

**Aus der Klinik für Hämatologie und Onkologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor Univ. Prof. Dr. Rainer Haas**

**Einfluss der Thrombozytopenie bei Erstdiagnose und im Verlauf der
Erkrankung auf die Prognose der Patienten mit MDS**

Dissertation

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

vorgelegt von
Elena-Calina Barbulescu

2021

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

gez.: Dekan/in: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter/in: Prof. Dr. med. Ulrich Germing

Zweitgutachter/in: Prof. Dr. med. Feride Kröpil

Zusammenfassung

Die Myelodysplastische Syndrome sind Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzellen, die mit Differenzierungsstörungen des Knochenmarks und die dadurch assoziierten Zytopenien im peripheren Blut, auffallen. Die Ätiologie der Krankheitsentstehung ist häufig unklar, die Inzidenz nimmt mit steigendem Alter zu. Die Symptome, die die Patienten zeigen, sind abhängig von den Zytopenien im peripheren Blut und können sich in Form einer Blutarmut, verlängerter Blutungszeiten, Hämatomen oder einer Infektneigung präsentieren.

Ziel der aktuellen Arbeit ist es, den Einfluss der Thrombozytopenie bei Erstdiagnose und im Verlauf der Erkrankung auf die Überlebenszeit, AML Progression und somit die Prognose der Erkrankung festzustellen. Als Grundlage für diese retrospektive Arbeit dienten die Daten von insgesamt 337 MDS-Patienten, die Datenerhebung und Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms *IBM SPSS Statistics Version 23.0*. Eine Fehleinschätzung von $p < 0,05$ wurde als signifikant für alle statistische Tests angesehen.

Unsere Ergebnisse zeigten, dass sowohl die Thrombozytopenie bei Erstdiagnose als auch ein Abfall der Thrombozyten um mehr als 50% bzw. 25% des Ausgangswertes innerhalb von 6 Monaten nach Erstdiagnose, mit kürzeren Überlebenszeiten und mit einer höheren kumulativen AML Inzidenz assoziiert sind. Außerdem konnten wir belegen, dass Patienten mit einer Transfusionspflicht bei Erstdiagnose und Patienten, die Zeichen einer Dysmegakaryopoiese im Knochenmark präsentieren, kürzere Überlebenszeiten aufweisen. Zusätzlich haben wir herausgefunden, dass eine isolierte Thrombozytopenie, im Vergleich zu einer Bi- oder Panzytopenie, mit einer geringeren AML-Progressionsrate und einem günstigeren Gesamtüberleben assoziiert ist. Wir haben festgestellt, dass ein rapider Abfall der Thrombozyten mit der Häufigkeit von Blutungen, die im Verlauf der Erkrankung auftreten, signifikant korreliert. Der Wert unserer Erkenntnisse wird eindeutig, wenn man sich der Tatsache, dass die Population, sowohl in der ganzen Welt als auch in Deutschland, älter wird, bewusst macht, so dass von einer steigenden Inzidenz des MDS in der Zukunft auszugehen ist. Zudem gibt es bislang wenig Literatur zu der prognostischen Bedeutung von Thrombozytenpenien im Verlauf der Erkrankung, so dass wir mit dieser Arbeit als erste zeigen konnten, dass sowohl bei Patienten mit einem Niedrig- als auch einem Hochrisiko MDS eine Verschlechterung der Blutwerte im Verlauf prognostisch bedeutsam ist.

Summary

Myelodysplastic syndromes are a group of stem cell disorders which are associated with dysplastic features in the bone marrow and therefore cytopenias in the peripheral blood. The incidence of the disease increases with age, although the etiology often remains unknown. The symptoms are related to the blood cytopenias and can vary from anemia with tiredness and shortness of breath to thrombocytopenia and therefore increased bleeding and to an increased susceptibility to infection which can occur due to leukopenia.

The purpose of this study is to determine the impact of the thrombocytopenia, which occurs at the time of diagnosis or during the disease, on the prognosis of MDS patients. For this reason we retrospectively analyzed data from 337 patients in the Düsseldorf MDS Registry who were diagnosed between 2008 and 2015.

Our results indicate that the existence of thrombocytopenia at the time of diagnosis, as well as a decrease of platelets of 50% and of 25% compared to the values at the time of diagnosis are negative prognostic factors reflecting a more aggressive disease through an increased cumulative incidence of progression to AML, together with shorter survival times.

Furthermore, we could demonstrate shorter survival times in patients who showed initial dependence to platelet transfusion and patients presenting with signs of dysmegakaryopoiesis at the time of diagnosis. We observed that an early platelet drop is associated with bleeding manifestations which occur throughout the course of the disease. The important role of our findings becomes clear when we take into consideration the fact that the population is aging, not only in Germany, but also in the whole world, so that an increased incidence of MDS is to be expected. Secondly, data about the impact of platelet counts at the time of diagnosis and during the course of the disease on the prognosis of MDS patients are sparse, even though the importance of platelet count is not to be underestimated.

Abkürzungen

alloTx	Allogene Stammzelltransplantation	IPSS	International Prognostic Scoring System
AML	Akute Myeloische Leukämie	IPSSR	Revised International Prognostic Scoring System
BSC	Best supportive Care	KM	Knochenmark
CMML	Chronisch myeloische Leukämie	KI	Konfidenzintervall
ED	Erstdiagnose	MDS	Myelodysplastisches Syndrom
EPO	Erythropoetin	RA	Refraktäre Anämie
FAB	French-American-British	RAEB	Refraktäre Anämie mit Blastenexzess
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor	RCMD	Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie
GIT	Gastrointestinaltrakt	RCUD	Refraktäre Zytopenie mit unilineärer Dysplasie
GvHD	Graft-versus-Host Disease	TGF	Transforming factor
Hb	Hämoglobin	TPO	Thrombopoetin
HMA	Hypomethylierende Agenzien	TUS	Todesursache
HR	Hazard Ratio	vWF	von-Willebrand-Faktor
IF	Interferon	WHO	World Health Organisation
IL	Interleukin	WPSS	WHO adapted Prognostic Scoring System

Inhalt

1	Einleitung	1
1.1	Myelodysplastische Syndrome.....	1
1.1.1	Definition	1
1.1.2	Ätiologie.....	1
1.1.3	Epidemiologie.....	2
1.1.4	Symptome	2
1.1.5	Diagnostik.....	3
1.1.6	Klassifikation	4
1.1.7	Prognose und Risikoscores.....	6
1.1.8	Therapie	7
1.2	Thrombozyten.....	9
1.2.1	Definition	9
1.2.2	Funktion.....	9
1.3	Thrombozytopenie	10
1.3.1	Definition	10
1.3.2	Symptome	10
1.3.3	Entstehung einer Thrombozytopenie.....	10
1.3.4	Therapie der Thrombozytopenie	11
1.3.5	Einfluss der Thrombozytopenie auf die Prognose	12
2	Ziele dieser Arbeit	12
3	Material und Methoden	13
3.1	Patientenkollektiv	13
3.2	Parameter	13
3.3	Statistische Auswertung.....	15
4	Ergebnisse	17
4.1	Patientencharakteristika.....	17
4.2	Therapie.....	19
4.3	Transfusionsabhängigkeit	20
4.4	Blutungen.....	20
4.5	Morphologie	23
4.5.1	Differentialblutbild.....	23

4.5.2	Knochenmarkzytologie	23
4.5.3	Dysmegakaryopoiese im Zusammenhang mit Blutung und Transfusionsbedarf	24
4.6	Prognose	26
4.6.1	AML Übergang	26
4.6.2	Todesursachen.....	27
4.6.3	Überlebenszeiten	27
4.7	Abfall der Thrombozytenzahl	30
4.7.1	AML Übergang und Thrombozytenabfall	31
4.7.2	Überlebenszeit und Thrombozytenabfall	35
4.7.3	Multivariate Analyse	38
5	Diskussion	41
5.1	Zusammenfassung und Vergleich mit Angaben aus der Literatur.....	41
5.1.1	Thrombozytenzahlen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.....	42
5.1.2	Transfusionsabhängigkeit, Morphologie und Prognose.....	43
5.1.3	Thrombozytenzahlen, Blutungen und Todesursachen	44
5.1.4	Der Einfluss einer isolierten Thrombozytopenie	46
5.1.5	Der Zusammenhang zwischen einer AML Progression und der Thrombozytenzahl	47
5.1.6	Einfluss der Thrombozytopenie bei Erstdiagnose und der Dysmegakaryopoiese auf das Überleben	48
5.1.7	Einfluss der Transfusionsabhängigkeit auf die Prognose	49
5.1.8	Abfall der Thrombozytenwerte.....	50
5.2	Vorteile der Studie	52
5.3	Nachteile der Studie.....	53
6	Literatur- und Quellenverzeichnis	55

1 Einleitung

1.1 Myelodysplastische Syndrome

1.1.1 Definition

Bei den Myelodysplastischen Syndromen (MDS) handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzelle (Van Etten and Shannon, 2004), die durch eine ineffektive Blutbildung und daraus resultierende Zytopenien im peripheren Blut gekennzeichnet sind (Jung et al., 2015). Das Knochenmark kann hypo-, normo- oder hyperzellulär sein und es finden sich aufgrund der gestörten Zelldifferenzierung und –reifung charakteristische dysplastische Veränderungen.

1.1.2 Ätiologie

Die meisten MDS Fälle entstehen primär, wobei die Ursache der Krankheitsentstehung in der Mehrzahl der Fälle unklar ist (Aul et al., 1998). In weniger als 10% der Fälle entsteht die Krankheit sekundär. Ursachen für die Entstehung eines sekundären Myelodysplastischen Syndroms sind zum Beispiel vorangegangene Zytostatika-, Radiatio- oder Radiojodtherapie (Aul et al., 1995; Schroeder et al., 2012). Eine Studie aus der USA hat 2005 herausgefunden, dass Patienten die mit Fludarabin oder Dexamethason plus Rituximab und Interferon- α behandelt werden, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines therapieassoziierten MDS (t-MDS) haben (McLaughlin et al., 2005). Wang et al haben eine Kohorte von Patienten analysiert, deren Prostatakrebs mit einer Radiotherapie behandelt wurde und dabei festgestellt, dass das Risiko der Entwicklung eines sekundären MDS oder einer akuten myeloischer Leukämie (AML) in dieser Kohorte gesteigert war (Wang et al., 2017). Im Jahr 2011 haben Iwanaga et al eine Studie durchgeführt, in der sie Patienten in Nagasaki, die die Atombombenangriffe überlebt haben und die Folgen dieser ionisierenden Strahlungen näher betrachtet haben. Laut dieser Studie steigt das Risiko einer MDS Entwicklung direkt proportional mit der Dosis der erhaltenen ionisierenden Strahlung (Iwanaga et al., 2011).

Außerdem hat der Beruf einer Person eine gewisse Bedeutung in der Krankheitsentstehung. Dementsprechend wurde in einer Studie aus Frankreich eine hohe Inzidenz vor allem bei Mitarbeitern in der Gesundheitsindustrie, die häufiger eine Strahlungsbelastung zeigen, Mitarbeitern der Textilindustrie, die Pestiziden exponiert sind und Personen, die in der

Agrikultur arbeiten und Pestiziden oder Düngemitteln ausgesetzt sind, konstatiert (Nisse et al., 2001). Eine Arbeit aus China hat Mitarbeiter von Fabriken, die über viele Jahren Aktivitäten durchgeführt haben, die mit einer hohen Benzol Belastung einhergehen und die Folgen dieser Exposition näher betrachtet. In der beschriebenen Gruppe wurde eine hohe Mortalität auf Grund von hämatologischen und lymphatischen malignen Erkrankungen, sowie Lungenkrebs gezeigt und somit eine Assoziation zwischen der Benzol Exposition und das Auftreten solcher Erkrankungen festgestellt (Hayes et al., 1996).

1.1.3 Epidemiologie

Das MDS ist eine Erkrankung des höheren Alters, wobei die Angaben zu dem mittleren Erkrankungsalter in der Literatur nicht wesentlich variieren. Eine Studie auf der Basis des Düsseldorfer MDS-Registers zeigte eine Inzidenz von ca. 4 pro 100 000 Einwohner pro Jahr in Nordrhein-Westfalen, wobei das mittlere Erkrankungsalter bei ungefähr 70 Jahren liegt und die Krankheit häufiger bei Männern als bei Frauen auftritt (Neukirchen et al., 2011). In Amerika wurde eine ähnliche Arbeit durchgeführt, in der 7131 Patienten, die mit MDS diagnostiziert wurden und deren Krankheitsmerkmale näher betrachtet wurden. Die Mehrheit (53,7%) der Patienten waren Männer, das mittlere Erkrankungsalter lag mit 76 Jahren höher als in Deutschland und das Auftreten der Erkrankung stieg mit höherem Lebensalter sowohl bei Frauen als auch bei Männern an. In der männlichen Kohorte wurde eine Inzidenz von 4,5 aus 100 000 Einwohnern beschrieben; bei den weiblichen Patienten lag die Inzidenz bei 2,7/100 000 Einwohnern (Ma et al., 2007).

1.1.4 Symptome

Oft bleiben Patienten mit MDS für längere Zeit asymptomatisch, wenn sie aber Symptome entwickeln, sind diese unspezifisch und resultieren meist aus den im Blut vorliegenden Zytopenien. Aus diesem Grund sind Symptome einer Anämie, die die häufigste Zytopenie bei MDS repräsentiert, wie zum Beispiel Abgeschlagenheit, allgemeine Schwäche, Müdigkeit, Blässe, Kurzatmigkeit oder Tachykardie möglich. Außerdem können ein Ohrensausen oder ein Schwindel auftreten.

Wenn die Zytopenie die Leukozyten betrifft, kann es zu einer Neigung zu Infektionen kommen. Hier sind insbesondere bakterielle Infektionen zu nennen. Diese Patienten haben eine reduzierte Überlebenszeit und eine erhöhte Mortalität auf Grund von lebensbedrohlichen Infektionen (Scott et al., 2008). Außerdem wurde die Infektion in verschiedenen Studien als eine der

häufigsten Todesursachen der MDS Patienten identifiziert (Nachtkamp et al., 2016), wobei eine Pneumonie oder Sepsis die häufigsten Infektionen darstellen (Dayyani et al., 2010).

Die Symptomatik, die sich auf Grund der Verminderung der Blutplättchen ergibt, wird in einem anderen Kapitel beschrieben.

1.1.5 Diagnostik

Die Zytopenien, die symptomatisch werden, sind häufig der erste Grund, weswegen die Patienten den Arzt aufsuchen (Garcia-Manero, 2014), wobei eine Anämie häufig als erstes Zeichen eines MDS auftritt. Nachdem eine Anämie festgestellt wird, müssen zuerst häufige Ursachen wie ein Eisen-, Folsäure- oder Vitamin-B12-Mangel ausgeschlossen werden, bevor man eine spezifische Diagnostik, um eine maligne Ursache abzuklären, einleitet (Malcovati et al., 2013). Das Auftreten einer Bi- oder Panzytopenie sind Warnsignale, die ein malignes Geschehen verdächtig machen, wobei Differentialdiagnosen des MDS wie toxische Knochenmarkschäden, aplastische Anämie, Immunthrombozytopenie, megaloblastäre Anämien und Hyperspleniesyndrom vorher ausgeschlossen werden müssen. Nachdem eine Verminderung der Zellzahl im Blut nachgewiesen wurde, ist es wichtig, die Morphologie der Zellen im peripheren Blut zu betrachten und dabei auf Dysplasiezeichen oder das Auftreten von Blasten zu achten (Malcovati et al., 2013).

Als Dysplasien der Thrombozyten werden eine Thrombozytenanisometrie oder das Auftreten von Riesenplättchen als Dysplasiezeichen beschrieben, während in der Zelllinie der Granulozyten solche mit einer Hypo- oder Degranulation des Zytoplasmas und Pseudo-Pelger-Zellen als dysplastisch betrachtet werden.

Eine weitere wichtige Untersuchung stellt die Knochenmarkpunktion mit der Aspiration dar, in der man sowohl die Anzahl der Blasten im Knochenmark, als auch die Morphologie beurteilen kann und die Biopsie, in der man die Zellularität des Knochenmarks, die Charakteristika der Zellen und das Vorkommen einer Bindegewebsumwandlung des KM bewerten kann (Arber et al., 2016).

Folgende Formen werden in der Gruppe der Erythrozytenvorläuferzellen als Dysplasien betrachtet: Mehrkernigkeit, Kernentrundungen, Kernfaltungen, Kernbrücken, Ringsideroblasten, atypische Mitosen, zytoplasmatische Veränderungen, während in der Gruppe der Megakaryozyten z.B. Mikromegakaryozyten, mononukleäre Megakaryozyten, hypersegmentierte Megakaryozyten und Megakaryozyten mit abgerundeten Kernsegmenten als

dysplastisch betrachtet werden (Goasguen et al., 2016). In der granulozytären Zellreihe gelten z.B. Hypo/Degranulation des Zytoplasmas, Hypersegmentierung des Kerns sowie Pseudo-Pelger-Zellen als Dyplasien.

In 50-60% der MDS Fälle kann eine chromosomale Aberration nachgewiesen werden, wobei die Chromosomen 5, 7, 8 und 20 überwiegend betroffen sind und die Deletion auf dem langen Arm des Chromosoms 5 (del(5q)), die Anomalie, die am häufigsten auftritt, darstellt. Die Chromosomenanalyse ist eine Untersuchung, die obligatorisch stattfinden muss, da hiermit die Patienten in Subgruppen, die unterschiedliche Prognosen aufweisen, eingeteilt werden können, was Auswirkungen auf die Wahl der Therapie hat (Haase et al., 2007).

Die Durchführung einer molekularzytogenetischen Untersuchung wird empfohlen, da das Vorhandensein von verschiedenen Mutationen einen Einfluss auf die Überlebenszeit und somit auf der Prognose der Erkrankung hat. SF3B1 und TP53 sind Mutationen, die am häufigsten vorkommen (Ciabatti et al., 2017), wobei die letztere vor allem bei Hochrisiko-MDS vorkommt und mit einer schlechten Prognose assoziiert ist. Weitere regelmäßig auftretende Mutationen betreffen die Gene EZH2 und ASXL1, die ebenfalls mit einer kürzeren Überlebenszeit und einer negativen Prognose assoziiert sind (Bejar et al., 2011).

1.1.6 Klassifikation

Die Klassifikation ist wichtig für die Diagnosestellung und für die Risikoabschätzung, somit für die Prognose der Erkrankung. Im Jahr 1982 wurden die Myelodysplastischen Syndrome erstmals von der French American British (FAB) -Gruppe nach morphologischen Kriterien eingeteilt (Bennett et al., 1982). Im Jahr 2002 folgte eine Klassifikation der WHO (Vardiman et al., 2002), die mehrfach überarbeitet wurde, zuletzt 2016.

2016 wurde eine neue Klassifikation vorgeschlagen, die die Gruppe des MDS mit Deletion des langen Arms des Chromosoms 5 (MDS del (5q)) neu definiert und die CMML in weitere Subtypen einteilt (Arber et al., 2016). Die RCUD wird in MDS mit unilineärer Dysplasie -MDS SLD umbenannt, RCMD wird MDS mit multilineärer Dysplasie-MDS MLD, die MDS mit Blastenvermehrung wird neu benannt als MDS EB1 und MDS EB2. Die Klasse der MDS ohne Blastenvermehrung aber mit Ringsideroblasten und SF3B1 Mutation ist als eine eigenständige Gruppe definiert worden. Die Patienten, die neben der del(5q) auch einzelne weitere chromosomale Aberrationen haben, gehören in der neuen Klassifikation zu der MDS del(5q) Gruppe. Die CMML wird in drei Gruppen eingeteilt (CMML 0, CMML I und CMML II), wobei

die Blastenzahl peripher und im Knochenmark als Kriterien für die Einteilung benutzt werden (Arber et al., 2016; Strupp et al., 2017).

Tabelle 1: WHO Einteilung der Myelodysplastischen Syndrome

WHO 2016	Zytopenien und Blasten im peripheren Blut	Knochenmarkbefunde, Zytogenetik
MDS mit single lineage Dysplasia (MDS-SLD)	1-2 Zytopenien, keine Blasten	Keine Auerstäbchen; <5% Blasten, <15% Ringsideroblasten
MDS mit multilineage Dysplasia (MLD)	1-3 Zytopenien, keine Blasten	Keine Auerstäbchen; <5% Blasten, <15% Ringsideroblasten
MDS mit single lineage Dysplasia und Ringsideroblasten (MDS-RS-SLD)	1-2 Zytopenien, keine Blasten	Keine Auerstäbchen; <5% Blasten und >15% Ringsideroblasten/ >5% Blasten+SF3B1
MDS mit multilineage Dysplasia und Ringsideroblasten (MDS-RS-MLD)	1-3 Zytopenien, keine Blasten	Keine Auerstäbchen; <5% Blasten und >15% Ringsideroblasten/ >5% Blasten+SF3B1
MDS del (5q)	1-2 Zytopenien, keine Blasten	Keine Auerstäbchen, <5% Blasten, del(5q)
MDS mit Blastenvermehrung (MDS EB1)	1-3 Zytopenien, Blasten<5%	Keine Auerstäbchen, <10% Blasten
MDS mit Blastenvermehrung (MDS EB2)	1-3 Zytopenien, Blasten <20%	Auerstäbchen möglich, <20% Blasten
MDS unklassifiziert	1. Keine Blasten; 2.MDS-SLD mit Panzytopenie; 3.Kaum	Keine Auerstäbchen, <5% Blasten

	Dysplasien, typische chromatische Aberration	
--	---	--

1.1.7 Prognose und Risikoscores

Nachdem 1982 die FAB Klassifikation der MDS eingeführt wurde, war deutlich, dass nicht alle Patienten die gleiche Prognose haben und dass Parameter, die die Prognose beeinflussen, bestimmt werden sollen, um die Therapie anzupassen und die Lebensqualität zu erhöhen. Aus diesem Grund wurde 1997 das *International Prognostic Scoring System (IPSS)* entwickelt, das die Patienten in vier Risiko-Gruppen einteilt und somit deren Überlebenswahrscheinlichkeit und die Wahrscheinlichkeit, dass das MDS in eine akute myeloische Leukämie (AML) übergeht, einschätzt. Die Parameter, die in dem Score berücksichtigt werden, sind die Anzahl der unreifen Zellen im Knochenmark, der Karyotyp und die Anzahl der Zytopenien im peripheren Blut (Greenberg et al., 1997). Um die Prognose genauer einschätzen zu können wurde der IPSS 2012 überarbeitet und ein IPSS-R, also ein revidierter IPSS entwickelt (Greenberg et al., 2012).

In dem revidierten Score werden sowohl die Ausprägung der Blastenzahl und des Karyotyps, als auch die Zahl der Blutplättchen, des Hämoglobins und die Zahl der neutrophilen Granulozyten detaillierter betrachtet, um die Patienten in fünf Risikogruppen einzuteilen, von „sehr niedriges“ bis „sehr hohes“ Risiko.

Tabelle 2: Überblick über die Punkteverteilung des IPSS-R Scores (Greenberg et al., 2012).

