

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

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Rainer Haas

Umsetzung von Therapieempfehlungen
in einem Zentrum der Maximalversorgung
für Patienten mit
myelodysplastischen Syndromen

Inauguraldissertation

zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Annika Kasprzak

Düsseldorf, 2021

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Ulrich Germing

Zweitgutachter: PD Dr. med. Philipp Sewerin

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht
Originalarbeit

Kasprzak A, Nachtkamp K, Kondakci M. et al. Analysis of the impact of adherence to guidelines and expert advice in patients with myelodysplastic syndromes. Ann Hematol 100, 455-463 (2021) DOI: 10.1007/s00277-020-04325-7 [2]

Zusammenfassung

Das Maß sowie der Einfluss der Adhärenz von Patienten mit myelodysplastischen Syndromen (MDS) zu standardisierten Therapieempfehlungen wurde bis zu diesem Zeitpunkt noch nicht untersucht.

Im Rahmen dieser prospektiven Arbeit erhielten 381 Patienten, die sich in der hämatologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf vorstellten, eine individualisierte, leitliniengerechte Therapieempfehlung. Gemäß den Leitlinien des *European LeukemiaNet* (ELN) gliedern sich die betrachteten Therapien in supportive Therapiemaßnahmen, Lenalidomid, hypomethylierende Substanzen, die nicht-intensive sowie Hochdosischemotherapie und die allogene Stammzelltransplantation. Im weiteren Verlauf wurde die Adhärenz der Patienten zu den getroffenen Empfehlungen durch Kontaktaufnahme mit niedergelassenen Kollegen und Aktenrecherche eruiert. Mittels einer *Matched-Pairs*-Analyse wurde es möglich, diejenigen Patienten, die der Empfehlung nachkamen mit denjenigen, die sich gegen dieselbe Therapie entschieden und stattdessen eine Alternativtherapie wählten, zu vergleichen. Mithilfe der Kaplan-Meier-Methode erlaubten diese Analysen Rückschlüsse auf das Gesamtüberleben von Patienten, die der Empfehlung nachkamen und derer, die sich gegen die Empfehlung entschieden.

In der Gesamtkohorte entschieden sich 33% der Patienten gegen die Empfehlung. Eine Adhärenz brachte keinen Vorteil im Gesamtüberleben. Einzig die allogene Stammzelltransplantation stellte eine Ausnahme dar. Patienten, die dieser Empfehlung nachkamen, erlangten einen signifikanten Überlebensvorteil, verglichen mit denjenigen Patienten, die stattdessen eine Alternativtherapie wählten (medianes Überleben 74 vs. 28 Monate, 95% KI 7,5; 48,5, $p=0,015$).

Die meisten Therapien der MDS, inklusive supportiver Therapien, Lenalidomid, hypomethylierender Substanzen als auch Chemotherapien haben lediglich einen limitierten Einfluss auf die Prognose der Patienten. Die Ergebnisse verdeutlichen die Notwendigkeit eine allogene Stammzelltransplantation bei allen passenden Kandidaten anzustreben. Weiterhin unterstreicht diese Arbeit, dass die Therapie der myelodysplastischen Syndrome bessere Therapieoptionen benötigt, um nicht nur die Lebensqualität der MDS-Patienten positiv zu beeinflussen, sondern auch um einen Gewinn für die Überlebenswahrscheinlichkeit zu erzielen.

Abstract

The effect of adherence to validated treatment guidelines according to the European LeukemiaNet (ELN) has not yet been evaluated in myelodysplastic syndromes (MDS).

Thus, a prospective analysis of 381 patients from the Düsseldorf MDS Registry, who received patient-tailored treatment recommendations was performed. Treatment options taken into consideration are as follows: best supportive care (BSC), Lenalidomide, hypomethylating agents (HMA), non-intensive as well as intensive chemotherapy and allogeneic stem cell transplantation (alloSCT). Information regarding adherence to treatment recommendations was obtained by searching medical files and contacting primary care physicians. In the course of this work, a matched-pairs-analysis was conducted, comparing patients who received a certain treatment with patients who, though eligible, did not receive it. Probability of survival was then estimated using the Kaplan-Meier method and the log rank test.

Non-adherence to patient-tailored therapeutic recommendations was found in 33% of the patients. The matched-pair study showed that patients receiving best supportive care, Lenalidomide, HMA or intensive chemotherapy did not gain a significant survival benefit from adherence to the respective treatment recommendations. Survival only differed between patients adhering to and patients not adhering to a recommendation for alloSCT (median survival of 74 vs 28 months; 95% CI 7.5; 48.5, $p=0.015$).

Based on the patient cohort, supportive care regimens, Lenalidomide, HMA, as well as intensive chemotherapy do not appear to improve overall survival, whereas allogeneic stem cell transplantation provided a significant survival benefit for all patients eligible for the respective treatment.

This work underlines that most of the therapeutic options for MDS only provide limited impact on overall survival. Furthermore, only alloSCT is powerful enough to render deviation from guideline-based expert advice a major disadvantage in terms of prognosis. The therapy of MDS clearly is in need of better therapeutic options which can make a change when correctly applied by an MDS expert.

Abkürzungsverzeichnis

- aCML** atypische chronisch myeloische Leukämie
- ALL** akute lymphatische Leukämie
- AML** akute myeloische Leukämie
- ANC** absolute neutrophil count
- ATG** Anti-Thymozyten-Globulin
- B-NHL** B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
- BSC** Best supportive care
- CLL** chronisch lymphatische Leukämie
- CMML** chronisch myelomonozytäre Leukämie
- CPSS** CMML specific prognostic scoring system
- CSA** Cyclosporin A
- ELN** European Leukemia Net
- EPO** Erythropoietin
- G-CSF** Granulocyte colony stimulating factor
- Hb** Hämoglobin
- HCT-CI** Hematopoietic stem cell transplantation comorbidity index
- HMA** Hypomethylierende Agenzien
- IPSS-R** International Prognostic Scoring System revised
- KI** Konfidenzintervall
- KM** Knochenmark
- MDS** myelodysplastische Syndrome
- MDS CI** MDS comorbidity index
- MDS EB** MDS mit Blastenexzess
- MDS MLD** MDS mit multilineärer Dysplasie
- MDS RS MLD** MDS mit multilineärer Dysplasie und Ringsideroblasten
- MDS RS SLD** MDS mit unilineärer Dysplasie und Ringsideroblasten
- MDS SLD** MDS mit unilineärer Dysplasie
- MPN** myeloproliferative Syndrome
- tMDS** therapieassoziiertes MDS
- w&w** watch and wait

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	MYELOYDYSPLASTISCHE UND MYELOPROLIFERATIVE SYNDROME	1
1.1.1	<i>Myelodysplastische Syndrome</i>	1
1.1.1.1	Klassifikation der myelodysplastischen Syndrome	2
1.1.2	<i>Myeloproliferative Erkrankungen</i>	5
1.2	ENTWICKLUNG THERAPEUTISCHER ENTSCHEIDUNGEN BEI MDS	6
1.2.1	<i>Hilfsmittel zur Entwicklung therapeutischer Entscheidungen bei MDS</i>	6
1.2.1.1	International Prognostic Scoring System Revised (IPSS-R).....	6
1.2.1.2	CPSS	7
1.3	THERAPEUTISCHE OPTIONEN BEI MDS.....	9
1.3.1	<i>MDS mit niedrigem Risiko</i>	9
1.3.2	<i>MDS mit hohem Risiko</i>	10
1.4	THERAPEUTISCHE OPTIONEN BEI CMML.....	11
1.5	BEGLEITERKRANKUNGEN BEI MDS-PATIENTEN	12
1.5.1	<i>Hilfsmittel zur Evaluation von Begleiterkrankungen bei MDS-Patienten</i>	12
1.5.1.1	Komorbiditätsindex für Patienten mit hämatopoietischer Stammzelltransplantation	12
1.5.1.2	MDS Comorbidity Index	14
2	FRAGESTELLUNGEN UND ZIELE DER ARBEIT	15
3	MATERIAL UND METHODEN.....	17
4	ERGEBNISSE	23
4.1	EPIDEMIOLOGISCHE, HÄMATOLOGISCHE UND PROGNOSTISCHE ERGEBNISSE	23
4.1.1	<i>Epidemiologische Parameter</i>	23
4.1.2	<i>Hämatologische und zytogenetische Parameter</i>	25
4.1.3	<i>Prognostische Parameter</i>	27
4.2	GESAMTÜBERLEBEN	28
4.3	DEMOGRAPHISCHE UND EPIDEMIOLOGISCHE ERGEBNISSE	30
4.3.1	<i>MDS comorbidity Index (MDS CI)</i>	30
4.3.2	<i>Hematopoietic stem cell comorbidity index (HCT CI)</i>	33
4.3.3	<i>Wohnort</i>	33
4.3.4	<i>Anzahl der Vorstellungen</i>	35
4.3.5	<i>Zeit von der MDS-Erstdiagnose bis zur Erstvorstellung</i>	35
4.3.6	<i>Vergleich der Adhärenz und Non-Adhärenz</i>	36
4.3.7	<i>AML-Transformation</i>	40
4.4	ÜBERSICHT ÜBER EMPFEHLUNGEN, ADHÄRENZ UND ALTERNATIVE THERAPIEWEGE	43
4.4.1	<i>Watch and Wait- Strategie</i>	44

4.4.2	<i>Best Supportive Care</i>	45
4.4.3	<i>Lenalidomid</i>	46
4.4.4	<i>Individuelle Therapiekonzepte</i>	46
4.4.5	<i>Einschluss in klinische Studien</i>	47
4.4.6	<i>Epigenetische Therapie</i>	47
4.4.7	<i>Chemotherapie</i>	48
4.4.8	<i>Allogene Stammzelltransplantation</i>	50
4.5	VERGLEICH DER ADHÄRENZ ZWISCHEN AM UKD UND PERIPHER BEHANDELTEN PATIENTEN	53
4.6	VERGLEICH DER ADHÄRENZ UNTER- BZW. ÜBERTHERAPIERTER PATIENTEN	56
4.7	<i>MATCHED PAIRS-ANALYSE</i>	60
4.7.1	<i>Gesamtvergleich zwischen Patienten der Studienkohorte und der Vergleichspopulation</i>	60
4.7.2	<i>Lenalidomid</i>	63
4.7.2.1	Adhärente Patienten der Lenalidomid-Gruppe.....	63
4.7.2.2	Nicht-adhärente Patienten der Lenalidomid-Gruppe	65
4.7.3	<i>Epigenetische Therapie</i>	68
4.7.3.1	Adhärente Patienten der HMA-Gruppe	68
4.7.3.2	Nicht-adhärente Patienten der HMA-Gruppe.....	71
4.7.4	<i>Chemotherapie</i>	75
4.7.5	<i>Allogene Stammzelltransplantation</i>	75
4.7.5.1	Adhärente Patienten der allogenen Stammzelltransplantation	75
4.7.5.2	Nicht-adhärente Patienten der allogenen Stammzelltransplantation	79
4.8	THERAPIE-ASSOZIIERTE / SEKUNDÄRE MDS	83
5	DISKUSSION	90
6	LITERATURVERZEICHNIS	95
7	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	98
8	TABELLENVERZEICHNIS	102

Einleitung

1.1 Myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome

Die Entwicklung von der hämatopoietischen Knochenmarkstammzelle bis hin zur reifen Blutzelle kann in zwei Hauptlinien unterteilt werden: die myeloische und die lymphatische Linie. Aus diesen beiden Linien entstehen im Verlauf alle Zelltypen des Blutes. In meiner Arbeit werde ich mich auf Erkrankungen der myeloischen Reihe konzentrieren. Erkrankungen myeloischer Stammzellen können neben der akuten myeloischen Leukämie (AML), in zwei dominierende Gruppen unterschieden werden: die rein myelodysplastischen Syndrome (MDS) auf der einen Seite und auf der anderen die gemischt myelodysplastischen/myeloproliferativen Syndrome (MDS/MPN).

1.1.1 Myelodysplastische Syndrome

Die myelodysplastischen Syndrome zeichnen sich durch eine ineffektive Entwicklung und eine daraus resultierende Reifungsstörung der myeloischen Stammzelle im Knochenmark aus. Diese gestörte Entwicklung führt zum insuffizienten Ausreifen der Zellen und bedingt so Zytopenien der drei myeloischen Zelllinien im peripheren Blut. Durch die unzureichende Ausreifung der hämatopoietischen Zellen kann es zudem im Knochenmark und auch im peripheren Blut zu einer Anreicherung an unreifen Vorläuferzellen kommen. Die Erkrankung kann über viele Jahre einen asymptomatischen und deshalb unentdeckten Verlauf nehmen. Beim Auftreten klinischer Symptome äußert sich dies in Zeichen der hämatopoietischen Insuffizienz. Vorrangig sind anämie-assoziierte Symptome wie Belastungsdyspnoe und Müdigkeit. Darüber hinaus können Patienten aufgrund der Leukozytopenie anfälliger für Infektionen werden. Vor allem Infektionen des Atemtrakts stehen hier im Vordergrund. Seltener kommt es durch eine Thrombozytopenie zu einer verstärkten Blutungsneigung mit Blutungszeichen, wie Petechien oder Hämatomen. MDS treten mit einer Neuerkrankungsrate von ca. 4/100.000 Einwohnern in der deutschen Gesamtbevölkerung auf. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren und betrifft Männer häufiger als Frauen [3].

In 90% der Fälle entstehen myelodysplastische Syndrome idiopathisch als primäre Erkrankungen. Sekundäre bzw. therapie-assoziierte Erkrankungen treten bei 10% der

Patienten auf und stehen in einem kausalen Zusammenhang mit einer vorangehenden Schädigung des Knochenmarks. Entscheidende Gründe sind Chemo- oder Radiotherapien in der Anamnese oder eine Exposition mit Benzol und ähnlichen toxischen Stoffen [4].

1.1.1.1 Klassifikation der myelodysplastischen Syndrom

Die Klassifikation des MDS basiert auf der im Jahre 1982 verfassten Einteilung der French-American-British Cooperative Group [5]. Diese fußt vor allem auf zytomorphologischen Parametern. Ein essentielles diagnostisches Kriterium ist hierbei der prozentuale Anteil der Blasten im Knochenmark. Außerdem liegt das Augenmerk auf der Ausprägung der Reifungsstörung, wobei ein obligates diagnostisches Kriterium eine Dysplasie von mehr als 10 % der Zellen einer myeloischen Linie im Knochenmark ist.

Eine verfeinerte Einteilung der bekannten Subtypen beruft sich auf die WHO-Klassifikation myeloischer Neoplasien sowie akuter myeloischer Leukämien, die erstmals 1999 vorgeschlagen wurde [6]. Diese richtet ihren Blick neben der bekannten Zytomorphologie nun auch auf die Zytogenetik und auf Zellwerte im peripheren Blut. Zudem unterscheidet sie zwischen der Gruppe der reinen myelodysplastischen Syndrome und der Gruppe der gemischt myelodysplastischen/ myeloproliferativen Syndrome [7]. Die WHO-Klassifikation steht seit ihrem erstmaligen Erscheinen in einem stetigen Umbruch. Vertiefend eingehen möchte ich auf die erneuerte WHO-Klassifikation von 2016, da diese Anwendung in meiner Arbeit findet (Tabelle 1). Anhand dieser Klassifikation können die myelodysplastischen Syndrome zum besseren Verständnis in zwei Gruppen unterteilt werden: auf der einen Seite die Gruppe der Dysplasien ohne Blastenvermehrung, auf der anderen Seite Subtypen mit einer Blastenvermehrung.

Zur Gruppe der ersteren gehören die MDS mit Einzelliniendysplasie (MDS SLD) und Mehrliniendysplasie (MDS MLD). Dabei betrifft die Dysplasie entweder eine Linie der myeloischen Hämatopoiese oder zwei oder drei Zelllinien. Bei beiden Formen finden sich weniger als 5% Blasten im Knochenmark.

Beim MDS mit ringsideroblastischem Phänotyp existiert ebenfalls eine Dysplasie einer Zelllinie (MDS RS SLD) oder mehrerer Zelllinien (MDS RS MLD). Hierbei sind mehr als 15% Ringsideroblasten im Knochenmark bzw. eine pathogene SF3B1-Mutation und mindestens 5% Ringsideroblasten obligat.

Eine Sonderstellung nimmt das MDS del(5q) ein. Dabei liegt zytogenetisch ein Verlust genetischen Materials auf dem langen Arm von Chromosom 5 vor. Wird in der zytogenetischen Untersuchung von Knochenmark oder peripherem Blut eine isolierte Deletion 5q oder eine Deletion 5q mit einer weiteren chromosomalen Einzelaberration, außer auf Chromosom 7, identifiziert, wird der Patient der Gruppe der MDS del(5q) zugerechnet.

Die Gruppe mit einer Vermehrung an unreifen Vorläuferzellen (>5% Blasten im Knochenmark, >1% Blasten im peripheren Blut) umfasst das MDS mit Blastenexzess 1 (MDS EB 1, 5-9% myeloische Blasten im Knochenmark) und das MDS mit Blastenexzess 2 (MDS EB 2, 10-19% myeloische Blasten im Knochenmark, >5% Blasten im peripheren Blut).

Der Übergang in eine akute Leukämie findet definitionsgemäß bei einer Vermehrung von mehr als 20% myeloischer Vorläuferzellen im Knochenmark statt.

Tabelle 1 WHO-Klassifikation der myelodysplastischen Syndrome 2016

Subtyp	Dysplastische Reihen	Blasten im Knochenmark	Blasten im peripheren Blut	Ringsideroblasten	Weitere Aspekte
MDS mit unilineärer Dysplasie (MDS-SLD)	1		< 1%, keine Auerstäbchen	< 15%	
MDS mit unilineärer Dysplasie und Ringsideroblasten (MDS-RS-SLD)	1	< 5%	<1%, keine Auerstäbchen	> 15%	
MDS mit multilineärer Dysplasie (MDS-MLD)	2 oder 3	< 5%	< 1%, keine Auerstäbchen	< 15%	
MDS mit multilineärer Dysplasie und Ringsideroblasten (MDS-RS-MLD)	2 oder 3	< 5%	< 1%, keine Auerstäbchen	> 15%	
MDS mit del(5q)	1-3	< 5%	< 1%, keine Auerstäbchen	irrelevant	Del(5q) isoliert oder mit weiterer Einzel-Aberration
MDS mit Blastenzexzess 1 (MDS EB 1)	0-3	5-9%	2-4%, keine Auerstäbchen	irrelevant	
MDS mit Blastenzexzess 2 (MDS EB 2)	0-3	10-19%	5-19% oder Auerstäbchen präsent	irrelevant	

1.1.2 Myeloproliferative Erkrankungen

Chronisch myelomonozytäre Leukämien (CMML) zeigen sowohl dysplastische als auch proliferative Eigenschaften und fallen so in die Gruppe der myelodysplastischen/myeloproliferativen Entitäten.

Sie treten, wie auch die rein myelodysplastischen Syndrome, gehäuft im höheren Lebensalter auf, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen.

Obligat sind bei der Diagnosestellung der Nachweis einer persistierenden Monozytose im peripheren Blut mit mehr als 10% Monozyten und gleichzeitig mehr als 1000 Monozyten/ μl , sowie von Dysplasien von 1-3 myeloischen Linien im Knochenmark. Auch eine Vermehrung von Blasten ist möglich. Anhand derer wird die CMML in drei Subtypen unterteilt (CMML 0/1/2) [7].

Die Unterscheidung zwischen proliferativen und dysplastischen Typen der CMML wird anhand der Leukozytenzahl im peripheren Blut getroffen [7] und erleichtert das Verständnis des Zustandekommens unterschiedlicher klinischer Symptome.

Die dysplastische Variante äußert sich, ähnlich den myelodysplastischen Syndromen, eher in Zeichen einer hämatopoietischen Insuffizienz mit den begleitenden klinischen Folgen der peripheren Zytopenien. Die proliferative Form, mit einer erhöhten Leukozytenzahl, äußert sich klinisch eher im Auftreten von konstitutionellen Symptomen wie Hepato- und Splenomegalie.

1.2 Entwicklung therapeutischer Entscheidungen bei MDS

Therapeutische Entscheidungen kombinieren Risikostratifizierung und Prognoseevaluation miteinander. Die Basis der Entscheidungsfindung bilden diagnostische Parameter. Dazu zählen die Anzahl an Blasten im Knochenmark, das Vorhandensein chromosomaler Aberrationen und klinische Aspekte wie das Ausmaß der hämatopoietischen Insuffizienz [8]. Weiterhin spielen patientenspezifische Parameter wie Alter, Geschlecht, Komorbiditäten und zuletzt vor allem auch der individuelle Wunsch des Patienten eine entscheidende Rolle.

1.2.1 Hilfsmittel zur Entwicklung therapeutischer Entscheidungen bei MDS

1.2.1.1 International Prognostic Scoring System Revised (IPSS-R)

Erleichterung bei der Entwicklung therapeutischer Entscheidungen im klinischen Alltag bringen Prognosescores. Sie haben jeweils verschiedene Schwerpunkte inne und eignen sich für unterschiedliche therapeutische Fragestellungen.

Eine zentrale Stellung nimmt das *International Prognostic Scoring System* [9] bzw. die im Jahre 2012 überarbeitete Version (IPSS-R) ein (Tabelle 2). Es definiert nunmehr fünf Risikogruppen, die sich aus Blasten im Knochenmark, zytogenetischer Einteilung und dem Grad der vorhandenen Zytopenien zusammensetzen. Die Zytogenetik hat in der überarbeiteten Version das höchste prognostische Gewicht und geht als bedeutsamster unabhängiger Prognosefaktor mit fünf zytogenetischen Kategorien, die sich aus 19 verschiedenen Subgruppen zusammensetzen, in den IPSS-R ein [10]. Basierend auf den entstehenden Risikogruppen resultieren fünf Prognosekategorien, die jeweils einem signifikant unterschiedlichen Gesamtüberleben zugeordnet werden können (*very good* [61 Monate], *good* [49 Monate], *intermediate* [26 Monate], *poor* [16 Monate], *very poor* [6 Monate]) [11].

Tabelle 2 Parameter des International Prognostic Scoring System Revised

Gewichtung der Parameter							
Variable	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Blasten im Knochenmark in %	≤ 2		> 2 - < 5		5 - 10	> 10	
Hämoglobin in g/dl	≥ 10		8 - < 10	< 8			
Thrombozyten /nl	≥ 100	50 - < 100	< 50				
Neutrophile /nl	≥ 800	< 800					
Karyotyp	Sehr günstig		günstig		intermediär	ungünstig	Sehr ungünstig

Prognostische Risikogruppe	Score	Gesamtüberleben*	AML 25 %*
sehr niedriges Risiko	≤ 1,5	8,8	NR
niedriges Risiko	> 1,5 - 3	5,3	10,8
intermediäres Risiko	> 3 - 4,5	3,0	3,2
hohes Risiko	> 4,5 - 6	1,6	1,4
sehr hohes Risiko	> 6	0,8	0,73

* Median, in Jahren

1.2.1.2 CPSS

Für die Prognoseevaluation sowie für die sich anschließende therapeutische Entscheidung werden bei der CMML ähnliche Parameter herangezogen wie bei den MDS. Es handelt sich dabei um patientenspezifische sowie erkrankungsspezifische Merkmale. Diese haben Einzug in das *CMML specific prognostic scoring system*, kurz CPSS, gefunden [12] (Tabelle 3). Berücksichtigt werden der medulläre Blastenanteil, die Leukozytenanzahl im peripheren

Blut, die Frequenz des Transfusionsbedarfs und eine CMML-spezifische Kategorisierung zytogenetischer Befunde. Anhand dieser Parameter werden vier Risikogruppen spezifiziert, die sowohl eine Aussage über das mediane Gesamtüberleben als auch über das mediane Risiko eine AML zu entwickeln treffen. In einer Weiterentwicklung dieses *Scores* (CPSS mol) wurden fünf molekulare Marker zur verbesserten Risikostratifizierung hinzugezogen [13].

Tabelle 3 Parameter des CPSS

Parameter	Punktzahl		
	0	1	2
WHO-Subtyp	CMML 1	CMML 2	
Leukozyten peripher		< 13000/ μ l	
Zytogenetik	normal, isolierte -Y	andere Anomalien	+8, Aberration an Chromosom 7, > 3 Anomalien
Transfusionsbedarf	nein	ja	
Prognostische Risikogruppe	Score	Gesamtüberleben*	AML 25 %*
niedrig	0	72	95
intermediär I	1	31	40
intermediär II	2 - 3	13	11
hoch	4 - 5	5	4

*Median, in Monaten

1.3 Therapeutische Optionen bei MDS

Einer Risiko- und Prognosestratifizierung schließt sich im klinischen Prozess die Überlegung des individuell angepassten Therapiekonzepts an.

