (kum.) Überleben in % in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Panzytopenie unabhängig vom Zeitpunkt im Krankheitsverlauf bei 342 Patienten;  $p < 0,001$**

Um das Überleben in Abhängigkeit vom Entstehungszeitpunkt einer Panzytopenie genauer zu untersuchen, werden die Patienten in Untergruppen eingeteilt. Patienten mit einer Panzytopenie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung werden von Patienten mit Entwicklung einer Panzytopenie innerhalb des ersten Erkrankungsjahres, von Patienten mit Entwicklung einer Panzytopenie im späteren Krankheitsverlauf und von Patienten unterschieden, bei denen zu keinem Zeitpunkt eine Panzytopenie vorliegt. Patienten mit einem frühen Vorliegen bzw. einer frühen Entwicklung einer Panzytopenie weisen ein signifikant kürzeres Überleben auf als Patienten mit einem späteren oder einem ausbleibenden Übergang in eine Panzytopenie ( $p < 0,001$ ). Bei 18,4 % der Patienten ( $n = 63$ ) liegt bereits bei Diagnosestellung eine Zytopenie in allen Zellreihen vor. Die Gruppe erreicht eine mediane Überlebenszeit von 21,42 Monaten. Eine um ein halbes Jahr längere mediane

Überlebenszeit zeigt sich für Patienten, die innerhalb des ersten Erkrankungsjahres eine Panzytopenie entwickelten (14,9 %; n = 51). Sie leben im Median 27,04 Monate. Patienten mit einem späten oder fehlenden Übergang in eine Panzytopenie leben im Vergleich rund zwei Jahre länger. So ergibt sich für Patienten ohne Panzytopenie (52,0 %; n = 178) mit 53,85 Monaten die längste mediane Überlebenszeit. Patienten mit einem späten Übergang in eine Panzytopenie (14,6 %; n = 50) leben nur unwesentlich kürzer und erreichen im Median 50,07 Monate. Graphisch sind die Ergebnisse in Abb. 25 dargestellt.

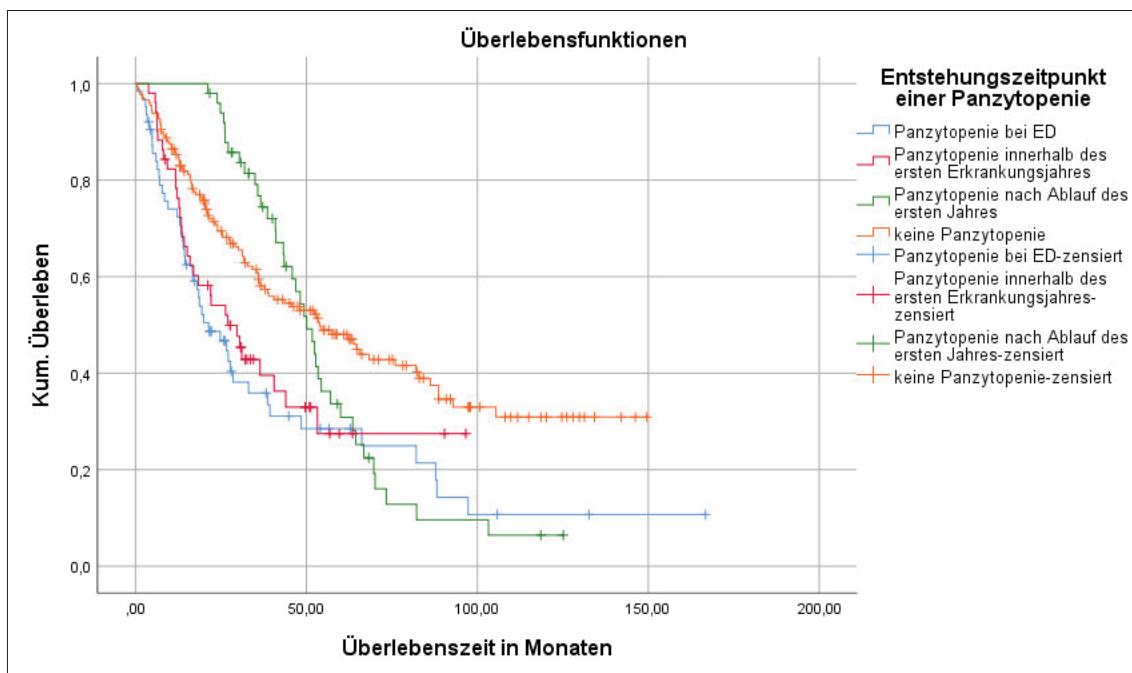


Abb. 25: **Kumulatives (kum.) Überleben in % in Abhängigkeit vom Entstehungszeitpunkt einer Panzytopenie bei 342 Patienten;  $p < 0,001$**   
Abkürzungen: ED, Erstdiagnose

### 3.2.17 Überleben in Abhängigkeit vom Therapieverfahren

Aus dem MDS Register Düsseldorf können für die untersuchten Patienten vier verschiedene Therapiestrategien entnommen werden. Zu diesen vier Strategien zählt die Therapie mit dem zytostatisch wirkenden 5-Azacitidin (Vidaza). Mit dem DNA-Methyltransferase (DNMT) -Inhibitor wird ein epigenetischer Therapieansatz verfolgt. Dieser wird vor allem bei Patienten eingesetzt, die sich nicht zur Stammzelltransplantation oder hochdosierten Chemotherapien eignen. Des Weiteren zählen zu den verschiedenen Therapiestrategien die allogene Stammzelltransplantation und hochdosierte Chemotherapien. Diese beiden Regime werden vor allem bei Patienten mit Hochrisikoprofil

angewendet. Als vierte und letzte Strategie wird im MDS-Register ebenfalls notiert, wenn keines der drei zuvor genannten Therapievorgehen angewandt wird. Die Auswahl des Therapieregimes richtet sich nach der Einteilung der Erkrankung nach bestimmten Risiko-Scoring-Systemen (IPSS, IPSSR, Düsseldorf Score) und klinischen Aspekten, wie der körperlichen Verfassung des einzelnen Patienten.

Bei den untersuchten 342 Patienten fehlt bei einem Patienten die Angabe zur Therapie, so dass bei der Analyse 341 Patienten berücksichtigt wurden. Die kleinste Gruppe machen die Patienten aus, die mit einer hochdosierten Chemotherapie behandelt werden. Zu dieser Gruppe zählen 22 Patienten, die einen prozentualen Anteil von 6,4 % ausmachen. Bei der Berechnung des medianen Überlebens ergibt sich ein Wert von 31,08 Monaten. Ein kürzere Überlebenszeit wird ausschließlich in der mit Azacitidin behandelten Gruppe festgestellt. Hier liegt die mediane Überlebenszeit bei 25,40 Monaten. Diese Gruppe mit der kürzesten Überlebenszeit macht mit 29 Patienten einen prozentualen Anteil von 8,5 % aus. Die zweitgrößte Gruppe in der beobachteten Kohorte bildet mit 45 Patienten (13,2 %) die Patientengruppe, die eine allogene Stammzelltransplantation erhält. Da von den 45 Patienten mit Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Datenerhebung nur 19 Patienten verstorben sind, kann nur annäherungsweise eine Angabe für die mediane Überlebenszeit von 53 Monaten gemacht werden. Die Zahl der Patienten, die keine der zuvor genannten Therapien erhält, macht mit 245 Patienten (71,6 %) die größte Gruppe in der Kohorte aus. Für die mediane Überlebenszeit ergibt sich ein Wert von 49,31 Monaten. Vergleicht man nun die Mediane der Überlebenszeiten ungeachtet weiterer Risikofaktoren, so lässt sich feststellen, dass Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten, die längsten Überlebenszeiten aufweisen. Patienten, die keine der genannten Therapien erhalten, folgen mit einer um 3,69 Monate kürzeren medianen Überlebenszeit. Mit einem signifikanten Überlebensnachteil folgen dann mit einer um 21,92 Monate kürzeren Überlebenszeit (31,08 Monate) bzw. einer um 27,60 Monate kürzeren Überlebenszeit (25,40 Monate) die Patientengruppen, die eine hochdosierte Chemotherapie bzw. eine Therapie mit Azacitidin erhalten. In der Gesamtschau können selbstverständlich Risikofaktoren nicht außer Acht gelassen werden, so dass verdeutlicht werden muss, dass Patienten, bei denen eine Hochdosischemotherapie oder eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt wird, bereits zu Beginn der Erkrankung ein weitaus schlechteres Risikoprofil aufweisen als andere Patienten. Patienten mit einem niedrigeren Risikoprofil erhalten zum Beispiel eine epigenetische Therapie oder Transfusionen im Sinne einer „Best supportive Care“ Therapie, die in dieser Untersuchung in die Kategorie der nicht therapierten Patienten fällt.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung allein hinsichtlich der Therapie zeigen mit einem p-Wert von  $<0,001$  hoch signifikante Unterschiede und sind in Abb. 26 bildlich dargestellt.

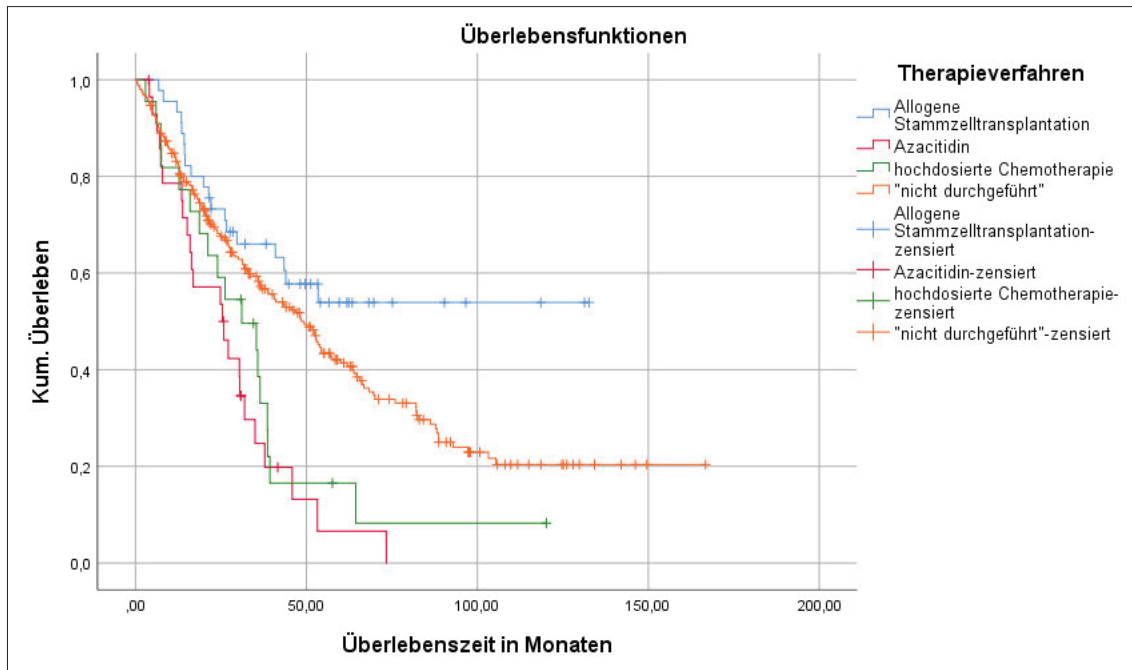


Abb. 26: **Kumulatives (kum.) Überleben in % in Abhängigkeit vom gewählten Therapieverfahren bei 341 Patienten;  $p < 0,001$**

### 3.2.18 Überleben in Abhängigkeit von einem AML-Übergang

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, kommt es bei ungefähr einem Viertel der MDS Patienten im Verlauf der Erkrankung zu einem leukämischen Progress, also zu einem Übergang in eine sekundäre AML. Das beobachtete Patientenkollektiv zeigt eine sich dem erwarteten Wert annähernde Verteilung. 21,1 % ( $n = 72$ ) der Patienten entwickeln im Verlauf eine sekundäre AML und erreichen eine mediane Überlebenszeit von 26,61 Monaten. Die Patienten, in deren Krankheitsverlauf ein Übergang in eine AML ausbleibt (78,1 %;  $n = 267$ ), leben im Median 52,90 Monate. Bei drei Patienten ist nicht bekannt, ob es zu einem Übergang in eine AML gekommen ist oder nicht (0,9 %). Patienten ohne einen Übergang in eine AML leben signifikant länger als Patienten mit einem leukämischen Progress ( $p < 0,001$ ). Im Median ist ihre Überlebenszeit etwa 26,29 Monate länger. Abb. 27 veranschaulicht die aus dieser Analyse hervorgehenden Ergebnisse.

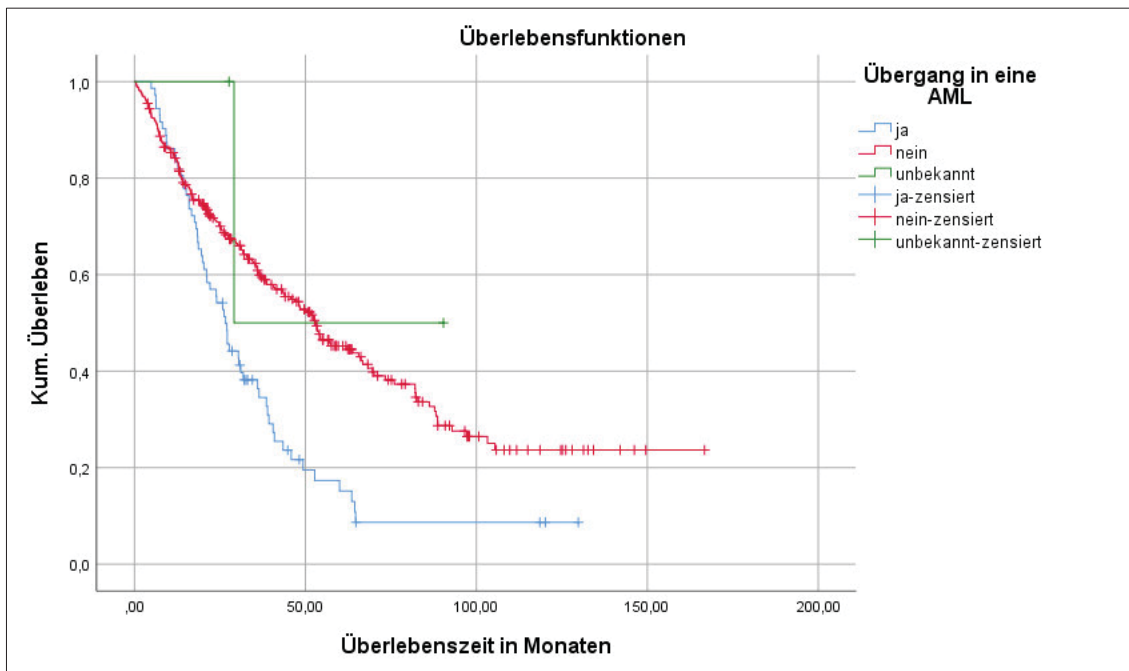


Abb. 27: **Kumulatives (kum.) Überleben in % in Abhängigkeit vom Übergang in eine akute myeloische Leukämie (AML) unabhängig vom Zeitpunkt bei 342 Patienten;  $p < 0,001$**

Um den Einfluss eines Übergangs in eine AML auf die Prognose eines MDS im zeitlichen Zusammenhang bewerten zu können, wird dieser Parameter noch weiter untersucht. Verglichen werden Überlebenszeiten von Patienten mit einem AML-Übergang innerhalb des ersten Jahres mit denen von Patienten mit einem späteren Übergang in eine AML. Bei 72 der insgesamt 342 beobachteten Patienten (21,1 %) kommt es über den Verlauf der Erkrankung zu einem Übergang in eine akute myeloische Leukämie. Bei drei Patienten können keine Daten aus dem MDS-Register zum Übergang in eine AML erhoben werden. Nur knapp wenig mehr als die Hälfte der Patienten, nämlich 39 mit Übergang in eine AML (54,2 %; 11,4 % der Gesamtkohorte), entwickelt diese innerhalb des ersten Jahres nach MDS-Diagnose. Für diese Gruppe ergibt sich in den Berechnungen des medianen Überlebens eine Zeitspanne von 18,40 Monaten. Die etwas kleinere Gruppe von 33 Patienten (45,8% bzw. 9,6% der Gesamtkohorte) erreicht einen Zeitraum von 31,80 Monaten für das mediane Überleben. Werden nun die Werte beider Gruppen bezüglich der medianen Überlebenszeit verglichen, so zeigt sich ein Vorteil von 13,40 Monaten zugunsten der Gruppe mit späterem AML Übergang. Zusätzlich können die ermittelten Werte auch mit den Werten von Patienten verglichen werden, in deren Krankheitsverlauf es zu keinem Übergang in eine AML kommt. Auch bei spätem Übergang in eine AML ließ sich trotzdem ein klarer Vorteil für Patienten ohne AML-Übergang erkennen. Bezogen auf das mediane Überleben liegt dieser nach den vorliegenden Berechnungen bei 21,10 Monaten. Wie auch



schon in der vorherigen Statistik zeigen sich signifikante Unterschiede in der Prognose bei spätem oder frühem Übergang in eine AML ( $p = 0,007$ ). Abb. 28 unterstreicht die Ergebnisse graphisch.