Punkte	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Zytogenetische Einteilung*	sehr gut		gut		Intermediär	Schlecht	Sehr schlecht
KM Blasten (%)	<2		>2-<5		5-10	>10	
Hb (g/dL)	>10		8-<10	<8			
Neutrophile Granulozyten (/µL)	>0,8	<0,8					
Thrombozyten (/µL)	>100 000	50-100 000	<50 000				

*Zytogenetische Einteilung:

1. Sehr gut = del (11q), -Y
2. Gut = Normal, del (20q), del (5q), del (12)
3. Intermediär = +8, del (7q), i (17q), +19
4. Schlecht = -7, inv (3) /t (3q) /del (3q)
5. Sehr schlecht = >3 Abnormalitäten

Punkte	Risikogruppe nach IPSS-R
0-1,5	Sehr niedrig
1,5-3	Niedrig
>3-4,5	Intermediär
4,5-6	Hoch
>6	Sehr hoch

Die Berechnung des IPSS, bzw. des IPSS-R schätzt die Überlebenschancen und das Risiko einer AML Entwicklung mit Hilfe von Parametern, die bei der Erstdiagnose erhoben werden. Allerdings sind diese Scores aber nicht validiert, wenn sie im Krankheitsverlauf erhoben werden. Demzufolge wurde 2007 von Malcovati et al ein anderer wichtiger prognostischer Score, der WPSS, entwickelt, der sich auf der WHO Klassifikation, auf den Karyotyp und auf der Anzahl der Transfusionen zu Beginn der Erkrankung bezieht. Er teilt die Patienten ebenfalls in 5 Risikogruppen, die sich in der Überlebens- und der AML Entwicklungsrate unterscheiden, ein und ist bislang der einzige Score, der auch im Krankheitsverlauf validiert wurde (Malcovati et al., 2007).

1.1.8 Therapie

Die Therapie der MDS ist abhängig von der Prognoseeinschätzung (Gangat et al., 2016). Aus diesem Grund werden Patienten in Niedrig- und Hochrisikogruppen eingeteilt. Die Patienten, die unter einer Anämie leiden, werden bei niedrigen Hämoglobinwerte, die oft als Werte < 8 g/dL definiert werden, oder bei einer symptomatischen Blutarmut mit Erythrozytenkonzentraten transfundiert, wobei die Transfusionshäufigkeit bei der Erstdiagnose mit der gesamten Überlebenszeit korreliert und somit mit einer ungünstigen Prognose assoziiert ist (Chan et al., 2014). Außerdem entwickeln Patienten, die transfusionsabhängig sind, oft eine Eisenüberladung, die auf Grund von Organversagen mit einem schlechteren Outcome im Zusammenhang steht (Malcovati et al., 2005). Zahlreiche Studien haben sich mit dem Thema „Eisenüberladung nach Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten“ befasst und die Wirkung

von Deferasirox (Exjade), einen Eisenchelator, getestet. In einer Studie aus Düsseldorf wurden 188 Patienten analysiert, mit dem Ziel, die Auswirkung einer Eisenchelation zu beobachten (Neukirchen et al., 2012). Sowohl in der Arbeit, als auch in anderen wurde festgestellt, dass Deferasirox sowohl die Eisenüberladung, als auch die Transfusionsabhängigkeit reduziert (Improta et al., 2013) und die Überlebenschancen erhöht (Zeidan et al., 2015).

Weitere Arbeiten haben sich mit dem Einfluss der Erythropoetin (EPO) Gabe auf die Erkrankung befasst und herausgefunden, dass diese vor allem bei „niedrigem-Risiko“ MDS und bei Patienten, die zuvor keine Erythrozytenkonzentrate bekommen haben, eine therapeutische Option darstellt (Fenaux et al., 2018). Außerdem haben andere Studien gezeigt, dass die Kombination von EPO mit dem Wachstumsfaktor (G-CSF) die Transfusionsbedürftigkeit senken und die Hämoglobinwerte stabilisieren kann (Thompson et al., 2000), während sie keinen Einfluss auf die gesamte Überlebensrate oder auf die Zeit bis zur AML Entwicklung hat (Jadersten, 2005). Die therapeutische Gabe von EPO und G-CSF ist vor allem in den „niedrigen“ und „intermediären“ Risikogruppen indiziert und hat hohe Erfolgsaussichten bei Patienten, die niedrige EPO Spiegel aufweisen (Jadersten, 2005).

Für Patienten, die hohe EPO Spiegel haben oder auf der EPO Gabe nicht ansprechen und die MDS del5q haben, stellt die Gabe von Lenalidomid eine therapeutische Option dar. Lenalidomid ist ein Immunmodulator, dessen Einsatz bei MDS Patienten mit niedrigem Risiko zu einer Transfusionsfreiheit und einer Erhöhung der Hämoglobinwerte führen kann (List et al., 2005). Die besten Ansprechraten finden sich bei Patienten, die an einem MDS del(5q) leiden, so dass bei dieser Gruppe Lenalidomid die Standardbehandlung darstellt (List et al., 2005).

Die Patienten, die sich in der Hochrisikogruppe befinden, können mit der allogenen Stammzelltransplantation kurativ behandelt werden. Diese Therapieform ist die einzige, die das MDS heilen kann, der Einsatz ist aufgrund der erheblichen Nebenwirkungen jedoch nur auf jüngere Patienten ohne relevante Komorbiditäten beschränkt. Aus diesem Grund wurden verschiedene Studien durchgeführt, in der die Vor- und Nachteile der Gabe einer Chemotherapie in reduzierter Dosis erfasst wurden und bestätigt werden konnte, dass unerwünschte Wirkungen wie eine GvHD seltener auftreten, während die Rezidivrate und die gesamte Überlebensrate ähnlich denen, die bei der Gabe von hochdosierter Chemotherapie auftreten, sind (Gao et al., 2013; Kröger et al., 2017). Dementsprechend wird empfohlen, dass Hochrisikopatienten, die <55 Jahre alt sind, vor der alloTx eine hochdosierte, während Patienten über 55 Jahre eine niedrigdosierte Chemotherapie bekommen sollen (Gangat et al., 2016).

Azacitidin (Vidaza) ist ein Nukleosid, das therapeutisch bei MDS eingesetzt wird, nachdem in Studien gezeigt wurde, dass es bei Patienten mit hohem Risiko die Überlebensrate erhöht und die Zeit bis zu einer AML Progression verlängert. Fenaux et al haben eine Kohorte von Patienten mit hohem IPSS Risiko selektiert, die Wirkung von Azacitidin in dieser Gruppe untersucht und die oben geschilderten Ergebnissen bestätigt (Fenaux et al., 2009).

Als eine weitere therapeutische Alternative kann das Nukleosid Decitabine verwendet werden, dessen Wirkung in Studien getestet wurde und in denen folgendes festgestellt wurde: Patienten, die Decitabine bekommen haben, haben längere Überlebenszeiten gehabt, später eine AML entwickelt und sind häufiger transfusionsunabhängig geworden (Kantarjian et al., 2006; Oki et al., 2012).

1.2 Thrombozyten

1.2.1 Definition

Die Blutplättchen sind runde, kernlose Zellen, die einen Durchmesser von 1-3 µm haben und im Knochenmark aus Megakaryozyten entstehen. Ihre Lebensdauer beträgt 7-10 Tage, innerhalb deren zwei Drittel der Zellen im Blut zirkulieren und ein Drittel in der Milz gespeichert werden (Welsch and Deller, 2010). Normalerweise befinden sich in einem Mikroliter Blut 150 000-450 000 Thrombozyten, deren Hauptfunktion der Verschluss von Blutgefäßschäden und die Blutstillung, die als Hämostase bezeichnet wird, ist.

1.2.2 Funktion

Auf der Plasmamembran der Thrombozyten befinden sich Rezeptorproteine, die Defekte im Endothel der Blutgefäße erkennen können. Die subendotheliale Schicht enthält Kollagen, das bei einer Verletzung des Endothels freigelegt wird und von dem Adapterprotein von-Willebrand-Faktor (vWf) markiert wird. An dem vWF bindet das Glykoprotein Gp Ib der Thrombozyten, was zu einer Bindung zwischen den Thrombozyten und dem subendothelialen Kollagen führt und als Adhäsion bezeichnet wird. Als Folge des Prozesses entsteht eine dünne Bedeckung der Wunde. Ein weiterer Schritt ist die Aggregation weiterer aktivierten Blutplättchen an der verletzten Stelle und deren Quervernetzung mit Hilfe von Fibrin. Auf dieser Art entsteht ein Thrombus, der die Blutstillung abschließt (Rassow et al., 2016; Welsch

and Deller, 2010). Somit ist die primäre Hämostase abgeschlossen und der zweite Schritt des Prozesses, die sekundäre Hämostase, bekannt auch als Blutgerinnung, beginnt.

1.3 Thrombozytopenie

1.3.1 Definition

Ein Wert unter 100 000, definiert als ein Mangel an Thrombozyten, wird als Thrombozytopenie bezeichnet (Kantarjian et al., 2007). Die Einteilung der Thrombozytopenien in „schwer“, „moderat“ und „leicht“ ist unterschiedlich in den Literaturangaben, wobei ein Wert von 51 000-100 000 Thrombozyten/ μ l als leichte, ein Wert zwischen 30 000-50 000/ μ l als mittelschwere und ein Wert $<30\ 000/\mu$ l als schwere Thrombopenie bezeichnet wird (Gonzalez-Porras et al., 2011).

1.3.2 Symptome

Im Rahmen einer Thrombozytopenie können Symptome wie eine vermehrte Blutungsneigung in Form petechialer Hauteinblutungen oder einer Neigung zu Hämatombildung, auftreten. Weitere Symptome können sich in Form von intraretinalen Blutungen, Epistaxis oder Hämaturie manifestieren. Außerdem sind lebensgefährliche Blutungen im Gastrointestinaltrakt oder im Gehirn möglich und die Patienten haben eine verlängerte Blutungszeit, die zum Beispiel bei invasiver Diagnostik, zahnärztlichen Eingriffen oder Operationen zu schwerwiegenden Komplikationen führen kann. Auch nach einem traumatischen Ereignis müssen Patienten, die an einer Thrombozytopenie bei MDS leiden, streng in Hinblick auf hämorrhagische Diathesen, Blutungslokalisierung und Vitalparameter überwacht werden, wobei älteren Patienten, die sturzgefährdet sind, eine besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden soll.

1.3.3 Entstehung einer Thrombozytopenie

Die genauen Mechanismen der Entstehung einer Thrombozytopenie sind unbekannt. Abseits der verminderten Zahl an Thrombozyten im peripheren Blut sind die vorhandenen Thrombozyten oft unreif und weisen Störungen, die die Funktionsfähigkeit einschränken, auf. In Studien wird angenommen, dass die Differenzierung der Megakaryozyten (Hofmann et al., 2000), eine erhöhte Apoptoserate (Bogdanović et al., 1997; Hatfill et al., 1992) und eine

fehlerhafte Antwort auf Wachstumsfaktoren bei der Entstehung beteiligt sind (Pellagatti et al., 2010). Fröbel et al konnten zeigen, dass die Funktionsstörungen, die die Thrombozyten der Patienten mit MDS aufweisen, aus der reduzierten Anzahl an Proteinen wie zum Beispiel Actin und Vinculin, die eine wesentliche Rolle in der Integrin-bedingten Aggregation der Thrombozyten haben, resultieren (Fröbel et al., 2013). Im gesunden Organismus entstehen aus pluripotenter Stammzellen Megakaryoblasten, die sich weiter in mehrkernige Promegakaryozyten entwickeln. Aus den Promegakaryozyten entstehen die Megakaryozyten, die reife Thrombozyten produzieren und diese in die Blutbahn freigeben. Das Prozess der Entstehung der Thrombozyten wird durch Wachstumsfaktoren wie zum Beispiel Interleukin 3 (IL3) (Hagiwara et al., 1997), Interleukin 6 (IL6) (Williams et al., 1992), Thrombopoetin (Kaushansky et al., 1995) und inhibitorische Faktoren wie zum Beispiel Interferon alpha (Wadenvik et al., 1991) und Transforming factor beta(TGF beta) reguliert.

Studien haben gezeigt, dass bei den MDS neben unreifen Megakaryozyten, auch dysplastische, in deren Form veränderte Zellen, zu finden sind. Mikromegakaryozyten, hypogranulierte Megakaryozyten und eine getrennte Reifung des Zytoplasmas und des Kerns sind charakteristisch (Ohshima et al., 1995), wobei der genaue Mechanismus der Entstehung dieser Pathologien ungeklärt ist.

1.3.4 Therapie der Thrombozytopenie

Die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten ist bei Patienten, die eine Plättchenzahl von weniger als 10 000/ μ l oder weniger als 20 000/ μ l begleitet von Blutungsrisiken wie Infekte, oder anstehende invasive Maßnahmen, aufweisen, indiziert und stellt die einzige Therapiemöglichkeit der Thrombozytopenie dar (Malcovati et al., 2013). Allerdings sind die Transfusionen von Thrombozytenkonzentraten mit einer Reihe von Nebenwirkungen wie Übertragung von viralen (Williams et al., 1997) oder bakteriellen Infektionen (Heal et al., 1986), febrilen oder allergischen Reaktionen, die zu lebensgefährlichen Zuständen führen können, assoziiert. Eine weitere unerwünschte Reaktion ist die Alloimmunisierung gegen Thrombozyten, die durch die Reaktion der Antikörper des Empfängers gegen Antigene, die sich auf den Plättchen des Spenders befinden, charakterisiert ist. Es werden vor allem Antikörper gegen HLA- und HPA-Antigene beschrieben, die bei der Gabe von Thrombozytenkonzentraten entstehen und als Folge, bei einer erneuten Verabreichung von Thrombozytenkonzentraten, dazu führen können, dass die Patienten auf die Transfusion nicht mehr ansprechen (Agarwal et al., 2014).

Thrombopoietin (TPO) wurde 1994 entdeckt und ist ähnlich wie EPO ein Wachstumsfaktor, der an dem c-MPL Rezeptor, der sich auf Megakaryozyten und Plättchen befindet, bindet und somit die Megakaryozyten Proliferation und deren Wachstum stimuliert (Lok et al., 1994). Die TPO Rezeptor Agonisten Romiplostim und Eltrombopag wurden bei MDS Patienten in klinischen Studien getestet und konnten die Thrombozytenzahl steigern und somit die Transfusionsrate und die Häufigkeit von Blutungen reduzieren, sind aber derzeit nicht für die Therapie bei MDS Patienten zugelassen.

1.3.5 Einfluss der Thrombozytopenie auf die Prognose

Die Thrombozytopenie ist mit einer Inzidenz von 40-60% ein häufig auftretendes Problem der myelodysplastischen Syndrome (Greenberg et al., 2002). Sekeres et al (Sekeres et al., 2008) haben gezeigt, dass in den USA 6-33 % der MDS Patienten transfusionsbedürftig für Thrombozytenkonzentrate sind. Der Transfusionsbedarf korreliert mit dem MDS Risiko, aber Daten, die den Zusammenhang zwischen der Anzahl der Thrombozyten und der Transfusion von Thrombozytenkonzentraten analysieren, fehlen. Patienten mit einer niedrigen Thrombozytenzahl haben eine niedrigere Überlebensrate und ein höheres Risiko für eine AML-Progression im Vergleich zu den MDS Patienten, die normwertige Thrombozyten haben (Neukirchen et al., 2009).

2 Ziele dieser Arbeit

Die Bedeutung einer Thrombozytopenie bei MDS Patienten ist durchaus bekannt und hat dazu geführt, dass die Thrombozytenwerte Eingang in den IPSS und auch in den IPSS-R gefunden haben. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, über die alleinige Bedeutung der Thrombozytenzahlen über den Beginn der Erkrankung hinaus, weitere Informationen über die prognostische Bedeutung verschiedener morphologischer Auffälligkeiten sowohl der Thrombozyten im peripheren Blut als auch der Megakaryopoiese im Knochenmark zu gewinnen. Von besonderem Interesse waren insbesondere der Zusammenhang mit dem Transfusionsbedarf, als auch mit dem Auftreten von Blutungen. Darüber hinaus sollte die Bedeutung der Thrombozytenwerte im Krankheitsverlauf analysiert werden. Hier war es von besonderem Interesse herauszufinden, ob ein Thrombozytenabfall mit einem höheren Risiko für einen AML Übergang und mit einem kürzeren Gesamtüberleben zusammenhängen.

Im Einzelnen wurden folgende Fragestellungen geäußert:

1. Korrelieren das Krankheitsrisiko nach IPSS-R oder der WHO Subtyp mit der Anzahl der Thrombozyten bei Erstdiagnose?
2. Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Blutungen, der Anzahl der Thrombozyten und der Transfusion von Thrombozytenkonzentraten?
3. In welcher Relation steht die Morphologie der Thrombozyten mit den Blutungen, die im Verlauf der Krankheit auftreten?
4. Steht die Zahl der Thrombozyten mit dem Übergang des MDS in eine AML in Verbindung?
5. Gibt es ein Zusammenhang zwischen der Thrombozytenzahl bei Erstdiagnose, dem Abfall der Thrombozytenzahl im Verlauf der Krankheit und dem Outcome des Patienten (definiert als Überleben oder Tod)?

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Als Grundlage für diese retrospektive Arbeit dienten die Daten von insgesamt 337 MDS-Patienten, die zwischen Januar 2008 und Juni 2015 in das Düsseldorfer MDS-Register aufgenommen wurden. Das Düsseldorfer MDS Register wurde in den Achtzigerjahren von Prof. Dr. C. Aul gegründet und enthielt zum Zeitpunkt der Auswertung die Daten von mehr als 6000 MDS Patienten. Die Anzahl der Patienten, die in das Register aufgenommen werden, nimmt kontinuierlich zu, wobei jährlich ca. 150 neue Patienten dem Register hinzugefügt werden (Germinig et al., 2004).

3.2 Parameter

In die vorliegende Auswertung wurden MDS-Patienten aufgenommen, für die mindestens eine weitere Blutbildanalyse im Krankheitsverlauf sowie Informationen über Blutungszeichen und den Transfusionsbedarf vorlagen. Ein besonderes Augenmerk wurde zudem auf die dezidierte Analyse der Megakaryopoese im Knochenmark gelegt.

Um den Datensatz, mit dem die zu erforschenden Parametern erfasst wurden, zu erstellen, wurden, sofern die Daten in den Akten oder in das Krankenhausprogramm vorlagen, das

Geschlecht, Alter und der Diagnosezeitpunkt (festgelegt als Zeitpunkt der ersten Knochenmarkpunktion), registriert. Hinzugefügt wurden auch das definitive Schicksal (eingeteilt in „lebend“, „tot“ oder „lost to follow up“), die Todesursache (unterteilt in „Infektion“, „Blutung“, „AML Übergang“ und „unklare Todesursache“) und ein möglicher Übergang in eine AML. Zudem wurden der MDS-Subtyp nach der aktuellen WHO-Klassifikation, das Blutbild, das Differentialblutbild, die Ergebnisse der Knochenmarkzytologie, der Histologie und der Zytogenetik aufgenommen. Außerdem wurden sowohl Daten von Patienten, die nach der FAB-Klassifikation (Bennett et al., 1982) mit einem MDS RAEB-T (RAEB in Transformation) diagnostiziert wurden, als auch Daten von Patienten mit einer CMML, eingeführt. Sofern ausreichend Informationen vorlagen, konnten für die Patienten der IPSS-, WPSS- und IPSS-R- Score erhoben werden.

Die Zellularität der Megakaryopoese wurde in hyper-, normo- und hypozellulär eingeteilt. Als Zeichen der Dysmegakaryopoese wurden das Vorhandensein von Mikromegakaryozyten, mononukleären oder hypersegmentierten Megakaryozyten, Reifungsstörungen der Megakaryopoese und Megakaryozyten mit abgerundeten Kernsegmenten gewertet.

Mit Hilfe der Differentialblutbilder werden einerseits die Leukozyten weiter differenziert, andererseits auch die Thrombozytenmorphologie beurteilt. Als morphologisch auffällig wurden eine Anisometrie oder das Vorhandensein von Riesenplättchen gewertet. Die Differentialblutbilder wurden für diese Arbeit gemeinsam mit den Leukozyten-, Hämoglobin- und Thrombozytenwerten sowohl bei der Erstdiagnose als auch im Abstand von 6 Monaten mitberücksichtigt.

Die Thrombozytenzahl wurde in drei Kategorien eingeteilt, so dass eine Patientenkohorte mit Werten unter 50 000, eine mit Werten zwischen 50 000-100 000 und eine mit Werten über 100 000 Thrombozyten/ μ l entstand, die hinsichtlich ihres Krankheitsverlaufs miteinander verglichen werden konnten. Eine isolierte Thrombozytopenie wurde wie folgt definiert: Thrombozytenzahlen unter 100.000/ μ L, Hb-Werte über 10 g/dL und eine Zahl der Neutrophilen Granulozyten über 800/ μ l.

Blutungszeichen wurden in Form von Petechien, Hämatomen, gastrointestinalen Blutungen, Epistaxis, Hämaturie oder cerebralen Blutungen bei der Erstdiagnose und im Verlauf der Krankheit dokumentiert.

Ein weiterer Parameter, der bei der Erstdiagnose und im Verlauf für die vorliegende Auswertung essenziell ist, ist der Transfusionsbedarf an Thrombozytenkonzentraten (TK), der in „abhängig“, „nicht abhängig“ und „gelegentlich transfundiert“ eingeteilt wurde. Als

„abhängig“ gelten Patienten, die in einem Jahr vor dem letzten follow up 6 oder mehr Thrombozytenkonzentrate bekommen haben, die Patienten, die zwischen 1 und 6 TK bekommen haben, wurden als „gelegentlich transfusionsbedürftig“ klassifiziert und die, die in dem Jahr vor dem letzten follow up nicht transfundiert worden sind, wurden als „nicht abhängig“ registriert (Sekeres et al., 2014).

Zudem wurden die Therapien, die die Patienten im Verlauf erhalten haben, dokumentiert. Die Patienten, die eine allogene Blutstammzelltransplantation erhalten haben, wurden für die Analyse der Überlebenszeit zum Zeitpunkt der Transplantation zensiert. Unter dem Begriff „best supportive care“ (BSC) wurden Transfusionen von Blutprodukten, der Einsatz von Wachstumsfaktoren (G-CSF, Erythropoietinanaloga oder TPO-Agonisten) und zytoreduktive Therapien wie low-dose AraC oder Litalir zusammengefasst.

Die oben genannten Parameter wurden mit Hilfe des Krankenhausprogramms „Medico“ und mit Hilfe der vorliegenden Patientenakten überprüft, ergänzt und bis Januar 2017 aktualisiert. Positive Ethikvoten sind vorhanden (Nr. 3008 von 2008; Nr. 3973 von 2013).

3.3 Statistische Auswertung

Die Datenerhebung und Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms *IBM SPSS Statistics Version 23.0* (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Alle kategorialen und kontinuierlichen Variablen wurden mit Median, Mittelwert, Minimum und Maximum beschrieben und die jeweiligen Prozentwerte angegeben. Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests und des Wilcoxon-Rangsummentest wurden kategoriale und kontinuierliche Variablen verglichen. Für alle Analysen mit „Zeit-bis-Event“-Endpunkten wurden die Patienten am Ende des Follow ups zensiert. Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden mit der Kaplan-Meier-Produkt-Limit Methode berechnet und mit dem log-rank Test oder dem generalisierten Wilcoxon Test, der frühere Ereignisse stärker gewichtet, verglichen, sofern keine zeitabhängigen Variablen vorlagen. Für die Landmark-Analyse wurde der Zeitpunkt 6 Monaten +/- ein Monat nach Erstdiagnose gewählt. Der relative Thrombozytenabfall zu diesem Zeitpunkt wurde folgendermaßen berechnet: (Thrombozytenzahl zum Zeitpunkt der Landmark-Analyse – Thrombozytenzahl bei ED): Thrombozytenzahl bei Erstdiagnose. Für die multivariate Analyse wurde das Ursachen-spezifische Hazard Modell verwendet.