Die Basis der Therapie eines jeden MDS-Patienten, der klinische Symptome zeigt, unabhängig vom jeweiligen Risikoprofil, bilden supportive Maßnahmen zur Erhaltung der Lebensqualität sowie zur Prävention von Anämie-assoziierten Folgen, wie einer schweren Müdigkeit, Synkopen oder Stürzen. Zu diesen Basismaßnahmen gehören Transfusionen von Erythrozyten- sowie Thrombozytenkonzentraten, die Gabe von erythropoetischen Wachstumsfaktoren, wie Erythropoetin und G-CSF, und die Gabe von Antibiotika im Falle von schweren Infekten [14].

Bei polytransfunden Patienten sollte stets der Ferritinwert überwacht werden und im Falle einer sekundär entstehenden Eisenüberladung kann mittels Eisenchelatoren die Ausscheidung von Eisen herbeigeführt werden. Schwerwiegenden Folgen wie Herzrhythmusstörungen kann auf diese Weise vorgebeugt werden [15]. Die bisher einzig kurative Therapie der myelodysplastischen Syndrome stellt die allogene Stammzelltransplantation dar.

Ein Einschluss in eine klinische Studie sollte, ebenfalls unabhängig von der jeweiligen Risikogruppe, immer angestrebt werden, falls sich keine Standardtherapie anbietet, oder falls die Standardtherapien nicht wirksam sind. Der Einschluss in eine klinische Studie ermöglicht den früheren Zugang zu neuen Therapieoptionen.

Analog zur Risikoeinteilung nach IPSS-R ist es möglich die vorhandenen Therapieoptionen nach Patientengruppen mit niedrigem und hohem Risiko einzuteilen.

1.3.1 MDS mit niedrigem Risiko

Patienten mit einer asymptomatischen MDS-Erkrankung und einem niedrigen Risikoscore werden im Sinne der *watch and wait*-Strategie in regelmäßigen klinischen Kontrollen engmaschig beobachtet.

Kommt es durch das Auftreten von Symptomen der hämatopoietischen Insuffizienz zu einer klinischen Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Patienten bildet die oben beschriebene supportive Therapie die Basis zur Wiederherstellung und Erhaltung der Lebensqualität.

Ebenso wie in der WHO-Einteilung nimmt auch das MDS del(5q) bei den verfügbaren therapeutischen Optionen eine herausragende Stellung ein. Bei Niedrigrisikopatienten mit einer Deletion an Chromosom 5 und einem Transfusionsbedarf für Erythrozytenkonzentrate lässt sich durch die Gabe der immunmodulatorischen Substanz Lenalidomid in ungefähr 2/3 der Fälle eine Transfusionsunabhängigkeit und in einigen Fällen auch eine zytogenetische Remission mit Verschwinden des aberranten Klon erreichen.

Eine immunsuppressive Therapie, etwa mit Anti-Thymozyten-Globulin (ATG), Kortikosteroiden oder Cyclosporin A (CSA), wird in Einzelfällen durchgeführt und kommt meist erst dann zum Einsatz, wenn die Patienten zuvor mit Wachstumsfaktoren oder Lenalidomid behandelt wurden, im Verlauf aber das Ansprechen verlieren. Problematisch bei diesen immunsuppressiven Therapiepfaden ist jedoch, dass Parameter, die ein mögliches Ansprechen vorhersagen, schwierig zu identifizieren sind [16].

1.3.2 MDS mit hohem Risiko

Die wichtigste Frage, die sich der behandelnde Hämatologe bei einem Patienten mit Hoch-Risiko-MDS stellen sollte, ist, ob der Patient potenziell ein Kandidat für eine allogene Stammzelltransplantation ist. Diese Möglichkeit besteht in der Regel für Patienten in sehr gutem Allgemeinzustand, die jünger als 65-70 Jahre sind [8]. In diesem Falle sollte der Patient zur weiteren Diagnostik und zum Transplantations-*work up* in einem Transplantationszentrum vorgestellt werden.

Für Patienten, die sich aus verschiedenen Gründen nicht für eine allogene Stammzelltransplantation qualifizieren, steht die epigenetische Therapie mit Azacytidine zur Verfügung. Während des Voranschreitens der Erkrankung steht in einer Vielzahl der MDS-Erkrankungen die Hypermethylierung des Erbguts im Vordergrund. Dadurch werden molekulare Signalwege stillgelegt, die das Voranschreiten der Erkrankung verhindern können. Sowohl Azacytidine als auch Decitabine sind in der Lage, das Erbgut zu demethylieren. So wird die Akkumulation weiterer klonaler Aberrationen verhindert und die klonale Evolution verlangsamt [17]. Dadurch kann sich die Hämatopoiese verbessern und konsekutiv auch die Last der klinischen Symptomatik zurückgehen. Bereits vorhandene dysplastische Stammzellen werden dadurch in der Regel aber nicht dezimiert. So kann ein Verlust des Ansprechens erklärt werden, welcher bei vielen Patienten im Verlauf der Therapie mit hypomethylierenden Substanzen auftritt. Nur etwa 50% der Patienten sprechen

auf die Therapie an. Falls diese epigenetische Therapie versagt, sei es durch einen Verlust des Ansprechens oder aber durch eine Unverträglichkeit oder etwaige Nebenwirkungen, gibt es keine zugelassene *second-line* Therapie.

Induktionschemotherapien, wie sie analog einer akuten myeloischen Leukämie, etwa im Rahmen der AML-Studiengruppe, oder aber niedrig-dosierte und dadurch nicht intensive Chemotherapien, werden in Einzelfällen durchgeführt, stellen jedoch keine etablierte Therapieoption dar [18].

1.4 Therapeutische Optionen bei CMML

Die Anwendung des CPSS erlaubt ebenso wie bei den MDS eine Einteilung nach niedrigem Risiko auf der einen und hohem Risiko auf der anderen Seite. Patienten, die eine Erkrankung mit niedrigem Risiko haben und deren CMML weder eine stark proliferative Komponente aufzeigt noch sich symptomatisch äußert, werden im Sinne der *watch and wait*-Strategie engmaschig überwacht, bis Symptome auftreten oder klinische Befunde für eine Progression der Erkrankung sprechen.

Therapeutisch relevant ist die bereits beschriebene Unterscheidung der dysplastischen und der proliferativen Variante. Bei proliferativen Typen steht zur Verminderung der Leukozytenanzahl und zur Vermeidung von thrombembolischen Ereignissen die Zytoreduktion mittels Hydroxyharnstoff im Vordergrund.

Überwiegen klinische Symptome einer hämatopoietischen Insuffizienz bei einem Vorliegen von Zytopenien im peripheren Blut, werden vorzugsweise hypomethylierende Agenzien wie Azacytidine und Decitabine, analog der MDS-Therapie, angewandt [19].

Beide Therapievarianten können sowohl palliativ als auch in der kurativen Zielsetzung als *Bridging* bis zur allogenen Stammzelltransplantation durchgeführt werden.

Die einzig kurative Therapie ist auch hier nur die allogene Stammzelltransplantation, wobei die Dauerheilungschancen bei der CMML geringer sind [20].

1.5 Begleiterkrankungen bei MDS-Patienten

Wie zuvor bereits erwähnt, liegt das mediane Erkrankungsalter bei MDS bei 70 Jahren. Das höhere Alter hat per se einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben der MDS-Patienten, vor allem der Niedrigrisikogruppen. Es beeinflusst weiterhin auch indirekt das Überleben derjenigen Patienten, die nach dem IPSS-R der Gruppe mit dem höheren Risiko zugeordnet werden können, da ein höheres Alter häufig ein Ausschlusskriterium für intensive und deshalb gleichermaßen toxische Therapieoptionen wie eine allogene Stammzelltransplantation oder eine Induktionschemotherapie darstellt.

Des Weiteren ist das Alter auch in der hämatologisch gesunden Normalbevölkerung mit Komorbiditäten assoziiert. Auch das Risiko einer Multimorbidität, gekennzeichnet durch das parallele Auftreten einer Vielzahl chronischer Erkrankungen, steigt mit zunehmendem Alter. Dennoch ist das biologische Alter per se kein unbedingtes Ausschlusskriterium für eine Transplantation.

In mehr als 50% der Fälle ist es deshalb so, dass neben der hämatologischen Erkrankung auch noch mindestens eine weitere Komorbidität vorliegt [21]. Diese Begleiterkrankungen sind ein starker prognostischer Faktor bei Patienten mit MDS und nehmen einen negativen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung und auf das Gesamtüberleben.

Aus diesen Gründen ist eine prospektive Identifikation der Begleiterkrankungen bereits während der initialen hämatologischen Diagnostik essentiell, um eine Aussage über die Prognose treffen zu können, aber auch um gleichsam auszuschließen, dass diese potentiell mit dem gewählten Betreuungs- und Therapiekonzept kollidieren.

1.5.1 Hilfsmittel zur Evaluation von Begleiterkrankungen bei MDS-Patienten

1.5.1.1 Komorbiditätsindex für Patienten mit hämatopoietischer Stammzelltransplantation

Sorrer et al. entwickelten im Jahre 2005 einen Index zur Identifikation von Komorbiditäten bei Patienten mit malignen bzw. non-malignen hämatologischen Erkrankungen (*Hematopoietic stem cell transplantation comorbidity index*, HCT CI), die zuvor nach den gängigen Parametern evaluiert wurden und potenziell für eine allogene Stammzelltransplantation in Frage kommen [22].

Näher betrachtet werden 17 Begleiterkrankungen, die je nach Grad der Ausprägung mit einer unterschiedlichen Punktzahl berücksichtigt werden. Die untenstehende Tabelle 4

vergegenwärtigt die unterschiedliche Gewichtung der für diesen *Score* relevanten Parameter. Nach Zipperer et al. [21] ist es möglich, diesen *Score* bereits in niedrigen Punktbereichen in drei Gruppen zu unterteilen. Patienten mit 0 Punkten gehören in die Gruppe mit niedrigem Risiko. Ein intermediäres Risiko wird für 1 bis 2 Punkte beschrieben. MDS-Patienten mit mehr als 3 Punkten fallen in die Gruppe mit hohem Risiko [21].

Die Tatsache, dass das klinische Setting im Sinne einer Stammzelltransplantation nicht auf den Großteil der MDS-Patienten übertragen werden kann, da die meisten Therapiemodalitäten weniger intensiv verankert sind, schmälert die Relevanz des HCT CI für die allgemeine MDS-Population.

Tabelle 4 Parameter des Komorbiditätsindex für Patienten mit hämatopoietischer Stammzelltransplantation

Begleiterkrankung	Punktzahl		
		solider Tumor	3
Arrhythmie	1	Herzklappe	3
kardiale Erkrankung	1	schwere Lungenerkrankung	3
chronisch entzündliche Darmerkrankung	1	moderate/ schwere hepatische Erkrankung	3
Diabetes	1	keine der oben genannten	0
zerebrovaskuläre Erkrankung	1		
psychiatrische Erkrankung	1		
milde hepatische Erkrankung	1		
Adipositas	1		
Infektion	1		
rheumatologische Erkrankung	2		
gastrointestinale Ulcera	2		
moderate/ schwere renale Erkrankung	2		
moderate Lungenerkrankung	2		

1.5.1.2 MDS Comorbidity Index

Die italienische MDS-Studiengruppe setzte sich 2010 mit der Optimierung des Krankheitsscores auseinander, um ihn auch außerhalb des Transplantationssettings auf die allgemeine MDS-Kohorte übertragen zu können. Identifiziert wurden in diesem Zuge fünf relevante und häufige Komorbiditäten speziell bei MDS-Patienten [23].

Die fünf Erkrankungen sind Herz- und Lebererkrankungen, mittelschwere bis schwere Lungenerkrankungen, chronische Niereninsuffizienzen und sowohl aktive als auch in der Vergangenheit liegende solide Tumorerkrankungen. Hier wurden der Praktikabilität halber ebenfalls drei Risikogruppen beschrieben, die sich im Gesamtüberleben signifikant unterscheiden. Die Gruppe mit dem niedrigsten Risiko wird mit 0 Punkten versehen, 1 bis 2 Punkte erhält die Gruppe mit intermediärem Risiko und bei mehr als 3 Punkten gehören die Patienten zu der Gruppe mit hohem Risiko (Tabelle 5).

Tabelle 5 Parameter des MDS Comorbidity Index und daraus resultierende Risikogruppen

Komorbidität	Punktzahl
Herzerkrankung	2
mittelschwere bis schwere Lebererkrankung	1
schwere Lungenerkrankung	1
Nierenerkrankung	1
solider Tumor	1
Risikogruppen	
Niedrigrisiko	0
intermediäres Risiko	1 - 2
Hochrisiko	> 2

2 Fragestellungen und Ziele der Arbeit

Die Therapieplanung von Patienten mit myelodysplastischen Syndromen basiert im Wesentlichen auf der Einschätzung des individuellen Allgemeinzustands und der Begleiterkrankungen, der krankheitsspezifischen, morphologischen, chromosomalen und molekularen Charakteristika und vor allem auch dem Wunsch des Patienten. Geeignete Messinstrumente sind, wie eingangs erwähnt, zum einen der MDS-Komorbiditätsindex [23], der IPSS-R [10] und die WHO-Klassifikation [24]. Alle drei Instrumente werden unabhängig voneinander für MDS-Patienten angewandt, um so ein individuelles Risikoprofil zu erstellen. Die Risikoeinschätzung bezieht sich zum einen auf die Wahrscheinlichkeit, mit der sich eine akute myeloische Leukämie entwickeln kann und zum anderen auf die zu erwartende mediane Überlebenszeit der Patienten.

Nach einer ausführlichen Recherche der aktuellen sowie vergangenen Literatur zum Thema der Leitlinienadhärenz bei MDS, musste ich feststellen, dass keine Daten vorhanden sind, die dieses Thema näher beleuchten. Phase-III-Studien belegen zum Beispiel eine Lebensverlängerung für Patienten, die Vidaza erhalten. Für die Therapie mit Eisenchelatoren hingegen, gibt es keine Phase-III-Daten. Ein möglicher Grund für das Fehlen dieser Literatur könnte sein, dass man nicht nur die Adhärenz der Patienten untersucht, sondern gleichsam prüft, ob es überhaupt sinnvoll ist, Patienten im klinischen Alltag so zu behandeln, wie es breit anerkannte Leitlinien vorschlagen.

Es existieren nur wenige etablierte Therapieverfahren für Patienten mit MDS, deren Einfluss auf das Gesamtüberleben außerhalb von klinischen Studien bislang völlig unzureichend untersucht ist [25].

Meine Arbeit beleuchtet deshalb das Zustandekommen therapeutischer Empfehlungen am UKD, basierend auf dem jeweiligen Risikoprofil und deren Umsetzung im klinischen Alltag. Ein relevanter Aspekt sind die dadurch entstehenden Auswirkungen auf den individuellen Krankheitsverlauf.

Im Einzelnen sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Durch welche biologischen und demographischen Eigenschaften werden die Patienten charakterisiert, die sich am UKD vorstellen?
2. Auf welchen Parametern basieren die im UKD empfohlenen Therapien?
3. Wie ist die Adhärenz zu den gegebenen Empfehlungen?
4. Aus welchen Gründen sind entgegen der Empfehlung andere Therapieentscheidungen gefällt worden?
5. Haben möglicherweise die aufgrund der Empfehlungen durchgeführten Therapien Einfluss auf die Prognose und das Gesamtüberleben der Patienten?

3 Material und Methoden

Diese klinisch prospektive Arbeit wurde im MDS-Zentrum des Universitätsklinikums Düsseldorf (UKD), in der Funktion als Drittzentrum, durchgeführt. Ein Drittzentrum ist dadurch charakterisiert, dass Patienten zuvor bereits eine Konsultation bei ihrem Hausarzt sowie bei einem niedergelassenen Hämatologen, oder in einem anderen Krankenhaus mit einer hämatologischen Klinik durchlaufen haben und nun in ein spezialisiertes Zentrum überwiesen werden.

Für diese Arbeit wurde in den Jahren 2015 bis 2018 prospektiv ein Patientenkollektiv von 381 Patienten erhoben und im Rahmen der Vorstellung in der hämatologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf als Drittzentrum dokumentiert.

Für diesen Zweck wurde ein MDS-Erstdokumentationstool entwickelt, welches ermöglicht, den WHO-Subtyp bei Erstvorstellung, den IPSS-R mit den dazugehörigen Parametern, Zytogenetik, Blasten im Knochenmark, absolute Neutrophilenzahl, Thrombozyten sowie Hämoglobin, den MDS-CI sowie den HCT-CI, und zuletzt auch die dort ausgesprochene Therapieempfehlung prospektiv zu notieren. Die am UKD ausgesprochenen Empfehlungen gliedern sich in acht Therapiekategorien (Tabelle 6).

Diese Erstdokumentation wurde für jeden Patienten von mir vervollständigt und Therapieempfehlungen im Verlauf wurden ergänzt, falls weitere Vorstellungen des Patienten stattfanden. Die untenstehende Abbildung 1 verdeutlicht den Dokumentationsalgorithmus. Im Anschluss erfolgte die ausführliche Patientendokumentation und Nachbeobachtung mit Hilfe der Patientenakten aus den hämatologischen Ambulanzen sowie die Durchsicht des krankenhauses internen Dokumentationssystems *Medico*.

Es wurde die durchgeführte Therapie sowie deren zeitlicher Verlauf mit dem Beginn- bzw. Enddatum dokumentiert und mit der in den hiesigen Ambulanzen ausgesprochenen Empfehlung abgeglichen. Auch von der Empfehlung abweichende Therapieentscheidungen wurden detailliert dokumentiert. Gründe gegen das Ausführen der Empfehlung wurden ermittelt und dokumentiert.

Neben therapeutischen Parametern wurde demographischen und epidemiologischen Merkmalen, wie dem Wohnort und vorhandenen Komorbiditäten, besondere Aufmerksamkeit geschenkt.

Der aktuelle Status der Patienten wurde durch die Kontaktaufnahme mit dem Hausarzt bzw. dem niedergelassenen Hämatologen nachverfolgt. Die Nachbeobachtung der Patienten endete im Juli 2018.

Da die Patienten der Studienkohorte zum Zeitpunkt der Erstvorstellung noch nicht im Düsseldorfer MDS-Register eingepflegt waren, fand parallel die Aufnahme und Dokumentation in dieses statt. Die Dokumentation und Nachbeobachtung ist im Rahmen des deutschen MDS-Registers unter den Ethikvoten 3768 vom 28.06.2012 und 3008 vom 15.01.2008 möglich.

Das 1982 gegründete Düsseldorfer MDS-Register sammelt einheitlich dokumentierte Daten zu den Kategorien Anamnese, zytologische sowie histologische Diagnostik, Therapie, Zytogenetik und Molekulargenetik. Der stetig wachsende Datensatz wird durch regelmäßige Nachbeobachtungen der Patienten gepflegt. Dieses Patientenkollektiv dient in meiner Arbeit als Vergleichspopulation. Zum Zeitpunkt der nachfolgend beschriebenen Analysen hatte das Register 7196 Patienten inne.

Tabelle 6 mögliche Empfehlungen nach Kategorie

Empfehlungskategorie und dazugehörige Therapieoptionen	
1 watch and wait-Strategie	abwartendes Verhalten, ggf. mit engmaschiger Wiedervorstellung
2 supportive Therapie	Transfusionen von Erythrozyten- sowie Thrombozytenkonzentraten, erythropoietische Wachstumsfaktoren wie EPO und G-CSF, Antibiotika, Vitamine
3 immunmodulatorische Substanzen	Lenalidomid
4 Individuelle Therapie	Immunsuppression, Studienmedikamente wie Luspatercept und Imetelstat
5 Einschluss in klinische Studien	
6 epigenetische Therapie	Azacytidine und Decitabine
7 Chemotherapien	Induktion- sowie nicht-intensive Chemotherapie
8 allogene Stammzelltransplantation	

Abb. 1 Beispiel der Dokumentation eines Patienten bei Erstvorstellung

MDS Andere Diagnose
Speichern

WHO Klassifikation bei Diagnose (obligat)

RA = Refractory anaemia

RCMD = Refractory cytopenia with multilineage dysplasia

RAEB I = RA with excess of Blasts (5-9%)

RARS = RA with ring sideroblasts

RCMD-RS = RCMD with ring sideroblasts

RAEB II = RA with excess of Blasts (10-19%)

MDS associated with isolated del (5q)

MDS-U = MDS undclassifiable

CMML

Zytogenetik

del(11q), -Y

normal, del(20q), del(5q), einzeln und doppelt, del(12p)

+8, del(7q), t(17q), +19, +21, jede andere einzelne oder doppelte Anomalie, unabhängige Klone

-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), 2 Anomalien inklusive -7/del(7q), komplex mit 3 Anomalien

komplex mit > 3 Anomalien

Blasten im Knochenmark

<2%

3-4%

5-9%

>10%

IPSS-R = 8 (sehr ungünstig)

Granulozyten

>100000/µl

50000-100000/µl

<50000/µl

Hämoglobin

>10 g/dl

8-10 g/dl

<8%

Thrombozyten

>100000/µl

50000-100000/µl

<50000/µl

MDS-CI HCT-CI

Keine Komorbiditäten

Komorbiditäten unbekannt

Cardiac disease

Hepatic disease (moderate to severe)

Renal disease

Pulmonary disease (severe)

Solid tumor

MDS-CI = 1 (Intermediate risk)

Gehen sie mit dem Mauszeiger auf die Komorbiditäten links.

Neue Therapieentscheidung:

27.02.2019

19.03.2015

VIDAZA ALLO Studie, allo-Tx geplant

MDS, RAEB II, IPSS-R = 8, MDS-CI = 1, HCT-CI = 4

s. TuBo, therapiassoziiert, TP53 Mutation, Hoden-Ca und Colitis ulcerosa

Die statistische Aufarbeitung der erhobenen Daten erfolgte computergestützt mittels der *Software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), Version 25 (Chicago, IL, USA). Im ersten Schritt fand eine detaillierte Anfertigung der deskriptiven Statistik der Studienkohorte statt. Für die weitere statistische Analyse wurde eine *Matched-Pairs*-Analyse im *Matching*-Verhältnis 1: n durchgeführt (Abbildung 2). Die prospektiv erhobenen Daten der Studienkohorte wurden mit *Match*-Partnern aus dem Vergleichskollektiv des Düsseldorfer Registers verglichen, welches die Eliminierung von *Confoundern* in der Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeiten erleichtert. Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden mittels Kaplan-Meier-Verfahren berechnet. Als statistisch signifikant wurde ein zweiseitiger p-Wert von kleiner 0,05 erachtet.

Um Patienten im Zuge der *Matched-Pairs*-Analyse mit einem nahezu identischen Risikoprofil zu vergleichen, wurden folgende Parameter ausgewählt: Alter, Geschlecht, IPSS-R mit den dazugehörigen Parametern Hämoglobin, Blasten im Knochenmark, Thrombozyten, absolute Neutrophilenzahl und Zytogenetik sowie WHO-Subtyp. Bei dem Kriterium Alter wurde eine Abgleichtoleranz von +/- sieben Jahren zugelassen. Bei den hämatologischen Parametern der Studienkohorte handelt es sich um im Rahmen der Erstvorstellung im UKD erhobene Befunde. Ein *Matching* fand statt für die Therapiekategorien Lenalidomid, hypomethylierende Substanzen, Induktionstherapie und allogene Stammzelltransplantation; bei den beiden letzteren wurde als diagnostisches Werkzeug der MDS CI in die *Matching*-Prozedur mit einbezogen.

Das Studienkollektiv wurde darauffolgend in zwei Gruppen unterteilt: auf der einen Seite die Gruppe der Patienten, bei denen die ausgesprochene Empfehlung durchgeführt wurde, und auf der anderen Seite die Gruppe, bei der eine von der initialen Empfehlung abweichende Therapie durchgeführt wurde. Eine Empfehlung gilt als durchgeführt, wenn der Therapiestart sich innerhalb eines Zeitraums von drei bis vier Monaten nach Erstvorstellung am UKD befand. Bei der allogenen Stammzelltransplantation betrug der Toleranzzeitraum bis zur Durchführung sechs Monate, weil es logistisch aufwendiger Untersuchungen und der Identifikation eines Stammzellspenders bedarf.