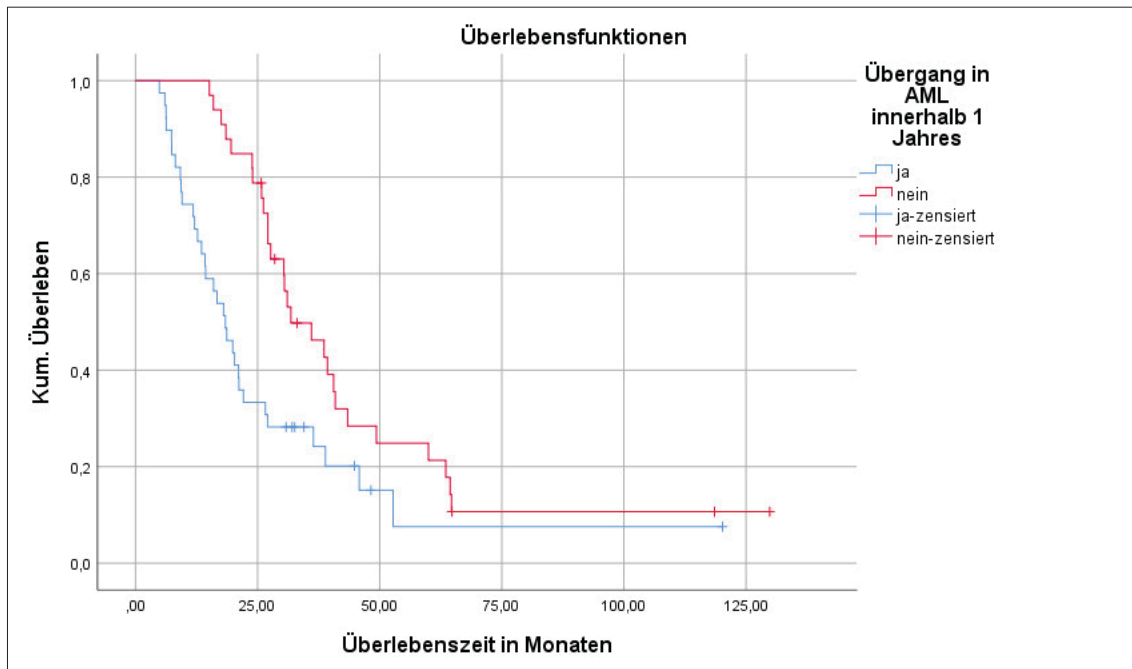


Abb. 28: **Kumulatives (kum.) Überleben in % in Abhängigkeit vom Übergang in eine akute myeloische Leukämie (AML) innerhalb des ersten Erkrankungsjahres bei 72 Patienten;  $p=0,007$**

### 3.3 Bivariate Analysen

Das folgende Kapitel untersucht den Zusammenhang zwischen einzelnen Parametern und dem Übergang in eine AML. In der Analyse stellt der Übergang in eine AML die abhängige Variable dar. Alle kategorisierbaren Variablen werden in Kreuztabellen als unabhängige Variablen einem AML-Übergang gegenübergestellt. Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstests werden die Ergebnisse überprüft.

#### 3.3.1 Zusammenhang zwischen Geschlecht und AML-Übergang

Unter den beobachteten Patienten sind 210 männliche (61,4 %) und 132 weibliche (38,6 %) Patienten. Betrachtet man ausschließlich die Patienten, die im Verlauf ihrer Erkrankung

einen Übergang in eine AML entwickeln, so fällt auf, dass auch in dieser Gruppe knapp 60 % der Patienten männlich sind (59,7 %). Die Vermutung, Männer erlitten häufiger einen leukämischen Progress, lässt sich durch den Vergleich der prozentualen Anteile für einen Übergang in eine AML innerhalb der Geschlechtergruppen jedoch verneinen. Bei beiden Geschlechtern kommt es in circa einem Fünftel der Fälle (20,5 % und 22,0 %) zur Entwicklung einer sekundären AML. Das Geschlecht steht in keinem signifikanten Zusammenhang mit dem Übergang in eine AML ( $p = 0,933$ ) und gibt somit auch keinen Hinweis auf die Prognose eines Patienten hinsichtlich der Entwicklung einer AML.

### 3.3.2 Zusammenhang zwischen Alter und AML-Übergang

Genau wie beim Geschlecht lässt sich auch beim Alter zum Erkrankungszeitpunkt kein signifikanter Zusammenhang mit einem Übergang in eine AML erkennen ( $p = 0,649$ ). Zwar sind die Patienten, die einen leukämischen Progress erleiden zum Zeitpunkt der Diagnosestellung häufiger jünger als 70 Jahre (58,3 % vs. 41,7 %), jedoch kommt es in beiden Altersgruppen in ungefähr einem Fünftel der Fälle zu einem Übergang in eine AML (20,3 % und 22,2 %).

### 3.3.3 Zusammenhang zwischen WHO-Typ und AML-Übergang

Um die Analyse und deren Ergebnisse einfacher darstellen und interpretieren zu können, wurden die verschiedenen WHO-Typen bereits bei der Betrachtung der Überlebenszeiten zu übergeordneten Gruppen zusammengefasst (Tabelle 11). Gut die Hälfte der Patienten, die einen AML-Übergang erleiden, weisen vor Transformation eine RAEB auf (51,4 %;  $n = 36$ ), 38,6 % ( $n = 27$ ) zeigen refraktäre Zytopenien ohne Blastenüberschuss, nur 10 % ( $n = 7$ ) zählen zur Gruppe der CMML. Im Vergleich der prozentualen Übergänge in eine AML in den einzelnen Übergruppen fällt auf, dass Patienten aus der Gruppe der RAEB mit 33 % signifikant häufiger in eine AML übergehen, als Patienten mit refraktären Zytopenien ohne Blastenexzess (13,8 %) oder Patienten mit einer CMML (21,9 %,  $p < 0,001$ ). Hierbei zeigt sich des Weiteren, dass Patienten mit einer CMML zwar die kleinste Gruppe innerhalb der AML-Übergänge ausmachen, jedoch insgesamt trotzdem häufiger eine AML entwickeln als Patienten mit refraktären Anämien ohne Blastenüberschuss (Tabelle 13).

		Übergruppen der WHO-Typen 2008				
		RA	RAEB	CMML	Gesamt	
<b>AML-Übergang</b>	Ja	Anzahl	27	36	7	70
		% innerhalb von AML-Übergang	38,6	51,4	10,0	100,0
		% innerhalb von Übergruppen der WHO-Typen 2008	13,8	33,0	21,9	20,8
	Nein	Anzahl	169	71	24	264
		% innerhalb von AML-Übergang	64,0	26,9	9,1	100,0
		% innerhalb von Übergruppen der WHO-Typen 2008	86,2	65,1	75,0	78,3
	Unbekannt	Anzahl	0	2	1	3
		% innerhalb von AML-Übergang	0,0	66,7	33,3	100,0
		% innerhalb von Übergruppen der WHO-Typen 2008	0,0	1,8	3,1	0,9

Tabelle 13: **Zusammenhang zwischen dem WHO-Typ nach der Klassifikation aus dem Jahre 2008 in Übergruppen geordnet und einem Übergang in eine akute myeloische Leukämie (AML) bei 337 Patienten;  $p < 0,001$**   
 Abkürzungen: WHO, *World Health Organization*; RA, refraktäre Anämien; RAEB, refraktäre Anämien mit Blastenüberschuss; CMML, chronische myelomonozytäre Leukämien

Der Vollständigkeit halber werden alle einzelnen WHO-Subtypen ebenfalls in Kreuztabellen einem AML-Übergang gegenübergestellt. Am häufigsten liegt zum Zeitpunkt vor der Transformation in eine AML eine RAEB II vor (28,2 %). Innerhalb der WHO-Subtypen zeigt sich bei Vorliegen einer RAEB-T am häufigsten ein Übergang in eine AML (57,1 %), was jedoch auch schon durch die Bezeichnung dieses Subtyps impliziert wird. Im Vergleich aller einzelnen Subtypen lässt sich im Gegensatz zum Vergleich der Übergruppen kein signifikanter Zusammenhang zwischen WHO-Typ und AML-Übergang mehr feststellen ( $p = 0,155$ ).

### 3.3.4 Zusammenhang zwischen Karyotyp und AML-Übergang

Die Bestimmung des Karyotyps während der Diagnostik eines MDS ist vor allem für die Einteilung in Prognose-Scores wichtig. Anhand des erreichten Scores kann eine Schätzung über den weiteren Krankheitsverlauf und die bestmögliche Therapie abgegeben werden. Hinsichtlich der MDS-Diagnostik werden mindestens 13 verschiedene Karyotypen unterschieden. Eine Darstellung der Karyotypen und deren Zuteilung zu IPSS/IPSS-R Risikogruppen ist in den Tabellen 2 und 4 dargestellt. Bei der Zusammenhangsanalyse zwischen allen betrachteten Karyotypen und dem Übergang in eine AML lässt sich eine signifikante Beziehung zwischen den beiden Variablen erkennen ( $p < 0,001$ ). Innerhalb der Gruppe der Patienten mit einem leukämischen Progress im Krankheitsverlauf wird zum Zeitpunkt der ED bei den meisten Patienten ein normaler Karyotyp festgestellt (37,1 %). Ungefähr gleich häufig liegt ein komplexer Karyotyp mit drei Aberrationen vor oder die Bestimmung des Karyotyps bei Erstdiagnostik blieb aus (15,7 % und 17,1 %). Eine ähnliche Verteilung zeigen Patienten mit einer Deletion auf dem kurzen Arm des fünften Chromosoms oder mit ein bis zwei Aberrationen (10 % und 12,9 %). Alle weiteren Karyotypen sind nur sehr selten in der Gruppe mit einem AML-Übergang vertreten. Bei der Betrachtung der einzelnen Karyotypen und deren Übergangshäufigkeiten stellt sich heraus, dass Patienten mit einem komplexen Karyotypen mit mehr als drei Aberrationen (60 %) und Patienten mit einer Inversion oder Translokation auf dem dritten Chromosom (50 %) signifikant häufiger in eine AML übergehen als Patienten mit anderen Karyotypen ( $p < 0,001$ ). Seltener, aber immer noch häufiger als das Gesamtkollektiv, zeigen Patienten mit einem 5q- Syndrom (26,9 %), Patienten mit ein bis zwei Aberrationen (32,1 %) und Patienten mit einem komplexen Karyotypen im Sinne dreier Aberrationen (31,4 %) einen Übergang in eine AML. Eine detailliertere Übersicht über die Ergebnisse zeigt Tabelle 14.

Karyotyp													
	Normal	5q-	7q-	+8	-Y	20q-	Div1- 2	Del(11q23)	Inv(3)t(3:3)	Complex=3	Not done	Complex>3	Gesamt
Übergang in eine AML	Ja	26	7	0	1	0	9	0	1	11	12	3	70
	% innerhalb von AML- Übergang	37,1	10,0	0,0	1,4	0,0	12,9	0,0	1,4	15,7	17,1	4,3	100,0
Nein	% innerhalb von Karyotyp	19,7	26,9	0,0	7,1	0,0	32,1	0,0	50,0	31,4	15,4	60,0	20,8
	Anzahl	104	19	7	13	6	19	2	1	24	66	2	264
Unbekannt	% innerhalb von Karyotyp	78,8	73,1	100,0	92,9	100,0	67,9	100,0	50,0	68,6	84,6	40,0	78,3
	Anzahl	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Unbekannt	% innerhalb von AML- Übergang	66,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	33,3	100,0
	% innerhalb von Karyotyp	1,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,9

Tabelle 14: Zusammenhang zwischen dem Karyotypen bei Erstdiagnose und einem Übergang in eine akute myeloische Leukämie (AML) bei 337 Patienten;  $p < 0,001$

Bei der Berechnung des IPSS wird der Karyotyp in drei verschiedene Risikogruppen eingeteilt. Auch diese Gruppen werden hinsichtlich eines Zusammenhangs mit einem AML-Übergang analysiert. In der Gegenüberstellung lässt sich erkennen, dass mit steigender Risikogruppe auch der prozentuale Anteil an AML-Übergängen zunimmt (20,0 % bei niedrigem Risiko; 23,9 % bei intermediärem Risiko; 29,2 % bei hohem Risiko). Der Unterschied innerhalb der Risikogruppen und auch im Vergleich zum Gesamtkollektiv ist jedoch so gering, dass kein signifikanter Zusammenhang erkannt werden kann ( $p = 0,586$ ). In der Zusammenhangsanalyse zwischen dem Karyotypen, eingeteilt nach IPSS-R Risikogruppen und dem AML-Übergang lässt sich ebenfalls kein signifikanter Einfluss feststellen ( $p = 0,435$ ). Zwar werden durch die Einteilung in fünf Kategorien die Unterschiede zwischen den einzelnen Risikogruppen deutlicher, jedoch sind diese nicht ausreichend, um das zuvor definierte Signifikanzniveau zu erreichen.

### 3.3.5 Zusammenhang zwischen Hämoglobinwert und AML-Übergang

Zum Zeitpunkt der ED weisen 197 Patienten einen Hb-Wert von  $< 10$  g/dl auf. Innerhalb dieser schlechter startenden Gruppe entwickeln 39 Patienten eine AML (19,8 %), 156 allerdings entwickeln keine AML (79,2 %). Im Vergleich dazu entsteht auch bei 33 der Patienten mit Hb-Werten  $> 10$  g/dl eine AML (23,1 %). In beiden Gruppen liegt ein prozentualer Wert für einen Übergang in eine AML vergleichbar mit dem Wert in der Gesamtkohorte vor. Ein Wert von über oder unter 10 g/dl zum Zeitpunkt der ED besitzt folglich keine prognostische Aussagekraft für die Entwicklung einer AML ( $p = 0,738$ ). Ebenso wenig prognostisch aussagekräftig ist die Einführung einer weiteren Kategorie mit einem Hb-Wert  $< 8$  g/dl ( $p = 0,827$ ). Auch in dieser Gruppe kommt es in ähnlicher Häufigkeit zu einem AML-Übergang (17,3 %).

Interessanterweise kommt es jedoch zu einem signifikanten Unterschied, wenn Patienten aus laborchemischen oder klinischen Gründen Erythrozytenkonzentrate erhalten müssen ( $p = 0,010$ ). Innerhalb der Gruppe von Patienten, die eine AML entwickeln, haben 40 Patienten zuvor Erythrozytenkonzentrate erhalten müssen (55,6 %), 32 Patienten erhielten zuvor keine Transfusion (44,4 %). Somit lässt sich eine fast ausgeglichene Aufteilung erkennen. Patienten, die im Krankheitsverlauf eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten erhalten, entwickeln in 28,6 % eine AML, bei Patienten hingegen, die im Verlauf nicht transfundiert werden müssen, kommt es nur in 15,8 % der Fälle zu einem leukämischen Progress (Tabelle 15).

