

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

Direktor: Prof. Dr. med. R. Haas

**Auswirkungen der hämatopoetischen Insuffizienz auf die
Prognose von Patienten mit Myelodysplastischen Syndromen**

Dissertation

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

Düsseldorf

vorgelegt von

Eva Zimmermann

(2021)

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: Univ.-Prof. Dr. med. Eugen Ruckhäberle

Meinen Eltern

Zusammenfassung (deutsch)

Patienten mit Myelodysplastischen Syndromen präsentieren in unterschiedlicher Ausprägung eine hämatopoetische Insuffizienz mit den daraus resultierenden Folgen. Des Weiteren wird das Überleben der Patienten durch eine mögliche Progression der Erkrankung in eine akute myeloische Leukämie begrenzt. Neben etablierten Prognoseparametern beeinflussen zahlreiche weitere Parameter den Krankheitsverlauf der Patienten. Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss der hämatopoetischen Insuffizienz, von Komorbiditäten sowie morphologischen Charakteristika zu untersuchen, um ggf. etablierte Prognosescores durch weitere Parameter zu ergänzen oder diese für bestimmte diagnostische Untergruppen der MDS heranzuziehen.

Dazu wurden retrospektiv und prospektiv Daten zu 4188 Patienten erhoben, die im Hinblick auf hämatologische, klinische und morphologische Parameter, Überlebenszeiten und einer AML-Progression hin untersucht wurden. Die Patientenkohorte umfasst Patienten aus dem MDS-Register, die vor allem aus Düsseldorf und Umgebung stammen und deren Erstdiagnose zwischen 1969 und 2016 erfolgte. Die Analyse prognostischer Parameter wurde in der Gesamtkohorte mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Außerdem wurden die Parameter der hämatopoetischen Insuffizienz innerhalb von Risikogruppen Überlebenszeitanalysen unterzogen. Mittels χ -Quadrat-Test wurden Korrelationen zwischen Parametern der hämatopoetischen Insuffizienz und weiteren Patientencharakteristika ermittelt. Abschließend wurde die unabhängige prognostische Relevanz in multivariaten Analysen bestimmt.

Mittels χ -Quadrat-Tests konnten Zusammenhänge zwischen Parametern der hämatopoetischen Insuffizienz und Prognosescores, klinischen sowie morphologischen Parametern aufgezeigt werden. Morphologische Befunde des Knochenmarks und hämatologische Parameter zum Erstdiagnosezeitpunkt wiesen Zusammenhänge mit späterer Transfusionspflichtigkeit auf. Außerdem konnte gezeigt werden, dass Patienten der Hochrisikogruppe vermehrt einen hochgradigen Transfusionsbedarf sowie einen schlechteren Allgemeinzustand bei Erstdiagnose aufwiesen.

In univariaten Analysen erzielten die Parameter der hämatopoetischen Insuffizienz (Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose und im Verlauf, Transfusionscores und weitere hämatologische Parameter) bezüglich des Gesamtüberlebens und eines erhöhten Risikos einer AML-Progression hochsignifikante Ergebnisse. In einer Subgruppenanalyse der einzelnen Gruppen der Prognosescores konnte die Relevanz dieser Parameter nicht nur für Niedrigrisikopatienten, sondern auch für Patienten der Hochrisikogruppen gezeigt werden. Auch andere Patientencharakteristika stellten sich in univariaten Analysen als prognostisch relevant heraus. Erstmals konnte der prognostische Einfluss gastroenterologischer Krankheitsbilder auf das Überleben von MDS-Patienten gezeigt werden.

In multivariaten Analysen stellte sich die Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose als stärkster unabhängiger Parameter der hämatopoetischen Insuffizienz heraus. In drei Risikogruppen des IPSS-R (*low*, *high* und *very high risk*) erzielte die Verwendung dieses Parameters zusätzliche prognostische Aussagekraft. Generell konnte die prognostische Relevanz von Transfusionspflichtigkeit und Scores zur Transfusionsintensität gezeigt werden.

Auf Grund mangelnder Therapieoptionen bleiben die prognostische Abschätzung und daraus folgende Konsequenzen einer Transfusionspflichtigkeit für MDS-Patienten auch weiterhin Gegenstand der Forschung.

Zusammenfassung (englisch)

Patients with myelodysplastic syndromes present hematopoietic insufficiency and its resulting consequences in varying degrees. Furthermore, the survival of the patients is limited by a possible progression of the disease into acute myeloid leukemia. In addition to established prognostic parameters, numerous other parameters influence the course of the disease in patients. The aim of this work is to examine the influence of hematopoietic insufficiency, comorbidities and morphological characteristics in order to supplement established prognostic scores with further parameters or to use them for certain diagnostic subgroups of MDS.

For this purpose, retrospective and prospective data was collected on 4188 patients, who were examined with regard to haematological, clinical und morphological parameters, survival times and AML progression. The patient cohort includes patients from the MDS registry who primarily are from Düsseldorf and surrounding areas. The patients were first diagnosed with MDS between 1969 and 2016. The analysis of prognostic parameters was carried out in the whole cohort using the Kaplan-Meier method. In addition, the parameters of hematopoietic insufficiency within risk groups were subjected to survival time analyses. Correlations between parameters of haematopoietic insufficiency and other patient characteristics were determined using a χ -squared test. Finally, independent prognostic relevance was determined by use of multivariate analyses.

Correlations between parameters of hematopoietic insufficiency and prognostic scores, clinical and morphological parameters could be shown by use of χ -squared tests. Morphological findings in the bone marrow and haematological parameters at the time of initial diagnosis showed correlations with later transfusion requirements. It was also shown that patients of the high-risk group more often had a high level of transfusion requirement and a poor general condition at the time of initial diagnosis.

In univariate analyses the parameters of hematopoietic insufficiency (transfusion requirement at the time of initial diagnosis and during the course of disease, transfusion scores and other haematological parameters) with regard to overall survival and increased risk of AML progression showed highly significant results. In a subgroup analysis of the individual groups in the prognostic scores, the relevance of these parameters could be shown not only for low-risk patients but also for patients in high-risk groups. Many other patient characteristics were found to be prognostically relevant in univariate analyses. For the first time gastroenterological comorbidities could also be shown as prognostically relevant.

In multivariate analyses, the transfusion requirement at the time of initial diagnosis turned out to be the strongest independent parameter of hematopoietic insufficiency. In three risk groups of the IPSS-R (low, high and very high risk), the use of this parameter achieved additional prognostic significance. In general, the prognostic relevance of transfusion requirement and scores for transfusion intensity could be shown.

Due to lack of therapy options for many patients, the prognostic assessment and consequences of the transfusion requirement for MDS patients will remain a subject of research in future.

Abkürzungsverzeichnis

AML	Akute myeloische Leukämie
CGA	Comprehensive Geriatric Assessment
CMML	Chronische myelomonozytäre Leukämie
DES	definitives Schicksal
ED	Erstdiagnose
EKs	Erythrozytenkonzentrate
EPO	Erythropoetin
EQ-5D-3L	European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level
FAB	French-American-British
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierende Faktor
Ges.	Gesamt
GI	Gastrointestinal
Hb	Hämoglobinwert
HTB	high transfusion burden
int	intermediate
IPSS	International Prognostic Scoring System
IPSS-R	Revised International Prognostic Scoring System
IWG	International Working Group
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDH	Laktatdehydrogenase
LTB	low transfusion burden
MDS	Myelodysplastische Syndrome
MDS-CI	MDS-Specific Comorbidity Index
MDS-EB	MDS mit Blastenexzess
MDS-MLD	MDS mit multilineärer Dysplasie
MDS-MLD-RS	MDS mit multilineärer Dysplasie und Ringsideroblasten
MDS-MPD	Myelodysplastische/Myeloproliferative Erkrankungen
MDS-RS-SLD	MDS mit unilineärer Dysplasie und Ringsideroblasten
MDS-SLD	MDS mit unilineärer Dysplasie
MDS-U	Unklassifiziertes myelodysplastisches Syndrom
MinTD	minimal transfusion dependence
NTD	nontransfused
RA	Refraktäre Anämie
RAEB	Refraktäre Anämie mit Blastenexzess
RAEBt	Refraktäre Anämie mit Blastenexzess in Transformation
RARS	Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten
RARS-t	Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten und Thrombozytose
RAS	Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten
RCMD	Refraktäre Anämie mit multilineärer Dysplasie
RCUD	Refraktäre Anämie mit unilineärer Dysplasie
VAS	visuelle Analogskala
WPSS	WHO-Classification based Prognostic Scoring System

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Epidemiologie, Pathogenese und Klinik der Myelodysplastischen Syndrome	1
1.2	Diagnostik.....	2
1.3	Klassifikation.....	3
1.4	Prognose	7
1.5	Komorbiditäten und Lebensqualität.....	12
1.6	Therapie	14
2	Ziele der Arbeit.....	18
3	Material und Methoden	19
3.1	Patientengut	19
3.2	Datenakquise.....	19
3.3	Methoden	20
4	Ergebnisse	22
4.1	Patientencharakteristika.....	22
4.1.1	Epidemiologische Patientendaten.....	22
4.1.2	Laborparameter	23
4.1.3	Klinische Parameter.....	24
4.1.4	Komorbiditäten	25
4.1.5	Morphologische Charakteristika.....	26
4.1.6	weitere Laborparameter.....	32
4.1.7	Zytogenetische Charakteristika.....	33
4.1.8	Prognosescores.....	33
4.1.9	Therapieform	34
4.1.10	AML-Progress.....	34
4.1.11	Transfusionspflichtigkeit	35
4.2	Univariate Analyse der Prognosefaktoren in der Gesamtkohorte.....	36
4.2.1	WHO-Klassifikation 2016, Geschlecht und Alter	36
4.2.2	Laborchemische Parameter.....	38
4.2.3	Klinische Parameter.....	39
4.2.4	Komorbiditäten	42
4.2.5	Morphologische Charakteristika.....	45

4.2.6	Prognosescores.....	46
4.2.7	Therapie	48
4.2.8	Hämatopoetische Insuffizienz und Transfusionspflichtigkeit.....	49
4.3	Analyse der prognostischen Parameter nach Prognosescores und WHO-Gruppen.....	56
4.3.1	WHO-Subgruppen	56
4.3.2	IPSS	59
4.3.3	IPSS-R	60
4.3.4	WPSS.....	63
4.4	Korrelationen zwischen Parametern der hämatopoetischen Insuffizienz.....	65
4.4.1	WHO-Subgruppen	65
4.4.2	IPSS	67
4.4.3	IPSS-R	69
4.4.4	WPSS.....	71
4.4.5	Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose	72
4.4.6	Transfusionspflichtigkeit im Verlauf.....	73
4.4.7	Transfusionen ohne Kenntnis des exakten Zeitpunktes	74
4.4.8	Scores nach IWG2018 und de Witte et al. und verschiedene Gruppierungen des Hämoglobinwertes.....	75
4.4.9	Epospiegel bei Erstdiagnose und Epotherapie.....	76
4.4.10	Morphologische Charakteristika.....	77
4.5	Zusammenhang zwischen Höhe des Hbs bei erstmaliger Transfusionspflichtigkeit und Geschlecht	84
4.6	Multivariate Analysen.....	86
5	Diskussion und Schlussfolgerungen.....	88
6	Literaturverzeichnis	116
7	Danksagung.....	

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie, Pathogenese und Klinik der Myelodysplastischen Syndrome

Die Myelodysplastischen Syndrome umfassen eine heterogene Gruppe klonaler Knochenmarkserkrankungen und gehören zu den häufigsten malignen hämatologischen Erkrankungen [1]. Diese Gruppe von Erkrankungen tritt überwiegend in höherem Lebensalter auf. Männer sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Median 71 Jahre alt, Frauen hingegen 75 Jahre. Zudem besteht mit steigendem Alter eine erhöhte Inzidenz beim männlichen Geschlecht. Die Inzidenz wird mit 4/100.000 Einwohner angegeben, die Prävalenz beläuft sich auf 7/100.000 Einwohner [2].

Ätiologisch wird zwischen primären und sekundären Erkrankungsformen unterschieden. Bei der überwiegenden Mehrheit (circa 90%) handelt es sich um primäre Myelodysplastische Syndrome, bei denen sich kein Krankheitsauslöser feststellen lässt. Vorausgegangene Chemotherapien, hier insbesondere eine Behandlung mit Alkylantien sowie Bestrahlungen, sind häufig die Ursache von sekundären, also therapieassoziierten Myelodysplastischen Syndromen. Die Inzidenz der therapieassoziierten MDS liegt 20 Jahre nach Therapieende einer malignen Erkrankung zwischen 0,8 und 6,3% [3, 4]. Zu weiteren Ursachen eines sekundären Myelodysplastischen Syndroms zählen die Exposition gegenüber Benzol und anderen Chemikalien [5]. Sekundäre myelodysplastische Syndrome sind mit einer schlechteren Prognose verbunden [6].

Pathogenetisch entstehen bei den Myelodysplastischen Syndromen klonale Funktionsstörungen der hämatopoetischen Stammzellen und Vorläuferzellen im Knochenmark, einhergehend mit vermehrter apoptotischer Aktivität. Außerdem spielen mesenchymale Stromazellen, als Bestandteil des *Microinvironments* des Knochenmarks eine wichtige Rolle bei der Krankheitsentstehung, da sie an der Differenzierung und Reifung der Vorläuferzellen beteiligt sind. Hier sind Immunreaktionen zwischen Stromazellen und T-Lymphozyten pathogenetisch bedeutsam [7, 8]. Bei Störungen in der Reifung kann es zur Akkumulation von unreifen Vorläuferzellen (Blasten) kommen, die zu einem erhöhten Risiko einer Progression in eine akute myeloische Leukämie führen können (15-20% der Patienten). Zudem führt die Schädigung der Stammzellen zu einer progredienten hämatopoetischen Insuffizienz. Je nach betroffener Zellreihen präsentieren die Patienten eine Mono-, Bi- oder Panzytopenie. Zelldysplasien führen zu einer ineffektiven, qualitativ minderwertigeren Hämatopoese [9]. Klinisch stellen sich die Patienten am häufigsten mit Leistungsminderung und Abgeschlagenheit im Rahmen einer Anämiesymptomatik vor. Bei Thrombozytopenie präsentieren sich die Patienten mit vermehrter Blutungsneigung, meist mit Petechien und Einblutungen in die Haut. Eine Leukozytopenie kann zur vermehrten

Infektanfälligkeit führen. Es werden jedoch auch asymptomatische Fälle bei Zufallsbefunden in Routineblutuntersuchungen festgestellt [1].

1.2 Diagnostik

Häufig steht am Anfang der Zufallsbefund der Anämie oder die Abklärung einer symptomatischen Anämie. Nach Ausschluss eines Eisen-, Folsäure-, oder Vitamin-B12-Mangels und einer Hämolyse sind weitere Untersuchungen notwendig, wie die Anfertigung eines Differentialblutbildes. Hier zeigen viele Patienten Dysplasien der Granulozyten, die aber nicht pathognomonisch für MDS sind [10]. Die Dysgranulopoese bei Neutrophilen kann sowohl den Zellkern als auch das Zytoplasma betreffen. Ebenfalls sind Abnormalitäten der Größe möglich. In der roten Zelllinie sind morphologische Veränderungen häufig. Unter anderem kann sich eine Dyserythropoese in kernhaltigen Vorstufen zeigen. Ein anderer charakteristischer Befund ist das Auffinden von zwei Populationen der roten Zellreihe, zum einen die normale Population und die zweite Population als Ausdruck des neoplastischen Klons. Diese ist oft makro- oder mikrozytär [11, 12]. Zudem sollte die Bestimmung der Laktatdehydrogenase (LDH), des Ferritins, des Erythropoetins und ggf. eine HLA-Typisierung bei jungen Patienten erfolgen, da sich hieraus prognostische und therapeutische Konsequenzen ableiten lassen, wie eine Eisenchelation bei Ferritinwerten $>1000\mu\text{g/l}$ [10].

Zur Diagnosesicherung gehört die Knochenmarkpunktion mit Zytologie und Biopsie. Ein Knochenmarkaspirat ermöglicht die detaillierte Bewertung der Zellmorphologie und des Prozentsatzes der Blasten. Die Biopsie ermöglicht die Bestimmung der Zellularität und der Architektur des Knochenmarkes und dient auch der Feststellung einer Knochenmarkfibrose, die mit einer schlechteren Prognose verbunden ist [10]. Die Zellularität des Knochenmarks ist oft gesteigert, häufig mit Hyperplasien der erythropoetischen oder granulopoetischen Linie. In 30-40% der Fälle liegt ein normozelluläres Knochenmark vor, in 10% der Fälle ist es hypozellulär [12]. Zur Diagnosestellung sind Dysplasien in mindestens 10% der Zellen einer myeloischen Zelllinie notwendig. Da andere myeloische Neoplasien auch diese Veränderungen zeigen können, ist der Ausschluss einer AML, MDS-MPD (wie z.B. einer CMML) und myeloproliferativen Erkrankungen nötig [13]. Dysplasiekriterien der roten Zellreihe sind unter anderem Kernbrücken, megaloblastäre Veränderungen, Mehrkernigkeit, Ringsideroblasten und Karyorrhesis. In der granulozytären Zelllinie können Hypersegmentierung, Hypogranulation, Pseudo-Pelger-Zellen, eine Linksverschiebung der Granulopoese und Auerstäbchen als morphologische Veränderungen nachweisbar sein. Eine Mehrkernigkeit der Megakaryozyten, mononukleäre oder hypersegmentierte Megakaryozyten sowie Mikromegakaryozyten können als dysplastische Veränderungen in der Megakaryopoese nachgewiesen werden [11, 12]. Notwendig ist auch eine zytogenetische Analyse des

Knochenmarks. Die zytogenetische Klassifikation ist essenziell zur Risikostratifizierung und Therapieplanung [14]. Für ein valides Ergebnis sollten bei der Chromosomenanalyse 20-25 Metaphasen ausgewertet werden. Insgesamt zeigen 50-60% der Patienten zytogenetische Veränderungen [10]. Die häufigsten Veränderungen sind die Deletion 5q, die Monosomie 7 oder Deletion von 7q, eine Trisomie 8 und Deletion 20q.

In seltenen Fällen ist eine initiale Diagnosesicherung nicht möglich, häufig, wenn nur eine dysplastische Zelllinie vorliegt, die Blasten nicht vermehrt sind, Ringsideroblasten <15% vorliegen und auch keine zytogenetischen Auffälligkeiten nachweisbar sind. Hier erfolgt eine erneute Knochenmarkpunktion im Krankheitsverlauf, da ein schneller Krankheitsprogress bei diesen Patienten eher unüblich ist. Auch die Detektion von molekulargenetischen Veränderungen spielt eine wichtige Rolle. Neben Genmutationen von TET2, ASXL1 und RUNX1 werden auch häufig Mutationen der Gene nachgewiesen, die für Spleißosombestandteile codieren (z.B. SF3B1, SRSF2). Auch wenn diese Mutationen nicht spezifisch für MDS sind, können sie hilfreich bei der Diagnosestellung sein, da viele der Patienten mit normalem Karyotypen mindestens eine Punktmutation aufweisen [15].

1.3 Klassifikation

Seit 1976 werden die Myelodysplastischen Syndrome getrennt von der akuten myeloischen Leukämie durch die *French-American-British* Klassifikation beschrieben [16]. In Tabelle 1 ist die FAB-Klassifikation von 1982 aufgeführt. Hier erfolgte die Einteilung in fünf Subtypen anhand der Zytopenien im peripheren Blut, des prozentualen Blastenanteils im Knochenmark und peripheren Blut, der Monozytenzahl, des prozentualen Anteils von Ringsideroblasten und dem Vorhandensein von dysplastischen Merkmalen: Refraktäre Anämie (RA), Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RAS), Refraktäre Anämie mit Blastenexzess (RAEB), Chronische Myelomonozytäre Leukämie (CMML) und Refraktäre Anämie mit Blastenexzess in Transformation [RAEBt; 17, 18].

Tabelle 1: FAB-Klassifikation [17]

Blut	RA	RAS	RAEB	CMML	RAEBt
Zytopenie(n)	+	+	+	+	+
Monozyten				>1000/ μ l	
Blastenanteil (%)	<1	<1	<5	<5	\geq 5
Knochenmark					
Blastenanteil (%)	<5	<5	5-20	0-20	21-30
Auerstäbchen	-	-	-	-	+
Ringsideroblasten	<15	\geq 15			
Dysmyelopoese	+	+	+	+	+

RA: Refraktäre Anämie, RAS: Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten, RAEB: Refraktäre Anämie mit Blastenexzess, CMML: Chronische Myelomonozytäre Leukämie, RAEBt: Refraktäre Anämie mit Blastenexzess in Transformation

2001 erfolgte dann die Klassifikation nach WHO (*World Health Organisation*, Tabelle 2). Zur Diagnose der AML war nur noch ein Blastenanteil von 20% statt 30% nötig. Dadurch fiel die Kategorie der RAEBt weg. Eine weitere Änderung bestand darin, dass die RA und RAS-Typen noch genauer definiert wurden. Eine Unterscheidung im Hinblick auf die Anzahl der betroffenen Zelllinien führte zur neuen Kategorie der RCMD (Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie), zur Abgrenzung der RCUD (Refraktäre Anämie mit unilineären Dysplasien). Lagen hier noch zusätzlich über 15% Ringsideroblasten vor, wurde die Erkrankung fortan als RCMD-RS (Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie und Ringsideroblasten) klassifiziert. Außerdem wurde eine Unterteilung der RAEB-Typen in RAEB-1 und RAEB-2 je nach Blastenanteil im Knochenmark vorgenommen. Des Weiteren wurde das 5q-Syndrom als eigene Entität in die Klassifikation aufgenommen. Diese Patienten zeigen eine isolierte Deletion des langen Armes an Chromosom 5. Die CMML-Typen wurden fortan in der neuen Krankheitsgruppe MDS-MPD klassifiziert, da ihre Zuordnung zu myelodysplastischen oder myeloproliferativen Erkrankungen umstritten blieb [19].

Tabelle 2: WHO 2001-Klassifikation [19]

	Dysplasien	Blut	Knochenmark
RA	unilineäre erythropoetische Dysplasie	<1% Blasten	<5% Blasten <15% Ringsideroblasten
RCMD	mindestens bilineäre Dysplasie	<1% Blasten	<5% Blasten <15% Ringsideroblasten
RARS	unilineäre erythropoetische Dysplasie	<1% Blasten	<5% Blasten ≥15% Ringsideroblasten
RCMD-RS	mindestens bilineäre Dysplasie	<1% Blasten	<5% Blasten ≥15% Ringsideroblasten
RAEB-1	uni-, bi- oder trilineäre Dysplasie	<5% Blasten	5-9% Blasten
RAEB-2	uni-, bi- oder trilineäre Dysplasie	5-19% Blasten	10-19% Blasten
MDS-U	unklassifiziert	keine bis wenig Blasten	<5% Blasten
5q-Syndrom	isolierter 5q-Defekt	<5% Blasten	<5% Blasten

RA: Refraktäre Anämie, RCMD: Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie, RARS: Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten, RCMD-RS: Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie mit Ringsideroblasten, RAEB: Refraktäre Anämie mit Blastenexzess, MDS-U: unklassifiziertes MDS

Germing et al. [20] konnten anhand einer retrospektiven Studie aufweisen, dass sich kein signifikanter Unterschied zwischen der RCMD und RCMD-RS im Gesamtüberleben zeigte. In der neuen WHO-Klassifikation von 2008 blieb so nur die Kategorie der RCMD bestehen [21]. Somit wurden auch die Fälle mit Ringsideroblasten und multilineärer Dysplasie fortan der RCMD zugeordnet, nachdem diese Annahme prospektiv validiert werden konnte [22]. In der aktuellen Klassifikation von 2016 (Tabelle 3) wurde erneut die RCMD-RS von der RCMD getrennt, da die Patienten mit Mutation des Splicing-Faktors SF3B1 und Ringsideroblasten ein signifikant längeres Überleben zeigten [23, 24]. Da die Anzahl der Zytopenien und Dysplasien nicht immer übereinstimmen, wurde die Bezeichnung „Myelodysplastisches Syndrom mit ein- oder multilineärer Dysplasie“ gewählt. Die Typen RAEB-1 und RAEB-2 werden vereinfacht als MDS-EB (*Excess Blasts*) -1 oder -2 bezeichnet [25]. MDS del(5q) kann nun auch diagnostiziert werden, wenn neben der Deletion 5q eine zusätzliche Aberration vorliegt, sofern diese nicht Chromosom 7 betrifft [26]. Die Gruppe der CMML wird nun in drei Gruppen eingeteilt: 0,1 und 2, abhängig vom prozentualen Blastenanteil [<5, 5-9, 10-19; 27].

Tabelle 3: WHO 2016-Klassifikation [25]

	Dysplastische Zelllinien	Zytopenien im peripheren Blut	Blasten im Knochenmark/ peripheren Blut	Auerstäbchen/ Ringsideroblasten
MDS-SLD	eine	eine oder zwei	<5%/<1%	keine/<15%, bzw. bei SF3B1-Mutation <5%
MDS-MLD	zwei oder drei	eine bis drei	<5%/<1%	keine/<15%, bzw. bei SF3B1-Mutation <5%
MDS-RS (MDS mit Ringsideroblasten)				
MDS-RS-SLD	eine	eine oder zwei	<5%/<1%	keine/>15%, bzw. bei SF3B1-Mutation >5%
MDS-RS-MLD	zwei oder drei	eine bis drei	<5%/<1%	keine/>15%, bzw. bei SF3B1-Mutation >5%
MDS del(5q)	eine bis drei	eine oder zwei	<5%/<1%	keine/ keine bis wenige
MDS mit Blastenexzess				
MDS-EB-1	keine bis drei	eine bis drei	5-9%/ 2-4%	keine/keine bis wenige
MDS-EB-2	keine bis drei	eine bis drei	10-19%/5-19%	möglich/ keine bis wenige
MDS-U (MDS unklassifizierbar)				
mit 1% peripheren Blasten	eine bis drei	eine bis drei	<5%/1%	keine/ keine
mit unilineärer Dysplasie und Panzytopenie	eine	drei	<5%/<1%	keine/keine
auf der Grundlage definierender zytogenetischer Veränderungen	keine	eine bis drei	<5%/<1%	keine/<15%

MDS-SLD: MDS mit unilineärer Dysplasie, MDS-MLD: MDS mit multilineärer Dysplasie, MDS-RS-SLD: MDS mit Ringsideroblasten und unilineärer Dysplasie, MDS-RS-MLD: MDS mit Ringsideroblasten und multilineärer Dysplasie, MDS-EB: MDS mit Blastenexzess

Zytogenetische Veränderungen nach WHO2016

MDS-SLD, MDS-MLD, MDS-RS-SLD, MDS-RS-MLD	alle, außer del(5q) +/- eine andere Aberration, nicht Chromosom 7 betreffend
MDS del(5q)	del(5q) isoliert oder mit einer zusätzlichen Aberration, nicht Chromosom 7 betreffend
MDS-EB	irrelevant
MDS-U	
mit 1% peripheren Blasten	irrelevant
mit unilineärer Dysplasie und Panzytopenie	alle, außer del(5q) +/- eine andere Aberration, nicht Chromosom 7 betreffend
auf der Grundlage definierender zytogenetischer Veränderungen	MDS-definierende Anomalie

1.4 Prognose

Zur Einschätzung der Überlebensdauer und der Wahrscheinlichkeit eines Übergangs in eine AML wurden im Laufe der Zeit mehrere Prognosescores entwickelt, da die WHO-Klassifikation zwar schon eine gute Aussagekraft diesbezüglich aufweist, aber nicht alle prognostisch bedeutsamen Parameter für den Verlauf der Erkrankung herangezogen werden. Es werden prognostisch relevante klinische, hämatologische und zytogenetische Parameter verwendet, um den jeweiligen Punktwert des Scores, eine Einteilung in Risikogruppen und somit eine Prognoseabschätzung zu ermöglichen. Im Wesentlichen dient die Einschätzung des Krankheitsrisikos mittels Scores der Therapieplanung und -initiiierung. Im klinischen Alltag finden einige Prognosescores Verwendung. In dieser Arbeit erfolgt die Verwendung der IPSS-R-, IPSS- und WPSS-Scores.

Seit 1997 wird standardmäßig das *International Prognostic Scoring System* (IPSS) verwendet (Tabelle 4). Hier werden zur Prognoseabschätzung zytogenetische Veränderungen, der prozentuale Anteil an Knochenmarkblasten und die Anzahl der Zytopenien benötigt. Nach der Berechnung des Scores erfolgt die Einteilung in vier Gruppen: *low*, *intermediate-1* und *-2*, sowie *high risk*. Daraus lässt sich der Zeitraum, bis 25% der Patienten eine AML-Progression erfahren, abschätzen: *low risk* 9,4 Jahre, *intermediate-1 risk* 3,3 Jahre, *intermediate-2 risk* 1,1 Jahre und *high risk* 0,2 Jahre. Ebenso lässt sich die mediane Überlebenszeit für die einzelnen Risikogruppen abschätzen. Diese beträgt für die Gruppe der *low risk*- Patienten 5,7 Jahre, *intermediate-1 risk* 3,5 Jahre, *intermediate-2 risk* 1,2 Jahre und für die Hochrisikogruppe 0,4 Jahre [28]. Eine Limitation des IPSS-Scores liegt in der Anwendung nur bei unbehandelten Patienten und Ausschluss der Patienten mit myeloproliferativer CMML. Des Weiteren gelingt eine Risikoabschätzung bei Patienten mit sekundärer Erkrankungsform mittels IPSS auf Grund der schlechteren Prognose ebenfalls nur schlecht [29].

Tabelle 4: IPSS-Score [28]

Punkte	0	0,5	1	1,5	2
Blasten im Knochenmark (%)	<5	5-10	-	11-20	21-30
Zytopenien ¹	0-1	2-3	-	-	-
Karyotyp ²	günstig	intermediär	ungünstig	-	-
Zytopenien ¹ Hb <10g/dl, Thrombozyten <100.000/µl, Neutrophile Granulozyten <1800/µl					
Karyotyp ² günstig: normal, -Y, del(5q), del(20q) intermediär: andere Anomalien ungünstig: komplexe Aberrationen (<3), Veränderungen an Chromosom 7					

Risikogruppe	Punktzahl
<i>low risk</i>	0
<i>intermediate-1 risk</i>	0,5-1
<i>intermediate-2 risk</i>	1,5-2
<i>high risk</i>	>2,5

2012 wurde mit dem IPSS-R (Tabelle 5), einer überarbeiteten Version des IPSS, ein modifizierter Prognosescore veröffentlicht. Dieser bezieht wie der IPSS den Blastenanteil im Knochenmark und den Karyotypen mit ein. Im Vergleich wird hier bei niedrigerem Blastenanteil ein höherer Punktwert erzielt. Der Karyotyp wird anders kategorisiert und statt in nur drei Gruppen in fünf Untergruppen unterteilt. Die vormals im IPSS bewerteten Zytopenien werden nun detaillierter aufgeschlüsselt, indem der Hämoglobinwert, die Thrombozytenzahl und die absolute Neutrophilenzahl einzeln einberechnet werden. Die Gruppe der *very low risk*-Risikokategorie erreicht ein medianes Überleben von 8,8 Jahren. 5,3 bzw. 3,0 Jahre überleben die Patienten der *low*- bzw. *intermediate*-Risikogruppe. Eine ungünstige Prognose zeigt sich mit 1,6 bzw. 0,8 Jahren medianem Überleben innerhalb der *high risk*- und *very high risk*-Gruppe. Die Progression in eine AML bei 25% der Patienten wird mit 10,8 Jahren (*low risk*), 3,2 Jahren (*intermediate risk*), 1,4 Jahren (*high risk*) und 0,73 Jahren (*very high risk*) angegeben [30]. Der IPSS-R-Score zeigt sich dem IPSS-Score überlegen, was seine prognostische Aussagekraft bezüglich Gesamtüberleben und Krankheitsprogression angeht und gilt daher als Standard bei der Prognoseabschätzung [31-33]. Eine Anwendung des IPSS-R-Scores ist bei unbehandelten Patienten zu Krankheitsbeginn vorgesehen. Pfeilstocker et al. [34] konnten zeigen, dass die prognostische Aussagekraft des IPSS-R-Scores im Krankheitsverlauf abnimmt. So weisen Patienten der Niedrigrisikogruppe ein gleichbleibendes Risiko im Hinblick auf Mortalität und AML-Progression auf, das Risiko bei Hochrisikopatienten nimmt jedoch in diesem Zeitraum ab. Da im Laufe der Zeit die Risikoänderung auch durch patientenspezifische Faktoren wie Komorbiditäten beeinflusst werden könnte, spricht der Verlust der Prognoseaussagekraft für eine eigene, inhärente Überlebensdynamik innerhalb der MDS-Population.

Tabelle 5: IPSS-R-Score [30]

Punkte	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Blasten im Knochenmark (%)	≤2	2-5			5-10	>10	
Karyotyp ¹	<i>very good</i>		<i>good</i>		<i>intermediate</i>	<i>poor</i>	<i>very poor</i>
Hämoglobinwert in g/dl	≥10		8-<10	<8			
Thrombozyten/μl	≥100.000	50.000- <100.000	<50.000				
absolute Neutrophilenzahl/μl	≥800	≤800					
Karyotyp ¹	<i>very good</i> : -Y, del(11q) <i>good</i> : normal, del(5q), del(20q), del(12q), doppelte Aberration inklusive del(5q) <i>intermediate</i> : +8 oder +19, del(7q), <i>poor</i> : -7, inv(3)/t(3q)/del(3q), doppelte Aberration inklusive -7/del(7q), oder 3 Anomalien <i>very poor</i> : komplex, >3 Anomalien						

Risikogruppe	Punktzahl
<i>very low risk</i>	≤1,5
<i>low risk</i>	>1,5-3
<i>intermediate risk</i>	>3-4,5
<i>high risk</i>	>4,5-6
<i>very high risk</i>	>6

Außerdem findet im klinischen Alltag auch der WPSS-Score (*WHO-Classification based Prognostic Scoring System*, Tabelle 6) aus dem Jahre 2007 Anwendung. Hier werden neben dem Karyotyp nach IPSS und der WHO-Klassifikation die Transfusionsbedürftigkeit des Patienten eingerechnet, da Malcovati et al. [35] zeigen konnten, dass die Transfusionsabhängigkeit als unabhängiger Risikofaktor für das Gesamtüberleben gilt. Der WPSS-Score bietet den Vorteil, dass eine erneute Prognoseabschätzung auch im Krankheitsverlauf durchgeführt werden kann. Es erfolgt eine Einteilung in fünf Risikogruppen, die eine prognostische Aussage über die Überlebenszeit und eine AML-Progression ermöglichen. Das Gesamtüberleben beträgt im Median in der Patientengruppe mit sehr niedrigem Risiko (*very low risk*) 103 Monate, für die Patienten, die zur *very high risk*-Gruppe zählen, 12 Monate [36]. Beim Vergleich von WPSS mit dem IPSS-R konnte eine hohe Korrelation der Risikogruppen gezeigt werden, wobei Diskrepanzen vor allen Dingen in früheren Krankheitsstadien zu beobachten sind, weil hier häufig die Anzahl der dysplastischen Zelllinien nicht die Schwere der peripheren Zytopenien widerspiegelt. Eine Neukategorisierung des Karyotyps nach IPSS-R im WPSS-Score trägt nicht zu einer signifikanten Verbesserung der prognostischen Aussagekraft bei [37].

Tabelle 6: WPSS-Score [36]

Punktzahl	0	1	2	3
Karyotyp nach IPSS ¹	günstig	intermediär	ungünstig	
WHO-Typ	RA/RARS/5q	RCMD/RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2
Transfusionsabhängigkeit ²	nein	ja		
Karyotyp nach IPSS¹ günstig: normal, -Y, del(5q), del(20q) intermediär: andere Anomalien ungünstig: komplexe Aberrationen (<3), Veränderungen an Chromosom 7				
Transfusionsabhängigkeit² mindestens 1EK/8 Wochen über mindestens 4 Monate				

Risikogruppe	Punktzahl
<i>very low risk</i>	0
<i>low risk</i>	1
<i>intermediate risk</i>	2
<i>high risk</i>	3-4
<i>very high risk</i>	5-6

Des Weiteren haben auch verschiedene andere Parameter prognostischen Wert, wie das Alter bei Erstdiagnose, das Geschlecht und Parameter der hämatopoetischen Insuffizienz. Aber auch klinische, zytogenetische und laborchemische Parameter haben Einfluss auf die Prognose der Patienten. Zudem spielen das Vorhandensein von Komorbiditäten und die Lebensqualität der Patienten eine wichtige Rolle, deren Einfluss im folgenden Kapitel 1.5 erörtert wird. Beginnend sind das Alter und Geschlecht aufzuführen:

Mit steigendem Alter verringert sich die Überlebenszeit der Patienten. Je höher jedoch das Krankheitsrisiko nach IPSS, desto weniger spielt das Alter bei der Überlebenszeit eine Rolle. Der Einfluss des Geschlechts ist vor allen Dingen bei Patienten mit einem niedrigen Krankheitsrisiko zu erkennen. Hier überleben männliche Patienten signifikant kürzer als weibliche Patienten [35, 38]. Malcovati et al. [35] konnten den Einfluss des Alters als prognostischen Marker sowohl an der gesamten MDS-Population nachweisen als auch innerhalb der Niedrigrisikogruppen.

Auch Parameter, die eine hämatopoetische Insuffizienz erkennen lassen, haben prognostische Relevanz. So zeigen männliche Patienten mit einem Hb-Wert <9g/dl und weibliche Patientinnen mit einem Hb-Wert <8g/dl ein signifikant reduziertes Gesamtüberleben sowie eine höhere Sterblichkeit an kardialen Krankheitsbildern [39]. 2005 konnten Cazzola und Malcovati zeigen, dass Patienten mit regelmäßigem Transfusionsbedarf eine signifikant kürzere Überlebenszeit aufweisen [1] und bei Auftreten einer Transfusionspflichtigkeit auch das Risiko einer AML-Progression steigt. Bei Hinzukommen einer Eisenüberladung wird das Gesamtüberleben zusätzlich verschlechtert

[35]. Die prognostische Relevanz von Transfusionspflichtigkeit bei MDS-Patienten wird unter anderem an der Einbeziehung in den WPSS-Score deutlich. In dieser Studie konnte belegt werden, dass Transfusionspflichtigkeit zu den wichtigsten prognostischen Parametern bei MDS-Patienten zählt [36]. Eine quantitative Einschätzung der Transfusionsintensität wurde ebenfalls 2007 von Malcovati [40] vorgenommen. Ein steigender Transfusionsbedarf verschlechterte hier zunehmend die Prognose eines Patienten. Die Transfusionsintensität wurde anhand der transfundierten Erythrozytenkonzentrate innerhalb von vier Wochen gemessen. 2006 veröffentlichte die *International Working Group* (IWG) Kriterien, die einheitlich die Bewertung eines Therapieansprechens innerhalb klinischer Studien gewährleisten sollten. Es erfolgte auch eine Kategorisierung der Transfusionsabhängigkeit. Der Zeitraum zur Beurteilung der Transfusionsabhängigkeit war hier als acht Wochen definiert, des Weiteren wurde nur zwischen transfusionsabhängigen Patienten (>4EKs/8 Wochen) und nicht transfusionsabhängigen Patienten unterschieden [41]. Vorschläge für überarbeitete Kriterien wurden 2018 veröffentlicht. Der Zeitraum von acht Wochen wird als zu kurz angesehen, da Schwankungen nicht angemessen berücksichtigt werden können, die zum Beispiel durch Infektionen oder Blutungen verursacht werden, aber keinen Einfluss auf den langfristigen Transfusionsbedarf haben. Zudem berücksichtigt eine Einteilung in lediglich zwei Transfusionskategorien eine große Anzahl an Patienten mit geringer Transfusionsintensität nicht. Die neue Kategorisierung ist in Tabelle 7 dargestellt. Ob Patienten mit ein bis zwei transfundierten EKs innerhalb von 16 Wochen in die Kategorie *NTD* oder *LTB* fallen, bleibt fraglich, da aufgrund differierender Ansichten unter den Koautoren keine abschließende Zuordnung dieser Patienten erfolgte [42]. De Witte et al. untersuchten 2020 an *low-risk*-Patienten den Einfluss der Transfusionsintensität anhand vier definierter Gruppen. Patienten mit sehr niedrigem Transfusionsbedarf wurden in diese Klassifikation einbezogen [43].

Tabelle 7: Transfusionsintensität nach IWG2018 [42] und de Witte et al. [43]

IWG2018			de Witte et al.				
NTD	–	kein	0 EKs/16 Wochen	no	–	kein	0 EKs/ 4 Wochen
Transfusionsbedarf				Transfusionsbedarf			
LTB	–	geringer	3-7 EKs/16 Wochen	low	–	geringer	>0-0,75 EKs/ 4 Wochen
Transfusionsbedarf				Transfusionsbedarf			
HTB	–	hoher	>8 EKs/16 Wochen	mid	–	mittelhoher	0,75-1,75 EKs/ 4 Wochen
Transfusionsbedarf				high	–	hoher	>1,75/ EKs/ 4 Wochen
				Transfusionsbedarf			

Zu prognostisch relevanten laborchemischen Parametern zählen unter anderem erhöhte Serumferritinwerte (<500ng/ml), die bei transfusionsabhängigen Patienten mit einem erhöhten Risiko eines Versterbens an einer nicht leukämischen Ursache assoziiert sind

[39]. Die Relevanz einer LDH-Erhöhung findet sich wieder im erweiterten IPSS-Score, dem IPSS-LDH. Eine Erhöhung der LDH (>240U/l) geht mit einem reduzierten Gesamtüberleben und einem erhöhten Risiko einer AML-Progression einher. Außerdem zeigten Patienten mit erhöhten LDH-Werten in allen IPSS-Risikogruppen eine kürzere Überlebenszeit. Dies konnte auch für jeden FAB-Subtypen gezeigt werden, mit Ausnahme der RAEBt [44]. Zudem zählen klinische Befunde wie eine Hepatomegalie, Lymphknotenvergrößerungen, eine symptomatische Anämie, Infekte, Blutungen, Fieber und ein schlechter Allgemeinzustand zu den Prognosefaktoren mit negativem Einfluss auf das Gesamtüberleben [45].

Die prognostische Bedeutung verschiedener zytogenetischer Aberrationen findet bereits Anwendung innerhalb der Prognosescores. Patienten mit isolierter del(20q), del(5q), -Y oder normalen Karyotypen zeigen ein längeres Überleben [28]. Veränderungen an Chromosom 7 sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert [46]. Genmutationen von TP53, EZH2, ETV6, RUNX1 und ASXL1 haben eine negative prognostische Bedeutung [47], wohingegen Mutationen von SF3B1 [23] und TET2 einen günstigen prognostischen Einfluss aufweisen [48].

1.5 Komorbiditäten und Lebensqualität

Da die Myelodysplastischen Syndrome vor allem im höheren Lebensalter auftreten, spielen Komorbiditäten eine besondere Rolle, weil mit steigendem Alter auch ein Anstieg der Inzidenz von Komorbiditäten assoziiert ist. Ebenso sind patientenspezifische Faktoren und eine Einschätzung der Patienten im Hinblick auf eine Therapiefähigkeit von Bedeutung [49].

Der Einfluss von Komorbiditäten als prognostischer Parameter bei MDS-Patienten wurde schon mehrfach untersucht. Bestehende Komorbiditäten können unabhängig von krankheitsabhängigen Faktoren die Lebenserwartung einschränken [50-52]. Hier fand zur Bewertung der Komorbiditäten vor allen Dingen der *Hematopoietic Stem-Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index* (HCT-CI) und der *Charlson Comorbidity Index* (CCI) Anwendung, die ebenfalls bei anderen Krankheitsbildern genutzt werden. Zur Abschätzung einer AML-Progression bei MDS-Patienten zeigte kein Score signifikante Ergebnisse. Komorbidität als prognostischer Parameter mit Einfluss auf das Gesamtüberleben erwies sich in den Niedrigrisikogruppen als signifikant [51]. Aufgrund der prognostischen Bedeutsamkeit wurde der MDS-spezifische Komorbiditätenindex entwickelt (MDS-CI, Tabelle 8). Hier werden hepatische, pulmonale, renale Komorbiditäten und Tumorerkrankungen einbezogen, die eine unabhängige prognostische Relevanz für die nicht leukämischen Todesfälle aufweisen. Eine kardiologische Komorbidität zählt mit zwei Punkten in den Score, als häufigste Komorbidität und Hauptgrund für nicht leukämische Todesfälle sowie als signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben. Der MDS-CI

ermöglicht in Kombination mit dem WPSS eine bessere Risikostratifizierung [53, 54]. Die fünf genannten Komorbiditäten konnten hinsichtlich ihrer unabhängigen prognostischen Relevanz von Breccia et al. [49] validiert werden.

Tabelle 8: MDS-CI [53]

Komorbidität	Punktzahl
kardiologische Erkrankung	2
hepatische Erkrankung	1
pulmonale Erkrankung	1
renale Erkrankung	1
solide Tumorerkrankung	1
Risikoscore:	niedrig: 0 Punkte intermediär: 1-2 Punkte hoch: >2 Punkte

Im klinischen Alltag zeigen sich jedoch die Limitationen bei der Anwendung des MDS-CI. Die Ermittlung eines hohen Punktwertes zieht nicht zwingend eine Konsequenz für den Patienten nach sich. Häufig schränken die Komorbiditäten die Lebenserwartung der Patienten ein, sodass eine intensive Therapieform aufgrund der fehlenden Therapiefähigkeit und weiterer Einschränkung des Gesamtüberlebens nicht in Frage kommt. Der Komorbiditätenindex kann somit im klinischen Alltag multimorbide Patienten lediglich vor einer nicht gerechtfertigten, aggressiven Therapie schützen [29]. Der MDS-CI kann aber bei der Frage hilfreich sein, ob Patienten für eine Stammzelltransplantation geeignet sind. Außerdem können Niedrigrisikopatienten identifiziert werden, deren kardiologische Grunderkrankung behandlungsbedürftig sein kann, da eine durch das MDS verursachte Anämie die Herzerkrankung noch zusätzlich verschlechtern kann. Zudem sollte aber auch eine Unterbehandlung aufgrund von Komorbiditäten verhindert werden und geprüft werden, ob diese Patienten von einer früheren Therapie profitieren können [55].

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass eine Erweiterung der Prognosescores (IPSS, IPSS-R, WPSS) um den MDS-CI die prognostische Aussagekraft steigern kann und dass dieser sogar unabhängig von den Scores genutzt werden kann, um zeitabhängige Wahrscheinlichkeiten für nicht leukämische Todesursachen vorherzusagen [54, 55].