Eine Fehleinschätzung von $p < 0,05$ wurde als signifikant für alle statistische Tests angesehen. Ein Teil der statistischen Analyse erfolgte mit Hilfe von Herrn PD Dr. Michael Lauseker,

Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie, Ludwig-Maximilians-Universität.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Die Patienten wurden zwischen einem Monat bis 15,6 Jahre nachverfolgt, wobei die mediane Nachbeobachtung bei 2 Jahren lag. Das Erkrankungsalter der insgesamt 337 Patienten, die für die vorliegende Arbeit ausgewertet wurden, lag zwischen 23 und 87 Jahren mit einem medianen Alter von 68 Jahren. Von diesen Patienten, von denen 200 (59%) Männer waren, konnte der WHO-Subtyp, gemäß der 2016 Klassifikation, von 324 Patienten ermittelt werden (Tabelle 3). Die Mehrzahl der Patienten litt an einem MDS mit multilinearer Dysplasie (MDS-MLD, n=135, 41,5%), gefolgt von einem MDS mit Blastenexzess (MDS-EB2) bei 62 Patienten (19,1%). Bei 52 Patienten fand sich ein MDS-EB1 (16%), gefolgt von der CMML-1 Gruppe (30 Patienten, 9,2%), bei 17 Patienten lag ein MDS mit unilinearer Dysplasie (MDS-SLD, 5,2%) vor, 12 Patienten wiesen eine CMML-2 auf (3,7%), ein MDS mit der Deletion 5q fand sich bei 11 Patienten (3,4%) und ein unklassifizierbares MDS (MDS-U) bei 6 Patienten (1,8%). Bei der Beobachtung der unteren Tabelle (s. Tabelle 3) fällt auf, dass die Patienten, die sich in der EB-2 Gruppe befinden und somit eher eine ungünstigere Prognose haben, auch eine niedrige Thrombozytenzahl zum Zeitpunkt der Diagnose präsentieren (siehe auch Abb. 1). Die Risikokategorie nach dem IPSS-R konnte bei 258 Patienten, von denen der Score von 27 Patienten (10,5%) als „sehr niedrig“, von 66 (25,6%) als „niedrig“, von 60 (23,3%) als „intermediär“, von 51 (19,8%) als „hoch“ und von 54 Patienten (20,9%) als „sehr hoch“ eingestuft wurde, erhoben werden. Wenn die Thrombozytenzahl bei Erstdiagnose im Zusammenhang mit der Risikoeinteilung nach IPSS-R betrachtet wird, kann man beobachten, dass die Zahl der Thrombozyten mit steigendem IPSS-R-Risiko sinkt.

Tabelle 3: Allgemeine Patientencharakteristika

	Allgemeine Charakteristika				TK Abhängigkeit	
	Alle	Thrombozytenzahl I bei ED			TK ED	TK im Verlauf
		>100 000/ μ L	50-100 000/ μ L	<50 000/ μ L		
Sex	n=337	n=107	n=125	n=105	n=46	n=96
Männlich	200 (59%)	59 (55%)	83 (66%)	58 (55%)	29 (63%)	54 (56,2%)
Weiblich	137 (41%)	48 (45%)	42 (34%)	47 (45%)	17 (37%)	42 (43,8%)
WHO	n=325	n=107	n=119	n=99	n=45	n=89
MDS-SLD	17 (5,2%)	6 (5,6%)	4 (3,4%)	7 (7,1%)	1 (2,2%)	2 (2,2%)
MLD	135 (41,5%)	49 (45,8%)	44 (36,9%)	42 (42,4%)	20 (44,4%)	29 (32,6%)
5q-	11 (3,4%)	9 (8,4%)	2 (1,7%)	0	0	2 (2,2%)
EB-1	52 (16%)	14 (13,1%)	28 (23,5%)	10 (10,1%)	4 (8,9%)	23 (25,8%)
EB-2	62 (19,1%)	12 (11,2%)	23 (19,3%)	27 (27,3%)	13(28,9%)	21 (23,6%)
CMML-1	30 (9,2%)	14 (13,1%)	12 (10,1%)	4 (4%)	2(4,4%)	7 (7,9%)
CMML-2	12 (3,7%)	2 (1,9)	5 (4,2%)	5 (5,1%)	4(8,8%)	3 (3,4%)
MDS unklassif	6 (1,8%)	1 (0,9%)	1 (0,8%)	4 (4%)	1(2,2%)	2 (2,2%)
IPSSR	n=258	n=84	n=98	n=76	n=35	n=80
Sehr niedrig	27 (10,5%)	16 (19%)	10 (10,2%)	1 (1,3%)	1 (2,9%)	5 (6,3%)
Niedrig	66 (25,6%)	35 (41,6%)	15 (15,3%)	16 (21%)	3 (8,6%)	15 (18,8%)
Intermediär	60 (23,3%)	20 (23,8%)	28 (28,6%)	12 (15,8%)	7 (20%)	20 (25%)
Hoch	51 (19,8%)	10 (11,9%)	21 (21,4%)	20 (26,3%)	9 (25,7%)	19 (23,8%)
Sehr hoch	54 (20,9%)	3 (3,6%)	24 (24,5%)	27 (35,5%)	15 (42,9%)	21 (26,2%)

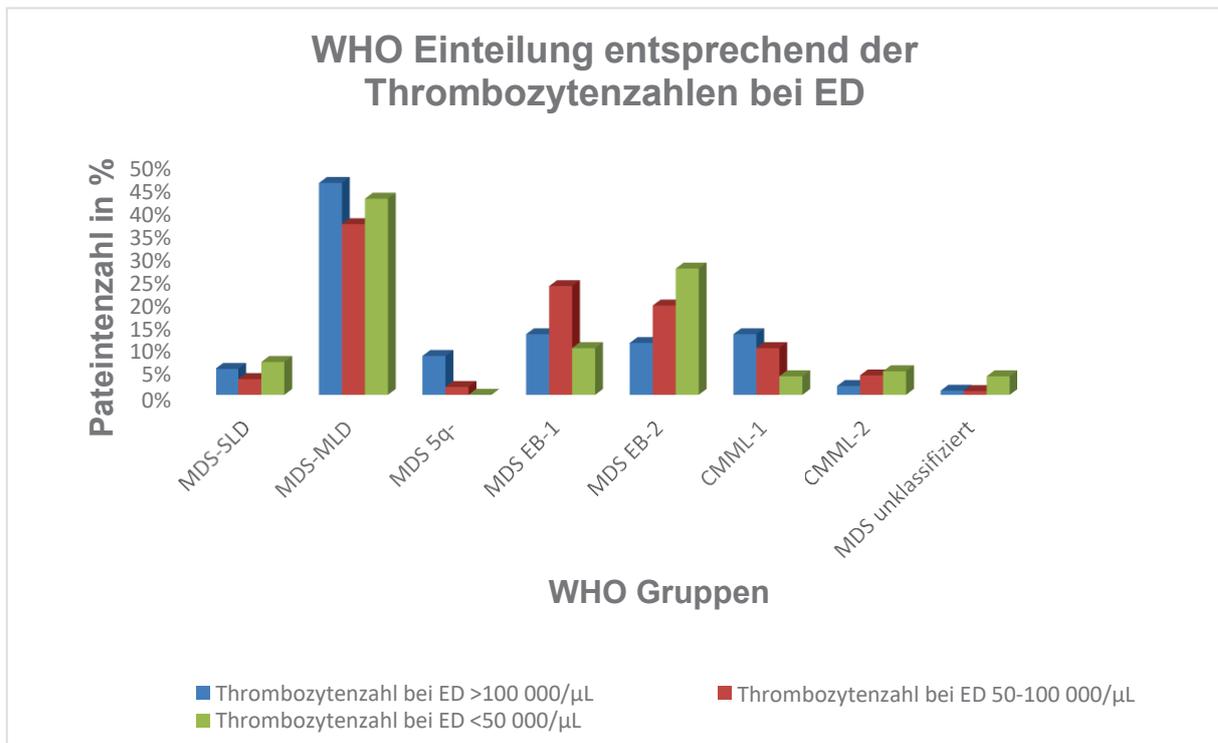


Abbildung 1: Thrombozytenzahl bei Erstdiagnose im Zusammenhang mit der Einteilung nach WHO

77 Patienten (22,8% der gesamten Patientenkohorte) hatten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine isolierte Thrombozytopenie und bei 143 (42,4%) wurde eine Bi- oder Panzytopenie festgestellt. Wir haben die Einteilung der Patienten mit Hilfe des IPSS-R-Scores in verschiedene Risikogruppen detailliert betrachtet und konnten feststellen, dass eine isolierte Thrombozytopenie gehäuft bei Patienten, die einen „niedrigen“ oder „sehr niedrigen“ Score haben, auftritt. Im Gegensatz dazu, treten Bi- oder Panzytopenien häufiger bei Patienten die ein „hohes“ oder „sehr hohes“ Risiko nach dem IPSS-R aufweisen ($p < 0,0001$), auf. Um die Daten zu vervollständigen wurde auch die Klassifikation nach WHO im Zusammenhang mit dem Auftreten einer isolierten Thrombozytopenie untersucht und folgende Schlussfolgerung gezogen: Patienten, die in der prognostisch ungünstigen EB-2 Gruppe eingeteilt sind, haben öfters Bi- oder Panzytopenien, so dass man in der Zusammenschau der erhobenen Daten, eine isolierte Thrombozytopenie als prognostisch günstig im Vergleich zu einer Bi- oder Panzytopenie einstufen kann.

4.2 Therapie

Die Therapie, die ein Patient bekommen hat, konnte von 307 der insgesamt 337 Patienten ermittelt werden. Tabelle 4 zeigt die Verteilung der einzelnen Therapien.

Tabelle 4: Übersicht über die erhaltenen Therapien

Therapie	n=307	%
Best supportive care	113	36,8%
Wachstumsfaktoren	47	15,3%
Immunmodulation	27	8,8%
Induktionschemotherapie	8	2,6%
Allogene Transplantation	57	18,6%
Epigenetische Therapie	55	17,9%

4.3 Transfusionsabhängigkeit

46 Patienten (13,6%) waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose transfusionspflichtig für Thrombozytenkonzentrate und weitere 96 Patienten (28,5%) sind im Verlauf der Erkrankung transfusionspflichtig geworden. Hier fällt auf, dass insbesondere Patienten der prognostisch ungünstigen IPSS-R Kategorien zum Zeitpunkt der Diagnose einen Transfusionsbedarf für Thrombozytenkonzentraten aufweisen. Dementsprechend waren 15 Patienten (42,9%), die mit Hilfe des IPSS-R Risikoscores in der „hohen“ Risikogruppe eingeteilt wurden, transfusionspflichtig für TKs bei ED. Betrachtet man allerdings die Verteilung der IPSS-R Kategorien bei den 72 Patienten, die im Verlauf einen Transfusionsbedarf für Thrombozytenkonzentrate entwickeln, findet sich keine klare Bevorzugung bestimmter IPSS-R Risikokategorien (Tabelle 3).

4.4 Blutungen

Informationen über das Vorhandensein von Blutungen konnten bei Erstdiagnose von 173 und über hämorrhagische Diathesen im Verlauf von 194 Patienten ermittelt werden. Blutungszeichen bei Erstdiagnose sind bei 25 Patienten (14,5%) aufgetreten, während 83 Patienten (42,7%) im Verlauf der Erkrankung eine Blutung entwickelt haben. Als hämorrhagische Diathese bei Erstdiagnose präsentierte die Mehrzahl der Patienten (56%) Petechien, gefolgt von Epistaxis (16%), Blutungen des Gastrointestinaltraktes (12%), Hämaturie (4%), intraretinale Blutung (4%), Hirnblutung (4%) und sonstige Blutungen der Schleimhäute oder eine erhöhte Blutungsneigung (4%) (Tabelle 5).

Tabelle 5: Überblick über die Blutungszeichen bei Erstdiagnose

Blutungszeichen bei Erstdiagnose		
	n=173	%
Keine	148	85,5%
Petechien	14	8,1%
Epistaxis	4	2,3%
Gastrointestinaltrakt	3	1,7%
Hämaturie	1	0,6%
Gehirn	1	0,6%
Retina	1	0,6%
Sonstige	1	0,6%

Betrachtet man das Auftreten von Blutungen und die Thrombozytenzahl, so wiesen erwartungsgemäß vor allem die Patienten mit einer niedrigen Thrombozytenzahl zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Blutungszeichen auf. Allerdings ist zu beachten, dass sich auch bei MDS Patienten mit höheren oder nahezu normalen Thrombozytenzahlen Blutungen finden lassen (Tabelle 6).

Tabelle 6: Die Thrombozytenzahlen bei ED im Zusammenhang mit den hämorrhagischen Diathesen bei ED

		Thrombozyten bei ED n=25		
		>100 000/μl	50-100 000/μl	<50 000/μl
		n=2	n=9	n=14
Blutungen Erstdiagnose	Petechien	1 (50%)	3 (33,3%)	10 (71,4%)
	Epistaxis	0	2 (22,2%)	2 (14,3%)
	GIT	0	3 (33,3%)	0
	Hämaturie	0	1 (11,1%)	0
	Gehirn	0	0	1 (7%)
	Retina	0	0	1 (7%)
	Sonstige	1 (50%)	0	0

Der Abbildung 2 entsprechend, kann man feststellen, dass sich im Verlauf der Erkrankung das Verhältnis der Blutungszeichen geändert hat, so dass sich die Mehrzahl (35,9%) der Patienten mit einer Hautblutung präsentierte, 17 (18,5%) hatten sonstige Blutungen der Schleimhäute oder eine erhöhte Neigung zu Blutungen, 17 (18,5%) hatten eine Blutung des Gastrointestinaltrakts, bei 14 Patienten (15,2%) lag eine intracerebrale Blutung vor, 8 (8,7%)

hatten eine Epistaxis, 2 (2,2%) hatten eine Hämaturie und ein Patient (1,1%) hatte eine Blutung der Retina (Tabelle 7).

Tabelle 7: Überblick über die Blutungszeichen im Verlauf

Blutungszeichen im Verlauf		
	n=194	%
Keine	102	52,6
Petechien	33	17
Epistaxis	8	4,1
Gastrointestinaltrakt	17	8,8
Hämaturie	2	1
Gehirn	14	7,2
Retina	1	0,5
Sonstige	17	8,8

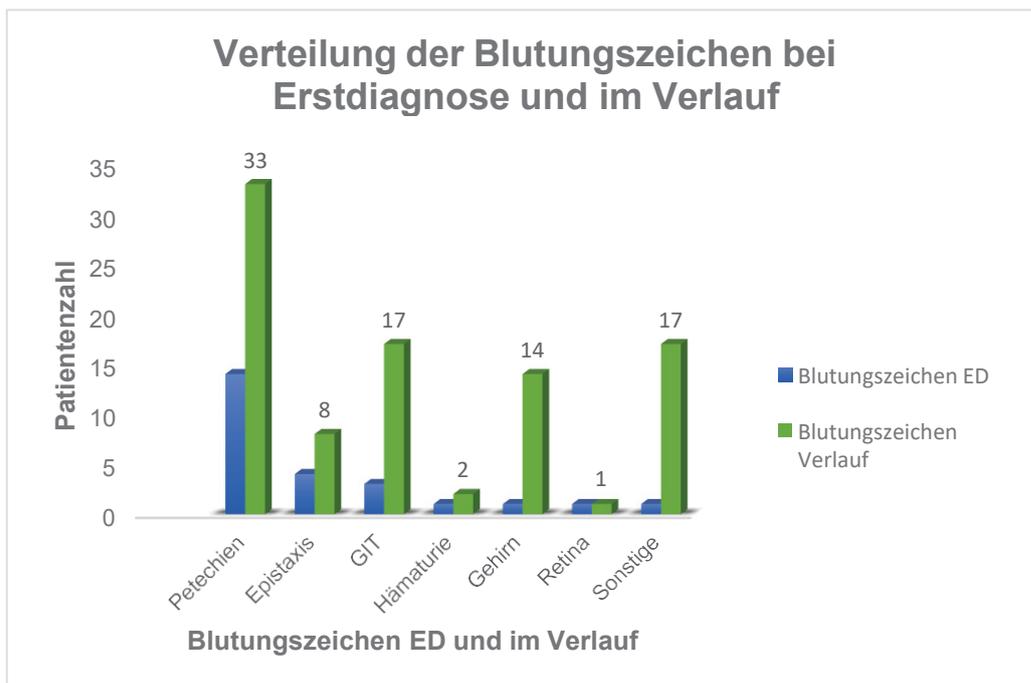


Abbildung 2: Verteilung der Blutungszeichen bei Erstdiagnose und im Verlauf

Nachdem wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Thrombozytenzahl zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und dem Auftreten von Blutungszeichen bei Erstdiagnose ($p=0,001$) und im Verlauf ($p=0,008$) feststellen konnten, haben wir uns weiterhin gefragt, ob ein Abfall der Thrombozyten um mehr als 50 % bzw. 25% im Vergleich zur Erstdiagnose, das Auftreten

von Blutungen im Verlauf beeinflusst und konnten auch hier einen signifikanten Zusammenhang ($p=0,25$ bzw. $p=0,002$) zwischen den beiden Parameter herausfinden.

4.5 Morphologie

4.5.1 Differentialblutbild

Wir sind dann der Frage nachgegangen, ob es einen Zusammenhang zwischen der Thrombozytenzahl und den morphologischen Veränderungen im peripheren Blut gibt. Dazu haben wir die vorliegenden Differentialblutbilder und Knochenmarkbefunde analysiert. Insgesamt war in 65 Fällen (19,3%) eine auffällige Thrombozytenmorphologie im peripheren Blut zu finden, dabei wiesen 16 Patienten gleichzeitig zwei morphologische Auffälligkeiten auf. Informationen über das Vorhandensein, entweder einer Thrombozytenanisometrie oder Riesenplättchen lagen bei insgesamt 140, beziehungsweise 139 Patienten vor, von denen eine Thrombozytenanisometrie bei 39 Patienten (27,8%) und Riesenplättchen bei 26 Patienten (18,7%) nachgewiesen wurden. Die Verteilung der auffälligen Thrombozyten im peripheren Blut entsprechend der Thrombozytenzahlen bei ED kann der Tabelle 8 entnommen werden.

Tabelle 8: Überblick über die Thrombozytenmorphologie im Zusammenhang mit der Thrombozytenzahl bei ED

	Thrombozyten ED			n
	>100 000/ μ l	50-100 000/ μ l	<50 000/ μ l	
Anisometrie	24 (61,5%)	11 (28,2%)	4 (10,2%)	39
Riesenplättchen	13 (50%)	9 (34,6%)	4 (15,4%)	26
Beide Störungen	9 (56,3%)	5 (31,3%)	2 (12,5%)	16

4.5.2 Knochenmarkzytologie

Auffälligkeiten der Megakaryopoiese im Knochenmark haben 206 Patienten gezeigt. Dabei wiesen 156 Patienten, gleichzeitig, mehr als eine Auffälligkeit der Megakaryopoiese im Knochenmark auf, bei 5 Patienten konnten alle 5 Auffälligkeiten nachgewiesen werden. Informationen über Reifungsstörungen der Megakaryopoiese waren von 272 Patienten vorhanden. Davon haben 113 (41,5%) eine Reifungsstörung gezeigt. Daten über das Vorhandensein mononukleärer Megakaryozyten lagen von 273 Patienten, von denen 117

(42,9%) mononukleäre Megakaryozyten hatten, vor. Mikromegakaryozyten wurden bei 107 (38,9%) von 275 Patienten, bei denen Daten darüber vorhanden waren, nachgewiesen und Megakaryozyten mit abgerundeten Kernsegmenten wurden bei 122 (45%) von 271 Patienten im Knochenmark gesehen. Angaben über die Existenz von hypersegmentierten Megakaryozyten lagen von 274 Patienten vor, wobei sich diese Veränderung bei 28 Patienten (10,2%) fand. Die Zellularität der Megakaryopoiese konnte sowohl zytologisch als auch histologisch beurteilt werden, wobei sich eine Hypozellularität der Megakaryopoiese bei 105 Patienten (31,2%) insgesamt fand. Tabelle 9 zeigt die Auffälligkeiten der Megakaryopoiese unter Beachtung der Thrombozytenzahl bei ED.

Tabelle 9: Störungen der Megakaryopoiese im KM im Zusammenhang mit der Thrombozytenzahl ED

	Thrombozyten ED			n
	>100 000/ μ l	50-100 000/ μ l	<50 000/ μ l	
Reifungsstörungen	37 (32,7%)	39 (34,5%)	37 (32,7%)	113
Mononukleäre Megakaryozyten	40 (34,2%)	44 (37,6%)	33 (28,2%)	117
Mikromegakaryozyten	35 (32,7%)	41 (38,3%)	31 (28,9%)	107
Abgerundete Kernsegmente	40 (32,8%)	44 (36,1%)	38 (31,1%)	122
Hypersegmentierte Megakaryozyten	9 (32,1%)	11 (39,3%)	8 (28,6%)	28

4.5.3 Dysmegakaryopoiese im Zusammenhang mit Blutung und Transfusionsbedarf

Von den Patienten, die Zeichen der Dysmegakaryopoiese im Knochenmark gezeigt haben, wiesen 17 Patienten Zeichen einer hämorrhagischen Diathese bei Erstdiagnose auf, während 56 Patienten im Verlauf geblutet haben. Außerdem waren 30 der oben genannten Patienten bei Erstdiagnose bereits transfusionspflichtig.

Das Vorhandensein einer Dysmegakaryopoiese im Knochenmark steht in Zusammenhang mit auffälligen Thrombozyten im peripheren Blut ($p=0,04$), dabei wiesen 33 (27,5%) Patienten, die Zeichen einer Dysmegakaryopoiese präsentierten, auch auffällige Blutplättchen, auf. Weiterhin haben wir uns gefragt, ob eine hypozelluläre Megakaryopoiese mit der Dysmegakaryopoiese in Verbindung steht und haben einen signifikanten Zusammenhang feststellen können ($p=0,001$). Bei 54 Patienten (19,8%) konnten wir beide Veränderungen nachweisen.

Eine weitere Frage ist, wie sich die Hypozellularität der Megakaryopoese auf die Transfusionspflicht und auf die Thrombozytenzahl bei Erstdiagnose auswirkt. Die Hypozellularität der Megakaryopoese korreliert signifikant sowohl mit der Transfusionspflicht bei ED als auch mit der Thrombozytenzahl bei Erstdiagnose ($p < 0,0001$). Bei 25 (23,8%) Patienten, die transfusionspflichtig für Thrombozytenkonzentrate bei Erstdiagnose waren, hat man eine Hypozellularität der Megakaryopoese gefunden. Von den 105 Patienten, deren Megakaryopoese hypozellulär war, haben 21 Patienten (20%) mehr als 100 000 Thrombozyten/ μl , 29 (27,6%) haben zwischen 50-100 000 Thrombozyten/ μl und 55 (52,4) haben weniger als 50 000 Thrombozyten/ μl gehabt.

Im Gegensatz dazu, stehen morphologische Veränderungen sowohl im Knochenmark als auch im peripheren Blut mit den Blutungen im Verlauf und mit der AML Progression in keinem Zusammenhang.

4.6 Prognose

AML Übergang

Bei 86 (25,5%) Patienten ist das MDS in eine akute myeloische Leukämie (AML) übergegangen. Von denen hatten 27 (31,4%) bei Erstdiagnose Thrombozytenwerte höher als 100 000/ μl , 37 (43%) hatten Werte zwischen 50 -und 100 000/ μl und 22 (25,6%) hatten weniger als 50 000 Thrombozyten/ μl . Wir konnten allerdings keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Anzahl der Thrombozyten bei Erstdiagnose und dem AML-Übergang finden. Außerdem haben wir festgestellt, dass die Blutungen bei Erstdiagnose und die Transfusionsabhängigkeit bei Erstdiagnose den Progress der Erkrankung im Sinne eines AML Übergangs nicht beeinflussen. Im Gegensatz dazu haben wir herausgefunden, dass Patienten die zum Diagnosezeitpunkt an einer isolierten Thrombozytopenie leiden, im Vergleich zu Patienten, die an einer Bi -oder Panzytopenie leiden, seltener einen AML Übergang erleiden ($p=0,042$; Abbildung 2). Eine isolierte Anämie oder Neutropenie hingegen haben nicht zu einer signifikant geringeren Rate an AML-Übergängen geführt ($p=0,4$ und $p=0,9$).