			Notwendigkeit von EK			
			Ja	Nein	Gesamt	
<b>AML-Übergang</b>	Ja	Anzahl	40	32	72	
		% innerhalb von AML-Übergang	55,6	44,4	100,0	
		% innerhalb von Notwendigkeit einer EKT	28,6	15,8	21,1	
		Nein	Anzahl	98	169	267
			% innerhalb von AML-Übergang	36,7	63,3	100,0
			% innerhalb von Notwendigkeit einer EKT	70,0	83,7	78,1
	Unbekannt	Anzahl	2	1	3	
		% innerhalb von AML-Übergang	66,7	33,3	100,0	
		% innerhalb von Notwendigkeit einer EKT	1,4	0,5	0,9	

Tabelle 15: **Zusammenhang zwischen der Notwendigkeit einer Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EKT) und einem Übergang in eine akute myeloische Leukämie (AML) bei 342 Patienten;  $p=0,010$**   
Abkürzungen: EK, Erythrozytenkonzentrat

Einen weiteren etwas schwächeren, aber immer noch signifikanten Einfluss hat der Zeitpunkt der ersten Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats ( $p = 0,024$ ). Zwar macht der Anteil an Patienten, die nie eine Transfusion erhalten, unabhängig von einem leukämischen Progress, in beiden Gruppen den größten Anteil aus (44,4 % und 63,3 %), es fällt jedoch auf, dass Patienten, die im Verlauf ihrer Erkrankung transfundiert werden müssen, deutlich häufiger eine AML entwickeln als Patienten ohne Transfusionsbedarf. Am höchsten ist der Anteil in der Patientengruppe mit Transfusionsbedarf nach Ablauf des ersten Jahres (37,5 %), gefolgt von den Patienten mit Transfusion innerhalb des ersten Erkrankungsjahres (33,9 %). Ist schon bei Diagnosestellung eine Transfusion notwendig, zeigt sich eine mit der Gesamtkohorte vergleichbare Übergangsrates in eine AML (20,0 %), am seltensten kommt es zu einem Übergang in eine AML, wenn zu keinem Zeitpunkt ein Transfusionsbedarf vorliegt (15,8 %). Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 veranschaulicht.

		<b>Zeitpunkt des 1. EK</b>					
			Bei ED	Nach Ablauf des 1. Jahres	Innerhalb des 1. Jahres	Keine Transfusion	Gesamt
<b>AML-Übergang</b>	Ja	Anzahl	12	9	19	32	72
		%	16,7	12,5	26,4	44,4	100,0
		% innerhalb von AML-Übergang					
		% innerhalb von Zeitpunkt der 1. EKT	20,0	37,5	33,9	15,8	21,1
		Anzahl	47	15	36	169	267
		%	17,6	5,6	13,5	63,3	100,0
	Nein	% innerhalb von AML-Übergang					
		% innerhalb von Zeitpunkt der 1. EKT	78,3	62,5	64,3	83,7	78,1
		Anzahl	1	0	1	1	3
		%	33,3	0,0	33,3	33,3	100,0
		% innerhalb von AML-Übergang					
		% innerhalb von Zeitpunkt der 1. EKT	1,7	0,0	1,8	0,5	0,9
Ubekannt	Anzahl	1	0	1	1	3	
%	33,3	0,0	33,3	33,3	100,0		
% innerhalb von AML-Übergang							
% innerhalb von Zeitpunkt der 1. EKT	1,7	0,0	1,8	0,5	0,9		

Tabelle 16: **Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der ersten Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats (EKT) und einem Übergang in eine akute myeloische Leukämie (AML) bei 342 Patienten; p=0,024**  
 Abkürzungen: EK, Erythrozytenkonzentrat; ED, Erstdiagnose

### 3.3.6 Zusammenhang zwischen Thrombozytenzahl und AML-Übergang

Ähnlich wie beim Hb-Wert und der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten verhält es sich auch beim Thrombozytenwert und der Transfusion von Thrombozytenkonzentraten. Die Patientengruppe kann zum Zeitpunkt der ED in Bezug auf die Thrombozytenzahl in zwei fast gleich große Gruppen eingeteilt werden. 170 Patienten zeigen eine Thrombozytenzahl über 100 x 1000/µl (50,4 %), 167 weisen eine Thrombozytenzahl von unter 100 x 1000/µl auf (49,6 %). In beiden Gruppen entwickeln jeweils circa ein Fünftel eine AML (19,4 % und 22,2 %), die jeweils übrigen Patienten gehen nicht in eine AML über. Das Vorliegen eines Thrombozytenwertes von über oder unter 100 x 1000/µl zum Zeitpunkt



der ED zeigt keine signifikante Beziehung zu einer Entwicklung einer AML ( $p = 0,715$ ). Bei der Einführung einer weiteren thrombopenen Kategorie von unter  $50 \times 1000/\mu\text{l}$  lassen sich allerdings deutlichere Unterschiede erkennen. Am seltensten kommt es in der schwer neutropenen Gruppe zu einem AML Übergang (14,6 %). Nur etwas häufiger, nämlich in 19,4 % der Fälle entwickeln Patienten mit mehr als  $100 \times 1000/\mu\text{l}$  Thrombozyten eine AML. Patienten mit Thrombozytenzahlen zwischen 50 und  $100 \times 1000/\mu\text{l}$  zeigen am häufigsten einen Übergang in eine AML (29,4 %). Trotz der Unterschiede ergibt sich für die Ergebnisse jedoch auch hier keine Signifikanz ( $p = 0,133$ ).

Signifikante Unterschiede lassen sich jedoch in der Betrachtung von Thrombozytenkonzentrattransfusionen und dem Übergang in eine AML erkennen ( $p = 0,009$ , Tabelle 17). Patienten, die hinsichtlich der Thrombozytenzahl transfusionsbedürftig sind, entwickeln fast doppelt so häufig eine AML (34,3 %), wie Patienten, die keine Transfusionsbedürftigkeit aufweisen (17,8 %).

		Notwendigkeit von TK			
		Ja	Nein	Gesamt	
<b>AML-Übergang</b>	Ja	Anzahl	23	49	72
		% innerhalb von AML-Übergang	31,9	68,1	100,0
		% innerhalb von Notwendigkeit einer TKT	34,3	17,8	21,1
	Nein	Anzahl	44	223	267
		% innerhalb von AML-Übergang	16,5	83,5	100,0
		% innerhalb von Notwendigkeit einer TKT	65,7	81,1	78,1
	Unbekannt	Anzahl	0	3	3
		% innerhalb von AML-Übergang	0,0	100,0	100,0
		% innerhalb von Notwendigkeit einer TKT	0,0	1,1	0,9

Tabelle 17: **Zusammenhang zwischen der Notwendigkeit einer Transfusion von Thrombozytenkonzentraten (TKT) und einem Übergang in eine akute myeloische Leukämie (AML) bei 342 Patienten;  $p=0,009$**   
Abkürzungen: TK, Thrombozytenkonzentrat

Der Zeitpunkt der ersten Thrombozytenkonzentrattransfusion scheint, anders als bei der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, keinen entscheidenden Einfluss zu besitzen. Ist zu keinem Zeitpunkt über die Erkrankungsdauer eine Transfusion notwendig, so kommt es trotzdem in 17,8 % der Fälle zu einem Übergang in eine AML. Deutlich häufiger ist ein leukämischer Progress, wenn bereits bei ED Thrombozytenkonzentrate transfundiert werden müssen. 27,3 % der Patienten aus dieser Gruppe gehen in eine AML über. Noch öfter, nämlich in 35,1 % kommt es zum Progress in eine AML, wenn innerhalb des ersten Erkrankungsjahres transfundiert werden muss. Patienten, die nach Ablauf des ersten Krankheitsjahres eine Transfusion von Thrombozytenkonzentraten erhalten, zeigen den höchsten Anteil an AML-Übergängen. Bei 36,8 % der Patienten kommt es zu einem Übergang in eine AML. Auch hier lässt sich erneut trotz der Unterschiede keine Signifikanz in den Ergebnissen erkennen ( $p = 0,135$ ).

### 3.3.7 Zusammenhang zwischen ANC und AML-Übergang

Erniedrigte ANC-Werte spiegeln die ineffektive Granulopoese wider, die sich ebenfalls in der gesteigerten Anzahl an Knochenmarksblasten zeigt. Bei der Dichotomisierung der ANC-Werte zum Zeitpunkt der ED (*Cut-off*-Wert  $1,8 \times 1000/\mu\text{l}$ ) zeigt sich, dass das Vorliegen einer reinen Neutropenie keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung einer AML besitzt ( $p = 0,125$ ). Zwar gehen 25,4% der neutropenen Patienten in eine AML über, ähnlich verhält es sich jedoch in der Gruppe der Patienten ohne Neutropenie. Nicht neutropene Patienten zeigen in 15,8% einen Übergang in eine AML. Um im Weiteren den Einfluss einer schweren Neutropenie mit Werten  $< 0,8 \times 1000/\mu\text{l}$  zu schätzen, wird die Gruppe der neutropenen Patienten noch weiter unterteilt. In der Gegenüberstellung mittels einer Kreuztabelle wird deutlich, dass Patienten mit einer schweren Neutropenie signifikant häufiger eine AML entwickeln als Patienten mit einer mildereren oder gar fehlenden Neutropenie ( $p = 0,005$ ). Bei Patienten mit einer schweren Neutropenie ist der prozentuale Anteil an AML-Übergängen mehr als doppelt so hoch wie bei Patienten mit nur milder Neutropenie (37,0 % vs. 16,7 %). 63 % der Patienten mit schwerer Neutropenie zeigen keinen Übergang in eine AML, allerdings sind es in der Gruppe mit milder Neutropenie sogar 82,3 %. Die Ergebnisse sind in Tabelle 18 graphisch dargestellt.

		<b>ANC bei Erstdiagnose (x1000/<math>\mu</math>l)</b>				
			>1,8	<1,8	<0,8	Gesamt
<b>AML- Übergang</b>	Ja	Anzahl	21	16	27	64
		%	32,8	25,0	42,2	100,0
		innerhalb von AML- Übergang				
		%	15,8	16,7	37,0	21,2
		innerhalb von ANC bei ED				
		%				
	Nein	Anzahl	111	79	46	236
		%	47,0	33,5	19,5	100,0
		innerhalb von AML- Übergang				
		%	83,5	82,3	63,0	78,1
		innerhalb von ANC bei ED				
		%				
Unbekannt	Anzahl	1	1	0	2	
	%	50,0	50,0	0,0	100,0	
	innerhalb von AML- Übergang					
	%	0,8	1,0	0,0	0,7	

Tabelle 18: **Zusammenhang zwischen der absoluten Neutrophilenzahl (ANC) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (ED) und einem Übergang in eine akute myeloische Leukämie (AML) bei 302 Patienten; p=0,005**  
Abkürzungen: / $\mu$ l, pro Mikroliter

### 3.3.8 Zusammenhang zwischen Zellstatus und AML-Übergang

Bei allen 342 in die Arbeit eingeschlossenen Patienten wird zum Zeitpunkt der ED ein Zellstatus erhoben. Durch diesen Zellstatus werden die Patienten abhängig von der Anzahl betroffener Zelllinien in vier verschiedene Gruppen eingeteilt. Die größte Gruppe mit 117 Patienten wird durch Patienten mit einer Monozytopenie ausgemacht (34,2 %). Knapp darauf folgen mit 115 Patienten diejenigen, die eine Bizytopenie aufweisen (33,6 %). Patienten mit einer Panzytopenie zu Beginn der Erkrankung machen mit 63 Patienten die drittgrößte Gruppe aus (18,4 %). Die mit 47 Patienten kleinste Gruppe bilden Patienten mit normwertigem Zellstatus (13,7 %). In der bivariaten Analyse zeigt sich, dass die Patientengruppe mit bizytopenem Zellstatus den größten Anteil an Patienten mit AML-Übergang ausmacht (40,3 %), gefolgt von Patienten mit monozytopenem Zellstatus (31,9

%) und Patienten mit einer Panzytopenie (18,1 %). Patienten mit normwertigem Zellstatus besitzen in der Gruppe der Patienten mit AML-Übergang nur einen Anteil von 9,7 %. Eine ähnliche Verteilung zeigt die Tabelle jedoch auch in der Gruppe der Patienten ohne AML-Übergang. Hierbei macht mit 34,5 % die Gruppe mit Monozytopenie den größten Anteil aus. An zweiter Stelle liegen mit 31,8 % die Patienten mit Bizytopenie, an dritter Stelle mit 18,7 % Patienten mit Panzytopenie. Auch in dieser Gruppe bilden Patienten mit einem normalen Zellstatus die kleinste Gruppe (15,0 %). Patienten mit einer Bizytopenie zu Beginn der Erkrankung gehen am häufigsten in eine AML über (25,2 %). Etwa gleich häufig zeigt sich eine Konversion in eine AML bei Patienten mit panzytopenem oder monozytopenem Zellstatus bei ED (20,6 % und 19,7 %). Am seltensten, aber immer noch ähnlich häufig, gehen Patienten mit Normwerten aller Zellreihen innerhalb der Primärdiagnostik in eine AML über (14,9 %). Durch die nur kleinen Abweichungen innerhalb der Gruppen mit verschiedenen Zytopenien wird für die betrachtete Variable keine Signifikanz erreicht ( $p = 0,627$ ). Der Zellstatus als Zusammenfassung der einzelnen Zelllinien zum Zeitpunkt der ED hat keine prognostische Aussagekraft hinsichtlich eines AML-Übergangs.

### 3.3.9 Zusammenhang zwischen medullärem Blastenanteil und AML-Übergang

Tabelle 19 verdeutlicht, dass mit steigendem Anteil an medullären Blasten auch die Rate an Übergängen in eine AML signifikant zunimmt ( $p < 0,001$ ). Patienten mit Anteilen von 0-2 % oder 3-4 % Blasten im Knochenmark weisen noch eine Übergangsrate auf, die unter der der Gesamtkohorte liegt (11,3 % und 19,4 %). Befindet sich der Anteil an Knochenmarksblasten zwischen 5 und 19 %, steigt der Anteil an Übergängen in eine AML bereits auf fast ein Drittel an. Hierbei scheint es keinen Unterschied zu machen, ob ein Anteil von 5 – 9 % (30,6 %) vorliegt oder sogar ein Anteil von 10 – 19 % (29,5 %). Bei einem medullären Blastenanteil von mindestens 20 %, was neueren Klassifikationen zufolge schon die Diagnose einer AML zulässt, kommt es in über der Hälfte zu einem festgestellten leukämischen Progress (55,6 %).

			<b>Medullärer Blastenanteil in % bei Erstdiagnose</b>					<b>Gesamt</b>
			0-2	3-4	5-9	10-19	≥20	
<b>AML-Übergang</b>	Ja	Anzahl	16	13	19	18	5	71
		% innerhalb von AML-Übergang	22,5	18,3	26,8	25,4	7,0	100,0
		% innerhalb von med. Blastenanteil	11,3	19,4	30,6	29,5	55,6	20,9
	Nein	Anzahl	125	54	41	42	4	266
		% innerhalb von AML-Übergang	47,0	20,3	15,4	15,8	1,5	100,0
		% innerhalb von med. Blastenanteil	88,7	80,6	66,1	68,9	44,4	78,2
	Unbekannt	Anzahl	0	0	2	1	0	3
		% innerhalb von AML-Übergang	0,0	0,0	66,7	33,3	0,0	100,0
		% innerhalb von med. Blastenanteil	0,0	0,0	3,2	1,6	0,0	0,9

Tabelle 19: **Zusammenhang zwischen dem medullären (med.) Blastenanteil in % bei Erstdiagnose und einem Übergang in eine akute myeloische Leukämie (AML) bei 340 Patienten; p=0,001**

### 3.3.10 Zusammenhang zwischen LDH und AML-Übergang

Die Mehrheit der Patienten, die eine AML entwickelt, besitzt zum Zeitpunkt der ED günstige Werte für die LDH von unter 240 U/l (39 Patienten, 61,9 %). Die übrigen 24 Patienten (38,1 %) weisen bereits bei Diagnosestellung erhöhte LDH-Werte von über 240 U/l auf. Bei 22,6 % der Patienten mit einer erhöhten LDH kommt es im Verlauf zur Entwicklung einer AML. In 20 % kommt es jedoch auch bei Patienten mit einer geringeren LDH zu einem leukämischen Progress. In beiden Gruppen unterscheidet sich der anteilige Wert nicht signifikant vom Anteil, der auch für die Gesamtkohorte berechnet wurde. Durch das sehr niedrige Signifikanzniveau ( $p = 0,512$ ) lässt sich erkennen, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen LDH-Werten bei Diagnosestellung und Übergang in eine spätere AML vorliegt.