Nicht nur die Komorbiditäten und Prognosescores spielen eine wichtige Rolle bei der Therapieplanung, sondern auch die Einschätzung des Allgemeinzustandes des Patienten, die Erhebung des Karnofsky-Indexes und die subjektive Einschätzung des Patienten selbst. Der Karnofsky-Index ist eine Skala, mit Hilfe derer Einschränkungen bezüglich Selbstversorgung und Aktivität bei Krebspatienten bewertet werden können. Die Skala reicht in Abstufungen über 10 Punkte-Schritte von 100% (keine Einschränkungen) bis 0% [Tod; 56]. Die subjektive Einschränkung der Patienten wird häufig mit Hilfe des Fragebogens EQ-5D-3L (*European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level*) erhoben. Dieser

Fragebogen besteht aus fünf Kategorien, die die täglichen Aktivitäten und Schwierigkeiten (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerzen, Angst) abfragt. Eine Einschätzung jeder Aktivität wird mittels dreistufigen Antwortmodellen vorgenommen. Außerdem enthält der EQ-5D-3L eine visuelle Analogskala, die zur Bewertung des aktuellen Gesundheitszustandes dient [von 0-100; 57]. Hier konnte im Vergleich zwischen MDS-Niedrigrisikopatienten mit Personen des gleichen Alters und Geschlechts eine signifikant höhere Einschränkung bei Alltagsaktivitäten und höhere Bewertungen im Bereich Angst und Depression bei MDS-Patienten gezeigt werden. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Selbsteinschätzung der Patienten spielen somit eine wichtige Rolle, da Therapien darauf ausgelegt werden könnten, die individuelle Symptomlinderung und Verbesserung der Lebensqualität mehr in den Vordergrund zu stellen [58]. Buckstein et al. [59] untersuchten die prognostische Relevanz von Komorbiditäten, Gebrechlichkeit und körperlicher Leistungsfähigkeit bei MDS-Patienten. Die Gebrechlichkeit wurde mittels einer vereinfachten Version des *Comprehensive Geriatric Assessment* (CGA) ermittelt. Der Score zu Erhebung der Gebrechlichkeit wurde in zwei Gruppen eingeteilt. Diese Dichotomisierung des Scores trennt die Überlebenskurven der nach Alter adjustierten IPSS-R Risikogruppen, mit Ausnahme der höchsten Risikogruppe, signifikant auf und verdeutlicht so auch hier den Einfluss von patientenabhängigen Faktoren auf die Prognose der MDS-Patienten.

1.6 Therapie

Durch die sehr heterogenen Verläufe bei Patienten mit MDS gibt es viele verschiedene Therapieoptionen. Diese reichen von *best supportive care* bis hin zur allogenen Stammzelltransplantation. Eine Standardtherapie existiert hier nicht, die Therapieentscheidungen sind immer individualisiert zu treffen. Die Entscheidungsfindung erweist sich jedoch häufig als komplex, da die meist älteren Patienten mit Einschränkungen auf vielen Ebenen konfrontiert sind. Diese Faktoren können maßgeblich Einfluss auf die Effektivität und Verträglichkeit einer potenziellen Therapie haben. Nach Einschätzung des Krankheitsrisikos durch Prognosescores erfolgt zudem die Einschätzung des Allgemeinzustandes und der Leistungsfähigkeit des Patienten [60].

Bei Patienten mit niedrigem Krankheitsrisiko haben sich Strategien wie *watch and wait*, also ein regelmäßiges *Follow-up* ohne initiale Therapie als evident erwiesen [15].

Da über 80% der Patienten eine Anämie zu Beginn oder während des Krankheitsverlaufs entwickeln, werden häufig Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten notwendig [61]. Nach Brechignac et al. [62] werden je nach Risikogruppe nach IPSS 39-79% der Patienten transfusionsabhängig. Hier erfolgt die Gabe in erster Linie anhand des individuellen Bedarfs. Typisch sind aber Transfusionen bei Hämoglobinwerten unter 8-9 g/dl [10]. Zur

supportiven Therapie zählen auch die bedarfsweise Gabe von Antibiotika, insbesondere bei Patienten mit persistierender Neutropenie. Die Gabe von Thrombozytenkonzentraten sollte nur bei Blutungen erfolgen, als Ausnahme gilt hier die prophylaktische Substitution bei Fieber und schwerer Infektion. Auch den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) sollte entsprochen werden. Hier gilt ab dem 65. Lebensjahr die Empfehlung zur Pneumokokken- und Gripeschutzimpfung [63].

Für Patienten der Niedrigrisikogruppe mit Anämie bietet sich eine Behandlung mit hochdosiertem Erythropoetin (EPO) an, sofern der endogene Epospiegel unter 200U/l liegt. Auch die Kombination von EPO mit G-CSF (Granulozyten-Kolonie stimulierende Faktor), welcher zur Modifikation der Erythropoetinwirksamkeit dient, kann diskutiert werden [64]. Durch eine Stimulation der Erythropoese werden 27-50% der Patienten transfusionsfrei [65-67]. Des Weiteren kann die Transfusionspflichtigkeit herausgezögert werden [68]. Besonders Patienten mit RA oder RARS, einem niedrigen endogenen Epospiegel [15] und die Gabe einer fixen Dosis Erythropoetin (im Vergleich zu einer gewichtsadaptierten Dosis) erzielen höhere Ansprechraten [69]. Zwei Drittel der Niedrigrisikopatienten mit Epospiegeln unter 500U/l und nur geringem Transfusionsbedarf werden unter hochdosiertem Erythropoetin transfusionsfrei [10]. Bei Anwendung des Scores der *Nordic-MDS-Group* kann sogar ein Ansprechen bei bis zu 75% der ausgewählten Patienten erreicht werden. Ein Ansprechen ist innerhalb der ersten 6 Monate nach Therapiebeginn zu erwarten [63, 70].

Bei einem Nichtansprechen auf eine Epotherapie sind andere Therapieoptionen wie die Teilnahme an klinischen Studien oder die Gabe von Lenalidomid möglich. Die Anwendung von Lenalidomid bei Patienten ohne Deletion 5q kann erwogen werden, da eine Verringerung des Transfusionsbedarfs möglich ist [71, 72]. Santini et al. [73] konnten bei 27% der mit Lenalidomid behandelten Patienten eine Transfusionsfreiheit erreichen.

Bei transfusionsabhängigen Patienten mit Deletion 5q und Niedrigrisiko- bzw. Intermediär-1-Risiko nach IPSS ist die immunmodulatorische Substanz Lenalidomid zur Therapie zugelassen. Hier kann die Behandlung zu Transfusionsfreiheit und auch einem zytogenetischen Ansprechen führen [74].

Außerdem erfolgt bei transfusionsbedingter Eisenüberladung die Therapie mit Eisenchelatoren, um Organschädigungen, z.B. auf kardialer Ebene vorzubeugen [75, 76]. Des Weiteren kann die Behandlung mit Eisenchelatoren zur Verbesserung der hämatologischen Parameter bei MDS-Patienten führen [77].

Bei alten Patienten der Hochrisikogruppe hängt die Behandlung vom Allgemeinzustand der Patienten ab. Belastbare Patienten können zum Beispiel von einer allogenen Stammzelltransplantation profitieren. Bei gebrechlichen Patienten kommen

Therapieoptionen wie *best supportive care*, palliative Therapieformen (hypomethylierende Substanzen) oder Teilnahme an klinischen Studien in Frage [78].

Für den Großteil der Hochrisikopatienten sind somit hypomethylierende Substanzen die Standardtherapie, da sie keine Stammzelltransplantation erhalten können. Diese Therapie ist niemals kurativ. Da die hämatopoetischen Zellen der MDS-Patienten epigenetische Veränderungen in Form von Hypermethylierungen zeigen, kann eine Therapie mit de- bzw. hypomethylierenden Substanzen in Betracht gezogen werden [10]. Bei Patienten mit einem IPSS-Score *intermediate-2 risk* oder *high risk* sowie bei Patienten mit einer CMML-2 sollte der Einsatz von hypomethylierenden Substanzen erwogen werden [78]. Azacytidin zeigte in klinischen Studien ein verbessertes Gesamtüberleben der Patienten. Etwa 50% der Patienten zeigen ein Ansprechen auf hypomethylierende Substanzen [79]. Als zweite Substanz steht Decitabin zur Verfügung. Auch hier konnte ein Therapieansprechen in Form von Remissionen oder hämatologischer Verbesserung gezeigt werden. Bei Ansprechen profitieren die Patienten von einem besseren Gesamtüberleben und einer niedrigeren AML-Progression im Vergleich zu Patienten, die nur *best supportive care* erhielten [80].

Als Nebenwirkung können in den ersten Zyklen Zytopenien oder die Verschlechterung der bereits vorliegenden Zytopenien erwartet werden. Bei Patienten, die eine hämatologische Verbesserung zeigen, können ähnlich eines vollständigen oder teilweisen Ansprechens auf die Therapie Überlebensvorteile erzielt werden. Auch Patienten mit stabilem Erkrankungsverlauf zeigen bessere Ergebnisse als Patienten mit Krankheitsprogression. Das Ansprechen auf die Therapie wird anhand der hämatologischen Verbesserung beurteilt, eine Knochenmarkbiopsie kann nach vier bis sechs Therapiezyklen wiederholt werden [81]. Als standardisierte Kriterien zur Bewertung eines hämatologischen Ansprechens bzw. einer hämatologischen Verbesserung gelten die Kriterien der *International Working Group* (IWG). Auch das zytogenetische Ansprechen wird nach IWG erhoben. Ebenfalls werden die Entwicklungen des Krankheitsverlaufs und die Bewertung der Lebensqualität ermittelt [82].

Sobald hypomethylierende Substanzen versagen, verschlechtert sich die Prognose der Patienten erheblich (mediane Überlebenszeit circa 6 Monate). Ein Wechsel der Substanz ist selten hilfreich. Manche Patienten können noch ein Ansprechen auf eine Induktionschemotherapie oder *low-dose* Cytarabin zeigen [83]. Die verfügbare Evidenz reicht jedoch nicht aus, um eine Routinenutzung von *low-dose* Cytarabin zu empfehlen [15]. Bei Therapieversagen der hypomethylierenden Substanzen sollte eine allogene Stammzelltransplantation evaluiert werden oder ein Einschluss in klinische Studien erfolgen [83].

Als weitere Therapieoption bei Hochrisikopatienten kann auch der Einsatz einer zytostatischen Therapie diskutiert werden. Hier werden generell klassische Chemotherapieprotokolle, ähnlich der Therapie einer de-novo AML, mit einer Kombination bestehend aus Anthrazyklinen und Cytarabin, genutzt. Im Vergleich zur de-novo-AML zeigt die Chemotherapie bei MDS eine geringere Rate an kompletten Remissionen. Vor der Behandlung mittels allogener Stammzelltransplantation zählte die Chemotherapie mit zur Erstlinientherapie. Aktuell erfolgt der Einsatz von Zytostatika bei Patienten mit günstigem Karyotyp und bei jungen Patienten nur zur Überbrückung bis zur allogenen Stammzelltransplantation [14].

Ein möglicher Überlebensvorteil bei einer Behandlung mittels Induktionschemotherapie oder *low-dose* Cytarabin konnte von Nachtkamp et al. [84] nicht nachgewiesen werden. Trotzdem können diese Behandlungen Remissionen erzielen und die hämatologischen Parameter verbessern, sodass eine Verbesserung des Blutbildes mit höherer Lebensqualität für die Patienten einhergehen kann.

Die einzig kurative Therapiemöglichkeit bei Patienten mit Myelodysplastischem Syndrom ist eine allogene Stammzelltransplantation. Diese Therapieoption kommt jedoch meist nur bei Hochrisikopatienten infrage, die große Einschränkungen in ihrer Lebenserwartung erfahren würden. Hier geht es um die Abwägung zwischen Nutzen der allogenen Stammzelltransplantation (Heilung des Patienten) und den potenziellen Risiken [Nebenwirkungen mit Verminderung der Lebensqualität und Mortalität; 81]. Trotz kurativem Therapieansatz gelingt eine Heilung nur bei maximal 50% der Patienten. Therapiebedingte Todesfälle kommen bei 15-30% der Patienten vor, in 30-50% der Fälle erfahren die Patienten ein Rezidiv des MDS [85].

2 Ziele der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Einfluss von Prognoseparametern insbesondere der hämatopoetischen Insuffizienz auf den Krankheitsverlauf bei Patienten mit MDS zu untersuchen. Da je nach Risikogruppe 39-79% der Patienten transfusionsabhängig werden, ist eine Untersuchung hinsichtlich prognostischer Aussagekraft von verschiedenen Parametern der hämatopoetischen Insuffizienz für den Großteil der MDS-Patienten hochrelevant. Bisher wurden quantitative Untersuchungen hinsichtlich der Transfusionsintensität mittels verschiedener Scores nur vereinzelt definiert, aber nie validiert. Deshalb setzt diese Arbeit hier einen thematischen Schwerpunkt. Von sehr großem Interesse sind auch Komorbiditäten als prognostischer Parameter und im Hinblick auf Limitationen bei möglichen Therapien. Komorbiditäten spielen auf Grund der zunehmenden Häufigkeit im Laufe des Lebens besonders unter der Klientel der vorwiegend älteren MDS-Patienten eine zentrale Rolle. Auch verschiedenste morphologische Charakteristika haben großen Einfluss auf den Krankheitsverlauf und einen möglichen Progress der Erkrankung und wurden hier genauer untersucht.

Mittels retrospektiv und prospektiv erhobenen Daten wurde die prognostische Aussagekraft der Parameter im Hinblick auf das Überleben, einen AML-Übergang und möglichen Korrelationen erhoben, um zusätzliche Aussagen über den prognostischen Nutzen treffen zu können.

Somit sollen folgende Fragestellungen beantwortet werden:

1. Welchen Einfluss haben statische und dynamische Prognoseparameter insbesondere die hämatopoetische Insuffizienz, Komorbiditäten, morphologische Charakteristika in Blut und Knochenmark sowie Therapien auf den Krankheitsverlauf der Patienten?
2. Können zusätzliche Prognoseparameter für bestimmte diagnostische Untergruppen der MDS herangezogen werden?
3. Können etablierte Prognosescores durch weitere Prognoseparameter ergänzt und verfeinert werden?

3 Material und Methoden

3.1 Patientengut

Die zu dokumentierenden Patienten stammen aus dem Düsseldorfer MDS-Register. Hier werden alle neu diagnostizierten MDS-Fälle eingepflegt. Es liegen Patientendaten ab dem Erstdiagnosejahr 1969 vor. Die Arbeit umfasst die Analyse von retrospektiv und prospektiv erhobenen Daten der Patienten. Aktuell (2020) umfasst das Register über 8000 Patienten. Der Großteil der Patienten wird am Universitätsklinikum Düsseldorf betreut. Es erfolgt die Betreuung sowohl in peripheren Krankenhäusern als auch bei niedergelassenen Hämatologen. Der überwiegende Teil der Patienten stammt aus Nordrhein-Westfalen.

3.2 Datenakquise

Das MDS-Register besteht aus einer computergestützten Datenbank und standardisierten Dokumentationsbögen. Hier erfolgt die systematische Erfassung der Patientendaten. Neben allgemeinen Patientendaten, dem Zeitpunkt der Erstdiagnose, Klassifikation nach WHO, Prognosescores, Therapieverfahren und Komorbiditäten umfasst das Register auch Daten zur Transfusionspflichtigkeit der Patienten. Hier werden neben dem Zeitpunkt der erstmaligen Transfusion von Erythrozytenkonzentraten auch der Verlauf der Transfusionspflichtigkeit mit Frequenz und Anzahl der Erythrozytenkonzentrate festgehalten. Des Weiteren werden Laborergebnisse und Befunde der Knochenmarkpunktionen und zytogenetische Befunde von Chromosomenanalysen, Mutationsanalysen sowie weitere hämatologische Untersuchungen erfasst. Alle Patienten werden regelmäßig nachverfolgt, sodass Krankheitsprogress, verschiedene Therapien und das Versterben der Patienten dokumentiert wird.

Die schon bestehenden Daten aus dem MDS-Register wurden in ein neues Datenblatt übertragen und erweitert. Mittels archivierter Dokumentationsbögen und Arztbriefen, des Datenmanagementsystems des Universitätsklinikums Düsseldorf (Medico) und Daten zu erfolgten Transfusionen im Universitätsklinikum erfolgte eine Aufarbeitung des Datensatzes. Vor allen Dingen wurden Parameter zur hämatopoetischen Insuffizienz, zum Transfusionsbedarf, bestehenden Komorbiditäten, morphologischen Charakteristika, AML-Progression, Therapien und aktualisierter Nachbeobachtungszeit erfasst.

Auswertungsgegenstand der vorliegenden Arbeit sind 4188 Patienten aus dem MDS-Register. Patienten ohne Geburtsdatum, Datum der Erstdiagnose und ohne *Follow-up*-Datum sowie Patienten ohne WHO 2016-Klassifikation, Hämoglobin-, Thrombozyten- und Leukozytenwert bei Erstdiagnose wurden ausgeschlossen, sofern sich diese Parameter nicht ermitteln ließen.

Die Nachbeobachtung erfolgte bis zum 19.05.2020. Die Patienten werden hier als „lebend“, „tot“ und bei nicht möglicher Erfassung des Verlaufs, als „*lost to follow-up*“ gekennzeichnet.

Die Referenzbereiche aller Laborwerte orientieren sich an denen des Zentrallabors des Universitätsklinikums Düsseldorf.

Das Ethikvotum „Projekt Deutsches MDS Register“ vom 11.07.2013 liegt unter der Nummer 3973 vor.

3.3 Methoden

Die statistische Auswertung des Datensatzes erfolgte mit dem Programm *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) 24 für Windows. Ergebnisse mit $p < 0.05$ wurden als signifikant erachtet.

Deskriptive Daten wurden mit Hilfe der absoluten und relativen Häufigkeit, sowie ggf. Mittelwert, Median, Minimum und Maximum (*Min-Max*) dargestellt.

Mit der Kaplan-Meier-Methode wurde das mediane Gesamtüberleben grafisch dargestellt und geschätzt. Der Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten erfolgte mittels Log-Rank-, Breslow- und Tarone-Ware-Tests. Die mediane Überlebenszeit wurde als Zeitspanne in Monaten zwischen Erstdiagnosedatum und dem Todesdatum definiert. Noch lebende Patienten und Patienten, deren Status unbekannt blieb („*lost to follow-up*“) wurden zensiert.

Zur Darstellung der AML-Progression wurde ebenfalls mit Kaplan-Meier-Methode eine Eins-Minus-Überlebensfunktion berechnet. Die Zeitspanne umfasste das Datum der Erstdiagnose und das Diagnosedatum der AML. Eine Zensierung erfolgte bei Patienten ohne AML-Übergang.

Mittels Kreuztabellen wurden die Häufigkeiten von Kombinationen zweier kategorialer Variablen ausgewertet. Die Überprüfung der Unabhängigkeit zwischen den Variablen erfolgte mit dem χ -Quadrat-Test. Bei erwarteten Häufigkeiten < 5 in einer Zelle und bei Stichproben $n < 30$ wurde stattdessen der Exakte Test nach Fisher durchgeführt. Wenn aus Kapazitätsgründen der Exakte Test nach Fisher nicht berechnet werden konnte, kam die Monte Carlo Methode zur Anwendung. Als Maß für die Effektstärke erfolgte die Verwendung von Cramers V.

Der Mann-Whitney-Test wurde angewandt, um zu testen, ob sich zwei unabhängige Stichproben in ihren zentralen Tendenzen unterscheiden. Nach Shapiro Wilk zeigten die zu untersuchenden Daten keine Normalverteilung und erfüllten somit nicht die Voraussetzungen für einen t-Test.

Die in den univariaten Analysen als signifikant getesteten Parameter der hämatopoetischen Insuffizienz wurden anschließend in einer multivariaten Analyse mittels Cox-Regression auf ihre Unabhängigkeit und Gewichtung hin untersucht.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

4.1.1 Epidemiologische Patientendaten

Tabelle 9 zeigt die epidemiologischen Daten der Patienten. Es wurden die Daten von 4188 Patienten analysiert, deren Erstdiagnose zwischen 1969 und 2016 erfolgte. Die Anzahl der Patienten pro Diagnosejahr stieg durch den Aufbau des MDS-Registers und vermehrter diagnostischer Abklärung durch Knochenmarkpunktionen im Laufe der Jahrzehnte an. Zum Erhebungszeitpunkt waren 72,7% der Patienten bereits verstorben, 22,1% lebten noch und 5,2% der Patienten wurden als „*lost to follow-up*“ geführt. Der jüngste Patient war zum Diagnosezeitpunkt 18 Jahre alt, der älteste Patient 96 Jahre alt. Das mediane Erkrankungsalter lag bei 71 Jahren. Bei der Verteilung der Geschlechter lässt sich ein Überwiegen des männlichen Geschlechts (56,6%) erkennen. Alle Patienten wurden nach WHO 2016 klassifiziert. Die größten Untergruppen stellten hier die MDS-MLD (28,7%), gefolgt von EB-2 (14,9%) und EB-1 (11,0%) dar. Zudem erfolgte eine ätiologische Zuordnung. Bei 92,2% der Patienten lag ein primäres MDS vor, bei 7,7% ein sekundäres, also therapieassoziiertes MDS, bei 0,1% der Patienten ein MDS nach hämatologischer Grunderkrankung.

Tabelle 9: Epidemiologische Patientendaten

Parameter	Kennzahlen n (%)
Alter	4188 (100) Median (Min-Max) 71 (18-96) Mittelwert 69
Geschlecht	männlich 2370 (56,6) weiblich 1818 (43,4) Gesamt 4188 (100)
MDS-Ätiologie	primäres MDS 3557 (92,2) sekundäres therapieassoziiertes MDS 297 (7,7) MDS nach hämatologischer Grunderkrankung 4 (0,1) Gesamt 3858 (92,1)
Erstdiagnosejahr	
1969-1979	91 (2,2)
1980-1989	547 (13,1)
1990-1999	1087 (26,0)
2000-2009	1730 (41,3)
2010-2016	733 (17,5)
Gesamt	4188 (100)
WHO 2016	
MDS-SLD	300 (7,2)
MDS-MLD	1204 (28,7)
MDS-RS-SLD	241 (5,8)
MDS-RS-MLD	313 (7,5)
del(5q)	129 (3,1)
EB-1	459 (11,0)
EB-2	625 (14,9)
CMML-0	128 (3,1)
CMML-1	234 (5,6)
CMML-2	108 (2,6)
RAEBt	335 (8,0)
MDS-U	27 (0,6)
RARS-t	85 (2,0)
Gesamt	4188 (100)

4.1.2 Laborparameter

Tabelle 10 zeigt die erhobenen Laborparameter bei Erstdiagnose. Bei jedem Patienten konnte der Hämoglobin-, Thrombozyten- und Leukozytenwert erfasst werden. Im Median präsentierten die Patienten eine Anämie (9,4g/dl) und eine leichte Thrombozytopenie (119.000/µl) bei insgesamt normwertigen Leukozytenzahlen. Bei einigen Patienten ließen sich unabhängig von der Zellreihe ausgeprägte Zytopenien oder Zellvermehrungen feststellen.

Tabelle 10: Laborparameter bei Erstdiagnose

Laborparameter	Median (Min-Max); Mittelwert	Häufigkeit n (%)
Hämoglobin g/dl	9,4 (2,15-17,5); 9,5	4188 (100)
Thrombozyten x1000/µl	119 (1-2102); 169	4188 (100)
Leukozyten/µl	4000 (100-268600); 6677,5	4188 (100)
Neutrophile Granulozyten %	50 (0-99), 48,6	3789 (90,0)
Neutrophile Granulozyten absolut/ µl	1978 (0,6-91636); 3532,9	3823 (91,3)
Monozyten absolut/ µl	232 (0-88450); 883,2	3150 (75,2)

4.1.3 Klinische Parameter

Außerdem wurden klinische Parameter erhoben (Tabelle 11). Hier präsentierten sich bei den dokumentierten Fällen 15,7% der Patienten mit einer initialen Blutungsneigung und Fieber. Eine Infektanfälligkeit wurde für 24,7% der Patienten festgehalten. Über 80% der Patienten wiesen eine normale Milz- und Lebergröße auf, eine Lymphknotenschwellung zeigten nur 6,8% der Patienten. Der Allgemeinzustand der Patienten wurde in der Mehrheit der Fälle als ausreichend (47,9%) oder reduziert (37,2%) dokumentiert. Bei über 52,1% der Patienten lag bei Erstdiagnose ein Karnofsky-Index von 90% oder höher vor. Die hier gewählte vierstufige Gruppierung des Karnofsky-Indexes wurde mit Hilfe des Medianwertes (90%) gebildet. Unterhalb und oberhalb dieses Wertes wurden die Gruppen nochmals in zwei Gruppen unterteilt, sodass eine Unterteilung in vier Gruppen innerhalb der Analysen verwendet wurde. Bei einer Minderheit von 41 Patienten wurde die Lebensqualität mit Hilfe des EQ-5D-3L-Scores erhoben. Die Mehrheit der Patienten berichtete hier über keine Probleme der Beweglichkeit (63,4%), der Selbstversorgung (85,4%) und bei alltäglichen Tätigkeiten (65,9%). Bei 53,7% der Patienten bestanden mäßige Schmerzen. Angst und Niedergeschlagenheit bestanden bei 80,5% der Patienten nicht. Die größte Gruppe der Patienten (50,0%) bewerteten ihren allgemeinen Gesundheitszustand zwischen 35-70% auf der visuellen Analogskala von 0-100%. Die Einteilung des Gesundheitszustandes auf der visuellen Analogskala in vier Gruppen wurde auch hier mit Hilfe des Medianwertes (70%) vorgenommen. Die so entstandenen zwei Gruppen wurden nochmals halbiert.

Tabelle 11: Klinische Parameter bei Erstdiagnose

Parameter	Ausprägung	Häufigkeit n (%)	Gesamt n (%)
initiale hämorrhagische Diathese	Petechien/Hautblutung	184 (9,7)	1906 (45,5)
	Hämaturie	22 (1,2)	
	Epistaxis/ Mundschleimhäute	37 (1,9)	
	GI-Blutung	49 (2,6)	
	Retinablutung	7 (0,4)	
	keine	1607 (84,3)	
Infektanfälligkeit	respiratorisch	274 (15,5)	1771 (42,3)
	Harnwege	55 (3,1)	
	sonstige	109 (6,2)	
	keine	1333 (75,3)	
Fieber	ja	281 (15,7)	1791 (42,8)
	nein	1510 (84,3)	
Lebergröße	verkleinert	16 (0,8)	2105 (50,3)
	normal	1698 (80,7)	
	bis 2cm unter Rippenbogen	338 (16,1)	
	>2cm unter Rippenbogen	53 (2,5)	
Milzgröße	normal	1782 (82,1)	2170 (51,8)
	bis 2cm unter Rippenbogen	286 (13,2)	
	>2cm unter Rippenbogen	80 (3,7)	
	Riesensmilz	22 (1,0)	
Lymphknoten-schwellung	ja	148 (6,8)	2169 (51,8)
	nein	2021 (93,2)	
Allgemeinzustand	gut	252 (11)	2292 (54,7)
	ausreichend	1098 (47,9)	
	reduziert	852 (37,2)	
	deutlich reduziert	90 (3,9)	
Karnofsky-Index in %	0-40	1 (0,4)	227 (5,4)
	40-90	107 (47,1)	
	90	67 (29,5)	
	100	52 (22,9)	
EQ-5D-3L_Beweglichkeit	keine Probleme	26 (63,4)	41 (0,98)
	einige Probleme	15 (36,6)	
	nicht in der Lage	0 (0)	
EQ-5D-3L_für sich sorgen	keine Probleme	35 (85,4)	41 (0,98)
	einige Probleme	6 (14,6)	
	nicht in der Lage	0 (0)	
EQ-5D-3L_alltägliche Tätigkeiten	keine Probleme	27 (65,9)	41 (0,98)
	einige Probleme	12 (29,3)	
	nicht in der Lage	2 (4,9)	
EQ-5D-3L_Schmerzen/ Beschwerden	keine	14 (34,1)	41 (0,98)
	mäßig	22 (53,7)	
	extrem	5 (12,2)	
EQ-5D-3L_Angst/ Niedergeschlagenheit	keine	33 (82,5)	40 (0,96)
	mäßig	6 (15,0)	
	extrem	1 (2,5)	
EQ-5D-3L_Gesundheitszustand am Erhebungstag in %	0-35	6 (15)	40 (0,96)
	35-70	20 (50)	
	70-85	9 (22,5)	
	85-100	5 (12,5)	

4.1.4 Komorbiditäten

Tabelle 12 zeigt die erfassten Komorbiditäten der Patienten bei Erstdiagnose. Durch die Erhebung des MDS-CI wurden vor allen Dingen kardiologische, hepatische, renale, pulmonale Komorbiditäten und Tumorerkrankungen erfasst. Unter den erhobenen

Komorbiditäten waren kardiologische Komorbiditäten (38,5%), pulmonale Erkrankungen (11,9%) und Diabetes mellitus (14,8%) die am häufigsten vertretenen. Neu hinzugekommen ist die Erfassung von beispielsweise gastroenterologischen und neurologischen Krankheitsbildern. Bei diesen Komorbiditäten liegen jeweils Daten für über 10% der Gesamtkohorte vor. Bei 41,8% der Patienten konnte der MDS-CI berechnet werden. Dieser kann für 44,1% der Patienten als niedrig, für 39,4% als intermediär und für 16,5% als hoch angegeben werden.

Tabelle 12: Komorbiditäten bei Erstdiagnose

Komorbidität	Ausprägung n (%)	Häufigkeit n (%)
kardiologisch	nein 1141 (61,5) ja 714 (38,5)	1855 (44,3)
KHK	nein 1249 (78,8) ja 336 (21,2)	1585 (37,8)
Herzklappenersatz	nein 1486 (97,5) ja 38 (2,5)	1524 (36,4)
hepatisch	nein 2009 (93,9) ja 130 (6,1)	2139 (51,1)
pulmonal	nein 1589 (88,1) ja 215 (11,9)	1804 (43,1)
renal	nein 1699 (90,8) ja 173 (9,2)	1872 (44,7)
endokrinologisch	nein 345 (78,4) ja 95 (21,6)	440 (10,5)
gastroenterologisch	nein 352 (78,4) ja 97 (21,6)	449 (10,7)
immunologisch	nein 414 (96,1) ja 17 (3,9)	431 (10,3)
rheumatologisch	nein 402 (93,9) ja 26 (6,1)	428 (10,2)
psychiatrisch	nein 411 (96,3) ja 16 (3,7)	427 (10,2)
neurologisch	nein 409 (95,6) ja 19 (4,4)	428 (10,2)
Diabetes mellitus	nein 1118 (85,2) ja 194 (14,8)	1312 (31,3)
Tumorerkrankung	nein 3119 (86,1) ja 504 (13,9)	3623 (86,5)
MDS-CI	<i>low</i> 772 (44,1) <i>int</i> 689 (39,4) <i>high</i> 289 (16,5)	1750 (41,8)

4.1.5 Morphologische Charakteristika

Im folgenden Kapitel sind die morphologischen Charakteristika innerhalb der einzelnen WHO-Gruppen dargestellt (Tabellen 13-16). Neben histologischen Befunden des Knochenmarks zur Zellularität der verschiedenen Zelllinien, typischen dysplastischen Veränderungen und dem Vorliegen einer Knochenmarkfibrose werden auch der Blastenanteil und das Vorkommen von Ringsideroblasten aufgezeigt. Des Weiteren werden auch Blastenanteil, Anzahl der Zytopenien und Monozytenzahl im peripheren Blut abgebildet.

Die Mehrheit der Patienten (58,8%) wiesen im Knochenmark einen Blastenanteil von <5% auf. Im peripheren Blut waren bei 86,1% der Patienten <1% Blasten nachweisbar. Eine erhöhte Monozytenpopulation (>1000/ μ l) ließ sich mehrheitlich nur in den CMML-Gruppen nachweisen. Insgesamt waren bei rund einem Viertel der Patienten (26,9%) Ringsideroblasten zu finden. Das Vorhandensein von Ringsideroblasten verteilte sich zu 94,8% (549 von insgesamt 579) auf die Gruppen MDS-RS-SLD und MDS-RS-MLD. Der Großteil der Patienten wies eine (39,3%) oder zwei (31,3%) Zytopenien auf. Der Anteil an Patienten mit drei Zytopenien war in der Gruppe der RAEBt (35,9%) und der EB-2 (26,6%) am höchsten. Keine Zytopenien wurden am häufigsten bei Patienten mit CMML-0 (32,8%), MDS-RS-SLD (30,1%) und CMML-1 (29,5%) nachgewiesen.

Tabelle 13: Morphologische Charakteristika nach WHO-Typen

WHO-Typ	Knochenmarkblasten		Blasten peripher		Monozyten absolut	
	%	n (%)	%	n (%)	/ μ l	n (%)
MDS-SLD	<5	296 (100)	<1	249 (100)	<1000	206 (97,2)
	>5-<10	0 (0)	1-5	0 (0)	>1000	6 (2,8)
	>10-<20	0 (0)	>5	0 (0)	Ges.	212 (100)
	>20-<30	0 (0)	Ges.	249 (100)		
	Ges.	296 (100)				
MDS-RS-SLD	<5	232 (100)	<1	210 (100)	<1000	186 (96,9)
	>5-<10	0 (0)	1-5	0 (0)	>1000	6 (3,1)
	>10-<20	0 (0)	>5	0 (0)	Ges.	192 (100)
	>20-<30	0 (0)	Ges.	210 (100)		
	Ges.	232 (100)				
MDS-MLD	<5	1153 (100)	<1	992 (100)	<1000	840 (96,8)
	>5-<10	0 (0)	1-5	3 (0,3)	>1000	28 (3,2)
	>10-<20	0 (0)	>5	0 (0)	Ges.	868 (110)
	>20-<30	0 (0)	Ges.	995 (100)		
	Ges.	1153 (100)				
MDS-RS-MLD	<5	299 (99)	<1	280 (100)	<1000	<1000
	>5-<10	0 (0)	1-5	0 (0)	>1000	232 (98,3)
	>10-<20	0 (0)	>5	0 (0)	Ges.	4 (1,7)
	>20-<30	0 (0)	Ges.	280 (100)		236 (100)
	Ges.	299 (100)				
MDS-EB-1	<5	6 (1,4)	<1	23 (78,4)	<1000	338 (97,7)
	>5-<10	434 (98,6)	1-5	62 (17,2)	>1000	8 (2,3)
	>10-<20	0 (0)	>5	16 (4,4)	Ges.	346 (100)
	>20-<30	0 (0)	Ges.	361 (100)		
	Ges.	440 (100)				
MDS-EB-2	<5	7 (1,2)	<1	299 (61,4)	<1000	449 (97,8)
	>5-<10	14 (2,5)	1-5	89 (18,3)	>1000	10 (2,2)
	>10-<20	549 (96,3)	>5	99 (20,3)	Ges.	459 (100)
	>20-<30	0 (0)	Ges.	487 (100)		
	Ges.	570 (100)				
del(5q)	<5	122 (0)	<1	95 (99,0)	<1000	92 (97,9)
	>5-<10	0 (0)	1-5	1 (1,0)	>1000	2 (2,1)
	>10-<20	0 (0)	>5-20	0 (0)	Ges.	94 (100)
	>20-<30	0 (0)	Ges.	101 (100)		
	Ges.	122 (100)				
CMML-0	<5	128 (100)	<1	101 (100)	<1000	11 (11)
	>5-<10	0 (0)	1-5	0 (0)	>1000	89 (89)
	>10-<20	0 (0)	>5-20	0 (0)	Ges.	100 (100)
	>20-<30	0 (0)	Ges.	101 (100)		
	Ges.	128 (100)				

Tabelle 13: Morphologische Charakteristika nach WHO-Typen – Fortsetzung

CMML-1	<5	5 (2,2)	<1	185 (85,6)	<1000	21 (10,1)
	>5-<10	219 (97,8)	1-5	26 (12,0)	>1000	186 (89,9)
	>10-<20	0 (0)	>5-20	5 (2,3)	Ges.	207 (100)
	>20-<30	0 (0)	Ges.	216 (100)		
	Ges.	224 (100)				
CMML-2	<5	1 (1,0)	<1	54 (59,3)	<1000	5 (6,1)
	>5-<10	1 (1,0)	1-5	20 (22,0)	>1000	77 (93,9)
	>10-<20	99 (98,0)	>5-20	17 (18,7)	Ges.	82 (100)
	>20-<30	0 (0)	Ges.	91 (100)		
	Ges.	101 (100)				
RAEBt	<5	2 (0,6)	<1	146 (50,5)	<1000	239 (89,8)
	>5-<10	2 (0,6)	1-5	42 (14,5)	>1000	27 (10,2)
	>10-<20	3 (0,9)	>5-20	101 (34,9)	Ges.	266 (100)
	>20-<30	327 (97,9)	Ges.	257 (100)		
	Ges.	334 (100)				
RARS-t	<5	84 (100)	<1	75 (98,7)	<1000	64 (94,1)
	>5-<10	0 (0)	1-5	1 (1,3)	>1000	4 (5,9)
	>10-<20	0 (0)	>5-20	0 (0)	Ges.	68 (100)
	>20-<30	0 (0)	Ges.	23 (100)		
	Ges.	84 (100)				
MDS-U	<5	22 (91,7)	<1	22 (95,7)	<1000	18 (90)
	>5-<10	2 (8,3)	1-5	0 (0)	>1000	2 (10)
	>10-<20	0 (0)	>5-20	1 (4,3)	Ges.	20 (100)
	>20-<30	0 (0)	Ges.	23 (100)		
	Ges.	24 (100)				
Gesamt	<5	2357 (58,8)	<1	2991 (86,1)	<1000	2701 (85,7)
	>5-<10	672 (16,8)	1-5	244 (7,0)	>1000	449 (14,3)
	>10-<20	650 (16,2)	>5-20	239 (6,9)	Ges.	3150
	>20-<30	328 (8,2)	Ges.	3474 (83,0)		(75,2)
	Ges.	4007 (95,7)				

Tabelle 14: Morphologische Charakteristika nach WHO-Typen

WHO-Typ	Ringsideroblasten		Anzahl Zytopenien	
	Ausprägung	n (%)	n	n (%)
MDS-SLD	nein	292 (99,7)	keine	39 (14,1)
	ja	1 (0,3)	eine	126 (45,7)
	Ges.	293 (100)	zwei	78 (28,3)
			drei	33 (12)
		Ges.	276 (100)	
MDS-RS-SLD	nein	0 (0)	keine	68 (30,1)
	ja	237 (100)	eine	121 (53,5)
	Ges.	237 (100)	zwei	31 (13,7)
			drei	6 (2,7)
		Ges.	226 (100)	
MDS-MLD	nein	1166 (99,7)	keine	165 (14,6)
	ja	4 (0,3)	eine	458 (40,5)
	Ges.	1170 (100)	zwei	346 (30,6)
			drei	161 (14,2)
		Ges.	1130 (100)	
MDS-RS-MLD	nein	0 (0)	keine	44 (15)
	ja	312 (100)	eine	122 (41,5)
	Ges.	312 (100)	zwei	101 (34,4)
			drei	27 (9,2)
		Ges.	294 (100)	

Tabelle 14: Morphologische Charakteristika nach WHO-Typen - Fortsetzung

MDS-EB1	nein	1 (25)	keine	30 (7,6)
	ja	3 (75)	eine	123 (31,2)
	Ges.	4 (100)	zwei	154 (39,1)
			drei	87 (22,1)
			Ges.	394 (100)
MDS-EB2	nein	1 (20)	keine	21 (3,9)
	ja	4 (80)	eine	144 (26,4)
	Ges.	5 (100)	zwei	235 (43,1)
			drei	145 (26,6)
			Ges.	545 (100)
del5q	nein	113 (90,4)	keine	19 (17,1)
	ja	12 (9,6)	eine	61 (55)
	Ges.	125 (100)	zwei	26 (23,4)
			drei	5 (4,5)
			Ges.	111 (100)
CMML-0	nein	0 (0)	keine	38 (32,8)
	ja	1 (100)	eine	63 (54,3)
	Ges.	1 (100)	zwei	13 (11,2)
			drei	2 (1,7)
			Ges.	116 (100)
CMML-1	nein	2 (100)	keine	65 (29,5)
	ja	0 (0)	eine	97 (44,1)
	Ges.	2 (100)	zwei	51 (23,2)
			drei	7 (3,2)
			Ges.	220 (100)
CMML-2	nein	/	keine	16 (16,7)
	ja	/	eine	41 (42,7)
	Ges.	/	zwei	33 (34,4)
			drei	6 (6,3)
			Ges.	96 (100)
RAEBt	nein	0 (0)	keine	10 (3,3)
	ja	1 (100)	eine	71 (23,2)
	Ges.	1 (100)	zwei	115 (37,6)
			drei	110 (35,9)
			Ges.	306 (100)
RARS-t	nein	0 (0)	keine	15 (18,1)
	ja	4 (100)	eine	61 (73,5)
	Ges.	4 (100)	zwei	7 (8,4)
			drei	0 (0)
			Ges.	83 (100)
MDS-U	nein	/	keine	4 (15,4)
	ja	/	eine	15 (57,7)
	Ges.	/	zwei	5 (19,2)
			drei	2 (7,7)
			Ges.	26 (100)
Gesamt	nein	1575 (73,1)	keine	534 (14,0)
	ja	579 (26,9)	eine	1503 (39,3)
	Ges.	2154 (51,4)	zwei	1195 (31,3)
			drei	591 (15,5)
			Ges.	3823 (91,3)

Tabelle 15 zeigt die Knochenmarksbefunde nach WHO-Klassifikation. Insgesamt lagen von 57,4% der Patienten Daten zur Zellularität des Knochenmarks vor. Der größte Anteil zeigte ein hyperzelluläres Knochenmark (47,4%), gefolgt von normozellulärem (37,7%) und hypozellulärem (14,9%) Knochenmark. Ein Überwiegen von normozellulären Befunden war

nur in der Gruppe der MDS-SLD (53,0%), MDS-MLD (48,2%) und del(5q) (42,1%) feststellbar. Der Anteil an hypozellulärem Knochenmark war in der Gruppe MDS-U (35%) am größten, bei RARS-t (2,2%) und CMML-0 (2,4%) am niedrigsten.

Zur Zellularität der Erythropoese lagen bei 39,5% der Patienten Befunde vor. Die Erythropoese zeigte sich überwiegend (57%) hyperzellulär. 23% bzw. 20% entfielen auf eine normo- und hypozelluläre Erythropoese. Besonders ausgeprägt war die hyperzelluläre Erythropoese in der Gruppe der MDS-RS-SLD (83,7%) und MDS-RS-MLD (80,9%). In keiner WHO-Gruppe überwiegte der Anteil an normozellulärer Erythropoese. Ein Überwiegen der hypozellulären Erythropoesen fand sich in den Gruppen CMML-0 (35,1%), CMML-1 (40,9%), CMML-2 (43,8%) und MDS-U (47,1%).

Bei 37,6% der Patienten waren Daten zur Granulopoese vorhanden. In der Gesamtkohorte zeigte sich die Granulopoese nahezu in gleichen Anteilen in hyper- (31,0%) normo- (35,6%) und hypozellulärer (33,4%) Ausprägung. Eine überwiegend hyperzelluläre Granulopoese war bei allen CMML-Gruppen zu finden. Eine normozelluläre Granulopoese lag vornehmlich bei MDS-SLD, MDS-RS-SLD, MDS-MLD und RARS-t vor. Bei Patienten mit MDS-RS-MLD, del(5q), EB, RAEBt und MDS-U dominierte der Anteil mit hypozellulärer Granulopoese.

Die Zellularitäten der Megakaryopoese lagen bei 37,9% der Patienten vor. Sie zeigten sich bei 43,3% hyper- bei 34,7% normo- und bei 22,0% der Patienten hypozellulär. Innerhalb der WHO-Gruppen präsentierten Patienten mit MDS-SLD oder RS-SLD überwiegend eine normozelluläre Megakaryopoese. In den anderen WHO-Gruppen überwiegte jeweils der Anteil mit hyperzellulärer Megakaryopoese. Der Anteil an hypozellulären Megakaryopoesen war in der Gruppe der RARS-t (2,9%) und MDS-RS-SLD (7%) am niedrigsten, unter Patienten mit RAEBt (43,9%) und MDS-U (41,2%) am höchsten.

Eine Knochenmarkfibrose bestand am häufigsten bei MDS-EB-2 (20,1%), gefolgt von MDS-RS-MLD und RAEBt (je 19%). Am seltensten fand sich eine Fibrose des Knochenmarks bei Patienten mit RARS-t (5,1%).

Tabelle 15: Morphologische Charakteristika nach WHO-Typen

WHO-Typ		Zellularität Knochenmark <i>n</i> (%)	Zellularität Erythropoese <i>n</i> (%)	Zellularität Granulopoese <i>n</i> (%)	Zellularität Megakaryopoese <i>n</i> (%)	Knochenmarkfibrose <i>n</i> (%)
MDS-SLD	hyper ¹	45 (27,1)	58 (50,9)	16 (16)	36 (33,6)	ja 12 (8,6)
	normo ²	88 (53)	32 (28,1)	53 (53)	47 (43,9)	nein 128 (91,4)
	hypo ³	33 (19,9)	24 (21,1)	31 (31)	24 (22,4)	Ges. 140 (100)
	Gesamt	166 (100)	114 (100)	100 (100)	107 (100)	
MDS-RS-SLD	hyper	78 (62,9)	82 (83,7)	17 (19,8)	38 (44,2)	ja 9 (8,5)
	normo	38 (30,6)	13 (13,3)	49 (57)	42 (48,8)	nein 97 (91,5)
	hypo	8 (6,5)	3 (3,1)	20 (23,3)	6 (7)	Ges. 106 (100)
	Gesamt	124 (100)	98 (100)	86 (100)	86 (100)	

Tabelle 15: Morphologische Charakteristika nach WHO-Typen - Fortsetzung

MDS-MLD	hyper	256 (36)	273 (58,3)	110 (24,6)	187 (42,5)	ja 59 (10,8)
	normo	343 (48,2)	128 (27,4)	195 (43,5)	169 (38,4)	nein 486 (89,2)
	hypo	112 (15,8)	67 (14,3)	143 (31,9)	84 (19,1)	Ges. 545 (100)
	Gesamt	711 (100)	468 (100)	448 (100)	440 (100)	
MDS-RS-MLD	hyper	83 (49,7)	93 (80,9)	15 (14,2)	59 (52,2)	ja 27 (19)
	normo	65 (38,9)	18 (15,7)	37 (34,9)	37 (32,7)	nein 115 (81)
	hypo	19 (11,4)	4 (3,5)	54 (50,9)	17 (15)	Ges.142 (100)
	Gesamt	167 (100)	115 (100)	106 (100)	113 (100)	
MDS-EB-1	hyper	145 (52,5)	121 (63,4)	61 (32,3)	82 (43,2)	ja 35 (12,9)
	normo	89 (32,2)	38 (19,9)	55 (29,1)	64 (33,7)	nein 175 (83,3)
	hypo	42 (15,2)	32 (16,8)	73 (38,6)	44 (23,2)	Ges. 210 (100)
	Gesamt	276 (100)	191 (100)	189 (100)	190 (100)	
MDS-EB-2	hyper	170 (46,4)	139 (54,9)	75 (30,9)	95 (38,3)	ja 56 (20,1)
	normo	123 (33,6)	59 (23,3)	63 (25,9)	76 (30,6)	nein 222 (79,9)
	hypo	73 (19,9)	55 (21,7)	105 (43,2)	77 (31)	Ges.278 (100)
	Gesamt	366 (100)	253 (100)	243 (100)	248 (100)	
del(5q)	hyper	28 (36,8)	28 (54,9)	14 (29,8)	28 (58,3)	ja 8 (12,1)
	normo	32 (42,1)	7 (13,7)	13 (27,7)	15 (31,3)	nein 58 (87,9)
	hypo	16 (21,2)	16 (31,4)	20 (42,6)	5 (10,4)	Ges. 66 (100)
	Gesamt	76 (100)	51 (100)	47 (100)	48 (100)	
CMML-0	hyper	58 (69)	18 (31,6)	38 (60,3)	33 (55)	ja 8 (12,7)
	normo	24 (28,6)	19 (33,3)	20 (31,7)	21 (35)	nein 55 (87,3)
	hypo	2 (2,4)	20 (35,1)	5 (7,9)	6 (10)	Ges. 63 (100)
	Gesamt	84 (100)	57 (100)	63 (100)	60 (100)	
CMML-1	hyper	97 (74,6)	27 (29)	65 (74,7)	46 (52,3)	ja 16 (15,5)
	normo	25 (19,2)	28 (30,1)	14 (16,1)	25 (28,4)	nein 87 (84,5)
	hypo	8 (6,2)	38 (40,9)	8 (9,2)	17 (19,3)	Ges. 103 (100)
	Gesamt	130 (100)	93 (100)	87 (100)	88 (100)	
CMML-2	hyper	53 (77,9)	13 (27,1)	31 (63,3)	17 (36,2)	ja 9 (17,3)
	normo	12 (17,6)	14 (29,2)	9 (18,4)	17 (36,2)	nein 43 (82,7)
	hypo	3 (4,4)	21 (43,8)	9 (18,4)	13 (27,7)	Ges. 52 (100)
	Gesamt	68 (100)	48 (100)	49 (100)	47 (100)	
RAEBt	hyper	87 (51,1)	55 (50,5)	34 (31,5)	35 (32,7)	ja 27 (19)
	normo	47 (27,8)	15 (13,8)	29 (26,9)	25 (23,4)	nein 115 (81)
	hypo	35 (20,7)	39 (35,8)	45 (41,7)	47 (43,9)	Ges. 142 (100)
	Gesamt	169 (100)	109 (100)	108 (100)	107 (100)	
RARS-t	hyper	30 (65,2)	31 (77,5)	10 (33,3)	26 (74,3)	ja 2 (5,1)
	normo	15 (32,6)	5 (12,5)	16 (53,3)	8 (22,9)	nein 37 (94,9)
	hypo	1 (2,2)	4 (10)	4 (13,3)	1 (2,9)	Ges. 39 (100)
	Gesamt	46 (100)	40 (100)	30 (100)	35 (100)	
MDS-U	hyper	9 (45)	5 (29,4)	2 (11,8)	5 (29,4)	ja 3 (15,8)
	normo	4 (20)	4 (23,5)	7 (41,2)	5 (29,4)	nein 16 (84,2)
	hypo	7 (35)	8 (47,1)	8 (47,1)	7 (41,2)	Ges. 19 (100)
	Gesamt	20 (100)	17 (100)	17 (100)	17 (100)	
Gesamt	hyper	1139 (47,4)	943 (57,0)	488 (31,0)	687 (43,3)	ja 271 (14,2)
	normo	905 (37,7)	380 (23,0)	560 (35,6)	551 (34,7)	nein 1634 (85,8)
	hypo	359 (14,9)	331 (20,0)	525 (33,4)	348 (22,0)	Ges. 1905
	Gesamt	2403 (57,4)	1654 (39,5)	1573 (37,6)	1586 (37,9)	(45,5)

hyper¹: hyperzellulär, normo²: normozellulär, hypo³: hypozellulär

Des Weiteren wurden weitere Charakteristika erhoben, die als dysplastische Veränderungen bei MDS-Patienten gefunden werden können. Als Zeichen einer Dysgranulopoese ließen sich am häufigsten Pseudo-Pelger-Zellen im Knochenmark (40,4%) und eine Hypogranulation der Granulopoese (39,8%) nachweisen. Innerhalb der

Megakaryopoese wurde häufig eine Anisometrie der Thrombozyten (35,2%) festgestellt. Im Rahmen einer Dysmegakaryopoese wurden in 33,3% Mikromegakaryozyten und in 38% der Fälle mononukleäre Megakaryozyten nachgewiesen. Die Monozyten unspezifische Esterase zeigte sich bei 53,9% der Patienten positiv.