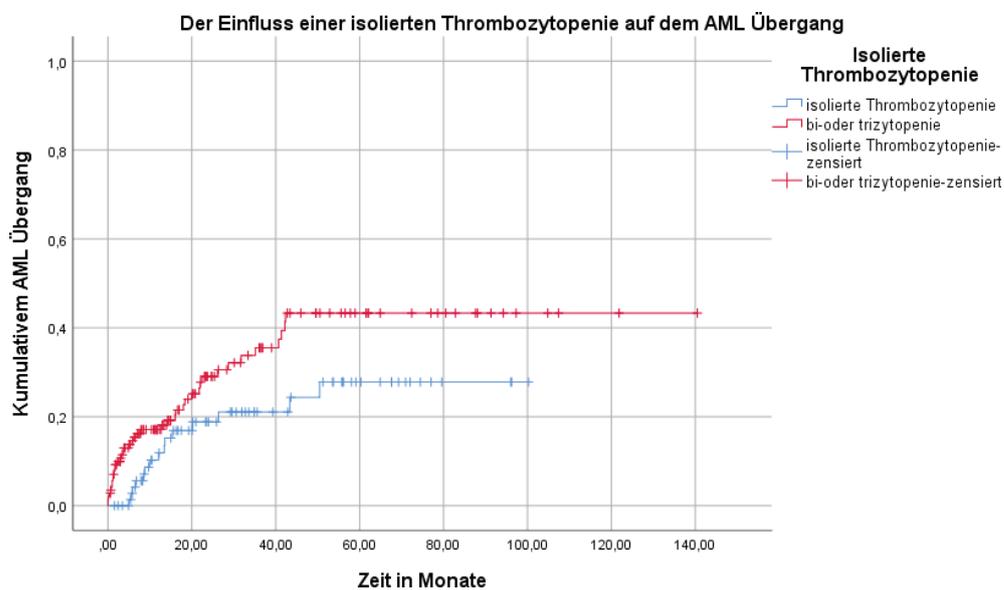


Abbildung 3: AML Übergang der Patienten mit einer isolierten Thrombozytopenie

4.6.1 Todesursachen

Von 164 Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse bereits verstorben waren, konnte die Todesursache bei 120 Patienten ermittelt werden (73%). Wie der unteren Tabelle zu entnehmen ist, hat eine Infektion, als häufigste Ursache, zu dem Tod von 56 Patienten (46,6%) geführt, während 33 Patienten (27,5%) verstorben sind, weil deren Krankheit in eine akute myeloische Leukämie (AML) übergegangen ist, gefolgt von 15 Patienten (12,5%), die an einer Blutung verstorben sind. Sonstige Krankheitsursachen haben zum Tod von 8 Patienten (6,6%) geführt und 8 sind an einer krankheitsunabhängigen Ursache gestorben (6,6%).

Tabelle 10: Überblick über die Todesursachen

Todesursache	n=164	%
Infektion	56	34,1
AML	33	20,1
Blutung	15	9,1
Sonstige krankheitsabhängige Ursache	8	4,9
Krankheitsunabhängig	8	4,9
Unklar	44	26,8

4.6.2 Überlebenszeiten

4.6.2.1 Thrombozyten und Überlebenszeit

Für die Analyse der Überlebenszeiten wurden Patienten, die eine allogene Transplantation erhalten haben, am Tag der Transplantation zensiert. Eine der Kernfragen der Arbeit ist, ob die Thrombozytenzahl bei Erstdiagnose einen Einfluss auf die Überlebenszeit und somit auf die Prognose hat. Das ist definitiv der Fall. Mit einem p-Wert kleiner als 0,0001 konnten wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Anzahl der Plättchen bei Erstdiagnose und der Überlebenszeit darstellen. Die Patienten, die mehr als 100 000 Thrombozyten/ μ l hatten, hatten eine mediane Überlebenszeit von 70 Monate, im Vergleich zu Patienten mit Werten zwischen 50-100 000/ μ l, die mit 29 Monaten eine kürzere Überlebenszeit zeigten und Patienten mit Werten kleiner als 50 000/ μ l, die mit 19 Monaten die kürzeste Überlebenszeit hatten (Abbildung 4).

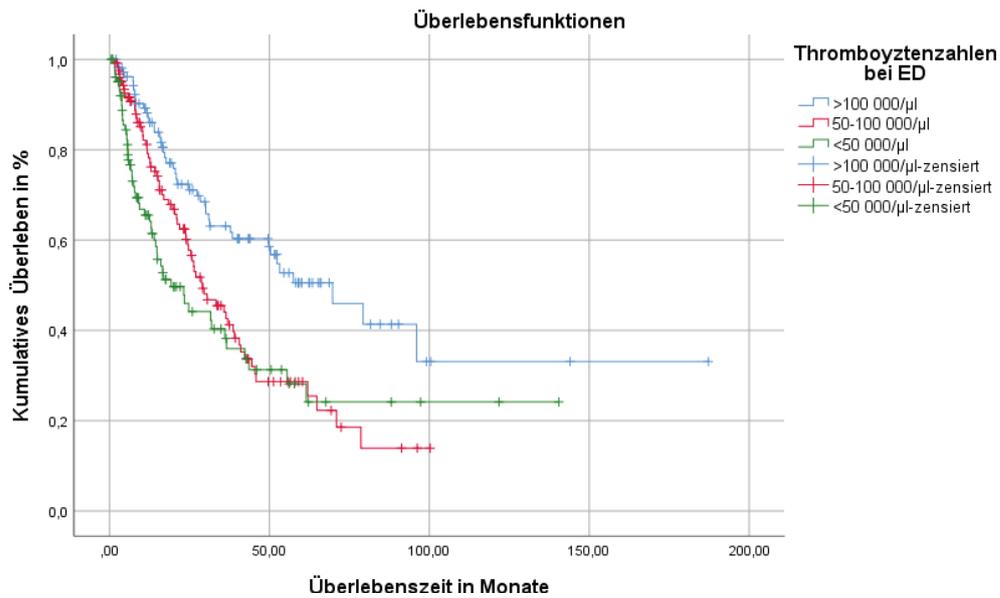


Abbildung 4: Überlebenszeit im Zusammenhang mit der Thrombozytanzahl ED

Außerdem konnten wir den positiven Einfluss einer isolierten Thrombozytopenie auf die Überlebenszeit, im Vergleich zu einer Bi- oder Panzytopenie, festlegen ($p < 0,0001$, Abbildung 5).

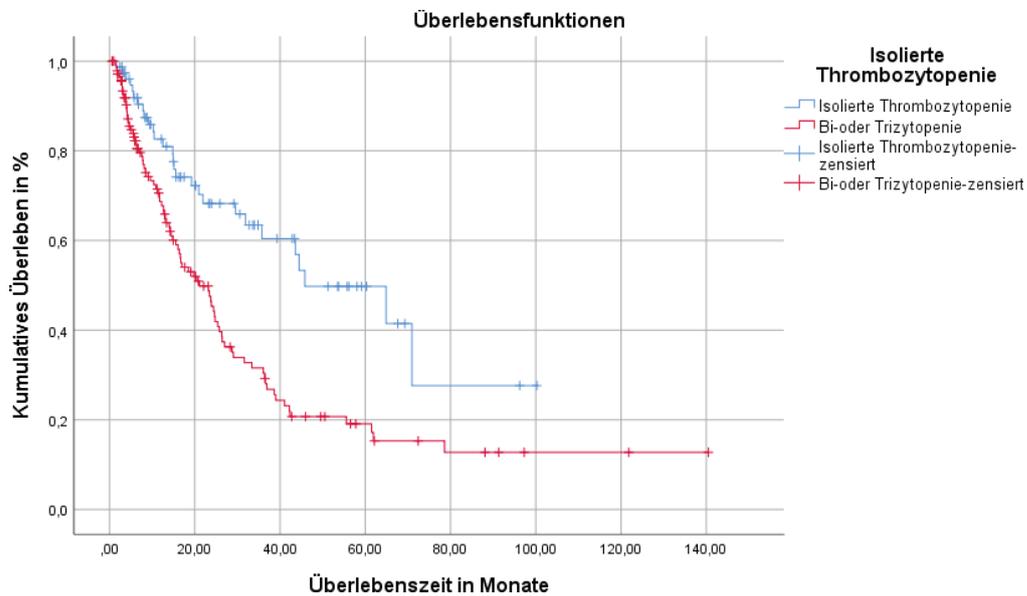


Abbildung 5: Überlebenszeit im Zusammenhang mit einer isolierten Thrombozytopenie

4.6.2.2 Dysmegakaryopoese, Thrombozytenmorphologie und Überlebenszeiten

Wir haben festgestellt, dass die Dysmegakaryopoese im Knochenmark einen prognostisch ungünstigen Faktor darstellt. Dementsprechend hatten Patienten, die eine Dysmegakaryopoese zeigten, eine mediane Überlebenszeit von 29 Monaten, hingegen hatten Patienten, die keine Dysmegakaryopoese aufwiesen, eine mediane Überlebenszeit von 65 Monaten ($p=0,016$; Abbildung 6).

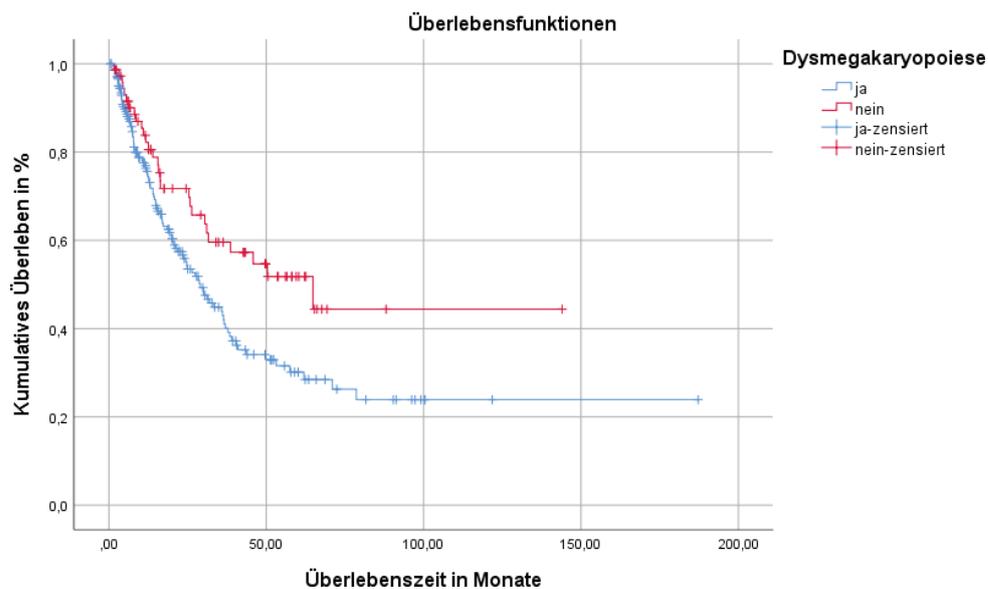


Abbildung 6: Einfluss der Dysmegakaryopoese auf die Überlebenszeit

Um die retrospektive Arbeit zu vervollständigen, war wichtig herauszufinden, welche andere morphologische Kriterien prognostisch bedeutsam sind. Die Zellularität der Megakaryopoese und das Vorhandensein von auffälligen Thrombozyten im peripheren Blut stehen mit den Überlebenszeiten in keinem signifikanten Zusammenhang.

4.6.2.3 Transfusionspflicht bei ED und Überlebenszeiten

Entsprechend der Korrelation der Thrombozytenzahl bei Erstdiagnose zeigte sich auch bei den Patienten, die zum Diagnosezeitpunkt bereits transfusionspflichtig waren, eine signifikant kürzere Überlebenszeit von 14 im Vergleich zu 37 Monaten bei den Patienten, die keinen Transfusionsbedarf an Thrombozytenkonzentraten zum Diagnosezeitpunkt aufwiesen ($p=0,009$, Abbildung 7).

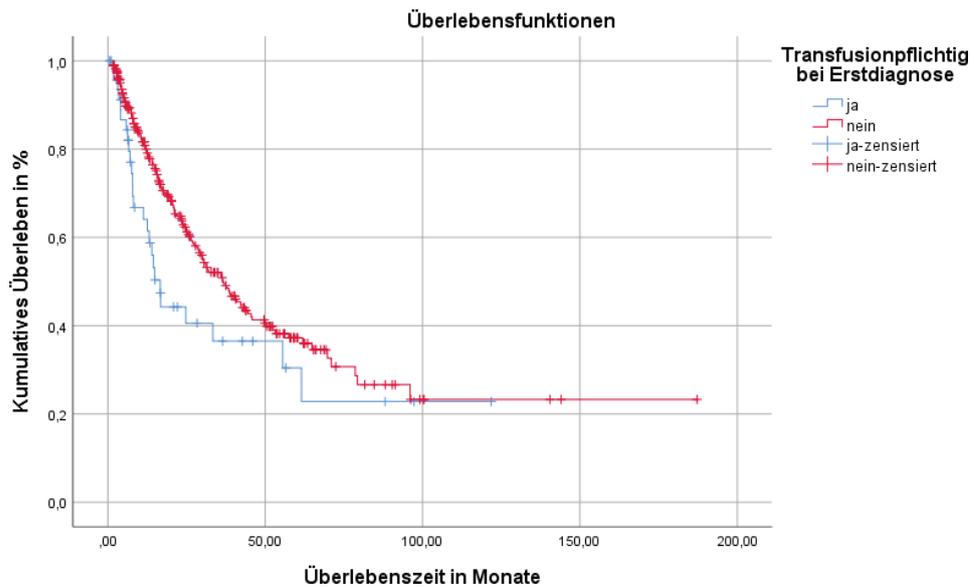


Abbildung 7: Transfusionspflicht ED im Zusammenhang mit der Überlebenszeit

4.7 Abfall der Thrombozytenzahl

Unter Berücksichtigung der Ziele dieser Arbeit, stellt sich die wichtige Frage, ob der Abfall der Thrombozytenzahl, sowohl um mehr als 50%, als auch um mehr als 25% in den ersten 6 Monate nach der Erstdiagnose eine prognostische Bedeutung aufweist.

Tabelle 11: Charakteristika der Patienten, die ein Abfall der Thrombozyten erlebt haben

Charakteristika der Patienten mit einem Abfall der Thrombozyten		
	Thr. Abfall >25%	Thr. Abfall >50%
	in 6 Monate	in 6 Monate
Sex		
	n=88	n=47
Männlich	57 (65%)	13 (27,7%)
Weiblich	31 (35%)	34 (72,3%)
WHO	n=86	n=46
MDS-SLD	2 (2,2%)	2 (4,3%)
MLD	28 (32,6%)	8 (17,4%)
5q-	1 (1,2%)	0
EB-1	15 (17,4%)	10 (21,7%)
EB-2	22 (25,6%)	14 (30,4%)
CMML-1	13 (15,1%)	7 (15,2%)
CMML-2	3 (3,5%)	3 (6,5%)
MDS unklassif	2 (2,3%)	2 (4,3%)

IPSSR	n=72	n=38
Sehr niedrig	5 (6,9%)	2 (5,2%)
Niedrig	12 (16,7%)	2 (5,2%)
Intermediär	19 (26,4%)	7 (18,4%)
Hoch	18 (25%)	16 (42,1%)
Sehr hoch	18 (25%)	11 (28,9%)

Wenn wir uns die Patientenkohorte, die einen Abfall der Thrombozyten um mehr als 50% bzw. 25% erlitten hat, anschauen, werden folgende Charakteristika, wie in Tabelle 11 dargestellt, beschrieben: 7 (18,4%) bzw. 19 (26,4%) Patienten hatten einen „intermediären“, 16 (42,1%) hatten einen „hohen“ und 11 (28,9%) einen „sehr hohen“ IPSS-R Risikoscore, während jeweils 18 (25%) Patienten, die ein Abfall um mehr als 25% erlebt haben, in die „hohe“ oder „sehr hohe“ IPSS-R Risikogruppe fielen. Außerdem befanden sich die meisten Patienten, deren Werte um mehr als 25% abgefallen sind, der WHO 2016 Einteilung zufolge in den MDS-MLD (n=28; 32,6%) und MDS-EB2 (n=22; 25,6%) Gruppen. In der Kohorte, die einen Abfall um mehr als 50% erlitten hat, befand sich der Hauptteil der Patienten in den MDS-EB2 (n=14; 30,4%) und MDS-EB1 (n=10; 21,7%) Kategorie. Die Mehrheit der Patienten, deren Thrombozyten um mehr als 25% abgefallen sind, hatte bei ED einen Hämoglobinwert <10 g/dL (n=57; 64,8%) und Thrombozytenzahlen zwischen 50-100 000/ μ L (n=42; 47,7%), während die meisten Patienten mit einem Abfall um mehr als 50% (n=31; 65,9%), einen Hämoglobinwert von unter 10 g/dL und Thrombozytenzahlen zwischen 50 und 100 000/ μ L hatten (n=19; 40,4%).

4.7.1 AML Übergang und Thrombozytenabfall

Des Weiteren waren wir daran interessiert, herauszufinden, ob der Abfall der Thrombozyten um mehr als 50% bzw. 25% innerhalb der ersten 6 Monate nach der Erstdiagnose einen Einfluss auf das Risiko eines AML-Übergangs hat. Die Daten zeigen, dass dies klar der Fall ist. Dies trifft sowohl auf die Patienten, die eine MDS-spezifische Therapie erhalten haben, als auch auf die best supportive care Patienten zu.

Die 29 Patienten, die einen AML Übergang innerhalb der ersten 6 Monate nach ED erlitten haben, wurden in der folgenden Analyse nicht berücksichtigt. Wie in der unteren Abbildung veranschaulicht wird, unterscheiden sich die beiden Kurven, die die Progression zu AML darstellen, signifikant ($p < 0,0001$, Abbildung 8), womit klargestellt wird, dass Patienten mit

einem frühen Abfall der Thrombozyten eine deutlich höhere 2-Jahres kumulative AML Inzidenz (22,2% vs. 8,3%) hatten.

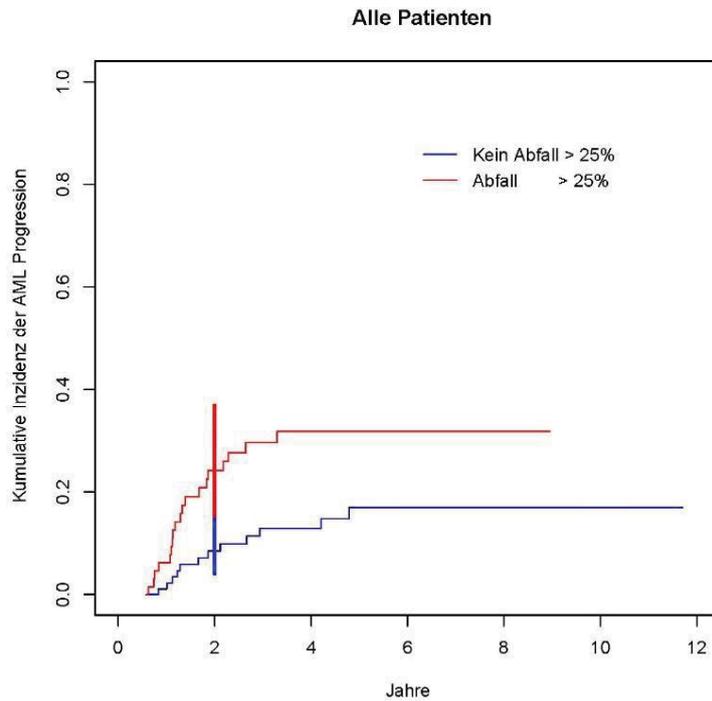


Abbildung 8: Einfluss des Thrombozytenabfalls um mehr als 25% auf die kumulative AML Inzidenz der gesamten Patienten Kohorte

Die AML Übergangskurven unterscheiden sich auch für ein Abfall von mehr als 50% voneinander, folglich zeigen Patienten, die ein Thrombozytenabfall von mehr als 50% in den ersten 6 Monaten nach ED erlitten haben, eine deutlich höhere 2-Jahres kumulative AML Inzidenz, im Vergleich zu Patienten, deren Werte nicht abgesunken sind (24% vs. 15%, Abbildung 9).

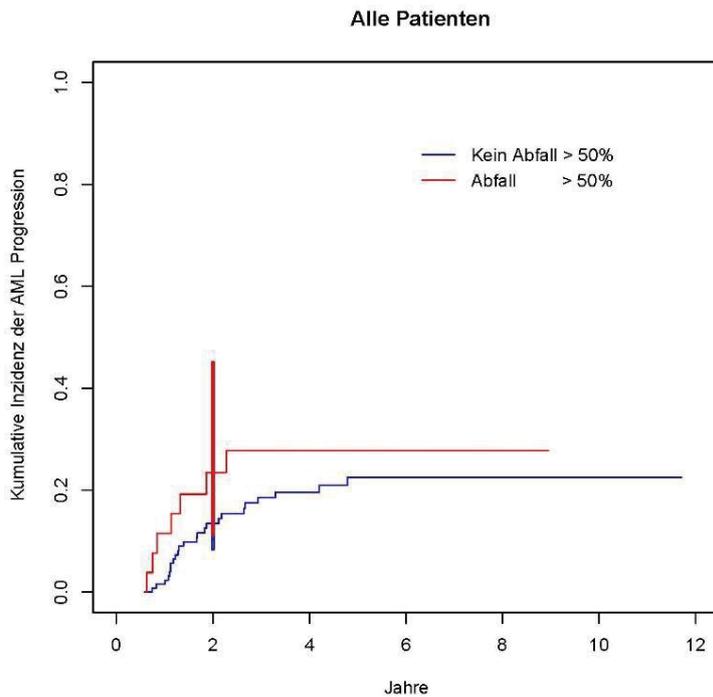


Abbildung 9: Einfluss des Thrombozytenabfalls um mehr als 50% auf die kumulative AML Inzidenz der gesamten Patienten Kohorte

Betrachtet man nur die BSC Patienten, bleibt der statistisch signifikante Unterschied hinsichtlich des AML-Übergangs bestehen (Abb. 10 und 11, $p=0,015$). Die BSC Patienten mit einem Abfall der Thrombozyten um mehr als 25% haben eine kumulative 2-Jahres AML Inzidenz von 28%, verglichen mit den Patienten ohne Abfall, die mit 9% eine deutlich niedrigere AML Inzidenz zeigen. Die BSC Gruppe, die einen höheren Abfall der Blutplättchen erlebt hat, hatte mit einer 2-Jahres AML Inzidenz von 33%, eine deutlich schlechtere Prognose als Patienten, deren Werte nicht abgefallen sind (AML Inzidenz: 16%).