### 3.3.11 Zusammenhang zwischen IPSS und AML-Übergang

Auch in dieser Arbeit kann gezeigt werden, dass der IPSS ein geeignetes Instrument ist, um eine Aussage über die Prognose von an MDS erkrankten Patienten zu treffen. Mithilfe einer Kreuztabelle wird nun untersucht, ob die Einteilung mittels IPSS auch einen

signifikanten Einfluss auf den Übergang in eine AML besitzt (Tabelle 20). In allen Risikogruppen zeigt sich jeweils in weniger als 50 % ein Übergang in eine AML. Trotzdem lässt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen festhalten ( $p = 0,002$ ). In der Gruppe der Patienten mit einem niedrigen Risiko nach IPSS kommt es bei 10,6 % zu einem Übergang in eine AML. Bei dem Großteil der Patienten von 89,4 % kann kein Übergang in eine AML verzeichnet werden. Der höchste prozentuale Anteil für einen Übergang in eine AML wird für die Patientengruppe mit intermediärem Risikotyp II berechnet. In dieser Gruppe kann bei 41,7 % eine Transformation in eine AML festgestellt werden. Der zweithöchste Anteil mit 31,6 % zeigt sich in der Gruppe mit ungünstigem Risikoprofil. Darauf folgt mit einem Transformationsanteil von 18,9 % die Patientengruppe mit einem intermediären Risikoprofil Typ I nach IPSS. Demnach besteht für Patienten mit einem intermediären Risikoprofil Typ II die größte Wahrscheinlichkeit in eine AML überzugehen, gefolgt von Patienten mit einem ungünstigen Risikoprofil. Am seltensten zeigen Patienten mit einem günstigen Risikoprofil nach IPSS eine Transformation in eine AML.

			Risikogruppe nach IPSS				Gesamt
			Günstig	Intermediär I	Intermediär II	Ungünstig	
<b>AML-Übergang</b>	Ja	Anzahl	5	21	20	6	52
		%	9,6	40,4	38,5	11,5	100,0
		innerhalb von AML-Übergang					
		%	10,6	18,9	41,7	31,6	23,1
		innerhalb von IPSS					
		%					
	Nein	Anzahl	42	89	28	12	171
		%	24,6	52,0	16,4	7,0	100,0
		innerhalb von AML-Übergang					
		%	89,4	80,2	58,3	63,2	76,0
		innerhalb von IPSS					
		%					
Unbekannt	Anzahl	0	1	0	1	2	
	%	0,0	50,0	0,0	50,0	100,0	
	innerhalb von AML-Übergang						
	%	0,0	0,9	0,0	5,3	0,9	
	innerhalb von IPSS						
	%						

Tabelle 20: **Zusammenhang zwischen Risikogruppe nach *International Prognostic Scoring System* (IPSS) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und einem Übergang in eine akute myeloische Leukämie (AML) bei 225 Patienten;  $p=0,002$**

### 3.3.12 Zusammenhang zwischen IPSS-R und AML-Übergang

Bei der Untersuchung des Einflusses des IPSS-R auf die Entwicklung einer AML wird mit hoher Signifikanz ein Zusammenhang festgestellt ( $p < 0,001$ ; Tabelle 21). Der prozentuale Anteil an Patienten mit einem Übergang in eine AML ist umso höher, je schlechter das zugeordnete Risikoprofil ist. Einzige Ausnahme ist die Patientengruppe mit einem sehr ungünstigen Risikoprofil. Hier liegt der Anteil mit 32,3 % zwischen dem der Gruppe mit intermediärem Risikoprofil (22,2 %) und dem der Gruppe mit ungünstigem Risikoprofil (43,2 %). Eine vergleichbare Verteilung zeigt sich bereits bei den Berechnungen zum IPSS. Eine Erklärung hierfür kann die häufig nur sehr kurze Erkrankungsdauer und Überlebenszeit der Patienten der höchsten Risikogruppen sein. In der Patientengruppe mit einem ungünstigen Risikoprofil entwickeln 43,2 % ( $n = 19$ ) eine AML. Liegt ein intermediäres Risikoprofil vor, verschiebt sich das Gewicht noch weiter zugunsten der Patienten ohne AML in ihrem Krankheitsverlauf. 22,2 % ( $n = 14$ ) der Patienten gehen in eine AML über, 74,6 % ( $n = 47$ ) nicht. Diese Verschiebung zeigt sich in der großen Gruppe mit günstigem Risikoprofil noch deutlicher. Bei 86,0 % ( $n = 74$ ) kommt es während der gesamten Erkrankung zu keinem Übergang in eine AML, nur 14,0 % ( $n = 12$ ) entwickeln trotz ihres so guten IPSS-R Wertes eine AML. Bei Vorliegen eines sehr günstigen Risikoprofils kommt es sogar nur in 3,7 % ( $n = 1$ ) zu einem Progress in eine AML. Die meisten Patienten aus dieser Gruppe weisen zu keinem Zeitpunkt einen Übergang in eine AML auf (96,3 %,  $n = 26$ ).

		Risikogruppe nach IPSS-R						
		Sehr günstig	Günstig	Intermediär	Ungünstig	Sehr ungünstig	Gesamt	
AML-Übergang	Ja	Anzahl	1	12	14	20	10	57
		%	0,8	21,1	24,6	35,1	17,5	100,0
		innerhalb von AML-Übergang						
		%	3,7	14,0	22,2	44,4	32,3	22,6
		innerhalb von IPSS-R						
		%						
	Nein	Anzahl	26	74	47	25	20	192
		%	13,5	38,5	24,5	13,3	10,4	100,0
		innerhalb von AML-Übergang						
		%	96,3	86,0	74,6	55,6	64,5	76,2
		innerhalb von IPSS-R						
		%						
Unbekannt	Anzahl	0	0	2	0	1	3	
	%	0,0	0,0	66,7	0,0	33,3	100,0	
	innerhalb von AML-Übergang							
	%	0,0	0,0	3,2	0,0	3,2	1,2	
	innerhalb von IPSS-R							
	%							

Tabelle 21: **Zusammenhang zwischen der Risikogruppe nach *Revised International Prognostic Scoring System* (IPSS-R) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und einem Übergang in eine akute myeloische Leukämie (AML) bei 252 Patienten;  $p < 0,001$**

### 3.3.13 Zusammenhang zwischen Düsseldorf-Score und AML-Übergang

Der Düsseldorf Score lässt sich aus Hb-Wert, Thrombozytenzahl, ANC und LDH berechnen. Bei drei der vier Parameter kann in den Einzelberechnungen zuvor kein signifikanter Einfluss auf die Prognose zur Entwicklung einer AML aufgezeigt werden. Lediglich beim Anteil der Knochenmarksblasten kann eine Abhängigkeit erkannt werden. Die Vermutung liegt nahe, dass auch die Zusammenführung der einzelnen Parameter keinen signifikanten Einfluss auf einen leukämischen Progress besitzt. Im Vergleich der prozentualen Anteile in den verschiedenen Risikogruppen des Düsseldorf-Scores für einen Übergang in eine AML bestätigt sich diese Vermutung. Mit zunehmendem Risikoprofil steigt zwar auch der prozentuale Anteil an Patienten mit einem AML-Übergang an, so liegt er in der Gruppe mit niedrigem Risikoprofil bei 16,7 %, in der Gruppe mit hohem Risiko schon doppelt so hoch bei 30,2 %. Patienten mit intermediärem Risiko zeigen in 20,6 % der Fälle einen leukämischen Progress. Die aufgezeigten Unterschiede sind jedoch nicht groß genug, um von einem signifikanten Einfluss auf die Prognose von erkrankten Patienten zu sprechen ( $p = 0,221$ ).



### 3.3.14 Zusammenhang zwischen IWG-Progress und AML-Übergang

Nach den IWG Kriterien kann ein Krankheitsprogress auf verschiedene Weisen entstehen. Ein Abfall um mindestens 50 % der Thrombozytenzahl oder der ANC wird als Progress gewertet, genauso wie der Abfall des Hb-Wertes um 2 g/dl. Außerdem wird die entstehende Transfusionsbedürftigkeit eines Patienten als Progress angesehen.

Wie auch bei den Kaplan-Meier-Überlebensanalysen werden für die Abhängigkeitsanalysen zunächst die einzelnen Zelllinien im Verlauf betrachtet. Abschließend werden alle drei Zellreihen zusammengefasst und erneut untersucht.

Hoch signifikant häufiger entwickeln Patienten eine AML, die zuvor auch einen IWG-Progress bezogen auf den Hb-Wert zeigen ( $p < 0,001$ ). So kommt es bei 30,2 % der Patienten mit IWG-Progress im Hb-Wert ( $n = 51$ ) zu einer leukämischen Entwicklung, bei Patienten ohne Progress ist dies nur in 12,1 % ( $n = 21$ ) der Fall. Auch das Auftreten mehrerer Progressen bezogen auf den Hb-Wert führt signifikant häufiger zur Entwicklung einer AML ( $p = 0,004$ ). 40,5 % der Patienten mit mehreren Progressen ( $n = 17$ ) zeigen im Verlauf einen Übergang in eine AML, bei Patienten mit maximal einem Progress kann dieser Übergang nur in 18,3 % ( $n = 55$ ) dokumentiert werden. Der Zeitpunkt des Hb-Progresses scheint keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung einer AML zu besitzen ( $p = 0,128$ ). 28,1 % der Patienten mit einem Hb-Progress innerhalb des ersten Erkrankungsjahres ( $n = 27$ ) entwickeln eine AML, gleichzeitig kommt es aber auch bei 18,3 % der Patienten ohne Hb-Progress im ersten Jahr ( $n = 45$ ) zu einem AML-Übergang. Liegen mehrere Hb-Progressen innerhalb des ersten Erkrankungsjahres vor, so stellt sich der Einfluss dessen erneut als signifikant dar ( $p = 0,003$ ). Bei gut zwei Dritteln der Patienten mit mehreren Hb-Progressen innerhalb des ersten Jahres (66,7 %;  $n = 6$ ) kommt es zu einem Übergang in eine AML, in der Gruppe der Patienten mit maximal einem Hb-Progress innerhalb des ersten Erkrankungsjahres liegt nur in 19,8% der Fälle ( $n = 66$ ) ein leukämischer Progress vor. Tabelle 22 fasst die signifikanten Ergebnisse zusammen.

		<b>Hb-Progress nach IWG Kriterien</b>		<b>&gt;1 Hb-Progress nach IWG Kriterien</b>		<b>&gt;1 Hb-Progress nach IWG Kriterien im 1. Jahr</b>		<b>Gesamt</b>	
		Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein		
<b>AML-Übergang</b>	Ja	Anzahl	51	21	17	55	6	66	72
		%	70,8	29,2	23,6	76,4	8,3	91,7	100,0
		innerhalb von AML-Übergang							
		%	30,2	12,1	40,5	18,3	66,7	19,8	21,1
		innerhalb von HbIWGPro							
		%							
	Nein	Anzahl	116	151	25	242	3	264	267
		%	43,4	56,6	9,4	90,6	1,1	98,9	100,0
		innerhalb von AML-Übergang							
		%	68,6	87,3	59,5	80,7	33,3	79,3	78,1
		innerhalb von HbIWGPro							
		%							
Unbekannt	Anzahl	2	1	0	3	0	3	3	
	%	66,7	33,3	0,0	100,0	0,0	100,0	100,0	
	innerhalb von AML-Übergang								
	%	1,2	0,6	0,0	1,0	0,0	0,9	0,9	
	innerhalb von HbIWGPro								
	%								
<b>P-Wert</b>		<0,001		0,004		0,003			

Tabelle 22: **Zusammenhang zwischen einem Progress nach Kriterien der *International Working Group* (IWG) bezogen auf den Hämoglobinwert / zwischen mehreren Progressen nach Kriterien der IWG bezogen auf den Hämoglobinwert / zwischen mehreren Progressen nach Kriterien der IWG innerhalb des ersten Erkrankungsjahres bezogen auf den Hämoglobinwert und einem Übergang in eine akute myeloische Leukämie (AML) bei 342 Patienten**  
 Abkürzungen: Hb, Hämoglobin; HbIWGPro, Progress bezogen auf den Hämoglobinwert nach Kriterien der *International Working Group*

Auch für IWG-Progresse in Bezug auf die Thrombozytenzahl lassen sich signifikante Beziehungen erkennen. Zeigen Patienten einen IWG-Progress in den Thrombozytenzahlen, kommt es hoch signifikant häufiger zu einem Übergang in eine AML ( $p < 0,001$ ). 29,9 % mit Progress ( $n = 61$ ) entwickeln im Verlauf eine AML, bei Patienten ohne Progress ist dies nur in 8,0 % ( $n = 11$ ) der Fall. Etwas abgemildert in seiner Signifikanz zeigt sich ein ähnliches Ergebnis, wenn mehrere Progresse bezogen auf die Thrombozytenzahl vorliegen ( $p = 0,014$ ). Eine AML entwickelt sich bei 35,1 % der Patienten mit mehreren Progressen ( $n = 20$ ), bei maximal einem Progress liegt der Anteil bei 18,2 % ( $n = 52$ ). Auch bei Einführung einer zeitlichen Vergleichskomponente ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit einem IWG-Progress für die Thrombozytenzahl innerhalb des ersten Erkrankungsjahres und solchen, die entweder erst später oder gar keinen Progress entwickeln ( $p = 0,016$ ). Patienten mit einem Progress innerhalb des ersten Jahres zeigen in 28,7 % ( $n = 35$ ) einen Übergang in eine AML, Patienten ohne Progress im ersten Jahr nur in 16,8 % der Fälle ( $n = 37$ ). Kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Entwicklung einer AML liegt zwischen Patienten mit mehreren Progressen innerhalb eines Jahres und Patienten mit maximal einem Progress im ersten Erkrankungsjahr vor ( $p = 0,318$ ). 35,3 % der Patienten mit mehreren Progressen im ersten Jahr ( $n = 6$ ) gehen in eine AML über, aber auch 20,3 % der Patienten mit maximal einem Progress im ersten Jahr ( $n = 66$ ) weisen einen AML-Übergang vor. Die signifikanten Ergebnisse sind in Tabelle 23 dargestellt.