Im nächsten Schritt wurden für die Patienten, bei denen die Empfehlung durchgeführt wurde, zwei *Matching*-Partner aus der Vergleichskohorte gesucht. Der eine Partner erhielt eine rein supportive Therapie (*BSC*), wobei der andere die jeweils korrespondierende, intensivere Therapie erhielt. Gleiches Prozedere fand für die Patienten des Studienkollektivs statt, die

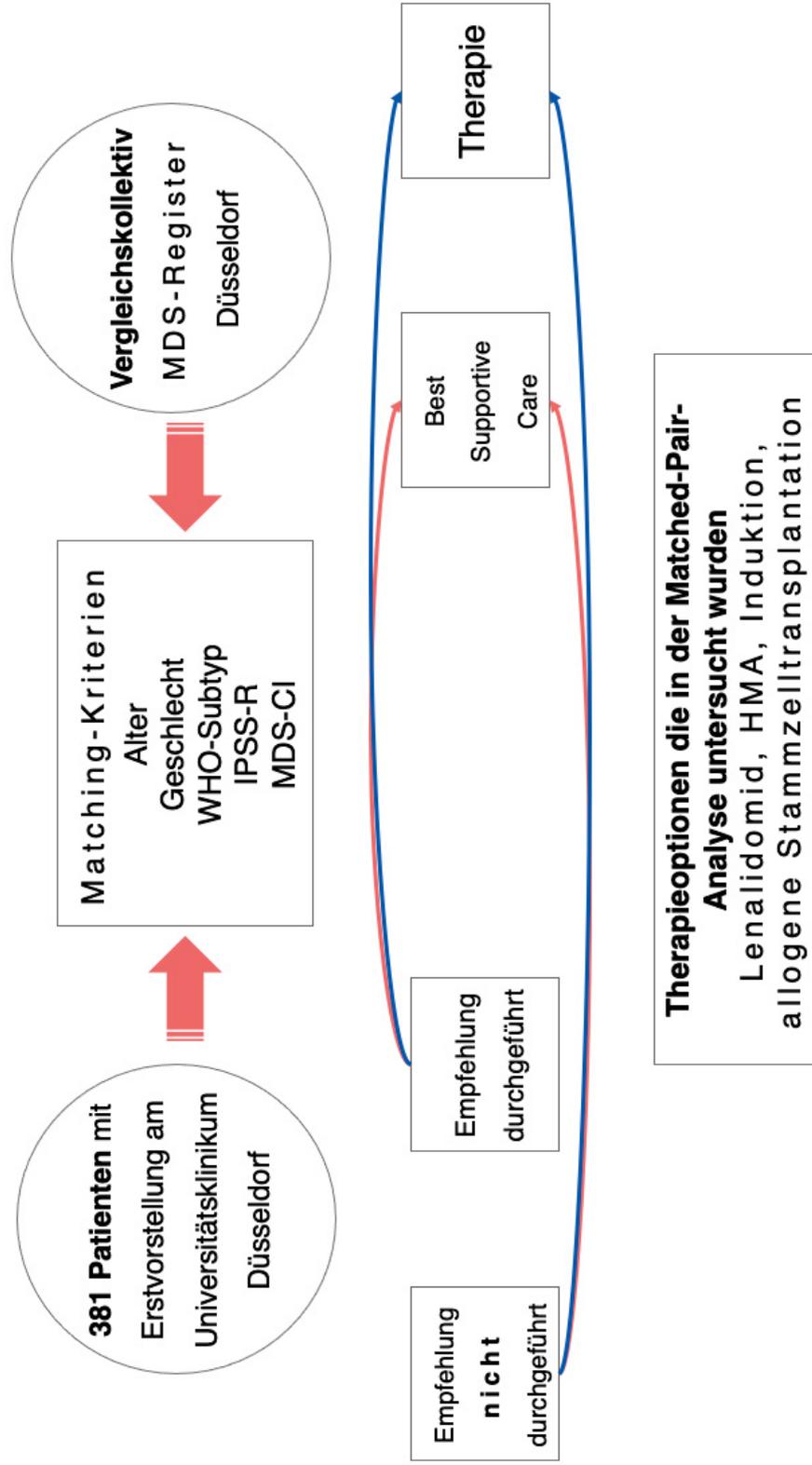
der Empfehlung nicht nachkamen. Auf diese Weise entstanden für jede therapeutische Option vier *Matching*-Gruppen.

In der folgenden Analyse wurden zunächst die Charakteristika der jeweils übereinstimmenden Gruppen verglichen. Dabei konzentrierte ich mich auf Parameter wie Alter, MDS CI, Anzahl der AML-Übergänge und die Zeit bis zur AML-Transformation. Außerdem wurde die Überlebenszeit jeder Gruppe betrachtet und mittels Kaplan-Meier-Verfahren fand ein Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten statt. Auf diese Weise wurden Kreuzvergleiche zwischen den vier entstandenen Gruppen möglich.

Die Analyse der Gruppen wurde verfeinert, indem die Gruppen nach Niedrigrisiko- und Hochrisiko-Population analog der Kategorien des IPSS-R unterteilt wurde.

Darüber hinaus wurde untersucht, welche Gründe es gibt, dass Patienten des Vergleichskollektivs in ihrem Risikoprofil nicht mit dem der Studienkohorte übereinstimmen.

Abb. 2 Schematische Darstellung des Ablaufs der Matching-Prozedur



4 Ergebnisse

4.1 Epidemiologische, hämatologische und prognostische Ergebnisse

4.1.1 Epidemiologische Parameter

In die nachfolgenden Analysen flossen 381 Patienten mit sowohl primären als auch therapie-assoziierten MDS-Erkrankungen ein. Diese stellten sich in den Jahren 2015 bis 2018 in den hämatologischen Ambulanzen des UKD neu vor.

Die folgenden Tabellen (Tabelle 7 bis 13) präsentieren epidemiologische, prognostische sowie hämatologische Charakteristika der Studienkohorte bei Erstvorstellung in der direkten Gegenüberstellung mit der Vergleichspopulation des Düsseldorfer MDS-Registers.

Das mediane Alter der Studienkohorte betrug 64 Jahre (23-88 Jahre). Dieses unterschied sich signifikant ($p < 0,0005$) von dem medianen Alter der Population des MDS-Registers, welches 70 Jahre betrug.

Die Studienpopulation setzte sich zu 61,2% ($n=233$) aus Männern zusammen. Die anderen 38,8% der Patienten ($n=148$) waren weiblichen Geschlechts.

Hundertzwölf der 381 Patienten (29,4%) erhielten im Rahmen der Erstvorstellung die Erstdiagnose der MDS-Erkrankung im UKD. Weitere 71 Patienten (18,6%) stellten sich unmittelbar nach der Erstdiagnose in der hämatologischen Ambulanz zur diagnostischen Verifizierung vor. Zur Beratung bzw. zur Einholung einer Zweitmeinung stellten sich 116 Patienten (43,8%) vor. Weitere 24 (6,3%) wurden von einem niedergelassenen Hämatologen zur Evaluation einer potenziellen allogenen Stammzelltransplantation überwiesen.

Die mediane Zeit von der Erstdiagnose bei einem Hausarzt bzw. einem hämatologischen Fachkollegen bis zur Erstvorstellung im UKD betrug fünf Monate (0-286 Monate). Im Mittel stellten sich die Patienten einmal vor, mit einem Minimum von ebenfalls einer Vorstellung bis maximal acht Vorstellungen in der gesamten Nachbeobachtungszeit.

Im Vergleich zur Population des gesamten Düsseldorfer Registers beinhaltete die Studienkohorte mit 26,9% signifikant mehr Patienten ($n=105$) mit sekundärer bzw. therapie-assoziiertes MDS-Erkrankung ($p < 0,0005$). Im Vergleich dazu stellten sich 73,1% ($n=276$) mit einem primärem MDS vor.

Die Subtypen gemäß der WHO-Klassifikation von 2016 sind in Tabelle 7 aufgeführt. Führend in der Gruppe der MDS ohne Blastenvermehrung war das MDS MLD mit 27,6%

(n=105). In der Gruppe mit Blastenvermehrung führte die Gruppe der MDS EB 2 mit 14,6% (n=53). Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Subgruppen verglichen mit dem Düsseldorfer Register (p=0,670).

Tabelle 7 Verteilung epidemiologischer Parameter

	UKD	n = 381	Düsseldorfer Register	n = 7196	p-Wert
Medianes Alter	64 (23-88)		71 (18-118)		<0,0005
Geschlecht					
männlich	61,2 %	233	56,8 %	4060	0,091
Weiblich	38,8 %	148	43,2 %	3094	0,091
Ätiologie					
	%	n = 381	%	n = 5640	
primär	73,1	247	91,6	5166	
sekundär/ therapie- assoziiert	26,9	101	8,4	474	<0,0005
WHO 2016					
	%	n = 362	%	n = 5590	
MDS SLD	2,4	9	5,6	313	
MDS MLD	27,6	105	27,6	1544	
MDS del(5q)	4,5	17	5,5	307	
MDS RS SLD	3,9	15	4,0	223	
MDS RS MLD	8,6	31	6,6	369	
MDS EB 1	11,0	40	12,0	671	
MDS EB 2	14,6	53	15,3	856	
AML	4,4	16	10,6	593	
CMML	11,9	43	10,2	570	
MDS U	7,5	27	1,0	55	
MDS/MPN-RS-T	1,7	6	1,6	89	0,670

4.1.2 Hämatologische und zytogenetische Parameter

Die Verteilung der hämatologischen Parameter ist nach den jeweiligen Kategorien des IPSS-R unterteilt und untenstehend abgebildet (Tabelle 8).

Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung präsentierten sich 36,6% der Patienten (n=132) mit weniger als zwei Prozent Blasten im Knochenmark. Weitere 18,1% (n=65) hatten drei bis vier Prozent, 18,6% (n=67) hatten fünf bis neun Prozent und 26,6% der Patienten (n=96) hatten mehr als zehn Prozent Blasten im Knochenmark.

Bei der absoluten Neutrophilenzahl (ANC) hatten 81 Patienten (22,7%) weniger als 800 neutrophile Granulozyten pro Mikroliter, wohingegen 276 Patienten (77,3%) mehr als 800 neutrophile Granulozyten pro Mikroliter peripheres Blut hatten.

In der Verteilung des Hämoglobins (Hb) besteht im Vergleich zur Vergleichspopulation ein signifikanter Unterschied ($p < 0,0005$). Hundertachtundsiebzig Patienten (47,8%) hatten einen Hämoglobin-Wert größer als 10 g/dl. Bei 34,7% der Patienten (n=129) lag er zwischen 8 und 10 g/dl. Fünfundsechzig Patienten (17,5%) stellten sich mit einem Hämoglobin-Wert kleiner 8 g/dl vor. Die Patienten der Studienkohorte hatten bei ihrer Erstvorstellung einen signifikant höheren Hämoglobin-Wert im peripheren Blut, wohingegen die Patienten des MDS-Registers eher niedrigere Werte hatten.

Mehr als die Hälfte der Patienten (53,9%, n=200) hatte mehr als 100 000 Thrombozyten im peripheren Blut. 21,0% der Patienten (n=78) hatte Thrombozytenwerte zwischen 50 000 und 100 000 und 25,1 % (n=93) hatten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung weniger als 50 000 Thrombozyten.

Tabelle 8 Verteilung hämatologischer Parameter nach IPSS-R

	UKD		Düsseldorfer Register		p-Wert
KM Blasten in %					
	%	n = 360	%	n = 5897	
< 2	36,6	132	40,2	2372	0,278
3-4	18,1	65	16,8	990	
5-9	18,6	67	17,3	1022	
> 10	26,6	96	25,7	1513	
ANC /μl					
	%	n = 357	%	n = 4442	
< 800	22,7	81	20,1	891	0,234
> 800	77,3	276	79,9	3551	
Hb in g/dl					
	%	n = 373	%	n = 5378	
< 8	17,5	65	22,3	1199	<0,0005
8-1	34,7	129	39,8	2140	
> 10	47,8	178	37,9	2039	
Thrombozyten x 1000/μl					
	%	n = 371	%	n = 5350	
< 50000	25,1	93	21,4	1143	0,280
50000-100000	21,0	78	23,0	1230	
> 100000	53,9	200	55,6	2977	

Insgesamt wiesen 15 Patienten (4,1%) prognostisch sehr günstige Aberrationen in der zytogenetischen Untersuchung auf (Deletion 11q, Deletion Y). Bei weiteren 232 Patienten (63,9%) lag ein prognostisch günstiger Karyotyp vor (normaler Karyotyp, Deletion 20q, Deletion 5q, einzeln und doppelt auftretende Anomalien, Deletion 12p). Siebenundvierzig Patienten (12,9%) gehörten gemäß ihres Karyotyps in die intermediäre Risikogruppe (Trisomie 8, Deletion 7q, Isochromosom 17q, Trisomie 19, Trisomie 21, sowie jede andere einzelne oder doppelte Anomalie und unabhängige Klone). In die Gruppe mit ungünstigem zytogenetischen Risiko fielen 28 Patienten (7,7%) (Monosomie 7, Inversion 3/ Translokation 3q/ Deletion 3q, zwei Anomalien inklusive Monosomie 7 / Deletion 7q, komplexer Karyotyp mit drei Anomalien). Einundvierzig Patienten (11,3%) gehörten in die Gruppe mit prognostisch sehr ungünstigem Karyotyp (mehr als drei Anomalien präsent)

(Tabelle 9). Zwischen den beiden verglichenen Kohorten bestand demnach kein Unterschied in der Verteilung der zytogenetischen Parameter ($p=0,267$).

Tabelle 9 Zytogenetische Parameter gemäß IPSS-R

Zytogenetische Parameter nach IPSS-R					
Kategorien zytogenetischer Aberrationen		UKD	Düsseldorfer Register		p-Wert
	%	n = 363	%	n = 3305	
del(11q), -Y	4,1	15	3,9	128	
normal, del(20q), del(5q), einzeln und doppelt, del(12p)	63,9	232	62,4	2063	
+8, del(7q), i(17q), +19, +21, jede andere einzelne oder doppelte Anomalie, unabhängige Klone	12,9	47	18,5	612	0,267
-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), 2 Anomalien inklusive -7 / del(7q), komplex mit 3 Anomalien	7,7	28	2,8	94	
> 3 Anomalien	11,3	41	12,3	408	

4.1.3 Prognostische Parameter

Laut IPSS-R gehörten 35,8% der Patienten ($n=119$) der Studienkohorte der Gruppe mit niedrigem Risiko an, gefolgt von 18,4% ($n=70$) mit einem hohen Risikoscore. Weitere 16,0% ($n=53$) entfielen auf die Gruppe mit sehr hohem Risiko, 14,8% ($n=49$) auf die Gruppe mit intermediärem und 12,8% ($n=41$) mit sehr niedrigem Risiko. In direkter Gegenüberstellung mit der Vergleichskohorte des Düsseldorfer Registers unterschieden sich die Verteilungen in den beiden Gruppen nicht signifikant ($p=0,267$) (Tabelle 10).

Tabelle 10 Verteilung der Risikogruppen nach IPSS-R

International Prognostic Scoring System revised					
Risikogruppe	UKD		Düsseldorfer Register		p-Wert
	%	n = 332	%	n = 2178	
sehr niedriges Risiko	12,8	41	11,6	252	0,267
niedriges Risiko	35,8	119	30,2	657	
intermediäres Risiko	14,8	49	22,4	487	
hohes Risiko	18,4	70	18,6	406	
sehr hohes Risiko	16,0	53	17,2	375	

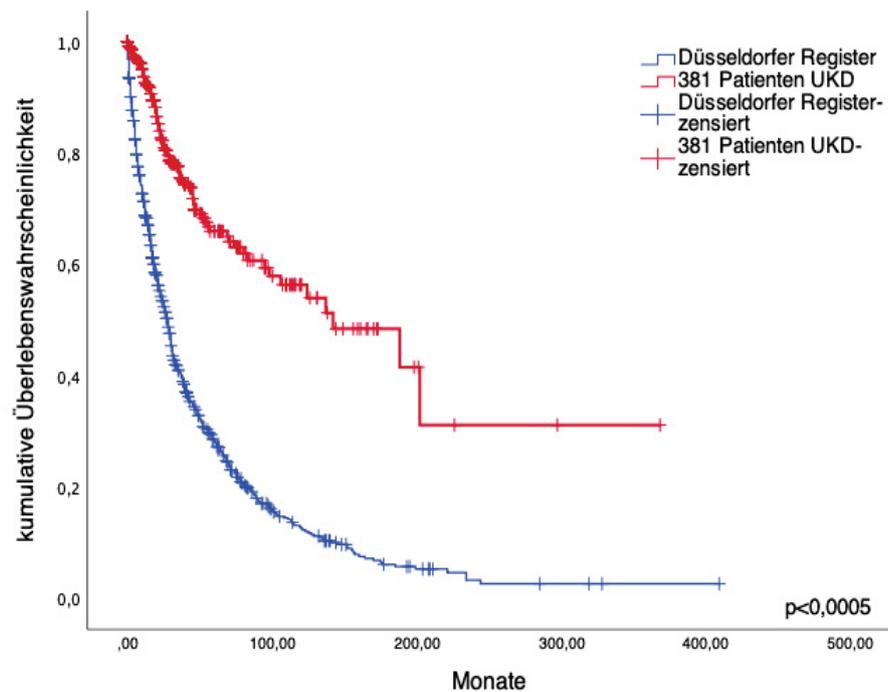
4.2 Gesamtüberleben

Im direkten Vergleich des kumulativen Gesamtüberlebens der Studienkohorte mit der Vergleichspopulation zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den Überlebenszeiten ($p < 0,0005$). Das mediane Gesamtüberleben der Studienkohorte betrug 142 Monate [95%KI: 80,5; 203,4], wohingegen die mediane Überlebenszeit bei 29 Monaten [95%KI: 27,4; 30,6] in der Vergleichspopulation lag. Zum Endpunkt der Nachbeobachtung waren 23,6% der Patienten ($n=89$) verstorben. In der Vergleichspopulation waren es 62,7% ($n=3547$) (Tabelle 11, Abbildung 3).

Tabelle 11 Vergleich des medianen Überlebens zwischen UKD und Düsseldorfer MDS-Register

	UKD (n=374)	Düsseldorfer Register (n=6063)	p-Wert
Medianes Überleben in Monaten	142	29	p<0,0005
% der Patienten verstorben	23,6 (n=89)	63,7 (n=3547)	

Abb. 3 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Studienkohorte und Düsseldorfer MDS-Register



4.3 Demographische und epidemiologische Ergebnisse

4.3.1 MDS comorbidity Index (MDS CI)

Bei 347 Patienten der Studienkohorte (91,1%) erlaubten die erhobenen Daten eine Aussage über den MDS CI. Von diesen Patienten hatten 179 Patienten (51,6%) keine MDS CI-relevante Begleiterkrankung. Bei 168 Patienten (48,4%) wurde im Rahmen der Erstvorstellung mindestens eine Begleiterkrankung dokumentiert. Die häufigsten Komorbiditäten waren dabei kardiale Vorerkrankungen (28,8%, n=100) sowie solide Tumoren in der Anamnese (20,7%, n=72) (Abbildung 5). Nach Zipperer et al. [23] konnten deshalb 179 Patienten (51,6%) der Gruppe des Niedrigrisiko-MDS CI zugeordnet werden. Hundertachtundzwanzig Patienten (36,9%) hatten ein intermediäres Risiko. Weitere 40 Patienten (11,5%) hatten aufgrund des Vorhandenseins von mehr als zwei Punkten ein Hochrisiko-Profil gemäß MDS CI. Diese Verteilung der Risikogruppen unterschied sich signifikant von der Verteilung im Düsseldorfer Register, mit einem Überwiegen an Patienten mit Niedrigrisikoprofil ($p=0,012$) (Tabelle 12).

Die Abwesenheit bzw. das Vorhandensein von mindestens einer MDS CI-relevanten Begleiterkrankung wirkte sich signifikant auf das Gesamtüberleben aus. Die mediane Überlebenszeit der Patienten ohne MDS CI-relevante Komorbidität betrug 142 Monate [95%KI: 99,1; 184,9]. Patienten mit mindestens einer oder mehr Begleiterkrankungen hatten hingegen ein medianes Gesamtüberleben von 95 Monaten [95%KI: 50,3; 139,7] ($p=0,034$). In der Gruppe ohne relevante Komorbidität verstarben 35 Patienten (19,7%), während in der Gruppe mit einer oder mehr Komorbiditäten 49 Patienten verstarben (29,5%) (Abbildung 6).

Tabelle 12 Vergleich der Verteilung der Risikogruppen des MDS Ci zwischen UKD und dem Düsseldorfer Register

Risikogruppe gemäß MDS Ci	UKD		Düsseldorfer Register		p-Wert
	n = 347	%	n = 1062	%	
Niedriges Risiko	179	51,6	478	45,9	0,012
Intermediäres Risiko	128	36,9	408	38,4	
Hohes Risiko	40	11,5	176	16,6	

Abb. 4 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen der Abwesenheit und dem Vorhandensein mindestens einer MDS Ci-relevanten Komorbidität

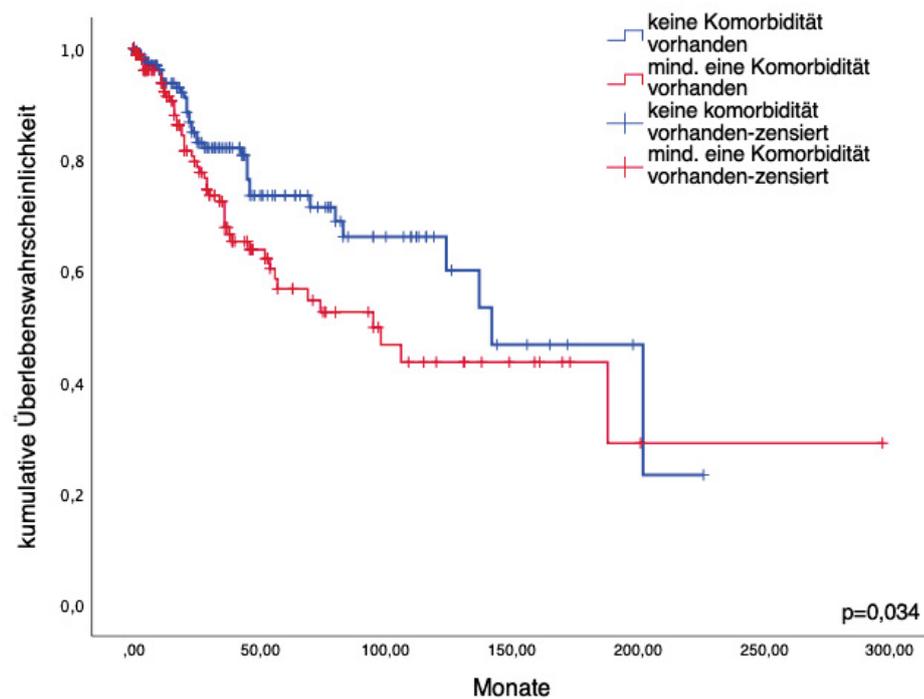
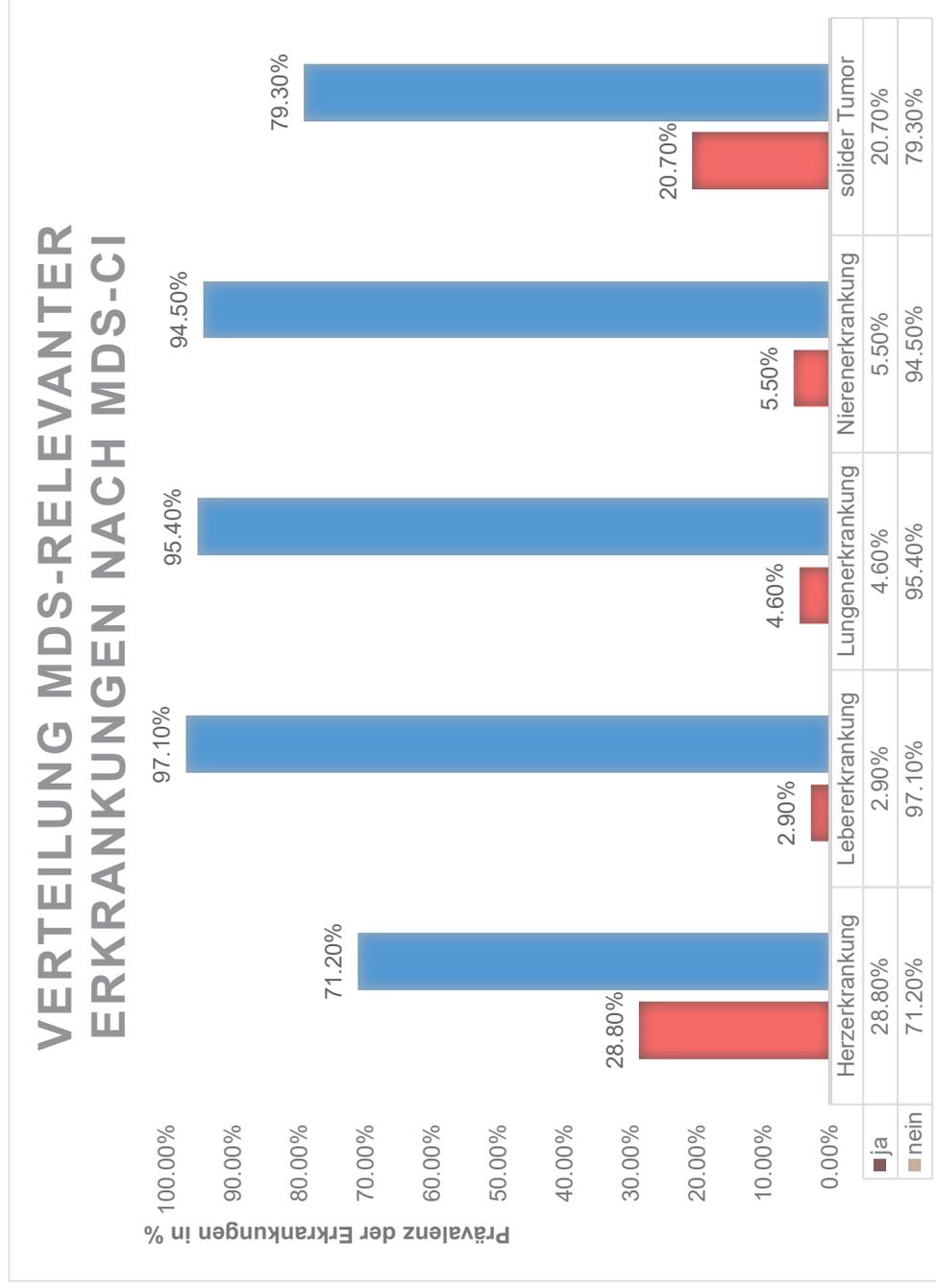


Abb. 5 Verteilung MDS CI-relevanter Erkrankungen in der Studienkohorte



4.3.2 Hematopoietic stem cell comorbidity index (HCT CI)

In 342 Fällen (89,8%) konnte bei Erstvorstellung der HCT CI evaluiert werden. Demnach hatten 125 Patienten (36,5%) einen Punktwert von 0. Weitere 81 Patienten (23,7%) erhielten in der Evaluation 1 bis 2 Punkte und 136 der Patienten (39,8%) erhielten mehr als 3 Punkte.