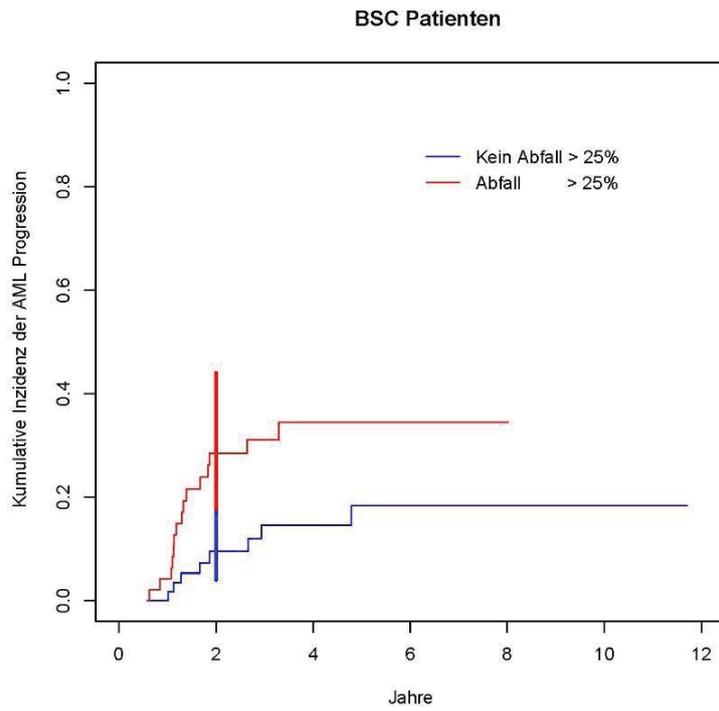


Abbildung 10: Einfluss des Thrombozytenabfalls um mehr als 25% auf die kumulative AML Inzidenz der BSC Gruppe

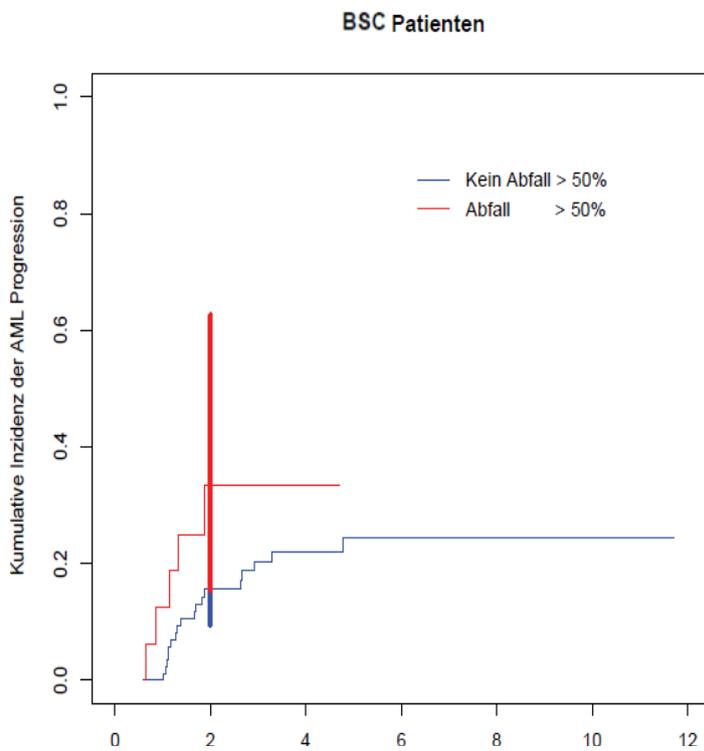


Abbildung 11: Einfluss des Thrombozytenabfalls um mehr als 50% auf die kumulative AML Inzidenz der BSC Gruppe

4.7.2 Überlebenszeit und Thrombozytenabfall

Wie der unteren Grafik (Abb. 12) zu entnehmen ist, gibt es einen signifikanten Unterschied ($p=0,005$) in der Überlebenszeit zwischen der Gruppe der Patienten, die einen Abfall von mehr als 25% im Vergleich zum Ausgangswert hatte und die, die einen solchen Abfall nicht zeigte. Die zwei Kurven in der unteren Abbildung zeigen einen voneinander abweichenden Verlauf kurz nach Erstdiagnose, was dafür spricht, dass der Unterschied in den Überlebensraten schon wenige Monate nach Erstdiagnose eintritt und dass Patienten, die ein Abfall erlitten haben, eine deutlich kürzere mediane Überlebenszeit zeigen (1,7 vs. 4,1 Jahre).

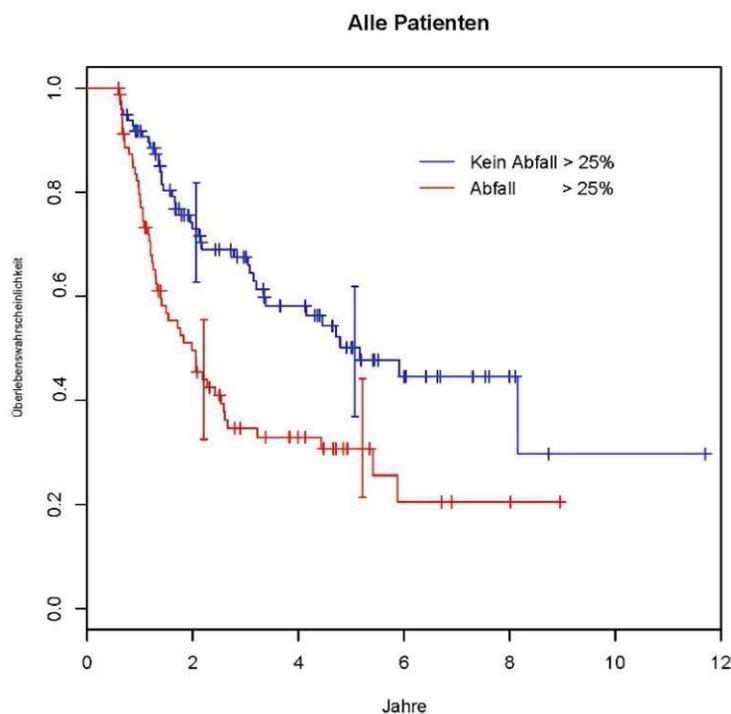


Abbildung 12: Einfluss des Thrombozytenabfalls um mehr als 25% auf die Überlebenszeit in der gesamten Patienten Kohorte

Die mediane Überlebenszeiten der Patienten, die einen Abfall erlitten haben, sind deutlich kürzer in der Kohorte, die ein Abfall von mehr als 50% erlitten hat, im Vergleich zu der Kohorte, deren Werte nicht abgesunken sind (1,3 vs. 3,4 Jahre).

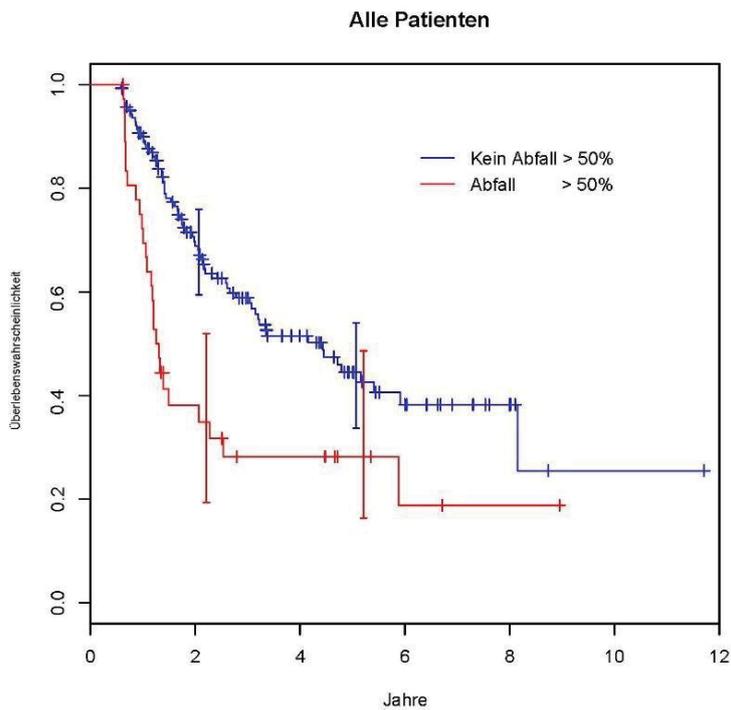


Abbildung 13: Einfluss des Thrombozytenabfalls um mehr als 50% auf die Überlebenszeit in der gesamten Patienten Kohorte

In der BSC Kohorte zeigen sich diese Ergebnisse ebenfalls. Patienten, die einen Abfall der Thrombozyten von mehr als 25% des Ausgangswertes hatten, hatten deutlich kürzere Überlebenszeiten als Patienten, die keinen Abfall gezeigt haben, verdeutlicht in dem unteren Bild, wo die Kurven einen signifikant unterschiedlichen Verlauf schon wenige Monate nach Erstdiagnose zeigen (1,4 vs. 3,2 Jahre; $p < 0,001$).

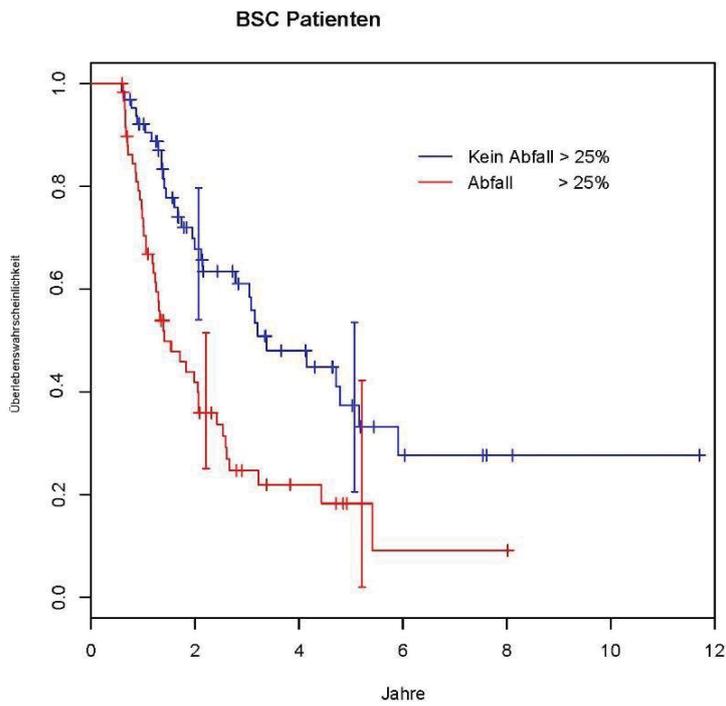


Abbildung 14: Einfluss des Thrombozytenabfalls um mehr als 25% auf die Überlebenszeit in der BSC Gruppe

Der Unterschied wird, wie in Abbildung 15 veranschaulicht, auch in der BSC Gruppe, die einen stärkeren Thrombozytenabfall erlitten hat, deutlich (1,2 vs. 2,9 Jahre).

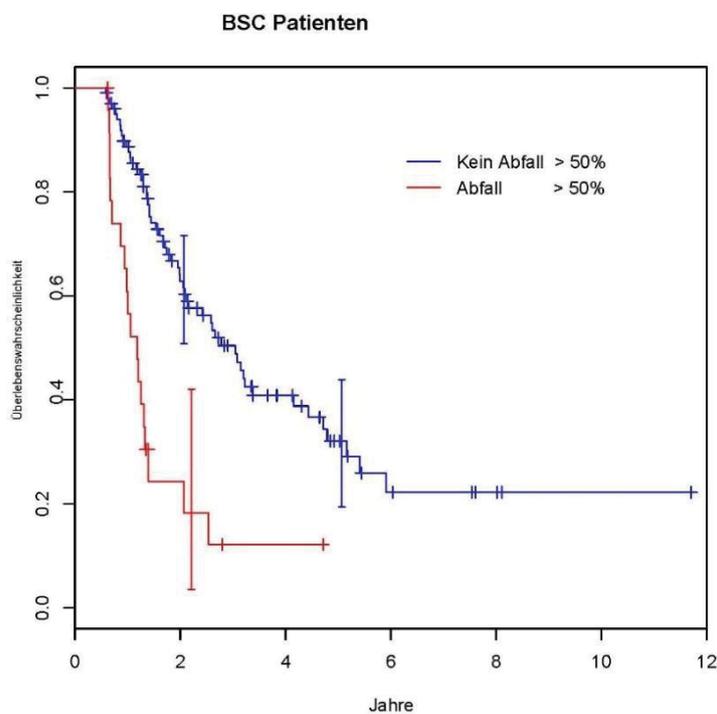


Abbildung 15: Einfluss des Thrombozytenabfalls um mehr als 50% auf die Überlebenszeit in der BSC Gruppe

4.7.3 Multivariate Analyse

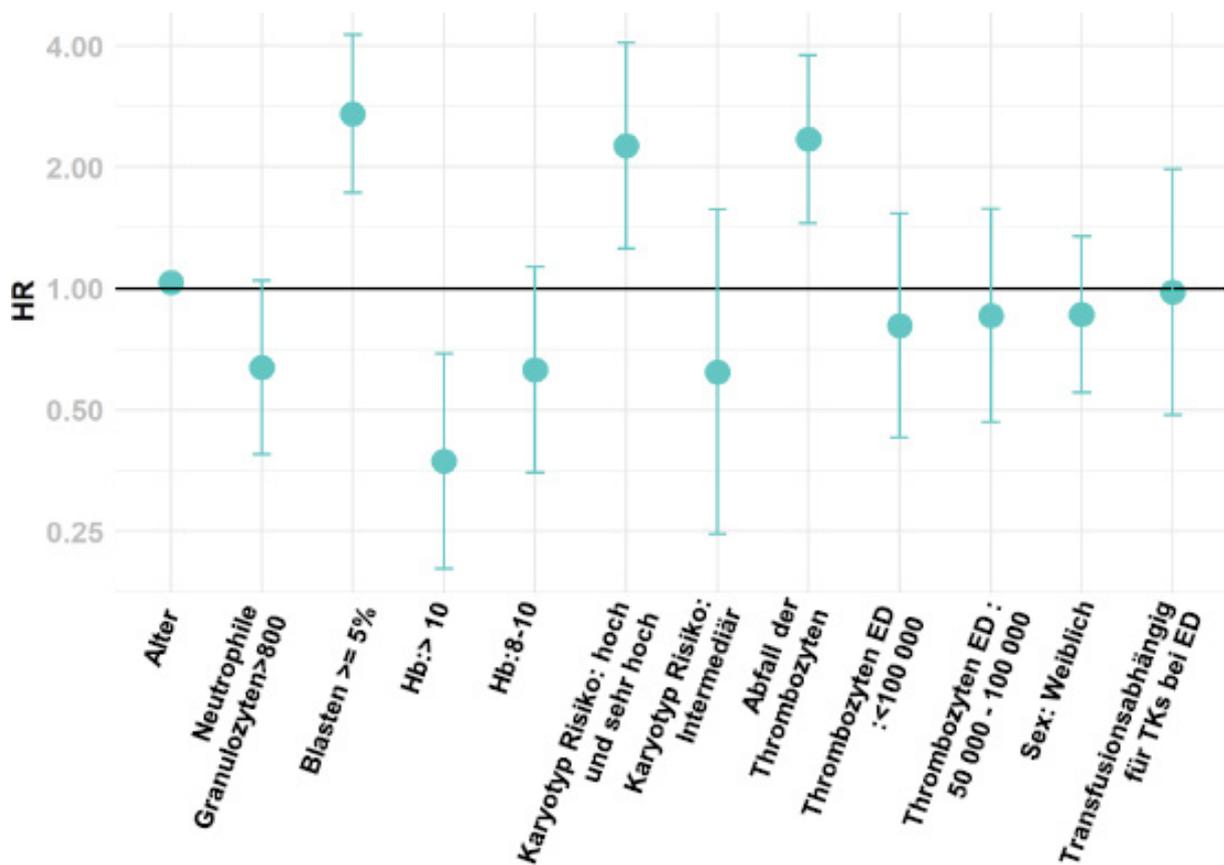
Abschließend haben wir noch eine multivariate Analyse durchgeführt, um den Einfluss des Thrombozytenabfalls innerhalb der ersten 6 Monate nach der Erstdiagnose auf die Prognose von MDS-Patienten zu analysieren. Im multivariaten Modell stellte sowohl der Abfall von 25% als auch von 50% innerhalb von 6 Monaten einen prädiktiven Faktor für das Überleben als auch für das Risiko einer AML-Progression dar. In dem Modell für das Gesamtüberleben waren unter anderem ein Alter über 65 Jahre und ein ungünstiger Karyotyp weitere Faktoren, die mit einer ungünstigen Prognose assoziiert waren.

Tabelle 12: Multivariates Modell für das Gesamtüberleben

Variable	HR	95% KI	p
Thrombozyten 50.-100.000/ μ l	0,86	0,47-1,57	0,6
Thrombozyten >100.000/ μ l	0,81	0,43-1,54	0,5
Thrombozytenabfall	2,35	1,45-3,79	0,0005
weibliches Geschlecht	0,86	0,55-1,35	0,5
Alter >65	1,04	1,01-1,06	0,005
KM-Blasten \geq 5%	2,71	1,73-4,26	<0,0001
Transfusionsabhängig für TKs	0,98	0,49-2,00	1
Hb 8-10 g/dl	0,63	0,35-1,13	0,1
Hb >10 g/dl	0,37	0,20-0,69	0,002
ANC >800/ μ l	0,64	0,38-1,05	0,07
intermediärer Karyotyp	0,62	0,25-1,57	0,3
Hochrisiko Karyotyp	2,62	1,26-4,07	0,007

Abbildung 16: Forrest Plot für das Gesamtüberleben

In dem Forrest Plot zeigt sich, dass eine erhöhte Knochenmarkblastenzahl, ein Hochrisiko Karyotyp, ein Hb <10 g/dl und ein Thrombozytenabfall im Verlauf unabhängige prognostische Parameter darstellen.



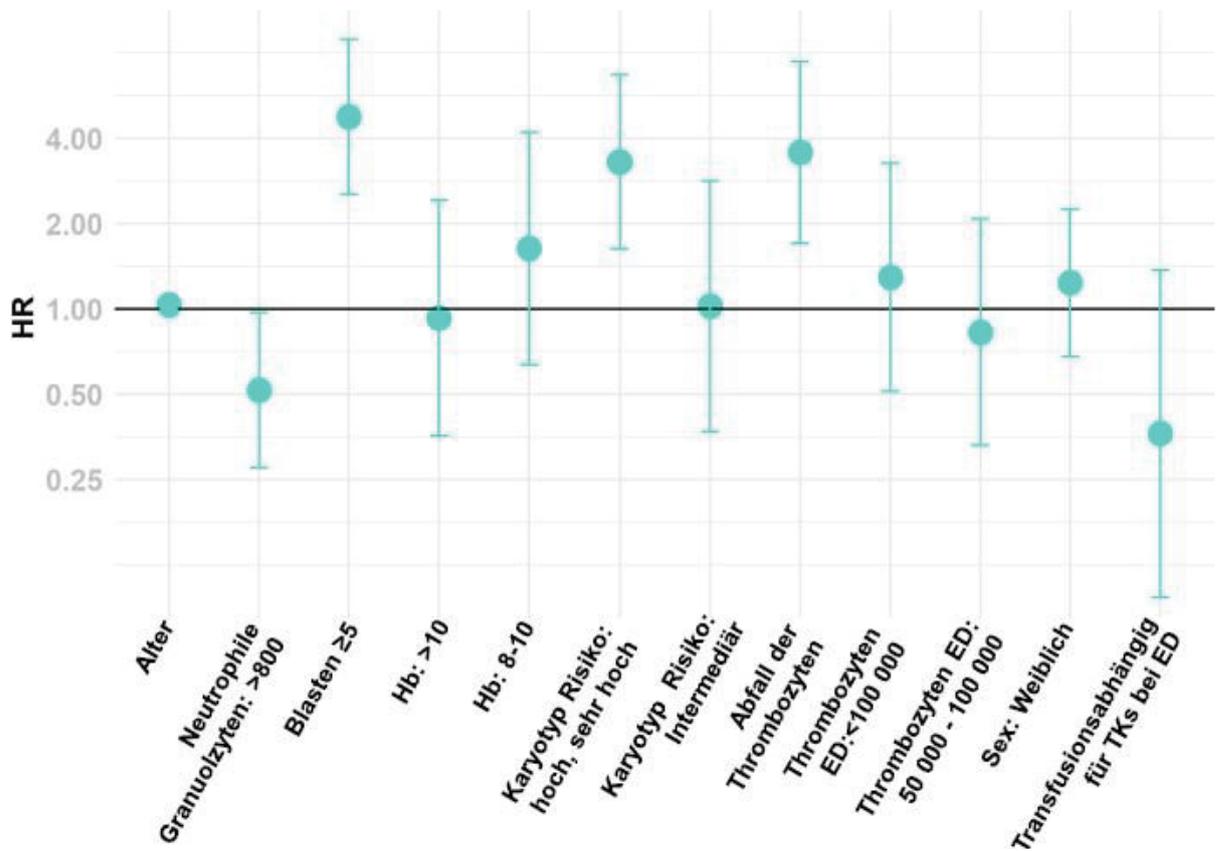
In der multivariaten Analyse für den AML-Übergang fanden sich neben dem Thrombozytenabfall noch eine erhöhte Knochenmarkblastenzahl und ein ungünstiger Karyotyp als prognostisch relevant.

Tabelle 13: Multivariates Modell für den AML-Übergang

Variable	HR	95% KI	p
Thrombozyten 50.-100.000/ μ l	0,83	0,33-2,08	0,7
Thrombozyten >100.000/ μ l	1,3	0,51-3,27	0,6
Thrombozytenabfall	3,57	1,70-7,47	0,0007
weibliches Geschlecht	1,24	0,68-2,25	0,5
Alter >65	1,03	1,00-1,07	0,06
KM-Blasten \geq 5%	4,76	2,53-8,95	<0,0001
Transfusionsabhängig für TKs	0,36	0,10-1,37	0,1
Hb 8-10 g/dl	1,63	0,64-4,20	0,3
Hb >10 g/dl	0,93	0,36-2,42	0,9
ANC >800/ μ l	0,52	0,28-0,97	0,04
intermediärer Karyotyp	1,02	0,37-2,82	1
Hochrisiko Karyotyp	3,3	1,63-6,69	0,0009

Abbildung 17: Forrest Plot für den AML-Übergang

In dem Forrest Plot zeigt sich, dass eine erhöhte Knochenmarkblastenzahl, ein ungünstiger Karyotyp und ein Thrombozytenabfall nach 6 Monaten unabhängige Faktoren für einen AML-Übergang darstellen.



5 Diskussion

Ca. 19% der MDS Patienten weisen klinische Zeichen einer Thrombozytopenie in Form von Blutungen auf, was auch in 9,8% der Fälle die Todesursache ist. Um eine Thrombozytopenie zu therapieren gibt es eingeschränkte Möglichkeiten. Transfusionen von Thrombozytenkonzentraten gelten als Standardtherapie, allerdings sind sie mit Nebenwirkungen wie allergische Reaktionen oder virale Infektionen assoziiert. Wie von Kantarijan und Fenaux et al beschrieben, ist Romiplostim ein TPO Agonist, dessen therapeutische Wirksamkeit bei MDS Patienten in verschiedene Studien getestet wurde, wobei festgestellt wurde, dass es zu einer Reduktion der Transfusionen von Thrombozytenkonzentraten, Minimierung der Blutungskomplikationen und Erhöhung der Thrombozytenzahl führen kann (Kantarjian et al., 2010), ohne die AML Progressionsrate negativ zu beeinflussen (Fenaux et al., 2017). Die Wirksamkeit von Eltromobopag, ein anderer TPO Agonist, wurde in Studien getestet mit der Schlussfolgerung, dass diese Substanz eine Stimulation der Megakaryopoese und somit eine Erhöhung der Blutplättchen und eine Verminderung der Anzahl an Blutungen bewirken kann (Will et al., 2009).