			PLA-Progress nach IWG Kriterien		>1 PLA-Progress nach IWG Kriterien		PLA-Progress nach IWG Kriterien im 1. Jahr		Gesamt	
			Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein		
AML-Übergang	Ja	Anzahl	61	11	20	52	35	37	72	
		% innerhalb von AML-Übergang	84,7	15,3	27,8	72,2	48,6	51,4	100,0	
		% innerhalb von PLAIWGPro	29,9	8,0	35,1	18,2	28,7	16,8	21,1	
	nein	Anzahl	141	126	37	230	85	182	267	
		% innerhalb von AML-Übergang	52,8	47,2	13,9	86,1	31,8	68,2	100,0	
		% innerhalb von PLAIWGPro	69,1	91,3	64,9	80,7	69,7	82,7	78,1	
	Unbekannt	Anzahl	2	1	0	3	2	1	3	
		% innerhalb von AML-Übergang	66,7	33,3	0,0	100,0	66,7	33,3	100,0	
		% innerhalb von PLAIWGPro	1,0	0,7	0,0	1,1	1,6	0,5	0,9	
	<b>P-Wert</b>			<0,001		0,014		0,016		

Tabelle 23: **Zusammenhang zwischen einem Progress nach Kriterien der *International Working Group* (IWG) bezogen auf die Thrombozytenzahl / zwischen mehreren Progressen nach Kriterien der IWG bezogen auf die Thrombozytenzahl / zwischen einem Progress nach Kriterien der IWG bezogen auf die Thrombozytenzahl innerhalb des ersten Erkrankungsjahres und einem Übergang in eine akute myeloische Leukämie (AML) bei 342 Patienten**  
 Abkürzungen: PLA, Plättchen/Thrombozyten; PLAIWGPro, Progress bezogen auf die Thrombozytenzahl nach Kriterien der *International Working Group*

Lediglich bei der Betrachtung der ANC und einem Progress innerhalb der ANC kann keine Signifikanz erreicht werden ( $p = 0,062$ ). Liegt ein Progress nach IWG-Kriterien vor, so entwickelt sich bei 27,7 % der Patienten ( $n = 36$ ) eine AML, allerdings kommt es auch bei 17,0 % der Patienten ohne ANC-Progress zu einem Übergang in eine AML ( $n = 36$ ). Zeigen Patienten mehrere ANC-Progressen über den Zeitraum ihrer Erkrankung, so kann ein, wenn auch nur schwach, signifikanter Zusammenhang erkannt werden ( $p = 0,020$ ). 37,5 % der Patienten mit mehreren Progressen ( $n = 9$ ), zeigen einen Übergang in eine AML, in der Patientengruppe mit maximal einem ANC-Progress liegt der Anteil an AML-Übergängen bei 19,8 % ( $n = 63$ ). Erneut keine signifikante Beziehung zeigt sich zwischen dem Auftreten eines ANC-Progresses innerhalb des ersten Jahres und der Entwicklung einer AML ( $p = 0,386$ ). Die Anteile in beiden Gruppen bewegen sich ungefähr auf dem Niveau, das für die gesamte Kohorte festgestellt wurde. 26,4 % der Patienten mit ANC-

Progress im ersten Jahr (n = 19) gehen in eine AML über, aber auch 19,9 % der Patienten ohne Progress innerhalb des ersten Jahres (n = 53) weisen einen leukämischen Progress auf.

Hoch signifikanten Einfluss hat wiederum das Auftreten mehrerer ANC-Progressen innerhalb des ersten Erkrankungsjahres (p < 0,001). Ein Drittel der Patienten mit mehreren ANC-Progressen im ersten Jahr (33,3 %; n = 1) zeigt einen Übergang in eine AML. Hierbei muss jedoch die sehr kleine Anzahl an Patienten innerhalb dieser Gruppe bedacht werden. Zusätzlich ist bei einem Drittel dieser Gruppe nicht bekannt, ob ein AML-Übergang stattgefunden hat oder nicht. 20,9 % der Patienten mit maximal einem ANC-Progress im ersten Jahr (n = 71) entwickeln ebenfalls eine AML. Tabelle 24 fasst die signifikanten Ergebnisse zusammen.

			>1 ANC-Progress nach IWG Kriterien		>1 ANC-Progress nach IWG Kriterien im 1. Jahr		
			Ja	Nein	Ja	Nein	Gesamt
<b>AML-Übergang</b>	Ja	Anzahl	9	63	1	71	72
		% innerhalb von AML-Übergang	12,5	87,5	1,4	98,6	100,0
		% innerhalb von ANCIWGPro	37,5	19,8	33,3	20,9	21,1
	Nein	Anzahl	14	253	1	266	267
		% innerhalb von AML-Übergang	5,2	94,8	0,4	99,6	100,0
		% innerhalb von ANCIWGPro	58,3	79,6	33,3	78,5	78,1
	Unbekannt	Anzahl	1	2	1	2	3
		% innerhalb von AML-Übergang	33,3	66,7	33,3	66,7	100,0
		% innerhalb von ANCIWGPro	4,2	0,6	33,3	0,6	0,9
<b>P-Wert</b>			0,020		<0,001		

Tabelle 24: **Zusammenhang zwischen mehreren Progressen nach Kriterien der *International Working Group* (IWG) bezogen auf die absolute Neutrophilenzahl (ANC) / zwischen mehreren Progressen nach Kriterien der IWG innerhalb des ersten Erkrankungsjahres bezogen auf die absolute Neutrophilenzahl und einem Übergang in eine akute myeloische Leukämie (AML) bei 342 Patienten**  
Abkürzungen: ANCIWGPro, Progress nach Kriterien der *International Working Group* bezogen auf die absolute Neutrophilenzahl

Zuletzt werden zusätzlich alle Zelllinien und die IWG-Progresse gemeinsam betrachtet. Bei circa einem Viertel der Patienten mit einem Progress nach IWG Kriterien (26,2 % , n = 68) kommt es im Verlauf zum Übergang in eine AML, 72,7 % (n = 189) der Patienten bleiben trotz Progress von der Entwicklung einer AML verschont. Bei Patienten hingegen ohne Progress nach IWG Kriterien sind es nur 4,9 % (n = 4), die eine AML entwickeln, 95,1 % (n = 78) der Patienten entwickeln keine AML im Verlauf. Zwischen Auftreten eines Progresses nach IWG-Kriterien und der Entwicklung einer AML lässt sich ein hoch signifikanter Zusammenhang darstellen ( $p < 0,001$ ). Bei der Analyse des Effekts eines Progresses nach IWG Kriterien innerhalb des ersten Erkrankungsjahres auf den Übergang in eine AML lassen sich deutliche Unterschiede erkennen, jedoch erreichen diese keine ausreichende Signifikanz ( $p = 0,073$ ). Liegt ein Progress nach IWG Kriterien innerhalb des ersten Jahres vor, so kommt es in 25,9 % (n = 44) auch zu einem Übergang in eine AML, 72,9 % (n = 124) entwickeln jedoch keinen leukämischen Progress. In der Patientengruppe ohne Progress nach IWG Kriterien innerhalb des ersten Jahres kommt es in immerhin 16,3 % (n = 28) zu einem Übergang in eine AML, bei 83,1 % (n = 143) bleibt dieser Progress aus. Als nächstes wird auch die Anzahl der Progresse als möglicher einflussnehmender Faktor auf die Prognose untersucht. Bei Patienten mit mehreren Progressen nach IWG Kriterien entwickelt sich mit 38,1 % (n = 37) mehr als doppelt so häufig eine AML als bei Patienten mit maximal nur einem Progress (14,3 %; n = 35). Die Anzahl der Progresse nach IWG Kriterien besitzt folglich einen signifikanten Einfluss auf die Entstehung eines leukämischen Progresses während der Erkrankung ( $p < 0,001$ ). Hierbei darf jedoch die Vermutung nicht außer Acht gelassen werden, dass Patienten mit längerem Überleben gegebenenfalls mehrere Progresse durchlaufen können und am Ende einer längeren Überlebenszeit eine AML entwickeln. Einen etwas mildereren, aber trotzdem signifikanten Einfluss auf einen AML-Progress weist das Vorliegen mehrerer IWG-Progresse innerhalb des ersten Krankheitsjahres auf ( $p = 0,003$ ). 42,9 % der Patienten mit mehreren Progressen innerhalb des ersten Erkrankungsjahres (n = 12) entwickeln eine AML, aber nur 19,1 % (n = 60) der Patienten mit maximal einem Progress innerhalb des ersten Jahres entwickeln im Verlauf eine AML. Der Anteil der Patienten mit mehreren Progressen innerhalb eines Jahres an der Gesamtkohorte ist jedoch mit 8,2 % sehr gering, so dass der Großteil der Patienten, die einen Übergang in eine AML aufweisen, maximal einen Progress im ersten Erkrankungsjahr erleiden (83,3 %).

Das Risiko für die Entwicklung einer AML steigt hoch signifikant an, wenn auch ein Progress nach IWG-Kriterien vorliegt. Dabei scheint der Zeitpunkt eines einzelnen Progresses zunächst keinen Einfluss zu besitzen. Signifikanten Einfluss auf das Entstehen einer AML hat ebenfalls die Anzahl der Progresse nach IWG Kriterien. Hierbei kann auch ein milderer,

aber signifikanter Einfluss des zeitlichen Auftretens dieser Progresse erkannt werden. Treten mehrere IWG-Progresse innerhalb des ersten Erkrankungsjahres auf, ist das Risiko für einen leukämischen Progress signifikant höher. Tabelle 25 fasst die signifikanten Ergebnisse zusammen.

			Progress nach IWG Kriterien		>1 Progress nach IWG Kriterien		>1 Progress nach IWG Kriterien im 1. Jahr		Gesamt	
			Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein		
<b>AML-Übergang</b>	Ja	Anzahl	68	4	37	35	12	60	72	
		%	94,4	5,6	51,4	48,6	16,7	83,3	100,0	
		innerhalb von AML-Übergang								
		%	26,2	4,9	38,1	14,4	42,9	19,1	21,1	
		innerhalb von IWGPro								
		%								
	Nein	Anzahl	189	78	59	208	15	252	267	
		%	70,8	29,2	22,1	77,9	5,6	94,4	100,0	
		innerhalb von AML-Übergang								
		%	72,7	95,1	60,8	84,9	53,6	80,3	78,1	
		innerhalb von IWGPro								
		%								
Unbekannt	Anzahl	3	0	1	2	1	2	3		
	%	100,0	0,0	33,3	66,7	33,3	66,7	100,0		
	innerhalb von AML-Übergang									
	%	1,2	0,0	1,0	0,8	3,6	0,6	0,9		
	innerhalb von IWGPro									
	%									
<b>P-Wert</b>			<0,001		<0,001		0,003			

Tabelle 25: **Zusammenhang zwischen einem Progress nach Kriterien der *International Working Group* (IWG) / mehreren Progressen nach Kriterien der IWG / mehreren Progressen nach Kriterien der IWG im ersten Erkrankungsjahr und einem Übergang in eine akute myeloische Leukämie (AML) bei 342 Patienten**  
Abkürzungen: IWGPro, Progress nach Kriterien der *International Working Group*

### 3.3.15 Zusammenhang zwischen Panzytopenie und AML-Übergang

Unabhängig vom Zeitpunkt der Entstehung einer Panzytopenie besitzt das reine Vorliegen einer Panzytopenie einen hoch signifikanten Einfluss auf die Entstehung einer AML ( $p < 0,001$ ). 31,1 % der Patienten mit Panzytopenie ( $n = 51$ ) entwickeln eine AML, aber nur 11,8

% der Patienten ohne Panzytopenie (n = 21) gehen in eine AML über. Beide Werte unterscheiden sich signifikant sowohl voneinander als auch vom Durchschnittswert für die gesamte Kohorte. Tabelle 26 veranschaulicht das Ergebnis.

			<b>Vorliegen einer Panzytopenie</b>		
			Ja	Nein	Gesamt
<b>AML-Übergang</b>	Ja	Anzahl	51	21	72
		% innerhalb von AML-Übergang	70,8	29,2	100,0
		% innerhalb von Panzytopenie	31,1	11,8	21,1
	Nein	Anzahl	111	156	267
		% innerhalb von AML-Übergang	41,6	58,4	100,0
		% innerhalb von Panzytopenie	67,7	87,6	78,1
	Unbekannt	Anzahl	2	1	3
		% innerhalb von AML-Übergang	66,7	33,3	100,0
		% innerhalb von Panzytopenie	1,2	0,6	0,9

Tabelle 26: **Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Panzytopenie unabhängig vom Zeitpunkt und einem Übergang in eine akute myeloische Leukämie (AML) bei 342 Patienten; p<0,001**

Einen ebenfalls signifikanten Einfluss auf die Entstehung eines leukämischen Progresses ergibt die Betrachtung des Zeitpunktes der Panzytopenie im Krankheitsverlauf ( $p < 0,001$ ; Tabelle 27). In der Patientengruppe, die bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Panzytopenie aufweist, unterscheidet sich der prozentuale Anteil für einen AML-Übergang nicht wesentlich von dem für die Gesamtkohorte (20,6 %; n = 13 vs. 21,1 %; n = 72). Bei Patienten, die innerhalb des ersten Erkrankungsjahres eine Panzytopenie entwickeln, lässt sich jedoch signifikant häufiger ein Übergang in eine AML verzeichnen (39,2 %; n = 20). Gefolgt wird diese Gruppe von der Patientengruppe, die nach Ablauf des ersten Jahres einen panzytopenen Zellstatus erreicht. Aus dieser Gruppe gehen 36,0 % (n = 18) in eine AML über. Am seltensten, auch im Vergleich zur Gesamtkohorte, zeigen, wie bereits zuvor beschrieben, Patienten, die zu keinem Zeitpunkt eine Panzytopenie aufweisen, einen



leukämischen Progress. Zu einem solchen Progress kommt es nur in 11,8 % der Fälle (n = 21).

		Entstehungszeitpunkt einer Panzytopenie					Gesamt
		Bei ED	Innerhalb des 1. Jahres	Nach Ablauf des 1. Jahres	Keine Panzytopenie		
<b>AML-Übergang</b>	Ja	Anzahl	13	20	18	21	72
		% innerhalb von AML-Übergang	18,1	27,8	25,0	29,2	100,0
		% innerhalb von Panzytopenie	20,6	39,2	36,0	11,8	21,1
	Nein	Anzahl	50	29	32	156	267
		% innerhalb von AML-Übergang	18,7	10,9	12,0	58,4	100,0
		% innerhalb von Panzytopenie	79,4	56,9	64,0	87,6	78,1
	Unbekannt	Anzahl	0	2	0	1	3
		% innerhalb von AML-Übergang	0,0	66,7	0,0	33,3	100,0
		% innerhalb von Panzytopenie	0,0	3,9	0,0	0,6	0,9

Tabelle 27: **Zusammenhang zwischen dem Entstehungszeitpunkt einer Panzytopenie und einem Übergang in eine akute myeloische Leukämie (AML) bei 342 Patienten; p<0,001**  
Abkürzungen: ED, Erstdiagnose

### 3.4 Multivariate Analyse

Um den unabhängigen Einfluss verschiedener Parameter auf die Überlebenszeit zu analysieren, wurde eine multivariate Überlebensanalyse durchgeführt. In die Analyse wurden die folgenden Parameter miteinbezogen, aus deren Zusammenschau sich auch der IPSS-R zum Zeitpunkt der ED ergibt: Hb-Wert (<8 g/dl vs. 8-10 g/dl vs. >10 g/dl), Thrombozytenzahl (<50 x 1000/µl vs. 50-100 x 1000/µl vs. >100 x 1000/µl), ANC (</> 0,8 x 1000/µl), medullärer Blastenanteil (0-2 % vs 3-4 % vs. 5-9 % vs. 10-19 % vs. >20 %) und Karyotyp nach IPSS-R Risikogruppe (sehr günstig/günstig/intermediär/ungünstig/sehr ungünstig).

Als zusätzliche dynamische Komponenten wurden Progression nach IWG Kriterien in den einzelnen Zelllinien innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung berücksichtigt. Im multivariaten Modell zeigen acht Variablen einen signifikanten Einfluss auf die

Überlebenszeit. Als hochsignifikante prognostische Faktoren erweisen sich neben der ANC ( $p < 0,001$ ) auch ein Progress nach IWG Kriterien bezogen auf die Thrombozytenzahl innerhalb des ersten Krankheitsjahres ( $p = 0,001$ ) und ein sehr günstiger Karyotyp in der Berechnung des IPSS-R ( $p = 0,001$ ). Einen etwas schwächeren signifikanten Einfluss besitzt einerseits ein Anteil an medullären Blasten von 3 – 4 % ( $p = 0,018$ ), andererseits ein Anteil von  $> 20$  % an unreifen Knochenmarkszellen ( $p = 0,015$ ). Ein intermediärer und ein sehr ungünstiger Karyotyp in der Berechnung des IPSS-R sind in ihrer Signifikanz zwar noch weiter abgeschwächt, jedoch immer noch statistisch unabhängig in ihrem Einfluss auf die Lebenszeit ( $p = 0,028$  und  $p = 0,026$ ). Ein Progress nach IWG Kriterien bezogen auf den Hb-Wert im ersten Jahr zeigt sich im multivariaten Modell als nur sehr milde signifikant ( $p = 0,045$ ). Alle weiteren betrachteten Variablen können hinsichtlich ihrer statistischen Signifikanz nicht als unabhängig voneinander bestätigt werden (Tabelle 28).