Tabelle 16: weitere morphologische Charakteristika

Parameter	Ausprägung n (%)	Häufigkeit n (%)
degranulierte Vorstufen	ja 158 (7,6) nein 1914 (92,4)	2072 (49,5)
Hyperplasie der Granulopoese	ja 1034 (28,6) nein 2586 (71,4)	3620 (86,4)
Hypogranulation	ja 1467 (39,8) nein 2586 (60,2)	3686 (88,0)
Hypersegmentierte Megakaryozyten	nein 2839 (79,2) + 202 (5,6) ++ 543 (15,2)	3584 (85,6)
Mikromegakaryozyten	negativ 2434 (66,7) (+) 373 (10,2) + und ++ 842 (23,1)	3649 (87,1)
Mononukleäre Megakaryozyten	negativ 2250 (62,0) (+) 344 (9,5) + und ++ 1031 (28,5)	3625 (86,6)
Monozyten unspezifische Esterase	positiv 578 (53,9) negativ 494 (46,1)	1072 (25,6)
Plasmazellvermehrung	ja 259 (20,3) nein 1020 (79,7)	1279 (69,5)
Pseudo-Pelger-Zellen im Knochenmark	ja 1491 (40,4) nein 2199 (59,6)	3690 (88,1)
Pseudo-Pelger-Zellen peripher	ja 326 (15,5) nein 1779 (84,5)	2105 (50,3)
Thrombozyten Anisometrie	ja 721 (35,2) nein 1328 (64,8)	2049 (48,9)
Thrombozyten Riesenplättchen	ja 404 (19,7) nein 1648 (80,3)	2052 (49,0)

4.1.6 weitere Laborparameter

Außerdem erfolgte eine Erhebung weiterer Laborparameter bei Erstdiagnose, wie in Tabelle 17 dargestellt. Bei 81,7% der Patienten konnte der Wert der LDH erfasst werden. Im Median präsentierten die Patienten einen normwertigen LDH-Wert (206U/l). Auch die Anzahl der stabkernigen Granulozyten und Lymphozyten zeigten sich im Median normwertig. Leicht unter Normwert (50-70%) lagen die segmentkernigen Granulozyten (47%). Der mediane Epospiegel zeigte sich mit 99 U/l erhöht (Referenzwert bis 29 U/l).

Tabelle 17: weitere Laborwerte bei Erstdiagnose

Laborparameter	Median (Min-Max); Mittelwert	Häufigkeit n (%)
Epospiegel U/l	99 (1-6350); 317	527 (12,6)
Ferritinspiegel µg/l	407 (1-18301); 725,8	1632 (39)
Segmentkernige in %	47 (0-100); 45,9	3112 (74,3)
Stabkernige in %	1 (0-79); 3,2	2863 (68,4)
LDH U/l	206 (1-8302); 254	3423 (81,7)
Lymphozytenzahl absolut	1344 (0-41400); 1753	2998 (71,6)

4.1.7 Zytogenetische Charakteristika

In Tabelle 18 sind zytogenetische Befunde der Patienten bei Erstdiagnose dargestellt. Der Karyotyp lag insgesamt bei 45,9% der Patienten vor. Etwas mehr als die Hälfte der Patienten (53,4%) wiesen einen aberranten Karyotypen auf. Nach IPSS-R hatte die Mehrheit der Patienten (59,1%) einen Karyotypen der Risikogruppe *good*, gefolgt von der intermediären Risikogruppe (17,3%). Nach IPSS waren 60,6% der Patienten zytogenetisch einem niedrigen Risiko zuzuordnen. Auch hier folgte die intermediäre Risikogruppe mit 18,4%. Der zytogenetische Score des WPSS ergibt sich ebenfalls aus den Punktwerten des IPSS.

Tabelle 18: Einordnung der Zytogenetik

Methode	Ausprägung n (%)	Gesamt n (%)
IPSS-R	<i>very good</i>	53 (2,8)
	<i>good</i>	1137 (59,1)
	<i>intermediate</i>	332 (17,3)
	<i>poor</i>	169 (8,8)
	<i>very poor</i>	233 (12,1)
IPSS/WPSS	<i>low</i>	1165 (60,6)
	<i>intermediate</i>	354 (18,4)
	<i>high</i>	408 (21,2)
normal vs. aberrant	normal	897 (46,6)
	aberrant	1027 (53,4)

4.1.8 Prognosescores

Die Erhebungen der verschiedenen Prognosescores ist in Tabelle 19 abgebildet. Der IPSS-R konnte bei 40,8% der Patienten berechnet werden. Hier zeigten 30,9% der Patienten einen Score, der in die Risikokategorie *low risk* fällt. Darauf folgten 22,8% der Patienten mit einem intermediären Risiko. Die Ermittlung des IPSS gelang bei 40,4% der Patienten. Hier waren 40,2% der *intermediate-1*-Risikogruppe zugeordnet, gefolgt von 24% der Patienten in der Niedrigrisikogruppe. Der WPSS konnte bei 27% der Patienten berechnet werden. Die niedrigeren Fallzahlen lassen sich durch die fehlenden Transfusionsdaten erklären. Der WPSS kategorisierte 35,7% der Patienten in die Hochrisikogruppe, gefolgt von 26,2% in der intermediären Risikogruppe.

Tabelle 19: Prognosescores

Score	Risikogruppe <i>n</i> (%)	Gesamt <i>n</i> (%)	
IPSS-R	<i>very low risk</i>	186 (10,9)	1708 (40,8)
	<i>low risk</i>	528 (30,9)	
	<i>intermediate risk</i>	389 (22,8)	
	<i>high risk</i>	317 (18,6)	
	<i>very high risk</i>	288 (16,9)	
IPSS	<i>low risk</i>	406 (24,0)	1691 (40,4)
	<i>intermediate-1 risk</i>	679 (40,2)	
	<i>intermediate-2 risk</i>	378 (22,4)	
	<i>high risk</i>	228 (13,5)	
WPSS	<i>very low risk</i>	35 (3,1)	1132 (27,0)
	<i>low risk</i>	241 (21,3)	
	<i>intermediate risk</i>	297 (26,2)	
	<i>high risk</i>	404 (35,7)	
	<i>very high risk</i>	155 (13,7)	

4.1.9 Therapieform

Angaben zu durchgeführten Therapien sind in Tabelle 20 zu finden. Bei 78,0% der Patienten konnten Informationen zu verschiedenen Therapien erfasst werden. Bei mehreren Therapien wurde die intensivste Therapieform zugrunde gelegt. 55,4% der Patienten erhielten eine Transfusionstherapie. 5,1% der Patienten wurden mit hypomethylierenden Substanzen behandelt, eine allogene Stammzelltransplantation wurde bei 6,9% der Patienten durchgeführt. Die Gabe von Lenalidomid erfolgte bei 1,6% der Patienten, eine Epotherapie erhielten 5,3% der Patienten.

Tabelle 20: Therapieintensität

Therapieform	Häufigkeit <i>n</i> (%)
keine Transfusionen	609 (18,6)
<i>best supportive care</i> (Transfusionen)	1809 (55,4)
EPO	173 (5,3)
Lenalidomid	53 (1,6)
Azacytidin/ Decitabin	168 (5,1)
Induktionstherapie	230 (7,0)
allogene Stammzelltransplantation	226 (6,9)
Gesamt	3268 (78,0)

4.1.10 AML-Progress

Tabelle 21 zeigt die Progressionshäufigkeit in eine akute myeloische Leukämie. Eine Progression wurde bei 20,8% der Patienten ermittelt.

Tabelle 21: AML-Progress

AML-Übergang	Häufigkeit <i>n</i> (%)
ja	871 (20,8)
nein	3211 (76,7)
Gesamt	4082 (97,5)

4.1.11 Transfusionspflichtigkeit

In Tabelle 22 sind Daten zur Transfusionspflichtigkeit abgebildet. Bei 70,1% der Patienten konnte eine Aussage darüber erfolgen, ob sie zum Erstdiagnosezeitpunkt schon transfusionspflichtig waren. Bei 46,5% der Patienten war dies bereits hier der Fall. Ob Patienten im Verlauf der Erkrankung transfusionspflichtig wurden, ist bei 71,5% bekannt. 77,7% der Patienten zeigten im Verlauf ihrer Erkrankung eine Transfusionspflichtigkeit. 22,3% der dokumentierten Patienten wurden nicht transfusionspflichtig. Die Variable „Transfusionen ohne Kenntnis des exakten Zeitpunktes“ zeigt die Gabe von Erythrozytenkonzentraten an, unabhängig von Anzahl der EKs und Verlauf der weiteren Transfusionstherapie. Diese Variable erfasst somit z.B. auch einmalige Gaben von EKs und Patienten, die zur Erstdiagnose bereits transfusionspflichtig waren, aber über deren weiteren Verlauf nichts bekannt ist. Anhand der quantitativ guten Daten zu Transfusionen der Patienten aus dem Universitätsklinikum Düsseldorf erfolgte die Einteilung der Transfusionsintensität nach de Witte et al. und IWG2018. In diese Scores sind Transfusionsdaten eingeflossen, die ab 2013 quartalsweise am Universitätsklinikum Düsseldorf erhoben wurden. Es konnten 9,5% der Patienten nach IWG2018 und 7,4% nach de Witte et al. klassifiziert werden. Die Gruppe der hochgradig transfusionsabhängigen Patienten ist nach IWG2018 mit 46,0% am größten. Danach folgt die Gruppe der nicht transfusionsabhängigen Patienten (37,1%). Die Fallzahlen in der Gruppe der nicht transfusionsabhängigen Patienten wurden dahingehend generiert, dass sie in etwa vergleichbar mit der Gruppe der hochgradig transfusionsabhängigen Patienten war. Im Score nach de Witte et al. waren 47,7% der Patienten nicht transfusionsbedürftig, 39,9% hochgradig transfusionsbedürftig. Des Weiteren wurden beide Transfusionscores nochmals mit einer Erweiterung des Patientenkollektivs gebildet (IWG2018_e und de Witte_e). Diese beiden Scores umfassen Patientendaten ab 2007, bei einzelnen Patienten auch aus früheren Jahren. Diese beinhalten ebenfalls sehr gut dokumentierte Daten zur Transfusionsintensität und sollten so die Datenqualität durch eine höhere Fallzahl verbessern. Bei der Einteilung nach IWG2018 und IWG2018_e wurde noch zusätzlich die Kategorie *MinTD* gewählt, die Patienten mit 1-2 transfundierten EKs innerhalb von 16 Wochen beinhaltet und deren Zuordnung zu *NTD* oder *LTB* umstritten ist [42].

Tabelle 22: Transfusionspflichtigkeit

Parameter	Ausprägung n (%)	Häufigkeit n (%)
Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose	ja 1364 (46,5)	2934 (70,1)
	nein 1570 (53,3)	
Transfusionspflichtigkeit im Verlauf	ja 2326 (77,7)	2994 (71,5)
	nein 668 (22,3)	
Transfusionen ohne Kenntnis des exakten Zeitpunktes	ja 2478 (79,1)	3133 (74,8)
	nein 655 (20,9)	
IWG2018	NTD 147 (37,1)	396 (9,5)
	MinTD 28 (7,1)	
	LTB 39 (9,8)	
	HTB 182 (46)	
IWG2018_e	NTD 146 (31,4)	465 (11,1)
	MinTD 32 (6,9)	
	LTB 48 (10,3)	
	HTB 239 (51,4)	
de Witte	<i>no</i> 147 (47,7)	308 (7,4)
	<i>low</i> 12 (3,9)	
	<i>mid</i> 26 (8,4)	
	<i>high</i> 123 (39,9)	
de Witte_e	<i>no</i> 146 (38,0)	384 (9,2)
	<i>low</i> 16 (4,2)	
	<i>mid</i> 34 (8,9)	
	<i>high</i> 188 (49,0)	

NTD: nontransfused, MinTD: minimal transfusion dependence, LTb: low transfusion burden, HTB: high transfusion burden

4.2 Univariate Analyse der Prognosefaktoren in der Gesamtkohorte

In univariaten Analysen wurden verschiedene Prognoseparameter im Hinblick auf die mediane Überlebenszeit und das kumulative Risiko einer Progression in eine akute myeloische Leukämie untersucht, wie zum Beispiel der Einfluss des WHO-Typs, des Alters und des Geschlechts. Des Weiteren wurde der prognostische Einfluss von klinischen und laborchemischen Parametern, Komorbiditäten, morphologischen Charakteristika, Prognosescores, Therapieform und hämatopoetischer Insuffizienz analysiert.

4.2.1 WHO-Klassifikation 2016, Geschlecht und Alter

Tabelle 23 beinhaltet Überlebenszeitanalysen entsprechend der WHO-Klassifikation von 2016, Geschlecht und Alter. Die WHO-Klassifikation 2016 zeigte bezüglich des medianen Überlebens ($p < 0,001$) und der Wahrscheinlichkeit eines AML-Übergangs ($p < 0,001$) eine hohe prognostische Aussagekraft. Das mediane Gesamtüberleben belief sich von 9 Monaten (RAEBt) bis 74 Monaten (del(5q)), bezogen auf die Gesamtpopulation lag es bei 28,5 Monaten. Die Wahrscheinlichkeit einer AML-Progression (Tabelle 24) reichte von 5,0 bzw. 5,1% (RARS-t bzw. MDS-RS-SLD) bis zu 59,6% in der RAEBt-Gruppe.

Im Vergleich mit der WHO-Klassifikation war der Effekt des Geschlechts als prognostischer Parameter weniger bedeutend. Zwar lebten weibliche Patientinnen signifikant länger (Log-Rank $p = 0,003$), der Überlebensvorteil der Frauen, der im Median bei 2 Monaten lag, ist

jedoch klinisch nicht relevant. Die schlechtere Prognose der männlichen Patienten zeigte sich auch bei der Krankheitsprogression. Hier erfuhren 22,5% der Männer einen AML-Übergang, bei den Frauen waren es nur 19,8% (Log-Rank $p=0,014$). In der Analyse der Hochrisikopatienten (IPSS *int-2* und *high*) war kein signifikanter Überlebensunterschied zwischen den Geschlechtern feststellbar (Log-Rank $p=0,641$).

Zur Untersuchung des Einflusses des Alters bei Erstdiagnose wurde die Gesamtkohorte in zwei Gruppen geteilt. Patienten, die über und unter 70 Jahre alt waren, wurden hinsichtlich des Gesamtüberlebens und einer AML-Progression verglichen. Die Festlegung der Altersgrenze erfolgte aufgrund der therapeutischen Relevanz, da bei Patienten bis ca. 70 Jahren und ohne Begleiterkrankungen prinzipiell eine potenziell kurative Stammzelltransplantation erfolgen kann. Patienten unter 70 Jahre lebten mit 37 Monaten über 14 Monate länger als die Vergleichsgruppe der über 70jährigen. Ein Fortschreiten in eine akute Leukämie trat bei den jüngeren Patienten in 27,6% ein, bei den Patienten über 70 Jahre nur in 15,9% der Fälle.

Tabelle 23: Medianes Überleben nach WHO2016, Geschlecht und Alter

		Medianes Überleben				
Parameter		Häufigkeit %	Medianes Überleben (Monate)	Log-Rank/ p	Breslow/ p	Tarone-Ware/ p
WHO 2016	MDS-SLD	7,2	51,713	389,146/ <0,001	521,492/ <0,001	502,784/ <0,001
	MDS-MLD	28,7	40,246			
	MDS-RS-SLD	5,8	60,813			
	MDS-RS-MLD	7,5	30,982			
	del(5q)	3,1	74,086			
	EB-1	11,0	21,355			
	EB-2	14,9	15,310			
	CMML-0	3,1	30,094			
	CMML-1	5,6	19,023			
	CMML-2	2,6	15,409			
	RAEBt	8,0	9,002			
	MDS-U	0,6	67,483			
	RARS-t	2,0	58,086			
	Gesamt	100	28,550			
WHO gruppiert	low risk	52,2	45,339	260,281/ <0,001	312,559/ <0,001	310,266/ <0,001
	EB	25,9	18,004			
	CMML	11,2	20,008			
	andere	10,6	14,587			
Geschlecht	männlich	56,6	27,598	8,814/ 0,003	1,090/ 0,296	3,691/ 0,055
	weiblich	43,4	29,306			
Alter	<70 Jahre	46,0	37,027	192,316/ <0,001	121,608/ <0,001	146,030/ <0,001
	>70 Jahre	54,0	23,294			

Tabelle 24: AML-Progression nach WHO2016, Geschlecht und Alter

		Kumulative AML-Progression					
Parameter		AML in %	nach 2 Jahren in %	nach 5 Jahren in %	Log-Rank/ p	Breslow/ p	Tarone-Ware/ p
WHO 2016	MDS-SLD	8,9	6,3	12,4	1096,23 4/ <0,001	1158,07 3/ <0,001	1162,75 3/ <0,001
	MDS-MLD	12,8	10,8	17,8			
	MDS-RS-SLD	5,1	3,6	4,8			
	MDS-RS-MLD	12,7	10,8	18,5			
	del(5q)	13,6	5,3	15,6			
	EB-1	24,3	27,2	41,7			
	EB-2	37,3	46,5	57,9			
	CMML-0	9,6	8,4	17,5			
	CMML-1	18,7	18,9	30,2			
	CMML-2	32,7	36,4	63,6			
	RAEBt	59,6	71,1	77,7			
	MDS-U	12,0	4,5	22,4			
	RARS-t	5,0	2,8	5,0			
	Gesamt	20,8					
WHO gruppiert	low risk	11,5	9,0	15,4	576,561/ <0,001	657,211/ <0,001	636,356/ <0,001
	EB	31,8	38,0	50,8			
	CMML	19,4	19,7	32,9			
	andere	46,8	51,0	56,8			
Geschlecht	männlich	22,5	22,2	31,4	6,069/ 0,014	2,020/ 0,155	3,436/ 0,064
	weiblich	19,8	20,2	26,9			
Alter	<70 Jahre	27,6	24,9	34,3	31,090/ <0,001	27,260/ <0,001	29,590/ <0,001
	>70 Jahre	15,9	18,0	23,7			

4.2.2 Laborchemische Parameter

Eine Überlebenszeitanalyse verschiedener Laborparameter ist in Tabelle 25 dargestellt. Signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben fanden sich bei einer Gruppierung des medullären Blastenanteils nach IPSS und IPSS-R ($p < 0,001$). Hier zeigten sich deutliche Unterschiede im medianen Überleben zwischen 9 und 43 Monaten (nach IPSS) und zwischen 12 und 49 Monaten (nach IPSS-R). Auch die Einteilung der peripheren Blasten erreichte ein signifikantes Ergebnis ($p < 0,001$), auch wenn sich die mediane Überlebenszeit zwischen $>5\%$ und $>1- < 5\%$ Blasten fast nicht unterschied. Ein Einfluss der Höhe des Epospiegels auf das Gesamtüberleben konnte nicht beobachtet werden. Anders verhielt es sich mit Monozytenzahl, Ferritin und LDH. Bei einem LDH-Wert $>240\text{U/l}$ überlebten die Patienten im Median nur 16 Monate, ohne eine Erhöhung der LDH fast 33 Monate. Ähnlich, aber weniger deutlich zeigte sich der prognostische Einfluss bei erhöhten Ferritinwerten ($>500\text{U/l}$). Hier war ein um 6 Monate kürzeres Überleben zu erwarten. Die Überlebenszeit bei erhöhten Monozyten ($>1000/\mu\text{l}$) war im Vergleich zu niedrigeren bis normwertigen Monozytenzahlen um circa 7 Monate verringert.

Tabelle 25: Medianes Überleben nach laborchemischen Parametern

Parameter	Medianes Überleben				
	Häufigkeit %	Medianes Überleben (Monate)	Log-Rank/ p	Breslow/ p	Tarone-Ware/ p
Blasten Knochenmark			334,156/	446,516/	431,864/
<5%	61,5	43,828	<0,001	<0,001	<0,001
>5-<10%	14,3	19,483			
>10-<20%	16,5	14,489			
>20%	7,7	9,363			
Blasten Knochenmark			352,441/	443,364/	438,550/
<2%	40,0	49,478	<0,001	<0,001	<0,001
>2-<5%	21,7	31,113			
>5-<10%	15,4	19,220			
>10%	22,9	12,386			
Blasten peripher			100,099/	165,140/	149,885/
<1%	86,1	31,113	<0,001	<0,001	<0,001
>1-<5%	7,0	11,368			
>5%	6,9	10,645			
Eospiegel			1,621/	4,137/	3,181/
<200 U/l	65,8	50,398	0,445	0,126	0,204
>200-<500 U/l	18,0	32,756			
>500 U/l	16,1	44,222			
Monozyten			16,606/	10,237/	13,261/
<1000/μl	85,7	28,550	<0,001	0,001	<0,001
>1000/μl	14,3	20,994			
Ferritin			11,266/	12,472/	12,367/
<500 U/l	57,4	32,263	0,001	<0,001	<0,001
>500 U/l	42,6	25,922			
LDH			84,201/	141,486/	123,395/
<240 U/l	65,1	32,953	<0,001	<0,001	<0,001
>240 U/l	34,9	16,296			

4.2.3 Klinische Parameter

Tabelle 26 zeigt die medianen Überlebenszeiten nach verschiedenen klinischen Parametern. Die klinische Bewertung des Allgemeinzustandes zeigte einen starken prognostischen Einfluss auf das Überleben ($p < 0,001$). Der Karnofsky-Index zeigte besonders zwischen den Gruppen <90%, 90% und 100% unterschiedliche Überlebenszeiten. Betrug bei Patienten der Karnofsky-Index <90% lag das mediane Überleben bei weniger als 21 Monaten. Bei 90% lag es bei mehr als 37 Monaten, bei 100% bei mehr als 55 Monaten. Die Auswertung des EQ-5D-3L zeigte überwiegend keine signifikanten Ergebnisse hinsichtlich der Unterschiede im medianen Überleben. Lediglich in den Kategorien „alltägliche Tätigkeiten“ und „Angst/Niedergeschlagenheit“ zeigten sich signifikante Ergebnisse. Aufgrund dessen erfolgte eine erneute Analyse innerhalb der drei Level in den Kategorien „alltägliche Tätigkeiten“, „Angst/Niedergeschlagenheit“ und „Schmerzen/Beschwerden“. Hier wurden nun jeweils nur zwei Level der verschiedenen Dimensionen miteinander verglichen. In der Kategorie „alltägliche Tätigkeiten“ konnte hier ein signifikantes Ergebnis zwischen „keine Probleme“ und „nicht in der Lage“ ($p < 0,001$), sowie „einige Probleme“ und „nicht in der Lage“ ($p = 0,001$) nachgewiesen werden. In der

Kategorie „Schmerzen/Beschwerden“ konnten im Vergleich der Level untereinander ebenfalls Unterschiede in den medianen Überlebenszeiten nachgewiesen werden. Hier erzielte der Vergleich zwischen „keine“ und „extrem“ knapp ein signifikantes Ergebnis ($p=0,049$), ebenso der Vergleich zwischen „mäßig“ und „extrem“ ($p=0,048$). Innerhalb der Kategorie „Angst/Niedergeschlagenheit“ war nur der Vergleich von „keine“ und „extrem“ mit einem signifikanten Ergebnis verbunden ($p<0,001$). Die Selbsteinschätzung auf der visuellen Analogskala brachte auch in verschiedenen Varianten der Subgruppierungen kein signifikantes Ergebnis bezüglich des medianen Überlebens. Deshalb wurde die ursprüngliche Gruppierung in dieser Form (der Median bildet zwei Gruppen, welche nochmals geteilt wurden) beibehalten.

Als prognostische Parameter erzielten auch Fieber, Infektanfälligkeit und hämorrhagische Diathese signifikante Ergebnisse. Die Überlebenszeit egal welcher Art von Infektanfälligkeit war um 50% geringer als die der Vergleichsgruppe ohne Infektionen (<15 Monate vs >30 Monate). In der Kategorie der initialen hämorrhagischen Diathese unterschieden sich die Überlebenszeiten auch deutlich. Es fällt auf, dass die Überlebenszeit für Patienten mit Hämaturie (>29 Monate, $n=22$) ebenso hoch ist, wie die der Patienten ohne Blutungsneigung (>28 Monate, $n=1607$). Organvergrößerungen zeigten ebenfalls prognostische Aussagekraft. Patienten mit normal großer Leber lebten zwischen 10 und 16 Monate länger als Patienten mit Abweichungen der normwertigen Organgröße. Auffällig ist auch die Gruppe der Patienten mit Riesenmilz ($n=22$), die ebenso lange Überlebenszeiten zeigten, wie die Vergleichsgruppe mit normaler Milzgröße ($n=1782$). Hochsignifikant zeigte sich auch der Einfluss auf die Prognose von Patienten mit Lymphknotenschwellungen ($p<0,001$). Ohne Vorliegen einer Lymphknotenschwellung war hier die Überlebenszeit im Median über 16 Monate länger.

Tabelle 26: Medianes Überleben nach klinischen Parametern

Parameter	Medianes Überleben				
	Häufigkeit %	Medianes Überleben (Monate)	Log-Rank/ p	Breslow/ p	Tarone-Ware/ p
Allgemeinzustand					
gut	11,0	49,774	236,101/ <0,001	297,484/ <0,001	278,448/ <0,001
ausreichend	47,9	35,483			
reduziert	37,2	15,836			
deutlich reduziert	3,9	5,092			
Karnofsky-Index in %					
0-40	0,4	18,398	12,603/ 0,006	15,681/ 0,001	15,451/ 0,001
40-90	47,1	20,961			
90	29,5	37,355			
100	22,9	55,261			
EQ-5D-3L_Beweglichkeit					
keine Probleme	63,4	-	2,751/ 0,097	2,500/ 0,114	2,583/ 0,108
einige Probleme	36,6	74,840			

Tabelle 26: Medianes Überleben nach klinischen Parametern - Fortsetzung

EQ-5D-3L_für sich sorgen			1,707/	0,891/	1,179/
keine Probleme	85,4	55,581	0,191	0,345	0,278
einige Probleme	14,6	74,940			
EQ-5D-3L_alltägliche Tätigkeiten			25,442/	23,442/	24,384/
			<0,001	<0,001	<0,001
keine Probleme	65,9	355,581			
einige Probleme	29,3	95,014			
nicht in der Lage	4,9	0,230			
EQ-5D-3L_Schmerzen/ Beschwerden			5,658/	3,723/	4,483/
			0,059	0,155	0,106
keine	34,1	-			
mäßig	53,7	355,581			
extrem	12,2	39,064			
EQ-5D-3L_Angst/ Niedergeschlagenheit			21,527/	21,786/	21,753/
			<0,001	<0,001	<0,001
keine	82,5	-			
mäßig	15,0	25,593			
extrem	2,5	0,821			
EQ-5D-3L_Gesundheitszustand am Erhebungstag in % (VAS)			1,826/	2,631/	2,401/
			0,609	0,452	0,493
0-35	15,0	70,834			
35-70	50,0	-			
70-85	22,5	52,928			
85-100	12,5	-			
Fieber			54,917/	93,654/	81,139/
ja	15,7	11,959	<0,001	0,001	<0,001
nein	84,3	29,405			
Infektanfälligkeit			53,423/	69,533/	64,974/
			<0,001	<0,001	<0,001
respiratorisch	15,5	13,503			
Harnwege	3,1	13,339			
sonstige	6,2	15,310			
nein	75,2	30,324			
initiale hämorrhagische Diathese			46,792/	56,215/	55,346/
			<0,001	<0,001	<0,001
Petechien/Haut	9,7	13,339			
Hämaturie	1,2	29,897			
Epistaxis/Mund	1,9	10,973			
GI-Blutung	2,6	11,269			
Retinablutung	0,4	18,201			
keine	84,3	28,846			
Lebergröße			26,107/	33,058/	31,498/
			<0,001	<0,001	<0,001
verkleinert	0,8	12,386			
normal	80,6	27,893			
bis 2cm unter RB	16,1	16,559			
>2cm unter RB	2,5	13,240			
Milzgröße			8,229/	14,928/	13,096/
			0,042	0,002	0,004
normal	82,1	27,039			
bis 2cm unter RB	13,2	17,084			
>2cm unter RB	3,7	19,450			
Riesensmilz	1,0	26,152			
Lymphknotenschwellung			33,264/	35,611/	36,297/
ja	6,8	12,025	<0,001	<0,001	<0,001
nein	93,2	26,513			

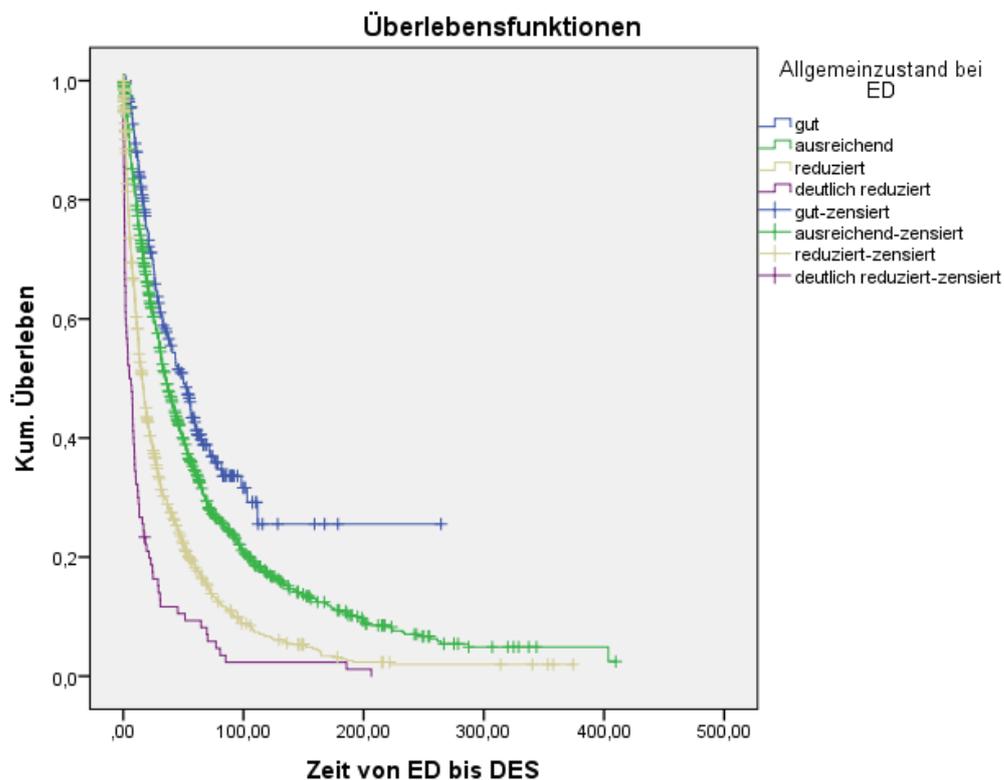


Abb. 1: Überleben nach Allgemeinzustand bei Erstdiagnose; ED: Erstdiagnose, DES: definitives Schicksal

4.2.4 Komorbiditäten

Tabelle 27 zeigt die mediane Überlebenszeit nach Komorbiditäten. Als prognostisch signifikant zeigten sich vor allem kardiologische Komorbiditäten. Hier lebten Patienten mit kardiologischer Grunderkrankung 11 Monate kürzer als Patienten ohne kardiologische Komorbidität (Log-Rank $p < 0,001$). Das Gleiche ließ sich für Patienten mit renaler Komorbidität feststellen (Log-Rank $p = 0,01$). Auch an Diabetes mellitus erkrankte Patienten lebten im Schnitt über 16 Monate kürzer als die gesunde Vergleichsgruppe. Der Einfluss einer pulmonalen Vorerkrankung oder einer koronaren Herzerkrankung ließ sich nur im Log-Rank-Test nachweisen ($p = 0,047/p = 0,005$). Die anderen, neu untersuchten Komorbiditäten zeigten sich nicht als prognostisch relevant. Eine Ausnahme bildete hier die Gruppe der gastroenterologischen Komorbiditäten. Diese zeigten schon in den jetzigen Analysen einen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Erkrankte lebten hier circa 17 Monate kürzer als die Vergleichsgruppe (Log-Rank $p = 0,002$). Der prognostische Einfluss von Komorbiditäten zeigte sich auch sehr deutlich am erhobenen MDS-CI. Hier lag die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit niedrigem Index bei 51 Monaten, bei intermediärem Index bei 39 Monaten und bei hohem Index bei unter 14 Monaten (Log-Rank $p < 0,001$).

Tabelle 27: Medianes Überleben nach Komorbiditäten

	Medianes Überleben				
	Häufigkeit %	Medianes Überleben (Monate)	Log-Rank/ <i>p</i>	Breslow/ <i>p</i>	Tarone-Ware/ <i>p</i>
kardiologisch	38,5	ja 24,674 nein 35,253	39,372/ <0,001	29,034/ <0,001	33,460/ <0,001
KHK	21,2	ja 30,390 nein 31,409	7,938/ 0,005	1,038/ 0,308	2,848/ 0,091
Herzklappe	2,5	ja 25,396 nein 31,507	1,225/ 0,268	0,492/ 0,483	0,794/ 0,373
hepatisch	6,1	ja 24,772 nein 28,649	2,242/ 0,134	3,127/ 0,077	2,786/ 0,095
pulmonal	11,9	ja 26,875 nein 30,850	3,958/ 0,047	1,370/ 0,242	2,391/ 0,122
renal	9,2	ja 19,746 nein 30,653	6,553/ 0,01	7,663/ 0,006	7,517/ 0,006
endokrinologisch	21,6	ja 36,731 nein 50,168	1,543/ 0,214	2,338/ 0,126	2,059/ 0,151
gastroenterologisch	21,6	ja 36,731 nein 53,914	9,609/ 0,002	5,699/ 0,017	7,411/ 0,006
immunologisch	3,9	ja 38,341 nein 45,832	1,460/ 0,227	0,798/ 0,372	1,029/ 0,310
rheumatologisch	6,1	ja 50,168 nein 43,269	0,524/ 0,469	0,008/ 0,930	0,111/ 0,739
psychiatrisch	3,7	ja 21,191 nein 46,094	2,591/ 0,107	5,299/ 0,021	4,017/ 0,045
neurologisch	4,4	ja 23,294 nein 45,832	2,734/ 0,098	3,083/ 0,079	2,940/ 0,086
Diabetes mellitus	14,8	ja 25,922 nein 42,480	15,228/ <0,001	13,547/ <0,001	14,876/ <0,001
Tumorerkrankung	13,9	ja 20,928 nein 27,598	2,739/ 0,098	7,639/ 0,006	5,571/ 0,018
MDS-Komorbiditätenindex	<i>low</i> 44,1 <i>int</i> 39,4 <i>high</i> 16,5	51,318 28,879 13,700	164,207/ <0,001	225,796/ <0,001	208,547/ <0,001

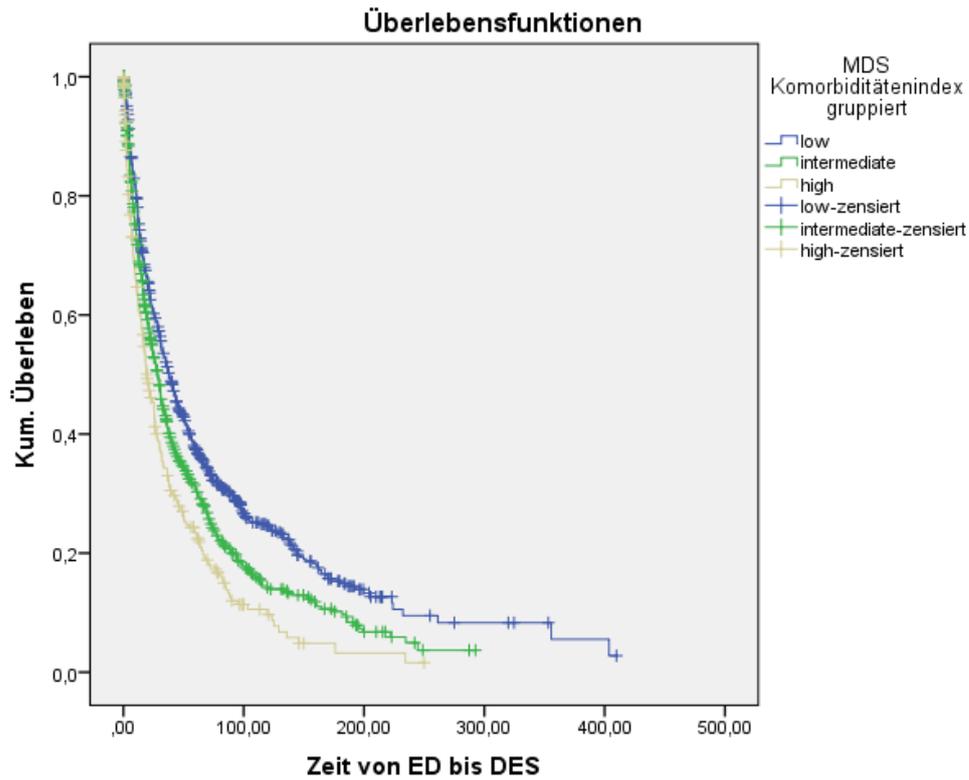


Abb. 2: Überleben nach MDS-CI; ED: Erstdiagnose, DES: definitives Schicksal

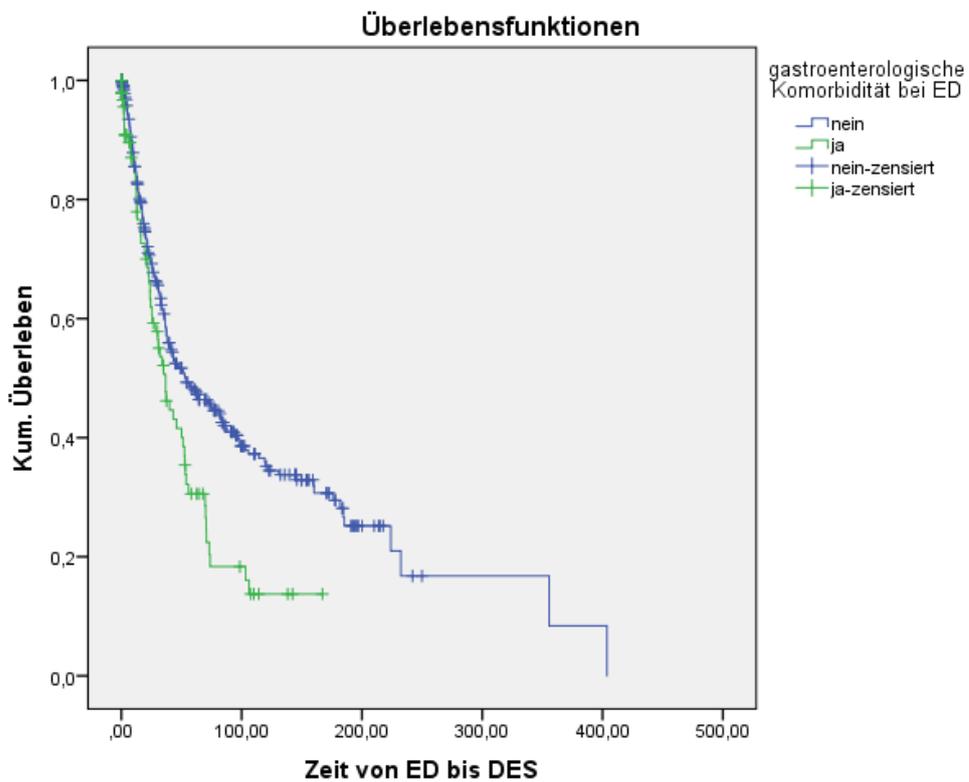


Abb. 2: Überleben nach gastroenterologischer Komorbidität; ED: Erstdiagnose, DES: definitives Schicksal

4.2.5 Morphologische Charakteristika

Die morphologischen Krankheitsmerkmale zeigten ebenfalls prognostischen Einfluss auf das mediane Gesamtüberleben. Hochsignifikant stellte sich die Analyse der Zellularität des Knochenmarks, der Granulopoese und der Megakaryopoese sowie das Vorhandensein einer Knochenmarkfibrose dar ($p < 0,001$). Insgesamt hatten Patienten mit normozellulären Befunden die beste Prognose. Auch die Zellularität der Erythropoese spielte eine signifikante Rolle ($p = 0,016$). Hier lag die Überlebenszeit bei hypozellulärer Erythropoese am niedrigsten, gleiches galt für eine hypozelluläre Megakaryopoese. Innerhalb der Zellularitäten des Knochenmarks und der Granulopoese hatten Patienten mit hyperzellulären Befunden die geringsten Überlebenszeiten. Prognostisch ungünstig zeigte sich zudem das Vorhandensein von degranulierten Vorstufen, eine Hyperplasie der Granulopoese, Hypogranulation, Mikromegakaryozyten, Pseudo-Pelger-Zellen im Knochenmark und peripher, eine Anisometrie der Thrombozyten und Thrombozyten-Riesenplättchen. Bei den Berechnungen zur Plasmazellvermehrung ergab sich im Log-Rank-Test ebenfalls ein signifikantes Ergebnis ($p = 0,0239$), jedoch lässt sich daraus keine klinische Relevanz ableiten (31,5 vs. 32,8 Monate).

Tabelle 28: Medianes Überleben nach morphologischen Charakteristika

	Medianes Überleben					
	Ausprägung	Häufigkeit %	Medianes Überleben (Monate)	Log-Rank/ p	Breslow/ p	Tarone-Ware/ p
Knochenmarkfibrose	ja	14,2	19,483	18,453/	20,907/	21,510/
	nein	85,8	32,066	<0,001	<0,001	<0,001
Zellularität Knochenmark	hypo ¹	14,9	34,168	27,597/	28,822/	30,731/
	normo ²	37,6	37,454	<0,001	<0,001	<0,001
	hyper ³	47,4	24,542			
Zellularität Erythropoese	hypo	20	24,444	8,304/	13,675/	12,361/
	normo	23	37,257	0,016	0,001	0,002
	hyper	57	35,975			
Zellularität Granulopoese	hypo	34,4	29,372	25,573/	29,281/	29,737/
	normo	35,6	41,593	<0,001	<0,001	<0,001
	hyper	31	24,805			
Zellularität Megakaryopoese	hypo	22	22,637	16,498/	22,808/	21,487/
	normo	34,7	41,298	<0,001	<0,001	<0,001
	hyper	43,3	31,639			
Ringsideroblasten	>15%	26,9	46,522	3,159/	0,064/	0,651/
	<15%	73,1	45,240	0,076	0,800	0,420
degranulierte Vorstufen	ja	7,6	12,945	14,619/	21,977/	19,936/
	nein	92,4	27,696	<0,001	<0,001	<0,001
Hyperplasie der Granulopoese	ja	28,6	19,220	97,767/	89,606/	98,269/
	nein	71,4	32,920	<0,001	<0,001	<0,001
Hypogranulation	ja	39,8	24,805	22,492/	17,394/	21,182/
	nein	60,2	30,982	<0,001	<0,001	<0,001
Hypersegmentierte Megakaryozyten	nein	79,2	30,653	22,711/	21,711/	23,016/
	+	5,6	23,786	<0,001	<0,001	<0,001
	++	15,2	20,928			

Tabelle 28: Medianes Überleben nach morphologischen Charakteristika - Fortsetzung

Mikromegakaryozyten	negativ	66,7	31,211	18,795/	17,665/	20,916/
	(+)	10,2	28,485	<0,001	<0,001	<0,001
	+ und	23,1	22,538			
	++					
Mononukleäre Megakaryozyten	negativ	62,0	29,634	4,741/	2,632/	3,815/
	(+)	9,5	29,306	0,093	0,268	0,148
	+ und	28,5	25,035			
	++					
Monozyten unspezifische Esterase	positiv	53,9	21,454	8,480/	5,618/	4,064/
	negativ	46,1	25,859	0,004	0,018	0,008
Plasmazellvermehrung	ja	20,3	31,573	5,204/	3,218/	3,678/
	nein	79,7	32,887	0,023	0,073	0,055
Pseudo-Pelger-Zellen im Knochenmark	ja	40,4	24,476	22,457/	14,553/	19,502/
	nein	59,6	30,686	<0,001	<0,001	<0,001
Pseudo-Pelger-Zellen peripher	ja	15,5	16,164	30,182/	35,914/	36,794/
	nein	84,5	29,175	<0,001	<0,001	<0,001
Thrombozyten Anisometrie	ja	35,2	21,355	7,855/	13,330/	11,733/
	nein	64,8	29,963	0,005	<0,001	0,001
Thrombozyten Riesenplättchen	ja	19,7	19,975	9,474/	12,361/	12,250/
	nein	80,3	28,057	0,002	<0,001	<0,001

hypo¹: hypozellulär, normo²: normozellulär, hyper³: hyperzellulär

4.2.6 Prognosescores

In der Analyse der Prognosecores zeigten alle Scorers eine gute Trennschärfe bezüglich der Überlebenszeiten in den verschiedenen Risikogruppen. Alle Scores erreichten im Log-Rank-Test einen p -Wert von $<0,001$. Patienten mit einem *low risk*-IPSS zeigten ein im Median 44 Monate längeres Überleben im Vergleich zu *intermediate-1 risk*-Patienten. Diese erreichten im Vergleich zur *intermediate-2 risk*-Gruppe ein circa 17 Monate längeres Überleben. Zwischen *intermediate-2 risk* Patienten und der Hochrisikogruppe bestand nur noch ein Überlebensvorteil von 6 Monaten. Die Spanne der geschätzten Überlebenszeiten war nach IPSS-R noch größer. Hier lebten Patienten der *very low risk*-Gruppe 44 Monate länger als die *low risk*-Patienten. Im Vergleich dazu lebten Patienten der *intermediate risk*-Gruppe 30 Monate kürzer als Patienten der *low risk*-Gruppe. Zwischen *intermediate risk*- und *high risk*-Patienten wurde ein Überlebensunterschied von 10 Monaten nachgewiesen, ebenso zwischen der *high risk*- und *very high risk*-Gruppe. Auch die Ergebnisse zur kumulativen AML-Progression zeigten sich in allen Prognosecores signifikant ($p<0,001$). Die AML-Häufigkeiten reichten in den *low risk*-Gruppen von 10,9% (IPSS), über 13,0% (WPSS) zu 16,7% (IPSS-R). In den *high risk*-Gruppen reichten die Häufigkeiten von 36,1% (WPSS), über 40,4% (IPSS-R) zu 61,6% (IPSS).