5.1 Zusammenfassung und Vergleich mit Angaben aus der Literatur

In der von uns analysierten Kohorte von 337 Patienten waren 59% Männer und 41% Frauen, das mediane Alter lag bei 68 Jahren. Ähnliche Ergebnisse hatten auch Studien, die zahlreichere Kohorten beobachtet haben. In der USA haben Ma et al 7131 MDS Patienten untersucht und festgestellt, dass das MDS mit einer Inzidenz von 53,7% häufiger bei Männern als bei Frauen auftritt (46,3%), dass das mediane Erkrankungsalter bei 76 Jahren liegt und dass die Inzidenz der Erkrankung mit dem steigenden Alter wächst (Ma et al., 2007). Der Altersunterschied, der sich bei der Beobachtung der Ergebnisse zeigt, kann dadurch erklärt werden, dass in unserer Kohorte der Anteil an Patienten, die eine allogene Blutstammzelltransplantation oder eine Induktionschemotherapie erhalten haben mit 21% recht hoch ist und es sich um jüngere MDS Patienten handelt.

Studien haben gezeigt, dass eine Thrombozytopenie einen wichtigen prognostischen Parameter des Myelodysplastischen Syndroms darstellt (Ameri et al., 2011; Jonasova et al., 2012;

Neukirchen et al., 2009). Gonzalez-Porras et al haben festgestellt, dass eine Thrombozytopenie auch in MDS, die mit Hilfe des IPSS-Scores als „niedrig“ klassifiziert wird, einen negativen Einfluss auf die Prognose hat (Gonzalez-Porras et al., 2011). Aus diesem Grund wurde das Auftreten einer verminderten Anzahl an Thrombozyten im Blut als einer der Parameter, die zur Berechnung von Risikoscores benutzt werden, hinzugefügt (Greenberg et al., 1997, 2012). In der Zusammenschau dieser Daten wird deutlich, dass die Thrombozytopenie eine essenzielle Rolle in der Diagnostik und Verlauf des MDS einnimmt und als ein wichtiger prognostischer Faktor betrachtet werden soll.

5.1.1 Thrombozytenzahlen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

230 (68,2%) Patienten zeigten eine Thrombozytopenie mit weniger als 100 000/ μ l bei Erstdiagnose. 107 (31,8%) Patienten haben Thrombozytenzahlen von mehr als 100 000/ μ l gehabt, 125 (37,1%) zeigten Werte zwischen 50-100 000/ μ l und 105 (31,2%) hatten weniger als 50 000 Thrombozyten/ μ l. In einer ähnlichen Studie, in der bei 2517 Patienten die Thrombozytopenie und ihre Folgen betrachtet wurden, hatten 65% der Patienten weniger als 100 000 Thrombozyten / μ l und 42% weniger als 50 000 Plättchen/ μ l (Ameri et al., 2011). Eine niedrigere Thrombozytopenie Inzidenz von 40% wird in den Ergebnissen von Greenberg et al beschrieben (Greenberg et al., 2002), die Erklärung dafür könnte sein, dass wir eine kleine Kohorte von Patienten, die sich regelmäßig zu Verlaufskontrollen in dem Universitätsklinikum Düsseldorf vorstellen und von denen mindestens ein Blutwert im Verlauf vorhanden war, analysiert haben.

Verschiedene Studien, die in der Vergangenheit oder vor kurzer Zeit stattgefunden haben, haben einen prognostischen Einfluss eines Mangels an Thrombozyten feststellen können. Außerdem hat auch das Vorkommen einer Anämie oder Leukozytopenie eine große Auswirkung auf die Prognose der Erkrankung und ist Teil aktueller Studien. Von 258 Patienten konnten wir der IPSSR-Score berechnen, von denen 10,5% in der Gruppe „sehr niedrig“, 25,6% in „niedrig“, 23,3% in „intermediär“, 19,8% in „hoch“ und 20,9% in „sehr hoch“ eingegliedert wurden.

In der Arbeit von Gonzalez-Porras et al, wurden Patienten, die unter einer „schweren“ Thrombozytopenie (unter 30 000/ μ l) leiden, in einer hohen IPSS Risikogruppe und in der ungünstigen WHO RAEB-2 Gruppe eingeteilt (Gonzalez-Porras et al., 2011). In einer in 2009 durchgeführten Studie aus Düsseldorf wurde festgestellt, dass Patienten, die sich in der nach

IPSS „hohen“ Risikokategorie befinden, niedrigere Thrombozyten aufweisen, als Patienten, die in der „niedrigen“ oder „sehr niedrigen“ Gruppe eingeteilt sind (Neukirchen et al., 2009).

Wir haben unsere Analysen mit Hilfe des revidierten IPSS Scores (IPSS-R) durchgeführt und haben, als wir die Thrombozytenzahlen bei Erstdiagnose mit der Risikoeinteilung des MDS nach IPSSR verglichen haben, gemäß den oben erwähnten Studien bemerkt, dass sich die beiden Parameter umgekehrt proportional zueinander verhalten und niedrige Thrombozytenzahlen in Gruppen mit einem „hohen“ oder „sehr hohen“ IPSSR Risiko auftreten.

5.1.2 Transfusionsabhängigkeit, Morphologie und Prognose

In Übereinstimmung mit den Resultaten von Sekeres et al, der eine Transfusionsabhängigkeit von Thrombozytenkonzentraten zwischen 6-33% beschrieben hat (Sekeres et al., 2008), waren in unserer Kohorte 13,6% der Patienten transfusionsabhängig bei Erstdiagnose und 28,5% im Verlauf der Erkrankung .

206 (61,1%) Patienten hatten eine Störung der Megakaryopoese im Knochenmark. In einer Studie aus China, in der eine ähnliche Anzahl an Patienten und das Auftreten einer Dysmegakaryopoese in der Gruppe beobachtet wurden, wurde eine Inzidenz der Dysmegakaryopoese von 89% beschrieben (Feng et al., 2015).

Die Prozentangaben in dem folgenden Abschnitt beziehen sich auf die gesamte Anzahl der Patienten, von denen wir eine Information über das Vorhandensein verschiedener Störungen hatten. Somit präsentierten 41,5% der Patienten eine Reifungsstörung der Megakaryopoese, 42,9% Patienten hatten mononukleäre Megakaryozyten im Knochenmark, Mikromegakaryozyten konnten wir bei 38,9% Patienten, Megakaryozyten mit abgerundeten Kernsegmenten bei 45% der Patienten und hyposegmentierte Megakaryozyten bei 10,2% der Patienten nachweisen. Wir haben festgestellt, dass die Dysmegakaryopoese mit den auffälligen Thrombozyten im peripheren Blut korreliert. Ein Blick auf die Ergebnisse der Studie aus China verdeutlicht, dass eine Dysmegakaryopoese mit niedrigen Thrombozytenzahlen, einer höheren IPSS-R Risikogruppe und einer erhöhten Blastenzahl im Knochenmark assoziiert ist (Feng et al., 2015).

Die Zellularität der Megakaryopoese nimmt in der Entwicklung des MDS eine zentrale, aber noch nicht genug erforschte Rolle ein, weswegen dieses Charakteristikum Thema aktueller Studien ist. Den Ergebnissen von Tong et al, deren Studie sich allerdings mit der Zellularität

des Knochenmarks beschäftigt, entsprechend, ist es sinnvoll, die hypo- und hyper/normozelluläre Myelodysplastische Syndrome als zwei getrennte Einheiten zu betrachten (Tong et al., 2012), während in einer Arbeit, die Patienten aus dem Düsseldorfer MDS Register analysiert hat, beschrieben wird, dass das hypozelluläre MDS nicht als eine separate Einheit definiert werden kann (Schemenau et al., 2015). In der Studie aus der USA tritt die Hypozellularität im Knochenmark in 12,8% der Patienten auf, ist mit einer Thrombo- und Neutropenie assoziiert und erfordert ein erhöhter Transfusionsbedarf. Trotz der Tatsache, dass Patienten mit einem hypozellulären Knochenmark in der höheren IPSS-R Kategorien eingestuft wurden, ist die Hypozellularität nicht mit einem AML Übergang oder einer kürzeren Überlebenszeit assoziiert (Tong et al., 2012). In der Düsseldorfer Studie wird die Hypozellularität im Knochenmark mit einer Inzidenz von 16,4% beschrieben, während eine Normozellularität in 23,3% der Fälle und ein Hyperzellularität in 60,3% auftritt. Außerdem korreliert die Hypozellularität mit der Thrombo- und Neutropenie, während die Hämoglobin Werte in keinem Zusammenhang mit der Zellularität stehen (Schemenau et al., 2015). 2012 haben Germing et al eine Arbeit publiziert, die das Ziel hatte, Dysplasien zu identifizieren, die potenziell pathognomonisch für das MDS sein können. Verschiedene Zeichen einer Dysplasie wurden in 1-60% der analysierten Knochenmark Stanzen gefunden, es konnte keine Korrelation zwischen bestimmte Dysplasien im Knochenmark und Zytopenien im peripheren Blut festgestellt werden, es wurde aber herausgefunden, dass die Zahl der peripheren Zellen mit der Anzahl der Dysplasien, sinkt. In multivariate Analysen konnte ein Einfluss der Dysplasien auf die Prognose nicht bestätigt werden (Germing et al., 2012). In der aktuellen Studie haben wir uns auf die Hypozellularität der Megakaryopoese konzentriert und die detaillierter beobachtet.

Unsere Daten zeigen, dass eine hypozelluläre Megakaryopoese sowohl mit der Dysmegakaryopoese als auch mit der Anzahl an Thrombozyten im peripheren Blut wesentlich korreliert. Darüber hinaus gibt es einen statistischen Zusammenhang zwischen der hypozellulären Megakaryopoese und der Transfusionsabhängigkeit für TKs bei ED.

5.1.3 Thrombozytenzahlen, Blutungen und Todesursachen

Die Blutungen, die bei MDS Patienten auftreten, variieren von Hämatomen, die auf der Haut nach Bagatelltraumen erscheinen, Petechien, Blutungen im Gastrointestinaltrakt und Hämaturie bis zu lebensgefährlichen Hirnblutungen. In einer Studie aus Düsseldorf wurden in dem Jahr 2009, hämorrhagische Diathesen im Verlauf der Erkrankung mit einer Inzidenz von 19% beschrieben, wobei Petechien in 63% und GIT Blutungen in 16% der Fälle aufgetreten sind und somit als häufigste Erscheinungen einer Blutung bezeichnet worden sind (Neukirchen et al.,

2009). Eine kürzlich erfolgte Studie von Russell und seine Kollegen, die eine Kohorte von Patienten, die an malignen Erkrankungen leiden und auf der Intensivstation behandelt werden müssen, untersucht haben, hat herausgefunden, dass eine hohe Anzahl an Patienten mit malignen Erkrankungen wie MDS oder AML unter einer Blutung gelitten hat. Die häufigsten hämorrhagische Diathesen kamen im oberen Gastrointestinaltrakt und in den oberen Atemwegen vor, was in Konformität mit den Ergebnissen aus unserer Studie ist (Russell et al., 2017).

Von den Patienten, von denen in der aktuellen Arbeit Informationen bezüglich einer hämorrhagischen Diathese verfügbar waren, haben 14,5% bei Erstdiagnose und 42,8% im Verlauf der Krankheit eine Blutung entwickelt, wobei die Mehrzahl sowohl bei Erstdiagnose (56%) als auch im Verlauf (35,9%) Petechien als Zeichen einer Blutung hatte. Lebensgefährliche Blutungen im Gehirn und GIT sind bei Erstdiagnose bei 4% und 12% erschienen, wobei im Verlauf 15,2% eine intracerebrale und 18,5% eine GI-Blutung zeigten.

Unter Berücksichtigung der statistischen Ergebnisse können wir behaupten, dass die Anzahl der Thrombozyten bei Erstdiagnose und die hämorrhagische Diathese bei Erstdiagnose und im Verlauf einen signifikanten Zusammenhang haben. Zusätzlich besteht eine starke Korrelation zwischen dem Abfall der Thrombozyten um mehr als 50% bzw. 25% im Vergleich zu ED und den Blutungen im Verlauf.

Den oben genannten Angaben zufolge wird deutlich, dass die hämorrhagische Diathese eine häufig auftretende Komplikation der Thrombozytopenie bei MDS Patienten ist und dass weitere Studien notwendig sind, um einen genaueren Ausmaß des Problems definieren zu können und weitere therapeutische und prophylaktische Maßnahmen für diese Patienten entwickeln zu können.

Die Todesursachen von 2877 Patienten aus dem Düsseldorfer MDS Register wurden in dem Jahr 2016 analysiert und mit anderen Studien verglichen. Dementsprechend sind die meisten Patienten an einer krankheitsabhängigen Ursache verstorben, wobei die häufigsten Todesursachen AML Übergänge (in 47% der Fälle), gefolgt von Infektionen (27%) und Blutungen (9,8%) waren und die Zahl der Thrombozyten eine signifikante Korrelation mit dem Vorkommen von hämorrhagische Diathesen zeigte (Nachtkamp et al., 2016). Dayyani et al haben 2010 die Todesursachen von 1279 Patienten mit niedrigem MDS Risiko näher betrachtet und festgestellt, dass 85% der Patienten an krankheitsabhängigen Ursachen verstorben sind und dass die Infektion die häufigste Todesursache (in 38% der Fälle) war (Dayyani et al., 2010).

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass 93,3% der Patienten, von denen die Todesursache bekannt war, an einer MDS abhängigen Ursache verstorben sind. Die meisten Patienten (46,6%) sind an einer Infektion verstorben, gefolgt von einem Übergang der Erkrankung in eine AML (27,5%). Blutung als alleinige Todesursache ist in 12,5% der Fälle aufgetreten und zählt somit zu den häufigsten Todesursachen, was mit Resultaten aus anderen Studien übereinstimmt.

5.1.4 Der Einfluss einer isolierten Thrombozytopenie

In einer von Waisbren et al. durchgeführten Studie wurden 404 Patienten mit dem Ziel analysiert, diejenigen zu identifizieren, die an einer isolierten Thrombozytopenie leiden und den Einfluss dieser Störung auf den Verlauf der Erkrankung nachzuweisen. Das Auftreten einer isolierten Thrombozytopenie konnte in 12% der Fälle nachgewiesen werden. Das Team aus der USA hat keinen Nachweis dafür gefunden, dass Patienten mit einer isolierten Thrombozytopenie seltener als Patienten mit Panzytopenien einen AML Übergang erleiden und dementsprechend eine günstigere Prognose haben (Waisbren et al., 2017), während in einer ähnlichen Studie aus Tokio, in der 146 MDS Patienten analysiert wurden, in 8,9% der Fälle eine isolierte Thrombozytopenie, die mit einer vorteilhafteren Prognose assoziiert wurde, festgestellt werden konnte (Sashida et al., 2003).

In unserer Studie hatten 22,8% der Patienten eine isolierte Thrombozytopenie. Außerdem haben wir festgestellt, dass diese Störung gehäuft in den niedrigen IPSS-R Risikogruppen auftritt, während Patienten, die einen „hohen“ oder „sehr hohen“ IPSS-R Risiko haben, öfters Bi- oder Panzytopenien im peripheren Blut präsentieren. In der WHO Klassifikation wird die EB-2 Gruppe, in der wir ein vermehrtes Auftreten von Bi- oder Panzytopenien beobachten konnten, als prognostisch ungünstig betrachtet. Zusätzlich konnten wir, im Gegensatz zu der Arbeit aus der USA, nachweisen, dass das MDS bei Patienten mit einer isolierten Thrombozytopenie seltener als bei denen mit einer Bi- oder Panzytopenie in eine AML übergegangen ist.

In der Zusammenschau der erhobenen Daten konnten wir eine isolierte Thrombozytopenie als prognostisch günstig im Vergleich zu einer Bi- oder Panzytopenie einstufen.

Den oben genannten Angaben zufolge wird deutlich, dass die Studien, die das Vorhandensein einer isolierten Thrombozytopenie und deren Auswirkungen erforscht haben, voneinander unterschiedlich und allgemein spärlich sind und dass das MDS und seine Charakteristika ein Thema weiterer Arbeiten sein sollte.

5.1.5 Der Zusammenhang zwischen einer AML Progression und der Thrombozytenzahl

86 Patienten (25,5%) haben eine Progression im Sinne eines AML Übergangs erlitten, was mit Angaben aus der Literatur übereinstimmt (List et al., 2004). In einer zuletzt durchgeführten Arbeit, die als Ziel hatte, Parameter, die mit einem höheren Risiko eines AML Übergangs in der niedrig Risiko MDS Gruppe assoziiert sind, zu analysieren, wurde eine Thrombozytopenie mit weniger als 50 000/ μ l als ein wichtiger solcher Parameter identifiziert. Weder eine Anämie noch eine Transfusionsabhängigkeit für Erythrozytenkonzentrate haben einen Einfluss auf den AML Übergang gezeigt (Falantes et al., 2018), jedoch gibt es Studien, die eine Transfusionsabhängigkeit für Erythrozytenkonzentrate bei Erstdiagnose mit einem erhöhten Risiko eines AML Übergangs assoziieren (Germing et al., 2012). Die Studie aus Düsseldorf hat 2009 beschrieben, dass Patienten mit weniger als 100 000; 50 000 und 20 000 Thrombozyten/ μ l bei Erstdiagnose öfters einen AML Übergang zeigen und somit das Risiko eines AML Übergangs mit sinkenden Thrombozytenzahlen steigt (Neukirchen et al., 2009). Im Gegensatz dazu, haben Garcia-Manero et al die Thrombozytopenie nicht in der Liste der Parameter, die zu einem rapiden AML Übergang führen, einfügen können (Garcia-Manero et al., 2008).

In der aktuell analysierten Kohorte hatte die Mehrheit (43%) der Patienten, die einen AML Progress erlitten hat, Thrombozyten zwischen 50 und 100 000/ μ l, ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden Variablen lag nicht vor. Außerdem konnten wir weder zwischen den Blutungen bei Erstdiagnose und der AML Progression, noch zwischen der Transfusionsabhängigkeit von Thrombozytenkonzentrate bei Erstdiagnose und den AML Übergang eine statistisch relevante Signifikanz finden. Ein Grund dafür könnte die Tatsache sein, dass wir eine kleine Kohorte von Patienten analysiert haben, von denen wir mindestens ein Thrombozytenwert im Verlauf hatten.

5.1.6 Einfluss der Thrombozytopenie bei Erstdiagnose und der Dysmegakaryopoese auf das Überleben

In der ähnlich durchgeführten Arbeit aus Düsseldorf wurden folgende Schlussfolgerungen gezogen: Patienten mit Thrombozytenzahlen unter 20 000/ μ l bei Erstdiagnose haben die niedrigsten Überlebenszeiten, somit steigt die Überlebenszeit mit der Anzahl an Plättchen (Neukirchen et al., 2009). In der Studie, die sich mit dem prognostischen Einfluss der Thrombozytopenie auf die MDS mit „niedrigem“ IPSS Risiko befasst, wurden die oben genannten Daten bestätigt, Patienten mit Thrombozytenzahlen von mehr als 30 000/ μ l bei Erstdiagnose, hatten mit 71 Monaten eine deutlich längere Überlebenszeit als die mit weniger als 30 000/ μ l bei Erstdiagnose, die nur 16 Monaten überlebt haben, so dass die schwere Thrombozytopenie als einer der wichtigsten prognostisch ungünstigen Parameter festgelegt wurde (Gonzalez-Porras et al., 2011). In dem Jahr 2008 haben Garcia-Manero et al eine Kohorte von 856 Patienten analysiert mit dem Ziel, ein spezifisches Risikoscore für die von IPSS als „niedrig“ eingestufte Patienten, zu entwickeln. Unter andere prognostisch ungünstige Faktoren wie hohes Alter oder eine erhöhte Blastenzahl im Knochenmark, wurde herausgefunden, dass auch eine Anämie, Thrombo- oder Leukopenie mit einer niedrigeren Überlebensrate assoziiert ist (Garcia-Manero et al., 2008). In der Studie, die die prognostisch günstige MDS (del)5q analysiert hat, wurde festgestellt, dass eine Thrombozytopenie bei Erstdiagnose negative Auswirkungen auf die Prognose der Erkrankung hat (Jonasova et al., 2012).

In Übereinstimmung mit den oben genannten Ergebnissen, konnten wir in der aktuellen Arbeit bestätigen, dass niedrige Thrombozytenzahlen bei Erstdiagnose erheblich mit kürzeren Überlebenszeiten assoziiert sind. Dementsprechend hatten Patienten mit Thrombozytenzahlen von mehr als 100 000/ μ l eine mediane Überlebenszeit von 70 Monate, im Vergleich zu Patienten mit Werten zwischen 50-100 000/ μ l, die 29 Monate und Patienten mit Werten von weniger als 50 000/ μ l, die 19 Monate überlebt haben.

Seit 1990, seitdem Rios et al eine Studie, in der das Knochenmark der Patienten mit MDS erforscht wurde und Cassano et al die Parameter, die einen prognostischen Einfluss auf das MDS haben, analysiert hat, ist bekannt, dass die Dysmegakaryopoese als ein eigenständiger Parameter, der die Prognose beeinflusst, betrachtet werden kann (Malcovati et al., 2005; Ríos et al., 1990). In der Studie aus China, die sich mit dem Einfluss der Dysmegakaryopoese auf das Überleben befasst hat, wurden in univariaten Analysen Patienten mit Mikromegakaryozyten oder mononukleäre Megakaryozyten und die, die keine solche Störung aufwiesen, verglichen und belegt, dass die beiden Störungen den Verlauf der Erkrankung

negativ beeinflussen. In den durchgeführten multivariaten Analysen wurden neben ein hohes IPSS Risiko und einem hohen Alter auch das Auftreten von Mikromegakaryozyten oder mononukleäre Megakaryozyten als prognostisch ungünstig im Hinblick auf das Überleben gewertet. Außerdem haben beide Störungen auch in den Gruppen mit einem „niedrigen“ Risiko nach IPSS-R einen unvorteilhaften Einfluss auf die Prognose (Feng et al., 2015).

Die Literaturangaben stimmen mit unseren Ergebnissen überein. Patienten, die eine solche Störung zeigten, hatten mit 29 Monate eine deutlich kürzere Überlebenszeit als Patienten, die eine normale Megarkaryopoese aufwiesen und 65 Monate überlebt haben, weiterhin konnten wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Dysmegakaryopoese und der Überlebenszeit darstellen. Im Gegensatz dazu, konnten wir auffällige Thrombozyten im peripheren Blut oder die Zellularität der Megakaryopoese (Hyper,- Hypo- oder Normozellulär) als Parameter mit Einfluss auf die Überlebenszeit nicht bestätigen.

5.1.7 Einfluss der Transfusionsabhängigkeit auf die Prognose

Malcovati et al haben 2005 eine Arbeit publiziert, in der die prognostischen Faktoren und die Lebenserwartung der MDS Patienten mit Hilfe der WHO Kriterien analysiert wurden und haben die Transfusionsabhängigkeit für Erythrozytenkonzentrate im Verlauf als wichtigen ungünstigen prognostischen Parameter definiert. Somit hatten transfusionspflichtige Patienten eine niedrigere Überlebensrate, die mit steigender Anzahl an transfundierten Erythrozytenkonzentraten weiter gesunken ist (Malcovati et al., 2005). Der Stellenwert, der die Transfusionsabhängigkeit für Erythrozytenkonzentrate auf den Verlauf der Erkrankung einnimmt, wurde immer deutlicher und in verschiedenen anderen Publikationen (Çakar et al., 2013; Cermak et al., 2009) beschrieben. Außerdem wurde vor Kurzem eine Arbeit veröffentlicht, die den Wert der Transfusionspflicht betont und empfiehlt, den Parameter in dem IPSS-R Score einzufügen, um diesen zu vervollständigen und präzisere therapeutische Entscheidungen treffen zu können (Hiwase et al., 2017).