Variable	X <sup>2</sup>	p-Wert
ANC ( $</> 0,8 \times 1000/\mu\text{l}$ )	14,466	0,000
Medullärer Blastenanteil 3-4 %	5,579	0,018
Medullärer Blastenanteil $>20$ %	5,873	0,015
sehr günstiger Karyotyp nach IPSS-R	18,338	0,001
Intermediärer Karyotyp nach IPSS-R	4,805	0,028
Sehr ungünstiger Karyotyp nach IPSS-R	4,954	0,026
Hb-Progress nach IWG Kriterien im 1. Jahr	4,030	0,045
PLA-Progress nach IWG Kriterien im 1. Jahr	12,046	0,001

Tabelle 28: **Unabhängig signifikant bestätigte Prognoseparameter aus der multivariaten Analyse unter Berücksichtigung statischer und dynamischer Parameter**  
 Abkürzungen: df, ;  $\mu\text{l}$ , pro Mikroliter; IPSS-R, *Revised International Prognostic Scoring System*; Hb, Hämoglobin; IWG, *International Working Group*; PLA, Plättchen/Thrombozyten

In die weitere Berechnung für die vorwärts schrittweise selektierende Regressionsmethode wurde nun zunächst die ANC aufgenommen. In dieser Analyse bleibt ihr Einfluss auf die Überlebenszeit hoch signifikant ( $p < 0,001$ ). Im zweiten Schritt wurde des Weiteren ein IWG-Progress bezogen auf die Thrombozytenzahl in die Analyse eingefügt. Hierdurch wird der Einfluss der ANC in seiner Signifikanz leicht abgemildert ( $p = 0,005$ ). Etwas deutlicher geschwächt wird der Einfluss eines Progresses nach IWG Kriterien in der Thrombozytenzahl ( $p = 0,012$ ; Tabelle 29).

<b>Term entfernt</b>		<b>Verlust-Chi-Quadrat</b>	<b>df</b>	<b>p-Wert</b>
Schritt 1	ANC (</> 0,8 x 1000/ $\mu$ l)	12,530	1	0,000
Schritt 2	ANC (</> 0,8 x 1000/ $\mu$ l)	7,378	1	0,007
	PLA-Progress nach IWG Kriterien im 1. Jahr	6,149	1	0,013

Tabelle 29: **Ergebnisse der multivariaten Analyse nach der Cox-Regressions-Methode**  
 Abkürzungen: df, Freiheitsgrade; ANC, absolute Neutrophilenzahl; / $\mu$ l, pro Mikroliter; PLA, Plättchen/Thrombozyten; IWG, *International Working Group*

Durch die Analyse kann die ANC zum Zeitpunkt der ED als stärkster unabhängiger Prädiktor für die Lebenszeit herausgestellt werden. Als zweiter hoch signifikanter prognostischer Faktor erweist sich ein Progress nach IWG Kriterien bezogen auf die Thrombozytenzahl innerhalb des ersten Jahres nach Erkrankungsbeginn.

## 4. Diskussion

### 4.1 Schlüsselergebnisse

Ziel dieser Arbeit war es, über eine detaillierte Analyse die Parameter herauszustellen, die bei Veränderungen innerhalb der Erkrankungszeit, auch die Prognose hinsichtlich der medianen Überlebenszeit und des Übergangs in eine AML beeinflussen. Zusätzlich wurde untersucht, ob der Zeitpunkt, zu dem eine Veränderung auftritt, ebenfalls Auswirkungen auf die Prognose zeigt. Hierzu wurden krankheits- und patientenspezifische Daten von 342 Patienten, bei denen zwischen den Jahren 2003 und 2013 ein Typ der MDS diagnostiziert wurde, gesammelt und analysiert. Die Auswertung der Daten lässt auf folgende Erkenntnisse schließen:

- Ein Krankheitsprogress nach IWG Kriterien innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung besitzt einen hoch signifikanten Einfluss auf die mediane Überlebenszeit. Patienten mit Progress innerhalb des ersten Jahres leben deutlich kürzer als Patienten ohne Progress.
- Auch beim Auftreten mehrerer Progressen über den Zeitraum der Erkrankung lässt sich feststellen, dass die mediane Überlebenszeit dann signifikant vermindert ist, wenn die Progressen innerhalb des ersten Erkrankungsjahres auftreten.
- Eine AML entwickelt sich signifikant häufiger, wenn mindestens ein Krankheitsprogress nach IWG Kriterien vorliegt. Das Vorliegen und auch der Entstehungszeitpunkt einer Panzytopenie besitzen hoch signifikanten Einfluss auf einen leukämischen Progress.
- Als statischer Parameter zeigt die ANC zum Zeitpunkt der ED den größten prognostischen Vorhersagewert für die mediane Überlebenszeit. Darauffolgend konnte als dynamischer Parameter ein Progress nach IWG Kriterien bezogen auf die Thrombozytenzahl innerhalb des ersten Erkrankungsjahres herausgestellt werden.

### 4.2 Patientencharakteristika

Vorangegangene Untersuchungen zeigen, dass Männer häufiger von einem MDS betroffen sind als Frauen. Neukirchen et al. geben in ihrer Arbeit einen Anteil von 54 % an männlichen Patienten an [5]. In dem für diese Arbeit beobachteten Patientenkollektiv verdeutlicht sich das Ungleichgewicht weiter. 61,4 % der Patienten sind männlich. In einer neueren Arbeit

von Neukirchen et al. wird der wachsende Anteil männlicher Erkrankter bestätigt [19]. Der Grund für diese Verteilung bleibt unklar.

Das mediane Erkrankungsalter hingegen zeigt sich als repräsentativ für MDS-Patienten. In dieser Kohorte liegt es bei 68 Jahren, in der bisher vorliegenden Literatur wird es mit ungefähr 70 Jahren angegeben [2, 3]. Konkreter errechnen Neukirchen et al. ein etwas höheres medianes Alter bei ED von 73 Jahren [5].

Häufigster Grund für eine weiterführende Diagnostik und letztendlich die Entdeckung eines MDS ist eine symptomatische Anämie [3, 57]. Diese Feststellung spiegelt sich in den peripheren Zellzahlen der Patienten bei ED wider. Im Median liegt der Hb-Wert bei 9,55 g/dl, also im anämischen Bereich. Die Thrombozytenzahl zeigt sich mit im Median  $100 \times 1.000/\mu\text{l}$  noch im Normbereich, bei der ANC lässt sich nur eine milde Neutropenie nachweisen ( $1,620 \times 1.000/\mu\text{l}$ ), die vermutlich häufig noch zu keinen Symptomen führt. Passend zu diesen Angaben kann bei den meisten Patienten zum Zeitpunkt der ED entweder eine Monozytopenie (34,2 %) oder eine Bilytopenie (33,6 %) festgestellt werden. Ein medullärer Blastenanteil von 4 % legt jedoch die Vermutung nahe, dass auch weitere Zelllinien bereits bei Diagnosestellung in ihrer fehlerfreien Produktion betroffen sind. Unterstützt wird diese Vermutung dadurch, dass bei 36,5 % der Patienten mit MDS eine RCMD nach WHO Klassifikation aus dem Jahre 2008 diagnostiziert wird. Diese Prozentsätze werden in weiteren Arbeiten bestätigt und mit beispielsweise 31 % angegeben [5].

Die mediane Überlebenszeit des Gesamtkollektivs kann aus den für diese Arbeit analysierten Daten mit 41,07 Monaten angegeben werden. Verglichen mit anderen Arbeiten ist diese Überlebenszeit fast um ein Jahr länger [3]. Bei Patienten mit nur sehr kurzer Erkrankungsdauer liegen zumeist keine Daten einer *Follow-Up*-Untersuchung vor. Da nur Patienten mit mindestens einer *Follow-Up*-Untersuchung in die Analyse aufgenommen wurden, werden Patienten mit sehr kurzen Überlebenszeiten in dieser Arbeit nicht berücksichtigt. Der somit entstandene Selektionsbias ist eine mögliche Erklärung für die ins Positive verschobene mediane Überlebenszeit der Patientenkohorte. Die paradox erscheinende Unschärfe in den Überlebenszeiten ist jedoch aus den zuvor genannten Gründen methodisch unvermeidlich. Da der Einfluss der Dynamik einzelner Werte über den Erkrankungszeitraum analysiert werden sollte, können nur Patienten betrachtet werden, bei denen mindestens eine *Follow-Up*-Untersuchung stattgefunden hat. Patienten ohne diese Untersuchungen erfüllen nicht die Aufnahmekriterien für das Patientenkollektiv. Dennoch konnten in den medianen Überlebenszeiten von Patienten mit Progress und Patienten mit

ausbleibendem Progress große Unterschiede herausgestellt werden, so dass der Selektionsbias für das Ergebnis der Untersuchung keine Einschränkung darstellt.

In der beobachteten Kohorte wurde bei 259 Patienten (75,7 %) in der Primärdiagnostik auch der Karyotyp bestimmt und in das MDS Register eingefügt. Bei 78 Patienten (22,8 %) wurde festgehalten, dass keine Bestimmung des Karyotyps durchgeführt wurde, bei fünf Patienten (1,5 %) fehlen jegliche Angaben hierzu. Ein normaler Karyotyp liegt bei 38,6 % der Patienten vor. Unter Berücksichtigung der fehlenden Werte zeigen sich bei 37,1 % der Patienten Aberrationen. In der Literatur finden sich jedoch Werte für vorliegende Aberrationen von 50 %, teilweise auch bis zu 60 % [6, 15, 16]. Bei Außerachtlassen der fehlende Werte allerdings ergibt sich für Patienten mit vorliegenden Aberrationen bei ED ein prozentualer Anteil von 51,0 %. Somit bestätigen sich die in den angegebenen Arbeiten aufgezeigten Ergebnisse auch in dieser Patientenkohorte.

Patienten mit einer MDS Erkrankung besitzen ein erhöhtes Risiko in eine AML überzugehen. Zumeist wird dieses Risiko in der Literatur mit Werten von 20 % bis zu einem Drittel der Erkrankten angegeben [3, 58]. In dieser Arbeit lässt sich ein Anteil von 21,1 % für einen leukämischen Progress feststellen.

### 4.3 Einfluss dynamischer Parameter auf die Überlebenszeit

Durch die multivariate Analyse wird die ANC zum Zeitpunkt der ED als wichtigster unabhängiger Prädiktor für die mediane Überlebenszeit bestätigt. Besonders eine schwere Neutropenie von unter  $0,8 \times 1000/\mu\text{l}$  zeigt bereits in der univariaten Analyse einen hoch signifikanten Einfluss auf das mediane Überleben ( $p < 0,001$ ). Nur leicht abgeschwächt kann dieser Effekt auch schon bei einer milden Neutropenie ( $< 1,8 \times 1000/\mu\text{l}$ ) erkannt werden ( $p = 0,002$ ). Weder in der univariaten noch in der multivariaten Betrachtung der Dynamik der ANC über den Erkrankungszeitraum hingegen kann eine signifikante Beeinflussung der Überlebenszeit aufgezeigt werden. Da für diese Analyse Patienten, die mit granulozytenstimulierenden Medikamenten therapiert wurden, nicht von der Untersuchung ausgeschlossen sind, ist dies möglicherweise Ausdruck der Wirksamkeit der Therapie und der Grund, warum Änderung der ANC keinen Einfluss auf die Prognose besitzen. Angewandt wird diese Art der Therapie zusätzlich häufig im Rahmen des *best supportive care* (BSC) Therapieregimes bei Niedrigrisikopatienten. Im Vergleich zeigen Itzykson et al. zwar unter Ausschluss der Patienten, die blutbildverändernde Medikationen erhielten, ein längeres Gesamtüberleben für Niedrigrisikopatienten mit länger ausbleibendem Abfall der ANC [1]. Als Voranschreiten der Zytopenie wurde für diese

Untersuchung allerdings ein absoluter Wert von  $1,0 \times 1000/\mu\text{l}$  unabhängig vom Ausgangswert festgelegt. Patienten, die bereits zu Beginn der Erkrankung neutropene Werte aufzeigen, unterliegen bei dem zuvor definierten Abfall der ANC aber höchstwahrscheinlich einem stärkeren Progress als Patienten, mit normalen Ausgangswerten. Die Knochenmarksfunktion lässt sich objektiver anhand von relativen Werten beurteilen. Zudem wurden für die Analyse ausschließlich Patienten ausgewählt, von denen mindestens drei *Follow-Up*-Untersuchungen in halbjährlichem Abstand vorlagen, bzw. Patienten, die über mindestens zwölf Monate nachverfolgt werden konnten. Auch hier kann ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden, da Patienten mit sehr kurzen Überlebenszeiten trotz ihres günstigen Risikoprofils nicht berücksichtigt werden. In einer weiteren Analyse, in der ein Progress in Relation zum Ausgangswert definiert ist, zeigen wiederum Patienten mit einem ANC-Abfall von mindestens 25 % innerhalb von sechs Monaten, keine signifikant kürzere Überlebenszeit, als solche ohne Progress [1]. Signifikant unterschiedlich waren die Überlebenszeiten jedoch ab einem Abfall von mindestens 30 % [1]. Zusätzlich zeigt die Analyse, dass ein ANC-Abfall häufiger bei Patienten mit höheren Ausgangswerten zu verzeichnen war. Da Itzykson et al. auch für diese Analyse nur Patienten mit einem günstigen Risikoprofil betrachten, liegt die Vermutung nahe, dass ein relativer Abfall der ANC von mindestens 30 % innerhalb der ersten sechs Monate vor allem bei der isolierten Betrachtung von Niedrigrisikopatienten von prognostischer Bedeutung ist, nicht mehr jedoch bei der Untersuchung aller Risikogruppen.

Als zweiter unabhängiger Prognosefaktor für die mediane Überlebenszeit wird in der multivariaten Analyse ein Progress der Thrombozytenzahl, also ein Abfall der Thrombozytenzahl nach IWG Kriterien innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung bestätigt ( $p < 0,001$ ). Bereits ein Progress unabhängig vom Zeitpunkt wird in der univariaten Analyse als hoch signifikant ausgegeben ( $p = 0,016$ ). Unterstützt werden diese Ergebnisse durch die Arbeit von Itzykson et al. Für Niedrigrisikopatienten wurde eine signifikant kürzere Überlebenszeit festgestellt, wenn ein Thrombozytenabfall von mindestens 25 % innerhalb der ersten sechs Monate vorlag [1]. Auch in dieser Analyse wird der definierte Thrombozytenabfall in der multivariaten Analyse als unabhängiger Prognosefaktor bestätigt. In unserer Analyse können wir zusätzlich zeigen, dass die Abhängigkeit von Thrombozytenkonzentraten keinen signifikanten Einfluss auf die mediane Überlebenszeit besitzt. Damit wird weiter deutlich, dass nicht eine steigende Blutungswahrscheinlichkeit die Prognose beeinflusst, sondern die durch die Betrachtung relativer Änderungen in den Thrombozytenzahlen widergespiegelte Knochenmarksfunktion.