Tabelle 29: Medianes Überleben nach Prognosescores

		Medianes Überleben				
		Häufigkeit %	Medianes Überleben (Monate)	Log-Rank/p	Breslow/p	Tarone-Ware/p
IPSS low and high	low	64,2	51,713	142,772/ <0,001	213,444/ <0,001	195,136/ <0,001
	high	35,8	16,361			
IPSS	low risk	24,0	77,569	181,036/ <0,001	271,748/ <0,001	248,638/ <0,001
	intermediate-1 risk	40,2	36,567			
	intermediate-2 risk	22,4	19,285			
	high risk	13,5	13,142			
IPSS-R	very low risk	10,9	105,429	257,407/ <0,001	387,738/ <0,001	354,083/ <0,001
	low risk	30,9	61,240			
	intermediate risk	22,8	30,390			
	high risk	18,6	20,501			
	very high risk	16,9	10,842			
WPSS	very low risk	3,1	261,322	184,456/ <0,001	247,694/ <0,001	231,527/ <0,001
	low risk	21,3	79,934			
	intermediate risk	26,2	49,906			
	high risk	35,7	27,729			
	very high risk	13,7	10,937			

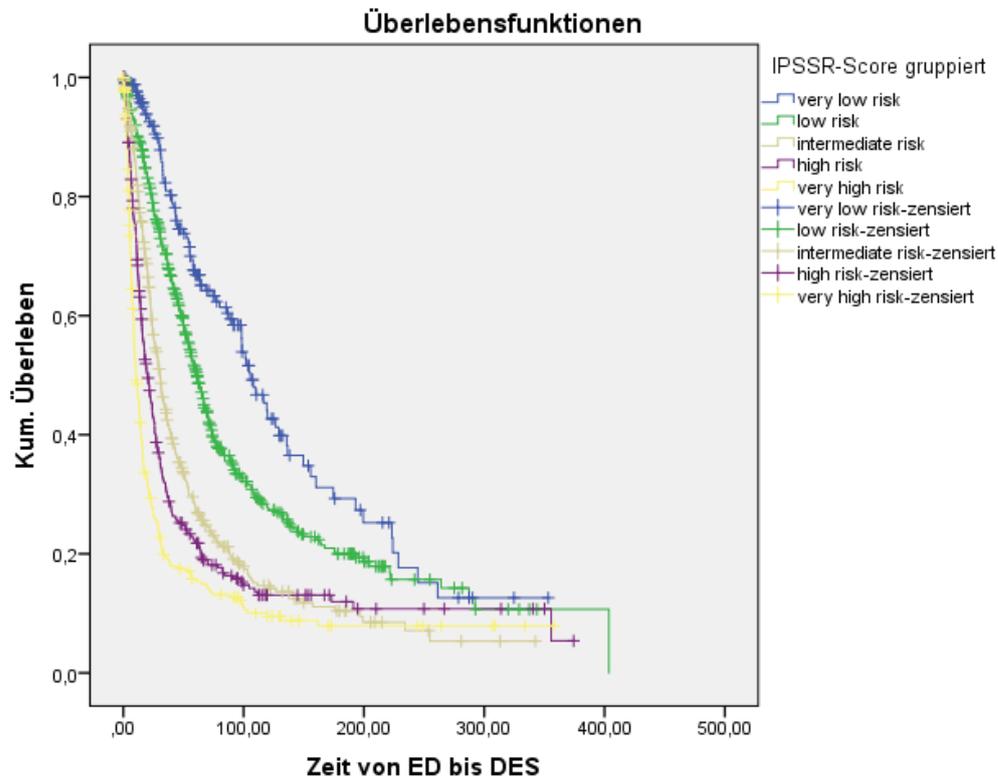


Abb. 3: Überleben nach IPSS-R-Score; ED: Erstdiagnose, DES: definitives Schicksal

Tabelle 30: Kumulative AML-Progression nach Prognosescores

		Kumulative AML-Progression					
		AML in %	nach 2 Jahren in %	nach 5 Jahren in %	Log-Rank/ p	Breslow/ p	Tarone-Ware/ p
IPSS	<i>low</i>	19,5	13,9	24,3	302,904/ <0,001	332,094/ <0,001	325,680/ <0,001
	<i>high</i>	50,0	52,9	63,9			
IPSS	<i>low risk</i>	10,9	4,7	11,5	399,870/ <0,001	450,565/ <0,001	439,744/ <0,001
	<i>int-1 risk</i>	24,7	19,7	33,0			
	<i>int-2 risk</i>	42,8	43,5	58,6			
	<i>high risk</i>	61,6	68,4	73,6			
IPSS-R	<i>very low risk</i>	7,2	3,3	9,1	358,801/ <0,001	392,237/ <0,001	386,976/ <0,001
	<i>low risk</i>	16,7	10,5	19,0			
	<i>int risk</i>	34,4	27,1	47,0			
	<i>high risk</i>	40,4	42,5	52,0			
	<i>very high risk</i>	53,2	64,3	68,9			
WPSS	<i>very low risk</i>	0,0	-	-	210,387/ <0,001	223,133/ <0,001	222,755/ <0,001
	<i>low risk</i>	13,0	5,6	13,7			
	<i>int risk</i>	18,2	12,4	22,3			
	<i>high risk</i>	36,1	31,7	48,4			
	<i>very high risk</i>	49,0	61,7	68,3			

4.2.7 Therapie

Tabelle 31 zeigt das mediane Überleben nach Therapieform. Patienten, die mit *best supportive care* behandelt wurden, lebten im Schnitt nur 19 Monate. Patienten, die wiederum mit hypomethylierenden Substanzen behandelt werden mussten, überlebten im Median über 25 Monate. Die beste Prognose hatten die Patienten, die mit Lenalidomid therapiert wurden. Sie überlebten im Median 108 Monate (9 Jahre). Auch Patienten, die mit einer allogenen Stammzelltransplantation behandelt werden konnten und mussten, zeigten ein medianes Gesamtüberleben von über 6 Jahren.

Tabelle 31: Medianes Überleben nach Therapieform

Therapieform	Häufigkeit %	Medianes Überleben (Monate)
keine Transfusionen	18,6	53,651
<i>best supportive care</i> (Transfusionen)	55,4	19,680
EPO	5,3	64,624
Lenalidomid	1,6	108,025
Azacytidin/ Decitabin	5,1	25,791
Induktionschemotherapie	7,0	19,647
allogene Stammzelltransplantation	6,9	77,602

4.2.8 Hämato-poetische Insuffizienz und Transfusionspflichtigkeit

Die medianen Überlebenszeiten nach Parametern der hämatopoetischen Insuffizienz sind in Tabelle 32 und 33 dargestellt. Alle untersuchten Parameter erzielten in den Überlebensanalysen signifikante Ergebnisse. Feststellbar war ein großer Unterschied im medianen Überleben bei Patienten, die schon oder noch nicht bei Erstdiagnose transfusionspflichtig waren. Hier lebten die Patienten nur 18 Monate, im Vergleich zu nicht transfundierten Patienten, die 43 Monate überlebten ($p < 0,001$). Auch die Transfusionspflichtigkeit im Verlauf der Erkrankung und die Gabe von Transfusionen ohne Kenntnis des exakten Zeitpunktes zeigten hochsignifikante Ergebnisse. Patienten, die nicht transfundiert werden mussten, lebten 27 Monate länger als Patienten, die transfusionspflichtig wurden.

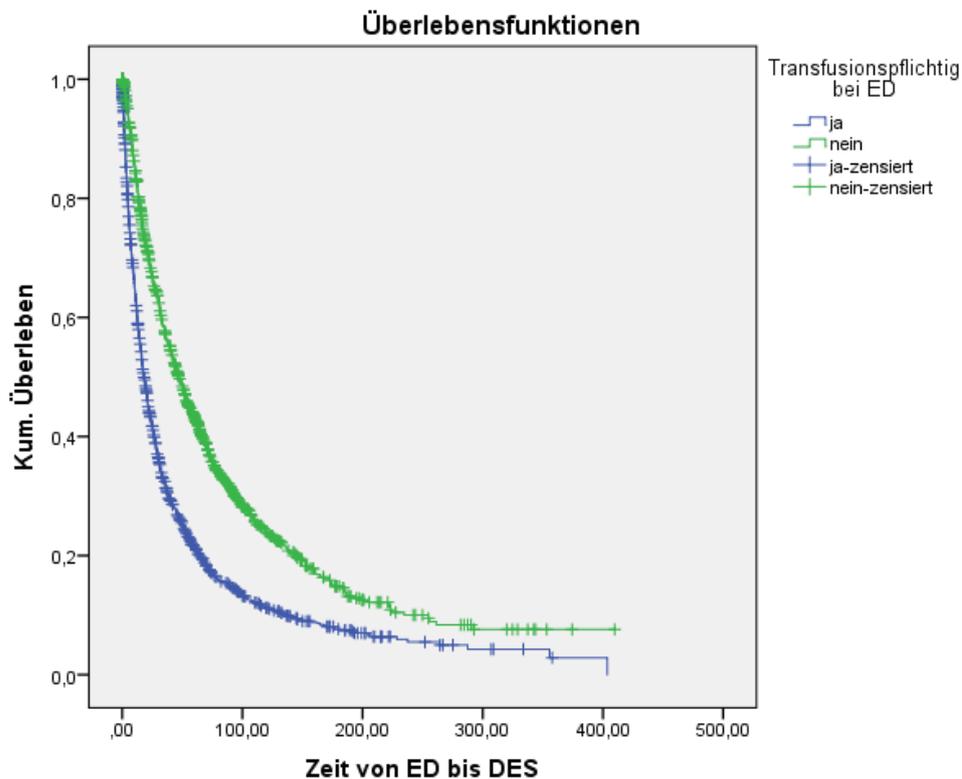


Abb. 4: Überleben nach Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose; ED: Erstdiagnose, DES: definitives Schicksal

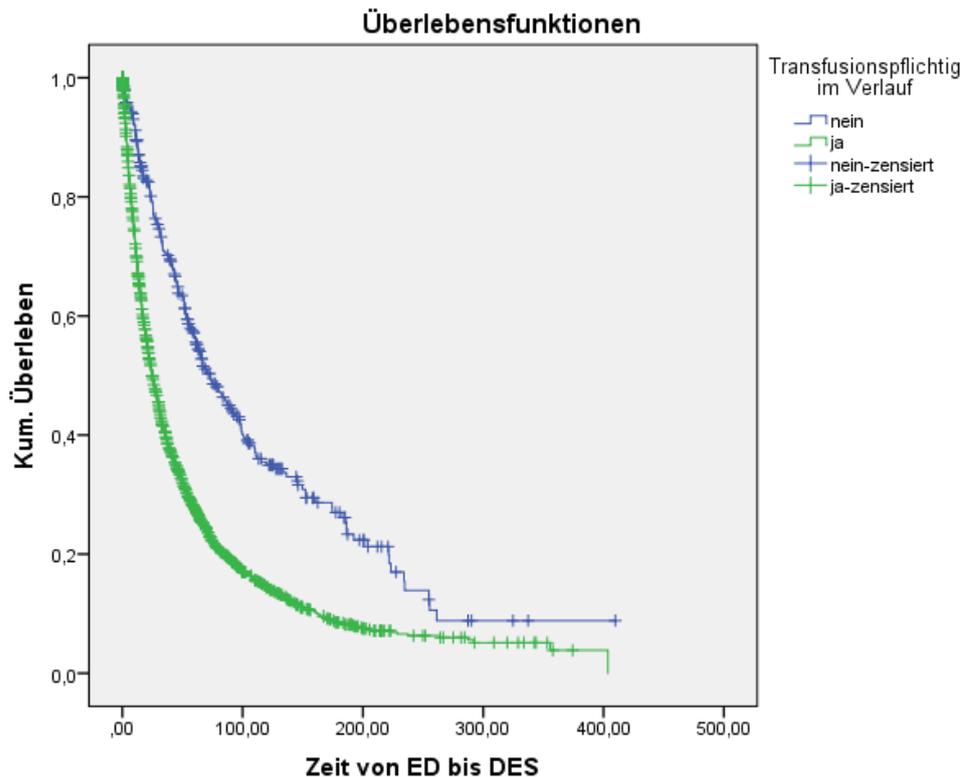


Abb. 5: Überleben nach Transfusionspflichtigkeit im Verlauf; ED: Erstdiagnose, DES: definitives Schicksal

Auch die Analysen der Transfusionscores zeigten sich signifikant. Im Score nach de Witte et al. fanden sich hochsignifikante Ergebnisse ($p < 0,001$). Die mediane Überlebenszeit der nicht transfusionspflichtigen Patienten (über 66 Monate) unterschied sich stark von Patienten mit hohem Transfusionsbedarf (26 Monate). Die Gruppe mit geringgradiger Transfusionsintensität zeigte ebenfalls ein medianes Überleben von fast 26 Monaten. Patienten mit mittelgradiger Transfusionsbedürftigkeit erreichten im Median eine Überlebenszeit von 50 Monaten. Im erweiterten Score nach de Witte et al. zeigte sich eine abnehmende mediane Überlebenszeit mit Ansteigen des Transfusionsbedarfs. Auch die Scorewerte nach IWG2018 erreichten signifikante Ergebnisse, diese erreichten in der erweiterten Scoreversion ein höheres Signifikanzniveau. Hier war auch ein deutlicher Unterschied zwischen dem medianen Überleben der nicht transfusionspflichtigen Patienten (66 Monate) und der Patienten mit hohem Transfusionsbedarf (36 Monate) feststellbar. Fraglich ist hier die Rolle der *MinTD*-Gruppe, die mit einer Überlebenszeit von 74 Monaten länger lebte als die nicht transfusionspflichtigen Patienten. Um die Ergebnisse und Subgruppen genauer zu untersuchen, wurden diese nochmals bivariat analysiert und untereinander verglichen. Nach IWG2018 fand sich kein Unterschied zwischen *NTD* und *LTB* ($p = 0,307$), *NTD* und *MinTD* ($p = 0,701$). Ebenso konnte kein signifikantes Ergebnis zwischen *LTB* und *MinTD* gezeigt werden ($p = 0,218$). Innerhalb der gleichen Analysen im erweiterten IWG2018-Score konnten ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse erzielt

werden. Im Vergleich zwischen *HTB* und *MinTD* ($p=0,042$) und *HTB* und *NTD* ($p=0,003$) konnten Unterschiede in den medianen Überlebenszeiten gezeigt werden. Zwischen *HTB* und *LTB* wurde kein Unterschied nachgewiesen ($p=0,405$). Auch hier erzielte der erweiterte Score innerhalb der Vergleiche jeweils signifikante (*HTB* und *MinTD*/ *HTB* und *NTD*) und nicht signifikante Ergebnisse (*HTB* und *LTB*). In der Subgruppenanalyse nach de Witte-Score konnten in den Gruppen zwischen *no* und *low* ($p=0,157$), *no* und *mid* ($p=0,350$), sowie zwischen *low* und *mid* ($p=0,491$) kein signifikanter Unterschied im medianen Überleben gezeigt werden. Dies gilt auch für die Analysen im erweiterten Score. Im Vergleich mit der *high*-Gruppe erzielten *low*- ($p=0,721$) und *mid*-Gruppen ($p=0,103$) ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse. Unterschiede im medianen Überleben konnten aber zwischen *high*- und *no*-Patienten gezeigt werden ($p<0,001$). Im erweiterten Score waren die Ergebnisse ähnlich. Jedoch zeigte sich hier zwischen *high*- und *mid*-Gruppe ein signifikantes Ergebnis ($p=0,048$).

Tabelle 32: Medianes Überleben nach Parametern hämatopoetischer Insuffizienz

Parameter	Medianes Überleben					
	Ausprägung	Häufigkeit %	Medianes Überleben (Monate)	Log-Rank/ p	Breslow/ p	Tarone-Ware/ p
Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose	ja	46,5	18,201	159,578/ <0,001	219,068/ <0,001	203,914/ <0,001
	nein	53,5	43,860			
Transfusionspflichtigkeit im Verlauf	ja	77,7	25,133	70,214/ <0,001	81,925/ <0,001	82,136/ <0,001
	nein	22,3	52,402			
Transfusionen ohne Kenntnis des exakten Zeitpunktes	ja	79,1	24,148	77,334/ <0,001	91,956/ <0,001	91,487/ <0,001
	nein	20,9	52,467			
IWG2018	NTD	37,1	66,628	11,264/ 0,010	13,137/ 0,004	12,695/ 0,005
	MinTD	7,1	74,086			
	LTB	9,8	52,731			
	HTB	46,0	36,632			
IWG2018_e	NTD	31,4	66,628	16,063/ 0,001	17,407/ 0,001	17,721/ 0,001
	MinTD	6,9	95,080			
	LTB	10,3	56,903			
	HTB	51,4	36,041			
de Witte	<i>no</i>	47,7	66,628	18,855/ <0,001	22,855/ <0,001	22,004/ <0,001
	<i>low</i>	3,9	25,856			
	<i>mid</i>	8,4	50,793			
	<i>high</i>	39,9	26,021			
de Witte_e	<i>no</i>	38,0	66,628	25,404/ <0,001	28,075/ <0,001	28,379/ <0,001
	<i>low</i>	4,2	55,918			
	<i>mid</i>	8,9	53,421			
	<i>high</i>	49,0	28,320			

NTD: nontransfused, MinTD: minimal transfusion dependence, LTB: low transfusion burden, HTB: high transfusion burden

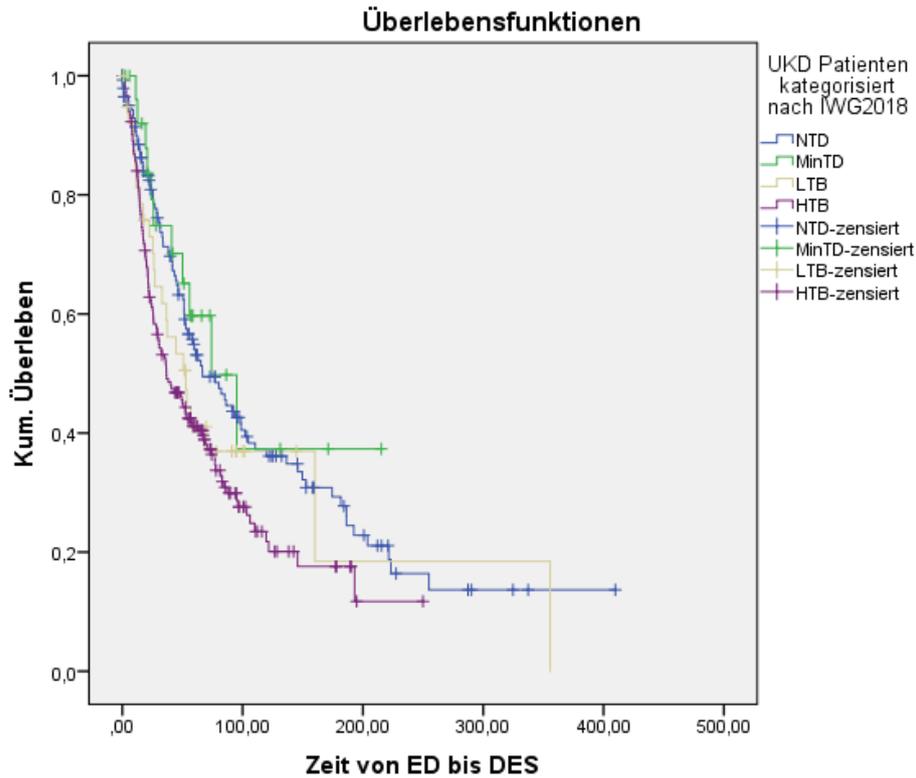


Abb. 6: Überleben der MDS-Patienten aus dem Uniklinikum Düsseldorf kategorisiert nach IWG2018; ED: Erstdiagnose, DES: definitives Schicksal, NTD: nontransfused, MinTD: minimal transfusion dependence, LTB: low transfusion burden, HTB: high transfusion burden

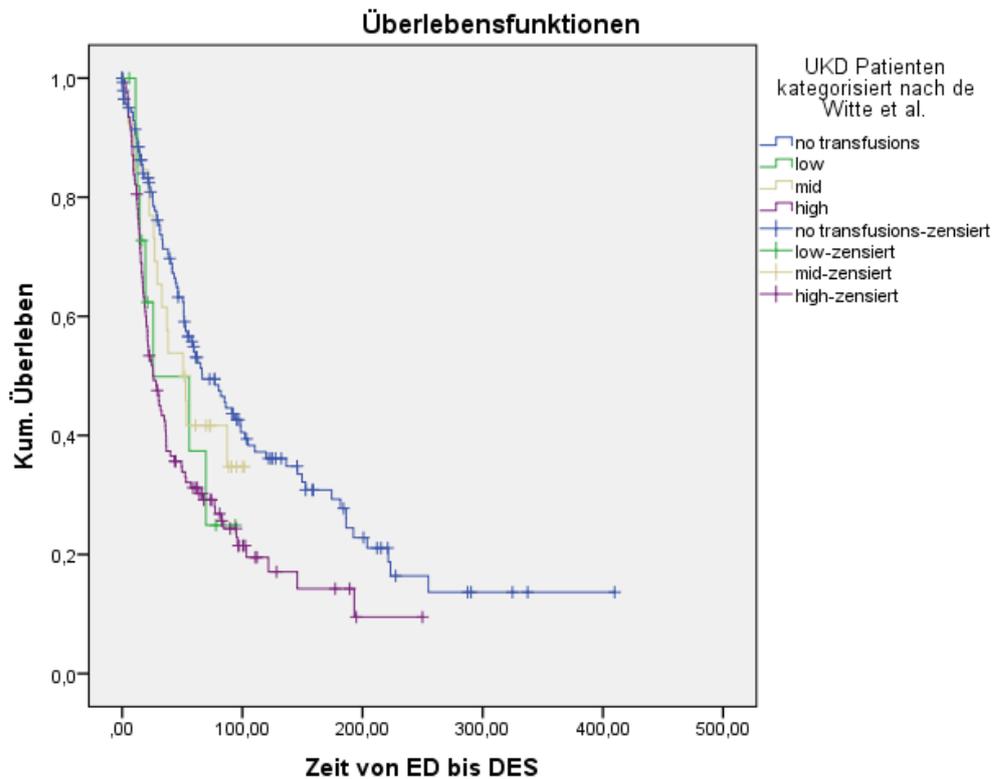


Abb. 7 Überleben der MDS-Patienten aus dem Uniklinikum Düsseldorf kategorisiert nach de Witte et al.; ED: Erstdiagnose, DES: definitives Schicksal

In Tabelle 34 sind unter anderem verschiedene Einteilungen von Hämoglobinwerten auf ihre prognostische Relevanz hin untersucht worden. Alle Einteilungen zeigten sich mit signifikanten Ergebnissen. In der zweistufigen Einteilung unterschied sich das mediane Überleben um fast 21 Monate. Eine ebenfalls deutliche Trennung der Überlebenszeiten fand sich auch in der dreistufigen Gruppierung des Hbs. Mit sinkendem Hb verringerte sich das Überleben von fast 44 Monaten über 26 Monaten hin zu 16 Monaten. Außerdem erfolgte eine Einteilung mit jeweils einem Hb >8g/dl bei Frauen und >9g/dl bei Männern in eine Gruppe, im Vergleich zu Hb-Werten <8g/dl bei Frauen und <9g/dl bei Männern in der anderen Gruppe. Diese Gruppierung wurde gewählt, da diese Grenzwerte als unabhängige Risikofaktoren für ein reduziertes Gesamtüberleben gelten [39]. Auch hier zeigten sich hochsignifikante Ergebnisse. Die Überlebenszeit der beiden Gruppen unterschied sich um über 18 Monate. Als weitere Parameter der hämatopoetischen Insuffizienz wurden auch Thrombozyten- und Neutrophilenwerte auf ihre prognostische Relevanz hin untersucht. Die Einteilung der Thrombozytenzahlen in zwei oder drei Gruppen lieferte gleichermaßen hochsignifikante Ergebnisse. Das mediane Überleben sank von über 38 Monate bei Thrombozyten >100.000/ μ l, auf knapp 13 Monate, wenn die Thrombozyten bei Erstdiagnose bereits unter 50.000/ μ l lagen. Eine Gruppierung der Neutrophilenzahlen in </> 800/ μ l und </>1800/ μ l zeigte ebenfalls prognostische Aussagekraft bezüglich der Überlebenszeit (Log-Rank $p<0,001$ und $p=0,001$). Auch in der Analyse der verschiedenen Anzahlen an Zytopenien fanden sich große Unterschiede im medianen Gesamtüberleben. Patienten ohne Zytopenien überlebten fast 5 Jahre (57 Monate), bei Patienten mit einer Zytopenie waren es 37 Monate. Bei zwei Zytopenien lag die mediane Überlebenszeit bei 22 Monaten und bei Vorliegen von drei Zytopenien lediglich bei knapp 13 Monaten.

Tabelle 33: Medianes Überleben nach Parametern hämatopoetischer Insuffizienz

Parameter	Medianes Überleben				
	Häufigkeit %	Medianes Überleben (Monate)	Log-Rank/ p	Breslow/ p	Tarone-Ware/ p
Hb					
>10 g/dl	39,2	42,875	105,635/ <0,001	147,831/ <0,004	138,559/ <0,001
<10 g/dl	60,8	21,914			
Hb					
>10 g/dl	37,4	43,959	149,418/ <0,001	211,232/ <0,001	198,580/ <0,001
>8-<10 g/dl	38,3	26,513			
<8 g/dl	24,4	16,033			
Hb Frauen/Männer					
>8/>9 g/dl	65,4	36,435	123,305/ <0,001	160,010/ <0,001	154,265/ <0,001
<8/<9 g/dl	34,6	17,938			
Thrombozyten					
>100.000/µl	57,7	38,899	157,897/ <0,001	256,725/ <0,001	229,454/ <0,001
<100.000/µl	42,3	16,986			
Thrombozyten					
>100.000/µl	57,5	38,209	160,989/ <0,001	276,322/ <0,001	241,290/ <0,001
>50.000-<100.000/µl	22,8	21,158			
<50.000/µl	19,7	13,142			
Absolute Neutrophilenzahl					
>1800/µl	54,0	31,474	11,313/ 0,001	10,373/ 0,001	12,090/ 0,001
<1800/µl	46,0	25,856			
Absolute Neutrophilenzahl					
>800/µl	79,7	31,606	40,913/ <0,001	55,758/ <0,001	54,882/ <0,001
<800/µl	20,3	19,384			
Anzahl Zytopenien					
keine	13,9	57,191	188,086/ <0,001	274,121/ <0,001	256,879/ <0,001
eine	39,3	37,651			
zwei	31,3	22,078			
drei	15,5	12,945			
Zytopenien gruppiert					
keine/ eine	53,3	42,678	146,953/ <0,001	207,566/ <0,001	196,258/ <0,001
zwei/ drei	46,7	19,187			

In Tabelle 34 finden sich Daten zur AML-Progression bezogen auf verschiedene Parameter der hämatopoetischen Insuffizienz. Auf Grund der Schwerpunktsetzung dieser Arbeit wurden lediglich Parameter, die die Erythropoese betreffen, analysiert. In den durchgeführten Tests zeigten sich signifikante Ergebnisse, die auf Unterschiede der AML-Progression in den einzelnen Gruppen weisen. Transfusionsbedürftige Patienten mit ausgeprägterer hämatopoetischer Insuffizienz entwickelten hier eher eine AML. Dies wird unter anderem anhand der Transfusionspflichtigkeit im Verlauf deutlich. Patienten mit Transfusionspflichtigkeit entwickelten in 27,2% der Fälle eine AML, Patienten ohne Transfusionspflichtigkeit nur in 12,5%. Dieser Unterschied ist hochsignifikant ($p < 0,001$). Ähnliches ist auch bei den Scores zur Transfusionsintensität zu sehen. Patienten ohne Transfusionen erfuhren in circa 7% der Fälle eine AML-Progression. In den Gruppen nach

IWG erstreckte sich der Anteil zwischen von 28,6% (*LTB*), über 40,0% (*MinTD*) und 41,3% (*HTD*). Für den Score nach de Witte waren ähnliche Häufigkeiten zu beobachten. Auch diese Ergebnisse waren im Log-Rank Test hochsignifikant ($p < 0,001$).

Tabelle 34: Kumulative AML-Progression nach Parametern hämatopoetischer Insuffizienz

Parameter	Ausprägung	Kumulative AML-Progression			Log-Rank/ p	Breslow/ p	Tarone-Ware/ p
		AML in%	nach 2 Jahren in %	nach 5 Jahren in %			
Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose	ja	22,6	25,1	32,8	8,725/ 0,003	18,796/ <0,001	14,387/ <0,001
	nein	24,0	20,0	29,3			
Transfusionspflichtigkeit im Verlauf	ja	27,2	26,2	36,7	74,051/ <0,001	68,091/ <0,001	72,204/ <0,001
	nein	12,5	10,8	15,8			
Transfusionen ohne Kenntnis des exakten Zeitpunktes	ja	26,6	26,1	36,5	72,000/ <0,001	65,760/ <0,001	70,007/ <0,001
	nein	12,7	11,0	16,0			
IWG2018	NTD	7,5	3,2	11,4	47,264/ <0,001	43,264/ <0,001	45,955/ <0,001
	MinTD	40,0	34	46,7			
	LTB	28,6	21,5	30,4			
	HTB	41,3	34,3	48,3			
IWG2018_e	NTD	7,6	3,2	11,4	39,943/ <0,001	36,049/ <0,001	38,265/ <0,001
	MinTD	34,5	30,3	41,5			
	LTB	27,3	19,2	25,9			
	HTB	36,2	28,9	42,9			
de Witte	<i>no</i>	7,5	3,2	11,4	52,347/ <0,001	50,5437 <0,001	52,376/ <0,001
	<i>low</i>	41,7	45,3	-			
	<i>mid</i>	36,0	25,5	38,5			
	<i>high</i>	42,9	40,6	52,8			
de Witte_e	<i>no</i>	7,6	3,2	11,4	40,711/ <0,001	37,245/ <0,001	39,269/ <0,001
	<i>low</i>	31,3	33,8	-			
	<i>mid</i>	33,3	22,3	31,4			
	<i>high</i>	35,3	30,8	43,2			
Hb	<8 g/dl	23,2	27,0	34,3	25,452/ <0,001	32,452/ <0,001	30,144/ <0,001
	>8-<10 g/dl	21,2	22,1	29,1			
	>10 g/dl	20,0	17,5	26,4			
Hb	<10 g/dl	21,9	23,7	30,7	13,266/ <0,001	19,100/ <0,001	16,572/ <0,001
	>10 g/dl	20,5	18,1	27,1			
Hb Frauen/ Männer	<8/<9 g/dl	22,4	24,8	32,2	14,957/ <0,001	16,293/ <0,001	15,997/ <0,001
	>8/>9 g/dl	20,8	19,7	27,9			

4.3 Analyse der prognostischen Parameter nach Prognosescores und WHO-Gruppen

Nach der Analyse der prognostischen Parameter auf das Überleben der Gesamtkohorte wurden diese nochmals auf ihre Bedeutung für die einzelnen Subgruppen des IPSS, IPSS-R und WPSS und eine WHO-Gruppierung untersucht. Der Übersichtlichkeit halber werden überwiegend die Daten zur hämatopoetischen Insuffizienz, insbesondere der Erythropoese, tabellarisch dargestellt.

4.3.1 WHO-Subgruppen

Tabelle 35 zeigt den Einfluss verschiedener Prognosefaktoren auf das Gesamtüberleben bezogen auf eine in vier Gruppen unterteilte WHO-Klassifikation. Die low risk-Gruppe enthält Patienten mit MDS-SLD, -MLD, -RS-SLD, -RS-MLD und del(5q). Die EB-Gruppe wird durch die Patienten mit EB-1 und -2 gebildet. Die CMML-Gruppe umfasst die Patienten mit CMML-0-2. Patienten mit RARS-t, RAEBt und MDS-U bilden die Gruppe „andere“. In fast allen Subgruppen führte die Zuordnung zu einer IPSS- oder IPSS-R-Risikogruppe zu signifikant unterschiedlichen Überlebenszeiten. Die Aufteilung nach WPSS war nur in der low risk- und EB-Gruppe möglich, aber auch hier hochsignifikant. Der MDS-CI zeigte sich nur in der low risk Gruppe prognostisch bedeutsam, in den anderen WHO-Subgruppen trennte die Gruppierung durch den MDS-CI die Überlebenszeiten nicht mehr auf. Als prognostisch relevanter Parameter ist auch die klinische Einschätzung des Allgemeinzustandes zu werten. Dieser zeigte in allen WHO-Subgruppen einen Einfluss auf die Überlebenszeiten. Bezüglich der hämatopoetischen Insuffizienz zeigte die zwei- und dreistufige Einteilung des Hbs oder mit Grenzwerten von ≥ 8 g/dl bei Frauen und ≥ 9 g/dl bei Männern prognostische Aussagekraft. In allen WHO-Subgruppierungen zeigten diese Hb-Einteilungen hochsignifikante Ergebnisse im Hinblick auf das mediane Gesamtüberleben. Bei den Parametern zur Transfusionspflichtigkeit stellte die Gabe von Erythrozytenkonzentraten bereits bei Erstdiagnose in allen Gruppen einen prognostisch relevanten Faktor dar. Auch die Analysen zur Transfusionspflichtigkeit im Verlauf der Erkrankung und Transfusionen ohne Kenntnis des exakten Zeitpunktes zeigten sich in der Gruppe low risk, EB und CMML signifikant. Eine Ausnahme bildete die Gruppe „andere“. Diese verpasste in beiden Kategorien das geforderte Signifikanzniveau. Auch in einer geteilten Analyse der Gruppe in RAEBt, MDS-U und RARS-t wurden die Parameter zur Transfusionspflichtigkeit nicht signifikant. Anzumerken sind an dieser Stelle die niedrigen Fallzahlen in der Gruppe der nicht transfusionspflichtigen Patienten ($n < 10$). Eine Gruppierung nach de Witte et al. zeigte sich nur in der CMML-Gruppe signifikant, die erweiterte Version ebenfalls in der low risk-Gruppe. In der erweiterten Version des IWG2018 waren ebenfalls nur die Ergebnisse der low risk-Gruppe signifikant ($p=0,021$) sowie knapp die Gruppe „andere“ ($p=0,050$).

Es wurden noch andere (hier nicht näher dargestellt) prognostisch relevante Parameter für das Überleben in den einzelnen WHO-Subgruppen ermittelt: Eine prognostische Bedeutung des Geschlechts war nur in der low risk Gruppe nachweisbar (weiblich 50 Monate, männlich 42 Monate $p=0,002$). Der große Einfluss von Komorbiditäten auf das Überleben in der Niedrigrisikogruppe wurde in dieser Analyse besonders deutlich. Eine koronare Herzerkrankung ($p=0,007$), Erkrankungen des Herzens ($p<0,001$), der Leber ($p=0,003$), Niere ($p=0,020$), Lunge ($p=0,008$), des Gastrointestinaltraktes ($p=0,001$) und Tumorerkrankungen ($p=0,018$) hatten jeweils einzeln signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Dies war in den anderen WHO-Subgruppen nur noch vereinzelt nachweisbar. In der EB-Gruppe fand sich beispielsweise ein Einfluss von kardiologischen ($p=0,001$) und endokrinologischen ($p=0,017$) Erkrankungen sowie Diabetes mellitus ($p<0,001$) auf das Gesamtüberleben. Prognostisch bedeutsam zeigten sich auch zytogenetische Klassifikationen des Karyotyps nach IPSS und IPSS-R, diese trennten in allen Gruppen die mediane Überlebenszeit signifikant auf. In den Gruppen low risk, CMML und „andere“ traf dies schon für eine einfache Gruppierung des Chromosomensatzes in normal vs. aberrant zu. Ebenfalls signifikant zeigten sich in allen Gruppen die Unterteilung der Blasten nach IPSS-R, die Einteilung der Thrombozytenzahlen nach IPSS und IPSS-R, die Anzahl an vorliegenden Zytopenien und die Höhe der LDH ($</> 240\text{U/l}$).

Tabelle 35: Einfluss verschiedener Prognoseparameter auf WHO-Subgruppen

		WHO-Subgruppen		EB		CMML		andere		
		low risk								
	Log-Rank	p	Log-Rank	p	Log-Rank	p	Log-Rank	p	Log-Rank	p
IPSS	143,995	<0,001	21,627	<0,001	18,732	<0,001	7,740	0,052		
IPSS-R	106,978	<0,001	46,365	<0,001	20,291	<0,001	22,819	<0,001		
WPSS	74,845	<0,001	26,147	<0,001	-	-	-	-		
Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose	129,740	<0,001	38,238	<0,001	30,129	<0,001	7,168	0,007		
Transfusionspflichtigkeit im Verlauf	58,180	<0,001	7,546	0,006	28,281	<0,001	3,171	0,075		
Transfusionen ohne Kenntnis des exakten Zeitpunktes	55,963	<0,001	8,676	0,003	30,655	<0,001	4,102	0,043		
de Witte	2,065	0,559	0,840	0,840	9,586	0,022	2,120	0,346		
de Witte_e	12,189	0,007	0,446	0,931	9,528	0,023	3,570	0,168		
IWG2018	5,079	0,166	2,410	0,492	5,389	0,145	4,285	0,117		
IWG2018_e	9,782	0,021	2,561	0,464	5,603	0,133	6,005	0,050		
Hb >/<10g/dl	55,376	<0,001	44,544	<0,001	37,814	<0,001	8,336	0,004		
Hb <8,8-10, >10 g/dl	79,433	<0,001	50,919	<0,001	43,422	<0,001	11,645	0,003		
Hb >/<8/9 g/dl	62,897	<0,001	41,630	<0,001	27,277	<0,001	14,246	<0,001		
MDS-CI	50,338	<0,001	5,779	0,056	1,833	0,400	3,884	0,143		
Allgemeinzustand	121,559	<0,001	86,064	<0,001	48,208	<0,001	15,318	0,002		

4.3.2 IPSS

In Tabelle 36 sind die Überlebenszeitanalysen verschiedener prognostischer Parameter auf die einzelnen IPSS-Risikogruppen dargestellt. Bei der Analyse der verschiedenen IPSS-Risikogruppen trennte die WHO-Klassifikation, der IPSS-R und WPSS die Überlebenszeiten der einzelnen Risikogruppen signifikant auf. Eine Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose war ebenfalls in allen IPSS-Subgruppen prognostisch bedeutsam. In der *low risk*- und *int-1 risk*-Gruppe erzielte die Transfusionspflichtigkeit im Verlauf ein signifikantes Ergebnis, ebenso Transfusionen ohne Kenntnis des exakten Zeitpunktes. In den Gruppen *int-2 risk* und *high risk* waren diese Variablen jedoch prognostisch nicht bedeutsam. Die Scores nach de Witte und IWG2018 zeigten sich nur noch in einzelnen Risikogruppen mit signifikanten Ergebnissen, wie beide erweiterte Scoreversionen in der *int-1 risk*-Gruppe. Die Scores zeigten sich auch in der Hochrisikogruppe signifikant, zu beachten ist hierbei jedoch, dass die Vergleichsgruppe (nicht transfundierte Patienten) meistens nur einen Fall innehatte. Alle Einteilungen des Hbs zeigten sich in den einzelnen Risikogruppen außer der Hochrisikogruppe statistisch signifikant. In der Hochrisikogruppe war hingegen nur die zweistufige Gruppierung des Hbs statistisch signifikant. Prognostisch bedeutsam war der Allgemeinzustand bei Erstdiagnose ebenfalls in allen Gruppen außer der Hochrisikogruppe.

Ebenfalls statistisch signifikant (Daten nicht näher dargestellt) zeigten sich folgende Parameter: Die prognostische Bedeutung des Geschlechts war nur in der *low risk*-Gruppe nachweisbar (weiblich 112 Monate, männlich 66 Monate $p=0,001$). Komorbiditäten waren ebenfalls nur vereinzelt in den Risikogruppen prognostisch bedeutsam. In den Gruppen *int-2 risk* und *high risk* trennte keine Komorbidität die Überlebenszeiten mehr signifikant auf. Diese beiden Gruppen erzielten jedoch in der der zytogenetischen Typisierung nach IPSS und IPSS-R hochsignifikante Ergebnisse. Auch eine Unterteilung in normalen und aberranten Chromosomensatz erreichte statistische Signifikanz (*int-2 risk* $p=0,001$, *high risk* $p=0,002$).

Tabelle 36: Einfluss verschiedener Prognoseparameter auf IPSS-Risikogruppen									
IPSS-Risikogruppe									
	<i>low risk</i>		<i>int-1 risk</i>		<i>int-2 risk</i>		<i>high risk</i>		
	Log-Rank	p	Log-Rank	p	Log-Rank	p	Log-Rank	p	
WHO 2016	24,190	0,004	41,065	<0,001	24,726	0,010	19,948	0,001	
IPSS-R	22,324	<0,001	34,356	<0,001	13,139	0,004	14,040	0,001	
WPSS	12,887	0,005	24,031	<0,001	13,050	0,001	21,017	<0,001	
Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose	16,151	<0,001	17,390	<0,001	16,798	<0,001	4,181	0,041	
Transfusionspflichtigkeit im Verlauf	6,645	0,010	8,699	0,003	2,118	0,146	2,875	0,090	
Transfusionen ohne Kenntnis des exakten Zeitpunktes	6,178	0,013	8,595	0,003	2,597	0,158	3,378	0,066	
de Witte	4,024	0,134	4,987	0,173	1,066	0,785	10,156	0,006	
de Witte_e	2,574	0,276	9,104	0,028	1,465	0,690	14,038	0,001	
IWG2018	1,843	0,606	3,731	0,292	2,160	0,540	17,350	0,001	
IWG2018_e	1,002	0,801	8,137	0,043	2,953	0,399	23,712	<0,001	
Hb >/<10g/dl	6,832	0,009	4,042	0,044	4,733	0,030	4,467	0,035	
Hb <8,8-10,>10 g/dl	6,573	0,037	8,505	0,014	6,820	0,033	4,381	0,112	
Hb >/<8/9 g/dl	4,277	0,039	4,220	0,040	9,732	0,002	2,632	0,105	
MDS-CI	4,842	0,089	13,784	0,001	0,106	0,948	4,540	0,103	
Allgemeinzustand	16,356	0,001	185,809	<0,001	16,414	0,001	5,229	0,156	

4.3.3 IPSS-R

Tabelle 37 zeigt den Einfluss unterschiedlicher Prognosefaktoren auf das Gesamtüberleben in den verschiedenen Risikogruppen nach IPSS-R. Auffällig ist hier, dass eine zusätzliche Klassifikation und Einteilung nach WHO, IPSS und WPSS nur in der *very low risk*- und *low risk*-Gruppe prognostisch relevant war. In den anderen Risikogruppen unterschieden sich die medianen Überlebenszeiten wiederum nicht. Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose zeigte sich in allen Risikogruppen als

prognostisch relevant, außer in der *very low risk*- und *int risk*-Gruppe. Die *int risk*-Gruppe war wiederum die einzige Gruppe mit signifikantem Ergebnis beim Parameter der Transfusionen ohne Kenntnis des exakten Zeitpunktes ($p=0,008$). Transfusionspflichtigkeit im Verlauf trennte die Überlebenszeiten ebenfalls nur in der *int risk*-Gruppe auf ($p=0,006$). Eine prognostische Bedeutung der Scores nach de Witte und IWG2018 konnte in den einzelnen IPSS-R-Risikogruppen nicht gezeigt werden. Der MDS-CI hingegen erzielte in den *low risk*- und *int risk*-Gruppen signifikante Ergebnisse. Die Einschätzung des Allgemeinzustandes war neben den *low risk*- und *int risk*-Gruppen auch in der *high risk*-Gruppe signifikant ($p<0,001$) und trennte somit die medianen Überlebenszeiten innerhalb der einzelnen Risikogruppen auf.

Hier nicht dargestellt ist die prognostische Aussagekraft des Geschlechts, die auch hier in den Niedrigrisikogruppen (*very low risk* $p=0,013$ und *low risk* $p=0,002$) nachgewiesen wurde. Innerhalb der Komorbiditäten zeigten sich kardiologische Vorerkrankungen in der Gruppe der *very low risk*- ($p=0,017$) und *low risk*-Patienten ($p=0,028$) prognostisch relevant. Auch hier lässt sich feststellen, dass nur vereinzelt Komorbiditäten innerhalb der Risikogruppen prognostisch bedeutsam waren. In den beiden Hochrisikogruppen ließ sich dies für keine Komorbidität nachweisen.