4.3.3 Wohnort

Der aktuelle Wohnort konnte in 375 Fällen (98,4%) ermittelt werden. Achtundsiebzig Patienten (23,2%) wohnten in Düsseldorf und der unmittelbaren Umgebung. Weitere 149 Patienten (39,7%) wohnten 30-50 Kilometer vom UKD entfernt. Bei 80 Patienten (21,3%) betrug der Anfahrtsweg mehr als 50 Kilometer und 59 Patienten (15,7%) wohnten mehr als 100 Kilometer vom Universitätsklinikum Düsseldorf entfernt.

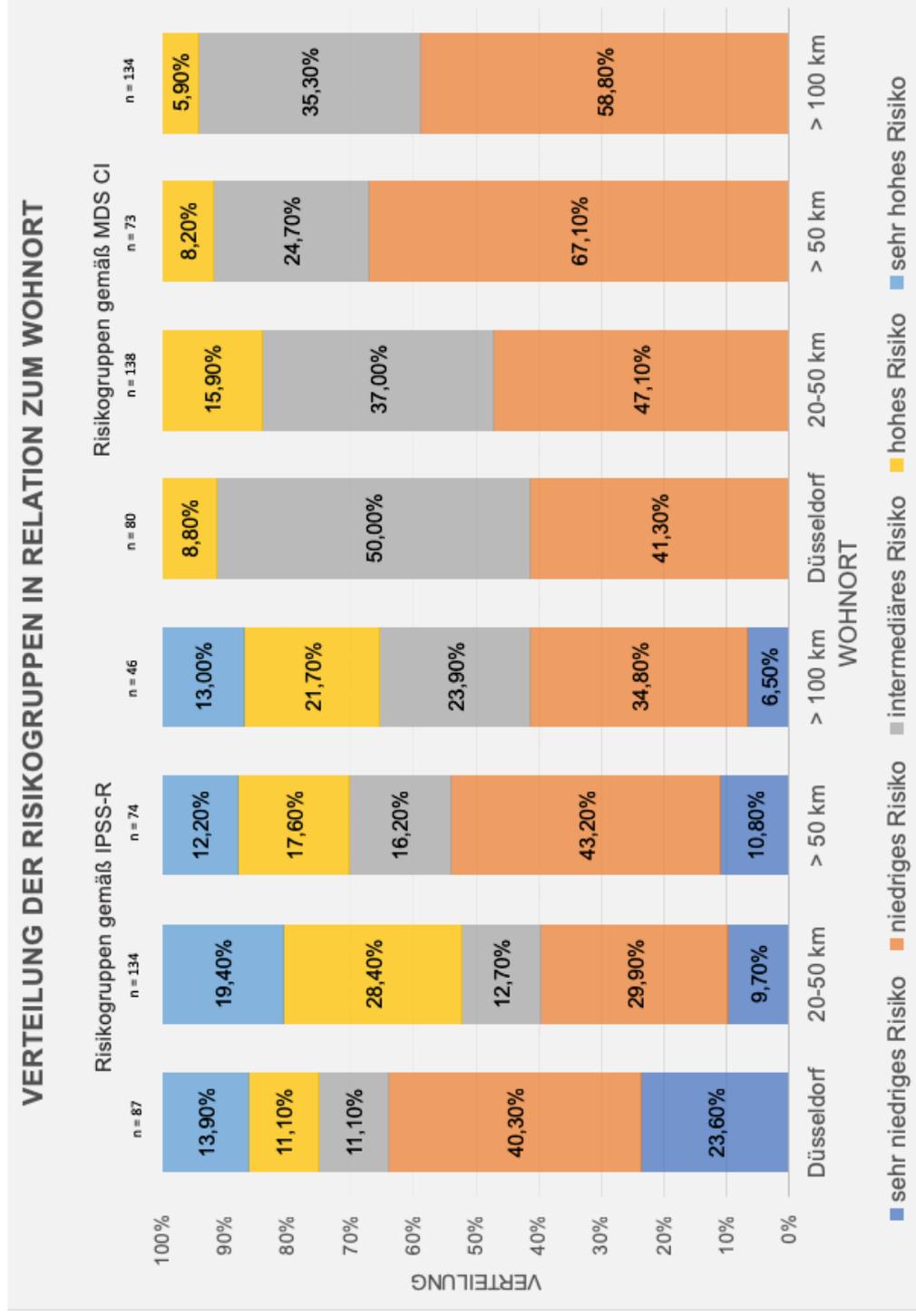
Die Entfernung des Wohnorts der Patienten zum UKD spielt eine herausragende Rolle und steht im Zusammenhang mit weiteren demographischen und epidemiologischen Parametern (Abbildung 7).

Unterteilt man die Studienkohorte nach Alter gemäß einem Trennwert von 75 Jahren so wird deutlich, dass sich ältere Patienten mit einem Wohnort von mehr als 100 Kilometern entfernt signifikant seltener im UKD vorstellten ($p=0,038$). Dieser Effekt ist noch ausgeprägter bei einem Trennwert von 80 Jahren ($p<0,0005$).

Daraus lässt sich zum einen schließen, dass die Population, die sich im UKD vorstellt, wesentlich jünger ist und zum anderen, dass Patienten die mehr als 100 Kilometer entfernt wohnen ebenfalls jünger sind.

Hinzu kommt, dass ein Wohnort von mehr als 100 Kilometern entfernt, einhergeht mit einer Häufung von Niedrigrisiko-MDS-Erkrankungen nach IPSS-R ($p=0,006$). Außerdem hatten diese Patienten laut MDS CI signifikant weniger Begleiterkrankungen ($p=0,006$) und gehörten deshalb auch vermehrt in die Niedrigrisiko-Gruppe des MDS CI ($p=0,047$).

Abb. 6 Verteilung der Risikogruppen des IPSS-R und MDS CI in Korrelation mit der Entfernung des Wohnortes



4.3.4 Anzahl der Vorstellungen

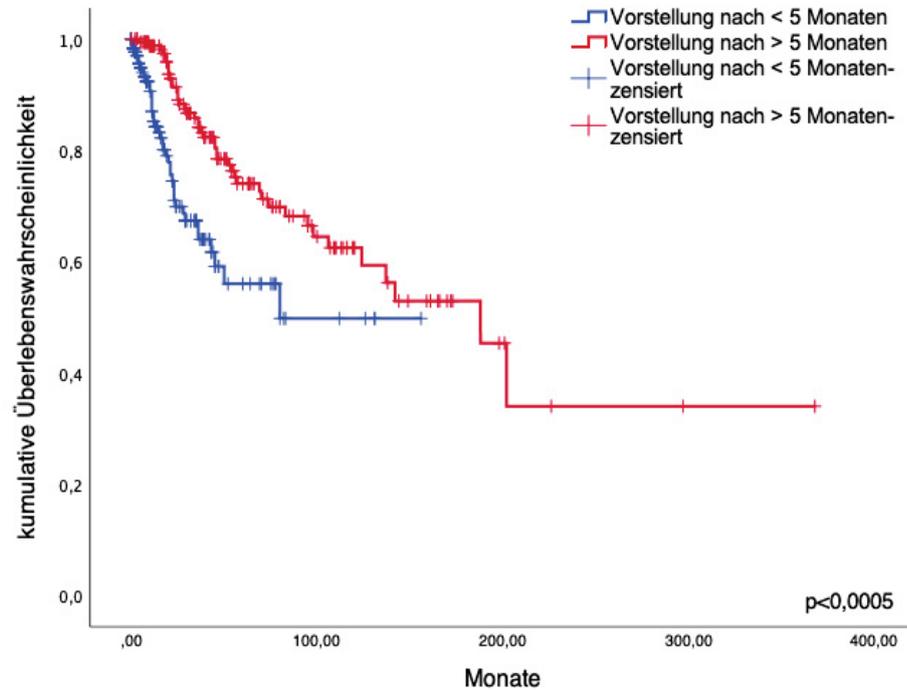
Die Anzahl der Vorstellungen variierte von einer Vorstellung bis hin zu maximal acht Vorstellungen im gesamten Beobachtungszeitraum mit einem Median von einer Vorstellung pro Patient. Dabei stellten sich die Patienten, die mehr als 100 Kilometer entfernt wohnen, seltener vor ($p=0,026$).

Während die Begleiterkrankungen des MDS CI im Zusammenhang mit der Anzahl der Vorstellungen keine Rolle spielen ($p=0,918$), stellten sich Patienten mit einer Niedrigrisiko-Erkrankung laut IPSS-R wesentlich häufiger vor als die der Hochrisiko-Gruppe zugehörigen Patienten ($p=0,024$). Ebenso stellten sich jüngere Patienten häufiger vor als ältere, betrachtet man erneut einen Trennwert von 75 Jahren ($p=0,049$).

4.3.5 Zeit von der MDS-Erstdiagnose bis zur Erstvorstellung

Die mediane Zeit von einer Erstdiagnose bis zur Erstvorstellung eines Patienten im UKD betrug fünf Monate (0-286 Monate). Stratifiziert man die Studienkohorte in zwei Gruppen und wählt diesen Median als Gruppenkriterium so wird deutlich, dass Patienten, die sich in einem Zeitraum unter diesen fünf Monaten vorstellten, ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben hatten als diejenigen, die sich in einem Zeitraum von mehr als fünf Monaten vorstellten (medianes Gesamtüberleben 80 Monate [95%KI: 75,6; 109,2] bei einem Zeitraum unter fünf Monaten vs. 188 Monate über fünf Monaten [95%KI; 135,7; 240,3], $p<0,0005$) (Abbildung 8). In der Gruppe mit kürzerer Latenzzeit bis zur Vorstellung verstarben 41 Patienten (22,9%), während in der Gruppe mit längerer Zeit bis zur Erstvorstellung 43 Patienten (25,6%) verstarben.

Abb. 7 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen einem Zeitraum von weniger und mehr als fünf Monaten nach Erstdiagnose



Wählt man diesen Zeitraum nun erneut als Trennwert und betrachtet die Gruppen des IPSS-R, so stellten sich Patienten mit einem Hochrisiko-Profil früher vor als solche mit einer Niedrigrisiko-Erkrankung ($p=0,002$). Auch Patienten, die älter als 75 Jahre waren, stellten sich eher in einem Zeitraum von unter fünf Monaten nach Erstdiagnose im UKD vor als Patienten unter 75 Jahren ($p=0,011$). Die Entfernung zum UKD spielte, ebenso wie die Begleiterkrankungen im MDS CI, in diesem Zusammenhang keine signifikante Rolle.

4.3.6 Vergleich der Adhärenz und Non-Adhärenz

Zu den potenziellen Empfehlungen, die an unserem Zentrum ausgesprochen wurden, gehörten: das *watch-and-wait*-Konzept, die supportive Therapie, Lenalidomid, eine epigenetische Behandlung mit Azacytidine, die intensive sowie nicht intensive Chemotherapie und die allogene Stammzelltransplantation.

Betrachtet man die Adhärenz zu allen Empfehlungskategorien, so erhielten 71,2% der Patienten (n=257) die ihnen empfohlene Therapie innerhalb eines Zeitraums von drei bis sechs Monaten. In 28,8% der Fälle (n=104) entschieden sich die Patienten, bzw. der weiterbehandelnde Arzt, gegen die erste Empfehlung und für einen alternativen Therapieweg. Ein umfassendes *Follow-up* zu der jeweils durchgeführten Therapie war bei 361 der 381 zur Vorstellung dokumentierten Patienten möglich. Es handelt sich dabei um 5,2% fehlende Information zum Therapieverlauf sowie zu einer möglichen Adhärenz. Das kumulative Gesamtüberleben derjenigen Patienten, die sich für die erste Empfehlung entschieden und derjenigen die sie ablehnten, zeigte keinen signifikanten Unterschied mit einem medianen Gesamtüberleben von 137 Monaten bei den adhärennten Patienten [95%KI: 92,0; 181,9], während die nicht-adhärennten Patienten das mediane Überleben nicht erreichten (p=0,674) (Abbildung 9). In der Gruppe der adhärennten Patienten erlitten 63 Patienten (24,7%) ein Ereignis. In der Gruppe der non-adhärennten Patienten betrug diese Zahl 25 (24,3%).

In der separaten Betrachtung der Niedrigrisiko-Gruppe (Abbildung 10) auf der einen und der Hochrisiko-Gruppe (Abbildung 11) auf der anderen Seite, konnte in beiden Fällen kein signifikanter Überlebensvorteil zwischen adhärennten und nicht-adhärennten Patienten festgestellt werden (medianes Gesamtüberleben von 202 Monaten [95%KI: 131,3; 272,7] vs. nicht erreichter Median in der Gruppe der nicht-adhärennten Patienten in der Niedrigrisiko-Gruppe, p=0,304 und medianes Überleben von 45 Monaten [95%KI: 4,8; 85,2] vs. 30 Monaten [95%KI: 15,5; 44,5] in der Hochrisiko-Gruppe, p=0,212).

Abb. 8 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen adhärennten und nicht-adhärennten Patienten in der gesamten Studienkohorte

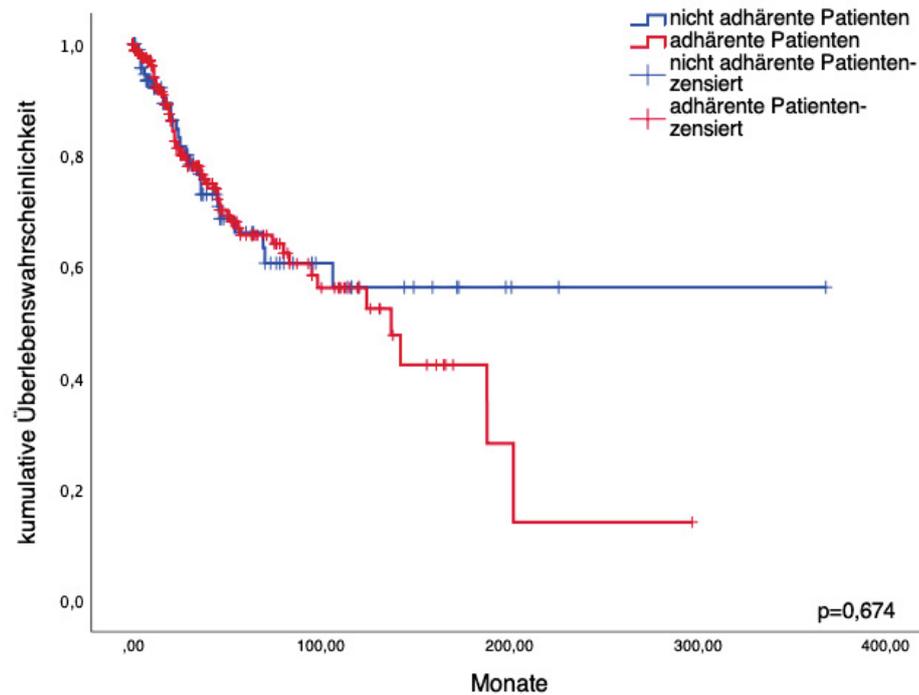


Abb. 9 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen adhärennten und nicht-adhärennten Patienten in der Niedrigrisiko-Gruppe

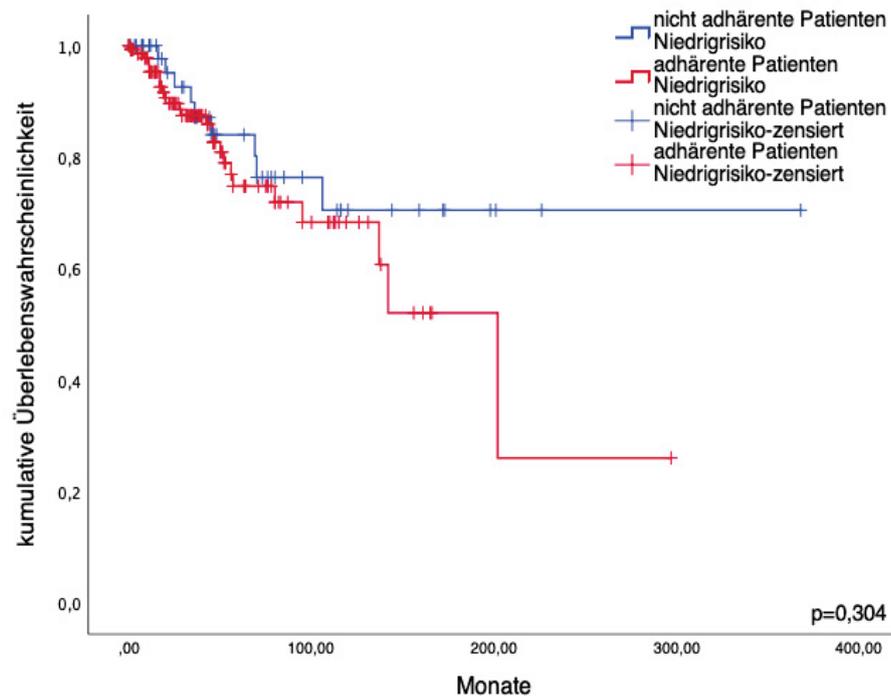
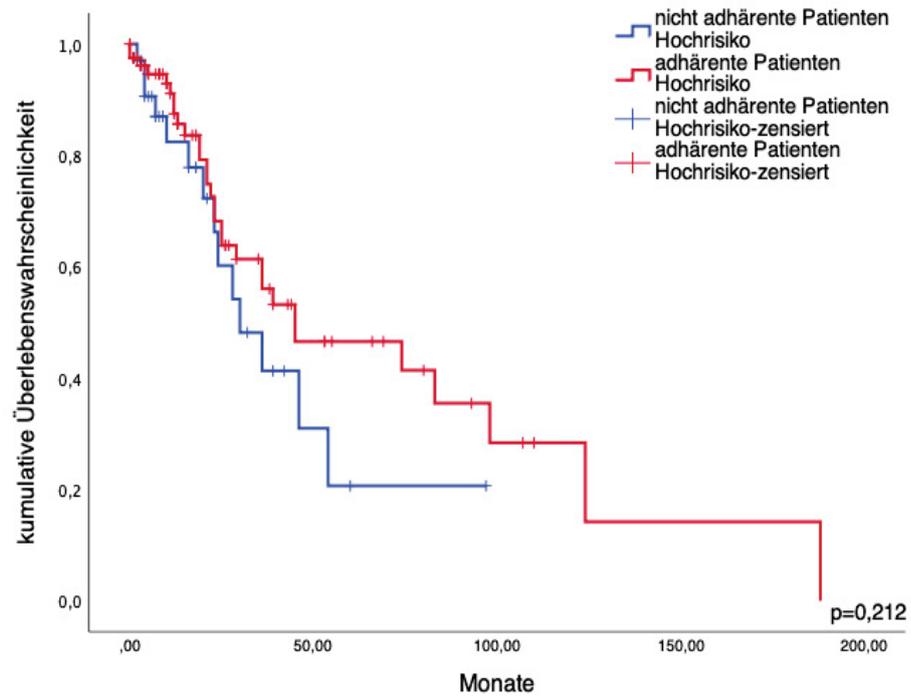


Abb. 10 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen adhärennten und nicht-adhärennten Patienten in der Hochrisikogruppe



4.3.7 AML-Transformation

Bei einem Vergleich im Hinblick auf die Zeit bis zu einer Progression in eine akute myeloische Leukämie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der adhärennten Patienten und der Gruppe der nicht-adhärennten Patienten festgestellt werden ($p=0,761$) (Abbildung 12). In dieser Betrachtung erreichte keine der beiden Gruppen die mediane Überlebenszeit. Auch eine separate Betrachtung der Niedrigrisiko- (Abbildung 13) sowie der Hochrisikogruppe (Abbildung 14) zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Zeit von Erstdiagnose bis zu einer AML-Transformation ($p=0,348$ und $p=0,822$).