Der Wert einer Transfusionsabhängigkeit für Erythrozytenkonzentrate ist deutlich beschrieben und definiert worden, so dass eine Transfusionspflicht bei Erstdiagnose ein Teil der Risikoeinteilung nach WPSS ist. Welche Auswirkung hat aber eine Transfusionsabhängigkeit von Thrombozytenkonzentraten auf den Verlauf der Erkrankung? Ist nur eine Transfusionabhängigkeit bei Erstdiagnose oder auch eine, die im Verlauf der Erkrankung auftritt, prognostisch relevant? Ergebnisse aus Publikationen, die sich mit diesem Thema im Rahmen des MDS beschäftigt haben, gibt es kaum. Da sie aber nicht zu vernachlässigen sind,

wurden sie in der aktuellen Arbeit näher analysiert, wobei folgendes rausgekommen ist: Patienten, die transfusionspflichtig für Thrombozytenkonzentrate bei Erstdiagnose waren, haben 14 Monate überlebt, im Vergleich zu Patienten ohne einer Transfusionspflicht für Thrombozytenkonzentrate, die eine deutlich längere Überlebenszeit von 37 Monate hatten. Somit kann man behaupten, dass die Transfusionsabhängigkeit von Thrombozytenkonzentraten bei Erstdiagnose ein prognostisch ungünstiger Parameter ist, allerdings sind weitere retrospektive und vor allem prospektive Studien indiziert, die sich mit der Problematik der Transfusion von Thrombozytenkonzentrate sowohl bei Erstdiagnose als auch im Verlauf näher befassen und die Bedeutsamkeit dieses Faktors in der Entwicklung der Erkrankung darstellen.

5.1.8 Abfall der Thrombozytenwerte

Neben der Analyse der Thrombozytenzahlen, dem Transfusionsbedarf und Veränderungen der Megakaryopoiese im Knochenmark wollten wir prüfen, welchen Einfluss ein Abfall der Thrombozytenwerte im Verlauf der Erkrankung hat und welche Parameter zu einem solchen Abfall führen können. Als wir in der gesamten Kohorte, diejenigen Patienten, die ein Abfall der Thrombozyten um mehr als 50% in den ersten 6 Monate nach ED, erlebt haben, analysiert haben, konnten wir folgendes feststellen: Patienten, die ein Abfall erlitten haben, hatten mit 24%, die höchste kumulative 2-Jahres AML Inzidenz. Patienten, die ein Abfall erlitten haben, und weder mit einer allogenen Transplantation noch mit einer Chemotherapie behandelt wurden, zeigten eine 2-Jahres AML Inzidenz von 33%, verglichen mit Patienten ohne Abfall, die eine AML Inzidenz von 16% hatten. Zusätzlich haben wir uns gefragt, wie stark sich die Überlebenszeiten der Gruppe, die ein Abfall erlebt hat, von der Gruppe ohne Abfall, unterscheiden und haben folgendes herausgefunden: Patienten, deren Werte abgefallen sind, haben eine deutlich kürzere mediane Überlebenszeit von 1,3 Jahren, verglichen mit der Gruppe ohne Abfall, die 3,4 Jahre überlebt hat. Die Ergebnisse bestätigen sich auch in der BSC Gruppe, in der die Patienten ohne Abfall, eine deutlich längere mediane Überlebenszeit von 2,9 Jahren, im Vergleich zu der Gruppe, deren Werte abgefallen sind, die eine Überlebenszeit von 1,2 Jahren zeigte, aufwiesen.

Eine neulich publizierte Arbeit hat Patienten aus dem Europäischen MDS Register (EUMDS) der Europäischen Leukämie Stiftung (ELN) analysiert und ist zum ersten Mal der Frage nachgegangen, welchen Einfluss die Kinetik der Thrombozyten und neutrophilen Granulozyten auf die Prognose der Patienten mit einem niedrig-Risiko MDS hat. Es wurde festgestellt, dass ein Abfall der Thrombozyten von mehr als 25% innerhalb von 6 Monaten nach Erstdiagnose sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse einen prognostisch ungünstigen

Einfluss auf das Überleben und auf die AML Progression hat. Patienten, die einen Abfall erlitten haben, haben folgende Charakteristika gezeigt: ein „intermediäres“ oder „hohes“ IPSS-R Risiko, ein MDS mit multilineärer Dysplasie, niedrige Hb-Werte und eine Transfusionspflicht für Erythrozytenkonzentrate bei Erstdiagnose. Die Thrombozytenzahl bei Erstdiagnose hat den Abfall der Thrombozyten nicht beeinflusst. Bei Patienten die bei Erstdiagnose weniger als 50 000 Thrombozyten/ μ l hatten, können die Transfusionen von Thrombozytenkonzentraten als ein Störfaktor betrachtet werden, der zu einer Limitierung der prognostischen Aussagekraft des Thrombozytenabfalls führt. Die Arbeitsgruppe schlug einen neuen Risikoscore vor, der unabhängig vom Alter, die Transfusionsabhängigkeit von Erythrozytenkonzentraten und den Abfall der Thrombozytenzahlen von mehr als 25% im Vergleich zur Erstdiagnose zu einem Zeitpunkt von 6 Monate nach Erstdiagnose, enthält. Die Patienten werden entsprechend in 3 Gruppen eingeteilt: Patienten, die entweder keines der Kriterien, eins der Kriterien oder beide Kriterien erfüllen (Itzykson et al., 2018).

Im Gegensatz zu der Arbeit von Itzykson et al, haben wir Patienten aus allen Risikogruppen analysiert und haben, in Übereinstimmung mit deren Ergebnissen, festgestellt, dass Patienten, die in den höheren IPSS-R und ungünstigen WHO 2016 Risikogruppen eingeteilt werden, eher ein Thrombozytenabfall von mehr als 50% bzw. 25% in den ersten 6 Monaten nach Erstdiagnose erleiden. Die Patienten, deren Werte nicht abgesunken sind, haben mit 8,3% eine deutlich niedrigere kumulative 2-Jahres AML Inzidenz, als Patienten, die einen Abfall von mehr als 25% in den ersten 6 Monaten nach Erstdiagnose erlitten haben, die eine kumulative AML Inzidenz von 22,2% haben. Wir sind in der Analyse weiter ins Detail gegangen und haben die Gruppe der Patienten, die weder eine alloTx, noch eine Induktionschemotherapie oder eine Therapie mit hypomethylierenden Agenzien bekommen haben, separat betrachtet, dabei haben wir folgendes herausgefunden: Patienten, die einen Abfall um mehr als 25% im Vergleich zu dem Wert bei ED erlebt haben, zeigten eine höhere kumulative AML Inzidenz (9 vs. 28%).

Weiterhin haben wir uns gefragt, welche Auswirkung ein Abfall der Blutplättchen auf die Überlebenszeit hat. Als wir die Analyse in der gesamten Patientengruppe durchgeführt haben, wurde eindeutig, dass Patienten, die innerhalb von 6 Monate nach ED einen Abfall von mehr als 25% des Ausgangswertes erlitten haben, mit 1,7 Jahren eine kürzere Überlebenszeit im Vergleich zu der Gruppe ohne Abfall, die 4,1 Jahre überlebt hat, zeigten. Wir sind in der Analyse weiter ins Detail gegangen und haben uns auch die Patienten aus der BSC Gruppe angeschaut. Patienten, die eine BSC bekommen haben und die einen Abfall von mehr als 25% erlitten haben, hatten mit einer medianen Überlebenszeit von 1,4 Jahren einen ungünstigeren Verlauf, als Patienten, die keinen Abfall erlebt haben und 3,2 Jahre überlebt haben.

Somit konnten wir ergänzend zu der Arbeit von Itzykson et al. zeigen, dass sich ein Abfall der Thrombozyten, sowohl um mehr als 50%, als auch um mehr als 25% im Vergleich zur Erstdiagnose, innerhalb der ersten 6 Monate nach Diagnosestellung nicht nur in der Gruppe der Niedrig-Risiko Patienten, sondern bei allen MDS-Patienten negativ auf die Prognose auswirkt. Diese Patienten zeigen sowohl eine kürzere Überlebenszeit als auch eine höhere kumulative Inzidenz eines AML-Übergangs.

5.2 Vorteile der Studie

Ziel der Arbeit war es, retrospektiv Patienten mit MDS, die zusätzlich unter einer Thrombozytopenie leiden, zu untersuchen, deren Krankheitsmerkmale detailliert zu betrachten und prognostische Parameter festzulegen. Dabei liegen die Vorteile dieser Studie, sowohl in der Vielfalt der analysierten Charakteristika und Parameter, als auch in der vereinheitlichten Darstellung und Zusammenfassung dieser Parameter. Dafür haben wir 337 Patienten aus dem Düsseldorfer MDS Register, das regelmäßig aktualisiert wird, miteinbezogen und uns deren Krankheitsverlauf genauer angeschaut. Somit entsteht der Vorteil, dass die erhobenen Daten in einem hohen Maße vollständig sind, dass bei der Mehrheit der Patienten der MDS Verlauf engmaschig kontrolliert wird, wodurch die Analyse präziser durchgeführt werden kann, so dass die Ergebnisse einen hohen Vertrauenswert aufweisen. In der von uns beobachteten kleinen Kohorte haben wir nur diejenigen Patienten berücksichtigt, von denen wir mindestens ein Laborwert im Verlauf hatten. Dadurch, dass wir unsere Patientenkohorte der Fragestellung entsprechend selektiert haben, entstand der Vorteil, dass wir unsere Analyse zielgenau gestalten konnten.

Die Nützlichkeit der aktuellen Studie wird deutlich, wenn man Literaturrecherche mit dem Thema Thrombozytopenie in MDS macht und feststellt, dass es kaum Arbeiten gibt, die dieses Subjekt im Mittelpunkt haben, trotz der Tatsache, dass sein Wert nicht zu unterschätzen ist. Ein weiterer Vorteil der aktuellen Arbeit liegt, den Literaturergebnissen entsprechend, in der Bestätigung des ungünstigen Einflusses einer Thrombozytopenie bei Erstdiagnose auf die Prognose. Eine Kernfrage der aktuellen Arbeit war, welche Parameter einen Einfluss auf die Entwicklung einer Thrombozytopenie und somit auf die Prognose des MDS haben. Wie die oben genannten Ergebnissen verdeutlichen, konnten wir einen Zusammenhang zwischen einer hypozellulären Megakaryopoese und Zeichen einer Dysmegakaryopoese und einer Thrombozytopenie nachweisen.

Eine weitere wesentliche Frage der Arbeit war es, den Einfluss eines Thrombozytenabfalls im Verlauf der Erkrankung auf die Prognose zu untersuchen, unter Rücksichtnahme der Tatsache, dass zum ersten Mal in der Literatur zu diesem Thema eine Publikation im Jahr 2018 veröffentlicht wurde. Den Ergebnissen entsprechend, konnten wir den Thrombozytenabfall sowohl für die Überlebenszeit, als auch für die Zeit bis zur AML Progression als prognostisch ungünstig definieren und somit die bestehenden Daten aus der Literatur bestärken. Durch diese Erkenntnisse wurden die vorhandenen Daten zu diesem Thema erweitert, die Thrombozytopenie, die bei Erstdiagnose oder im Verlauf des Myelodysplastischen Syndroms auftritt und dessen Folgen wurden detaillierter beschrieben, was vor allem diagnostische, aber auch therapeutische Konsequenzen, hat, da diese Gruppe eine ungünstige Prognose zeigt.

5.3 Nachteile der Studie

In der aktuellen Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie, eine Tatsache, die als Nachteil betrachtet werden kann, da es sich um Daten handelt, die Ereignisse aus der Vergangenheit beschreiben. Außerdem, wie es oft bei retrospektiven Studien der Fall ist, war trotz sorgfältiger Datenerhebung und Dokumentation, ein vollständiger Datensatz nicht von allen Patienten verfügbar. Insbesondere gab es leider wenige Differentialblutbilder mit Beurteilung der Thrombozytenmorphologie im Verlauf, so dass eine gezielte Analyse von morphologischen Auffälligkeiten, die im Krankheitsverlauf auftreten, nicht möglich war. Da nur solche Patienten, die sich regelmäßig am Universitätsklinikum Düsseldorf, im MDS Zentrum, zu Verlaufskontrollen vorgestellt haben, in die Auswertung eingeschlossen werden konnten, handelt es sich um eine eher jüngere Kohorte. Insbesondere liegt der Anteil der intensiv behandelten Patienten (Induktionschemotherapie und allogene Transplantation) bei ca. 20%, so dass diese Kohorte nicht ganz die typische MDS Patientengruppe repräsentiert.

Schlussfolgerungen

Unsere Ergebnisse haben den negativen Einfluss einer Thrombozytopenie auf die Prognose der MDS Patienten bestätigt und die Charakteristika der thrombozytopenen MDS Patienten, die in der Literatur bisher beschrieben wurden, erweitert, so dass wir ein deutlicheres Bild der Bedeutung einer Thrombozytopenie in dem Verlauf der Erkrankung haben.

Wir haben festgestellt, dass Patienten, die sich in der ungünstigen EB-2 Gruppe befinden, auch eine niedrige Thrombozytenzahl zum Zeitpunkt der Diagnose präsentieren. Wenn die Thrombozytenzahl bei Erstdiagnose im Zusammenhang mit der Risikoeinteilung nach IPSS-R betrachtet wird, kann man beobachten, dass die Zahl der Thrombozyten mit steigendem IPSS-R-Risiko sinkt. Zudem haben wir herausgefunden, dass die Thrombozytenzahl bei Erstdiagnose mit dem Auftreten von Blutungszeichen bei der Erstdiagnose und mit der Hypozellularität der Megakaryopoese korreliert. Zusätzlich korreliert die Hypozellularität der Megakaryopoese auch mit der Transfusionspflicht bei ED. Die Mehrheit der Patienten (43%), die einen AML Übergang erlitten hat, hatte bei ED Thrombozytenzahlen zwischen 50 und 100 000/ μl , einen signifikanten Zusammenhang zwischen den beiden Parametern konnten wir nicht feststellen. Im Gegensatz dazu, haben wir festgestellt, dass sowohl niedrige Thrombozytenzahlen bei der ED und eine bestehende Transfusionspflicht bei ED als auch eine Dysmegakaryopoese im Knochenmark mit kürzeren Überlebenszeiten assoziiert sind.

In der aktuellen Arbeit konnten wir die Bedeutung eines Thrombozytenabfalls innerhalb von 6 Monate nach Erstdiagnose verdeutlichen. Wir haben herausgefunden, dass ein Abfall der Thrombozytenzahl sowohl um 25% als auch um 50% im Vergleich zu der Erstdiagnose zu kürzere Überlebenszeiten und höhere AML Inzidenzen führt. Wir konnten die ungünstige Prognose, die mit einem Thrombozytenabfall assoziiert ist, bei den Niedrig- und bei den Hochrisiko Patienten bestätigen. Somit ergeben sich sowohl die Notwendigkeit der Erstellung eines erneuten Risikoscores, der nicht nur bei Erstdiagnose, sondern auch im Verlauf der Erkrankung appliziert und ständig aktualisiert wird, als auch die Einführung dieses Parameters in einem solchen Risikoscore. Weiterhin ist es empfehlenswert, die therapeutischen Strategien für die Gruppe, die einen Abfall erlitten hat, entsprechend anzupassen und zu intensivieren.

6 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Agarwal, N., Chatterjee, K., Sen, A., Kumar, P., 2014. Prevalence of platelet reactive antibodies in patient's refractory to platelet transfusions. *Asian J. Transfus. Sci.* 8, 126–127. <https://doi.org/10.4103/0973-6247.137453>
- Ameri, A.A., Jabbour, E., Garcia-Manero, G., O'Brien, S., Faderl, S., Ravandi, F., Shan, J., Pierce, S., Cortes, J., Kantarjian, H., 2011. Significance of Thrombocytopenia in Myelodysplastic Syndromes: Associations and Prognostic Implications. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 11, 237–241. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2011.03.005>
- Arber, D.A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M.J., Beau, M.M.L., Bloomfield, C.D., Cazzola, M., Vardiman, J.W., 2016. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127, 2391–2405. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>
- Aul, C., Bowen, D.T., Yoshida, Y., 1998. Pathogenesis, etiology and epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 83, 71–86.
- Aul, C., Gattermann, N., Schneider, W., 1995. Epidemiological and Etiological Aspects of Myelodysplastic Syndromes. *Leuk. Lymphoma* 16, 247–262. <https://doi.org/10.3109/10428199509049764>
- Bejar, R., Stevenson, K., Abdel-Wahab, O., Galili, N., Nilsson, B., Garcia-Manero, G., Kantarjian, H., Raza, A., Levine, R.L., Neuberg, D., Ebert, B.L., 2011. Clinical Effect of Point Mutations in Myelodysplastic Syndromes. *N. Engl. J. Med.* 364, 2496–2506. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1013343>
- Bennett, J.M., Catovsky, D., Daniel, M.T., Flandrin, G., Galton, D. a. G., Gralnick, H.R., Sultan, C., 1982. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br. J. Haematol.* 51, 189–199. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1982.tb02771.x>
- Bogdanović, A.D., Trpinac, D.P., Janković, G.M., Bumbasirević, V.Z., Obradović, M., Colović, M.D., 1997. Incidence and role of apoptosis in myelodysplastic syndrome: morphological and ultrastructural assessment. *Leukemia* 11, 656–659.
- Çakar, M.K., Yegin, Z.A., Baysal, N.A., Altındal, Ş., Pamukçuoğlu, M., Çelik, B., Yenicesu, İ., 2013. Adverse impact of hyperferritinemia and transfusion dependency on treatment success in myelodysplastic syndrome. *Transfus. Apher. Sci.* 48, 397–401. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2013.04.025>
- Cermak, J., Kacirkova, P., Mikulenkova, D., Michalova, K., 2009. Impact of transfusion dependency on survival in patients with early myelodysplastic syndrome without excess of blasts. *Leuk. Res.* 33, 1469–1474. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2009.06.033>
- Chan, L.S.A., Shapiro, R., Buckstein, R., Lin, Y., Callum, J., Chodirker, L., Lee, C.D., Prica, A., Lam, A., Mamedov, A., Wells, R.A., 2014. Initial transfusion intensity predicts survival in myelodysplastic syndrome. *Leuk. Lymphoma* 55, 2296–2300. <https://doi.org/10.3109/10428194.2013.878934>
- Ciabatti, E., Valetto, A., Bertini, V., Ferreri, M.I., Guazzelli, A., Grassi, S., Guerrini, F., Petrini, I., Metelli, M.R., Caligo, M.A., Rossi, S., Galimberti, S., 2017. Myelodysplastic syndromes: advantages of a combined cytogenetic and molecular diagnostic workup. *Oncotarget* 8, 79188–79200. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16578>
- Dayyani, F., Conley, A.P., Strom, S.S., Stevenson, W., Cortes, J.E., Borthakur, G., Faderl, S., O'Brien, S., Pierce, S., Kantarjian, H., Garcia-Manero, G., 2010. Cause of Death in

- Patients With Lower-Risk Myelodysplastic Syndrome. *Cancer* 116, 2174–2179. <https://doi.org/10.1002/cncr.24984>
- Falantes, J.F., Márquez-Malaver, F.J., Calderón-Cabrera, C., Pedrote, B., Martino, M.L., González, J., Espigado, I., Pérez-Simón, J.A., 2018. Evaluation of Parameters Related to the Probability of Leukemic Progression in Patients With Lower-Risk Myelodysplastic Syndrome. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 18, 469-474.e1. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2018.05.004>
- Fenaux, P., Mufti, G.J., Hellstrom-Lindberg, E., Santini, V., Finelli, C., Giagounidis, A., Schoch, R., Gattermann, N., Sanz, G., List, A., Gore, S.D., Seymour, J.F., Bennett, J.M., Byrd, J., Backstrom, J., Zimmerman, L., McKenzie, D., Beach, C.L., Silverman, L.R., 2009. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* 10, 223–232. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70003-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70003-8)
- Fenaux, P., Muus, P., Kantarjian, H., Lyons, R.M., Larson, R.A., Sekeres, M.A., Becker, P.S., Orejudos, A., Franklin, J., 2017. Romiplostim monotherapy in thrombocytopenic patients with myelodysplastic syndromes: long-term safety and efficacy. *Br. J. Haematol.* 178, 906–913. <https://doi.org/10.1111/bjh.14792>
- Fenaux, P., Santini, V., Spiriti, M.A.A., Giagounidis, A., Schlag, R., Radinoff, A., Gercheva-Kyuchukova, L., Anagnostopoulos, A., Oliva, E.N., Symeonidis, A., Berger, M.H., Götze, K.S., Potamianou, A., Haralampiev, H., Wapenaar, R., Milionis, I., Platzbecker, U., 2018. A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin- α in anemic patients with low-risk MDS. *Leukemia* 32, 2648–2658. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0118-9>
- Feng, G., Gale, R.P., Cui, W., Cai, W., Huang, G., Xu, Z., Qin, T., Zhang, Y., Li, B., Fang, L., Zhang, H., Pan, L., Hu, N., Qu, S., Wang, J., Cui, Y., Xiao, Z., 2015. A systematic classification of megakaryocytic dysplasia and its impact on prognosis for patients with myelodysplastic syndromes. *Exp. Hematol. Oncol.* 5. <https://doi.org/10.1186/s40164-016-0041-6>
- Fröbel, J., Cadeddu, R.-P., Hartwig, S., Bruns, I., Wilk, C.M., Kündgen, A., Fischer, J.C., Schroeder, T., Steidl, U.G., Germing, U., Lehr, S., Haas, R., Czibere, A., 2013. Platelet Proteome Analysis Reveals Integrin-dependent Aggregation Defects in Patients with Myelodysplastic Syndromes. *Mol. Cell. Proteomics MCP* 12, 1272–1280. <https://doi.org/10.1074/mcp.M112.023168>
- Gangat, N., Patnaik, M.M., Tefferi, A., 2016. Myelodysplastic syndromes: Contemporary review and how we treat. *Am. J. Hematol.* 91, 76–89. <https://doi.org/10.1002/ajh.24253>
- Gao, Li, Gao, Lei, Gong, Y., Zhang, C., Chen, X.-H., Zhang, X., 2013. Reduced-intensity conditioning therapy with fludarabine, idarubicin, busulfan and cytarabine for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Leuk. Res.* 37, 1482–1487. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2013.08.016>
- Garcia-Manero, G., 2014. Myelodysplastic syndromes: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 89, 97–108. <https://doi.org/10.1002/ajh.23642>
- Garcia-Manero, G., Shan, J., Faderl, S., Cortes, J., Ravandi, F., Borthakur, G., Wierda, W.G., Pierce, S., Estey, E., Liu, J., Huang, X., Kantarjian, H., 2008. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 22, 538–543. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2405070>
- Germing, U., Lauseker, M., Hildebrandt, B., Symeonidis, A., Cermak, J., Fenaux, P., Kelaidi, C., Pfeilstöcker, M., Nösslinger, T., Sekeres, M., Maciejewski, J., Haase, D., Schanz, J., Seymour, J., Kenealy, M., Weide, R., Lübbert, M., Platzbecker, U., Valent, P.,