Tabelle 37: Einfluss verschiedener Prognoseparameter auf IPSS-R-Risikogruppen										
IPSS-R-Risikogruppe										
	very low risk		low risk		int risk		high risk		very high risk	
	Log-Rank	p	Log-Rank	p	Log-Rank	p	Log-Rank	p	Log-Rank	p
WHO 2016	12,332	0,137	89,826	<0,001	13,795	0,314	13,686	0,251	3,747	0,879
IPSS	-	-	8,859	0,012	0,857	0,836	6,259	0,100	0,349	0,840
WPSS	8,128	0,043	14,249	0,007	5,500	0,240	1,104	0,776	3,067	0,216
Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose	2,665	0,103	11,154	0,001	2,565	0,109	12,708	<0,001	4,160	0,041
Transfusionspflichtigkeit im Verlauf	2,190	0,139	1,503	0,220	7,642	0,006	1,964	0,161	0,279	0,598
Transfusionen ohne Kenntnis des exakten Zeitpunktes	2,154	0,142	1,281	0,258	7,147	0,008	2,230	0,135	0,275	0,600
de Witte	1,638	0,201	4,253	0,119	8,269	0,041	0,912	0,822	1,900	0,593
de Witte_e	2,833	0,243	6,499	0,090	7,442	0,059	2,190	0,534	1,241	0,743
IWG2018	1,015	0,602	1,967	0,579	1,502	0,682	1,694	0,638	3,134	0,371
IWG2018_e	1,953	0,582	2,468	0,481	2,904	0,407	2,924	0,404	1,155	0,764
Hb >/<10g/dl	0,039	0,843	0,006	0,940	0,677	0,411	1,492	0,222	1,108	0,292
Hb <8,8-10, >10 g/dl	0,785	0,675	0,063	0,969	1,075	0,584	2,978	0,226	1,024	0,599
Hb >/<8/9 g/dl	0,005	0,942	0,579	0,447	0,089	0,765	6,786	0,009	0,070	0,791
MDS-CI	4,941	0,085	7,055	0,029	6,774	0,034	0,434	0,805	4,219	0,121
Allgemeinzustand	0,383	0,826	233,679	<0,001	20,994	<0,001	46,279	<0,001	5,432	0,143

4.3.4 WPSS

Der Einfluss verschiedener Prognoseparameter auf die einzelnen WPSS-Risikogruppen ist in Tabelle 38 dargestellt. Eine Klassifikation nach WHO 2016 trennte nur in der *low risk*-Gruppe das mediane Gesamtüberleben signifikant auf. Gleiches galt für die *high risk*-Gruppe in der Einteilung nach IPSS. Eine Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose zeigte in der *int risk*-, *high risk*- und *very high risk*-Gruppe prognostische Aussagekraft. Bei den anderen Variablen zur Transfusionsabhängigkeit erreichte keine Risikogruppe das geforderte Signifikanzniveau. Bei den Scores nach IWG2018 und de Witte erzielte nur die *very high risk*-Gruppe signifikante Ergebnisse. Auch hier enthielten die Vergleichsgruppen (Patienten ohne hochgradigen Transfusionsbedarf) nur jeweils einen Fall. Auch die verschiedenen Hb-Gruppierungen zeigten nicht in allen WPSS-Risikogruppen signifikante Ergebnisse. In der *very low risk* und *low risk*-Gruppe erreichte keine Hb-Einteilung das geforderte Signifikanzniveau. Prognostisch bedeutsam schienen jedoch alle gewählten Hb-Einteilungen in den WPSS-Risikogruppen *int risk* und *high risk* zu sein. In der *very high risk* Gruppe erzielte nur die Einteilung nach Frauen $</>8\text{g/dl}$ und Männern $</>9\text{g/dl}$ ein signifikantes Ergebnis. Auch der Einfluss des Allgemeinzustandes ist nur in den Risikogruppen *int risk* und *very high risk* signifikant. In der Gruppe *very low risk* konnten viele Einflüsse nicht untersucht werden, da noch alle Patienten lebten und somit zensiert wurden.

Nicht näher dargestellt, aber ebenfalls als prognostisch relevant, zeigten sich folgende Parameter: Der Einfluss von Komorbiditäten war vor allem in der *low risk*-Gruppe zu beobachten. Hier erzielten kardiologische ($p=0,001$), pulmonale ($p<0,001$), renale ($p=0,032$) und gastroenterologische ($p=0,004$) Erkrankungen das geforderte Signifikanzniveau. In der *int risk*-Gruppe galt das nur noch für kardiologische Komorbiditäten ($p=0,002$), in den anderen Risikogruppen führte keine Komorbidität zu signifikanten Unterschieden in der medianen Überlebenszeit. Insgesamt trennten in der Analyse der unterschiedlichen Prognoseparameter nur einzelne Parameter die Überlebenszeiten innerhalb der WPSS-Risikogruppen signifikant auf.

Tabelle 38: Einfluss verschiedene Prognoseparameter auf WPSS-Risikogruppen										
WPSS-Risikogruppe										
	very low risk		low risk		int risk		high risk		very high risk	
	Log-Rank	p	Log-Rank	p	Log-Rank	p	Log-Rank	p	Log-Rank	p
WHO 2016	1,432	0,489	40,165	<0,001	3,450	0,631	1,951	0,924	2,112	0,146
IPSS	1,300	0,254	0,246	0,620	5,091	0,078	65,065	<0,001	1,769	0,413
IPSS-R	5,236	0,073	5,182	0,159	13,867	0,008	13,017	0,011	1,064	0,786
Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose	0,278	0,598	2,583	0,108	34,173	<0,001	23,963	<0,001	4,451	0,035
Transfusionspflichtigkeit im Verlauf	0,684	0,408	0,214	0,644	1,820	0,177	0,594	0,441	0,684	0,408
Transfusionen ohne Kenntnis des exakten Zeitpunktes	0,278	0,598	0,152	0,697	1,664	0,197	0,552	0,458	0,675	0,411
de Witte	-	-	1,428	0,699	0,234	0,972	1,680	0,641	25,644	<0,001
de Witte_e	-	-	1,944	0,584	0,476	0,924	4,151	0,246	31,604	<0,001
IWG2018	-	-	0,687	0,876	3,893	0,273	1,997	0,573	27,108	<0,001
IWG2018_e	-	-	0,892	0,827	3,659	0,301	12,585	0,460	35,095	<0,001
Hb >/<10g/dl	0,032	0,858	0,434	0,510	8,641	0,003	9,511	0,002	1,673	0,196
Hb <8,8-10,>10 g/dl	0,308	0,857	0,017	0,991	14,116	0,001	11,548	0,003	2,789	0,248
Hb >/<8/9 g/dl	0,740	0,390	0,445	0,505	11,635	0,001	4,653	0,031	4,477	0,034
MDS-CI	7,885	0,019	6,738	0,034	10,491	0,005	0,648	0,723	1,441	0,487
Allgemeinzustand	-	-	5,165	0,076	128,956	<0,001	7,114	0,068	12,331	0,006

4.4 Korrelationen zwischen Parametern der hämatopoetischen Insuffizienz

Im folgenden Abschnitt erfolgt die Darstellung verschiedener Korrelationen zwischen Parametern der hämatopoetischen Insuffizienz: Die Parameter der hämatopoetischen Insuffizienz wurden unter anderem mit dem IPSS-, IPSS-R-, und WPSS-Score, der in vier Gruppen eingeteilten WHO-Klassifikation, mit dem MDS-Komorbiditätenindex, dem Allgemeinzustand sowie dem Karnofsky-Index korreliert. Eine Abbildung der Kreuztabellen erfolgt der Übersichtlichkeit halber nicht in allen Fällen. Hier beschränkt sich die Darstellung auf die Daten der Teststatistik.

4.4.1 WHO-Subgruppen

Tabelle 39 zeigt die prozentuale Verteilung und Häufigkeiten der getesteten Parameter auf die WHO-Subgruppen. In Tabelle 40 ist die zugehörige Teststatistik dargestellt. Es zeigten sich hochsignifikante Zusammenhänge zwischen der WHO-Subgruppierung und Variablen zur Transfusionsbedürftigkeit. So waren bei Erstdiagnose nur 25% der CMML Patienten transfusionspflichtig, in der Gruppe „andere“ (RAEBt, MDS-U, RARS-t) bereits 57,8%. Im Erkrankungsverlauf wurden Patienten der low risk- und EB-Gruppen ungefähr gleich häufig transfusionsbedürftig (79,7% vs. 80,5%). Auch hier wurden wenige CMML-Patienten transfusionspflichtig (54,0%) und viele Patienten der „andere“-Gruppe (87,0%). Zwischen den WHO-Subgruppen und dem MDS-CI, dem Allgemeinzustand sowie dem Karnofsky-Index zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang. Eine Korrelation fand sich jedoch zwischen WHO-Subgruppen und den verschiedenen Transfusionscores. In beiden Scores war der prozentuale Anteil bei den hochgradig transfusionsbedürftigen Patienten in der low risk-Gruppe am niedrigsten, der Anteil an nicht transfusionsbedürftigen Patienten hier wiederum am höchsten. Patienten der EB- und „andere“-Gruppe waren am häufigsten hochgradig transfusionspflichtig, gefolgt von den CMML-Patienten. Auch der Anteil an Patienten, die gering- oder mittelgradig transfusionspflichtig waren, war in den Gruppen EB, CMML und „andere“ immer deutlich höher als in der low risk-Gruppe. Das Effektstärkemaß zeigte hier kleine bis mittelstarke Zusammenhänge. Zudem fand sich ein Zusammenhang zwischen WHO-Subgruppen und verschiedenen Hb-Einteilungen. Bei der zweistufigen Hb-Einteilung war der Anteil an Hb-Werten $<10\text{g/dl}$ in den Gruppen low risk und EB relativ ausgeglichen (61,9% und 63,0%). Die Gruppe „andere“ präsentierte prozentual gesehen am häufigsten einen Hb $<10\text{g/dl}$ (72,3%), die CMML-Patienten nur in 40% der Fälle. Ähnlich war dies ebenfalls in der Hb-Einteilung Frauen und Männer $>8\text{g/dl}$ bzw. $>9\text{g/dl}$. In der dreistufigen Hb-Gruppierung war der Anteil an Patienten mit einem Hb $<8\text{g/dl}$ in der Gruppe „andere“ am höchsten (33,6%), gefolgt von der Gruppe der EB-Patienten (27,9%). Die Effektstärke wurde hier als klein angegeben.

Tabelle 39: Kreuztabelle der Korrelationen von WHO-Subgruppen mit Parametern der hämatopoetischen Insuffizienz und klinischen Parametern

WHO-Subgruppe		low risk	EB	CMML	andere
Parameter	Ausprägung	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose	ja	784 (48,9)	325 (46,5)	84 (25,0)	171 (57,8)
	nein	819 (51,1)	374 (53,5)	252 (75,0)	125 (42,2)
Transfusionspflichtigkeit im Verlauf	ja	1321 (79,7)	563 (80,5)	181 (54,0)	261 (87,0)
	nein	337 (20,3)	136 (19,5)	154 (46,0)	39 (13,0)
Transfusionen ohne Kenntnis des exakten Zeitpunktes	ja	1316 (79,7)	667 (83,4)	206 (57,2)	289 (87,8)
	nein	336 (20,3)	133 (16,6)	154 (42,8)	40 (12,2)
MDS-CI	<i>low</i>	390 (44,3)	206 (43,6)	90 (43,3)	86 (45,5)
	<i>int</i>	334 (38,0)	197 (41,6)	80 (38,5)	78 (41,3)
	<i>high</i>	156 (17,7)	70 (14,8)	38 (18,3)	25 (13,2)
Allgemeinzustand	gut	121 (10,8)	83 (13,7)	30 (9,8)	18 (7,0)
	ausreichend	546 (48,6)	278 (46,0)	155 (50,5)	119 (46,1)
	reduziert	418 (37,2)	218 (36,1)	112 (36,5)	104 (40,3)
	deutlich reduziert	38 (3,4)	25 (4,1)	10 (3,3)	17 (6,6)
Karnofsky-Index gruppiert	0-45	0 (0)	1 (1,1)	0 (0)	0 (0)
	45-90	29 (42,6)	46 (48,9)	10 (37,0)	22 (57,9)
	90	20 (29,4)	29 (30,9)	11 (40,7)	7 (18,4)
	100	19 (27,9)	18 (19,1)	6 (22,2)	9 (23,7)
Hb \leq 10g/dl	\leq 10g/dl	1353 (61,9)	683 (63,0)	188 (40,0)	323 (72,3)
	$>$ 10g/dl	834 (38,1)	401 (37,0)	282 (60,0)	124 (27,7)
Hb $<$ 8,8-10, $>$ 10g/dl	$<$ 8g/dl	505 (23,1)	301 (27,9)	62 (13,2)	150 (33,6)
	8-10g/dl	888 (40,7)	399 (37,0)	130 (27,8)	180 (40,4)
	$>$ 10g/dl	789 (36,2)	378 (35,1)	276 (59,0)	116 (26,0)
Hb Frauen \leq 8g/dl und Männer \leq 9g/dl	\leq 8/9g/dl	750 (34,3)	410 (37,9)	98 (20,9)	191 (42,7)
	$>$ 8/9g/dl	1437 (65,7)	672 (62,1)	372 (79,1)	256 (57,3)
IWG2018	NTD	123 (54,4)	13 (12,6)	11 (24,4)	0 (0)
	MinTD	12 (5,3)	12 (11,7)	2 (4,4)	2 (9,1)
	LTB	17 (7,5)	11 (10,7)	7 (15,6)	4 (18,2)
	HTB	74 (32,7)	67 (65,0)	25 (55,6)	16 (72,7)
IWG2018_e	NTD	122 (44,9)	13 (10,6)	11 (23,9)	0 (0)
	MinTD	15 (5,5)	13 (10,6)	2 (4,3)	2 (8,3)
	LTB	24 (8,8)	12 (9,8)	7 (15,2)	5 (20,8)
	HTB	111 (40,8)	85 (69,1)	26 (56,5)	17 (70,8)
de Witte	<i>no</i>	123 (68,7)	13 (16,3)	11 (32,4)	0 (0)
	<i>low</i>	5 (2,8)	3 (3,8)	2 (5,9)	2 (13,3)
	<i>mid</i>	9 (5,0)	11 (13,8)	3 (8,8)	3 (20,0)
	<i>high</i>	42 (23,5)	53 (66,3)	18 (52,9)	10 (66,7)
de Witte_e	<i>no</i>	122 (52,6)	13 (13,3)	11 (30,6)	0 (0)
	<i>low</i>	9 (3,9)	3 (3,1)	2 (5,6)	2 (11,1)
	<i>mid</i>	15 (6,5)	12 (12,2)	3 (8,3)	4 (22,2)
	<i>high</i>	86 (37,1)	70 (71,4)	20 (55,6)	12 (66,7)

Tabelle 40: Korrelationen der WHO-Subgruppen mit Parametern der hämatopoetischen Insuffizienz und klinischen Parametern

	WHO-Subgruppen		Cramers V
	χ^2 , (df)	p	
Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose	81,285, (3)	<0,001	0,166
Transfusionspflichtigkeit im Verlauf	130,457, (3)	<0,001	0,209
Transfusionen ohne Kenntnis des exakten Zeitpunktes	127,583, (3)	<0,001	0,202
MDS-CI	4,698, (6)	0,583	0,037
Allgemeinzustand	16,397, (9)	0,059	0,049
Karnofsky-Index gruppiert	8,313*	0,514	0,104
Hb \leq 10g/dl	113,221, (3)	<0,001	0,164
Hb <8,8-10,>10g/dl	140,410, (6)	<0,001	0,130
Hb Frauen \leq 8g/dl und Männer \leq 9g/dl	57,580, (3)	<0,001	0,117
IWG2018	82,401*	<0,001	0,251
IWG2018_e	71,421*	<0,001	0,215
de Witte	90,762*	<0,001	0,301
de Witte_e	69,700*	<0,001	0,235

* Exakter Test nach Fisher

4.4.2 IPSS

In Tabelle 41 ist die Teststatistik der Korrelationen zwischen IPSS-Gruppen und Parametern der hämatopoetischen Insuffizienz und klinischen Parametern dargestellt. Ein signifikanter Zusammenhang konnte zwischen IPSS-Gruppen und Allgemeinzustand sowie Karnofsky-Index gefunden werden. Hier ließ sich erkennen, dass sich in den Hochrisikogruppen vermehrt Patienten mit reduziertem oder deutlich reduziertem Allgemeinzustand befanden. Ähnliches war in der Gruppierung des Karnofsky-Indexes zu erkennen. Der Anteil an Patienten mit einem Karnofsky-Index von 100% sank von 51,6% in der *low risk*-Gruppe zu 10% in der *high risk*-Gruppe ab. Ähnliches ließ sich umgekehrt auch für Patienten mit einem niedrigeren Karnofsky-Index erkennen. 66,7% der *high risk*-Patienten fielen in die Gruppe <90%, weiter abnehmend innerhalb der Risikogruppen waren es in der *low risk*-Gruppe nur noch 25,8%. Es konnten ebenfalls Korrelationen zwischen den IPSS-Gruppen und den Parametern der hämatopoetischen Insuffizienz beobachtet werden. So stieg der Anteil an Patienten, die seit Erstdiagnose transfusionspflichtig waren, von 35,1% in der *low risk*-Gruppe auf 60,9% in der *high risk*-Gruppe an. Für die Transfusionspflichtigkeit im Verlauf war ähnliches zu beobachten. In der *low risk*-Gruppe wurden 69,0% der Patienten transfusionsbedürftig. Der Anteil stieg über die Risikogruppen zu 88,2% der Patienten in der *high risk*-Gruppe an, die im Verlauf der Erkrankung transfusionspflichtig wurden. Des Weiteren ließen sich Zusammenhänge zwischen den

IWG2018- und de Witte-Scores und den IPSS-Gruppen nachweisen. *Low risk*-Patienten waren in allen Scores prozentual gesehen am seltensten hochgradig transfusionsbedürftig. Der Anteil an hochgradig transfusionsbedürftigen Patienten stieg in fast allen Score-Korrelationen mit Anstieg der Risikogruppe ebenfalls an. Auch der Anteil an Patienten, die gering- oder mittelgradig transfusionspflichtig waren, stieg häufig mit höherer Risikogruppe kontinuierlich an. Abweichungen davon waren lediglich in einzelnen Subgruppen mit geringen Fallzahlen zu finden. Die Effektstärke wurde hier mit kleiner bis mittlerer Stärke angegeben.

Tabelle 41: Korrelationen des IPSS-Scores mit Parametern der hämatopoetischen Insuffizienz und klinischen Parametern

		IPSS		
		χ^2 , (df)	<i>p</i>	Cramers V
Transfusionspflichtigkeit Erstdiagnose	bei	31,813, (3)	<0,001	0,154
Transfusionspflichtigkeit Verlauf	im	35,921, (3)	<0,001	0,162
Transfusionen ohne Kenntnis des exakten Zeitpunktes		38,096, (3)	<0,001	0,165
MDS-CI		6,671, (6)	0,352	0,085
Allgemeinzustand		17,836*	0,030	0,079
Karnofsky-Index gruppiert		15,982, (6)	0,014	0,254
Hb </>10g/dl		47,189, (3)	<0,001	0,167
Hb <8,8-10,>10g/dl		56,320, (6)	<0,001	0,129
Hb Frauen </>8g/dl und Männer </>9g/dl		37,628, (3)	<0,001	0,149
IWG2018		42,372*	<0,001	0,246
IWG2018_e		46,091*	<0,001	0,235
de Witte		46,802*	<0,001	0,302
de Witte_e		46,612*	<0,001	0,270

* Exakter Test nach Fisher

4.4.3 IPSS-R

Auch in Korrelation mit dem IPSS-R-Score zeigten viele der getesteten Parameter einen statistisch signifikanten Zusammenhang (Tabelle 42 und 43). Bis auf den MDS-CI wurden alle Parameter als signifikant getestet. Es wurden vermehrt Effekte mit mittlerer Stärke beobachtet, wie zum Beispiel der Zusammenhang zwischen IPSS-R und Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose sowie im Zusammenhang mit beiden Scores nach de Witte. Insgesamt ergaben sich ähnliche Korrelationen wie beim IPSS. So stieg der Anteil an Patienten mit Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose von der *very low risk*-Gruppe (13,8%) zur *very high risk*-Gruppe (70,9%) kontinuierlich an. Dies ließ sich auch für die Transfusionspflichtigkeit im Verlauf und Transfusionen ohne Kenntnis des exakten Zeitpunktes nachweisen. Für die Variable „Transfusionen ohne Kenntnis des exakten Zeitpunktes“ war ebenfalls ein kontinuierlicher Anstieg in der Notwendigkeit von Transfusionen ersichtlich: 53,1% (*very low risk*), 76,0% (*low risk*), 81,2% (*intermediate risk*), 85,9% (*high risk*) und 93,6% (*very high risk*).

Auch bei den Scores nach IWG2018 und de Witte et al. war ein Zusammenhang zwischen Transfusionsintensität und Risikogruppe nachweisbar ($p < 0,001$). Auch hier ließ sich zeigen, dass der Anteil an hochgradig transfusionspflichtigen Patienten mit höherer Risikogruppe zunimmt. Der Anteil an hochgradig transfusionspflichtigen Patienten war nur in beiden IWG2018-Scores in den Gruppen *high risk* und *very high risk* nahezu gleich.

Hochsignifikant zeigte sich auch die Korrelation zwischen IPSS-R-Risikogruppen und Allgemeinzustand. Hier nahm der Anteil an Patienten in gutem Allgemeinzustand mit höherer Risikogruppe weiter ab. Der Anteil an Patienten mit reduziertem oder deutlich reduziertem Allgemeinzustand nahm in den höheren Risikogruppen eher zu. Eine kontinuierliche Zunahme über alle Risikogruppen hinweg war hier jedoch nicht feststellbar. Die Effektstärke nach Cramers V erreichte hier jeweils eine kleine Stärke ($>0,1$) oder mittlere Stärke ($>0,3$) des vorliegenden Zusammenhangs.

Tabelle 42: Kreuztabelle der Korrelationen des IPSS-R-Scores mit Parametern der hämatopoetischen Insuffizienz und klinischen Parametern

IPSS-R-Gruppe		<i>very low</i>	<i>low</i>	<i>int</i>	<i>high</i>	<i>very high</i>
Parameter	Ausprägung	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose	ja	22 (13,8)	182 (41,7)	149 (47,8)	116 (48,7)	151 (70,9)
	nein	137 (86,2)	254 (58,3)	163 (52,2)	122 (51,3)	62 (29,1)
Transfusionspflichtigkeit im Verlauf	ja	78 (53,1)	337 (75,9)	262 (80,6)	210 (85,4)	206 (93,2)
	nein	69 (46,)	107 (24,1)	63 (19,4)	36 (14,6)	15 (6,8)
Transfusionen ohne Kenntnis des exakten Zeitpunktes	ja	78 (53,1)	335 (76,0)	268 (81,2)	220 (85,9)	220 (93,6)
	nein	69 (46,)	106 (24,0)	62 (18,8)	36 (14,1)	15 (6,4)
MDS-CI	low	54 (49,1)	155 (51,0)	103 (47,0)	71 (44,7)	67 (45,9)
	int	41 (37,3)	112 (36,8)	87 (39,7)	63 (39,6)	58 (39,7)
	high	15 (13,6)	37 (12,2)	29 (13,2)	25 (15,7)	21 (14,4)
Allgemeinzustand	gut	32 (32,7)	57 (19,7)	30 (14,6)	22 (12,0)	21 (13,1)
	ausreichend	56 (57,1)	175 (60,3)	108 (52,7)	87 (47,5)	87 (54,4)
	reduziert	10 (10,2)	56 (19,3)	64 (31,2)	66 (36,1)	47 (29,4)
	deutlich reduziert	0 (0)	2 (0,7)	3 (1,5)	8 (4,4)	5 (3,1)
Karnofsky-Index gruppiert	0-45	-	-	-	-	-
	45-90	2 (13,3)	16 (34,0)	24 (49,0)	10 (43,5)	26 (65,0)
	90	2 (13,3)	17 (36,2)	13 (26,5)	9 (39,1)	7 (17,5)
	100	11 (73,3)	14 (29,8)	12 (24,5)	4 (17,4)	7 (17,5)
Hb </>10g/dl	<10g/dl	12 (6,5)	309 (58,5)	210 (54,0)	217 (68,5)	236 (81,9)
	>10g/dl	174 (93,5)	219 (41,5)	179 (46,0)	100 (31,5)	52 (18,1)
Hb <8,8-10,>10g/dl	<8g/dl	3 (1,6)	72 (13,6)	87 (22,4)	81 (25,6)	122 (42,4)
	8-10g/dl	9 (4,8)	243 (46,0)	128 (32,9)	145 (45,7)	118 (41,0)
	>10g/dl	174 (93,5)	213 (40,3)	174 (44,7)	91 (28,7)	48 (16,7)
Hb Frauen </>8g/dl und Männer </>9g/dl	<8/9g/dl	8 (4,3)	141 (26,7)	120 (30,8)	124 (39,2)	157 (54,7)
	>8/9g/dl	178 (95,7)	387 (73,3)	269 (69,2)	192 (60,8)	130 (45,3)
IWG2018	NTD	28 (70,0)	25 (32,5)	10 (22,2)	4 (9,5)	2 (6,7)
	MinTD	1 (2,5)	4 (5,2)	6 (13,3)	4 (9,5)	5 (16,7)
	LTB	0 (0)	10 (13,0)	3 (6,7)	8 (19,0)	5 (16,7)
	HTB	11 (27,5)	38 (49,4)	26 (57,8)	26 (61,9)	18 (60,0)
IWG2018_e	NTD	28 (68,3)	25 (26,0)	10 (17,2)	4 (7,7)	2 (5,4)
	MinTD	1 (2,4)	4 (4,2)	6 (10,3)	5 (9,6)	6 (16,2)
	LTB	1 (2,4)	13 (13,5)	4 (6,9)	8 (15,4)	5 (13,5)
	HTB	11 (26,8)	54 (56,3)	38 (65,5)	35 (67,3)	24 (64,9)
de Witte	no	28 (84,8)	25 (44,6)	10 (27,8)	4 (11,8)	2 (9,5)
	low	0 (0)	0 (0)	4 (11,1)	2 (5,9)	1 (4,8)
	mid	0 (0)	5 (8,9)	4 (11,1)	6 (17,6)	2 (9,5)
	high	5 (15,2)	26 (46,4)	18 (50,0)	22 (64,7)	16 (76,2)
de Witte_e	no	28 (80,0)	25 (33,3)	10 (20,0)	4 (8,9)	2 (8,0)
	low	0 (0)	1 (1,3)	4 (8,0)	3 (6,7)	1 (4,0)
	mid	1 (2,9)	7 (9,3)	5 (10,0)	6 (13,3)	2 (8,0)
	high	6 (17,1)	42 (56,0)	31 (62,0)	32 (71,1)	20 (80,0)

Tabelle 43: Korrelationen des IPSS-R-Scores mit Parametern der hämatopoetischen Insuffizienz und klinischen Parametern

	IPSS-R		
	χ^2 , (df)	<i>p</i>	Cramers V
Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose	123,714, (4)	<0,001	0,302
Transfusionspflichtigkeit im Verlauf	95,720, (4)	<0,001	0,263
Transfusionen ohne Kenntnis des exakten Zeitpunktes	102,492, (4)	<0,001	0,270
MDS-CI	2,669, (8)	0,953	0,038
Allgemeinzustand	57,220*	<0,001	0,145
Karnofsky-Index gruppiert	23,953*	0,002	0,280
Hb \leq 10g/dl	286,712 (4)	<0,001	0,410
Hb <8,8-10,>10g/dl	362,611, (8)	<0,001	0,326
Hb Frauen \leq 8g/dl und Männer \leq 9g/dl	147,597 (4)	<0,001	0,294
IWG2018	54,012*	<0,001	0,281
IWG2018_e	60,008*	<0,001	0,279
de Witte	57,303*	<0,001	0,328
de Witte_e	59,723*	<0,001	0,304

* Exakter Test nach Fisher

4.4.4 WPSS

Tabelle 44 zeigt die Teststatistik der Korrelationen der WPSS-Gruppen mit Parametern der hämatopoetischen Insuffizienz und klinischen Parametern. Kein statistisch signifikanter Zusammenhang fand sich zwischen MDS-CI, dem Allgemeinzustand und dem gruppierten Karnofsky-Index. Die Parameter zur Transfusionspflichtigkeit erreichten jedoch hochsignifikante Ergebnisse. Die Verteilungen innerhalb der Kreuztabellen zeigten die gleichen Tendenzen wie schon in Korrelation mit dem IPSS- und IPSS-R-Score. Der Anteil an transfusionspflichtigen Patienten und auch die Transfusionsintensität stieg mit Zunahme der Risikogruppe kontinuierlich an. Auffällig an den Korrelationen mit dem WPSS-Score war jedoch, dass Patienten der *intermediate*-Gruppe im Vergleich zu den anderen Risikogruppen immer den höchsten prozentualen Anteil an Patienten in der *mid*-Kategorie (nach de Witte et al.) und in der *LTB*-Kategorie (nach IWG2018) innehatten. Ansonsten zeigten sich in den Scores ähnliche Verteilungen wie schon in den Korrelationen mit dem IPSS und dem IPSS-R. In Zusammenhang mit den Parametern der Transfusionspflichtigkeit und Transfusionsintensität wurden mittlere (>0,3) bis große (>0,5) Zusammenhänge bezogen auf die Effektstärke erreicht.

Tabelle 44: Korrelationen des WPSS-Scores mit Parametern der hämatopoetischen Insuffizienz und klinischen Parametern

	WPSS		
	χ^2 , (df)	p	Cramers V
Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose	49,579, (4)	<0,001	0,217
Transfusionspflichtigkeit im Verlauf	240,090*	<0,001	0,536
Transfusionen ohne Kenntnis des exakten Zeitpunktes	230,498*	<0,001	0,529
MDS-CI	8,164*	0,385	0,080
Allgemeinzustand	16,384*	0,141	0,096
Karnofsky-Index gruppiert	19,615*	0,057	0,250
Hb \leq10g/dl	42,809 (4)	<0,001	0,194
Hb <8,8-10,>10g/dl	50,744, (8)	<0,001	0,150
Hb Frauen \leq8g/dl und Männer \leq9g/dl	28,616 (4)	<0,001	0,159
IWG2018	76,286*	<0,001	0,365
IWG2018_e	89,058*	<0,001	0,363
de Witte	78,053*	<0,001	0,404
de Witte_e	91,753*	<0,001	0,390

* Exakter Test nach Fisher

4.4.5 Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose

Tabelle 45 zeigt die Teststatistik der Korrelationen von Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose mit MDS-CI, Allgemeinzustand, Karnofsky-Index und den Hb-Gruppierungen. Bei der Korrelation von Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose mit dem MDS-CI sowie Allgemeinzustand zeigten sich hochsignifikante Zusammenhänge ($p < 0,001$). Eine ebenfalls signifikante Korrelation zeigte sich beim Karnofsky-Index ($p = 0,005$). In der Korrelation mit dem MDS-CI war der prozentuale Anteil an Patienten in der intermediären Gruppe von transfusionspflichtigen und nicht transfusionspflichtigen Patienten in etwa gleich (40,9% vs. 38,1%). Der Anteil der Patienten, die einen hohen Index aufwiesen und transfusionspflichtig waren, war deutlich höher als der Anteil der Patienten, die nicht bei Erstdiagnose transfusionspflichtig waren (20,9% vs. 12,9%). Entsprechend verhielt es sich bei Patienten mit niedrigem Komorbiditätenindex genau andersrum. Ähnliches war auch in der Korrelation mit dem Allgemeinzustand zu beobachten. Transfusionspflichtige Patienten präsentierten zu 54,2% einen reduzierten oder deutlich reduzierten Allgemeinzustand. In der anderen Gruppe waren es nur 31,4% der Patienten. Somit überwiegte bei nicht transfusionspflichtigen Patienten der Anteil derer, die sich in gutem oder ausreichendem Allgemeinzustand befanden. Die Effektstärkemaße ergaben hier bei den getesteten Parametern eine kleinere ($> 0,1$) oder mittlere ($> 0,3$) Stärke des vorliegenden Zusammenhangs. Der Zusammenhang zwischen Transfusionspflichtigkeit bei

Erstdiagnose und den Hb-Gruppierungen zeigte eine große Stärke ($>0,5$). 84,8% der Patienten mit einem Hb <8 g/dl waren bei Erstdiagnose transfusionsbedürftig, bei einem Hb von 8-10g/dl waren es 52,0%. Betrug der Hb >10 g/dl, waren nur noch 15,4% der Patienten bei Erstdiagnose transfusionspflichtig.

Tabelle 45: Korrelationen der Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose mit klinischen Parametern und Hb-Gruppierungen

	Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose		
	χ^2 , (df)	p	Cramers V
MDS-CI	24,090, (2)	$<0,001$	0,129
Allgemeinzustand	104,241, (3)	$<0,001$	0,241
Karnofsky-Index gruppiert	10,217*	0,010	0,231
Hb ≤ 10g/dl	815,648, (1)	$<0,001$	0,527
Hb $<8,8-10, >10$g/dl	990,315, (2)	$<0,001$	0,582
Hb Frauen ≤ 8g/dl und Männer ≤ 9g/dl	729,208, (1)	$<0,001$	0,499

* Exakter Test nach Fisher

4.4.6 Transfusionspflichtigkeit im Verlauf

In Tabelle 46 ist die statistische Auswertung der Korrelationen von Transfusionspflichtigkeit im Verlauf mit klinischen Parametern und Hb-Gruppierungen dargestellt. Auch hier ergab sich eine große Stärke im Zusammenhang zwischen den Hb-Gruppierungen und der Transfusionspflichtigkeit im Verlauf. War der Hb bei Erstdiagnose bereits <10 g/dl wurden 96,5% der Patienten im Krankheitsverlauf transfusionsbedürftig. Bei einem Hb >10 g/dl wurden nur knapp die Hälfte der Patienten (50,8%) transfusionspflichtig.

Auch hier zeigte die Verteilung der transfusionspflichtigen und nicht transfusionspflichtigen Patienten auf den gruppierten Karnofsky-Index interessante Tendenzen. Schon bei Erstdiagnose war der Anteil der Patienten mit Karnofsky-Index $<90\%$ unter den Patienten, die im Verlauf transfusionspflichtig wurden, höher (52,1%) als unter den Patienten, die nicht transfusionspflichtig wurden (20%). Gleiches war für den Allgemeinzustand bei Erstdiagnose feststellbar: Patienten mit gutem Allgemeinzustand wurden in 77,9% der Fälle transfusionspflichtig, Patienten mit deutlich reduziertem Allgemeinzustand in 93,9% der Fälle. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Transfusionspflichtigkeit im Verlauf und MDS-CI war nicht feststellbar.

Tabelle 46: Korrelationen der Transfusionspflichtigkeit im Verlauf mit klinischen Parametern und Hb-Gruppierungen

	Transfusionspflichtigkeit im Verlauf		
	χ^2 , (df)	<i>p</i>	Cramers V
MDS-CI	2,983, (2)	0,225	0,046
Allgemeinzustand	54,939, (3)	<0,001	0,175
Karnofsky-Index gruppiert	16,114*	0,001	0,294
Hb </>10g/dl	876,570, (1)	<0,001	0,541
Hb <8,8-10,>10g/dl	920,783, (2)	<0,001	0,555
Hb Frauen </>8g/dl und Männer </>9g/dl	489,202, (1)	<0,001	0,404

* Exakter Test nach Fisher

4.4.7 Transfusionen ohne Kenntnis des exakten Zeitpunktes

In Tabelle 47 findet sich die Teststatistik der Korrelationen der Variable „Transfusionen ohne Kenntnis des exakten Zeitpunktes“ mit dem MDS-CI, dem Allgemeinzustand, dem gruppierten Karnofsky-Index sowie den Hb-Gruppierungen. Hochsignifikante Zusammenhänge waren auch hier zwischen Transfusionsgabe und Allgemeinzustand und Karnofsky-Index feststellbar. Patienten in gutem Allgemeinzustand erhielten in 72,1% der Fälle Transfusionen. Ein kontinuierlicher Anstieg der Transfusionsgabe mit Verschlechterung des Allgemeinzustandes war zu beobachten. So bekamen Patienten in deutlich reduziertem Allgemeinzustand in 93,2% der Fälle Erythrozytenkonzentrate. Eine Korrelation mit dem MDS-CI bestand nicht. Auch hier zeigten sich Zusammenhänge mit großer Stärke zwischen Transfusionsgabe und Hb-Gruppierungen. Es erhielten 99,8% der Patienten mit einem Hb <8g/dl Transfusionen, in der Gruppe mit einem Hb von 8-10g/dl waren es 93,5%. Bei einem Hb >10g/dl erfolgte bei 50% der Patienten die Gabe von Transfusionen.

Tabelle 47: Korrelationen von Transfusionen ohne Kenntnis des exakten Zeitpunktes mit klinischen Parametern und Hb-Gruppierungen

	Transfusionen ohne Kenntnis des exakten Zeitpunktes		
	χ^2 , (df)	<i>p</i>	Cramers V
MDS-CI	4,991, (2)	0,082	0,058
Allgemeinzustand	57,663, (3)	<0,001	0,175
Karnofsky-Index gruppiert	15,779*	<0,001	0,283
Hb </>10g/dl	934,517, (1)	<0,001	0,545
Hb <8,8-10,>10g/dl	979,570, (2)	<0,001	0,559
Hb Frauen </>8g/dl und Männer </>9g/dl	534,457, (1)	<0,001	0,412

* Exakter Test nach Fisher

4.4.8 Scores nach IWG2018 und de Witte et al. und verschiedene Gruppierungen des Hämoglobinwertes

Tabelle 48: Korrelationen der Transfusionscores und Hb-Gruppierungen mit klinischen Parametern											
	MDS-CI			Allgemeinzustand			Karnofsky-Index gruppiert			Cramers V	
	χ^2 , (df)	p	Cramers V	χ^2 , (df)	p	Cramers V	χ^2 , (df)	p	Cramers V		
IWG2018	4,928*	0,555	0,101	24,876*	0,001	0,202	9,868*	0,420	0,231	0,231	
IWG2018_e	4,926*	0,554	0,092	20,662*	0,007	0,172	10,707*	0,310	0,235	0,235	
de Witte	11,340*	0,060	0,174	20,885*	0,005	0,207	6,042*	0,607	0,389	0,389	
de Witte_e	6,290*	0,379	0,115	12,421*	0,148	0,149	6,667*	0,416	0,276	0,276	
Hb </>10g/dl	1,424, (2)	0,491	0,029	105,127, (3)	<0,001	0,214	23,055*	<0,001	0,318	0,318	
Hb <8,8-10,>10g/dl	3,381, (4)	0,496	0,031	138,403, (6)	<0,001	0,174	26,819*	<0,001	0,243	0,243	
Hb Frauen </>8g/dl und Männer </>9g/dl	3,386, (2)	0,184	0,044	94,760, (3)	<0,001	0,203	5,288*	0,120	0,154	0,154	

* Exakter Test nach Fisher

Die Teststatistik der Korrelationen des MDS-CI, Allgemeinzustandes und des gruppierten Karnofsky-Indexes mit Hb-Gruppierungen sowie Transfusionscores sind in Tabelle 48 abgebildet. Zwischen MDS-CI und den Transfusionscores bzw. Hb-Gruppierungen wurde kein Zusammenhang gefunden. Korrelationen wurden jedoch zwischen Allgemeinzustand und den verschiedenen Hb-Einteilungen gefunden. Niedrige Hb-Werte waren eher bei Patienten in schlechterem Allgemeinzustand zu finden. So wiesen in der dreistufigen Einteilung nur 13,6% der Patienten in gutem Allgemeinzustand einen Hb <8g/dl auf. Bei Patienten in ausreichendem Allgemeinzustand waren es 21,0%. In reduziertem Allgemeinzustand wiesen 36,9% der Patienten einen Hb <8g/dl auf. Bei Patienten in deutlich reduziertem Allgemeinzustand betrug bei 41,1% der Hb <8g/dl.

Über die Zusammenhänge mit den Transfusionscores IWG2018, IWG2018_e ließ sich auf Grund der niedrigen Fallzahlen in den einzelnen Gruppen keine Aussage über die Verteilung auf die Kategorien der Transfusionsintensitäten treffen. Hier war beispielsweise in der Korrelation am erweiterten IWG-Score zu erkennen, dass 59,6% der Patienten mit

reduziertem und 75,0% der Patienten mit deutlich reduziertem Allgemeinzustand Patienten einen hochgradigen Transfusionsbedarf aufwiesen. Hier stieg also auch mit Verschlechterung des Allgemeinzustandes der Anteil an hochgradig transfusionspflichtigen Patienten. Zwischen den Scores und dem gruppierten Karnofsky-Index bestand kein Zusammenhang. Es wurde jedoch ein Zusammenhang zwischen Karnofsky-Index und Hb-Gruppierungen gefunden. 61,5% der Patienten mit einem Karnofsky-Index von 100% wiesen einen Hb >10g/dl auf. Bei Patienten mit einem Karnofsky-Index in Höhe von 90% betrug bei 53,0% der Hb >10g/dl. Bei Patienten mit Karnofsky-Index >45-<90% lag bei 24,3% der Hb >10g/dl.

4.4.9 Epospiegel bei Erstdiagnose und Epothérapie

Tabelle 49 zeigt die Teststatistik der Korrelationen des Epospiegels bei Erstdiagnose mit Parametern der hämatopoetischen Insuffizienz. Es bestand ein Zusammenhang zwischen Epospiegel und Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose. So waren 77,5% der Patienten mit einem Epospiegel >500U/l bei Erstdiagnose bereits transfusionspflichtig. Bei einem Epospiegel zwischen 200 und 500U/l waren es 53,0% der Patienten. Lag der Epospiegel <200U/l waren 37,6% der Patienten transfusionspflichtig. Eine Korrelation wurde auch zwischen Transfusionspflichtigkeit im Verlauf und Epospiegel gefunden. Bei einem Epospiegel >500U/l wurden 98,7% der Patienten im Krankheitsverlauf transfusionspflichtig. Betrug der Epospiegel bei Erstdiagnose 200-500U/l wurden 89,7% der Patienten transfusionspflichtig. Bei Patienten mit einem Epospiegel <200U/l wurden 79,8% transfusionsbedürftig. Außerdem wiesen Patienten mit hohem Epospiegel (>500U/l) einen niedrigeren Hb auf. Bei 94,1% der Patienten betrug der Hb <10g/dl. Bei Patienten mit einem Epospiegel von 200-500U/l wiesen 67,4% der Patienten einen Hb <10g/dl auf. Bei einem Epospiegel <200U/l betrug nur noch bei 55,0% der Patienten der Hb <10g/dl. Innerhalb der Korrelationen zwischen Transfusionscores und Epospiegel war zu erkennen, dass der Anteil an hochgradig transfusionspflichtigen Patienten mit steigendem Epospiegel anstieg. Auf Grund der niedrigen Fallzahlen in den Kategorien mit gering- oder mittelgradiger Transfusionspflichtigkeit ließ sich hier zu den Verteilungen auf die unterschiedlichen Epospiegel keine Aussage treffen. Zwischen Epothérapie und Epospiegel bestand eine Korrelation. Patienten, die mit Epo behandelt wurden, wiesen hauptsächlich Epospiegel <200U/l auf.

Des Weiteren bestand ein Zusammenhang zwischen Epothérapie und den zwei- und dreistufigen Hb-Gruppierungen. So war der Anteil an Patienten, die mit Epo behandelt wurden, bei einem Hb <10g/dl mit 27,6% etwas höher als der Anteil der Patienten, deren Hb bei Erstdiagnose >10g/dl betrug (19,3%). Es wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen Epothérapie und Transfusionscores gefunden. Patienten mit und ohne

Epothherapie teilten sich bezogen auf relative Häufigkeiten gleichmäßig auf die verschiedenen Transfusionsintensitäten auf (Daten hier nicht abgebildet).

Tabelle 49: Korrelationen des Epospiegels Parametern der hämatopoetischen Insuffizienz

	gruppiertes Epospiegel ¹		
	χ^2 , (df)	p	Cramers V
Epothherapie	24,580, (2)	<0,001	0,298
Hb </>10g/dl	45,735, (2)	<0,001	0,295
Hb <8,8-10,>10 g/dl	59,832, (4)	<0,001	0,238
Hb Frauen </>8g/dl und Männer </>9g/dl	37,846, (2)	<0,001	0,268
de Witte	14,407*	0,013	0,163
de Witte_e	21,979*	<0,001	0,269
IWG2018	11,974*	0,044	0,209
IWG2018_e	16,515*	0,009	0,220
Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose	41,962, (2)	<0,001	0,299
Transfusionspflichtigkeit im Verlauf	19,376, (2)	<0,001	0,203
Transfusionen ohne Kenntnis des genauen Zeitpunktes	20,855, (2)	<0,001	0,210

* Exakter Test nach Fisher

gruppiertes Epospiegel¹: >500U/l, 200-500U/l, >200U/l

4.4.10 Morphologische Charakteristika

In Tabelle 50 ist die Teststatistik der Korrelationen zwischen medullärem sowie peripherem Blastenanteil und den Parametern der hämatopoetischen Insuffizienz abgebildet.

Es wurden hochsignifikante Zusammenhänge zwischen Blastenanteil im Knochenmark und Parametern der hämatopoetischen Insuffizienz gefunden. So stieg der Anteil an Patienten, die bei Erstdiagnose transfusionspflichtig waren, deutlich zwischen 49,2% bei Patienten mit <5% Blasten und 70,4% der Patienten mit >20% medullären Blasten. Ein prozentualer Anstieg des Patientenanteils, der im Krankheitsverlauf transfusionspflichtig wurde, zeigte sich ebenfalls mit steigendem Blastenanteil: Bei einem Blastenanteil <5% wurden 81,8% der Patienten transfusionspflichtig, zwischen 5 und 10% medullären Blasten waren es 93,0% der Patienten. Ein weiterer Anstieg zeigte sich zwischen 10 und 20% Blastenanteil. 95,2% der Patienten mit 10% Blastenanteil wurden transfusionspflichtig, bei über 20% medullären Blasten waren es 98,5% der Patienten. In Korrelation mit den Transfusionscores zeigten sich signifikante Zusammenhänge. Im Zusammenhang mit dem de Witte Score fanden sich folgende Auffälligkeiten: In der Kategorie der hochgradig transfusionspflichtigen Patienten waren 26,3% der Patienten mit Blasten <5% vertreten, bei Patienten mit einem Blastenanteil >5% waren es in allen Gruppierungen zwischen 60 und 67,5% der Patienten. Trotz niedrigerer Fallzahlen in den Kategorien *low* und *mid* stieg auch hier fast kontinuierlich der Anteil an Patienten mit steigendem Blastenanteil an. Befanden sich beispielsweise in der Gruppe der nicht transfusionspflichtigen Patienten eine Mehrheit

der Patienten mit einem Blastenanteil <5%, verteilte sich der Anteil der Patienten mit höherem Blastenanteil eher auf die Kategorien mit gering- bis mittelgradigem Transfusionsbedarf und nicht mehr auf die Kategorie der nicht transfusionspflichtigen Patienten. Auch in der Korrelation mit den Einteilungen des Hb-Werts zeigte sich mit steigendem Blastenanteil eine zunehmende Anzahl an Patienten mit niedrigeren Hämoglobinwerten.