Abb. 11 Vergleich der kumulativen AML-Transformation zwischen adhärennten und nicht adhärennten Patienten in der Gesamtgruppe

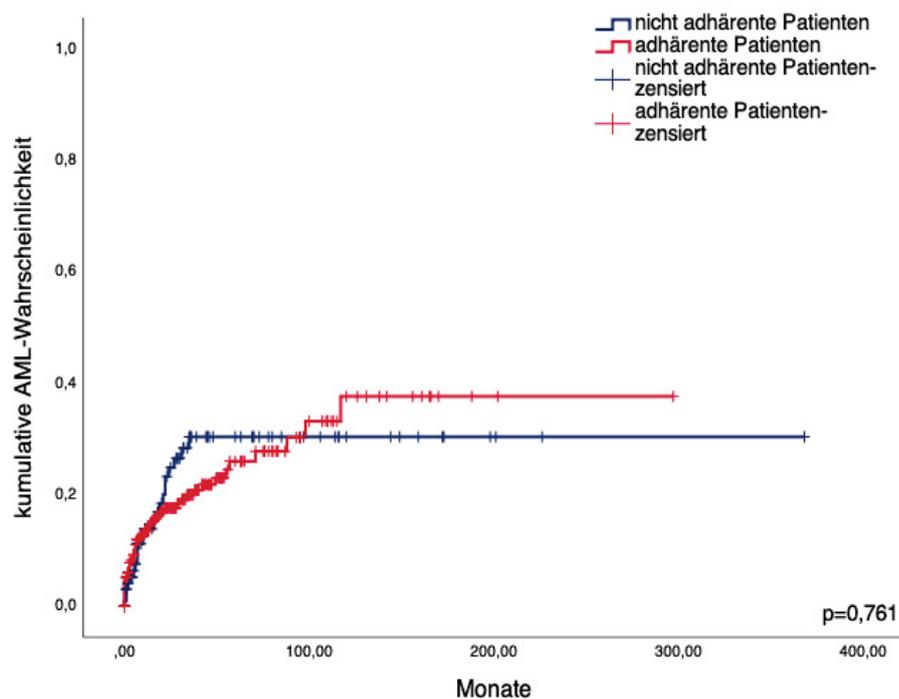


Abb. 12 Vergleich der kumulativen AML-Transformation zwischen adhärennten und nicht-adhärennten Patienten in der Niedrigrisiko-Gruppe

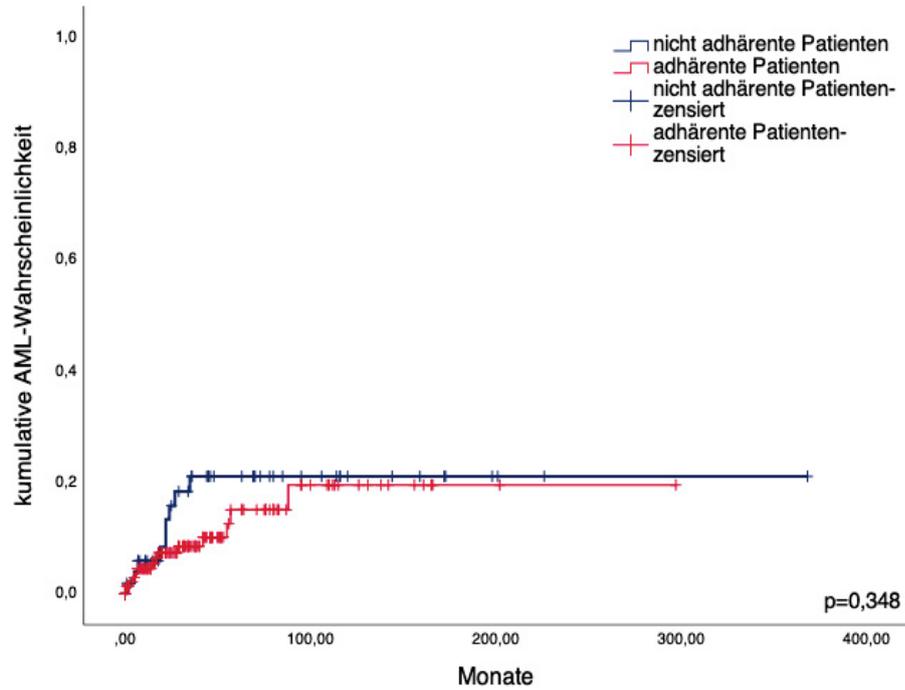
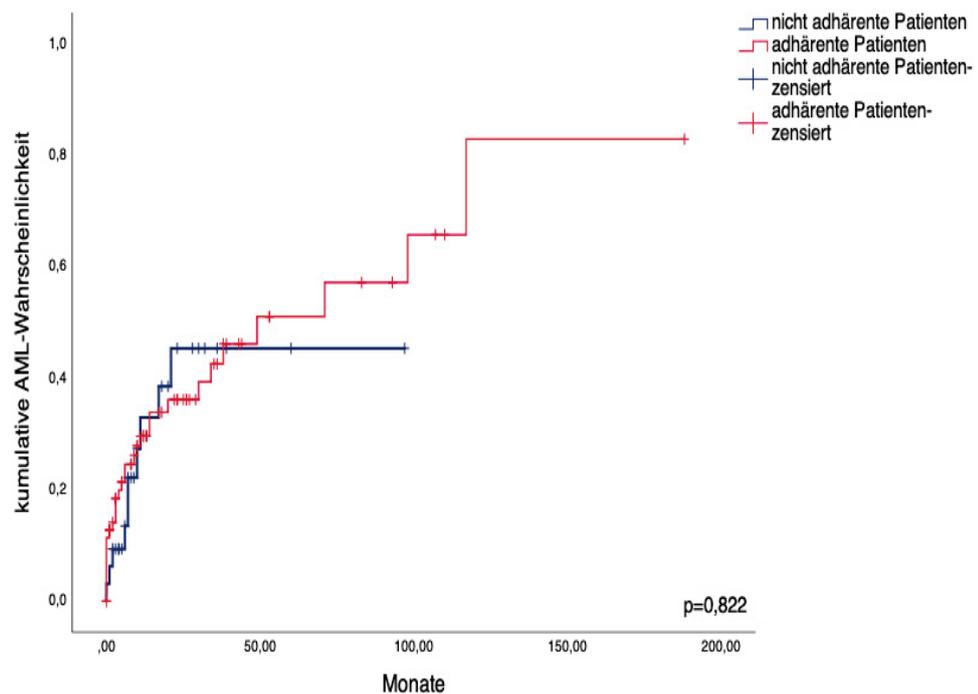


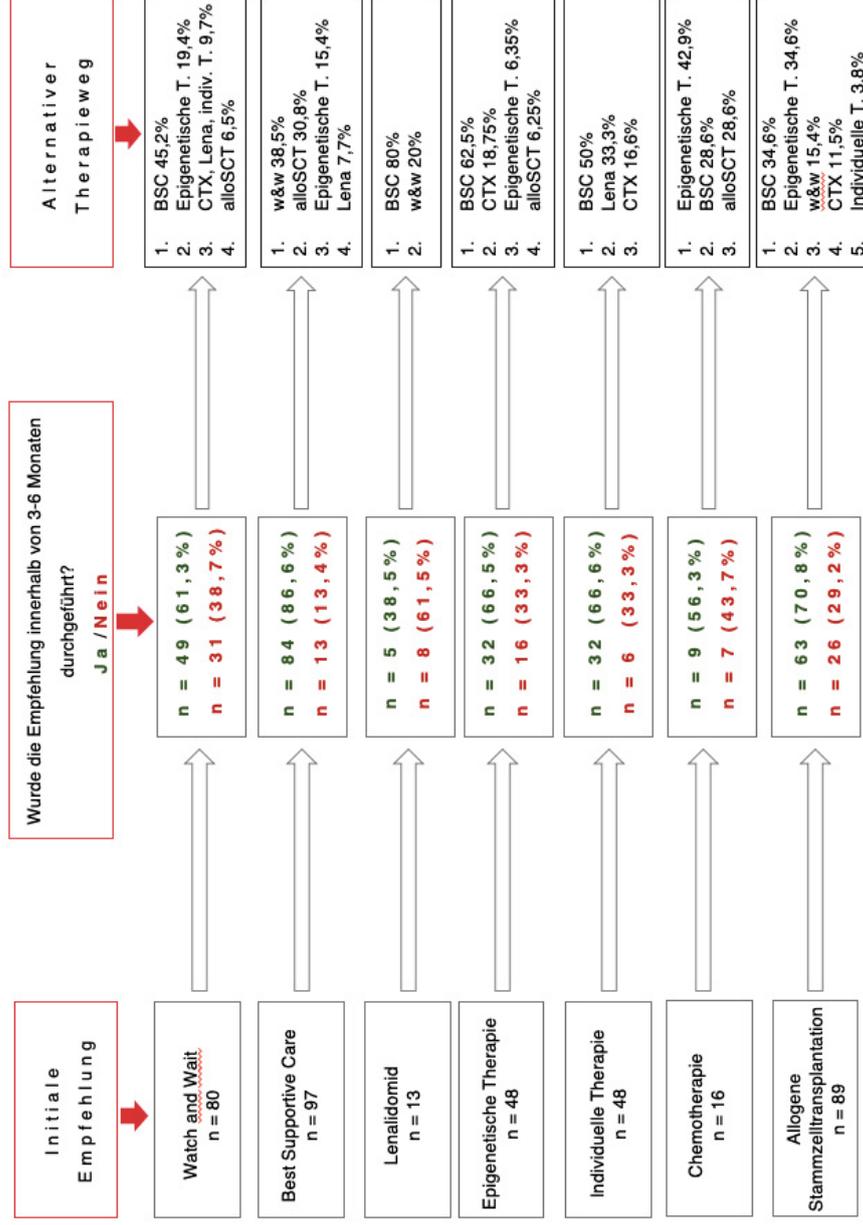
Abb. 13 Vergleich der kumulativen AML-Transformation zwischen den adhärennten und nicht-adhärennten Patienten in der Hochrisiko-Gruppe



Die nachfolgenden Ausführungen schlüsseln die Ergebnisse nach den oben genannten Empfehlungskategorien detailliert auf.

4.4 Übersicht über Empfehlungen, Adhärenz und alternative Therapiewege

Abb. 14 Übersicht über die initial getroffenen Empfehlungen, Adhärenzen und alternative Therapiewege

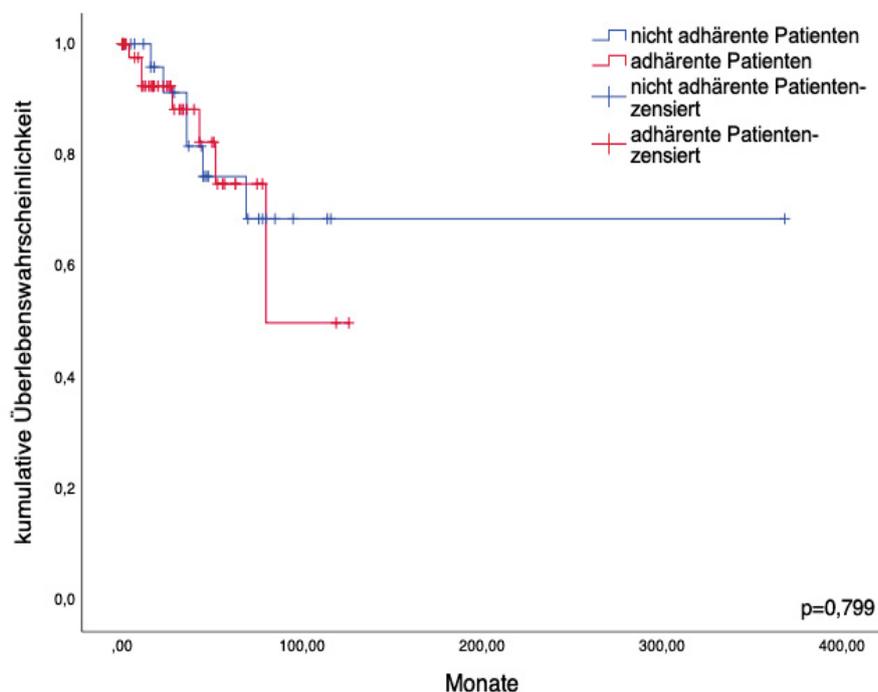


4.4.1 *Watch and Wait*- Strategie

Fünfundachzig Patienten (22,3%) erhielten die Empfehlung für eine abwartende Strategie mit engmaschigen klinischen Kontrollterminen und somit gegen jegliche Therapie. Neunundvierzig Patienten (57,6%) entschieden sich für diesen Weg. Davon blieben 37 (75,5%) über den gesamten Beobachtungszeitraum bei dieser Empfehlung und erhielten keine Art von intensiver Therapie. Zwölf Patienten (24,5%) aus dieser Gruppe eskalierten das Behandlungskonzept im Verlauf und wechselten in eine intensivere Therapiekategorie. Einunddreißig Patienten (36,5%) entschieden sich gegen die ausgesprochene erste Empfehlung. Alle führten stattdessen ein intensiveres Therapiekonzept durch. Davon erhielten 14 Patienten (45,2%) *best supportive care*, sechs (19,4%) erhielten eine epigenetische Therapie. Weitere drei Patienten (9,7%) erhielten jeweils das immunmodulatorische Lenalidomid, eine immunsuppressive Therapie bzw. eine Chemotherapie. Zwei Patienten (6,5%) entschieden sich gegen die rein abwartende Strategie und für eine allogene Stammzelltransplantation.

Ein Vergleich des kumulativen Überlebens der beiden Gruppen in dieser Empfehlungskategorie (Abbildung 16) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben mit einem mittleren Gesamtüberleben von 91 Monaten [95%KI: 67,8; 114,4] in der adhärenenten Gruppe und 265 Monaten [95%KI: 194,9; 335,6] in der nicht-adhärenenten Gruppe ($p=0,799$). In der Gruppe der adhärenenten Patienten verstarben sieben (14,3%) bis zum Endzeitpunkt der Nachbeobachtung. In der Gruppe der Nicht-adhärenenten waren es sechs Patienten (19,4%).

Abb. 15 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den adhärennten und nicht-adhärennten Patienten der *watch and wait*-Strategie

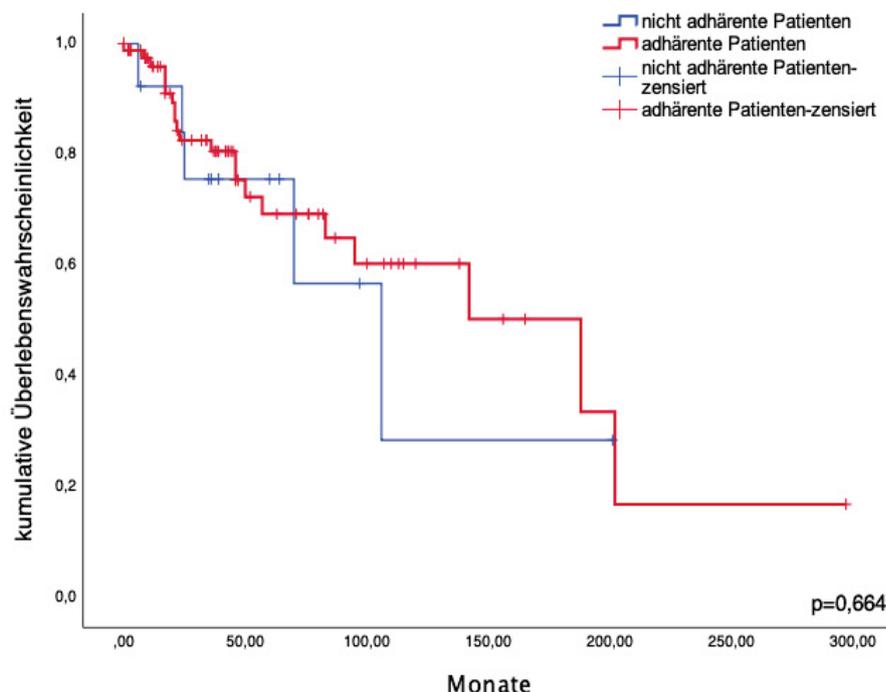


4.4.2 Best Supportive Care

Insgesamt wurde in 100 Fällen (26,2%) bei Erstvorstellung die Empfehlung für ein rein supportives Therapiekonzept ausgesprochen. Vierundachtzig Patienten (84,0%) entschieden sich im Anschluss für dieses Konzept, wohingegen sich 13 Patienten (13,0%) dagegen entschieden. Davon wählten fünf Patienten (38,5%) die *watch and wait*-Strategie aus, vier (30,8%) wurden stattdessen allogent transplantiert, zwei (15,4%) führten eine epigenetische Therapie durch und jeweils ein Patient (7,7%) erhielt eine immunsuppressive Therapie bzw. Lenalidomid. In der Gruppe der adhärennten Patienten erlitten 21 ein Ereignis (25,3%). In der Gruppe der nicht-adhärennten Patienten waren es fünf Ereignisse (38,5%).

Die mediane kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen adhärennten und nicht-adhärennten Patienten unterschied sich mit 188 Monaten [95%KI: 81,2; 294,8] auf der einen und 106 Monaten [95%KI: 50,9; 161,1] auf der anderen Seite statistisch nicht signifikant ($p=0,664$) (Abbildung 17).

Abb. 16 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den adhärennten und nicht-adhärennten Patienten der rein supportiven Therapie



4.4.3 Lenalidomid

Die immunmodulatorische Substanz Lenalidomid wurde im Zuge der Erstvorstellungen 13 Patienten (3,4%) empfohlen. Dieser Therapieoption folgten 61,5% der Patienten (n=8). Fünf Patienten (38,5%) hingegen wählten in vier Fällen (80,0%) die rein supportive Therapie und ein Patient (20,0%) entschied sich für eine abwartende Strategie.

Um in dieser Gruppe eine Aussage über das Gesamtüberleben zu treffen, ist eine längere Nachbeobachtungszeit nötig, da in den beiden verglichenen Gruppen kein Ereignis eintrat und alle Patienten zensiert sind.

4.4.4 Individuelle Therapiekonzepte

Insgesamt befinden sich in dieser Kategorie zehn Patienten (2,6%). Fünf Patienten erhielten eine Empfehlung für eine Therapie mit dem TGF-beta-Inhibitor Luspatercept im Rahmen einer Studie. Einem Patienten wurde der Telomerase-Inhibitor Imetelstat ebenfalls im Zuge

einer Studie empfohlen. Vier Patienten erhielten eine Empfehlung für die Durchführung einer Therapie mit Imatinib.

Sieben Patienten (70,0%) dieser Gruppe erhielten die empfohlene Therapie. Lediglich drei Patienten (30%) entschieden sich gegen die erste Empfehlung. Zwei davon (66,6%) erhielten deshalb im Verlauf eine rein supportive Therapie. Ein Patient (33,3%) wurde stattdessen mit Lenalidomid therapiert.

Das kumulative Gesamtüberleben von Patienten, die diese Empfehlung ausführten und von denen, die sie nicht ausführten zeigt statistisch keinen signifikanten Unterschied ($p=0,386$).

4.4.5 Einschluss in klinische Studien

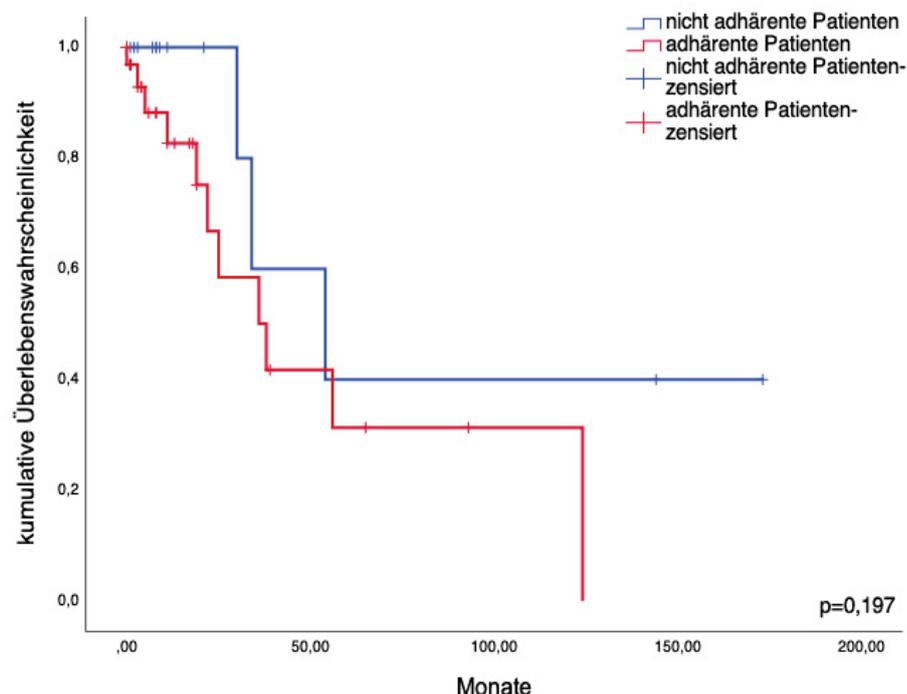
Im Zuge der Erstvorstellung erhielten 15 Patienten (3,9%) die Empfehlung an einer klinischen Studie teilzunehmen. Davon wurden acht Patienten (53,3%) nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien in die jeweilige Studie eingeschlossen. Sieben Patienten (46,7%) entschieden sich gegen diese Empfehlung und erhielten in vier Fällen (57,1%) eine rein supportive Therapie. Je 14,3% dieser Patienten ($n=1$) erhielt eine epigenetische Therapie, eine Behandlung mit Lenalidomid oder wählte das abwartende Therapiekonzept. In der Gesamtauswertung wurden die Studienmedikamente nicht als separate Gruppe betrachtet, sondern immer der jeweiligen Therapiekategorie zugerechnet. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass im Fokus der Therapieempfehlung immer das jeweilige Studienmedikament steht und nicht der bloße Einschluss in eine Studie. Kann der Patient aufgrund von Ausschlusskriterien nicht an einer Studie teilnehmen, so strebt man dennoch an, dem Patienten die Therapie mit der jeweiligen Substanz auch außerhalb der Studie zu ermöglichen.

4.4.6 Epigenetische Therapie

Eine epigenetische Therapie mit Azacytidine bzw. Decitabine wurde 53 Patienten (13,9%) empfohlen. Insgesamt entschieden sich 33 Patienten (62,3%) für diese Behandlungsempfehlung. Fünfzehn Patienten (28,3%) erhielten jedoch eine der nachfolgenden Alternativtherapien: rein supportive Therapie (62,5%), nicht-intensive Chemotherapie (18,8%), allogene Stammzelltransplantation und *watch and wait*-Strategie (jeweils 6,3%).

Betrachtet man nun das Gesamtüberleben der beiden Gruppen, ließ sich statistisch kein signifikanter Überlebensvorteil einer Gruppe feststellen. Die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit betrug in der adhären Gruppe 38 Monate [95%KI: 17,1; 58,8]. Die nicht-adhären Patienten überlebten im Median 54 Monate [95%KI: 11,1; 96,9] ($p=0,197$) (Abbildung 18). Es verstarben elf der adhären Patienten (35,3%). In der Gruppe derjenigen, die einen alternativen Therapieweg einschlugen, starben drei Patienten (18,7%).

Abb. 17 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den adhären und nicht-adhären Patienten der epigenetischen Therapie

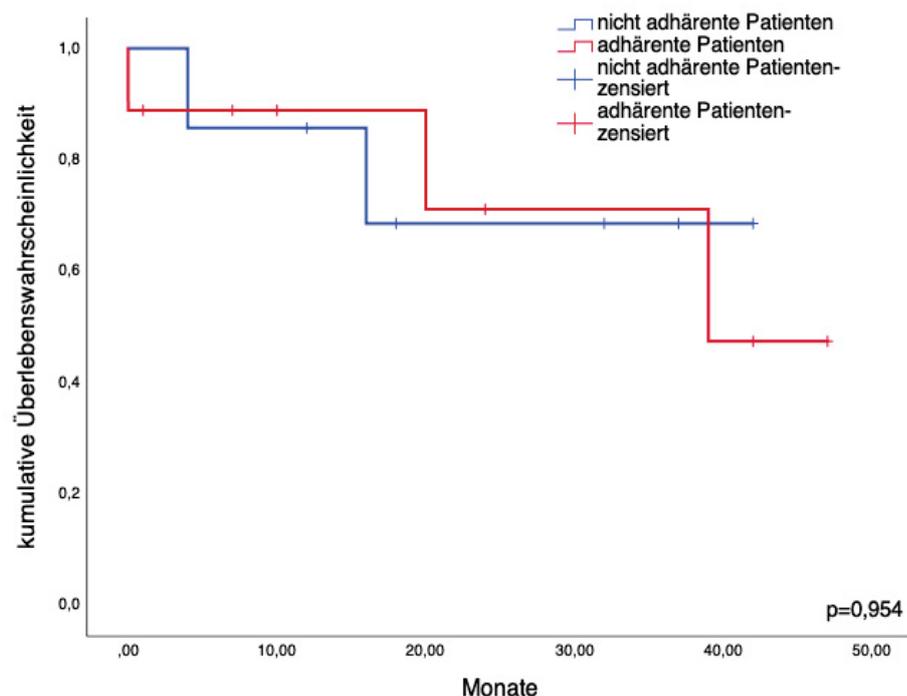


4.4.7 Chemotherapie

Sechzehn Patienten (4,2%) erhielten eine Empfehlung zu einem intensiveren Therapiekonzept im Sinne einer Chemotherapie. Neun Patienten (56,3%) entschlossen sich zu dieser Art der Therapie. Sieben weitere (33,3%) erhielten eine von der initialen Empfehlung abweichende Therapie. Drei dieser Patienten (42,9%) entschieden sich stattdessen für eine epigenetische Therapie. Je 28,6% dieser Gruppe ($n=2$) erhielt eine rein supportive Therapie bzw. eine allogene Stammzelltransplantation als erste Therapie nach

der Erstvorstellung. Die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit derjenigen Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, lag bei 35 Monaten [95%KI: 23,6; 46,6]. In dieser Gruppe traten drei Ereignisse ein (33,3%). Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Gruppe, die sich gegen die erste Empfehlung entschied, betrug 32 Monate [95%KI: 20,6; 43,6]. In dieser Gruppe verstarben zwei Patienten (28,6%). Somit wirkte sich die Therapie mittels Chemotherapie nicht auf das Überleben aus. Es erlangte keine der beiden Gruppen einen signifikanten Überlebensvorteil und die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit war nahezu gleich ($p=0,954$) (Abbildung 19).

Abb. 18 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den adhärennten und nicht-adhärennten Patienten der Chemotherapie



Betrachtet man die Gruppe der intensiven Chemotherapie und die der nicht-intensiven separat, so stellt man fest, dass insgesamt zehn Patienten (62,5%) eine palliative Chemotherapie empfohlen wurde. Sieben (70%) führten diese durch. Drei Patienten (30%) entschieden sich gegen diese Empfehlung.