Der Hb-Gehalt bei ED beeinflusst in der univariaten Analyse die Überlebenszeit signifikant. Dieser Effekt zeigt sich bereits bei der Dichotomisierung mit einem *Cut-off*-Wert von 10 g/dl



( $p = 0,014$ ), wird aber bei Einführung der dritten Kategorie eines Hb-Wertes  $< 8$  g/dl noch deutlicher ( $p = 0,003$ ). Hierzu passende Ergebnisse präsentiert die Arbeit von Gyan et al. Patienten mit einer isolierten Anämie zeigen eine signifikant kürzere Überlebenszeit als Patienten mit einer isolierten Thrombopenie oder Neutropenie, auch wenn die Erkrankung nach WHO Klassifikation 2008 jeweils als RCMD eingestuft worden war [59]. Der Einfluss einer isolierten Anämie kann in einer multivariaten Analyse als unabhängig von Alter und IPSS Kategorie bestätigt werden [59]. Ein Progress nach IWG Kriterien innerhalb des ersten Jahres nach Erkrankung bedingt eine, wenn auch nur milde ausgeprägte, signifikant kürzere mediane Überlebenszeit ( $p = 0,026$ ). Liegen mehrere Progresse innerhalb des ersten Jahres vor, so steigt dieser Einfluss in seiner Signifikanz deutlich ( $p < 0,001$ ). Die Progresse weisen auf die sich verstärkende Knochenmarksinsuffizienz hin und führen bei einer Reevaluation des IPSS-R gegebenenfalls zu einer ungünstigeren Risikogruppe. Dem Zeitpunkt der Progresse scheint eine entscheidende Bedeutung zuzukommen. So liegt für einen Progress unabhängig vom Zeitpunkt kein signifikanter Einfluss auf die mediane Überlebenszeit vor ( $p = 0,886$ ). Ähnliche Ergebnisse zeigt die Analyse der Transfusionsabhängigkeit von Erythrozytenkonzentraten. In dieser Patientenkohorte besitzt die reine Transfusionsbedürftigkeit keinen signifikanten Effekt ( $p = 0,312$ ). Die Diskrepanz zwischen dem Effekt des absoluten Hb-Wertes und dem der Transfusionsbedürftigkeit lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten nie ausschließlich durch den vorliegenden Hb-Wert begründet wird. Von größerer Wichtigkeit sind eher klinische Aspekte und gegebenenfalls auch die Dynamik innerhalb der Parameter. Insgesamt sollte die Indikation zu einer Erythrozytenkonzentrattransfusion stets kritisch hinterfragt und streng gestellt werden, um beispielsweise eine Eisenüberladung [21, 60] oder gar eine mögliche allergische Reaktion zu vermeiden. Zusätzlich ist anzumerken, dass eine Anämie unter bestimmten Umständen gut durch stimulierende Agenzien zu behandeln ist und es bereits Studien zur Wirksamkeit neuerer Medikamente gibt, die eine Transfusionsabhängigkeit beenden können [49]. Der Zeitpunkt einer entstehenden Transfusionsabhängigkeit besitzt in der univariaten Analyse jedoch schon signifikante Auswirkungen auf die Lebenszeitprognose ( $p = 0,017$ ). In der medianen Überlebenszeit von Patienten, die bereits bei ED transfusionsabhängig sind, zeigt sich kein Unterschied zu Patienten, die innerhalb des ersten Erkrankungsjahres transfusionsbedürftig werden (jeweils circa 30 Monate). Deutlich länger leben im Vergleich aber die Patienten, die erst nach Ablauf des ersten Jahres Transfusionen erhalten müssen (68,3 Monate). Einen Ansatzpunkt zur Erklärung dieses Ergebnisses bietet die frühe und hochdosierte Therapie von Hochrisikopatienten. Sind diese für eine allogene Stammzelltransplantation geeignet, ist diese Therapie die einzig kurative. Weitere mögliche Therapieverfahren, die vor allem bei ungünstigem Risikoprofil angewendet werden, sind



hoch dosierte Chemotherapien. In beiden Verfahren wird die Knochenmarksfunktion so weit supprimiert, dass durch die entstehenden peripheren Zytopenien Transfusionen unumgänglich werden und vor allem die therapieassoziierte Mortalität nicht zu vernachlässigen ist [50, 54]. Da für die Arbeit unter anderem die Daten von Patienten, deren ED zehn Jahre zurückliegt analysiert wurden, bleibt dieser Effekt weiterhin anzunehmen, auch wenn mittlerweile Chemotherapieprotokolle existieren, die eine mildere zytoreduktive Wirkung besitzen und somit zumindest die frühe therapieassoziierte Mortalität mindern [53, 54].

Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen beschreiben Itzykson et al. einen ausbleibenden signifikanten Einfluss eines frühen Hb-Abfalls [1]. In der Analyse werden jedoch erneut nur Niedrigrisikopatienten, die mindestens zwölf Monate nachverfolgt werden konnten, betrachtet. Bei 23 % der Patienten der Studienkohorte liegt bereits eine Transfusionsabhängigkeit vor. Im Vergleich zu mit stimulierenden Agenzien behandelten Patienten werden diese nicht von der Analyse ausgeschlossen. Des Weiteren wird in der Arbeit im Unterschied zu den IWG Kriterien bereits ein Hb-Abfall von 1 g/dl als Ereignis gewertet [1]. In einer weiteren Untersuchung können Itzykson et al. die Transfusionsabhängigkeit im multivariaten Modell als unabhängigen Prädiktor für das mediane Überleben bestätigen [1]. Da jedoch hierbei vorrangig die ersten sechs Monate nach Diagnosestellung beobachtet und analysiert werden, lässt sich das Ergebnis gut mit der von uns berechneten Signifikanz für eine frühzeitig, also bei ED oder innerhalb des ersten Erkrankungsjahres, vorliegende Transfusionsnotwendigkeit vereinbaren. Auch in der Arbeit von Malcovati et al. wird die Abhängigkeit von Erythrozytenkonzentraten als unabhängiger Prognoseparameter für das mediane Überleben bestätigt und sogar als zentraler Wert in die Berechnung des dynamischen Prognose-Scores WPSS aufgenommen [42]. Die Transfusionsabhängigkeit wird hierbei zwar als dynamischer Parameter angesehen, da sie zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung neu eintreten und somit auch der WPSS neu berechnet werden kann, jedoch kommt dem Zeitpunkt als solcher, an dem eine Veränderung auftritt, keine Bedeutung zu. In unserer Arbeit liegt erneut die höchste Signifikanz beim zeitlichen Auftreten der Transfusionsabhängigkeit.

Sowohl bei der Betrachtung der Dynamik der Thrombozytenzahlen als auch bei der des Hb-Wertes wird die Bedeutung des Zeitpunktes eines Progresses betont. Obwohl für einen Progress nach IWG Kriterien in der ANC keine Signifikanz nachgewiesen werden kann, lässt sich insgesamt für einen frühen Progress nach IWG Kriterien, unabhängig von der betroffenen Zelllinie, ein hoch signifikanter Einfluss auf die mediane Überlebenszeit erkennen ( $p < 0,001$ ). Auch in dieser univariaten Analyse wird erneut die zeitliche Komponente unterstrichen. Im Vergleich führt ein IWG Progress unabhängig vom

Entstehungszeitpunkt zu keinen signifikanten Unterschieden in den Überlebenszeiten ( $p = 0,071$ ). Auch diese Beobachtung ließe sich gut mit den vom Risikoprofil abhängigen Therapieverfahren erklären.

Unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens belegt die univariate Analyse für das Vorliegen einer Panzytopenie einen hoch signifikanten Einfluss auf das mediane Überleben von MDS Patienten ( $p < 0,001$ ). So korreliert die mediane Überlebenszeit negativ mit der Anzahl der Zytopenien zum Zeitpunkt der ED. Patienten mit normwertigen Zellreihen zeigen mit 86,21 Monaten die längste mediane Überlebenszeit, darauf folgen mit 48,16 Monaten Patienten mit einer Monozytopenie. Weitere neun Monate kürzer überleben Patienten mit bizytopenen Zellwerten (38,90 Monate). Am kürzesten ist die mediane Überlebenszeit bei vorliegender Panzytopenie (21,42 Monate). Bereits bei der Berechnung des IPSS wird die Anzahl der Zytopenien berücksichtigt. Noch genaueres Augenmerk liegt bei der Berechnung des IPSS-R auf ihnen. Somit können Patienten mit vorliegender Panzytopenie nie in die günstigste Risikogruppe eingeordnet werden. Unterstützend beschreiben Gyan et al. eine signifikant höhere mediane Überlebenszeit für RCMD Patienten mit isolierter Thrombopenie oder isolierter Neutropenie im Vergleich zu Patienten mit Bi- oder Panzytopenie [59]. Patienten mit Panzytopenie gehören entweder bereits bei Diagnosestellung einer Gruppe mit ungünstigerem Risikoprofil an oder sie entwickeln im Verlauf der Erkrankung einen ungünstigeren Risikoscore und somit auch eine schlechtere Prognose. Anhand der Entwicklung einer Panzytopenie wird der Zellstatus eines Erkrankten als dynamischer Parameter betrachtet. In der univariaten Analyse weisen Patienten mit einer Panzytopenie bei ED die kürzeste mediane Überlebenszeit auf (21,42 Monate). Im Median nur ein halbes Jahr länger überleben Patienten mit einer Panzytopenie, die innerhalb des ersten Erkrankungsjahres auftritt (27,04 Monate). Signifikant länger leben MDS Patienten, die entweder nach Ablauf des ersten Jahres (50,07 Monate) oder nie eine Panzytopenie entwickeln (53,85 Monate). Einmal mehr lässt sich die Bedeutung des ersten Jahres der Erkrankung bekräftigen. Angemerkt werden muss allerdings, dass ein wahrscheinlicher Einfluss zytoreduktiver Therapien bei der Analyse außer Acht gelassen wurde. Es wird also nicht zwischen therapieinduzierter und teilweise gewünschter Panzytopenie und einer durch einen Krankheitsprogress hervorgerufener Panzytopenie unterschieden.

Als patientenspezifischer Parameter, der in gewisser Weise einer physiologischen Dynamik unterliegt, zählt das Alter eines Patienten. Die univariate Analyse der dichotomisierten Werte bildet einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten unter 70 Jahre bei ED ab ( $p < 0,001$ ). Patienten, die zum Zeitpunkt der ED bereits über 70 Jahre alt sind, leben im Median fast ein Jahr (11,13 Monate) kürzer als jüngere Patienten. Eine schlechtere Fitness und größere Schwere der Komorbiditäten bei älteren Patienten bedingen, dass diese

Patienten für eine Stammzelltransplantation oder hochdosierte Chemotherapieverfahren häufig nicht in Frage kommen und somit lediglich supportiv therapiert werden können [53]. Zusätzlich liegt bei älteren Menschen natürlicherweise eine kürzere Lebenserwartung vor als bei jüngeren, so dass andere Ursachen für ein Versterben unabhängig von der MDS Erkrankung hinzukommen.

Besonders ausschlaggebend für das anzuwendende Therapieverfahren ist der klinische Zustand eines jeden Patienten. Die Entscheidung zu einer bestimmten Therapie sollte nicht ausschließlich nach definierten Blut- oder Score-Werten gefällt werden, viel mehr sollte jeder Patient individuell betrachtet werden [52-55, 61]. In der hier durchgeführten univariaten Analyse zum Einfluss des gewählten Therapieverfahrens ergeben sich signifikante Unterschiede in den Überlebenszeiten ( $p < 0,001$ ). Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten, erreichen in der hier beobachteten Patientenkohorte das längste mediane Überleben von 53 Monaten. Da die allogene Stammzelltransplantation das einzige kurative Therapieverfahren ist, scheint dieses Ergebnis plausibel zu sein. Zusätzlich lässt das Ergebnis jedoch auch auf eine sorgfältige und gute Auswahl an geeigneten Patienten für eine solche Therapie schließen, da auch die hohe therapiebedingte Mortalität bei einer Stammzelltransplantation nicht zu vernachlässigen ist. Cutler et al. belegen des Weiteren ein verlängertes Gesamtüberleben für Hochrisikopatienten, wenn eine frühe Transplantation, d.h. vor einem leukämischen Progress, durchgeführt wird. Niedrigrisikopatienten profitieren, wenn notwendig, eher von einer späteren Stammzelltransplantation [55]. Nur knapp vier Monate kürzer (49,31 Monate) als transplantierte Patienten leben Erkrankte der Kategorie „*not done*“, zu der allerdings auch lediglich supportiv therapierte Patienten zählen. Grund für die lange Überlebenszeit scheint das zumeist günstige Risikoprofil dieser Patienten zu sein. Patienten, die mit einer hochdosierten Chemotherapie oder der alkylierenden Substanz Azacitidin therapiert werden, zeigen mit 31,08 und 25,40 Monaten deutlich kürzere Überlebenszeiten. Bei Patienten aus diesen Gruppen liegt am häufigsten ein ungünstiges Risikoprofil vor und/oder sie sind für eine kurative Therapie mittels Stammzelltransplantation nicht geeignet. Fenaux et al. weisen allerdings für Patienten, die nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet sind, eine längere Überlebenszeit nach, wenn diese statt supportiver Maßnahmen eine Therapie mit Azacitidin erhalten [56]. Möglicherweise sind die Unterschiede in den Größen der hier betrachteten Patientengruppen zu groß ( $n = 29$  gegen  $n = 245$ ), als dass dieses Ergebnis bestätigt werden könnte. Eine gezieltere Untersuchung vergleichbarer Gruppen wäre hierzu notwendig.

## 4.4 Einfluss dynamischer Parameter auf einen AML-Übergang

Bei Vorliegen einer schweren Neutropenie von unter  $0,8 \times 1000/\mu\text{l}$  gibt die Abhängigkeitsanalyse eine signifikant höhere Übergangsrates in eine AML an als für Patienten mit Werten über  $0,8 \times 1000/\mu\text{l}$  ( $p = 0,005$ ). Möglicherweise ist dies Ausdruck einer massiv eingeschränkten Hämatopoese, bei der ein Blastenexzess wahrscheinlicher wird. Für einen einzelnen Progress nach IWG Kriterien bezogen auf die ANC kann in unserer Arbeit kein signifikant häufigerer Übergang in eine AML festgestellt werden ( $p = 0,062$ ). Diese Beobachtung ändert sich, finden mehrere Progresses über den Erkrankungszeitraum statt ( $p = 0,020$ ). Es kann angenommen werden, dass Patienten, die mehrere Progresses erleiden, auch eine längere Krankheitsdauer durchleben und somit auch häufiger noch in eine AML übergehen. Im Vergleich hierzu liegt eine Arbeit vor, in der schon bei einem ANC Abfall von mindestens 25 % auch signifikant häufiger ein Progress stattfindet [1]. Als Progress wird in dieser Untersuchung jedoch nicht nur der Übergang in eine AML gewertet, sondern auch der Wechsel in eine höhere IPSS-R Risikogruppe [1]. Da sich mit der Definition eines Progresses auch seine Wahrscheinlichkeit verändert, ist dies eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse aus den Arbeiten.

Als stärker ausgeprägt als für einen ANC Abfall beschreiben Itzykson et al. die Auswirkung eines Thrombozytenabfalls von mindestens 25 % auf einen Progress [1]. Unterstützend zeigen sich die Ergebnisse aus unserer Arbeit, die allerdings erneut nur den Übergang in eine AML als „event“ werten, nicht den Übergang in eine ungünstigere Risikogruppe nach IPSS-R. Kommt es zu einem Progress nach IWG Kriterien bezogen auf die Thrombozytenzahl, so erleiden die Patienten signifikant häufiger einen leukämischen Progress ( $p < 0,001$ ). Etwas abgemildert in seiner Signifikanz ist dieser Effekt auch sichtbar, wenn dieser Progress innerhalb des ersten Erkrankungsjahres auftritt ( $p = 0,016$ ). Während die Thrombozytenzahl zum Zeitpunkt der ED das mediane Überleben hoch signifikant beeinflusst, lässt sich ein solcher Einfluss auf einen leukämischen Progress nicht nachweisen ( $p = 0,715$  bis  $p = 0,292$ ). Lediglich die Abhängigkeit von Thrombozytenkonzentrationen, unabhängig vom Zeitpunkt, führt signifikant häufiger zu einem Übergang in eine AML ( $p = 0,009$ ). Insgesamt lassen sich die Ergebnisse gut mit einer sich verschlechternden Knochenmarksfunktion vereinbaren.