Die Korrelationen zwischen peripherem Blastenanteil und Parametern der hämatopoetischen Insuffizienz zeigten ähnliche Ergebnisse und werden deshalb nur kurz vorgestellt. Mit steigendem Blastenanteil stieg der Anteil an Patienten, die bei Erstdiagnose transfusionspflichtig waren und im Verlauf der Erkrankung transfusionspflichtig wurden. Auch im Score nach IWG2018 ist ersichtlich, dass mit steigendem Blastenanteil ein größerer Anteil der Patienten hochgradig transfusionspflichtig war. Waren es bei <1% Blasten 33,1% der Patienten, stieg der Anteil bei >1-<5% auf 69,6% bis hin zu 78,6% bei Patienten mit peripherem Blastenanteil über 5%. Der Anteil an nicht transfusionspflichtigen Patienten sank mit zunehmenden Blastenanteil. Eine Aussage zur Verteilung auf die *MinTD*- und *LTB* -Kategorien konnte hier nicht eindeutig getroffen werden. Patienten mit <1% peripheren Blasten verteilten sich aber eher auf die Kategorie der nicht transfusionspflichtigen Patienten statt auf die Kategorie der geringgradig (*MinTD* und *LTB*) transfusionspflichtigen Patienten. Umgekehrt war es bei Patienten mit peripheren Blasten >1-<5% und >5%. Hier waren mehr Patienten den geringgradig transfusionsbedürftigen Patienten zuzuordnen statt den nicht transfusionspflichtigen Patienten. Ebenfalls war eine Korrelation zwischen Hb-Wert und peripherem Blastenanteil nachweisbar. Der Anteil an niedrigeren Hb-Werten stieg mit steigendem Blastenanteil. Die Effektstärke war hier jedoch wie auch in der Korrelation mit den medullären Blasten nur sehr klein. Mit kleiner Stärke des Effektstärkemaßes wurden ebenfalls die Variablen zur Transfusionspflichtigkeit und mit kleiner bis mittlerer Stärke der Zusammenhang zwischen medullären und peripheren Blastenanteilen und Transfusionsscores bewertet.

Tabelle 50: Korrelationen medullärer Blastenteile sowie peripherer Blastenteile mit Parametern der hämatopoetischen Insuffizienz

	Blasten IPSS ¹			Blasten peripher ²		
	χ^2 , (df)	p	Cramers V	χ^2 , (df)	p	Cramers V
Hb ≤ 10 g/dl	26,520, (3)	<0,001	0,081	16,529, (2)	<0,001	0,069
Hb $< 8,8-10, > 10$ g/dl	50,896, (6)	<0,001	0,079	31,692, (4)	<0,001	0,096
Hb ≤ 8 g/dl Frauen und Männer ≤ 9 g/dl	19,036, (3)	<0,001	0,068	26,419, (2)	<0,001	0,087
de Witte	70,623*	<0,001	0,280	50,900*	<0,001	0,330
de Witte_e	53,031*	<0,001	0,215	35,678*	<0,001	0,243
IWG2018	71,552*	<0,001	0,252	42,799*	<0,001	0,245
IWG2018_e	62,430*	<0,001	0,215	33,920*	<0,001	0,220
Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose	33,193, (3)	<0,001	0,114	10,508, (2)	0,005	0,065
Transfusionspflichtigkeit im Verlauf	93,375, (3)	<0,001	0,189	25,787, (2)	<0,001	0,100
Transfusionen ohne Kenntnis des exakten Zeitpunktes	25,464, (3)	<0,001	0,091	30,757, (2)	<0,001	0,107

*Exakter Test nach Fisher

Blasten IPSS¹ <5%, >5-<10%, >10-<20%, >20%

Blasten peripher <1%, >1-<5%, >5%

In Tabelle 51 erfolgt die Abbildung der Teststatistik der Korrelationen zwischen Zellularitäten der Erythropoese und des Knochenmarks und dem Vorhandensein von Ringsideroblasten (dichotom $\leq 15\%$) mit Parametern der hämatopoetischen Insuffizienz.

Eine Korrelation zwischen Zellularitäten der Erythropoese und Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose konnte beobachtet werden. So waren Patienten mit hypozellulärer Erythropoese zur Erstdiagnose schon zu 52,6% transfusionspflichtig. 49,2% der Patienten mit hyperzellulärer Erythropoese und 39,2% der Patienten mit normozellulärer Erythropoese waren bei Erstdiagnose transfusionspflichtig. Eine Korrelation der Transfusionspflichtigkeit im Verlauf mit den Zellularitäten der Erythropoese ließ sich nicht nachweisen. Der Anteil an transfusionspflichtigen Patienten verteilte sich relativ gleichmäßig auf die verschiedenen Zellularitäten (normozellulär 83,9%, hyperzellulär 86,0%, hypozellulär 90,0%). Signifikant zeigte sich jedoch die Transfusionsgabe ohne Kenntnis des exakten Zeitpunktes. Hier erhielten 80,7% bzw. 80,4% der Patienten mit hypo- bzw. hyperzellulärer Erythropoese Transfusionen, bei normozellulärer Erythropoese waren es mit 73,1% weniger Patienten. In der Korrelation mit den Transfusionscores zeigte sich nur der de Witte-Score signifikant. Bezüglich der Verteilung auf die jeweiligen Transfusionsintensitäten lassen sich auf Grund der teilweise sehr niedrigen Fallzahlen in

den Gruppen keine eindeutigen Aussagen treffen. Es wurden ebenfalls Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Zellularitäten der Erythropoese und den verschiedenen Einteilungen der Hb-Werte gefunden. Beispielsweise fand sich innerhalb der dreistufigen Hb-Einteilung, dass 51,1% der Patienten mit normozellulärer Erythropoese einen Hb-Wert >10g/dl aufwiesen. Bei Patienten mit hypo- bzw. hyperzellulärer Erythropoese waren es nur 36,9% bzw. 36,0% der Patienten. Gegenläufig verhielt es sich bei Hb-Werten <8g/dl. Hier war der Anteil an Patienten mit hypozellulärer Erythropoese am höchsten (27,5%), gefolgt von hyperzellulärer (22,6%) und normozellulärer (17,1%) Erythropoese.

Es konnte ein Zusammenhang zwischen den Zellularitäten des Knochenmarks und den Parametern der hämatopoetischen Insuffizienz gezeigt werden. Die Verteilung der Zellularitäten auf die einzelnen Hb-Kategorien war jedoch nicht allzu deutlich. In der Korrelation mit dem dreistufigen Hb-Wert war das Ergebnis dennoch signifikant (Log-Rank $p=0,010$). Ein hypozelluläres und normozelluläres Knochenmark war am häufigsten mit einem Hb-Wert >10g/dl (40,4% und 40,3%) verbunden. Patienten mit hyperzellulärem Knochenmark präsentierten am häufigsten einen Hb zwischen 8 und 10g/dl (39,8%). Patienten mit normozellulärem Knochenmark wiesen am seltensten einen Hb <8g/dl (19,4%) auf. Der Anteil an hypo- und hyperzellulärem Knochenmark verbunden mit einem Hb <8g/dl war annähernd gleich (25,6% und 24,5%). Ein eindeutigerer Zusammenhang bestand jedoch zwischen Zellularitäten und Transfusionspflichtigkeit im Verlauf. Patienten mit normozellulärem Knochenmark wurden in 79% der Fälle transfusionspflichtig. Bei hypo- und hyperzellulären Befunden waren es 90% der Patienten. Auch in Korrelation mit den Transfusionsintensitäten konnten signifikante Ergebnisse erzielt werden. Hier fiel auf, dass prozentual gesehen nur halb so viele Patienten mit normozellulärem Knochenmark hochgradig transfusionsbedürftig wurden, wie Patienten mit hypo- oder hyperzellulärem Knochenmark (nach IWG2018 und de Witte). Umgekehrt waren hier viele Patienten nicht transfusionspflichtig. In den Kategorien der gering- bis mittelgradig transfusionsbedürftigen Patienten verteilten sich die verschiedenen Zellularitäten jedoch annähernd gleich häufig. So blieb nur der Unterschied zwischen normozellulären Knochenmarksbefunden, wo viele Patienten nicht transfusionsbedürftig waren, aber im Verhältnis auch schon viele Patienten in den Kategorien der gering- bis mittelgradig transfundierten Patienten zu finden waren. Im Vergleich dazu war bei Patienten mit hypo- und hyperzellulärem Knochenmark der Anteil an hochgradig transfusionspflichtigen Patienten hoch. Ebenso war aber auch der Anteil an gering- und mittelgradig transfusionsbedürftigen Patienten ungefähr so groß, wie der Anteil an nicht transfusionsbedürftigen Patienten. Diese Beobachtungen konnten lediglich in der Korrelation mit den IWG2018-Scores gemacht werden. In den Scores nach de Witte konnte dies so nicht gezeigt werden.

Das Auffinden von Ringsideroblasten zeigte keinen Zusammenhang mit der Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose. Jedoch konnte eine Korrelation zwischen der Transfusionspflichtigkeit im Verlauf und dem Vorhandensein von Ringsideroblasten gezeigt werden. 89,0% der Patienten mit Ringsideroblasten wurden transfusionspflichtig, bei Patienten ohne Ringsideroblasten waren es 79,8% ($p < 0,001$). In der Kategorie „Transfusionen ohne Kenntnis des exakten Zeitpunktes“ erhielten Patienten mit Ringsideroblasten in 86,2% der Fälle Transfusionen. Bei Patienten ohne Ringsideroblasten waren es 76,6% ($p < 0,001$). Außerdem bestanden Zusammenhänge zwischen dem Vorhandensein von Ringsideroblasten und dem Hb-Wert bei Erstdiagnose. Bei der zweistufigen Hb-Einteilung zeigten 69,1% der Patienten mit Ringsideroblasten einen Hb < 10 g/dl. Bei Patienten ohne Ringsideroblasten wiesen 59,4% der Patienten einen Hb < 10 g/dl auf.

Die hier ermittelten Zusammenhänge erreichten bezogen auf die Effektstärke nur einen Effekt kleiner Stärke.

Tabelle 51: Korrelationen von Zellularitäten der Erythropoese und des Knochenmarks sowie dem Vorkommen von Ringsideroblasten mit Parametern der hämatopoetischen Insuffizienz

	Zellularität Erythropoese ¹			Zellularität Knochenmark ¹			Ringsideroblasten ²		
	χ^2 , (df)	p	Cramers V	χ^2 , (df)	p	Cramers V	χ^2 , (df)	p	Cramers V
Hb ≤ 10 g/dl	24,031, (2)	<0,001	0,121	5,240, (2)	0,073	0,047	16,972, (1)	<0,001	0,089
Hb <8,8-10, >10 g/dl	31,334, (4)	<0,001	0,097	13,324, (4)	0,010	0,053	16,342, (2)	<0,001	0,087
Hb Frauen ≤ 8 g/dl und Männer ≤ 9 g/dl	19,716, (2)	<0,001	0,109	8,646, (2)	0,013	0,060	5,633, (1)	0,018	0,051
de Witte	12,102*	0,042	0,230	18,716	0,003	0,222	2,685*	0,395	0,140
de Witte_e	9,025*	0,155	0,175	19,228	0,002	0,199	6,290*	0,379	0,115
IWG2018	9,032*	0,166	0,160	20,315	0,002	0,201	4,691*	0,188	0,141
IWG2018_e	7,272*	0,292	0,134	21,065	0,002	0,188	5,465*	0,131	0,140
Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose	10,335, (2)	0,006	0,095	0,889, (2)	0,641	0,024	2,665, (1)	0,103	0,041
Transfusionspflichtigkeit im Verlauf	3,680, (2)	0,159	0,057	35,742, (2)	<0,001	0,149	18,502, (1)	<0,001	0,108
Transfusionen ohne Kenntnis des exakten Zeitpunktes	7,289, (2)	0,026	0,075	30,480, (2)	<0,001	0,129	18,664, (1)	<0,001	0,107
*Exakter Test nach Fisher									
Zellularität ¹ hyperzellulär, normozellulär, hypozellulär									
Ringsideroblasten ² $\leq 15\%$									

Tabelle 52 zeigt die Teststatistik der Korrelationen von Knochenmarkfibrose und Anzahl der Zytopenien mit Parametern der hämatopoetischen Insuffizienz.

Ein Zusammenhang zwischen Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose und Vorhandensein einer Knochenmarkfibrose wurde nicht gefunden. Jedoch fand sich eine Korrelation mit der Transfusionspflichtigkeit im Verlauf. Hier wurden 92,0% der Patienten mit Knochenmarkfibrose transfusionspflichtig und 84% der Patienten ohne Knochenmarkfibrose. Auch eine Korrelation zwischen Vorhandensein einer Knochenmarkfibrose und Einteilungen des Hämoglobinwertes wurde gefunden. Der Anteil an Patienten mit Knochenmarkfibrose mit einem Hb-Wert $<10\text{g/dl}$ lag bei 68,6%, Patienten ohne Knochenmarkfibrose hatten zu 56,2% einen Hb $<10\text{g/dl}$. Das Effektstärkemaß zeigte hier Zusammenhänge kleiner Stärke an.

Korrelationen konnten auch bei Anzahl der Zytopenien und Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose gefunden werden. Je mehr Zytopenien vorlagen, desto eher bestand bei Erstdiagnose bereits eine Transfusionspflichtigkeit. Patienten ohne Zytopenien bei Erstdiagnose (Hb $>10\text{g/dl}$) waren zu 20,6% transfusionsbedürftig. Bei Patienten mit einer Zytopenie waren es 48,8% der Patienten. Patienten mit zwei bzw. drei Zytopenien waren bereits zu 57,1% bzw. 72,2% bei Erstdiagnose transfusionspflichtig. Mit zunehmender Anzahl der Zytopenien, die schon bei Erstdiagnose bestanden, erhöhte sich auch der Anteil an Patienten, die im Krankheitsverlauf transfusionspflichtig wurden. Bei keiner Zytopenie waren es 62,5% der Patienten, bei einer Zytopenie schon 86,3% der Patienten. Wiesen Patienten zwei oder drei Zytopenien auf, wurden 90,9%, bzw. 97,6% der Patienten transfusionspflichtig. Zusammenhänge mit mittlerer bis großer Stärke wurden zwischen der Anzahl der Zytopenien und Hb-Einteilungen berechnet. Auch wenn der Hämoglobinwert in die Anzahl der Zytopenien einbezogen wurde, war der Anteil an Patienten mit Hb $<10\text{g/dl}$ mit steigender Anzahl an Zytopenien höher. 58,3% der Patienten mit einer Zytopenie wiesen einen Hb $<10\text{g/dl}$ auf. Bei Patienten mit zwei Zytopenien hatten 71,8% der Patienten einen Hb-Wert $<10\text{g/dl}$. Präsentierten die Patienten bei Erstdiagnose bereits drei Zytopenien, so hatten alle (100%) einen Hb-Wert $<10\text{g/dl}$. Es fanden sich auch Zusammenhänge zwischen Transfusionscores und der Anzahl der Zytopenien. Nach IWG2018 war auch hier ein Anstieg der hochgradig transfusionspflichtigen Patienten mit Anstieg der Anzahl an Zytopenien erkennbar. Andere Aussagen ließen sich anhand dieser Korrelation nicht treffen. Nach de Witte-Score stieg auch hier der Anteil an hochgradig transfusionspflichtigen Patienten mit Anstieg der Anzahl an Zytopenien bei Erstdiagnose. Ein Anteil von 21,7% der Patienten ohne Zytopenie wurde hochgradig transfusionsbedürftig. Ein kontinuierlicher Anstieg dieses Anteils bis zu den Patienten mit drei Zytopenien (61,3% hochgradig transfusionsbedürftig) war zu erkennen. Auch hier war trotz niedrigerer Fallzahlen in den Kategorien *low* und *mid* erkennbar, dass sich Patienten

ohne Zytopenien und mit nur einer Zytopenie vorwiegend in die Kategorie der nicht transfusionspflichtigen Patienten einteilen ließen. Bei Patienten mit zwei Zytopenien waren zwar immer noch mehr Patienten nicht transfusionspflichtig als in den *low*- und *mid*-Kategorien, jedoch überwiegte hier der Anteil an hochgradig transfusionsbedürftigen Patienten. Patienten mit drei Zytopenien waren jedoch häufiger leichtgradig (*low* und *mid*) transfusionspflichtig, statt nicht transfusionspflichtig.

Tabelle 52: Korrelationen der Anzahl an Zytopenien sowie dem Vorkommen einer Knochenmarkfibrose mit Parametern der hämatopoetischen Insuffizienz

	Knochenmarkfibrose ¹			Anzahl Zytopenien ²		
	χ^2 , (df)	<i>p</i>	Cramers V	χ^2 , (df)	<i>p</i>	Cramers V
Hb </>10g/dl	14,654, (1)	<0,001	0,088	1274,132, (3)	<0,001	0,577
Hb <8,8-10,>10 g/dl	21,702, (1)	<0,001	0,107	1161,171, (6)	<0,001	0,390
Hb Frauen </>8g/dl und Männer </>9g/dl	11,055, (1)	0,001	0,076	494,648, (3)	<0,001	0,360
de Witte	3,806*	0,250	0,148	53,484*	<0,001	0,258
de Witte_e	3,170*	0,320	0,116	63,132*	<0,001	0,242
IWG2018	4,331*	0,217	0,143	65,376*	<0,001	0,247
IWG2018_e	4,873*	0,167	0,139	69,362*	<0,001	0,234
Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose	0,833, (1)	0,362	0,026	206,863, (3)	<0,001	0,291
Transfusionspflichtigkeit im Verlauf	8,993, (1)	0,003	0,084	210,821, (3)	<0,001	0,292
Transfusionen ohne Kenntnis des exakten Zeitpunktes	14,930, (1)	<0,001	0,101	318,699, (3)	<0,001	0,333

*Exakter Test nach Fisher

Knochenmarkfibrose¹ ja/ nein; Anzahl Zytopenien² 0-3

4.5 Zusammenhang zwischen Höhe des Hbs bei erstmaliger Transfusionspflichtigkeit und Geschlecht

Es wird ein Zusammenhang zwischen Höhe des Hbs bei erstmaliger Transfusionspflichtigkeit und Geschlecht vermutet. Die Hypothese nimmt an, dass Frauen einen niedrigeren Hb tolerieren können, bevor sie transfusionsbedürftig werden. Diese Vermutung ergibt sich aus den unterschiedlichen Hb-Normwerten nach Geschlecht (Männer 13,6-17,2g/dl vs. Frauen 12-15g/dl). Weist ein männlicher Patient beispielsweise einen Hb-Wert von 8g/dl auf, weicht dieser Wert weiter vom Normwert ab, als dies bei einer weiblichen Patientin mit gleichem Hb der Fall wäre. Somit stellt sich die Frage, ob Frauen einen Abfall auf niedrigere Hb-Werte tolerieren als Männer, bevor sie transfundiert werden müssen. Mit den hier verfügbaren Daten kann sich der Beantwortung dieser Frage jedoch

nur genähert werden, da lediglich der Hb-Wert bei Erstdiagnose verfügbar war und nicht der Hb-Wert am Tag der erstmaligen Transfusion. So wird beispielsweise nicht berücksichtigt, dass einige Patienten schon vor Erstdiagnose transfusionspflichtig waren und der bei Erstdiagnose erhobene Hb-Wert durch verabreichte Transfusionen dadurch falsch hoch war.

Zunächst wurde untersucht, ob sich der Hb-Wert bei Erstdiagnose zwischen Frauen und Männern generell unterschied. Deskriptive Daten zum Hb-Wert unterteilt nach Geschlecht finden sich in Tabelle 53. Da die intervallskalierten Hb-Werte nach Shapiro-Wilk keine Normalverteilung aufwiesen, wurde der Mann-Whitney-Test durchgeführt. Als unabhängige Variable wurde hier das Geschlecht gewählt. Der Hb-Wert bei Erstdiagnose unterschied sich signifikant zwischen Männern und Frauen ($U= 1960323,0$, $z=-5003$, $p<0,001$). Der Hb-Wert der Männer (Mittlerer Rang 2176,36) war zur Erstdiagnose höher als der Hb-Wert der Frauen (Mittlerer Rang 1987,79).

Tabelle 53: Hb-Werte bei Erstdiagnose

Hb bei Erstdiagnose Männer		Hb bei Erstdiagnose Frauen	
Median	8,0	Median	7,9
Mittelwert	8,1	Mittelwert	8,0
Minimum	2,5	Minimum	2,15
Maximum	14,4	Maximum	14,1

Des Weiteren wurde analysiert, ob es einen Unterschied in der Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose zwischen Männern und Frauen gab. Auch hier fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den mittleren Rängen ($U=982911,0$, $z=-3,593$, $p<0,001$). Dieser war bei Männern (1509,43) höher als bei Frauen (1411,32), womit die Männer häufiger bei Erstdiagnose transfusionspflichtig waren.

Außerdem wurde zusätzlich nur die Gruppe der Patienten untersucht, die schon bei Erstdiagnose transfusionspflichtig war. Hier wurde ebenfalls der Hb-Wert bei Erstdiagnose zwischen den Geschlechtern verglichen. Zwar zeigten männliche Patienten einen etwas höheren mittleren Rang (698,40 vs. 664,03) und somit auch hier einen höheren Hb-Wert als Frauen, es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern ($U=219608,5$, $z= -1,607$, $p=0,108$). An dieser Stelle ist nochmals darauf hinzuweisen, dass es sich bei der Analyse nicht um den Hb-Wert bei der ersten Transfusion handelte, den man zur genauen Analyse der Fragestellung benötigen würde. Somit kann man sich hier der Beantwortung der Fragestellung allenfalls nur annähern.

Auch wenn Männer allgemein bei Erstdiagnose einen höheren Hb aufwiesen und bei Männern bei Erstdiagnose schon häufiger eine Transfusionspflichtigkeit bestand, lassen sich diese Ergebnisse nicht in Beziehung zueinander setzen. Aufgrund der zwei

verschiedenen Analysen (Hb und Transfusionspflichtigkeit) ist das Patientenkollektiv der Männer untereinander nicht vergleichbar und auch die Problematik des fehlenden Hb-Wertes zum Zeitpunkt der erstmaligen Transfusion bleibt bestehen. Somit kann die Hypothese, dass Frauen niedrigere Hb-Werte tolerieren und somit später transfusionspflichtig werden, anhand dieser Daten nicht beantwortet und bestätigt werden.

4.6 Multivariate Analysen

In der multivariaten Regressionsanalyse wurden die prognostisch relevanten Parameter der hämatopoetischen Insuffizienz auf ihre Unabhängigkeit voneinander untersucht. Dies wurde mit Hilfe einer vorwärts gerichteten logistischen Regressionsanalyse umgesetzt. In einer ersten Analyse (Tabelle 54) wurden die Parameter Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose, IWG2018- und de Witte-Score an 297 verfügbaren Fällen untersucht. Der stärkste unabhängige Prognoseparameter für die Überlebenszeit war hier die Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose, gefolgt vom IWG2018-Score. Die Hinzunahme des de Witte-Scores erzielte keine Verbesserung des Regressionsmodells. Bei einer Cox-Regression mit den kategorialen Variablen Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose und IWG2018 hielt nur die Variable „Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose“ der Analyse stand ($n=383$, $\chi^2=11,991$, $p=0,001$, $\text{Exp}(B) = 1,635$).

Tabelle 54: Multivariate Analyse der Parameter der hämatopoetischen Insuffizienz

	χ^2 (Wald)	p	Exp(B)
Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose	14,335	<0,001	1,863
IWG2018	9,588	0,022	
de Witte	7,773	0,051	

In einer weiteren multivariaten Analyse (Tabelle 55) wurden dann Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose, IWG2018 und Transfusionspflichtigkeit im Verlauf als kategoriale Variablen einbezogen ($n=372$). Hier hielt erneut nur die Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose der Analyse stand.

Tabelle 55: Multivariate Analyse der Parameter der hämatopoetischen Insuffizienz

	χ^2 (Wald)	p	Exp(B)
Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose	11,773	0,001	1,635
IWG2018	5,769	0,123	
Transfusionspflichtigkeit im Verlauf	1,047	0,306	

In einem weiteren Schritt wurde überprüft, ob neben der Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose auch eine Gruppierung des Hb-Werts einen unabhängigen prognostischen Wert aufweist. In der multivariaten Regressionsanalyse (n=2652) erwiesen sich beide Parameter unabhängig voneinander als prognostisch relevant (Tabelle 56).

Tabelle 56: Multivariate Analyse der Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose und Hb

	χ^2 (Wald)	<i>p</i>	Exp(B)
Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose	155,804	<0,001	1,710
Hb <10g/dl	21,163	<0,001	1,270

In einem letzten Schritt wurde die Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose als stärkster unabhängiger Parameter der hämatopoetischen Insuffizienz in Kombination mit dem IPSS-R-Score auf Unabhängigkeit untersucht (n=1230). Der IPSS-R-Score zeigte als prognostischer Parameter die größte Stärke, aber auch die Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose wurde mit hochsignifikantem Ergebnis in das Modell eingeschlossen (Tabelle 57)

Tabelle 57: Multivariate Analyse der Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose und des IPSS-R-Scores

	χ^2 (Wald)	<i>p</i>	Exp(B)
IPSS-R-Score	195,636	<0,001	1,431
Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose	26,6701	<0,001	1,406

Wie bereits in Kapitel 4.3.3 (Tabelle 38) beschrieben, trennt die Variable Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose nur die Risikogruppen *low risk* ($p=0,001$), *high risk* ($p<0,001$) und *very high risk* auf ($p=0,041$) auf. Die Risikogruppen *very low risk* ($p=0,103$) und *intermediate risk* ($p=0,109$) verpassen das geforderte Signifikanzniveau. Diese beiden Risikogruppen wurden mittels Kaplan-Meier-Methode nochmals analysiert. Es erfolgte der Ausschluss von verschiedenen Therapieformen (hypomethylierende Substanzen, Induktionstherapie, allogene Stammzelltransplantation), um den Einfluss dieser Therapien auf das Gesamtüberleben auszuschließen. Trotzdem zeigte die Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose keinen Einfluss auf das Überleben in der *very low risk*- ($p=0,249$) und *intermediate risk*-Gruppe ($p=0,060$).

5 Diskussion und Schlussfolgerungen

Prognostische Bedeutung von Transfusionspflichtigkeit und hämatopoetischer Insuffizienz

Folgende Aussagen lassen sich anhand dieser Arbeit treffen:

1. Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose stellt bei MDS-Patienten unter den Parametern der hämatopoetischen Insuffizienz den stärksten unabhängigen Prognosefaktor dar.
2. Das Einbeziehen einer Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose kann teilweise die prognostische Aussagekraft der IPSS-R-Risikogruppen steigern.
3. Scores zur Transfusionsintensität haben ebenfalls prognostischen Einfluss auf das Überleben der MDS-Patienten. Die prognostische Einschätzung der *MinTD*-Patienten (nach IWG2018) und *mid*-Patienten (nach de Witte-Score) gelang in dieser Arbeit nicht eindeutig.
4. Ein Zusammenhang von hochgradigem Transfusionsbedarf und Zugehörigkeit zu Hochrisikogruppen wurde gefunden.

Als häufigste Zytopenie innerhalb der Myelodysplastischen Syndrome führt die Anämie sehr häufig zur Behandlungsindikation und ist auch unabhängig von anderen Faktoren mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Bekannt ist beispielsweise der negative Einfluss einer Anämie auf Begleiterkrankungen. So versterben ältere anämische Patienten eher an einem Myokardinfarkt [86] und unter *low risk*-MDS-Patienten sind niedrige Hämoglobinwerte mit erhöhtem kardialen *Remodeling* und erhöhter kardialer Mortalität assoziiert [87]. Ein Zusammenhang zwischen erhöhter kardialer Mortalität und chronischer Anämie konnte ebenfalls bereits gezeigt werden [35]. Zudem besteht ein Zusammenhang zwischen Anämie und Rückgang der körperlichen Leistungsfähigkeit [88] und verminderter Lebensqualität bei MDS-Patienten [89]. Da aber nicht bei allen MDS-Patienten mit einer Anämie automatisch eine Transfusionspflichtigkeit besteht, kann es zu einer unzureichenden Behandlung kommen, da die an Anämie an sich mit einem kürzeren Gesamtüberleben assoziiert ist [90].

Auch in dieser Arbeit konnte in univariaten Analysen der Einfluss einer Anämie auf das Überleben der MDS-Patienten gezeigt werden. Alle gewählten Hb-Einteilungen erreichten hochsignifikante Ergebnisse. Patienten mit einem Hb >10g/dl bei Erstdiagnose lebten mit über 42 Monaten im Median fast doppelt so lange wie Patienten mit einem Hb <10g/dl bei Erstdiagnose (22,9 Monate). Auch in der multivariaten Analyse konnte gezeigt werden, dass der Hb-Wert (</>10g/dl) neben der Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose einen prognostisch unabhängigen Faktor darstellt. Zudem wurde eine Unterteilung des Hb-Werts für Frauen </>8g/dl und für Männer </>9g/dl vorgenommen. Malcovati et al. [39] konnten

zeigen, dass diese Grenzwerte unabhängige prognostische Aussagekraft bezüglich des Gesamtüberlebens, höheren Risikos einer nicht leukämischen Todesursache und erhöhter kardialer Mortalität aufweisen. In dieser Arbeit bestand auch in univariaten Analysen ein Unterschied im medianen Gesamtüberleben. Patienten mit einem Hb $>8/ >9$ g/dl lebten mit 36 Monaten signifikant länger als Patienten mit einem Hb $<8/ <9$ g/dl (17,9 Monate). Ebenfalls konnte ein höheres Risiko einer AML-Progression bei Patienten mit einem Hb $<8/ <9$ g/dl festgestellt werden. In relativen Häufigkeiten gemessen entwickelten 22,4% der Patienten mit einem Hb $<8/ <9$ g/dl eine AML. Betrug der Hb bei Erstdiagnose $>8/ >9$ g/dl entwickelten 20,8% der Patienten eine AML. Auch wenn die relativen Häufigkeiten hier keinen großen Unterschied voneinander aufweisen, war dieses Ergebnis hochsignifikant ($p < 0,001$). Der Einfluss dieser Hb-Einteilung auf die kardiale Mortalität wurde hier nicht untersucht. Auch zeigten Korrelationen der Hb-Werte mit anderen Parametern der hämatopoetischen Insuffizienz interessante Zusammenhänge. So konnte in dieser Arbeit zwischen transfusionspflichtigen und nicht transfusionspflichtigen Patienten ein Unterschied im Hb gezeigt werden. Der Hb bei Erstdiagnose war bei Patienten mit Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose oder im Verlauf tendenziell niedriger. Nach Effektstärkemaß zeigte dieser Zusammenhang eine große Stärke. Dies konnten auch schon Malcovati et al. [35] zeigen. Somit eignet sich der Hb-Wert bei Erstdiagnose als guter Prädiktor zur Vorhersage einer späteren Transfusionspflichtigkeit.

In der hier untersuchten MDS-Population wurden ca. 80% der Patienten im Verlauf der Erkrankung transfusionspflichtig. Die hier ermittelten Häufigkeiten zur Transfusionspflichtigkeit scheinen teilweise etwas höher zu sein als in anderen Studien [91]. Wahrscheinlich liegt hier die Prävalenz der Transfusionspflichtigkeit auf Grund des sehr langen *Follow-ups* (1969-2020) und der hohen Anzahl an eingeschlossenen Patienten etwas höher als in den anderen Studien.

In einer US-Studie wurde der Einfluss von Transfusionen im Allgemeinen auf das Gesamtüberleben untersucht. Hier konnte ein entscheidender Einfluss des Alters auf das Gesamtüberleben gezeigt werden. Die Einjahresmortalität nach Transfusion vervielfacht sich mit steigendem Alter [92]. Im Hinblick auf die ältere MDS-Population wird so auch die Bedeutung einer Transfusionsabhängigkeit auf die Prognose deutlich. Die Abhängigkeit von Bluttransfusionen der MDS-Patienten verschlechtert nicht nur die Prognose und die Lebensqualität [1, 35, 91, 93-95], sondern führt auch zu großen ökonomischen Konsequenzen. Außerdem kann ein erhöhtes Risiko einer AML-Progression beobachtet werden sowie eine höhere kardiale Mortalität unter transfusionspflichtigen Patienten [35, 39, 96]. In dieser Arbeit überlebten Patienten, die mit *best supportive care* behandelt wurden und somit vor allen Dingen Transfusionen erhielten, im Median nur 19 Monate. Auch die Parameter zur Transfusionspflichtigkeit zeigten in univariaten Analysen

hochsignifikante Ergebnisse. Patienten, die bei Erstdiagnose transfusionspflichtig waren, lebten im Median knapp über 18 Monate, ohne eine Transfusionspflichtigkeit waren es über 43 Monate. Bei Entwicklung einer Transfusionspflichtigkeit im Verlauf zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Bei Entwicklung einer Transfusionspflichtigkeit betrug die mediane Überlebenszeit 25 Monate. Entwickelte sich keine Transfusionspflichtigkeit, überlebten die Patienten im Median über 52 Monate. In einer Studie von Cermak et al. [95] wurden die Überlebenszeiten etwas höher eingeschätzt. Nicht transfusionspflichtige Patienten überlebten 72,9 Monate, transfusionspflichtige Patienten je nach Transfusionsbedarf 42,3 bis 69,6 Monate. Jedoch wurden hier nur Patienten ohne Blastenexzess eingeschlossen und nicht alle MDS-Patienten. Crisa et al. [97] ermittelten in einer Studie eine Überlebenszeit von 37,5 Monaten der transfusionspflichtigen Patienten und 78 Monaten der nicht transfusionspflichtigen Patienten. Auch hier sind bei kleinem Patientenkollektiv (n=63) weniger Hochrisikopatienten eingeschlossen worden (nach IPSS *low*= 30%, *int-1*=64%, *int-2*=7%), was die ermittelten Überlebenszeiten nicht vollkommen vergleichbar mit denen dieser Arbeit macht. In einer Studie von Wallvik et al. [98], in der 68 Patienten eine Epothérapie erhielten, erreichten transfusionspflichtige Patienten eine Überlebenszeit von 15 Monaten, Patienten ohne Transfusionspflichtigkeit überlebten 38 Monate. Die Ergebnisse erwiesen sich jedoch in einer Cox-Regression nicht als signifikant ($p=0,067$). Somit erreichen die in dieser Arbeit ermittelten Überlebenszeiten ähnliche Dimensionen wie in vorherigen Studien, liegen teilweise aber etwas niedriger auf Grund der Analyse der Patienten aller Risikogruppen, insbesondere der Einschluss auch aller Hochrisikopatienten.

Auch in den Analysen zur AML-Progression konnte gezeigt werden, dass eine Transfusionspflichtigkeit als Ausdruck einer ausgeprägteren hämatopoetischen Insuffizienz mit einer vermehrten Krankheitsprogression assoziiert ist. Die untersuchten Parameter (Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose, Transfusionspflichtigkeit im Verlauf, Transfusionen ohne Kenntnis des exakten Zeitpunktes) erzielten hier signifikante Ergebnisse und unterstützen somit die Hypothese, dass eine ausgeprägtere hämatopoetische Insuffizienz eine fortschreitende oder bereits fortgeschrittene Erkrankung widerspiegelt und somit ein erhöhtes Risiko einer AML-Progression besteht. Beispielsweise entwickelten Patienten mit einer Transfusionspflichtigkeit im Verlauf in 27,2% der Fälle eine AML. Bei Patienten ohne Transfusionspflichtigkeit waren es nur 12,5%. Ein erhöhtes Risiko der Krankheitsprogression bei Transfusionspflichtigkeit konnte jedoch nicht in allen Studien nachgewiesen werden [95]. In der Subgruppenanalyse der einzelnen Gruppen innerhalb der Risikoscores und der WHO-Subgruppen erzielten die Parameter zur Transfusionspflichtigkeit ebenfalls häufig signifikante Ergebnisse. Innerhalb der vier WHO-Subgruppen zeigten sich bei den Parametern Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose, Transfusionspflichtigkeit im Verlauf und Transfusionen ohne Kenntnis des exakten

Zeitpunktes fast immer signifikante Ergebnisse. Lediglich in der Gruppe „andere“ verpasste die Transfusionspflichtigkeit im Verlauf das Signifikanzniveau ($p=0,075$). In allen anderen Analysen gelang es durch Einbeziehung der Transfusionspflichtigkeit, die Subgruppen nochmals in ihren Überlebenszeiten aufzutrennen. Bei der Analyse der IPSS-Risikogruppen trennte die Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose ebenfalls alle Risikogruppen in ihren Überlebenszeiten signifikant auf. Bei den Parametern Transfusionspflichtigkeit im Verlauf und Transfusionen ohne Kenntnis des exakten Zeitpunktes gelang dies nur bei den Niedrigrisikopatienten (*low* und *int-1 risk*). Nach IPSS-R erzielte die Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose in den Gruppen *low*, *high* und *very high risk* Unterschiede in den Überlebenszeiten. In den WPSS-Risikogruppen gelang dies in den Gruppen *int*, *high* und *very high risk*. Transfusionspflichtigkeit im Verlauf und Transfusionen ohne Kenntnis des exakten Zeitpunktes erzielten im IPSS-R und WPSS nur vereinzelt oder keine signifikanten Ergebnisse. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose auch in Risikosubgruppen die beste prognostische Aussagekraft besitzt und auch bei Patienten der Hochrisikogruppen prognostisch eine Rolle spielen könnte. Die Bedeutung der Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose bestätigte sich schließlich in den multivariaten Analysen. Hier stellte sie sich als stärkster unabhängiger prognostischer Faktor heraus. Interessanterweise führte eine Einbeziehung des Hb ($</>10\text{g/dl}$) zu zusätzlicher prognostischer Relevanz.

Hiwase et al. [94] untersuchten ebenfalls, ob Transfusionspflichtigkeit die prognostische Aussagekraft des IPSS-R steigern kann. Transfusionspflichtigkeit wurde hier nach WPSS definiert. Alle anderen Patienten galten als nicht transfusionsabhängig. Patienten, die nach IPSS-R der *low risk*-Kategorie zugehörten, hatten bei Transfusionspflichtigkeit eine schlechtere Prognose als *int risk*-Patienten, die nicht transfusionspflichtig waren. Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass eine Transfusionspflichtigkeit nach einem Beobachtungszeitraum von 6, 12 und 24 Monaten immer mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert war. Ein erhöhtes Risiko der AML-Progression war nur nach 6 Monaten Beobachtung feststellbar. In der Cox-Regression war die Transfusionspflichtigkeit neben Alter, Geschlecht und IPSS-R ein unabhängiger prognostischer Marker. Hiermit wird die Hypothese unterstützt, dass der Hb bei Erstdiagnose nicht ausreichend die Änderungen im Krankheitsverlauf vorhersehbar machen und wiedergeben kann.

Im Vergleich zum WPSS, der dynamisch erhoben werden kann, ist der IPSS-R jedoch für eine Erhebung zum Erstdiagnosezeitpunkt ausgelegt [34]. Hiwase et al. [94] verwendeten jedoch einen zum Studienzeitpunkt, also im Krankheitsverlauf erhobenen IPSS-R. Dies könnte trotz signifikanten Ergebnissen in dieser Studie zu Schwächen in der Anwendung führen.

In dieser Arbeit hatte die Transfusionspflichtigkeit im Verlauf im Modell mit der Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose jedoch keinen prognostisch unabhängigen Wert. Die in univariaten Analysen ermittelte prognostische Bedeutung überwiegt zumindest im Vergleich mit der Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose nicht. Somit ist, statt der generellen Transfusionspflichtigkeit, die Einbeziehung der Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose in den IPSS-R vorzuschlagen.

Ein weiterer Faktor, der zur Verringerung der Überlebenszeiten bei Transfusionspflichtigkeit beitragen könnte, sind die durch die Transfusionstherapie bedingten Komplikationen. Gupta et al. [99] zeigten anhand 50 transfusionspflichtiger MDS-Patienten, dass insgesamt 80% der Patienten speziell ausgewählte oder angepasste Blutprodukte benötigten oder Komplikationen im Laufe ihrer Transfusionstherapie entwickelten. Diese Patienten hatten einen höheren Bedarf an Blutprodukten, bezogen sowohl auf die Anzahl als auch auf die Frequenz der Transfusionen. 40% der Patienten benötigten im Verlauf leukozytendepletierte Erythrozytenkonzentrate und bei über 50% der Patienten traten fieberhafte oder allergische Transfusionsreaktionen auf, die eine Prämedikation erforderlich machten [99]. Als Langzeitfolge einer Transfusionstherapie sind Endorganschäden durch Eisenüberladung zu nennen, die das Überleben der MDS-Patienten weiter verschlechtern [40]. Neben Schädigung der Leber kann auch eine Kardiomyopathie auftreten [35, 76]. Eine Untersuchung der im Verlauf der Erkrankung auftretenden Komorbiditäten als Folge einer Eisenüberladung erfolgte in dieser Arbeit nicht.

Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten stellt vor allem bei Niedrigrisikopatienten nach IPSS die Standardtherapie dar. Unabhängig der IPSS-Risikogruppe entwickelt allerdings die Mehrheit der Patienten eine Transfusionspflichtigkeit [91], wie auch in dieser Arbeit gezeigt werden konnte. In den Hochrisikogruppen begrenzen vermehrtes Vorkommen anderer Zytopenien und der Krankheitsprogress die Prognose, wohingegen die Transfusionstherapie eher bei Niedrigrisikopatienten die Prognose verschlechtert [35]. Allgemein gilt, dass Patienten, die Dyspnoe bei Belastung oder eine Tachykardie entwickeln, Transfusionen erhalten, unabhängig von ihren Hämoglobinwerten. In der Regel erfolgt eine Gabe von Erythrozytenkonzentraten bei Hämoglobinwerten unter 8-9g/dl, bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung bereits unter 10g/dl [39, 61]. Zu welchem Zeitpunkt genau Patienten Transfusionen erhalten, variiert zwischen den Ländern und teils auch individuell zwischen den behandelnden Ärzten [100]. Aufgrund dessen wird auch der Begriff der Transfusionspflichtigkeit sehr unterschiedlich definiert. Mit der Fragestellung nach der Definition einer Transfusionspflichtigkeit beschäftigten sich auch Gale et al. [100] innerhalb eines Diskussionsforums. Ein Patient gilt hier als transfusionspflichtig, wenn er ab einem Zeitraum von drei Monaten durchschnittlich 2 EKs im Monat erhält. Eine vormals transfusionsabhängige Person kann wiederum frühestens nach einem Intervall von 12

Wochen als transfusionsunabhängig bezeichnet werden. Im WPSS-Score gilt die Gabe von mindestens einem EK in 8 Wochen über mindestens 4 Monate als Transfusionspflichtigkeit [36]. Als Kriterien für ein Therapieansprechen wurde nach IWG2006 die Transfusionsabhängigkeit mit 4 EKs innerhalb von 8 Wochen definiert [41]. In den überarbeiteten Kriterien von 2018 gelten Patienten mit 8 oder mehr EKs in 16 Wochen als hochgradig transfusionsbedürftig, bei 3-7 EKs in 16 Wochen als geringgradig transfusionsbedürftig. Die Einordnung der Patienten, die 1-2 EKs in 16 Wochen erhalten gelang hier nicht [42]. Cermak et al. [95] definierten Transfusionsabhängigkeit mit 2 EKs monatlich. Neben der uneinheitlichen Definition ist zusätzlich problematisch, dass eben der Hämoglobinwert, ab dem transfundiert wird und auch die subjektive Einschätzung, ob eine Transfusion benötigt wird, je nach Land und Arzt unterschiedlich ist. Patienten würden in unterschiedlichen Ländern verschieden behandelt werden und so entweder als transfusionspflichtig oder auch als nicht transfusionspflichtig definiert werden. In vielen Studien wird auch nicht erwähnt, warum ein bestimmter Wert gewählt wurde, um eine Transfusionspflichtigkeit zu definieren. Teilweise wird ebenfalls nicht beschrieben, wie Transfusionspflichtigkeit definiert wurde. Keine Definition von Transfusionspflichtigkeit wurde durch eine methodisch strukturierte Studie entwickelt oder validiert [100]. In dieser Arbeit wurde wie schon in der Untersuchung von Düsseldorfer MDS-Patienten mit einem Blastenanteil <5% von Neukirchen et al. [101] eine Transfusionspflichtigkeit als eine Gabe von >4EKs in einem Zeitraum von 8 Wochen definiert. Eine prognostische Bewertung und Aussage zur Transfusionspflichtigkeit im Verlauf der Erkrankung ist jedoch von großem Interesse, da viele Patienten erst im Verlauf ihrer Erkrankung transfusionspflichtig werden. Zur erneuten Prognoseeinschätzung eignet sich diesbezüglich bis jetzt nur der WPSS-Score.

Auch eine Einschätzung des Transfusionsbedarfs geschieht bis jetzt uneinheitlich. Eine Miteinbeziehung der Transfusionsintensität könnte zusätzliche prognostische Aussagekraft bieten. Malcovati et al. [35] verwendeten beispielsweise für ihre Analysen die Anzahl der EKs pro Monat und konnten hier einen Einfluss auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben zeigen. Cermak et al. [95] beobachteten einen prognostischen Unterschied im Gesamtüberleben bei Patienten mit MDS ohne Blastenexzess bei einer Transfusionsabhängigkeit von über 2 EKs im Monat. Ebenfalls konnte ein negativer Effekt bei der Gabe von einem EK in einem Zeitraum von 4-8 Wochen gezeigt werden. In dieser Studie hatte eine Transfusionspflichtigkeit keinen Einfluss auf einen Krankheitsprogress, aber in multivariaten Analysen einen unabhängigen prognostischen Wert. Des Weiteren wird vorgeschlagen, die Transfusionsabhängigkeit im WPSS durch den Hb <8g/dl zu ersetzen, da häufig zum Zeitpunkt der Erstdiagnose die Transfusionspflichtigkeit noch nicht abgeschätzt werden kann. Dies war in der Studie der Cut-off-Wert, der am deutlichsten

signifikante Unterschiede in den Überlebenszeiten und bei der Krankheitsprogression erzielte. Auch die im WPSS-Score verwendete Definition der Transfusionspflichtigkeit (1EK/8Wochen) erzielte in der Arbeit von Cermak et al. [95] signifikante Ergebnisse. Fraglich ist hier, ob die einheitliche Hb-Grenze von 8g/dl dann unabhängig des Geschlechts gleichwertige Aussagekraft bietet. Malcovati et al. [39] fanden einen Hb-Wert von $</>8\text{g/dl}$ bei Frauen und $</>9\text{g/dl}$ bei Männern als prognostisch relevant. Auch in anderen Studien konnten bezüglich des Hb-Wertes und Transfusionsbedarfs geschlechtsspezifische Unterschiede gezeigt werden [102, 103]. Eine Vergleichbarkeit mit der Studie von Cermak et al. [95]. könnte auch dadurch beeinträchtigt sein, dass das mediane Patientenalter mit 49,4 Jahren hier sehr niedrig war und die Ergebnisse so nicht die typischen Charakteristika der MDS-Patienten abbilden. Bei dieser jüngeren Patientenkohorte wäre es somit möglich gewesen, dass eine bessere Prognose durch geringere Einschränkungen der Patienten, beispielsweise durch Komorbiditäten und Gebrechlichkeit, und daraus folgend auch weniger Einschränkungen in der Therapiefähigkeit, bestanden. Diese These wird unterstützt durch die höheren Überlebenszeiten, die in dieser Studie ermittelt wurden.

Auch im Hinblick auf die durch die Anzahl an Transfusionen zunehmende Eisenüberladung stellt sich die Frage, ob neben einer bestimmten Transfusionsintensität auch die Gesamtanzahl der Transfusionen eine prognostische Rolle spielen könnte. Pereira et al. [104] untersuchten diese Fragestellung. Hier konnte die Transfusionsintensität statt der kumulativen Anzahl an Transfusionen als prognostischer Parameter ermittelt werden, der die Prognose bei transfusionspflichtigen MDS-Patienten beeinflusst. In dieser Studie wird die Transfusionsintensität als zeitlich variierende Kovariate genutzt, um den Einfluss von Änderungen in der Transfusionsintensität zu erfassen. Sie wurde berechnet, indem die Anzahl der transfundierten Einheiten bei der aktuellen Gabe mit 365 Tagen multipliziert wurde und anschließend durch die Anzahl der Tage seit der letzten Transfusionsgabe dividiert wurde. Diese Methode umgeht die Schwäche von Transfusionscores, die einen Durchschnitt der Transfusionen bezogen auf einen bestimmten Zeitraum abbilden, aber keine Änderungen des Transfusionsbedarfs. Auch wenn die so durchgeführte Berechnung der Transfusionsintensität genauer ist, ist sie für den klinischen Alltag zur schnellen Abschätzung der Prognose wohl wenig praktikabel. Die Studie schließt damit ab, dass eine hohe Transfusionsintensität jedoch nur die Schwere der Erkrankung widerspiegelt und für sich genommen keine eigene prognostische Bedeutung hat.