In der Gruppe der Induktion wurden fünf Empfehlungen (31,3%) ausgesprochen. Lediglich bei zwei Patienten wurde diese auch tatsächlich durchgeführt. Die weiteren drei erhielten

eine andere Therapie. Die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit unterscheidet sich auch in der separaten Betrachtung der Subgruppen nicht signifikant ($p=0,617$).

4.4.8 Allogene Stammzelltransplantation

Die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation wurde insgesamt 95 Patienten (24,9%) angeraten. Dreiundsechzig (66,3%) von ihnen wurden innerhalb von maximal sechs Monaten allogene transplantiert. Insgesamt 26 Patienten (27,4%) schlugen einen von der Empfehlung abweichenden Therapiepfad ein. Darunter befanden sich jeweils neun Patienten (34,6%) die entweder eine rein supportive, nicht intensive Therapie durchführen ließen bzw. eine epigenetische Therapie erhielten. Vier Patienten (15,4%) erhielten im Sinne der *watch and wait*-Strategie keine Therapie und drei (11,5%) unterzogen sich einer Chemotherapie. Lediglich ein Patient (3,8%) wurde immunsupprimiert. Elf der nicht-adhärenenten Patienten (42%) entschieden sich im Verlauf des Transplantations-Assessments aufgrund von relevanten Begleiterkrankungen gegen eine allogene Stammzelltransplantation und für eine andere Therapieoption. In weiteren sieben Fällen (26%) lehnten die Patienten die Durchführung einer allogenen Transplantation ab. Für fünf Patienten (19%) wurde innerhalb eines Zeitraums von sechs Monaten kein passender Spender gefunden.

Der Vergleich der Gruppen als Ganzes zeigte keinen signifikanten Überlebensvorteil für die adhärenenten Patienten. Die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit in der Gruppe die allogene transplantiert wurde betrug 98 Monate [95%KI: 25,5; 170,4]. Die Patienten, die sich gegen die allogene Stammzelltransplantation entschieden, lebten im Median 46 Monate [95%KI: 13,2; 78,8] ($p=0,471$) (Abbildung 20). Zwanzig der adhärenenten Patienten (31,7%) verstarben. In der Gruppe der non-adhärenenten Patienten verstarben acht Patienten (32,0%). Interessanterweise zeigte eine separate Betrachtung der Niedrigrisiko-Gruppe nach IPSS-R mit *very low*, *low* und *intermediate risk*-Patienten ebenfalls keinen Überlebensvorteil ($p=0,783$, Abbildung 21).

Patienten mit einem Hochrisiko-Profil gemäß IPSS-R hingegen, welche sich einer allogenen Stammzelltransplantation unterzogen haben, lebten signifikant länger als jene, die sich gegen die Transplantation entschieden und eine alternative Therapie gewählt haben. Die kumulative mediane Überlebenswahrscheinlichkeit betrug bei den adhären Patienten 74 Monate [95%KI: 25,0; 122,9] (Abbildung 22). In dieser Gruppe verstarben 14 Patienten (33,3%). Bei den nicht-adhären Patienten betrug das mediane Überleben 28 Monate [95%KI: 7,5; 48,5] ($p=0,015$) mit sieben Ereignissen (46,7%) in dieser Gruppe.

Abb. 19 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den adhären und nicht-adhären Patienten der allogenen Stammzelltransplantation

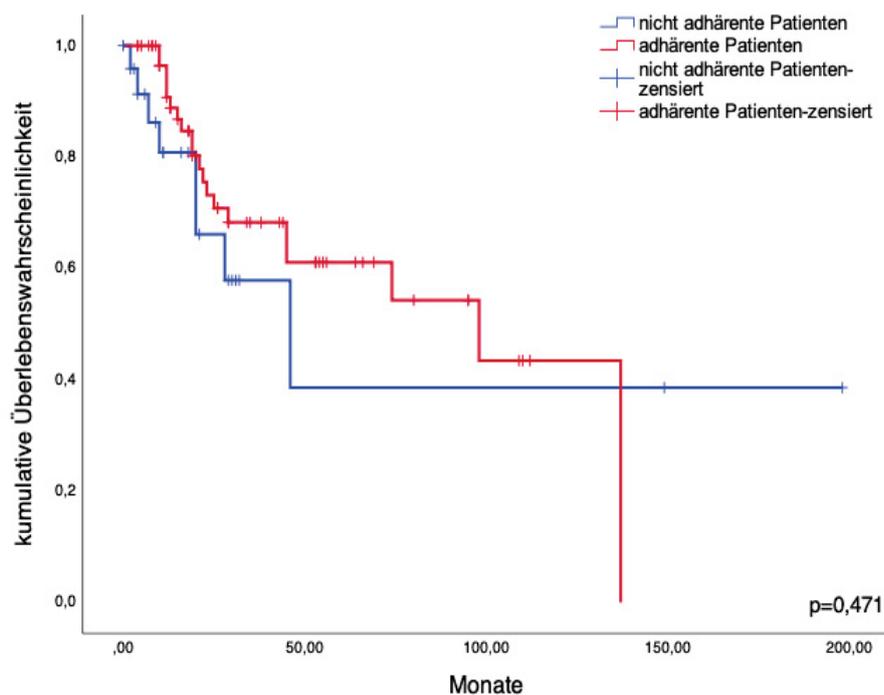


Abb. 20 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den adhärennten und nicht-adhärennten Patienten der allogenen Stammzelltransplantation in der Niedrigrisiko-Gruppe

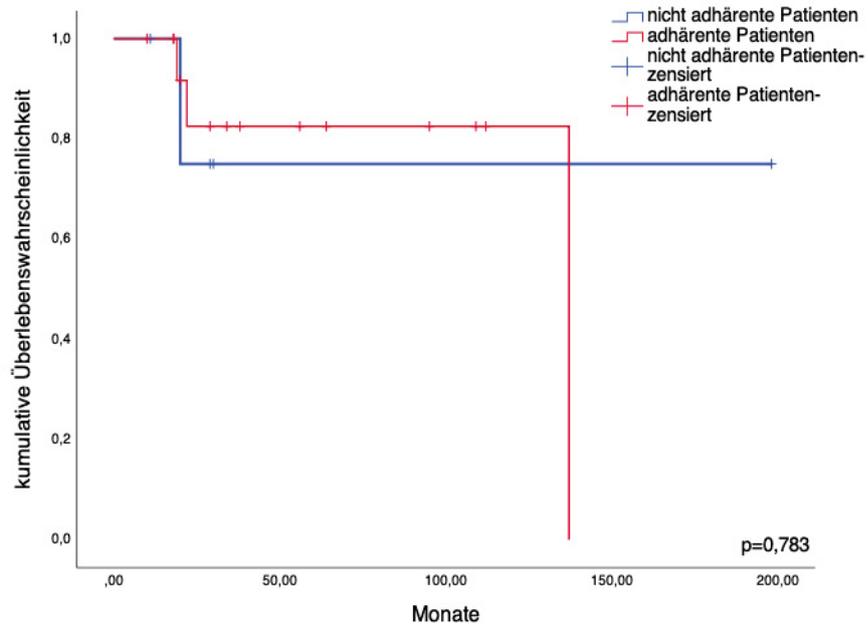
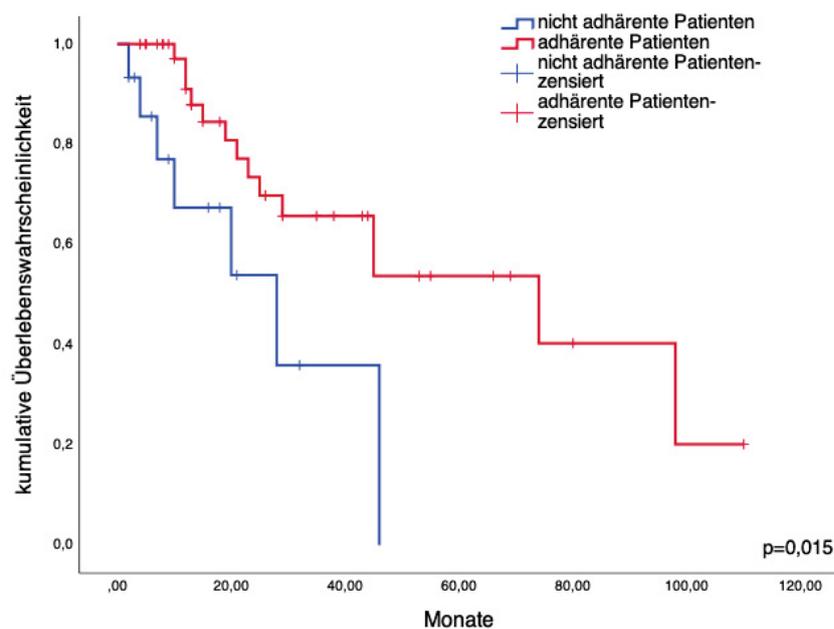


Abb. 21 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den adhärennten und nicht-adhärennten Patienten der allogenen Stammzelltransplantation in der Hochrisiko-Gruppe



4.5 Vergleich der Adhärenz zwischen am UKD und peripher behandelten Patienten

Während der gesamten Nachbeobachtungszeit wurden 171 Patienten (44,9%) am Universitätsklinikum Düsseldorf behandelt. Weitere 210 Patienten (55,1%) erhielten ihre Behandlung bei niedergelassenen Fachkollegen oder in peripheren Häusern. Die Gruppe der am UKD behandelten Patienten war im Median 60 Jahre alt. Mit 68 Jahren waren die peripher behandelten Patienten somit signifikant älter ($p < 0,0005$). Die Tabellen 13 bis 15 stellen die Unterschiede im IPSS-R, MDS CI und HCT CI detailliert dar.

Im Vergleich der bei Erstvorstellung erhobenen *Risikoscores* fand sich sowohl beim MDS CI als auch beim HCT CI kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Risikogruppen ($p = 0,986$ und $p = 0,998$) (Tabelle 14 und 15). Betrachtet man allerdings den IPSS-R findet sich in der Verteilung dieser Risikogruppen ein signifikanter Unterschied ($p = 0,007$) mit einem Überwiegen von Patienten mit höherem Risiko in der Gruppe der am UKD-behandelten Patienten (Tabelle 13).

Tabelle 13 Vergleich der Verteilung der IPSS-R Risikogruppen zwischen Patienten die am UKD und peripher behandelt wurden

Risikogruppen nach IPSSR	UKD		peripher		p-Wert
	n = 153	%	n = 179	%	
Sehr niedriges Risiko	15	9,8	26	14,5	
Niedriges Risiko	47	30,7	72	40,2	
Intermediäres Risiko	19	12,4	30	16,8	0,007
Hohes Risiko	40	26,1	30	16,8	
Sehr hohes Risiko	32	20,9	21	11,7	

Tabelle 14 Vergleich der Verteilung der MDS CI Risikogruppen zwischen Patienten die am UKD und peripher behandelt wurden

Risikogruppen nach MDS CI	UKD		peripher		p-Wert
	n = 163	%	n = 184	%	
Niedriges Risiko	84	51,5	95	51,6	0,986
Intermediäres Risiko	56	34,4	72	39,1	
Hohes Risiko	23	14,1	17	9,2	

Tabelle 15 Vergleich der Verteilung der HCT CI Risikogruppen zwischen Patienten die am UKD und peripher behandelt wurden

Risikogruppen nach HCT CI	UKD		peripher		p-Wert
	n = 113	%	n = 179	%	
0 Punkte	56	34,4	69	38,5	0,998
1-2 Punkte	41	25,2	40	22,3	
>3 Punkte	66	40,5	70	39,1	

Betrachtet man die Empfehlungen, die für die beiden Gruppen ausgesprochen wurden, so fällt auf, dass Patienten, die am UKD behandelt wurden, in 67 Fällen (39,2%) empfohlen wurde eine intensive Therapie im Sinne einer allogenen Stammzelltransplantation durchzuführen. In der Gruppe der peripher behandelten Patienten waren es 28 Empfehlungen (13,3%) in dieser Kategorie. Des Weiteren wurde 40 Patienten (19,0%) in der peripheren Gruppe eine epigenetische Therapie angeraten, wohingegen in der am UKD behandelten Gruppe nur 13 Patienten (7,6%) diese Empfehlung erhielten. Ein weiterer Unterschied liegt darin, dass 54 Patienten der peripheren Gruppe (25,7%) ein abwartendes Behandlungskonzept vorgeschlagen wurde. In der Gruppe, die am UKD behandelt wurde, erhielten 31 Patienten (18,1%) diese Empfehlung.

Betrachtet man nun die Gesamtverteilung der Therapiekategorien (Tabelle 16) unterschied sie sich statistisch hoch signifikant zwischen den beiden verglichenen Gruppen ($p < 0,0005$).

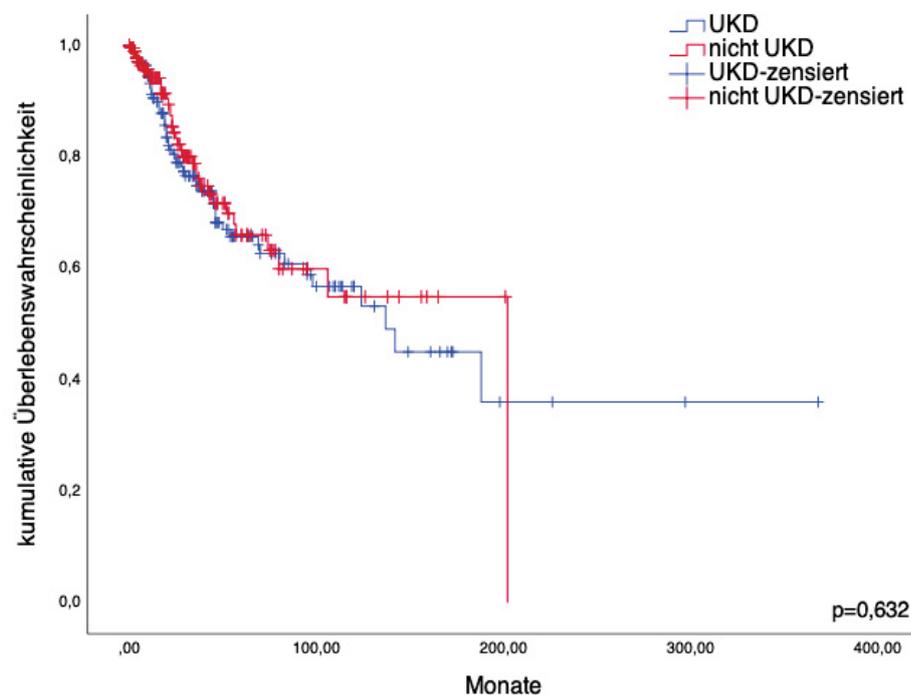
Tabelle 16 Vergleich der Verteilung der Empfehlungskategorien zwischen den Patienten die am UKD und peripher behandelt wurden

Kategorien der ersten Empfehlung	UKD		peripher		p-Wert
	n = 171	%	n = 210	%	
Watch and wait	31	18,1	54	25,7	
BSC	40	23,4	60	28,6	
Epigenetische Therapie	13	7,6	40	19,0	
Lenalidomid	4	2,3	9	4,3	<0,0005
Allogene Stammzelltransplantation	67	39,2	28	13,3	
Chemotherapie	8	4,7	8	3,8	
Individuelle Therapie	8	3,7	11	5,2	

In der Gruppe der am UKD behandelten Patienten entschieden sich 119 (70,0%) für die Durchführung der empfohlenen Therapie. Einundfünfzig Patienten (30,0%) entschieden sich für einen alternativen Therapieweg. In der Gruppe der peripher behandelten Patienten ließen 138 (72,6%) die erste Therapieempfehlung durchführen. Weitere 52 Patienten (27,4%) entschieden sich gegen die erste Empfehlung. Das Maß an Adhärenz und Nicht-Adhärenz ist im direkten Vergleich deshalb statistisch gleich ($p=1,000$).

Auch in der Betrachtung der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit konnte keine der beiden Gruppen einen Überlebensvorteil erlangen ($p=0,632$). Die Gruppe, der am UKD behandelten Patienten lebte im Median 137 Monate [95%KI: 78,6; 195,4], während die der peripher behandelten Patienten das mediane Überleben nicht erreichte (Abbildung 23).

Abb. 22 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den Patienten die am UKD und peripher behandelt wurden

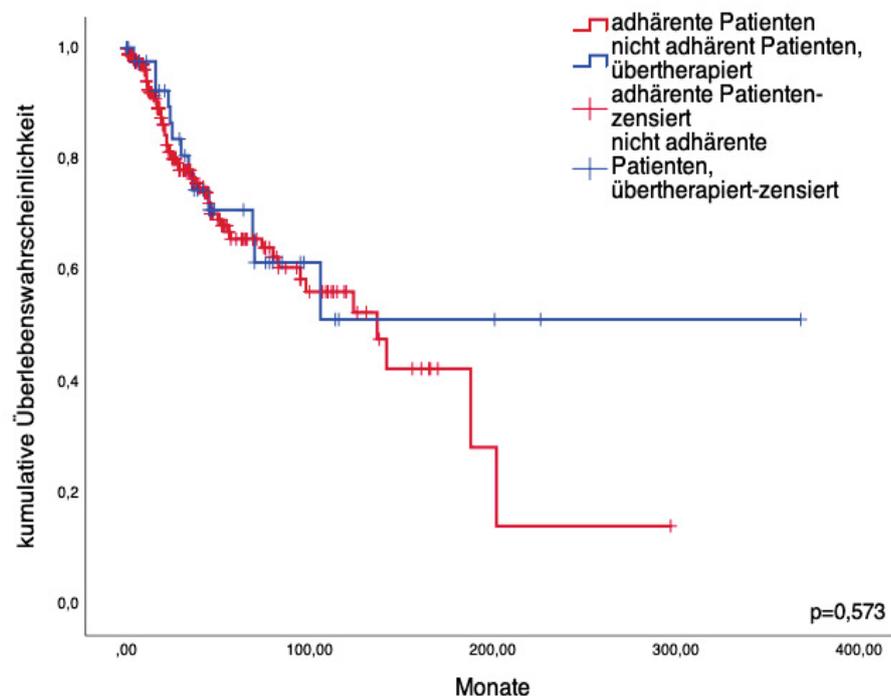


4.6 Vergleich der Adhärenz unter- bzw. übertherapierter Patienten

Im nachfolgenden Schritt wurde zunächst nur die Gruppe, der nicht adhärennten Patienten und deren Alternativtherapien betrachtet. Diese Gruppe wurde dann anhand der Alternativtherapien in zwei Gruppen getrennt: auf der einen Seite die Gruppe, die eine weniger intensive Therapie als ursprünglich empfohlen erhielt, und auf der anderen Seite die Gruppe derer, die eine zur ersten Empfehlung eskalierte, intensivere Therapie, erhielten. Von den 100 nicht adhärennten Patienten erhielten 55 (55,0%) einer weniger intensive Therapie. Fünfundvierzig (45,0%) hingegen erhielten eine eskalierte Therapie.

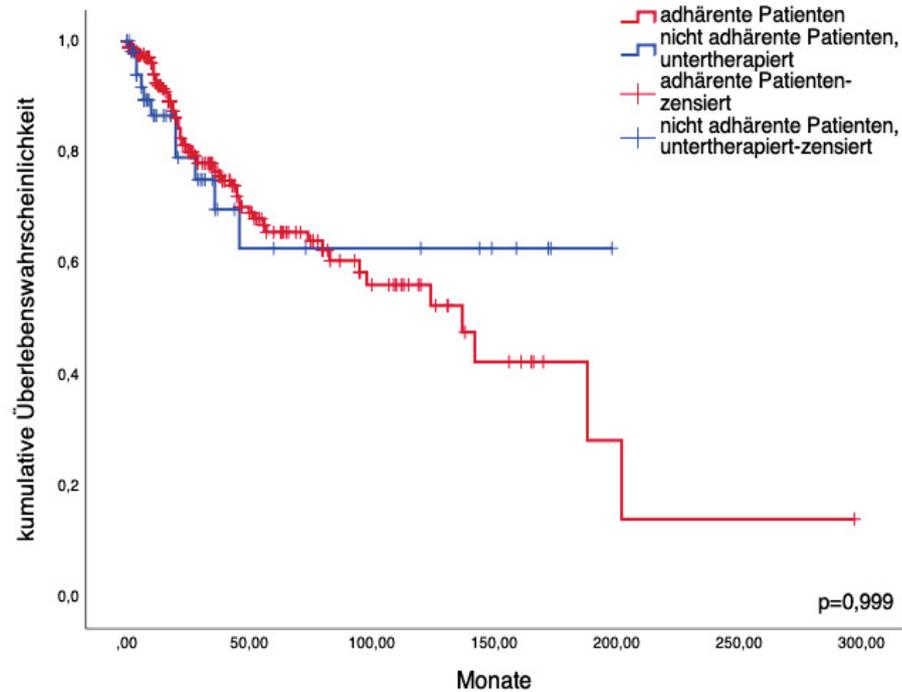
Allen adhärennten Patienten wurden im nächsten Schritt die nicht-adhärennten Patienten, die eine eskalierte Therapie erhielten, entgegengestellt. Im direkten Vergleich erlangte keine der beiden Gruppen einen signifikanten Überlebensvorteil. Die adhärennten Patienten erreichten eine kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit von 137 Monaten [95%KI: 92,0; 181,9], während die nicht adhärennten, übertherapierten Patienten das mediane Überleben nicht erreichten ($p=0,573$) (Abbildung 24).

Abb. 23 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen allen adhärennten Patienten und den nicht-adhärennten, übertherapierten Patienten



Anschließend wurden auch die nicht-adhärennten, untertherapierten Patienten der Gesamtgruppe der adhärennten entgegengestellt. Auch in diesem Vergleich erlangte keine der beiden Gruppen einen signifikanten Überlebensvorteil ($p=0,999$). Die Gruppe der adhärennten Patienten präsentierte sich erneut mit einer kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit von 137 Monaten. Die Gruppe der nicht-adhärennten Patienten erreichte auch hier nicht den Median (Abbildung 25).

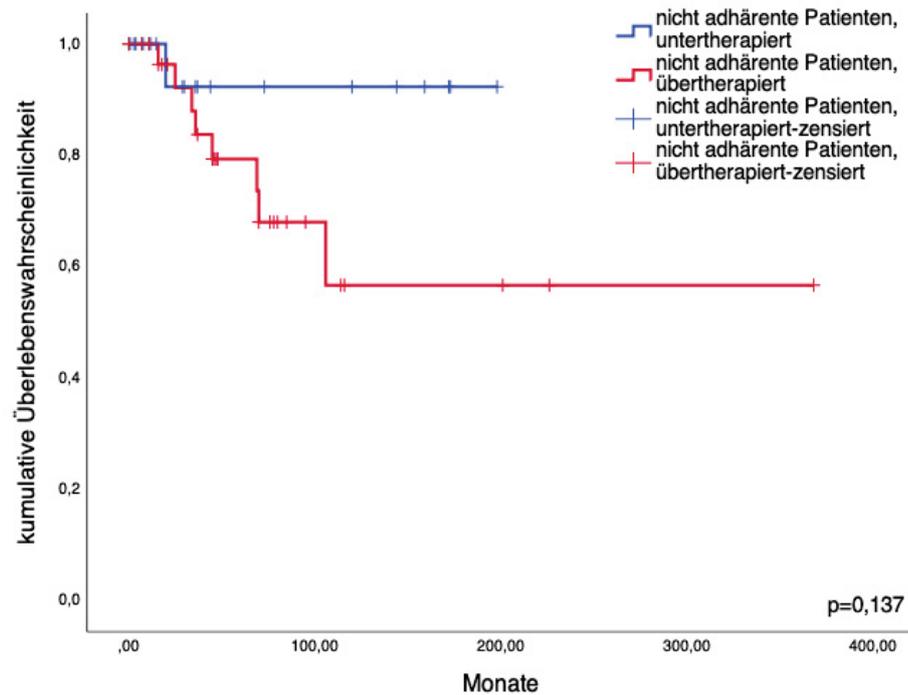
Abb. 24 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen allen adhärennten Patienten und den nicht-adhärennten, untertherapierten Patienten



Im letzten Schritt dieser Betrachtung wurde die Gruppe der nicht-adhärennten Patienten gemäß dem IPSS-R in zwei Gruppen geteilt: Patienten mit niedrigem Risikoprofil auf der einen Seite und höherem Risiko auf der anderen.