Ähnlich wie die Thrombozytenzahl besitzt auch der Hb-Wert bei Diagnosestellung keine signifikante Beziehung zu einem leukämischen Progress ( $p = 0,738$  bis  $p = 0,827$ ). Eine vorherige Arbeit beschreibt ähnliche Ergebnisse. So kann zwischen isolierter Neutropenie, isolierter Thrombopenie und isolierter Anämie kein Unterschied bezüglich ihres

Überganges in eine AML erkannt werden [59]. Liegt eine Transfusionsabhängigkeit von Erythrozytenkonzentraten vor, so ereignet sich ein Übergang in eine AML jedoch signifikant häufiger ( $p = 0,010$ ). Bei der Gegenüberstellung des Zeitpunkts der Transfusion mit dem AML-Übergang vermindert sich die Signifikanz leicht ( $p = 0,024$ ). Vergleichbar hierzu sind die Ergebnisse von Itzykson et al., die signifikant häufigere Progression (Übergang in eine AML oder Verschlechterung der IPSS-R Kategorie) nachweisen, wenn ein Thrombozytenabfall von mindestens 25 % oder eine Abhängigkeit von Erythrozytenkonzentrattransfusionen oder beides vorliegt [1]. Ebenso kann bei der Untersuchung von Hb-Progressen nach IWG Kriterien eine signifikante Beziehung zu einem leukämischen Progress erkannt werden ( $p < 0,001$ ). Bei dieser Untersuchung tritt der Zeitpunkt des Progresses noch weiter in den Hintergrund, das reine Vorliegen eines Progresses besitzt die höchste Signifikanz.

Zusammenfassend zeigt die Abhängigkeitsanalyse zwischen IWG Progress und AML Übergang auch unabhängig von der betroffenen Zelllinie einen signifikanten Zusammenhang ( $p < 0,001$ ). Hierbei rückt wie bereits zuvor erwähnt der Zeitpunkt des Progresses in den Hintergrund.

Anders scheint dies bei der Analyse des Einflusses einer Panzytopenie auf den Übergang in eine AML zu sein. Sowohl das reine Auftreten einer Panzytopenie als auch der Zeitpunkt des Auftretens zeigen hoch signifikante Zusammenhänge zu einem Übergang in eine AML ( $p < 0,001$ ). Erwartungsgemäß gehen Patienten, die zu keinem Zeitpunkt eine Panzytopenie aufweisen, am seltensten in eine AML über (11,8 %). Am häufigsten zeigen Patienten, die innerhalb des ersten Erkrankungsjahres eine Panzytopenie entwickeln, einen leukämischen Progress (39,2 %). Eine mögliche Erklärung für diese Ergebnisse ist, dass bei der Entwicklung einer Panzytopenie immer alle drei Zellreihen betrachtet werden und somit eher der ganzheitliche Zustand der Knochenmarksfunktion abgebildet wird. Bei der Analyse der IWG Progression hingegen liegt das Hauptaugenmerk auf jeweils einer einzelnen Zelllinie.

Auch bei der Gegenüberstellung von gewählter Therapieform und Progression in eine AML stellt sich ein hoch signifikanter Zusammenhang dar ( $p < 0,001$ ). Patienten, die eine hochdosierte Chemotherapie erhalten, entwickeln am häufigsten im Krankheitsverlauf eine AML (72,7 %), darauf folgen mit Azacitidin behandelte Patienten (37,9 %). Mit 28,9 % gehen allogene stammzelltransplantierte Patienten immer noch deutlich häufiger in eine AML über als Patienten aus der „not done“ Gruppe (13,1 %). Aufgrund der Wahl des Therapieverfahrens unter anderem anhand der Risikogruppen bestätigen die Ergebnisse einmal mehr, dass Patienten mit ungünstigeren Risikoprofilen nicht nur eine kürzere

medianer Überlebenszeit zu erwarten haben, sondern auch ein größeres Risiko für einen leukämischen Progress besitzen. Zusätzlich können möglicherweise Patienten hinzukommen, die therapieassoziiert im Verlauf eine AML entwickeln [62-65] oder Patienten, bei denen die Phase einer MDS Erkrankung unentdeckt blieb.

## 5. Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Itzykson, R., et al., *Early platelet count kinetics has prognostic value in lower-risk myelodysplastic syndromes*. Blood Adv, 2018. **2**(16): p. 2079-2089.
2. Germing, U., et al., *Epidemiology, classification and prognosis of adults and children with myelodysplastic syndromes*. Ann Hematol, 2008. **87**(9): p. 691-9.
3. Germing, U., et al., *Myelodysplastic syndromes: diagnosis, prognosis, and treatment*. Dtsch Arztebl Int, 2013. **110**(46): p. 783-90.
4. Germing, U. and A. Kundgen, *Prognostic scoring systems in MDS*. Leuk Res, 2012. **36**(12): p. 1463-9.
5. Neukirchen, J., et al., *Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Dusseldorf MDS-registry*. Leuk Res, 2011. **35**(12): p. 1591-6.
6. Aul, C., N. Gattermann, and W. Schneider, *Epidemiological and etiological aspects of myelodysplastic syndromes*. Leuk Lymphoma, 1995. **16**(3-4): p. 247-62.
7. Candelaria, M. and A. Duenas-Gonzalez, *Therapy-related myelodysplastic syndrome*. Expert Opin Drug Saf, 2015. **14**(5): p. 655-65.
8. Schroeder, T., et al., *Therapy-related myeloid neoplasms following treatment with radioiodine*. Haematologica, 2012. **97**(2): p. 206-12.
9. Bhatia, S., et al., *Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia after Ewing sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone: A report from the Children's Oncology Group*. Blood, 2007. **109**(1): p. 46-51.
10. Aul, C., D.T. Bowen, and Y. Yoshida, *Pathogenesis, etiology and epidemiology of myelodysplastic syndromes*. Haematologica, 1998. **83**(1): p. 71-86.
11. Gross, S.A. and D.J. Paustenbach, *Shanghai Health Study (2001-2009): What was learned about benzene health effects?* Crit Rev Toxicol, 2018. **48**(3): p. 217-251.
12. Beelte, S., et al., *[Practice of recognizing benzene-caused occupational diseases in 2006]*. Med Klin (Munich), 2008. **103**(8): p. 553-60.
13. Hebeda, K.M. and F. Fend, *Changed concepts and definitions of myeloproliferative neoplasms (MPN), myelodysplastic syndromes (MDS) and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) in the updated 2008 WHO classification*. J Hematop, 2009. **2**(4): p. 205-10.
14. Chen, H., et al., *Increased risk for myelodysplastic syndromes in individuals with glutathione transferase theta 1 (GSTT1) gene defect*. Lancet, 1996. **347**(8997): p. 295-7.
15. Haase, D., *Cytogenetic features in myelodysplastic syndromes*. Ann Hematol, 2008. **87**(7): p. 515-26.
16. Haase, D., et al., *New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients*. Blood, 2007. **110**(13): p. 4385-95.
17. Lucas, G.S., R.R. West, and A. Jacobs, *Familial myelodysplasia*. BMJ, 1989. **299**(6698): p. 551.
18. Bernasconi, P., et al., *Does cytogenetic evolution have any prognostic relevance in myelodysplastic syndromes? A study on 153 patients from a single institution*. Ann Hematol, 2010. **89**(6): p. 545-51.
19. Neukirchen, J., et al., *Cytogenetic clonal evolution in myelodysplastic syndromes is associated with inferior prognosis*. Cancer, 2017. **123**(23): p. 4608-4616.



20. Medyouf, H., et al., *Myelodysplastic cells in patients reprogram mesenchymal stromal cells to establish a transplantable stem cell niche disease unit*. Cell Stem Cell, 2014. **14**(6): p. 824-37.
21. Gattermann, N., et al., *Hematologic responses to deferasirox therapy in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes*. Haematologica, 2012. **97**(9): p. 1364-71.
22. Germing, U., [Myelodysplastic syndromes--new treatment options]. Med Klin (Munich), 2006. **101 Suppl 1**: p. 123-6.
23. Germing, U., et al., *Refinement of the international prognostic scoring system (IPSS) by including LDH as an additional prognostic variable to improve risk assessment in patients with primary myelodysplastic syndromes (MDS)*. Leukemia, 2005. **19**(12): p. 2223-31.
24. Della Porta, M.G., et al., *Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes*. J Clin Oncol, 2009. **27**(5): p. 754-62.
25. Buesche, G., et al., *Marrow fibrosis predicts early fatal marrow failure in patients with myelodysplastic syndromes*. Leukemia, 2008. **22**(2): p. 313-22.
26. Malcovati, L., et al., *Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet*. Blood, 2013. **122**(17): p. 2943-64.
27. Gattermann, N., C. Aul, and W. Schneider, *Two types of acquired idiopathic sideroblastic anaemia (AISA)*. Br J Haematol, 1990. **74**(1): p. 45-52.
28. Germing, U., et al., *Two types of acquired idiopathic sideroblastic anaemia (AISA): a time-tested distinction*. Br J Haematol, 2000. **108**(4): p. 724-8.
29. Bennett, J.M., *World Health Organization classification of the acute leukemias and myelodysplastic syndrome*. Int J Hematol, 2000. **72**(2): p. 131-3.
30. Germing, U., et al., *Validation of the WHO proposals for a new classification of primary myelodysplastic syndromes: a retrospective analysis of 1600 patients*. Leuk Res, 2000. **24**(12): p. 983-92.
31. Bennett, J.M., *Changes in the Updated 2016: WHO Classification of the Myelodysplastic Syndromes and Related Myeloid Neoplasms*. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2016. **16**(11): p. 607-609.
32. Greenberg, P., et al., *International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes*. Blood, 1997. **89**(6): p. 2079-88.
33. Greenberg, P.L., et al., *Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes*. Blood, 2012. **120**(12): p. 2454-65.
34. Schanz, J., et al., *New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge*. J Clin Oncol, 2012. **30**(8): p. 820-9.
35. Bernasconi, P., et al., *Validation of the new comprehensive cytogenetic scoring system (NCCSS) on 630 consecutive de novo MDS patients from a single institution*. Am J Hematol, 2013. **88**(2): p. 120-9.
36. Malcovati, L., et al., *Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS)*. Haematologica, 2011. **96**(10): p. 1433-40.
37. Cordoba, I., et al., *The degree of neutropenia has a prognostic impact in low risk myelodysplastic syndrome*. Leuk Res, 2012. **36**(3): p. 287-92.
38. Gonzalez-Porras, J.R., et al., *Prognostic impact of severe thrombocytopenia in low-risk myelodysplastic syndrome*. Cancer, 2011. **117**(24): p. 5529-37.



39. Neukirchen, J., et al., *Validation of the revised international prognostic scoring system (IPSS-R) in patients with myelodysplastic syndrome: a multicenter study.* *Leuk Res*, 2014. **38**(1): p. 57-64.
40. Aul, C., et al., *Primary myelodysplastic syndromes: analysis of prognostic factors in 235 patients and proposals for an improved scoring system.* *Leukemia*, 1992. **6**(1): p. 52-9.
41. Aul, C., et al., *Risk assessment in primary myelodysplastic syndromes: validation of the Dusseldorf score.* *Leukemia*, 1994. **8**(11): p. 1906-13.
42. Malcovati, L., et al., *Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes.* *J Clin Oncol*, 2007. **25**(23): p. 3503-10.
43. Cheson, B.D., et al., *Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes.* *Blood*, 2000. **96**(12): p. 3671-4.
44. Cheson, B.D., et al., *Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia.* *Blood*, 2006. **108**(2): p. 419-25.
45. Greenberg, P.L., et al., *Treatment of myelodysplastic syndrome patients with erythropoietin with or without granulocyte colony-stimulating factor: results of a prospective randomized phase 3 trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (E1996).* *Blood*, 2009. **114**(12): p. 2393-400.
46. Hellstrom-Lindberg, E., et al., *A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life.* *Br J Haematol*, 2003. **120**(6): p. 1037-46.
47. List, A., et al., *Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion.* *N Engl J Med*, 2006. **355**(14): p. 1456-65.
48. Fenaux, P., et al., *A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q.* *Blood*, 2011. **118**(14): p. 3765-76.
49. Fenaux, P., J.J. Kiladjian, and U. Platzbecker, *Luspatercept for the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes and primary myelofibrosis.* *Blood*, 2019. **133**(8): p. 790-794.
50. Platzbecker, U., *Treatment of MDS.* *Blood*, 2019. **133**(10): p. 1096-1107.
51. Sierra, J., et al., *Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia.* *Blood*, 2002. **100**(6): p. 1997-2004.
52. Cutler, C., *Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndrome.* *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2010. **2010**: p. 325-9.
53. de Witte, T., et al., *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel.* *Blood*, 2017. **129**(13): p. 1753-1762.
54. Platzbecker, U. and G. Mufti, *Allogeneic stem cell transplantation in MDS: how? When?* *Best Pract Res Clin Haematol*, 2013. **26**(4): p. 421-9.
55. Cutler, C.S., et al., *A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome.* *Blood*, 2004. **104**(2): p. 579-85.
56. Fenaux, P., et al., *Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia.* *J Clin Oncol*, 2010. **28**(4): p. 562-9.

57. Gattermann, N., et al., *Diagnosis and therapy of myelodysplastic syndromes in Germany: a retrospective multicenter analysis*. *Onkologie*, 2012. **35**(6): p. 350-6.
58. Adeva, L., R. Itzykson, and P. Fenaux, *Myelodysplastic syndromes*. *Lancet*, 2014. **383**(9936): p. 2239-52.
59. Gyan, E., et al., *Myelodysplastic syndromes with single neutropenia or thrombocytopenia are rarely refractory cytopenias with unilineage dysplasia by World Health Organization 2008 criteria and have favourable prognosis*. *Br J Haematol*, 2016. **175**(5): p. 975-979.
60. Germing, U., et al., *Novel therapies in low- and high-risk myelodysplastic syndrome*. *Expert Rev Hematol*, 2019. **12**(10): p. 893-908.
61. Robin, M., et al., *Allogeneic haematopoietic stem cell transplant in patients with lower risk myelodysplastic syndrome: a retrospective analysis on behalf of the Chronic Malignancy Working Party of the EBMT*. *Bone Marrow Transplant*, 2017. **52**(7): p. 1081.
62. Bhatia, S., *Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia*. *Semin Oncol*, 2013. **40**(6): p. 666-75.
63. de Witte, T., et al., *Stem cell transplantation for leukemias following myelodysplastic syndromes or secondary to cytotoxic therapy*. *Rev Clin Exp Hematol*, 2002. **6**(1): p. 72-85; discussion 86-7.
64. Heuser, M., *Therapy-related myeloid neoplasms: does knowing the origin help to guide treatment?* *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2016. **2016**(1): p. 24-32.
65. Leone, G., et al., *Incidence and susceptibility to therapy-related myeloid neoplasms*. *Chem Biol Interact*, 2010. **184**(1-2): p. 39-45.

# Danksagung

Bei Herrn Prof. Dr. med. Rainer Haas möchte ich mich bedanken, mir die Möglichkeit gegeben zu haben, meine Dissertation an der von ihm geleiteten Klinik zu verfassen.

Großer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Germing für die Überlassung des Themas, die viele Zeit und die Hilfe. Danke für die motivierenden Gespräche und die ehrliche und ansteckende positive Lebensenergie.

Bei meiner Familie möchte ich mich ganz besonders bedanken, für die Kraft und Unterstützung, nicht nur in meiner Zeit als Doktorandin. Danke für jedes Lachen und jedes Weinen, für jeden Spaß und jedes ernste Wort. Danke für die bedingungslose Liebe, die uns so sehr verbindet.