De Witte et al. [105] untersuchten die Transfusionsintensität mit Hilfe einer monatlichen Einteilung in vier Kategorien. Ein geringgradiger Transfusionsbedarf (*low*) wurde als $>0-0,75$ EKs im Monat, ein mittelgradiger Transfusionsbedarf (*mid*) als $>0,75-1,75$ EKs monatlich und ein hoher Transfusionsbedarf (*high*) mit $>1,75$ EKs im Monat definiert. Der größte Einfluss der Transfusionsintensität auf das Überleben konnte zwischen den nicht

transfusionspflichtigen und den geringgradig transfusionspflichtigen Patienten beobachtet werden. Das Outcome zwischen mittel- und hochgradig transfusionspflichtigen Patienten war ähnlich. Auch in multivariaten Analysen erzielte die Transfusionsintensität statistisch signifikante Ergebnisse. Auch die Einbeziehung der die Erythropoese beeinflussenden Therapien in das Regressionsmodell erzielte ähnliche Ergebnisse bezüglich der Transfusionsintensität. In dieser Arbeit wurde die Transfusionsintensität auch mittels dieses Scores ermittelt. In den univariaten Analysen erreichten beide Versionen des Scores signifikante Ergebnisse in der Gesamtkohorte. Eindeutig war die Bewertung der Patienten, die nicht transfusionspflichtig oder hochgradig transfusionspflichtig (*high*) waren. Diese überlebten im Median über 66 bzw. 26 Monate. Die Patienten mit gering- oder mittelgradigem Transfusionsbedarf (*low* und *mid*) erreichten Überlebenszeiten von über 25 und 50 Monaten. Somit ist die Prognose der Patienten mit geringgradigem Transfusionsbedarf ähnlich derer mit hochgradigem Transfusionsbedarf. Die errechneten Überlebenszeiten der Patienten mit gering- oder mittelgradigem Transfusionsbedarf lässt sich durch die geringen Fallzahlen in diesen Gruppen erklären. So enthielt die *low*- Gruppe nur 12 Patienten, die *mid*-Gruppe 26 Patienten. So ist eine Verzerrung der Überlebenszeiten durch einzelne Patienten mit überdurchschnittlich langen Überlebenszeiten eher möglich. In einer erweiterten Version des de Witte-Scores, in der mit weiteren gut dokumentierten Transfusionsdaten die Fallzahlen erhöht wurden, konnte ein anderes Bild der Überlebenszeiten gezeigt werden. Die nicht transfusionspflichtigen Patienten überlebten im Median über 66 Monate, *low*-Patienten fast 56 Monate, *mid*-Patienten über 53 Monate und *high*-Patienten über 28 Monate. Hier war somit das Outcome der gering- und mittelgradig transfusionspflichtigen Patienten ähnlich und deutlich besser als das der hochgradig transfusionspflichtigen Patienten. Problematisch ist auch der vorliegende Selektionsbias bei den nicht transfusionspflichtigen Patienten. Die Berechnung der Transfusionsscores war nur mit qualitativ und quantitativ hochwertigen, gut dokumentierten Daten möglich. Die nicht transfusionspflichtigen Patienten liegen in der realen MDS-Population in der Minderheit. Jedoch ist es einfacher, die Aussage zu treffen, dass ein Patient nicht transfusionspflichtig war, als eine genaue Angabe der Transfusionsintensität zu machen. Bei vielen Patienten war die Transfusionspflichtigkeit bekannt, jedoch konnten keine genauen Angaben zur Anzahl der Transfusionen über einen bestimmten Zeitraum ermittelt werden. Zudem kann nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass die Patienten noch außerhalb des Universitätsklinikums Düsseldorf Transfusionen erhielten. Deshalb wurden zur Bildung der Scores nur Patienten verwendet, die primär am Universitätsklinikum Düsseldorf behandelt wurden. Interessant waren auch die Ergebnisse zur AML-Progression in der erweiterten Version des de Witte-Scores. Bei den nicht transfusionspflichtigen Patienten zeigten nur 7,6% der Patienten einen AML-

Übergang. In den anderen Gruppen der transfusionspflichtigen Patienten waren die Häufigkeiten ähnlich hoch verteilt: *low* 31,3%, *mid* 33,3% und *high* 35,5%. In den Analysen der einzelnen Risikogruppen der Risikoscores und der WHO-Subgruppen zeigten sich nur noch vereinzelt signifikante Ergebnisse. Verlässliche Aussagen hinsichtlich der Prognose können hier jedoch nicht getroffen werden, da sich die Fallzahlen durch die Subgruppenanalyse noch weiter verkleinern und teilweise in den Gruppen der verschiedenen Transfusionsintensitäten nur noch einzelne Patienten in die Analysen eingeschlossen wurden. Hier empfiehlt sich ebenfalls eine erneute Analyse mit höheren Fallzahlen. In den Korrelationen der Scores nach de Witte und den verschiedenen Risikoscores und WHO-Subgruppen zeigten sich hochsignifikante Zusammenhänge. Bei Betrachtung der WHO-Subgruppen war ersichtlich, dass Patienten der EB- und „andere“-Gruppe häufiger hochgradig transfusionspflichtig waren als Patienten der low- und CMML-Gruppe. In der Korrelation mit den Risikoscores zeigte sich ebenfalls, dass mit ansteigender Risikogruppe auch der Anteil an hochgradig transfusionspflichtigen Patienten anstieg. Ebenfalls war ein steigender Anteil an Patienten mit gering- oder mittelgradigem Transfusionsbedarf mit höherer Risikogruppe feststellbar. In der multivariaten Analyse zeigte der de Witte-Score jedoch keinen unabhängigen prognostischen Wert. Hier wurde der Parameter zugunsten der Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose und des IWG2018-Scores ausgeschlossen.

De Swart et al. [106] untersuchten 2020 den Einfluss der Transfusionsintensität als unabhängigen Prognosefaktor bei Niedrigrisikopatienten. Auch hier wurden die überarbeiteten Ansprechkriterien nach IWG2018 verwendet. Mit negativem Effekt auf das progressionsfreie Überleben konnte bereits eine Dosis von <3 EKs in 16 Wochen ausgemacht werden. Diese Gruppe wurde nach IWG2018 jedoch nicht eindeutig den nicht transfundierten oder geringgradig transfundierten Patienten zugeordnet. Aufgrund dessen erfolgte hier die Einteilung der Patienten in vier Gruppen, mit der zusätzlichen Gruppe der Patienten, die geringgradig transfusionspflichtig waren (<3 EKs in 16 Wochen nach IWG2018). Hier wurde wie bei de Witte et al. festgestellt, dass die Ergebnisse der Gruppen mit mittlerer und hoher Transfusionsintensität ähnlich waren. Außerdem zeigten Patienten mit niedrigem und hohem Transfusionsbedarf gleichermaßen ein erhöhtes Progressionsrisiko im Vergleich zu Patienten, die nicht transfundiert wurden. Somit konnte auch hier der negative Einfluss selbst eines sehr geringen Transfusionsbedarfs auf das Überleben gezeigt werden. Auch bei Betrachtung der kumulativen Menge von transfundierten EKs konnte der negative Einfluss einer bestimmten Anzahl an transfundierten EKs gezeigt werden. Bereits ab der ersten Verabreichung bestand ein Einfluss auf das Gesamtüberleben, bis hin zu einer Anzahl von 30 transfundierten EKs.

In dieser Arbeit erfolgte ebenfalls die Berechnung der Transfusionsintensität nach IWG2018. Die Überlebenszeiten zeigten sich in ihrer Verteilung ähnlich wie die der Scores nach de Witte. Nicht transfusionspflichtige Patienten lebten mit über 66 Monaten im Median länger als geringgradig transfusionspflichtige Patienten (52 Monate) und hochgradig transfusionspflichtige Patienten (36 Monaten). Die *MinTD*-Patienten erreichten eine Überlebenszeit von 74 Monaten. In der erweiterten Version des IWG2018-Scores zeigte sich eine ähnliche Verteilung. Hier ist somit die Rolle der *MinTD*-Patienten fraglich, deren Überlebenszeit sich nicht kohärent nach Transfusionsbedarf verhält. Auch hier ist eine Verzerrung der Überlebenszeiten auf Grund niedriger Fallzahlen in der Gruppe *MinTD* denkbar. Bezüglich der AML-Progression lässt sich ebenfalls feststellen, dass Patienten aller Transfusionsintensitäten im Vergleich zu nicht transfusionspflichtigen Patienten häufiger eine AML entwickelten. Bei nicht transfusionspflichtigen Patienten waren es 7,5% der Patienten, die einen AML-Übergang erfuhren. In den anderen Gruppen waren es mit 40,0% der *MinTD*, 28,6% der *LTB* und 41,3% der *HTB* deutlich mehr Patienten mit AML-Progression. Diese Ergebnisse decken sich somit mit denen von de Swart et al. Auch hier konnte festgestellt werden, dass Patienten mit geringem und hohem Transfusionsbedarf ein gleichermaßen hohes Risiko der AML-Progression aufweisen, im Vergleich zu Patienten, die nicht transfusionspflichtig waren [106]. Wie auch schon beim de Witte Score zeigten sich in der Subgruppenanalyse in den verschiedenen Risikoscores und WHO-Subgruppen auf Grund der noch kleineren Fallzahlen nur vereinzelt signifikante Ergebnisse, die keine verlässliche Aussage zulassen. In den Korrelationen zwischen IWG2018-Scores und den Risikoscores und WHO-Subgruppen zeigten sich ähnliche Zusammenhänge wie beim de Witte-Score (s.o.).

In der multivariaten Analyse zeigte die Einteilung nach IWG2018 unabhängige prognostische Relevanz. Der Score hielt der Analyse stand und wurde nach der Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose in das Modell einbezogen. Somit ist eine Bewertung der Transfusionsintensität nach den IWG2018-Kriterien als prognostisches Instrument denkbar. Im Hinblick auf die Krankheitsprogression konnte auch hier schon ein Einfluss eines gering- und mittelgradigen Transfusionsbedarfs gezeigt werden. Somit sind diese Ergebnisse teilweise den Erkenntnissen der Studie von De Swart et al. [106] ähnlich, die ebenfalls eine erhöhte AML-Progression der leichtgradig transfusionspflichtigen Patienten im Vergleich zu nicht transfusionspflichtigen Patienten aufzeigen konnten. Auch wenn hier in den Überlebenszeitanalysen nach IWG2018 keine prognostische Bedeutung eines minimalen Transfusionsbedarfs gezeigt werden konnte, ist auf Grund der niedrigen Fallzahlen eine prognostische Bedeutung trotzdem denkbar. Patienten mit leichtgradigem Transfusionsbedarf (*LTB*) zeigten im Gegensatz zu den Patienten bei De Swart et al. eine

bessere Prognose als Patienten mit hochgradigem Transfusionsbedarf (*HTB*). Dort waren die Überlebenszeitkurven der beiden Gruppen ähnlich.

Abschließend kann festgestellt werden, dass Transfusionspflichtigkeit und Transfusionsintensität prognostische Bedeutung für MDS-Patienten haben. Hier stellte sich die Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose als stärkster unabhängiger Parameter heraus. Die Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose eignet sich somit als simpler Prognoseparameter bei MDS-Patienten. Auch in den einzelnen IPSS-R-Risikogruppen (außer *very low risk* und *intermediate risk*) trennte die Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose die Überlebenszeiten signifikant auf. Auch nach Ausschluss verschiedener Therapieformen (hypomethylierende Substanzen, Induktionstherapie, allogene Stammzelltransplantation) zeigte sich in diesen beiden Risikogruppen kein signifikantes Ergebnis. Eine Analyse weiterer möglicher Confounder wurde in dieser Arbeit nicht vorgenommen, sodass ein Einfluss der Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose auch in den beiden anderen Risikogruppen weiterhin nicht ausgeschlossen ist. In dieser Arbeit gelang es, den prognostischen Einfluss von Transfusionspflichtigkeit auch in den Hochrisikogruppen zu zeigen. In vielen anderen Studien wurde diese Fragestellung meist nur an Niedrigrisikopatienten untersucht, da hier durch die lange Behandlungsdauer mit Transfusionen eher ein Einfluss auf das Überleben vermutet wird und bei den Hochrisikopatienten dagegen eine AML-Progression und Komplikationen weiterer Zytopenien das Überleben einschränken. Zwar spiegelt eine Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose auch die ausgeprägtere hämatopoetische Insuffizienz bei Hochrisikopatienten und somit die Schwere der Erkrankung wider, die dann vermutlich schneller voranschreitet oder schon vorangeschritten ist. Trotzdem ist die Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose auch für Hochrisikopatienten von Bedeutung, auch wenn dies nur ein weiterer Ausdruck der Krankheit ist und nicht primär das Überleben dieser Patienten begrenzt.

Von weiterem Interesse wäre eine genaue Untersuchung der Todesursachen bei Niedrigrisikopatienten im Zusammenhang mit Transfusionspflichtigkeit. Beschrieben sind bei Niedrigrisikopatienten als krankheitsassoziierte Todesursachen Infektionen, ein AML-Progress und Blutungen sowie kardiovaskuläre Ereignisse als nicht direkt krankheitsbezogene Todesursache [107, 108]. Viele Studien konnten schon ein erhöhtes Risiko kardialer Mortalität bei Anämie und Transfusionspflichtigkeit [35, 39, 54, 87, 106] zeigen. In dieser Arbeit wurden die Todesursachen der MDS-Patienten nicht untersucht. Kardiologische Komorbiditäten zeigten jedoch bei Niedrigrisikopatienten in univariaten Analysen prognostischen Einfluss, womit folglich eine erhöhte kardiale Mortalität zu vermuten ist. Für weitere Untersuchungen von Interesse ist auch die Fragestellung nach erhöhter kardialer Mortalität bei höherer Transfusionsintensität. Generell bietet die

Einteilung des Transfusionsintensität nach IWG2018 ebenfalls gute prognostische Aussagekraft. Auf Grund der oben diskutierten Schwächen in der Erhebung der Scores in dieser Arbeit sind weitergehende Analysen notwendig. Weitere Untersuchungen von Transfusionspflichtigkeit und Transfusionsintensität könnten in Zukunft zu einer einheitlicheren Definition dieser Termini führen und im Allgemeinen Studien sowie Therapieansprechen und den prognostischen Einfluss vergleichbarer machen. Die Berechnung der Transfusionsscores ist zudem unkompliziert und wäre für den klinischen Alltag praktikabel. Somit eignen sich Transfusionsscores als zusätzliches prognostisches Instrument. Zudem können die Transfusionsscores im Vergleich zu den etablierten Risikoscores IPSS und IPSS-R vermutlich auch zur Bewertung des Transfusionsbedarfs im Krankheitsverlauf eingesetzt werden, wie in dieser Arbeit geschehen. Bell et al. [109] konnten anhand von therapierten Hochrisiko-MDS-Patienten zeigen, dass Patienten, die ein transfusionsfreies Intervall (>60 Tage) erreichten, insgesamt länger und auch länger progressionsfrei überlebten. Dies lässt darauf hindeuten, dass auch bei einem Wechsel des Transfusionsregimes prognostische Bedeutung für MDS-Patienten besteht und somit die Transfusionspflichtigkeit mit geeigneten Instrumenten im Krankheitsverlauf neu evaluiert werden sollte.

Der Zusammenhang zwischen Transfusionspflichtigkeit und Geschlecht wurde bis jetzt noch nicht ausreichend untersucht. Es wird angenommen, dass Frauen später transfusionsbedürftig werden als Männer, da sie auf Grund des niedrigeren Hb-Normwertes einen Hb-Abfall besser tolerieren können, bzw. die Differenz des niedrigeren Hb-Werts zum Normwert nicht so groß ist, wie bei männlichen Patienten. In dieser Arbeit konnte auf Grund der für die notwendigen Analysen nicht vorhandenen Daten diese Hypothese nicht bestätigt werden. Aber auch ein Zusammenhang zwischen Transfusionspflichtigkeit generell oder Transfusionsintensität mit dem Geschlecht ist nicht unwahrscheinlich. Ryden et al. [103] beobachteten einen starken Zusammenhang zwischen männlichem Geschlecht und höherer Transfusionsintensität. In der Studie konnte jedoch nicht gezeigt werden, dass die männlichen Patienten auf Grund einer aggressiveren und schwereren Erkrankung mehr Transfusionen benötigten. Auch ein Hb-Unterschied zwischen Männern und Frauen vor der Transfusion konnte diese Ergebnisse nicht erklären, ebenso wenig, wie das höhere Blutvolumen der Männer die höhere Transfusionsintensität erklären konnte. In dieser Arbeit konnte kein Zusammenhang zwischen Geschlecht und den Transfusionsscores gezeigt werden (Daten nicht abgebildet). Auch Penna et al. [102] untersuchten den prognostischen Einfluss von Transfusionsbedarf und Hämoglobinspiegel zwischen Männern und Frauen. Nach Geschlechtern getrennt wurden jeweils drei Gruppen untersucht: Transfusionsabhängige Patienten, nicht transfusionsabhängige Patienten mit einem Hb <10g/dl und nicht transfusionsabhängige Patienten mit einem Hb >10g/dl. Bei beiden

Geschlechtern war die Prognose der transfusionsabhängigen Patienten am schlechtesten. Interessanterweise wurde bei transfusionsunabhängigen Frauen bei Betrachtung der Hb-Schwelle von 10g/dl kein Unterschied im Überleben gefunden. Somit war für die Prognose der Frauen nur entscheidend, ob sie transfusionspflichtig waren oder nicht. Bei den männlichen Patienten spielte diese Hb-Schwelle aber eine prognostische Bedeutung. Somit könnte bei der Risikostratifizierung das Geschlecht oder andere Hb-Schwellen nach Geschlecht eine Rolle spielen. Dass ein Hb <10g/dl bei nicht transfusionsabhängigen Frauen keinen prognostischen Einfluss hat, könnte auch hier damit zusammenhängen, dass der Hb-Wert noch nicht so weit vom eigentlichen Normwert entfernt liegt wie bei Männern. Warum bei Männern auch ohne symptomatische Anämie und Transfusionspflichtigkeit die Prognose beeinflusst wird, bleibt spekulativ. In der Studie erfolgten keine Aussagen zu Komorbiditäten. Diese könnten bei einer Adaption der Männer an den niedrigen Hb-Spiegel die Prognose beeinflusst haben, da der Hb-Wert hier weiter vom Normwert entfernt war als bei den Frauen. In dieser Arbeit wurde unabhängig vom Geschlecht in multivariaten Analysen der prognostische Einfluss eines Hb-Wertes <10g/dl neben der Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose untersucht. Unabhängig von einer Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose hat auch hier eine Betrachtung des Hb-Wertes <10g/dl weiterhin prognostische Aussagekraft. Im Zusammenhang mit den Ergebnissen von Penna et al. [102] wäre auch hier eine Analyse getrennt nach Geschlechtern interessant. Dies zeigt, dass der Zusammenhang zwischen Transfusionspflichtigkeit, Anämie und Geschlecht noch nicht ausreichend erklärt ist und von Interesse für weitere Untersuchungen bleibt.

Des Weiteren wurde der prognostische Einfluss des Epospiegels untersucht. In univariaten Analysen stellte die Höhe des Epospiegels bei Erstdiagnose keinen relevanten Faktor dar. Cortesao et al. [110] wiederum konnten einen prognostischen Einfluss des Epospiegels auf das Überleben an 102 MDS-Patienten zeigen. Hier wurde der Epospiegel jedoch anders gruppiert (unter Normwert, normal, <100U/l, 100-500U/l, >500U/l) und ist somit nicht vollständig vergleichbar. In Korrelation mit den Parametern der hämatopoetischen Insuffizienz zeigte sich jedoch ein Zusammenhang zwischen Epospiegel und Transfusionspflichtigkeit, den auch schon Suzuki et al. [111] zeigen konnten. So waren in dieser Arbeit Patienten mit erhöhtem Epospiegel vermehrt bei Erstdiagnose transfusionspflichtig und wurden auch im Verlauf ihrer Erkrankung häufiger transfusionspflichtig. Innerhalb der Transfusionscores zeigten Patienten mit hohem Epospiegel vermehrt einen hochgradigen Transfusionsbedarf. Wie schon in vorherigen Studien [111-113] gezeigt werden konnte, korrelierte auch hier ein niedrigerer Hb-Wert mit einem höheren Epospiegel. Die niedrigeren Hb-Werte führten wiederum zu vermehrter Transfusionspflichtigkeit. Abschließend bleibt der Einfluss des Epospiegels auf das

Überleben fraglich, ein Zusammenhang zwischen hohen Epospiegeln und ausgeprägterer hämatopoetischer Insuffizienz war jedoch auch in dieser Arbeit nachweisbar.

Schlussendlich verdeutlicht diese Arbeit den negativen Einfluss einer Transfusionspflichtigkeit bei MDS-Patienten. Von unabhängiger prognostischer Relevanz zeigte sich hier die Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose. Aber auch eine Transfusionspflichtigkeit im Verlauf und Parameter der Transfusionsintensität deuteten in den univariaten Analysen darauf hin, dass auch hier durch Transfusionsbedarf die Prognose verschlechtert wird. Somit ergibt sich durch die Prognoseverschlechterung eine Therapieindikation. Falls für den individuellen Patienten eine Therapie verfügbar ist, sollte diese auch in Betracht gezogen werden. Garelius et al. [68] konnten beispielsweise in einer Studie die Transfusionspflichtigkeit durch frühe Epo-Gabe hinauszögern. Solche Ansätze können sich als hilfreich erweisen, da eine einsetzende Transfusionspflichtigkeit unumstritten die Prognose deutlich verschlechtert. Eine Transfusionspflichtigkeit ist Ausdruck einer ausgeprägteren hämatopoetischen Insuffizienz, eventuellem Krankheitsprogress und somit Prädiktor einer schlechten Prognose. Dadurch, dass Transfusionen für viele Patienten die einzige Therapieoption darstellen, wird der Bedarf nach neuen und weiteren Behandlungsmöglichkeiten auch nach den Ergebnissen dieser Arbeit besonders deutlich.

Prognostische Bedeutung von Komorbiditäten und Lebensqualität

Folgende Aussagen lassen sich anhand dieser Arbeit treffen:

1. Kardiale, pulmonale, renale und gastroenterologische Komorbiditäten sowie eine koronare Herzerkrankung und Diabetes mellitus haben prognostischen Einfluss auf das Überleben der MDS-Patienten. Der MDS-CI als Scoring-System für Komorbiditäten ist ebenfalls prognostisch bedeutsam.
2. Die klinische Einschätzung des Allgemeinzustandes und der Karnofsky-Index besitzen ebenfalls prognostische Aussagekraft bezüglich des Gesamtüberlebens bei MDS-Patienten.
3. Innerhalb der Prognosescores hat die Anwendung des MDS-CI und die Beurteilung des Allgemeinzustandes in vielen Niedrigrisikogruppen zusätzliche prognostische Bedeutung.
4. Zusammenhänge zwischen MDS-CI, Allgemeinzustand sowie Karnofsky-Index und bestimmten Parametern der hämatopoetischen Insuffizienz konnten aufgezeigt werden.
5. Prognostisch relevante Einschränkungen in der Lebensqualität von MDS-Patienten konnten hier in den Bereichen „alltägliche Tätigkeiten“, „Schmerz/Beschwerden“ und „Angst/Niedergeschlagenheit“ nachgewiesen werden.

Der prognostische Einfluss von Komorbiditäten auf die Prognose von MDS-Patienten konnte schon mehrfach gezeigt werden [49-52, 114]. Als unabhängige Parameter wurde der Einfluss kardialer, hepatischer, renaler, pulmonaler Komorbiditäten und Tumorerkrankungen nachgewiesen [49], welche sich negativ auf die Prognose von MDS-Patienten auswirken. Diese Komorbiditäten wurden auch in den speziell für MDS-Patienten entwickelten Komorbiditätenindex einbezogen [53], der die Risikostratifizierung der Patienten verbessern kann [54]. In dieser Arbeit konnte zudem der Einfluss von Diabetes mellitus, gastroenterologischen Komorbiditäten und koronarer Herzerkrankung gezeigt werden. Tumorerkrankungen und hepatische Erkrankungen verpassten das geforderte Signifikanzniveau. Eine Vielzahl anderer Komorbiditäten werden seit einiger Zeit für das MDS-Register erhoben, diese wurden bis jetzt noch nicht systematisch auf ihren prognostischen Einfluss bei MDS-Patienten untersucht. Eine prognostische Bedeutung konnte in den meisten Fällen noch nicht gezeigt werden. Zum Teil war die Fallzahl der erkrankten Patienten mit $n < 20$ noch sehr niedrig. Eine prognostische Bedeutung ist hier aber gut vorstellbar, da der Einfluss gastroenterologischer Erkrankungen bereits gezeigt werden konnte und diese Erkrankungsgruppe auch zu den neu dokumentierten Komorbiditäten zählt. Eine Untersuchung der anderen Komorbiditäten ist somit in Zukunft, bei Generierung höherer Fallzahlen erkrankter Patienten von großem Interesse.

Komorbiditäten sind meistens, aber nicht zwingend, mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Komrokji et al. [115] konnten einen positiven Einfluss von Autoimmunerkrankungen bei MDS-Patienten zeigen. Eine erneute Auswertung immunologischer, endokrinologischer und rheumatologischer Erkrankungen bei höheren Fallzahlen könnte somit zukünftig im Hinblick auf einen positiven prognostischen Einfluss eine Rolle spielen. Auch der MDS-CI teilte die Überlebenszeiten der MDS-Patienten je nach Risikogruppe hochsignifikant auf. In der Analyse der Subgruppen der Prognosescores wurde jedoch vor allem seine prognostische Bedeutung für die Niedrigrisikogruppen deutlich. Auch in anderen Studien konnte der Einfluss auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben bei Niedrigrisikopatienten gezeigt werden [116, 117]. In dieser Arbeit konnte nicht in allen Niedrigrisikogruppen der getesteten Prognosescores (IPSS *low risk*, IPSS-R *very low risk*) der prognostische Einfluss des MDS-CI gezeigt werden, wobei in diesen Risikogruppen viele Zensierungen durch die noch lebenden Patienten auftraten. Somit lässt sich auch hier schlussfolgern, dass der MDS-CI zumindest in den Niedrigrisikogruppen angewendet werden kann, um behandlungsbedürftige Komorbiditäten zu identifizieren und ggf. auch zu evaluieren, ob Patienten von einer früheren Therapie profitieren könnten [55]. Interessanterweise wurde auch eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem MDS-CI und der Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose gefunden. Anteilsmäßig waren mehr Patienten mit hohem Komorbiditätenindex (58,5%) bei Erstdiagnose transfusionspflichtig als mit niedrigem (40,4%) und intermediärem (48,3%) Komorbiditätenindex. Somit lässt sich vermuten, dass bei Erstdiagnose bestehende Komorbiditäten eine Transfusionspflichtigkeit mitbedingen. Hier ist neben kardialen Erkrankungen, die durch eine Anämie symptomatisch werden, auch ein direkter Einfluss von Komorbiditäten auf den Hb-Wert denkbar (beispielsweise im Rahmen von renalen Erkrankungen). Michalak et al. [118] konnten zeigen, dass eine erhöhte Anzahl an Komorbiditäten (2-4) auch das Risiko einer Anämie erhöhen. Somit wird hier deutlich, dass neben der Schwere der MDS-Erkrankung auch Komorbiditäten Einfluss auf die Transfusionsfrequenz und -intensität haben. Eine Korrelation zwischen Komorbiditäten und Transfusionsabhängigkeit bei Niedrigrisikopatienten konnte auch von Castelli et al. [119] aufgezeigt werden, insbesondere in Bezug auf einen erhöhten Transfusionsbedarf bei kardialen Vorerkrankungen, wobei hier nicht angegeben wurde, wie ein erhöhter Transfusionsbedarf definiert wurde.

Bereits bekannt sind Einschränkungen der Lebensqualität bei anämischen MDS-Patienten. Bei der Untersuchung von durch MDS-Patienten ausgefüllte EQ-5D-3L-Fragebögen konnten Jansen et al. [120] zeigen, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität (auf der visuellen Analogskala) von transfusionsabhängigen MDS-Patienten im Vergleich zu geschlechts- und altersadjustierten Patienten ohne Transfusionsbedarf niedriger ist.

Sowohl auf der visuellen Analogskala als auch in den fünf Antwortkategorien zeigten die Patienten mit niedrigem Hb-Wert und Transfusionsabhängigkeit signifikant höhere Einschränkungen [58]. Auch Oliva et al. [121] konnten einen Zusammenhang zwischen Lebensqualität und Hb zeigen. Hier war der Hb-Wert in allen Erhebungen zur Lebensqualität (u.a. EQ-5D-3L) unabhängiger Prädiktor für die Lebensqualität. In dieser Studie war auch das Vorhandensein von mehr als einer Komorbidität mit einer schlechteren Lebensqualität assoziiert, unabhängig von Hb-Wert und Transfusionsbedarf. Jansen et al. [120] konnten diese Korrelation zwischen Lebensqualität (auf der visuellen Analogskala) und Hb-Wert zwar auch zeigen, jedoch erwies sich der Zusammenhang als nicht so stark, sodass ein geringerer Hb-Wert vollständig die niedrigere Lebensqualität der MDS-Patienten erklären könnte. Eine Schwäche dieser Studie zeigte sich darin, dass hier der Einfluss von Komorbiditäten auf die Lebensqualität nicht mituntersucht wurde [120]. Auch der Einfluss auf das Gesamtüberleben anhand einer Auswertung des EQ-5D-3L mittels Punktwerten wurde gezeigt [59] sowie der Einfluss einer schlechteren Bewertung auf der visuellen Analogskala mit reduziertem progressionsfreiem Überleben [106] und Gesamtüberleben [31]. In dieser Arbeit konnte anhand der visuellen Analogskala kein Einfluss auf das Gesamtüberleben gezeigt werden. Auch eine Auswertung der fünf Dimensionen des EQ-5D-3L erzielte nur vereinzelt statistisch signifikante Ergebnisse. Als mögliche Ursache stehen hier die niedrigen Fallzahlen (n=41) im Vordergrund, da nur wenige Patienten den Fragebogen ausfüllten. Außerdem spielt ein Selektionsbias eine Rolle. Die Verteilung der Patienten, die den Fragebogen ausfüllten, entsprach nicht der Verteilung auf die WHO-Gruppen in der Gesamtkohorte. Patienten der low risk-Gruppe mit niedrigerem Risiko und somit langen Überlebenszeiten (low risk 63,4% vs. gesamt 49,2%) waren vermutlich hier überrepräsentiert, Patienten mit hohem Krankheitsrisiko (EB 14,6% vs. gesamt 25,9%) waren eher unterrepräsentiert. Zudem führten die vielen noch lebenden Patienten so zu vielen Zensierungen. Weitere Schwächen in der Erhebung des EQ-5D-3L liegen auch in der nur einmaligen Erhebung zu einem beliebigen Zeitpunkt, unabhängig der Entwicklung des Krankheitsgeschehens oder Einfluss von Therapien. So kann keine Aussage über etwaige Verbesserungen und Verschlechterungen der Lebensqualität durch Behandlungen oder beispielsweise Krankheitsprogress erfolgen. Außer Frage steht, dass ein einzelner Fragebogen zur Lebensqualität kein ganzheitliches Bild aller patientenbezogenen Faktoren abbilden kann [122]. Auch wenn in dieser Arbeit nur vereinzelt Aussagen über Einschränkungen und Lebensqualität bei MDS-Patienten und deren prognostischen Einfluss getroffen werden können, lässt sich dennoch abschließend sagen, dass sich die Zusammenhänge zwischen krankheitsspezifischen und patientenspezifischen Faktoren bezogen auf eine mögliche prognostische Aussagekraft in einer Komplexität zeigen, deren genaue wechselseitige Beeinflussung weiterer Untersuchungen bedarf.

Der sogenannte Performance Status als Instrument zur Quantifizierung des physischen Zustandes von Krebspatienten wird auch bei MDS Patienten beispielsweise mit Hilfe des Karnofsky-Indexes erhoben. Der prognostische Einfluss des Performance Status auf das Gesamtüberleben der MDS-Patienten konnte schon in mehreren Studien gezeigt werden [30, 37, 123-125]. Der Performance Status kann von bestehenden Komorbiditäten beeinflusst werden, die sich unabhängig der malignen Grunderkrankung im Performance Status widerspiegeln können [30]. Der prognostische Einfluss von Allgemeinzustand und Karnofsky-Index konnte auch in dieser Arbeit innerhalb einer univariaten Analyse gezeigt werden. Hier trennte eine Gruppierung des Karnofsky-Indexes die Überlebenszeiten in der Gesamtkohorte bei Patienten mit <90% (unter 20 Monate), 90% (37 Monate) und 100% (55 Monate) am deutlichsten auf. Deschler et al. [123] identifizierten mittels Cox-Regression einen Karnofsky-Index <80% als prognostisch relevant (HR=2,34). Der prognostische Einfluss konnte aber nur bei Patienten gezeigt werden, die nicht mit einer aggressiven Therapie (Chemotherapie oder Stammzelltransplantation) behandelt wurden. Somit ist trotz methodischer Unterschiede in den beiden Untersuchungen ein prognostischer Einfluss des Karnofsky-Indexes auch bei hohen Index-Werten, also verbunden mit nur wenigen Einschränkungen, wahrscheinlich.

In dieser Arbeit wurde auch die klinische Bewertung des Allgemeinzustandes untersucht. Dieser wurde mit den vier Kategorien „gut“, „ausreichend“, „reduziert“ und „deutlich reduziert“ erhoben. Diese Kategorisierung trennte die Überlebenszeiten der Gesamtkohorte hochsignifikant auf. Auch in den einzelnen Risikogruppen der Prognosescores erzielte der Allgemeinzustand signifikante Ergebnisse. Der prognostische Einfluss war nicht klar einer Art der Risikogruppe zuzuordnen. Signifikant waren die Ergebnisse beim IPSS-R (*low, intermediate, high risk*), IPSS (*low, intermediate-1, intermediate-2 risk*), WPSS (*intermediate, very high risk*) sowie bei der WHO-Gruppierung in allen vier Gruppen. Außerdem konnten auch Zusammenhänge zwischen Allgemeinzustand (und Karnofsky-Index) und dem IPSS-R und IPSS aufgezeigt werden. Tendenziell befanden sich in den Hochrisikogruppen mehr Patienten mit reduziertem oder deutlich reduziertem Allgemeinzustand. Umgekehrt zeigten Patienten der Niedrigrisikogruppen eher einen guten oder ausreichenden Allgemeinzustand. Diese Ergebnisse deuten auf einen weiteren Zusammenhang zwischen Parametern, die den Performance Status der MDS-Patienten angeben, und den Parametern der hämatopoetischen Insuffizienz hin. Durch die Einbeziehung des Hämoglobinwertes in die Risikoscores kann als Mitursache der gefundenen Korrelation ein schlechterer Allgemeinzustand bei niedrigeren Hämoglobinwerten vermutet werden (der wiederum einen höheren Risikoscore mitbedingen kann). Diese Hypothese wird unterstützt durch die gefundene Korrelation zwischen Allgemeinzustand und Karnofsky-Index mit den Variablen

Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose, Transfusionspflichtigkeit im Verlauf und den Hb-Gruppierungen. Denkbar ist eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes durch Anämiesymptome mit daraus resultierender Transfusionspflichtigkeit. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass Patienten in reduziertem sowie deutlich reduzierten Allgemeinzustand vermehrt bei Erstdiagnose transfusionspflichtig waren. Somit ist denkbar, dass ein reduzierter Allgemeinzustand nicht nur Ausdruck von Komorbiditäten und Gebrechlichkeit auf Grund des Alters der Patienten ist, sondern durch das Krankheitsgeschehen mitbedingt ist. Anhand dieser Überlegungen zeigt sich nochmals die Komplexität, die durch wechselseitige Beeinflussung von Krankheitsgeschehen, patientenspezifischen Faktoren wie dem Performance Status sowie der Lebensqualität und Komorbiditäten bedingt ist. Durch diese Zusammenhänge wird deutlich, dass bei der Bewertung von MDS-Patienten viele verschiedene Faktoren berücksichtigt werden müssen, um deren Komplexität und gegenseitige Beeinflussung bei Therapieplanung und Maßnahmen zur Symptomverbesserung einzubeziehen und zu evaluieren. Auf Grund der enormen Heterogenität der Myelodysplastischen Syndrome kann es von Vorteil sein, patientenspezifische Faktoren wie Alter, Komorbiditäten und Allgemeinzustand vermehrt in prognostische Überlegungen mit einzubeziehen. Diese Parameter zeigen Einfluss auf alle MDS-Subgruppen, sind meist leicht zu erheben und ermöglichen so eine präzisere Einschätzung dieses so heterogenen Patientenkollektivs.

Prognostische Bedeutung von morphologischen Charakteristika, klinischen und hämatologischen Parametern

Folgende Aussagen lassen sich anhand dieser Arbeit treffen:

1. Morphologische Charakteristika und hämatologische Parameter sind vielfältiger Ausdruck des Krankheitsgeschehens bei MDS sowie einer ineffektiven Hämatopoese und haben prognostische Relevanz.
2. Es wurden signifikante Zusammenhänge zwischen morphologischen Charakteristika sowie hämatologischen Parametern und Parametern der hämatopoetischen Insuffizienz gefunden.
3. Auch viele andere klinische und laborchemische Parameter spielen als Hinweis auf das Krankheitsgeschehen und die Krankheitsprogression für die Prognose von MDS-Patienten eine Rolle.

Viele hämatologische Parameter sind mit einer schlechteren Prognose bei MDS-Patienten assoziiert. So findet der Einfluss von Thrombozyten- und Neutrophilenzahlen als unabhängige Prognosefaktoren Anwendung in der Berechnung der Risikoscores [28, 30]. Durch neue Erkenntnisse aus verschiedenen Studien konnten innerhalb des IPSS-R-Scores die Grenzwerte der Zytopenien bezüglich des Outcomes modifiziert werden. Durch eine dreistufige Einteilung des Hb-Werts und der Thrombozytenzahlen wird eine schwere Zytopenie jetzt noch subtiler miteinbezogen. Diese Zytopenien stellen mit ihren Komplikationen wie Infektionen und Blutungen mit eine Haupttodesursache bei MDS-Patienten dar [30, 114]. Sie wurden in dieser Arbeit mituntersucht, da sie ebenfalls einen Ausdruck einer hämatopoetischen Insuffizienz darstellen. Auch in dieser Arbeit konnten deutliche Unterschiede im medianen Überleben je nach Thrombozyten- und Neutrophilenzahl gezeigt werden (siehe Kapitel 4.2.8). Von zusätzlichem Interesse und Relevanz ist auch die Bewertung der Anzahl der Zytopenien. Die Anzahl der Zytopenien findet im IPSS-Score Anwendung innerhalb zweier Gruppierungen (0-1, 2-3 Zytopenien). Die prognostische Relevanz einer Bewertung der genauen Anzahl an Zytopenien wird auch deutlich anhand des IPSS-R, da hier einzeln alle Zelllinien aufgeschlüsselt werden. Viele Studien konnten zeigen, dass eine höhere Anzahl an Zytopenien mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist [28, 126-129]. In univariaten Analysen konnte auch hier gezeigt werden, dass die Anzahl der Zytopenien (bewertet nach IPSS) sowohl in der Gruppierung nach IPSS als auch ohne eine Gruppierung hochsignifikante Unterschiede im medianen Überleben nach sich ziehen (siehe Kapitel 4.2.8). Aus diesem Grund wurde die Anzahl der Zytopenien (keine, eine, zwei, drei) mit Parametern der hämatopoetischen Insuffizienz korreliert (Kapitel 4.4.10). Neben hochsignifikanten Korrelationen bei allen untersuchten Parametern zeigten sich in den erstellten Kreuztabellen viele interessante

Zusammenhänge. Mit steigender Anzahl an Zytopenien erhöhte sich auch immer der Anteil an Patienten, die bereits bei Erstdiagnose oder im Krankheitsverlauf transfusionspflichtig waren. Anzumerken ist hier, dass der Hb-Wert bei Erstdiagnose vermutlich teilweise falsch hoch ermittelt wurde, da einige Patienten vor Erstdiagnose transfusionsbedürftig waren. Auch war der Anteil an Patienten mit niedrigen Hb-Werten (<10g/dl nach IPSS) mit steigender Anzahl der Zytopenien höher. Dies könnte auch den steigenden Anteil an transfusionspflichtigen Patienten erklären oder damit zusammenhängen. Ein Zusammenhang zwischen Transfusionsintensität und Anzahl der Zytopenien konnte auch nachgewiesen werden. Jedoch ist eine Bewertung der Zusammenhänge zwischen Patienten mit gering- oder mittelgradigen Transfusionsintensitäten auf Grund der niedrigen Fallzahlen noch nicht möglich. Zu beobachten war jedoch, dass der Anteil an hochgradig transfusionsbedürftigen Patienten mit steigender Anzahl der Zytopenien auch kontinuierlich anstieg. Des Weiteren scheint es so, dass neben dem deutlichen Anstieg der hochgradig transfusionsbedürftigen Patienten mit größerer Anzahl an Zytopenien, auch vermehrt Patienten gering- und mittelgradig transfusionspflichtig wurden. So waren Patienten mit keiner bis einer Zytopenie anteilmäßig eher nicht- oder hochgradig transfusionspflichtig. Bei Patienten mit mehr Zytopenien überwiegte dann der Anteil an hochgradig transfusionspflichtigen Patienten, gefolgt von den Kategorien der gering- bis mittelgradig transfusionspflichtigen Patienten. Nicht transfusionspflichtige Patienten stellten hier nur noch die Minderheit dar. Auch wenn auf Grund der niedrigen Fallzahlen noch keine endgültigen Aussagen über den Zusammenhang der Transfusionsintensität mit der Anzahl der Zytopenien getroffen werden können, scheint es so, dass bei vielen Zytopenien nicht nur der Anteil an hochgradig transfusionspflichtigen Patienten steigt, sondern im Vergleich zu Patienten mit keiner oder einer Zytopenie, auch der Anteil an gering- bis mittelgradig transfusionspflichtigen Patienten. Somit lässt sich abschließend sagen, dass eine steigende Anzahl an Zytopenien nicht nur mit einer schlechteren Prognose verbunden ist, sondern auch mit einer ausgeprägteren hämatopoetischen Insuffizienz und einem höheren Transfusionsbedarf.

Die prognostische Relevanz des LDH- und Ferritinwertes konnte in mehreren Studien gezeigt werden. So konnten Greenberg et al. [30] bei der Entwicklung des IPSS-R-Scores den prognostischen Einfluss von LDH- und Ferritinwert zeigen, auch wenn der Einfluss im Vergleich zu den in den IPSS-R-Score eingegangenen Parametern relativ niedrig war. Eine Erweiterung des IPSS-Scores um den LDH-Wert ($</>240\text{U/l}$) zeigte in allen IPSS-Risikogruppen Unterschiede im Gesamtüberleben sowie ein erhöhtes Risiko einer AML-Progression bei Patienten mit erhöhter LDH [44]. Eine LDH-Erhöhung konnte auch bei CMML-Patienten als unabhängiger Risikofaktor gefunden werden [130]. Auch in dieser Arbeit zeigten sich in den univariaten Analysen deutliche Unterschiede bei den geschätzten

medianen Überlebenszeiten. So lebten Patienten ohne LDH-Erhöhung doppelt so lange wie Patienten mit LDH-Erhöhung (32 vs. 16 Monate). Ein Einfluss auf verschiedene Risikogruppen oder auf eine AML-Progression wurde jedoch nicht untersucht.

Kawabata et al. [131] konnten anhand von Niedrigrisikopatienten erhöhte Ferritinwerte (Cut-off 210ng/ml) als unabhängigen prognostischen Parameter für das Gesamtüberleben aufzeigen. Auf eine AML-Progression hatte ein erhöhter Ferritinwert jedoch keinen Einfluss. Der Einfluss einer Hyperferritinämie auf das Risiko eines AML-Progresses wird jedoch kontrovers diskutiert. Sanz et al. [132] wiederum konnten eine erhöhte AML-Progression zeigen. Auch wenn eine sekundäre Eisenüberladung direkt mit einer Transfusionstherapie verbunden ist, und so das Gesamtüberleben verschlechtert (Cut-off 1000ng/ml) [35, 93], kann auch ein erhöhter Ferritinwert unabhängig von der Anzahl an Transfusionen als unabhängiger Prognosefaktor angesehen werden [96]. Ebenso besteht ein dosisabhängiger Effekt bei einer Eisenüberladung. Auch im Verlauf einer Erkrankung gilt ein Ferritinanstieg um 500ng/ml als unabhängiger Risikofaktor für ein kürzeres Gesamtüberleben und ein erhöhtes Risiko für Herzerkrankungen [39]. In dieser Arbeit wurde ebenfalls eine univariate Analyse mit dem Ferritinwert als dichotome Variable durchgeführt. Auch diese zeigte hochsignifikante Ergebnisse bezogen auf das Gesamtüberleben. Bei einem Cut-off-Wert von 500ng/ml überlebten Patienten mit Ferritinwerten <500ng/ml im Median 32 Monate. Bei Ferritinwerten >500ng/ml waren es weniger als 26 Monate. Diese Untersuchungen beziehen sich auf den ermittelten Ferritinwert bei Erstdiagnose und zeigten so nur in sehr wenigen Fällen eine Beeinflussung durch eine Transfusionstherapie. Dies zeigt unter anderem auch die Schwierigkeit in der prognostischen Bewertung auf, da die verschiedenen Studien in den Auswertungen unterschiedliche Cut-off-Werte nutzten und auch eine Dynamik des Ferritinspiegels durch den Einfluss von Transfusionen unterschiedlich bewertet und untersucht wurde.

Trotzdem sind LDH- und Ferritinwerte klar von Relevanz für die Bewertung des Krankheitsrisikos. Eine Erhebung von LDH- und Ferritinwert ist unkompliziert und beispielsweise leichter als die Erhebung des exakten medullären Blastenanteils. So können bereits bei Erstdiagnose wichtige prognostische Informationen erhoben werden, die ggf. früh therapeutische Konsequenzen nach sich ziehen, wie eine Eisenchelation.

Eine Monozytose (>1000/ μ l) ist vor allem als diagnostisches Kriterium bei Patienten mit CMML relevant [25], aber auch MDS-Patienten können eine leichte Monozytose präsentieren. Rigolin et al. [133] fanden in der Monozytose einen unabhängigen prognostischen Parameter, der vor allen Dingen für Patienten der Niedrigrisikogruppe starke prognostische Aussagekraft bietet. Diese Patienten entwickelten häufiger eine CMML und AML. MDS-Patienten ohne periphere Monozytose aber mit medullärer

Monozytose (>10%) ähneln in Phäno- und Genotyp den Patienten mit CMML und könnten somit Vorstufen einer CMML präsentieren. Dass MDS-Patienten mit medullärer Monozytose häufiger eine CMML entwickeln als MDS-Patienten ohne medulläre Monozytose, konnte nicht signifikant gezeigt werden, ebenso wenig Unterschiede im Gesamtüberleben [134]. Hier wurde wiederum in einer univariaten Analyse der Einfluss der Monozytenzahl ($</>1000/\mu\text{l}$) an der Gesamtkohorte untersucht. Patienten mit erhöhten Monozytenzahlen lebten im Median fast acht Monate länger. Da in der Gesamtkohorte 78% der Patienten mit einer Monozytose eine CMML hatten, ist anhand dieser Arbeit eine Aussage zum prognostischen Einfluss erhöhter Monozytenzahlen bei klassischen MDS-Patienten schwierig.