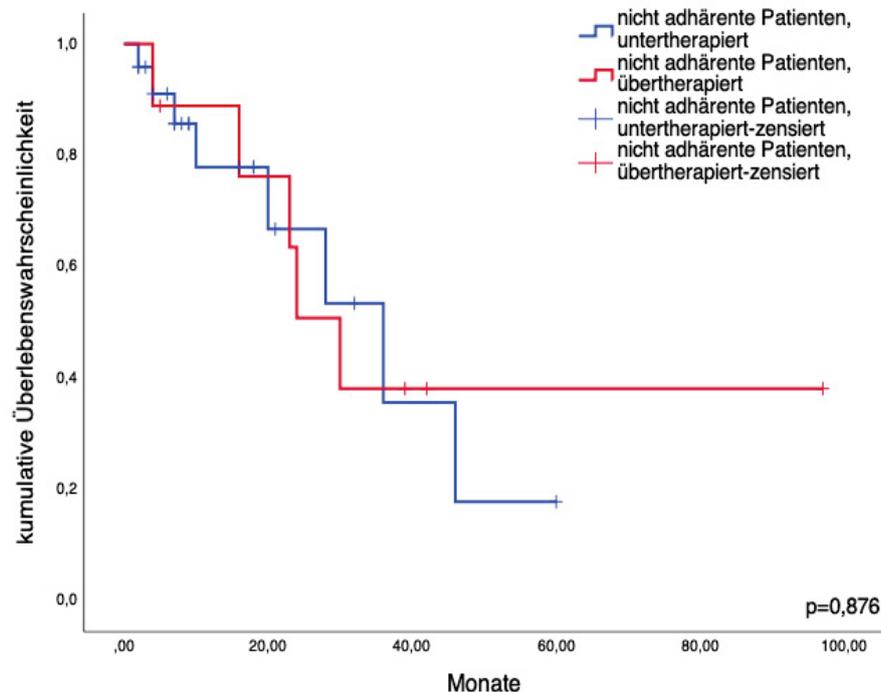
In der Gruppe der nicht-adhärennten Patienten befanden sich insgesamt 53 mit Niedrigrisiko-MDS-Erkrankung (53,0%). Zweiundzwanzig (41,5%) davon erhielten eine weniger intensive Therapie als empfohlen, während 31 Patienten (58,5%) eine intensivere Therapie erhielten. Im Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen diesen beiden Subgruppen, zeigte keine Gruppe einen signifikanten Überlebensvorteil ($p=0,137$). Keine der beiden Gruppen erreichte den Median (Abbildung 26).

Abb. 25 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen nicht-adhärennten unter- und übertherapierten Patienten mit Niedrigrisiko-MDS-Erkrankung



In der Gruppe der nicht-adhärennten Patienten waren 33 Patienten mit einem Hochrisikoprofil (33,0%). Davon erhielten 24 Patienten (72,7%) eine weniger intensive Therapie, wohingegen neun Patienten (27,2%) eine intensivere Therapie als empfohlen erhielten. Auch hier konnte in der Überlebenszeitanalyse für keine der beiden Gruppen ein signifikanter Überlebensvorteil nachgewiesen werden ($p=0,876$). Die Gruppe der untertherapierten Patienten lebte im Median 36 Monate [95%KI: 17,8; 54,2]. Die Gruppe mit den übertherapierten Patienten erreichte ein medianes Überleben von 30 Monaten [95%KI: 20,7; 39,3] (Abbildung 27).

Abb. 26 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen nicht-adhärenten unter- und übertherapierten Patienten mit Hochrisiko-MDS-Erkrankung

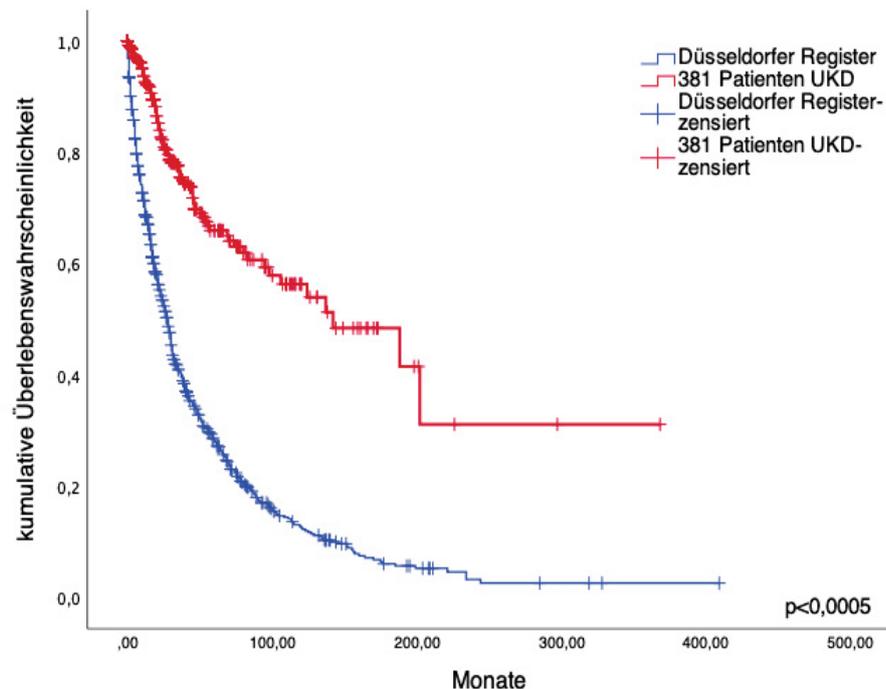


4.7 Matched Pairs-Analyse

4.7.1 Gesamtvergleich zwischen Patienten der Studienkohorte und der Vergleichspopulation

Der Gesamtvergleich von allen 381 Patienten, die eine erste Empfehlung im UKD erhielten, mit 851 Patienten aus dem Düsseldorfer MDS-Register, die ausschließlich rein supportiv behandelt wurden, zeigte einen signifikanten Vorteil in der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit für die Patienten des UKD auf. Das mediane Gesamtüberleben der Patienten des UKD betrug dabei 142 Monate [95%KI: 80,6; 203,4], während das der Register-Kohorte nur 42 Monate [95%KI: 25,1; 30,9] betrug ($p < 0,0005$) (Abbildung 28). In der Studienkohorte verstarben zum Endzeitpunkt der Beobachtung 89 Patienten (23,6%). In der Vergleichskohorte des MDS-Registers lagen zu dem Zeitpunkt 582 Ereignisse vor (71,8%).

Abb. 27 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den Patienten der Studienkohorte und ausschließlich supportiv behandelten Patienten der Vergleichspopulation



Auch eine separate Überlebenszeitanalyse der Patienten, die sich für die Durchführung der ersten Empfehlung entschieden und derjenigen die sich gegen die Empfehlung entschieden, jeweils im Vergleich mit den rein supportiv behandelten Patienten der Vergleichskohorte zeigte in beiden Fällen einen hochsignifikanten Überlebensvorteil für die Patienten der Studienkohorte ($p < 0,0005$) (Abbildung 29, 30).

Adhärente Patienten lebten im Median 137 Monate [95%KI: 92,0; 181,9], während die rein supportiv behandelten Patienten des MDS-Registers 28 Monate [95%KI: 25,4; 30,6] überlebten. In der Gruppe der adhärennten Patienten traten 63 Ereignisse auf (24,7%). In der Vergleichsgruppe waren es wie im vorher beschriebenen Abschnitt ebenfalls 582 Ereignisse (71,8%).

Auch nicht-adhärennte Patienten erlangten einen signifikanten Vorteil in der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit gegenüber den Patienten, die ausschließlich supportiv behandelt wurden ($p < 0,0005$). Sie erreichten in der Nachbeobachtung aber nicht das mediane Überleben.

Abb. 28 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den adhärennten Patienten der Studienkohorte und ausschließlich supportiv behandelten Patienten der Vergleichskohorte

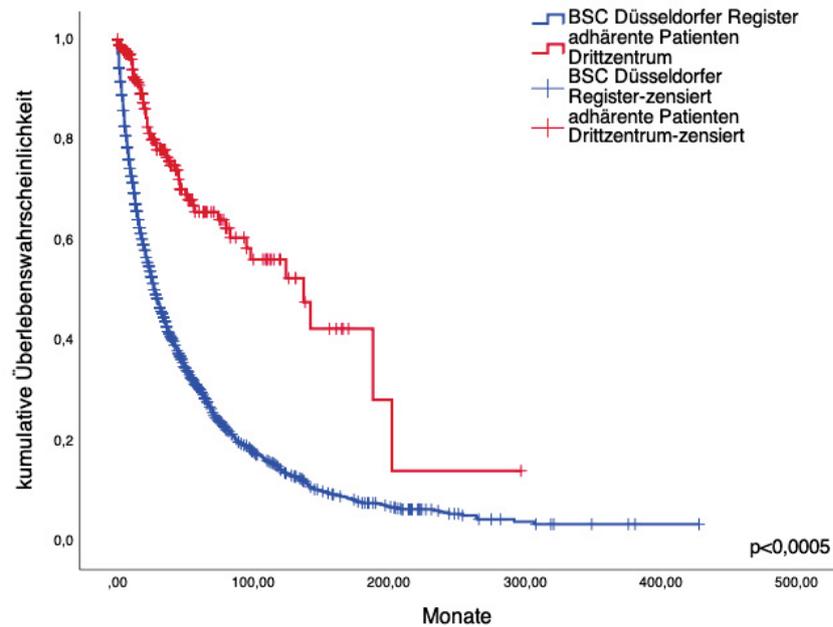
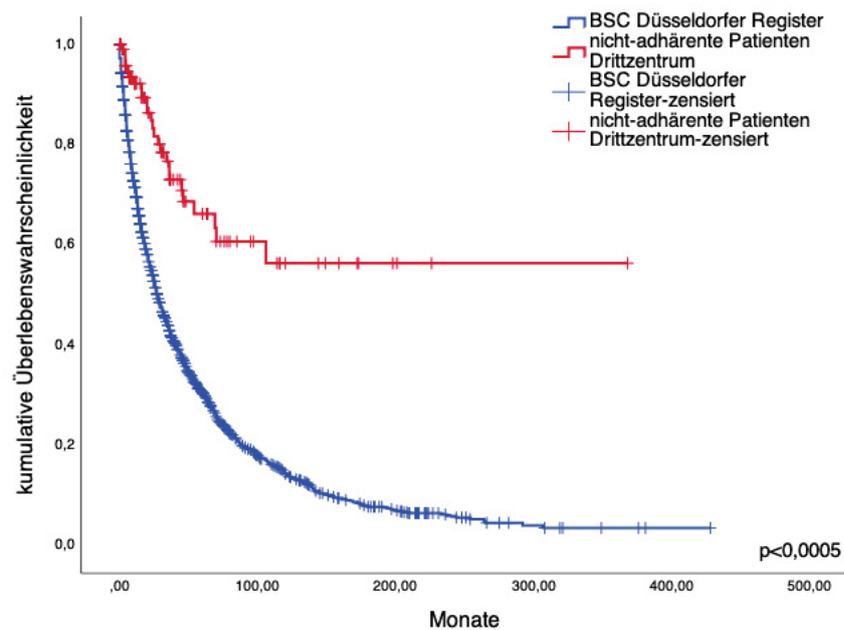


Abb. 29 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den nicht-adhärennten Patienten der Studienkohorte und ausschließlich supportiv behandelten Patienten der Vergleichskohorte



Die nachfolgenden Ausführungen stellen die Ergebnisse der *Matched Pairs*-Analyse im Detail dar. Von Interesse sind alle intensiveren Therapien, die eine Eskalation zum *best supportive care*-Konzept darstellen: eine immunmodulatorische Behandlung mit Lenalidomid, epigenetische Therapien mit Azacytidine und Decitabine, Chemotherapien und die allogene Stammzelltransplantation.

Zwischen den beiden verglichenen Gruppen bestand zu keinem Zeitpunkt der Analysen ein signifikanter Unterschied in der Verteilung und Ausprägung der eingangs erwähnten relevanten Vergleichsparameter.

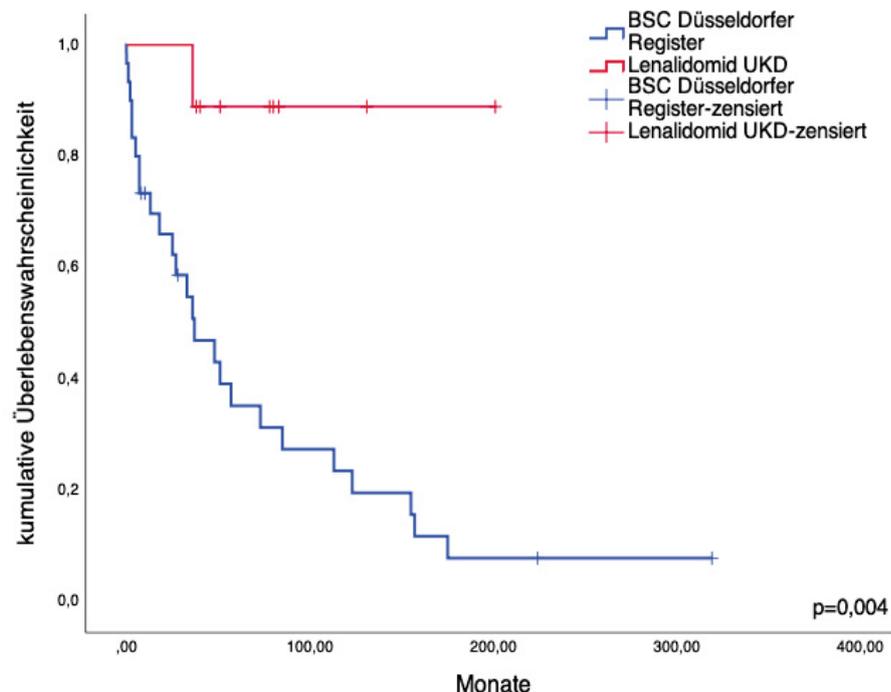
4.7.2 Lenalidomid

4.7.2.1 Adhärente Patienten der Lenalidomid-Gruppe

Im ersten Schritt wurden neun Patienten der Studienkohorte, deren erste Empfehlung eine Behandlung mit Lenalidomid war und die diese Therapie anschließend auch erhielten, mit 30 Patienten der Vergleichskohorte gepaart. Diese erhielten eine rein supportive Behandlung. Es handelte sich bei den beiden Gruppen ausschließlich um Patienten mit Niedrigrisiko MDS-Erkrankungen mit einem medianen Alter von 60 Jahren in der Studienkohorte bzw. 65 Jahren in der Vergleichspopulation.

Die Differenz in der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit war statistisch signifikant ($p=0,004$). Patienten, die sich für eine Therapie mit Lenalidomid entschieden, lebten mit einem mittleren Gesamtüberleben von 182 Monaten [95%KI: 148,7; 216,5] signifikant länger als die Vergleichspopulation mit 73 Monaten [95%KI: 40,2; 107,0] (Abbildung 31). In der Gruppe der adhärennten Patienten trat ein Ereignis auf (11,1%), während in der Vergleichsgruppe 25 Patienten verstarben (83,3%).

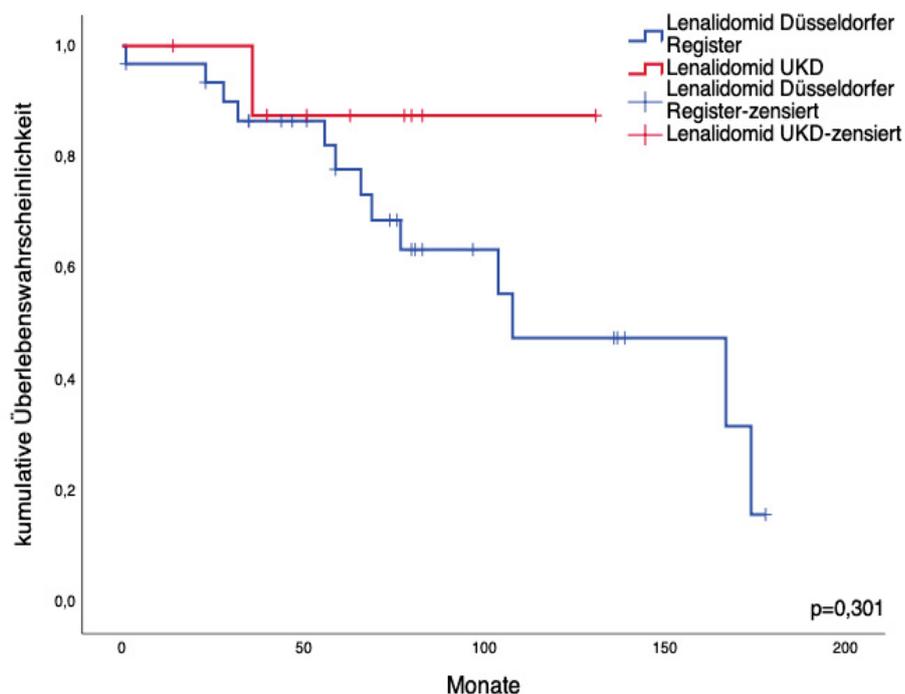
Abb. 30 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen mit Lenalidomid behandelten Patienten der Studienkohorte und ausschließlich supportiv behandelten Patienten der Vergleichskohorte



Vergleicht man in einem zweiten Schritt das Gesamtüberleben derjenigen Patienten der Studienkohorte und der Vergleichspopulation, die in beiden Gruppen Lenalidomid erhielten, bestand interessanterweise kein Unterschied mehr in der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit ($p=0,301$). Die Gruppe der Düsseldorfer Register-Patienten überlebte im Median 108 Monate, während die Gruppe der Studienkohorte das mediane Überleben nicht erreichte (Abbildung 32).

Verglichen wurden neun Patienten aus der Studienkohorte mit 31 Patienten aus der Vergleichspopulation, mit einem Niedrigrisiko-Profil in beiden Gruppen und einem medianen Alter von 65 Jahren in der Studienkohorte bzw. 61 Jahren in der Vergleichspopulation.

Abb. 31 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen mit Lenalidomid behandelten Patienten der Studienkohorte und der Vergleichskohorte



4.7.2.2 Nicht-adhärenente Patienten der Lenalidomid-Gruppe

Folgend wurde das Überleben derjenigen fünf Patienten betrachtet, die sich gegen die erste Empfehlung entschieden und stattdessen einen alternativen Therapiepfad wählten.

Diese lebten im Vergleich zu 21 Vergleichspartnern, die ausschließlich eine Behandlung mit BSC erhielten, signifikant länger ($p=0,049$) (Abbildung 33). Die Gruppen setzten sich ausschließlich aus Patienten mit einem Niedrigrisiko-Profil gemäß IPSS-R zusammen. Das mediane Alter betrug 70 Jahre in der Studienkohorte sowie 67 Jahre in der Vergleichskohorte.

Verglichen mit 15 Patienten des Düsseldorf Register, die eine Therapie mit Lenalidomid erhielten, erlangten die nicht-adhärenenten Patienten allerdings keinen signifikanten Überlebensvorteil ($p=0,077$) (Abbildung 34). Auch hier handelte es sich um Patienten mit Niedrigrisiko-Erkrankungen mit demselben medianen Alter, wie im Schritt zuvor.

In dieser Therapiekategorie ist aufgrund der medianen Nachbeobachtungszeit von 14 Monaten eine differenzierte Betrachtung der Ergebnisse notwendig. In der Gruppe der adhärennten Patienten trat lediglich ein Ereignis ein, während in der Gruppe der Nicht-Adhärennten noch alle Patienten zensiert sind. Um eine größere Aussagekraft der Ergebnisse zu erzielen ist eine längere Nachbeobachtungsperiode nötig.

Abb. 32 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Patienten der Studienkohorte, die eine Therapie mit Lenalidomid ablehnten und ausschließlich supportiv behandelten Patienten der Vergleichskohorte

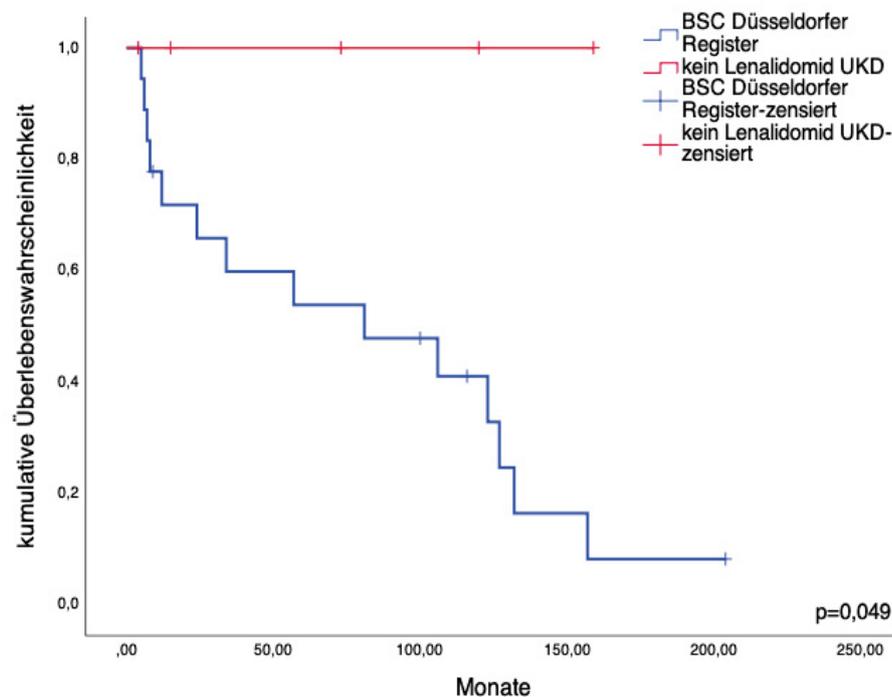
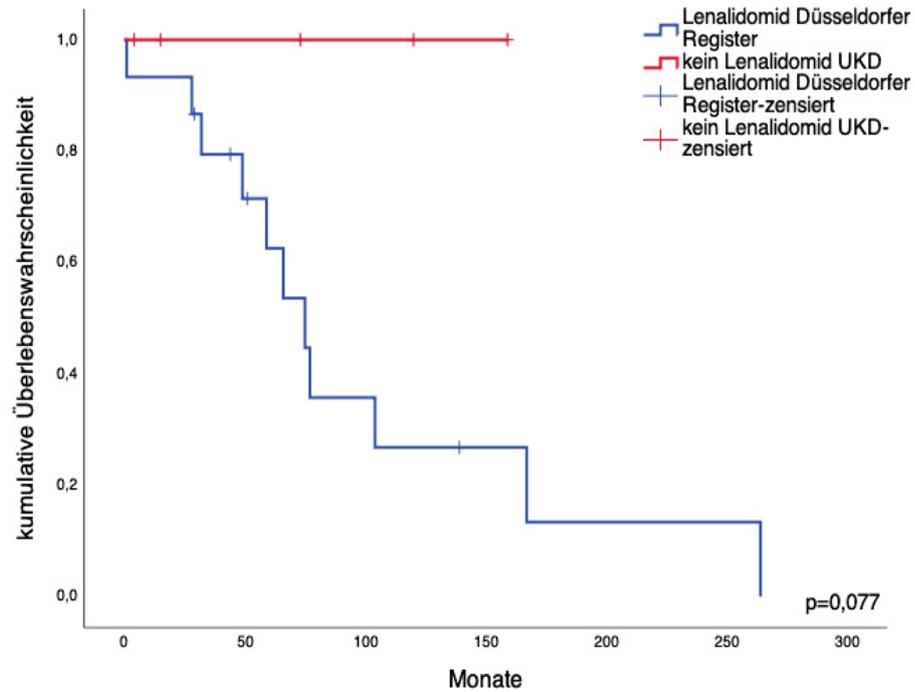


Abb. 33 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Patienten der Studienkohorte, die eine Therapie mit Lenalidomid ablehnten und Patienten der Vergleichskohorte die Lenalidomid erhielten



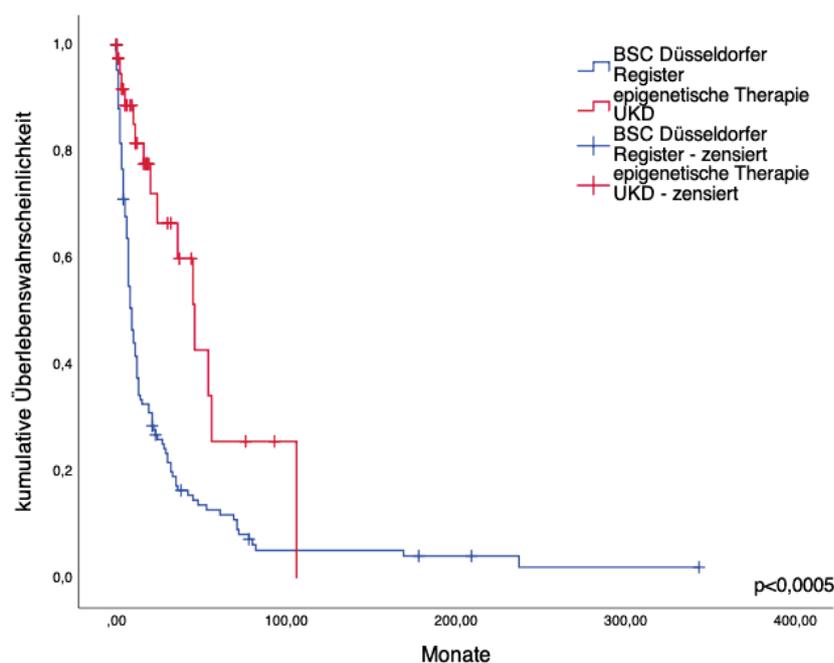
4.7.3 Epigenetische Therapie

4.7.3.1 Adhärente Patienten der HMA-Gruppe

Aus der Studienkohorte wurden 39 Patienten, die sich für eine epigenetische Therapie entschieden, mit 128 Patienten der Vergleichspopulation verglichen, deren Therapie nicht über eine rein supportive hinaus ging. Das mediane Alter betrug 69 Jahre in der Studienkohorte und 71 Jahre in der Vergleichspopulation. Die Patienten gehörten mit einem medianen IPSS-R von 6,0 bzw. 5,5 zum größten Teil der Hochrisiko-Population an. Der MDS CI beider Gruppen unterschied sich ebenfalls nicht ($p=0,066$).