- Götze, K., Stauder, R., Blum, S., Kreuzer, K.-A., Schlenk, R., Ganser, A., Hofmann, W.-K., Aul, C., Krieger, O., Kündgen, A., Haas, R., Hasford, J., Giagounidis, A., 2012. Survival, prognostic factors and rates of leukemic transformation in 381 untreated patients with MDS and del(5q): A multicenter study. *Leukemia* 26, 1286–1292. <https://doi.org/10.1038/leu.2011.391>
- Germing, U., Strupp, C., Kundgen, A., Bowen, D., Aul, C., Haas, R., Gattermann, N., 2004. No increase in age-specific incidence of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 89, 905–910.
- Goasguen, J.E., Bennett, J.M., Bain, B.J., Brunning, R.D., Vallespi, M.-T., Tomonaga, M., Zini, G., Renault, A., 2016. Quality control initiative on the evaluation of the dysmegakaryopoiesis in myeloid neoplasms: Difficulties in the assessment of dysplasia. *Leuk. Res.* 45, 75–81. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2016.04.009>
- Gonzalez-Porras, J.R., Cordoba, I., Such, E., Nomdedeu, B., Vallespi, T., Carbonell, F., Luño, E., Ardanaz, M., Ramos, F., Pedro, C., Gomez, V., de Paz, R., Sanchez-Barba, M., Sanz, G.F., del Cañizo, and C., on behalf of the Spanish Myelodysplastic Syndrome Registry, 2011. Prognostic impact of severe thrombocytopenia in low-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer* 117, 5529–5537. <https://doi.org/10.1002/cncr.26173>
- Greenberg, P., Cox, C., LeBeau, M.M., Fenaux, P., Morel, P., Sanz, G., Sanz, M., Vallespi, T., Hamblin, T., Oscier, D., Ohyashiki, K., Toyama, K., Aul, C., Mufti, G., Bennett, J., 1997. International Scoring System for Evaluating Prognosis in Myelodysplastic Syndromes. *Blood* 89, 2079–2088.
- Greenberg, P.L., Tuechler, H., Schanz, J., Sanz, G., Garcia-Manero, G., Solé, F., Bennett, J.M., Bowen, D., Fenaux, P., Dreyfus, F., Kantarjian, H., Kuendgen, A., Levis, A., Malcovati, L., Cazzola, M., Cermak, J., Fonatsch, C., Le Beau, M.M., Slovak, M.L., Krieger, O., Luebbert, M., Maciejewski, J., Magalhaes, S.M.M., Miyazaki, Y., Pfeilstöcker, M., Sekeres, M., Sperr, W.R., Stauder, R., Tauro, S., Valent, P., Vallespi, T., van de Loosdrecht, A.A., Germing, U., Haase, D., 2012. Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *Blood* 120, 2454–2465. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-420489>
- Greenberg, P.L., Young, N.S., Gattermann, N., 2002. Myelodysplastic Syndromes 26.
- Haase, D., Germing, U., Schanz, J., Pfeilstöcker, M., Nösslinger, T., Hildebrandt, B., Kundgen, A., Lübbert, M., Kunzmann, R., Giagounidis, A.A.N., Aul, C., Trümper, L., Krieger, O., Stauder, R., Müller, T.H., Wimazal, F., Valent, P., Fonatsch, C., Steidl, C., 2007. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood* 110, 4385–4395. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-03-082404>
- Hagiwara, S., Sato, T., Itoh, Y., 1997. Effects of recombinant human interleukin-3 on maturation of megakaryocytic cell line, CMK. *Leuk. Res.* 21, 153–162. [https://doi.org/10.1016/S0145-2126\(96\)00083-5](https://doi.org/10.1016/S0145-2126(96)00083-5)
- Hatfill, S.J., Fester, E.D., Steytler, J.G., 1992. Apoptotic megakaryocyte dysplasia in the myelodysplastic syndromes. *Hematol. Pathol.* 6, 87–93.
- Hayes, R.B., Yin, S.N., Dosemeci, M., Li, G.L., Wacholder, S., Chow, W.H., 1996. Mortality among Benzene-exposed Workers in China. *Environ. Health Perspect.* 104, 4.
- Heal, J.M., Singal, S., Sardisco, E., Mayer, T., 1986. Bacterial proliferation in platelet concentrates. *Transfusion (Paris)* 26, 388–390. <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1986.26486262751.x>
- Hiwase, D.K., Singhal, D., Strupp, C., Chhetri, R., Kutyna, M.M., Wee, L.A., Harrison, P.B., Nath, S.V., Wickham, N., Hui, C.-H., Gray, J.X., Bardy, P., Ross, D.M., Lewis, I.D., Reynolds, J., To, L.B., Germing, U., 2017. Dynamic assessment of RBC-transfusion dependency improves the prognostic value of the revised-IPSS in MDS patients. *Am. J. Hematol.* 92, 508–514. <https://doi.org/10.1002/ajh.24704>

- Hofmann, W.-K., Kalina, U., Koschmieder, S., Seipelt, G., Hoelzer, D., Ottmann, O.G., 2000. Defective Megakaryocytic Development in Myelodysplastic Syndromes. *Leuk. Lymphoma* 38, 13–19. <https://doi.org/10.3109/10428190009060315>
- Improta, S., Villa, M.R., Volpe, A., Lombardi, A., Stiuso, P., Cantore, N., Mastrullo, L., 2013. Transfusion-dependent low-risk myelodysplastic patients receiving deferasirox: Long-term follow-up. *Oncol. Lett.* 6, 1774–1778. <https://doi.org/10.3892/ol.2013.1617>
- Itzykson, R., Crouch, S., Travaglino, E., Smith, A., Symeonidis, A., Hellström-Lindberg, E., Sanz, G., Čermák, J., Stauder, R., Elena, C., Germing, U., Mittelman, M., Langemeijer, S., Mađry, K., Tatic, A., Holm, M.S., Almeida, A.M., Savic, A., Šimec, N.G., Luño, E., Culligan, D., Guerci-Bresler, A., Malcovati, L., Marrewijk, C. van, Bowen, D., Witte, T. de, Fenaux, P., 2018. Early platelet count kinetics has prognostic value in lower-risk myelodysplastic syndromes. *Blood Adv.* 2, 2079–2089. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018020495>
- Iwanaga, M., Hsu, W.-L., Soda, M., Takasaki, Y., Tawara, M., Joh, T., Amenomori, T., Yamamura, M., Yoshida, Y., Koba, T., Miyazaki, Y., Matsuo, T., Preston, D.L., Suyama, A., Kodama, K., Tomonaga, M., 2011. Risk of Myelodysplastic Syndromes in People Exposed to Ionizing Radiation: A Retrospective Cohort Study of Nagasaki Atomic Bomb Survivors. *J. Clin. Oncol.* 29, 428–434. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.3080>
- Jadersten, M., 2005. Long-term outcome of treatment of anemia in MDS with erythropoietin and G-CSF. *Blood* 106, 803–811. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-10-3872>
- Jonasova, A., Cermak, J., Vondrakova, J., Siskova, M., Hochova, I., Kadlckova, E., Cerna, O., Sykora, M., Vozobulova, V., Seifertova, N., Michalova, K., Zemanova, Z., Brezinova, J., Belohlavkova, P., Kostecka, A., Neuwirtova, R., 2012. Thrombocytopenia at diagnosis as an important negative prognostic marker in isolated 5q- MDS (IPSS low and intermediate-1). *Leuk. Res., Special Section: Symposium on Myeloid Neoplasms - June 9, 2012* 36, e222–e224. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2012.08.002>
- Jung, H.A., Maeng, C.H., Kim, M., Kim, S., Jung, C.W., Jang, J.H., Jung, H.A., Maeng, C.H., Kim, M., Kim, S., Jung, C.W., Jang, J.H., 2015. Platelet response during the second cycle of decitabine treatment predicts response and survival for myelodysplastic syndrome patients. *Oncotarget* 6, 16653–16662. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3914>
- Kantarjian, H., Giles, F., List, A., Lyons, R., Sekeres, M.A., Pierce, S., Deuson, R., Leveque, J., 2007. The incidence and impact of thrombocytopenia in myelodysplastic syndromes. *Cancer* 109, 1705–1714. <https://doi.org/10.1002/cncr.22602>
- Kantarjian, H., Issa, J.-P.J., Rosenfeld, C.S., Bennett, J.M., Albitar, M., DiPersio, J., Klimek, V., Slack, J., Castro, C. de, Ravandi, F., Helmer, R., Shen, L., Nimer, S.D., Leavitt, R., Raza, A., Saba, H., 2006. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes. *Cancer* 106, 1794–1803. <https://doi.org/10.1002/cncr.21792>
- Kantarjian, H.M., Giles, F.J., Greenberg, P.L., Paquette, R.L., Wang, E.S., Gabilove, J.L., Garcia-Manero, G., Hu, K., Franklin, J.L., Berger, D.P., 2010. Phase 2 study of romiplostim in patients with low- or intermediate-risk myelodysplastic syndrome receiving azacitidine therapy. *Blood* 116, 3163–3170. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-03-274753>
- Kaushansky, K., Broudy, V.C., Lin, N., Jorgensen, M.J., McCarty, J., Fox, N., Zucker-Franklin, D., Lofton-Day, C., 1995. Thrombopoietin, the Mp1 ligand, is essential for full megakaryocyte development. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 92, 3234–3238.
- Kröger, N., Iacobelli, S., Franke, G.-N., Platzbecker, U., Uddin, R., Hübel, K., Scheid, C., Weber, T., Robin, M., Stelljes, M., Afanasyev, B., Heim, D., Deliliers, G.L., Onida, F., Dreger, P., Pini, M., Guidi, S., Volin, L., Günther, A., Bethge, W., Poiré, X.,

- Kobbe, G., van Os, M., Brand, R., de Witte, T., 2017. Dose-Reduced Versus Standard Conditioning Followed by Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Patients With Myelodysplastic Syndrome: A Prospective Randomized Phase III Study of the EBMT (RICMAC Trial). *J. Clin. Oncol.* 35, 2157–2164. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.7349>
- List, A., Buresh, A., Rimsza, L., Zeldis, J.B., 2005. Efficacy of Lenalidomide in Myelodysplastic Syndromes. *N. Engl. J. Med.* 9.
- List, A.F., Vardiman, J., Issa, J.-P.J., DeWitte, T.M., 2004. Myelodysplastic Syndromes. *ASH Educ. Program Book 2004*, 297–317. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2004.1.297>
- Lok, S., Kaushansky, K., Holly, R.D., Kuijper, J.L., Lofton-Day, C.E., Oort, P.J., Grant, F.J., Heipel, M.D., Burkhead, S.K., Kramer, J.M., 1994. Cloning and expression of murine thrombopoietin cDNA and stimulation of platelet production in vivo. *Nature* 369, 565–568. <https://doi.org/10.1038/369565a0>
- Ma, X., Does, M., Raza, A., Mayne, S.T., 2007. Myelodysplastic syndromes. *Cancer* 109, 1536–1542. <https://doi.org/10.1002/cncr.22570>
- Malcovati, L., Germing, U., Kuendgen, A., Della Porta, M.G., Pascutto, C., Invernizzi, R., Giagounidis, A., Hildebrandt, B., Bernasconi, P., Knipp, S., Strupp, C., Lazzarino, M., Aul, C., Cazzola, M., 2007. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 25, 3503–3510. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.5696>
- Malcovati, L., Hellström-Lindberg, E., Bowen, D., Adès, L., Cermak, J., del Cañizo, C., Della Porta, M.G., Fenaux, P., Gattermann, N., Germing, U., Jansen, J.H., Mittelman, M., Mufti, G., Platzbecker, U., Sanz, G.F., Selleslag, D., Skov-Holm, M., Stauder, R., Symeonidis, A., van de Loosdrecht, A.A., de Witte, T., Cazzola, M., 2013. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood* 122, 2943–2964. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-03-492884>
- Malcovati, L., Porta, M.G.D., Pascutto, C., Invernizzi, R., Boni, M., Travaglino, E., Passamonti, F., Arcaini, L., Maffioli, M., Bernasconi, P., Lazzarino, M., Cazzola, M., 2005. Prognostic Factors and Life Expectancy in Myelodysplastic Syndromes Classified According to WHO Criteria: A Basis for Clinical Decision Making. *J. Clin. Oncol.* 23, 7594–7603. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.01.7038>
- McLaughlin, P., Estey, E., Glassman, A., Romaguera, J., Samaniego, F., Ayala, A., Hayes, K., Maddox, A.M., Preti, H.A., Hagemester, F.B., 2005. Myelodysplasia and acute myeloid leukemia following therapy for indolent lymphoma with fludarabine, mitoxantrone, and dexamethasone (FND) plus rituximab and interferon alpha. *Blood* 105, 4573–4575. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-08-3035>
- Nachtkamp, K., Stark, R., Strupp, C., Kündgen, A., Giagounidis, A., Aul, C., Hildebrandt, B., Haas, R., Gattermann, N., Germing, U., 2016. Causes of death in 2877 patients with myelodysplastic syndromes. *Ann. Hematol.* 95, 937–944. <https://doi.org/10.1007/s00277-016-2649-3>
- Neukirchen, J., Blum, S., Kuendgen, A., Strupp, C., Aivado, M., Haas, R., Aul, C., Gattermann, N., Germing, U., 2009. Platelet counts and haemorrhagic diathesis in patients with myelodysplastic syndromes. *Eur. J. Haematol.* 83, 477–482. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2009.01299.x>
- Neukirchen, J., Fox, F., Kündgen, A., Nachtkamp, K., Strupp, C., Haas, R., Germing, U., Gattermann, N., 2012. Improved survival in MDS patients receiving iron chelation therapy – A matched pair analysis of 188 patients from the Düsseldorf MDS registry. *Leuk. Res.* 36, 1067–1070. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2012.04.006>
- Neukirchen, J., Schoonen, W.M., Strupp, C., Gattermann, N., Aul, C., Haas, R., Germing, U., 2011. Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: Data from the

- Düsseldorf MDS-registry. *Leuk. Res.* 35, 1591–1596.
<https://doi.org/10.1016/j.leukres.2011.06.001>
- Nisse, C., Haguenoer, J.M., Grandbastien, B., Preudhomme, C., Fontaine, B., Brillet, J.M., Lejeune, R., Fenaux, P., 2001. Occupational and environmental risk factors of the myelodysplastic syndromes in the North of France. *Br. J. Haematol.* 112, 927–935.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.02645.x>
- Ohshima, K., Kikuchi, M., Takeshita, M., 1995. A megakaryocyte analysis of the bone marrow in patients with myelodysplastic syndrome, myeloproliferative disorder and allied disorders. *J. Pathol.* 177, 181–189. <https://doi.org/10.1002/path.1711770212>
- Oki, Y., Kondo, Y., Yamamoto, K., Ogura, M., Kasai, M., Kobayashi, Y., Watanabe, T., Uike, N., Ohyashiki, K., Okamoto, S., Ohnishi, K., Tomita, A., Miyazaki, Y., Tohyama, K., Mukai, H.Y., Hotta, T., Tomonaga, M., 2012. Phase I/II study of decitabine in patients with myelodysplastic syndrome: a multi-center study in Japan. *Cancer Sci.* 103, 1839–1847. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2012.02386.x>
- Pellagatti, A., Cazzola, M., Giagounidis, A., Perry, J., Malcovati, L., Della Porta, M.G., Jädersten, M., Killick, S., Verma, A., Norbury, C.J., Hellström-Lindberg, E., Wainscoat, J.S., Boulwood, J., 2010. Deregulated gene expression pathways in myelodysplastic syndrome hematopoietic stem cells. *Leukemia* 24, 756–764.
<https://doi.org/10.1038/leu.2010.31>
- Rassow, J., Hauser, K., Netzker, R., Deutzmann, R., 2016. *Duale Reihe Biochemie*, 4th ed. Thieme, Stuttgart.
- Ríos, A., Cañtizo, M.C., Sanz, M.A., Vallespi, T., Sanz, G., Torrabadella, M., Gomis, F., Ruiz†, C., Miguel, J.F.S., 1990. Bone marrow biopsy in myelodysplastic syndromes: morphological characteristics and contribution to the study of prognostic factors. *Br. J. Haematol.* 75, 26–33. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1990.tb02612.x>
- Russell, L., Holst, L.B., Kjeldsen, L., Stensballe, J., Perner, A., 2017. Risks of bleeding and thrombosis in intensive care unit patients with haematological malignancies. *Ann. Intensive Care* 7. <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0341-y>
- Sashida, G., Takaku, T.-I., Shoji, N., Nishimaki, J., Ito, Y., Miyazawa, K., Kimura, Y., Ohyashiki, J.H., Ohyashiki, K., 2003. Clinico-hematologic Features of Myelodysplastic Syndrome Presenting as Isolated Thrombocytopenia: An Entity with a Relatively Favorable Prognosis. *Leuk. Lymphoma* 44, 653–658.
<https://doi.org/10.1080/1042819031000063507>
- Schemenau, J., Baldus, S., Anlauf, M., Reinecke, P., Braunstein, S., Blum, S., Nachtkamp, K., Neukirchen, J., Strup, C., Aul, C., Haas, R., Gattermann, N., Germing, U., 2015. Cellularity, characteristics of hematopoietic parameters and prognosis in myelodysplastic syndromes. *Eur. J. Haematol.* 95, 181–189.
<https://doi.org/10.1111/ejh.12512>
- Schroeder, T., Kuendgen, A., Kayser, S., Kroger, N., Braulke, F., Platzbecker, U., Klarner, V., Zohren, F., Haase, D., Stadler, M., Schlenk, R., Czibere, A.G., Bruns, I., Fenk, R., Gattermann, N., Haas, R., Kobbe, G., Germing, U., 2012. Therapy-related myeloid neoplasms following treatment with radioiodine. *Haematologica* 97, 206–212.
<https://doi.org/10.3324/haematol.2011.049114>
- Scott, B.L., Park, J.Y., Deeg, H.J., Marr, K.A., Boeckh, M., Chauncey, T.R., Appelbaum, F.R., Storb, R., Storer, B.E., 2008. Pretransplant Neutropenia Is Associated with Poor-Risk Cytogenetic Features and Increased Infection-Related Mortality in Patients with Myelodysplastic Syndromes. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 14, 799–806.
<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.04.011>
- Sekeres, M.A., Giagounidis, A., Kantarjian, H., Mufti, G.J., Fenaux, P., Jia, C., Yang, A.S., Platzbecker, U., 2014. Development and validation of a model to predict platelet response to romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *Br. J. Haematol.* 167, 337–345. <https://doi.org/10.1111/bjh.13037>

- Sekeres, M.A., Schoonen, W.M., Kantarjian, H., List, A., Fryzek, J., Paquette, R., Maciejewski, J.P., 2008. Characteristics of US patients with myelodysplastic syndromes: results of six cross-sectional physician surveys. *J. Natl. Cancer Inst.* 100, 1542–1551. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn349>
- Strupp, C., Nachtkamp, K., Hildebrandt, B., Giagounidis, A., Haas, R., Gattermann, N., Bennett, J.M., Aul, C., Germing, U., 2017. New proposals of the WHO working group (2016) for the diagnosis of myelodysplastic syndromes (MDS): Characteristics of refined MDS types. *Leuk. Res.* 57, 78–84. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2017.02.008>
- Thompson, J.A., Gilliland, D.G., Prchal, J.T., Bennett, J.M., Larholt, K., Nelson, R.A., Rose, E.H., Dugan, M.H., 2000. Effect of recombinant human erythropoietin combined with granulocyte/macrophage colony-stimulating factor in the treatment of patients with myelodysplastic syndrome 95, 6.
- Tong, W.-G., Quintás-Cardama, A., Kadia, T., Borthakur, G., Jabbour, E., Ravandi, F., Faderl, S., Wierda, W., Pierce, S., Shan, J., Bueso-Ramos, C., Kantarjian, H., Garcia-Manero, G., 2012. Predicting Survival of Patients with Hypocellular Myelodysplastic Syndrome: Development of a Disease Specific Prognostic Score System. *Cancer* 118, 4462–4470. <https://doi.org/10.1002/cncr.27420>
- Van Etten, R.A., Shannon, K.M., 2004. Focus on myeloproliferative diseases and myelodysplastic syndromes. *Cancer Cell* 6, 547–552. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2004.12.004>
- Vardiman, J.W., Harris, N.L., Brunning, R.D., 2002. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 100, 2292–2302. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-04-1199>
- Wadenvik, H., Kutti, J., Ridell, B., Revesz, P., Jacobsson, S., Magnusson, B., Westin, J., Vilen, L., 1991. The effect of alpha-interferon on bone marrow megakaryocytes and platelet production rate in essential thrombocythemia. *Blood* 77, 2103–2108. <https://doi.org/10.1182/blood.V77.10.2103.2103>
- Waisbren, J., Dinner, S., Altman, J., Frankfurt, O., Helenowski, I., Gao, J., McMahon, B.J., Stein, B.L., 2017. Disease characteristics and prognosis of myelodysplastic syndrome presenting with isolated thrombocytopenia. *Int. J. Hematol.* 105, 44–51. <https://doi.org/10.1007/s12185-016-2081-4>
- Wang, R., Zeidan, A., Yu, J.B., Soulos, P.R., Davidoff, A.J., Gore, S.D., Huntington, S., Gross, C.P., Ma, X., 2017. Myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia after radiotherapy for prostate cancer: a population-based study. *The Prostate* 77, 437–445. <https://doi.org/10.1002/pros.23281>
- Welsch, U., Deller, T., 2010. *Sobotta Lehrbuch Histologie: Unter Mitarbeit von Thomas Deller*, 3rd ed. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München.
- Will, B., Kawahara, M., Luciano, J.P., Bruns, I., Parekh, S., Erickson-Miller, C.L., Aivado, M.A., Verma, A., Steidl, U., 2009. Effect of the nonpeptide thrombopoietin receptor agonist Eltrombopag on bone marrow cells from patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Blood* 114, 3899–3908. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-04-219493>
- Williams, A.E., Thomson, R.A., Schreiber, G.B., Watanabe, K., Bethel, J., Lo, A., Kleinman, S.H., Hollingsworth, C.G., Nemo, G.J., 1997. Estimates of infectious disease risk factors in US blood donors. *Retrovirus Epidemiology Donor Study. JAMA* 277, 967–972.
- Williams, N., Bertoncello, I., Jackson, H., Arnold, J., Kavnoudias, H., 1992. The role of interleukin 6 in megakaryocyte formation, megakaryocyte development and platelet production. *Ciba Found. Symp.* 167, 160–170; discussion 170-173.
- Zeidan, A.M., Hendrick, F., Friedmann, E., Baer, M.R., Gore, S.D., Sasane, M., Paley, C., Davidoff, A.J., 2015. Deferasirox therapy is associated with reduced mortality risk in

a medicare population with myelodysplastic syndromes. J. Comp. Eff. Res. 4, 327–340. <https://doi.org/10.2217/ce.15.20>

Danksagung

Hiermit möchte ich mich herzlich an Frau PD Dr. med. Judith Strapastas für Ihre Idee, ohne die diese Arbeit nicht entstanden wäre, für die exzellente Betreuung und für die Kompetenz, die sie mir gegenüber gezeigt hat, bedanken. Besonders wertvoll war für mich die Tatsache, dass sie mich von Anfang an unterstützt hat, sich bemüht hat, meine Fragen so schnell wie möglich, sei es am späten Abend oder am Wochenende, zu beantworten und mir Ratschläge zu geben, die zu der Optimierung dieser Arbeit geführt haben. Ebenso geht mein Dank an Herrn Professor Dr. med. Ulrich Germing, der uns stets mit seinem enormen Wissen und den wertvollen Anregungen, die daraus entstanden sind, unterstützt hat. Weiterhin möchte ich mich bei Frau Dr. med. Jennifer Kaivers für die konstruktive Vorschläge mit denen sie mir bei den Datenerhebung geholfen hat, bedanken.

Mein ganz besonderer Dank aber gilt meiner Familie, die mich über die ganze Periode, in der diese Arbeit entstanden ist, aber auch die Jahre durch das ganze Studium hinweg, sei es mit Ratschlägen oder einfaches Zuhören, ununterbrochen unterstützt hat.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist.

(Elena-Calina Barbulescu)