Die mit dem Auftreten von Blasten verbundene schlechtere Prognose ist schon lange bekannt. Zunächst galten medulläre Blasten >5% als Prädiktor für kürzere Überlebenszeiten sowie für ein höheres Risiko einer AML-Progression [126, 135]. Ein zusätzlicher Cut-off Wert von >10% Blasten hat sich ebenfalls als Parameter mit guter prognostischer Aussagekraft bewährt und findet deshalb Anwendung in den Prognosescores [28, 30, 136]. Auch hier konnten in univariaten Analysen große Unterschiede im medianen Überleben je nach Blastenanteil gezeigt werden (siehe Kapitel 4.2.2). Sowohl die Einteilung nach IPSS als auch nach IPSS-R trennten die Gruppen mit verschiedenem Blastenanteil gut voneinander auf. Des Weiteren wurden Korrelationen zwischen medullärem Blastenanteil (nach IPSS) und Parametern der hämatopoetischen Insuffizienz beobachtet. Mit Anstieg des Blastenanteils stieg auch der Anteil an Patienten an, die bei Erstdiagnose transfusionspflichtig waren oder im Verlauf der Erkrankung transfusionspflichtig wurden. Auch in Korrelation mit dem Hb-Wert wiesen Patienten mit hohem Blastenanteil vermehrt niedrige Hb-Werte auf. In Zusammenhang mit den Transfusionsscores war zu erkennen, dass bei höherem medullärem Blastenanteil auch anteilig mehr Patienten hochgradig transfusionsbedürftig waren. Die Verteilung auf die gering- und mittelgradigen Transfusionskategorien ist auf Grund der niedrigeren Fallzahlen noch schwierig zu beurteilen. Jedoch konnte beobachtet werden, dass mit steigendem Anteil an Blasten nicht nur der Anteil an hochgradig transfusionsbedürftigen Patienten stieg, sondern auch der Anteil an gering- bis mittelgradig transfusionspflichtigen Patienten. Eine weitere Untersuchung dieses Zusammenhangs wäre somit vielversprechend, da der Zusammenhang zwischen der Krankheitsschwere, also dem Blastenanteil und einer ausgeprägteren hämatopoetischen Insuffizienz vorhanden ist. So könnte man bei Kenntnis des medullären Blastenanteils bei Erstdiagnose bereits den zu erwartenden Transfusionsbedarf abschätzen.

Ein negativer prognostischer Einfluss von peripheren Blasten ist ebenfalls bekannt [135, 137]. Eine Unabhängigkeit in der prognostischen Aussagekraft des peripheren

Blastenanteils wird nicht angenommen, da ein Vorkommen von peripheren Blasten unweigerlich mit dem Vorhandensein von medullären Blasten verknüpft ist [136]. Hier wurde der Einfluss peripherer Blasten auf das mediane Überleben mittels einer Gruppierung <1%, >1-<5% und >5% untersucht. Die Ergebnisse waren hochsignifikant. Auffällig war jedoch, dass die Prognose von Patienten mit <1% peripheren Blasten deutlich besser war (86 Monate), als die der Patienten mit $\geq 1\%$ peripheren Blasten. Die hier ermittelten Überlebenszeiten zeigten keine klinische Relevanz, da sie sich kaum unterschieden (>1-<5% 11,4 Monate vs. >5% 10,6 Monate). Knipp et al. [137] konnten ebenfalls einen Überlebensvorteil der Patienten zeigen, die keine periphere Blasten aufwiesen im Vergleich zu Patienten mit peripheren Blasten. In dieser Arbeit wurden ebenfalls Zusammenhänge zwischen steigendem peripheren Blastenanteil und zunehmender hämatopoetischer Insuffizienz beobachtet. Die Zusammenhänge waren zu großen Teilen denen der medullären Blasten ähnlich und werden auf Grund der engen Verknüpfung zwischen medullären und peripheren Blasten nicht weiter diskutiert.

Zur Sicherung der Diagnose MDS gehört die Knochenmarkbiopsie mit Bestimmung der Zellularität sowie der Zellularitäten der einzelnen Zelllinien. Der prognostische Einfluss der Knochenmarkzellularitäten ist umstritten. Greenbaum et al. [138] konnten zeigen, dass die prognostische Bedeutung der medullären Blasten deutlich überwiegt und die Knochenmarkzellularität keinen weiteren prognostischen Vorteil bietet. Es konnte aber auch gezeigt werden, dass die Prognose bei Patienten mit hyperzellulärem Knochenmark schlechter als erwartet (bei Bewertung der IPSS-R-Risikogruppe und medullärem Blastenanteil) ist. Zudem kann bei hyperzellulärem Knochenmark eine höhere Rate an AML-Übergängen beobachtet werden, bei Patienten mit hypozellulärem Knochenmark im Vergleich zu hyperzellulärem Knochenmark hingegen eine bessere Prognose [139]. Die höhere Rate an AML-Übergängen bei hyperzellulärem Knochenmark im Vergleich zu normo- und hypozellulärem Knochenmark konnten auch Sakuma et al. [140] zeigen. Hier wurde aber kein Einfluss auf das Gesamtüberleben erkennbar. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Einbeziehung der Zellularität zu IPSS und IPSS-R die prognostische Aussagekraft bezüglich Gesamtüberleben und AML-Progression erhöhte [139]. In dieser Arbeit konnte die Auswertung der Zellularitäten des Knochenmarks sowie die der drei Zelllinien signifikante Ergebnisse erzielen. Bei der Zellularität des Knochenmarks hatten Patienten mit hyperzellulärem Knochenmark die schlechteste Prognose mit 24,5 Monaten. Patienten mit hypo- und normozellulärem Knochenmark zeigten keinen großen Unterschied im medianen Überleben (34 vs. 37 Monate). Diese Ergebnisse stimmen also mit denen der anderen Studien überein. Die Zellularitäten des Knochenmarks wurden zudem mit den Parametern der hämatopoetischen Insuffizienz korreliert. Hier zeigte sich, dass Patienten mit normozellulärem Knochenmark seltener im Verlauf der Krankheit transfusionspflichtig

wurden (79% vs. 90% bei hyper- und hypozellulärem Knochenmark). Auch in Korrelation mit den Transfusionscores zeichnete sich trotz niedriger Fallzahlen ab, dass Patienten mit normozellulärem Knochenmark im Verhältnis häufiger nur gering- bis mittelgradig transfusionspflichtig wurden als Patienten mit hypo- oder hyperzellulärem Knochenmark. Auch hier wären erneute Analysen mit höheren Fallzahlen von Interesse, um diese Hypothese zu bestätigen.

Bezogen auf die Erythropoese zeigten Patienten mit hyper- und normozellulären Befunden im Median ein längeres Überleben (37 und 36 Monate) als Patienten mit hypozellulärer Erythropoese (24 Monate). Zudem waren aber Patienten mit hyperzellulärer und hypozellulärer Erythropoese schon vermehrt bei Erstdiagnose transfusionspflichtig (49,2% und 52,6%) im Vergleich zu Patienten mit normozellulärer Erythropoese (39,2%). Dies könnte mit den eher niedrigeren Hb-Werten bei Erstdiagnose zusammenhängen: Patienten mit hypo- und hyperzellulärer Erythropoese wiesen eher einen Hb <8g/dl auf (27,5% und 22,6%), bei Patienten mit normozellulärer Erythropoese waren es nur 17,1% der Patienten. Eindeutige Aussagen zu den Korrelationen mit den Transfusionscores ließen sich hier nicht treffen. Somit konnte gezeigt werden, dass Patienten mit normozellulärer Erythropoese eine bessere Prognose haben und weniger von hämatopoetischer Insuffizienz betroffen sind. Patienten mit hyperzellulärer Erythropoese wiederum sind stärker von einer hämatopoetischen Insuffizienz betroffen, was aber vermutlich nicht ihre Prognose einschränkt.

In vielen Studien konnte der negative prognostische Einfluss einer Knochenmarkfibrose gezeigt werden [140-143]. Della Porta et al. [142] konnten zeigen, dass neben kürzerem Gesamtüberleben und erhöhtem Risiko einer AML-Progression bei Knochenmarkfibrose eine größere Transfusionspflichtigkeit bestand. Auch bei Patienten mit CMML wurde ein Zusammenhang zwischen Knochenmarkfibrose und kürzerem progressionsfreien Überleben gefunden. Ein negativer Einfluss der Knochenmarkfibrose bestand hier unabhängig von Blastenanteil, Ausprägung der Monozytose oder Zytopenien [144]. Schemenau et al. [139] und Ramos et al. [145] konnten zeigen, dass das Vorhandensein einer Knochenmarkfibrose mit hypozellulärem Knochenmark assoziiert war. Eine Knochenmarkfibrose stelle sich jedoch nicht in allen Studien als prognostisch relevanter Faktor dar [30]. In dieser Arbeit konnte in univariaten Analysen ein prognostischer Einfluss auf das Überleben gezeigt werden. So überlebten Patienten mit Knochenmarkfibrose etwas über 19 Monate, ohne Knochenmarkfibrose waren es über 32 Monate. Hier konnten ebenfalls noch zusätzliche Zusammenhänge mit Parametern der hämatopoetischen Insuffizienz aufgezeigt werden. Patienten mit Knochenmarkfibrose entwickelten im Verlauf ihrer Erkrankung häufiger eine Transfusionspflichtigkeit als Patienten ohne Knochenmarkfibrose. Damit wahrscheinlich zusammenhängend, war auch bei Patienten

mit Knochenmarkfibrose der Hb bei Erstdiagnose öfter $<10\text{g/dl}$ als bei Patienten ohne Knochenmarkfibrose. Genauere Aussagen zum Zusammenhang zwischen Transfusionsintensität und Knochenmarkfibrose können mittels dieser Arbeit nicht getroffen werden.

Das Vorhandensein von Ringsideroblasten spielt diagnostisch und zum Teil auch prognostisch eine Rolle. Nach WHO 2016 wird bei $>15\%$ Ringsideroblasten ohne Blastenexzess die Diagnose eines MDS mit Ringsideroblasten gestellt. Bei Nachweis einer SF3B1-Mutation genügen 5% Ringsideroblasten. Der Nachweis der SF3B1-Mutation ist mit einer besseren Prognose verbunden [25]. Korrelationen zwischen einem höheren prozentualen Anteil an Ringsideroblasten und Zellularität des Knochenmarks (in %) sowie Transfusionspflichtigkeit konnten gezeigt werden. Auch spielt bei Vorkommen von Ringsideroblasten die Höhe des prozentualen Anteils keine Rolle für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben [146]. Auch hier konnte kein prognostischer Einfluss des Vorhandenseins von Ringsideroblasten in univariaten Analysen gezeigt werden. Es konnte jedoch ein Zusammenhang zwischen Ringsideroblasten und den Parametern der hämatopoetischen Insuffizienz gezeigt werden. So wurden Patienten mit Ringsideroblasten im Verlauf ihrer Erkrankung eher transfusionspflichtig als Patienten ohne Ringsideroblasten. Des Weiteren wiesen Patienten mit Ringsideroblasten bei Erstdiagnose eher einen niedrigeren Hb ($<10\text{g/dl}$) auf als Patienten ohne Ringsideroblasten. Somit schließen sich die Ergebnisse dieser Arbeit der von Patnaik et al. [146] an. Die Ringsideroblasten in der Studie von Patnaik et al. wurden mittels einer kontinuierlichen Variablen ausgewertet. Hier erfolgte die Auswertung mittels einer dichotomen Variable, die in $</>15\%$ Ringsideroblasten aufteilte. Da also hier nicht alle prozentualen Ausprägungen von Ringsideroblasten eingeschlossen wurden, sind die Ergebnisse nicht gänzlich vergleichbar.

In dieser Arbeit wurden auch viele klinische Parameter auf ihre prognostische Relevanz hin untersucht. Fieber, Infekte, Blutungen, Hepatomegalie und Lymphknotenschwellungen sind mit einer negativen Auswirkung auf die Prognose assoziiert [45]. Auch hier führte das Vorhandensein von Fieber, Infektanfälligkeit, hämorrhagischer Diathese, abnormaler Leber- und Milzgröße sowie Lymphknotenschwellungen bereits bei Erstdiagnose zu kürzeren Überlebenszeiten der MDS-Patienten. Bis auf die Analyse zur Milzgröße (Log-Rank $p=0,042$) zeigten sich die statistischen Auswertungen der anderen Parameter hochsignifikant. Die geschätzten medianen Überlebenszeiten dieser Parameter waren größtenteils schlüssig. Eine Ausnahme bildete innerhalb der Blutungsneigungen die Patienten mit Hämaturie, die ebenso lange lebten wie Patienten ohne Blutungsneigung. Ebenso überlebten Patienten mit Riesenmilz genauso lange wie Patienten mit normaler Milzgröße. Vermutlich verzerrten die kleinen Vergleichsgruppen (Hämaturie $n=22$ vs. keine

Blutungsneigung n=1607 sowie Riesenmilz n=22 vs. normale Milzgröße n=1782) und Zensierungen durch noch lebende Patienten die Überlebenszeiten. Ein prognostischer Einfluss der Milzgröße ist bereits bekannt. Splenomegalien und auch Hepatomegalien können häufiger bei Patienten mit CMML angetroffen werden. So können aus ausgeprägten Splenomegalien Zytopenien resultieren. Milzvergrößerungen sowie Lebervergrößerungen sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert [147]. Dies unterstützt die Annahme, dass die in dieser Arbeit berechnete Überlebenszeit der Patienten mit Riesenmilz höchstwahrscheinlich verzerrt ist. In einer Studie von Neukirchen et al. [148] konnte gezeigt werden, dass eine initiale Blutungsneigung häufiger bei Patienten mit Splenomegalie aber unabhängig von der Thrombozytenzahl auftrat. Der Einfluss der einzelnen Blutungsursachen auf das Überleben der Patienten wurde hier jedoch nicht untersucht, sodass keine weitere Aussage zur geschätzten Überlebenszeit von MDS-Patienten mit Hämaturie gemacht werden kann. Meistens präsentieren Patienten mit Hämaturie eine Mikrohämaturie, an der man nicht verstirbt. Somit ist es möglich, dass tatsächlich kein Einfluss einer Hämaturie auf das Überleben besteht. Generell ist die prognostische Bedeutung von Blutungsneigungen bekannt, so zählen neben AML-Progression und Infektionen Blutungskomplikationen zu den häufigsten krankheitsassoziierten Todesursachen [108, 139, 149]. Auch Niedrigrisikopatienten versterben häufig an MDS-assoziierten Todesursachen. Hier spielen Komplikationen wie Infektionen und Blutungen ebenfalls eine große Rolle [107]. Somit sind diese klinischen Parameter als Ausdruck der fortgeschrittenen Krankheit oder als direkte Folge (Komplikationen durch Zytopenien) dieser zu sehen und mit negativen prognostischen Folgen behaftet.

Die gefundenen Ergebnisse unterstreichen die Relevanz, die die untersuchten Parameter neben den etablierten Prognosescores aufweisen. Diese können dabei helfen, Aussagen zur Prognose zu verfeinern oder können auch in der Entscheidung zur Therapieindikation hilfreich sein. Außerdem stellt die Anwendung der Prognosescores nicht bei allen Patientengruppen ein geeignetes Tool zur Prognoseabschätzung dar. Bei Patienten mit CMML und therapieassoziiertem MDS zeigen die Prognosescores eine schlechtere Risikostratifizierung, sodass auf eigens für diese Entitäten entwickelte Risikoscores zurückgegriffen werden muss [150]. Da diese Patienten hier in alle Analysen miteinbezogen worden, können die hier erwähnten Parameter auch bei diesen Patienten zur prognostischen Einschätzung hilfreich sein.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose in dieser Arbeit den stärksten unabhängigen prognostischen Parameter bei MDS-Patienten darstellt. Zudem kann der Parameter der Transfusionspflichtigkeit bei Erstdiagnose die prognostische Aussagekraft des IPSS-R in einigen Risikogruppen verbessern. Auch der Transfusionscore nach IWG 2018 zur Ermittlung des

Transfusionsbedarfs hat unabhängigen prognostischen Wert. Auch der prognostische Einfluss von Komorbiditäten und anderen klinischen, hämatologischen und morphologischen Charakteristika konnte in dieser Arbeit gezeigt werden. Trotz etablierter Prognosescores ist somit die Einbeziehung weiterer Parameter zur Prognoseabschätzung von MDS-Patienten auf Grund des sehr heterogenen Krankheitsbildes und -verlaufes von großer Bedeutung und auch im klinischen Alltag hilfreich.

6 Literaturverzeichnis

1. Cazzola, M. and L. Malcovati, *Myelodysplastic syndromes--coping with ineffective hematopoiesis*. N Engl J Med, 2005. 352(6): p. 536-8.
2. Neukirchen, J., W.M. Schoonen, C. Strupp, et al., *Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Dusseldorf MDS-registry*. Leuk Res, 2011. 35(12): p. 1591-6.
3. Pedersen-Bjergaard, J., M.K. Andersen, and D.H. Christiansen, *Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplasia after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation*. Blood, 2000. 95(11): p. 3273-9.
4. Candelaria, M. and A. Duenas-Gonzalez, *Therapy-related myelodysplastic syndrome*. Expert Opin Drug Saf, 2015. 14(5): p. 655-65.
5. Poynter, J.N., M. Richardson, M. Roesler, et al., *Chemical exposures and risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in a population-based study*. Int J Cancer, 2017. 140(1): p. 23-33.
6. Kuendgen, A., M. Nomdedeu, H. Tuechler, et al., *Therapy-related myelodysplastic syndromes deserve specific diagnostic sub-classification and risk-stratification—an approach to classification of patients with t-MDS*. Leukemia, 2020.
7. Geyh, S., S. Oz, R.P. Cadeddu, et al., *Insufficient stromal support in MDS results from molecular and functional deficits of mesenchymal stromal cells*. Leukemia, 2013. 27(9): p. 1841-51.
8. Aul, C., A. Giagounidis, U. Germing, et al., *[Myelodysplastic syndromes. Diagnosis and therapeutic strategies]*. Med Klin (Munich), 2002. 97(11): p. 666-76.
9. Visconte, V., R.V. Tiu, and H.J. Rogers, *Pathogenesis of myelodysplastic syndromes: an overview of molecular and non-molecular aspects of the disease*. Blood Res, 2014. 49(4): p. 216-27.
10. Germing, U., G. Kobbe, R. Haas, et al., *Myelodysplastic syndromes: diagnosis, prognosis, and treatment*. Dtsch Arztebl Int, 2013. 110(46): p. 783-90.
11. Germing, U., C. Strupp, A. Giagounidis, et al., *Evaluation of dysplasia through detailed cytomorphology in 3156 patients from the Dusseldorf Registry on myelodysplastic syndromes*. Leuk Res, 2012. 36(6): p. 727-34.
12. Zini, G., *Diagnostics and Prognostication of Myelodysplastic Syndromes*. Ann Lab Med, 2017. 37(6): p. 465-474.
13. Tefferi, A. and J.W. Vardiman, *Myelodysplastic syndromes*. N Engl J Med, 2009. 361(19): p. 1872-85.
14. Montalban-Bravo, G. and G. Garcia-Manero, *Myelodysplastic syndromes: 2018 update on diagnosis, risk-stratification and management*. Am J Hematol, 2018. 93(1): p. 129-147.
15. Malcovati, L., E. Hellstrom-Lindberg, D. Bowen, et al., *Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet*. Blood, 2013. 122(17): p. 2943-64.
16. Bennett, J.M., D. Catovsky, M.-T. Daniel, et al., *Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias French-American-British (FAB) Co-operative Group*. British Journal of Haematology, 1976. 33(4): p. 451-458.
17. Bennett, J.M., D. Catovsky, M.T. Daniel, et al., *Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes*. Br J Haematol, 1982. 51(2): p. 189-99.
18. Vallespi, T., M. Imbert, C. Mecucci, et al., *Diagnosis, classification, and cytogenetics of myelodysplastic syndromes*. Haematologica, 1998. 83(3): p. 258-75.
19. Vardiman, J.W., N.L. Harris, and R.D. Brunning, *The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms*. Blood, 2002. 100(7): p. 2292-302.
20. Germing, U., N. Gattermann, C. Strupp, 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.
21. Vardiman, J.W., J. Thiele, D.A. Arber, et al., *The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes*. Blood, 2009. 114(5): p. 937-951.

22. Germing, U., C. Strupp, A. Kuendgen, et al., *Prospective validation of the WHO proposals for the classification of myelodysplastic syndromes*. *Haematologica*, 2006. 91(12): p. 1596-604.
23. Malcovati, L., M. Karimi, E. Papaemmanuil, et al., *SF3B1 mutation identifies a distinct subset of myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts*. *Blood*, 2015. 126(2): p. 233-41.
24. Migdady, Y., J. Barnard, N. Al Ali, et al., *Clinical Outcomes With Ring Sideroblasts and SF3B1 Mutations in Myelodysplastic Syndromes: MDS Clinical Research Consortium Analysis*. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2018. 18(8): p. 528-532.
25. Arber, D.A., A. Orazi, R. Hasserjian, et al., *The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia*. *Blood*, 2016. 127(20): p. 2391-405.
26. Mallo, M., J. Cervera, J. Schanz, et al., *Impact of adjunct cytogenetic abnormalities for prognostic stratification in patients with myelodysplastic syndrome and deletion 5q*. *Leukemia*, 2010. 25(1): p. 110-120.
27. Bennett, J.M., *Changes in the Updated 2016: WHO Classification of the Myelodysplastic Syndromes and Related Myeloid Neoplasms*. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 2016. 16(11): p. 607-609.
28. Greenberg, P., C. Cox, M.M. LeBeau, et al., *International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes*. *Blood*, 1997. 89(6): p. 2079-88.
29. Germing, U. and A. Kundgen, *Prognostic scoring systems in MDS*. *Leuk Res*, 2012. 36(12): p. 1463-9.
30. Greenberg, P.L., H. Tuechler, J. Schanz, et al., *Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes*. *Blood*, 2012. 120(12): p. 2454-65.
31. de Swart, L., A. Smith, T.W. Johnston, et al., *Validation of the revised international prognostic scoring system (IPSS-R) in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: a report from the prospective European LeukaemiaNet MDS (EUMDS) registry*. *Br J Haematol*, 2015. 170(3): p. 372-83.
32. Neukirchen, J., M. Lauseker, S. Blum, 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.
33. Bektas, O., A. Uner, E. Eliacik, et al., *Comparison of Myelodysplastic Syndrome Prognostic Scoring Systems*. *Turk J Haematol*, 2016. 33(2): p. 119-26.
34. Pfeilstocker, M., H. Tuechler, G. Sanz, et al., *Time-dependent changes in mortality and transformation risk in MDS*. *Blood*, 2016. 128(7): p. 902-10.
35. Malcovati, L., M.G. Porta, C. Pascutto, et al., *Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making*. *J Clin Oncol*, 2005. 23(30): p. 7594-603.
36. Malcovati, L., U. Germing, A. Kuendgen, 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.
37. Della Porta, M.G., H. Tuechler, L. Malcovati, et al., *Validation of WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS) for myelodysplastic syndromes and comparison with the revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R). A study of the International Working Group for Prognosis in Myelodysplasia (IWG-PM)*. *Leukemia*, 2015. 29(7): p. 1502-13.
38. Nosslinger, T., H. Tuchler, U. Germing, et al., *Prognostic impact of age and gender in 897 untreated patients with primary myelodysplastic syndromes*. *Ann Oncol*, 2010. 21(1): p. 120-5.
39. Malcovati, L., M.G. Della Porta, C. Strupp, 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.

40. Malcovati, L., *Impact of transfusion dependency and secondary iron overload on the survival of patients with myelodysplastic syndromes*. *Leuk Res*, 2007. 31 Suppl 3: p. S2-6.
41. Cheson, B.D., P.L. Greenberg, J.M. Bennett, 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.
42. Platzbecker, U., P. Fenaux, L. Ades, et al., *Proposals for revised IWG 2018 hematological response criteria in patients with MDS included in clinical trials*. *Blood*, 2019. 133: p. 1020-1030.
43. De Witte, T., L. Malcovati, P. Fenaux, et al., *Novel dynamic outcome indicators and clinical endpoints in myelodysplastic syndrome; the European LeukemiaNet MDS Registry and MDS-RIGHT project perspective*. *Haematologica*, 2020. Online ahead of print.
44. Germing, U., B. Hildebrandt, M. Pfeilstocker, 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.
45. Germing, U., *Myelodysplastische Syndrome: Epidemiologie, Reklassifizierung, Prognose und Therapie*. Shaker, 2002.
46. Haase, D., U. Germing, J. Schanz, 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.
47. Bejar, R., K. Stevenson, O. Abdel-Wahab, et al., *Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes*. *New England Journal of Medicine*, 2011. 364(26): p. 2496-2506.
48. Jonas, B.A. and P.L. Greenberg, *MDS prognostic scoring systems - past, present, and future*. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2015. 28(1): p. 3-13.
49. Breccia, M., V. Federico, R. Latagliata, et al., *Evaluation of comorbidities at diagnosis predicts outcome in myelodysplastic syndrome patients*. *Leuk Res*, 2011. 35(2): p. 159-62.
50. Zipperer, E., D. Pelz, K. Nachtkamp, et al., *The hematopoietic stem cell transplantation comorbidity index is of prognostic relevance for patients with myelodysplastic syndrome*. *Haematologica*, 2009. 94(5): p. 729-32.
51. Sperr, W.R., F. Wimazal, M. Kundi, et al., *Comorbidity as prognostic variable in MDS: comparative evaluation of the HCT-CI and CCI in a core dataset of 419 patients of the Austrian MDS Study Group*. *Ann Oncol*, 2010. 21(1): p. 114-9.
52. Naqvi, K., G. Garcia-Manero, S. Sardesai, et al., *Association of comorbidities with overall survival in myelodysplastic syndrome: development of a prognostic model*. *J Clin Oncol*, 2011. 29(16): p. 2240-6.
53. Della Porta, M., A. Kuendgen, L. Malcovati, et al., *Myelodysplastic Syndrome (MDS)-Specific Comorbidity Index for Predicting the Impact of Extra-Hematological Comorbidities on Survival of Patients with MDS*. *Blood*, 2008. 112(11): p. 2677-2677.
54. Della Porta, M.G., L. Malcovati, C. Strupp, et al., *Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome*. *Haematologica*, 2011. 96(3): p. 441-9.
55. Zipperer, E., N. Tanha, C. Strupp, et al., *The myelodysplastic syndrome-comorbidity index provides additional prognostic information on patients stratified according to the revised international prognostic scoring system*. *Haematologica*, 2014. 99(3): p. e31-2.
56. Karnofsky, D.A. and J.H. Burchenal, *The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer*. *Evaluation of Chemotherapeutic Agents* ed. C.U. Press. 1949, New York. 196.
57. Brooks, R., *EuroQol: the current state of play*. *Health Policy*, 1996. 37(1): p. 53-72.

58. Stauder, R., G. Yu, K.A. Koinig, et al., *Health-related quality of life in lower-risk MDS patients compared with age- and sex-matched reference populations: a European LeukemiaNet study*. *Leukemia*, 2018. 32(6): p. 1380-1392.
59. Buckstein, R., R.A. Wells, N. Zhu, et al., *Patient-related factors independently impact overall survival in patients with myelodysplastic syndromes: an MDS-CAN prospective study*. *Br J Haematol*, 2016. 174(1): p. 88-101.
60. Stauder, R., *The challenge of individualised risk assessment and therapy planning in elderly high-risk myelodysplastic syndromes (MDS) patients*. *Ann Hematol*, 2012. 91(9): p. 1333-43.
61. Balducci, L., *Transfusion independence in patients with myelodysplastic syndromes: impact on outcomes and quality of life*. *Cancer*, 2006. 106(10): p. 2087-94.
62. Brechignac, S., E. Hellstrom-Lindberg, D.T. Bowen, et al., *Quality of Life and Economic Impact of Red Blood Cell (RBC) Transfusions on Patients with Myelodysplastic Syndromes (MDS)*. *Blood*, 2004. 104(11): p. 4716-4716.
63. Hofmann, W.K., U. Platzbecker, K. Götze, et al., *Leitlinie Myelodysplastische Syndrome*. Onkopedia, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., 2020.
64. Musto, P., O. Villani, M.C. Martorelli, et al., *Response to recombinant erythropoietin alpha, without the adjunct of granulocyte-colony stimulating factor, is associated with a longer survival in patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes*. *Leuk Res*, 2010. 34(8): p. 981-5.
65. Ross, S.D., I.E. Allen, C.A. Probst, et al., *Efficacy and safety of erythropoiesis-stimulating proteins in myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis*. *Oncologist*, 2007. 12(10): p. 1264-73.
66. Greenberg, P.L., Z. Sun, K.B. Miller, 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.
67. Buckstein, R., E. Balleari, R. Wells, et al., *ITACA: A new validated international erythropoietic stimulating agent-response score that further refines the predictive power of previous scoring systems*. *Am J Hematol*, 2017. 92(10): p. 1037-1046.
68. Garelius, H.K., W.T. Johnston, A.G. Smith, et al., *Erythropoiesis-stimulating agents significantly delay the onset of a regular transfusion need in nontransfused patients with lower-risk myelodysplastic syndrome*. *J Intern Med*, 2017. 281(3): p. 284-299.
69. Moyo, V., P. Lefebvre, M.S. Duh, et al., *Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis*. *Ann Hematol*, 2008. 87(7): p. 527-36.
70. Hellstrom-Lindberg, E., R. Negrin, R. Stein, et al., *Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model*. *Br J Haematol*, 1997. 99(2): p. 344-51.
71. Raza, A., J.A. Reeves, E.J. Feldman, et al., *Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q*. *Blood*, 2008. 111(1): p. 86-93.
72. List, A., S. Kurtin, D.J. Roe, et al., *Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes*. *N Engl J Med*, 2005. 352(6): p. 549-57.
73. Santini, V., A. Almeida, A. Giagounidis, et al., *Randomized Phase III Study of Lenalidomide Versus Placebo in RBC Transfusion-Dependent Patients With Lower-Risk Non-del(5q) Myelodysplastic Syndromes and Ineligible for or Refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agents*. *J Clin Oncol*, 2016. 34(25): p. 2988-96.
74. Fenaux, P., A. Giagounidis, D. Selleslag, 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.
75. Bennett, J.M., *Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes*. *Am J Hematol*, 2008. 83(11): p. 858-61.

76. Gattermann, N., *Iron overload in myelodysplastic syndromes (MDS)*. Int J Hematol, 2018. 107(1): p. 55-63.
77. Gattermann, N., C. Finelli, M. Della Porta, et al., *Hematologic responses to deferasirox therapy in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes*. Haematologica, 2012. 97(9): p. 1364-71.
78. Gotze, K., U. Platzbecker, A. Giagounidis, et al., *Azacitidine for treatment of patients with myelodysplastic syndromes (MDS): practical recommendations of the German MDS Study Group*. Ann Hematol, 2010. 89(9): p. 841-50.
79. Fenaux, P., G.J. Mufti, E. Hellstrom-Lindberg, et al., *Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study*. The Lancet Oncology, 2009. 10(3): p. 223-232.
80. Kantarjian, H., J.P. Issa, C.S. Rosenfeld, et al., *Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study*. Cancer, 2006. 106(8): p. 1794-803.
81. Komrokji, R.S., *Current State of the Art: Management of Higher Risk Myelodysplastic Syndromes*. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2016. 16 Suppl: p. S39-43.
82. Fenaux, P., *Response assessments in low-risk and high-risk myelodysplastic syndromes (MDS)*. Semin Oncol, 2005. 32(4 Suppl 5): p. S11-5.
83. Steensma, D.P., *Myelodysplastic Syndromes*. Mayo Clinic Proceedings, 2015. 90(7): p. 969-983.
84. Nachtkamp, K., A. Kundgen, C. Strupp, et al., *Impact on survival of different treatments for myelodysplastic syndromes (MDS)*. Leuk Res, 2009. 33(8): p. 1024-8.
85. Mufti, G.J. and V. Potter, *Myelodysplastic syndromes: who and when in the course of disease to transplant*. Hematology-American Society of Hematology Education Program, 2012(1520-4383 (Electronic)): p. 49-55.
86. Wu, W.C., S.S. Rathore, Y. Wang, et al., *Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction*. N Engl J Med, 2001. 345(17): p. 1230-6.
87. Oliva, E.N., B.D. Dimitrov, F. Benedetto, et al., *Hemoglobin level threshold for cardiac remodeling and quality of life in myelodysplastic syndrome*. Leuk Res, 2005. 29(10): p. 1217-9.
88. Penninx, B.W.J.H., J.M. Guralnik, G. Onder, et al., *Anemia and decline in physical performance among older persons*. The American Journal of Medicine, 2003. 115(2): p. 104-110.
89. de Witte, T., A. Hagemeijer, S. Suci, et al., *Value of allogeneic versus autologous stem cell transplantation and chemotherapy in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia. Final results of a prospective randomized European Intergroup Trial*. Haematologica, 2010. 95(10): p. 1754-61.
90. Germing, U., E.N. Oliva, D. Hiwase, et al., *Treatment of Anemia in Transfusion-Dependent and Non-Transfusion-Dependent Lower-Risk MDS: Current and Emerging Strategies*. Hemasphere, 2019. 3(6): p. e314.
91. Harnan, S., S. Ren, T. Gomersall, et al., *Association between Transfusion Status and Overall Survival in Patients with Myelodysplastic Syndromes: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis*. Acta Haematol, 2016. 136(1): p. 23-42.
92. Kleinman, S., D. Marshall, J. AuBuchon, et al., *Survival after transfusion as assessed in a large multistate US cohort*. Transfusion, 2004. 44(3): p. 386-390.
93. Waszczuk-Gajda, A., K. Madry, R. Machowicz, et al., *Red Blood Cell Transfusion Dependency and Hyperferritinemia Are Associated with Impaired Survival in Patients Diagnosed with Myelodysplastic Syndromes: Results from the First Polish MDS-PALG Registry*. Adv Clin Exp Med, 2016. 25(4): p. 633-41.
94. Hiwase, D.K., D. Singhal, C. Strupp, et al., *Dynamic assessment of RBC-transfusion dependency improves the prognostic value of the revised-IPSS in MDS patients*. Am J Hematol, 2017. 92(6): p. 508-514.

95. Cermak, J., P. Kacirkova, D. Mikulenkova, et al., *Impact of transfusion dependency on survival in patients with early myelodysplastic syndrome without excess of blasts*. Leuk Res, 2009. 33(11): p. 1469-74.
96. Malcovati, L., M.G. Della Porta, and M. Cazzola, *Predicting survival and leukemic evolution in patients with myelodysplastic syndrome*. Haematologica, 2006. 91(12): p. 1588-90.
97. Crisa, E., C. Foli, R. Passera, et al., *Long-term follow-up of myelodysplastic syndrome patients with moderate/severe anaemia receiving human recombinant erythropoietin + 13-cis-retinoic acid and dihydroxylated vitamin D3: independent positive impact of erythroid response on survival*. Br J Haematol, 2012. 158(1): p. 99-107.
98. Wallvik, J., L. Stenke, P. Bernell, et al., *Serum erythropoietin (EPO) levels correlate with survival and independently predict response to EPO treatment in patients with myelodysplastic syndromes*. Eur J Haematol, 2002. 68(3): p. 180-5.
99. Gupta, P., S.C. LeRoy, S.D. Luikart, et al., *Long-term blood product transfusion support for patients with myelodysplastic syndromes (MDS): cost analysis and complications*. Leuk Res, 1999. 23(10): p. 953-9.
100. Gale, R.P., G. Barosi, T. Barbui, et al., *What are RBC-transfusion-dependence and -independence?* Leuk Res, 2011. 35(1): p. 8-11.
101. Neukirchen, J., C. Strupp, E. Schuler, et al., *Transfusion Need and Comorbidities are Independent Prognostic Parameters in Low Risk MDS Patients*. Leukemia Research, 2017. 55.
102. Penna, D., M. Nicolosi, R.R. Vallapureddy, et al., *The impact of sex on disease phenotype and prognostic thresholds of anemia in myelodysplastic syndromes*. Am J Hematol, 2018. 93(7): p. E164-E167.
103. Ryden, J., G. Edgren, M. Karimi, et al., *Male sex and the pattern of recurrent myeloid mutations are strong independent predictors of blood transfusion intensity in patients with myelodysplastic syndromes*. Leukemia, 2019. 33(2): p. 522-527.
104. Pereira, A., M. Nomdedeu, J.L. Aguilar, et al., *Transfusion intensity, not the cumulative red blood cell transfusion burden, determines the prognosis of patients with myelodysplastic syndrome on chronic transfusion support*. Am J Hematol, 2011. 86(3): p. 245-50.
105. De Witte, T., L. Malcovati, P. Fenaux, et al., *Novel dynamic outcome indicators and clinical endpoints in MDS developed during the first 10 years of the EUMDS Registry: the MDS-RIGHT project perspective*. Haematologica, 2020. submitted for publication.
106. De Swart, L., S. Crouch, M. Hoeks, et al., *Impact of red blood cell transfusion dose density on progression-free survival in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes*. Haematologica, 2020. 105(3): p. 632-639.
107. Dayyani, F., A.P. Conley, S.S. Strom, et al., *Cause of death in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome*. Cancer, 2010. 116(9): p. 2174-9.
108. Nachtkamp, K., R. Stark, C. Strupp, et al., *Causes of death in 2877 patients with myelodysplastic syndromes*. Ann Hematol, 2016. 95(6): p. 937-44.
109. Bell, J.A., A. Galaznik, M. Blazer, et al., *Transfusion-free interval is associated with improved survival in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes engaged in routine care*. Leuk Lymphoma, 2019. 60(1): p. 49-59.
110. Cortesao, E., R. Tenreiro, S. Ramos, et al., *Serum Erythropoietin as Prognostic Marker in Myelodysplastic Syndromes*. Acta Medica Portuguesa, 2015. 28(6): p. 720-725.
111. Suzuki, T., I. Oh, K. Ohmine, et al., *Distribution of serum erythropoietin levels in Japanese patients with myelodysplastic syndromes*. Int J Hematol, 2015. 101(1): p. 32-6.
112. Gurnari, C., R. Latagliata, F. Buccisano, et al., *Erythropoietin levels and erythroid differentiation parameters in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes*. Leuk Res, 2018. 71: p. 89-91.

113. Urabe, A., K. Mitani, K. Yoshinaga, et al., *Serum erythropoietin titers in hematological malignancies and related diseases*. *Int J Cell Cloning*, 1992. 10(6): p. 333-7.
114. Garcia-Manero, G., *Prognosis of myelodysplastic syndromes*. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2010. 2010: p. 330-7.
115. Komrokji, R.S., A. Kulasekararaj, N.H. Al Ali, et al., *Autoimmune diseases and myelodysplastic syndromes*. *Am J Hematol*, 2016. 91(5): p. E280-3.
116. Falantes, J.F., F.J. Marquez-Malaver, T. Knight, et al., *The incorporation of comorbidities in the prognostication of patients with lower-risk myelodysplastic syndrome*. *Leuk Lymphoma*, 2017. 58(8): p. 1893-1902.
117. Balleari, E., C. Salvetti, L. Del Corso, et al., *Age and comorbidities deeply impact on clinical outcome of patients with myelodysplastic syndromes*. *Leuk Res*, 2015. 39(8): p. 846-52.
118. Michalak, S.S., J. Rupa-Matysek, and L. Gil, *Comorbidities, repeated hospitalizations, and age \geq 80 years as indicators of anemia development in the older population*. *Ann Hematol*, 2018. 97(8): p. 1337-1347.
119. Castelli, R., R. Schiavon, and G.L. Delilliers, *The impact of anaemia, transfusion dependency, comorbidities and polypharmacy in elderly patients with low-risk myelodysplastic syndromes*. *Med Oncol*, 2018. 35(3): p. 33.
120. Jansen, A.J., M.L. Essink-Bot, E.A. Beckers, et al., *Quality of life measurement in patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes*. *Br J Haematol*, 2003. 121(2): p. 270-4.
121. Oliva, E.N., V. Santini, P. Antonella, et al., *Quality of Life in Myelodysplastic Syndromes and Physicians' Perception*. *Blood*, 2009. 114(22): p. 1470-1471.
122. Pinchon, D.J., S.J. Stanworth, C. Doree, et al., *Quality of life and use of red cell transfusion in patients with myelodysplastic syndromes. A systematic review*. *Am J Hematol*, 2009. 84(10): p. 671-7.
123. Deschler, B., G. Ihorst, U. Platzbecker, et al., *Parameters detected by geriatric and quality of life assessment in 195 older patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia are highly predictive for outcome*. *Haematologica*, 2013. 98(2): p. 208-16.
124. Stauder, R., T. Nosslinger, M. Pfeilstocker, et al., *Impact of age and comorbidity in myelodysplastic syndromes*. *J Natl Compr Canc Netw*, 2008. 6(9): p. 927-34.
125. Sarici, A., M.C. Ar, O. Yokus, et al., *The impact of transfusion burden and comorbidities on the prognosis of patients with myelodysplastic syndromes*. *Transfus Apher Sci*, 2020: p. 102845.
126. Aul, C., N. Gattermann, A. Heyll, 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.
127. Mufti, G.J., J.R. Stevens, D.G. Oscier, et al., *Myelodysplastic syndromes: a scoring system with prognostic significance*. *Br J Haematol*, 1985. 59(3): p. 425-33.
128. Goasguen, J.E., R. Garand, M. Bizet, et al., *Prognostic factors of myelodysplastic syndromes--a simplified 3-D scoring system*. *Leuk Res*, 1990. 14(3): p. 255-62.
129. Sanz, G.F., M.A. Sanz, and P.L. Greenberg, *Prognostic factors and scoring systems in myelodysplastic syndromes*. *Haematologica*, 1998. 83(4): p. 358-68.
130. Germing, U., C. Strupp, G. Meckenstock, et al., *[Clinical course, morphology and prognosis of chronic myelomonocytic leukemia]*. *Med Klin (Munich)*, 1999. 94(9): p. 467-72.
131. Kawabata, H., K. Usuki, M. Shindo-Ueda, et al., *Serum ferritin levels at diagnosis predict prognosis in patients with low blast count myelodysplastic syndromes*. *Int J Hematol*, 2019. 110(5): p. 533-542.
132. Sanz, G., B. Nomdedeu, E. Such, et al., *Independent Impact of Iron Overload and Transfusion Dependency on Survival and Leukemic Evolution in Patients with Myelodysplastic Syndrome*. *Blood*, 2008. 112(11): p. 238-239.

133. Rigolin, G.M., A. Cuneo, M.G. Roberti, et al., *Myelodysplastic syndromes with monocytic component: hematologic and cytogenetic characterization*. Haematologica, 1997. 82(1): p. 25-30.
134. Schuler, E., F. Frank, B. Hildebrandt, et al., *Myelodysplastic syndromes without peripheral monocytosis but with evidence of marrow monocytosis share clinical and molecular characteristics with CMML*. Leuk Res, 2018. 65: p. 1-4.
135. Morel, P., M. Hebbar, J.L. Lai, et al., *Cytogenetic Analysis Has Strong Independent Prognostic Value in De-Novo Myelodysplastic Syndromes and Can Be Incorporated in a New Scoring System - a Report on 408 Cases*. Leukemia, 1993. 7(9): p. 1315-1323.
136. Sanz, G.F., M.A. Sanz, T. Vallespi, et al., *Two regression models and a scoring system for predicting survival and planning treatment in myelodysplastic syndromes: a multivariate analysis of prognostic factors in 370 patients*. Blood, 1989. 74(1): p. 395-408.
137. Knipp, S., C. Strupp, N. Gattermann, et al., *Presence of peripheral blasts in refractory anemia and refractory cytopenia with multilineage dysplasia predicts an unfavourable outcome*. Leuk Res, 2008. 32(1): p. 33-7.
138. Greenbaum, U., E. Joffe, K. Filanovsky, et al., *Can bone marrow cellularity help in predicting prognosis in myelodysplastic syndromes?* Eur J Haematol, 2018. 101(4): p. 502-507.
139. Schemenau, J., S. Baldus, M. Anlauf, et al., *Cellularity, characteristics of hematopoietic parameters and prognosis in myelodysplastic syndromes*. Eur J Haematol, 2015. 95(3): p. 181-9.
140. Sakuma, T., Y. Hayashi, N. Kanomata, et al., *Histological and cytogenetic characterization of bone marrow in relation to prognosis and diagnosis of myelodysplastic syndromes*. Pathol Int, 2006. 56(4): p. 191-9.
141. Cassano, E., M. Giordano, A. Riccardi, et al., *Myelodysplastic syndromes: a multiparametric study of prognostic factors and a proposed scoring system*. Haematologica, 1990. 75(2): p. 141-5.
142. Della Porta, M.G., L. Malcovati, E. Boveri, 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.
143. Marisavljevic, D., Z. Rolovic, V. Cemerikic, et al., *Myelofibrosis in primary myelodysplastic syndromes: clinical and biological significance*. Med Oncol, 2004. 21(4): p. 325-31.
144. Petrova-Drus, K., A. Chiu, E. Margolskee, et al., *Bone marrow fibrosis in chronic myelomonocytic leukemia is associated with increased megakaryopoiesis, splenomegaly and with a shorter median time to disease progression*. Oncotarget, 2017. 8(61): p. 103274-103282.
145. Ramos, F., C. Robledo, F.M. Izquierdo-Garcia, et al., *Bone marrow fibrosis in myelodysplastic syndromes: a prospective evaluation including mutational analysis*. Oncotarget, 2016. 7(21): p. 30492-503.
146. Patnaik, M.M., C.A. Hanson, N.H. Sulai, et al., *Prognostic irrelevance of ring sideroblast percentage in World Health Organization-defined myelodysplastic syndromes without excess blasts*. Blood, 2012. 119(24): p. 5674-7.
147. Itzykson, R., P. Fenaux, D. Bowen, et al., *Diagnosis and Treatment of Chronic Myelomonocytic Leukemias in Adults: Recommendations From the European Hematology Association and the European LeukemiaNet*. Hemasphere, 2018. 2(6): p. e150.
148. Neukirchen, J., S. Blum, A. Kuendgen, et al., *Platelet counts and haemorrhagic diathesis in patients with myelodysplastic syndromes*. Eur J Haematol, 2009. 83(5): p. 477-82.
149. Kantarjian, H., F. Giles, A. List, et al., *The incidence and impact of thrombocytopenia in myelodysplastic syndromes*. Cancer, 2007. 109(9): p. 1705-14.

150. Such, E., U. Germing, L. Malcovati, et al., *Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia*. *Blood*, 2013. 121(15): p. 3005-15.

7 Danksagung

Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Germing, für die großartige Hilfe und Betreuung dieser Arbeit. Seine guten Ideen und unentwegtes Vertrauen in mich und die Fertigstellung dieser Arbeit haben auch mir persönlich zur Weiterentwicklung und neuen Interessen verholfen.

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

Ein großer Dank geht auch an das Team des MDS-Sekretariats für die jahrelange Vorarbeit und stetige Weiterentwicklung des MDS-Registers. Ohne die zur Verfügung gestellten Daten und Hilfe bei technischen Problemen wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Zum Schluss möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mich immer unterstützt haben.