Für Patienten der Studienkohorte konnte mit einer kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit von 46 Monaten [95%KI: 31,3; 60,7] ein signifikant längeres Gesamtüberleben nachgewiesen werden ($p<0,005$) (Abbildung 35). Die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit in der Gruppe des Düsseldorfer Registers betrug lediglich neun Monate [95%KI: 7,2; 10,8]. In der Gruppe der mit Lenalidomid behandelten Patienten erlitten 15 ein Ereignis (39,5%). In der supportiv behandelten Gruppe waren es 116 Patienten (91,3%).

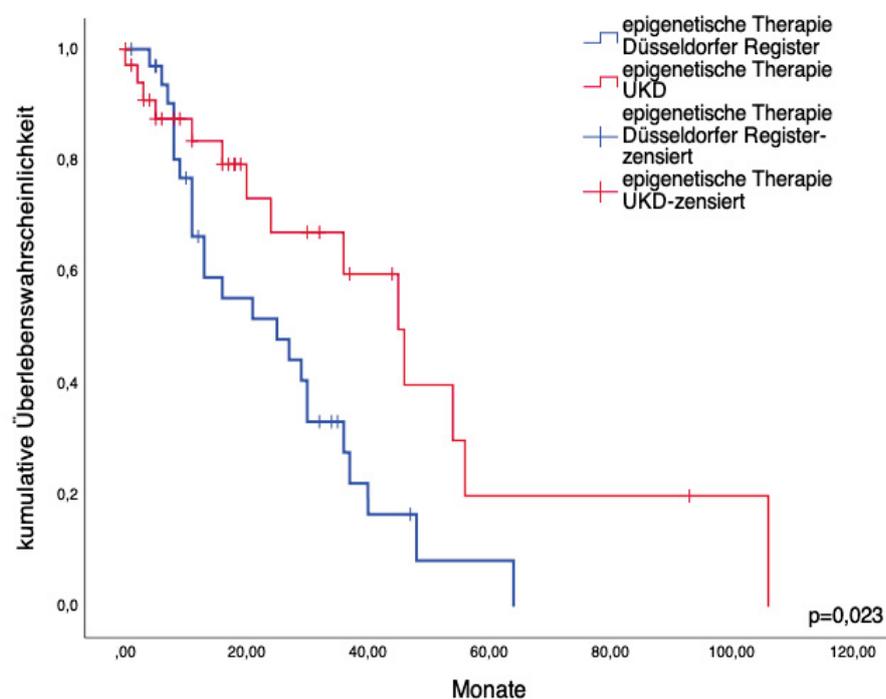
Abb. 34 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen mit epigenetischer Therapie behandelten Patienten der Studienkohorte und ausschließlich supportiv behandelten Patienten der Vergleichspopulation



Stellt man nun 35 Patienten der Studienkohorte 35 Partner der Vergleichskohorte gegenüber, die ebenfalls epigenetisch behandelt wurden, bleibt der Überlebensvorteil der Studienkohorte mit einem medianen Gesamtüberleben von 45 Monaten [95%KI: 31,9; 58,0] verglichen mit 25 Monaten [95%KI: 6,7; 43,3] auch in dieser Betrachtung bestehen ($p=0,023$) (Abbildung 36). Das mediane Alter lag bei 70 Jahren in der Studienkohorte bzw. 71 Jahren in der Vergleichskohorte. Bei gleicher Zahl an Vergleichspartnern, verstarben in der Gruppe der Studienkohorte 14 Patienten (40,0%), während in der Vergleichsgruppe 24 Patienten verstarben (68,6%).

Da eine Risikostratifizierung in Niedrigrisiko- bzw. Hochrisiko-Erkrankung nach IPSS-R bei der Behandlung mit epigenetischen Substanzen im klinischen Alltag Sinn macht, wurden diese beiden Gruppen weiterführend isoliert betrachtet (Abbildung 37 und 38).

Abb. 35 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen mit epigenetischer Therapie behandelten Patienten der Studienkohorte und der Vergleichspopulation



Interessanterweise zeigten Hochrisiko-Patienten keinen signifikanten Überlebensvorteil ($p=0,210$), wohingegen Patienten mit einer Niedrigrisiko-Erkrankung und epigenetischer Therapie in der Studienkohorte wesentlich länger lebten als in der Vergleichskohorte. Die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit lag in der Studienkohorte bei 46 Monaten [95%KI:

35,2; 56,8] und in der Vergleichspopulation bei 40 Monaten [95%KI: 27,4; 52,6] ($p=0,018$). In der Gruppe der Studienkohorte erlitten vier Patienten ein Ereignis (36,4%). In der Vergleichspopulation waren es sieben Patienten (58,7%).

Abb. 36 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit in der Niedrigrisiko-Gruppe zwischen mit epigenetischer Therapie behandelten Patienten der Studienkohorte und der Vergleichspopulation

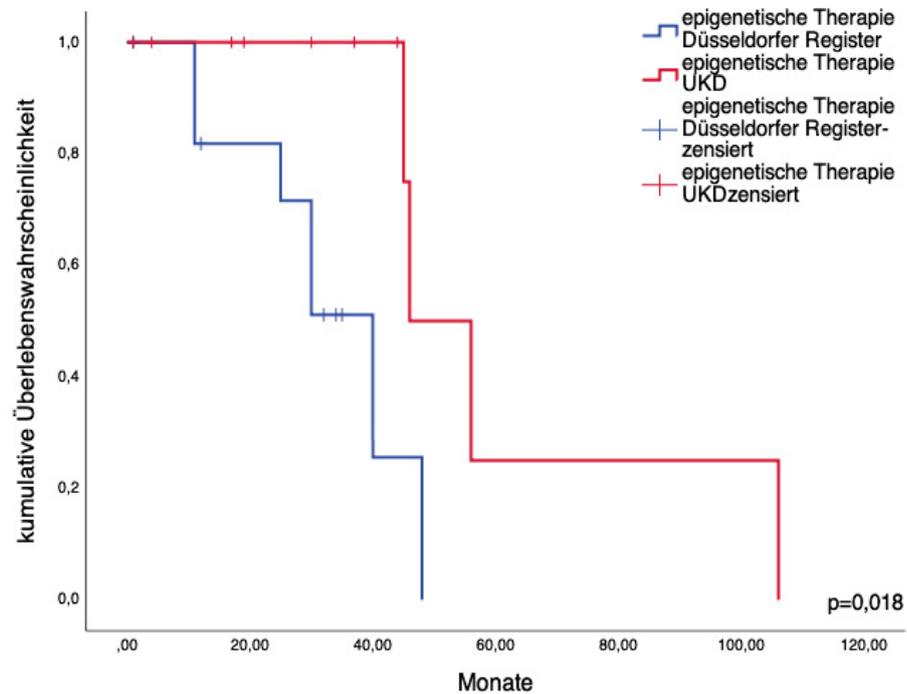
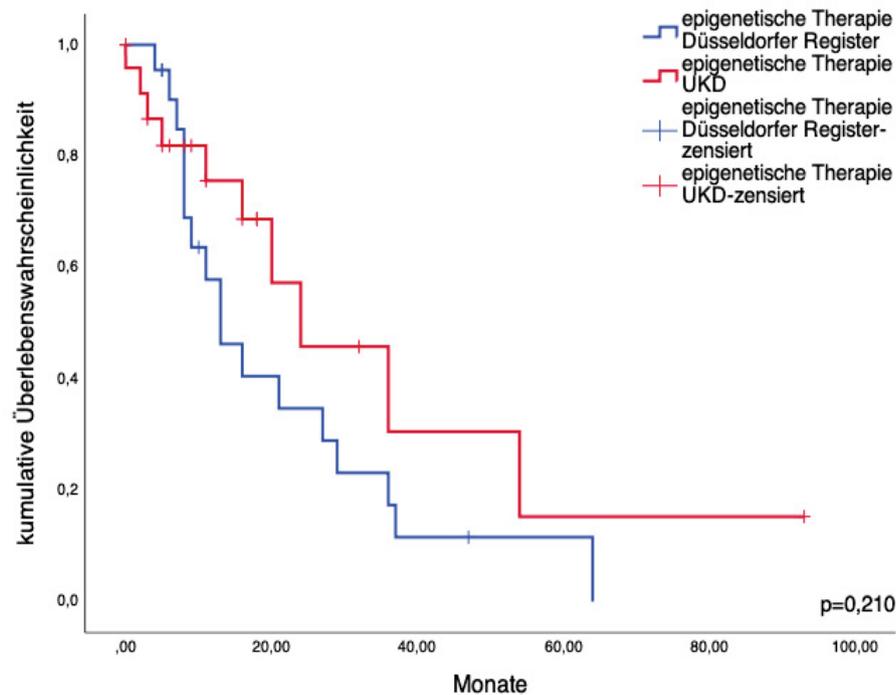


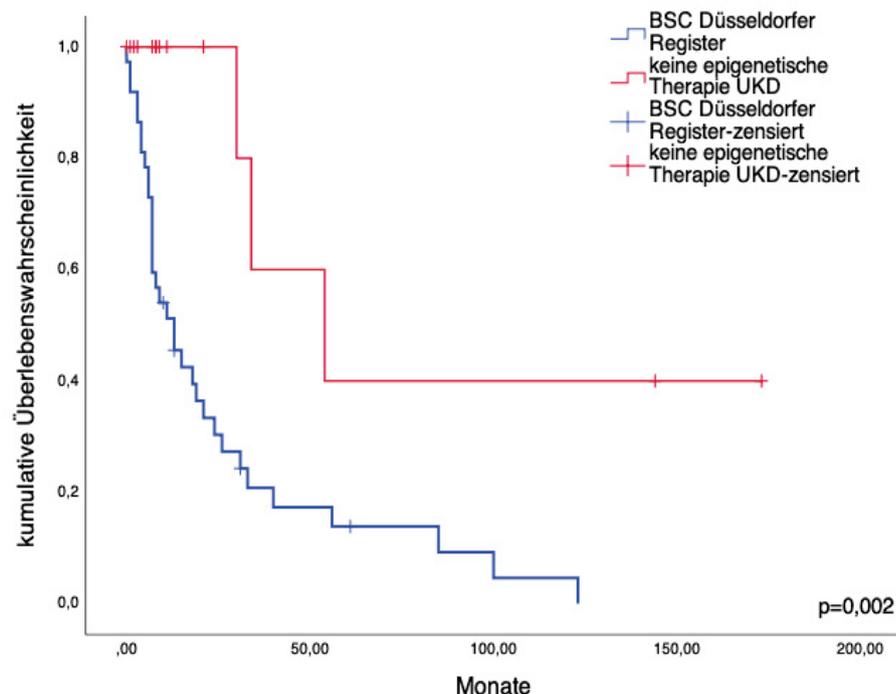
Abb. 37 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit in der Hochrisiko-Gruppe zwischen mit epigenetischer Therapie behandelten Patienten der Studienkohorte und der Vergleichspopulation



4.7.3.2 Nicht-adhärenente Patienten der HMA-Gruppe

Sechzehn Patienten, die eine Therapie mit epigenetischen Substanzen ablehnten und stattdessen einen alternativen Therapieweg wählten, lebten mit einer kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit von 54 Monaten [95%KI: 11,1; 96,9] signifikant länger als diejenigen 37 Patienten des Düsseldorfer Registers, die eine rein supportive Therapie erhielten. Das mediane Gesamtüberleben in dieser Gruppe betrug 13 Monate [95%KI: 5,0; 20,9] ($p=0,002$) (Abbildung 39). Das mediane Alter lag bei 68 Jahren auf der Seite der Studienkohorte und bei 71 in der Vergleichspopulation. Mit einem medianen IPSS-R von 4,0 bzw. 4,5 gehören beide Kollektive zur Gruppe der Patienten mit intermediärem Risiko. Während in der Gruppe der Studienkohorte nur drei Patienten ein Ereignis erlitten (18,7%), waren es in der Vergleichspopulation 33 Patienten (89,2%).

Abb. 38 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Patienten der Studienkohorte, die sich gegen die epigenetische Therapie entschieden und ausschließlich supportiv behandelten Patienten der Vergleichspopulation



In der Gegenüberstellung der 16 nicht-adhärennten Patienten mit der Gruppe des Düsseldorf Register, die eine Therapie mit epigenetischen Substanzen erhielt, zeichnet sich ab, dass auch hier die Gruppe, die eine alternative Therapie wählte, einen signifikanten Überlebensvorteil erlangte. Die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 54 Monate [95%KI: 11,1; 96,9], verglichen mit 31 Monaten [95%KI: 17,2; 44,7] für die Gruppe des Düsseldorf Registers ($p=0,026$) (Abbildung 40). Das mediane Alter lag in beiden Gruppen bei 69 Jahren und alle Patienten gehörten der intermediären Risikogruppe gemäß IPSS-R an. In dieser Betrachtung waren bereits 28 Patienten (73,7%) der Vergleichskohorte verstorben. Dieser Überlebensvorteil bleibt auch nach der getrennten Betrachtung der Risikogruppen nach IPSS-R bestehen. Sowohl Niedrigrisiko- als auch Hochrisiko-Patienten, die einen alternativen Therapieweg wählten, leben signifikant länger als die Patienten, die mit Azacytidine bzw. Decitabine behandelt wurden. In der Niedrigrisikogruppe erreichte die das Patientenkollektiv des Düsseldorf-Registers eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 42 Monaten [95%KI: 30,4; 53,6]. Die Studienkohorte erreichte das mediane Überleben nicht

($p=0,034$) (Abbildung 41). In der Hochrisikogruppe wurde das mediane Gesamtüberleben von der Studienkohorte erneut nicht erreicht. Die Vergleichskohorte hingegen erlangte ein medianes Gesamtüberleben von 13 Monaten [95%KI: 8,9; 17,1] ($p=0,043$) (Abbildung 42).

Abb. 39 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Patienten der Studienkohorte, die sich gegen die epigenetische Therapie entschieden und mit epigenetischen Substanzen behandelten Patienten der Vergleichspopulation

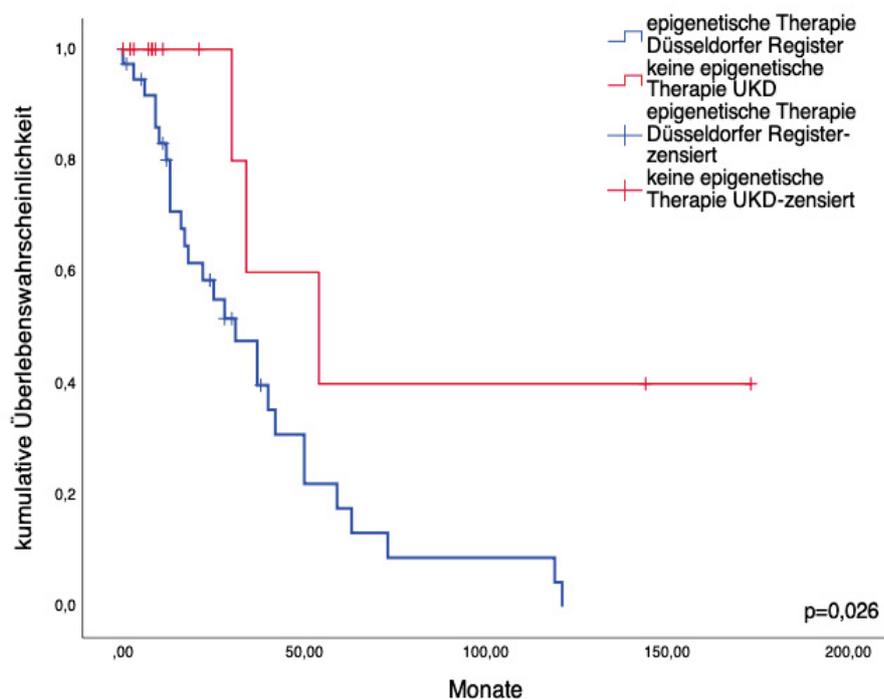


Abb. 40 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Patienten der Studienkohorte, die sich gegen die epigenetische Therapie entschieden und mit epigenetischen Substanzen behandelten Patienten der Vergleichspopulation in der Niedrigrisiko-Gruppe

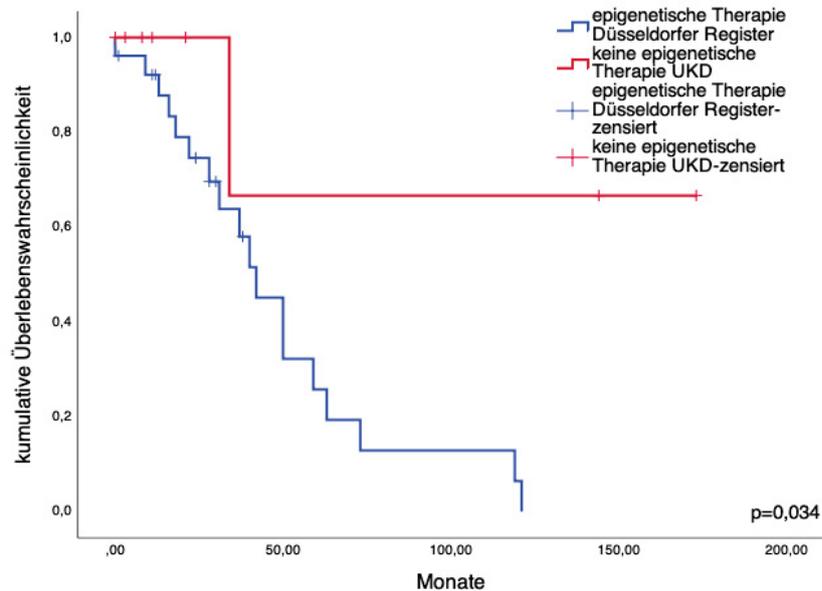
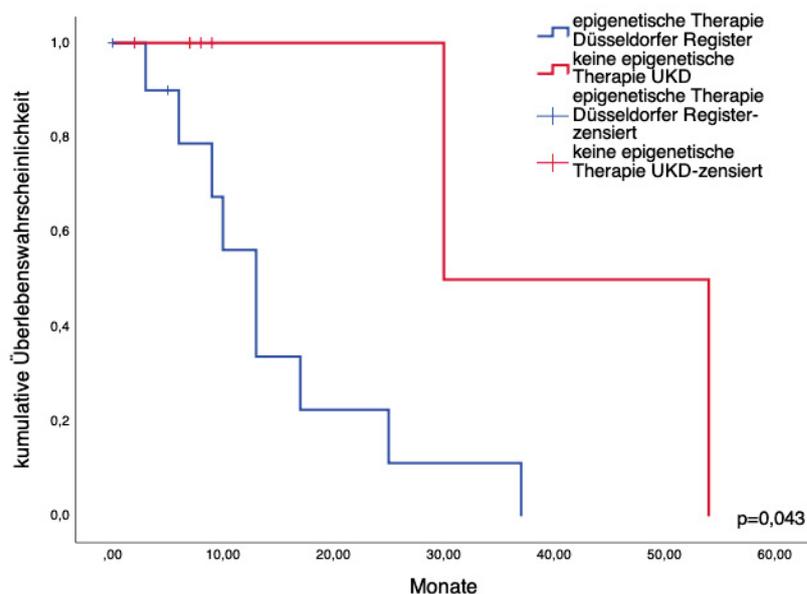


Abb. 41 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Patienten der Studienkohorte, die sich gegen die epigenetische Therapie entschieden und mit epigenetischen Substanzen behandelten Patienten der Vergleichspopulation in der Hochrisiko-Gruppe



4.7.4 Chemotherapie

Im Rahmen der Erstvorstellung wurde insgesamt sechs Patienten die Durchführung einer Induktionschemotherapie empfohlen. Davon entschieden sich lediglich zwei Patienten für eine Induktion, die vier übrigen Patienten entschieden sich für einen alternativen Therapieweg. Zwei Patienten wählten stattdessen die *best supportive care*-Strategie, ein Patient erhielt eine Therapie mit epigenetischen Substanzen und der vierte Patient wurde im Verlauf allogenen transplantiert. Die Gruppe der Patienten, die eine Induktionschemotherapie durchführen ließ, ist zu demnach zu klein, um eine aussagekräftige *Matched-Pairs*-Analyse durchzuführen.

Betrachtet man nun zusätzlich die Gruppe der Patienten aus dem Düsseldorfer Register, die eine Induktionschemotherapie erhielten, fällt auf, dass sie ebenso wie die oben genannte Gruppe der Studienkohorte ein medianes Alter von 60 Jahren und überwiegend zur Niedrigrisiko-Kategorie nach MDS CI gehören. Beide Parameter befinden sich innerhalb der angenommenen Abgleichstoleranzen der *Matching*-Prozedur. Bei der Betrachtung des IPSS-R zeigt sich aber, dass dieser sich in den beiden Gruppen unterscheidet. In der Gruppe der Studienkohorte gehören die Patienten der Gruppe mit intermediärem Risiko an. Die Patienten der Vergleichskohorte hingegen, gehören zu der Gruppe mit hohem bzw. sehr hohem Risiko. Dadurch, dass sich die beiden Populationen in einem zentralen Abgleichsparameter unterscheiden, ist das Auffinden von exakten Vergleichspartnern nicht möglich und lässt einen Vergleich mittels *Matched-Pairs*-Analyse nicht zu.

4.7.5 Allogene Stammzelltransplantation

4.7.5.1 Adhärente Patienten der allogenen Stammzelltransplantation

Nachfolgend fand die Analyse derjenigen Patienten statt, die eine Empfehlung zur Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation erhielten.

Für 47 Patienten, die allogenen transplantiert wurden, wurden 73 Vergleichspartner gefunden, welche rein supportiv behandelt wurden. Das mediane Alter lag in beiden Gruppen bei 60 Jahren und alle Patienten gehörten laut IPSS-R zum Patientenkollektiv mit hohem Risiko. Auch der MDS CI beider Gruppen unterschied sich statistisch nicht signifikant ($p=0,592$). Die Gruppe der Patienten, die sich einer allogenen Stammzelltransplantation unterzog, erlangte einen statistisch hochsignifikanten Überlebensvorteil im Gegensatz zu Patienten,

die rein supportiv behandelt wurden (medianes Gesamtüberleben 74 [95%KI: 24,4; 123,6] vs. 15 Monate [95%KI: 7,8; 22,2], $p < 0,0005$, Abbildung 43). In der Studiengruppe verstarben 15 Patienten (31,9%). In der Vergleichsgruppe waren es 65 Patienten (89,0%). Folglich wurden 32 allogenen transplantierte Patienten aus der Studienkohorte 32 ebenfalls allogenen transplantierten Patienten aus der Vergleichspopulation entgegengestellt. Beide Gruppen waren im Median 57 Jahre alt und hatten eine Hochrisiko-Erkrankung. Das MDS CI-Risikoprofil der beiden Gruppen war statistisch gleich ($p=1,000$). Diese Patienten unterschieden sich in ihrem medianen Gesamtüberleben von 98 Monaten [95%KI: 53,5; 142,5] in der Studienkohorte und 45 Monaten [95%KI: 15,5; 74,5] in der Vergleichskohorte nicht signifikant ($p=0,389$, Abbildung 44).

Abb. 42 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen allogenen transplantierten Patienten der Studienkohorte und rein supportiv behandelten Patienten der Vergleichspopulation

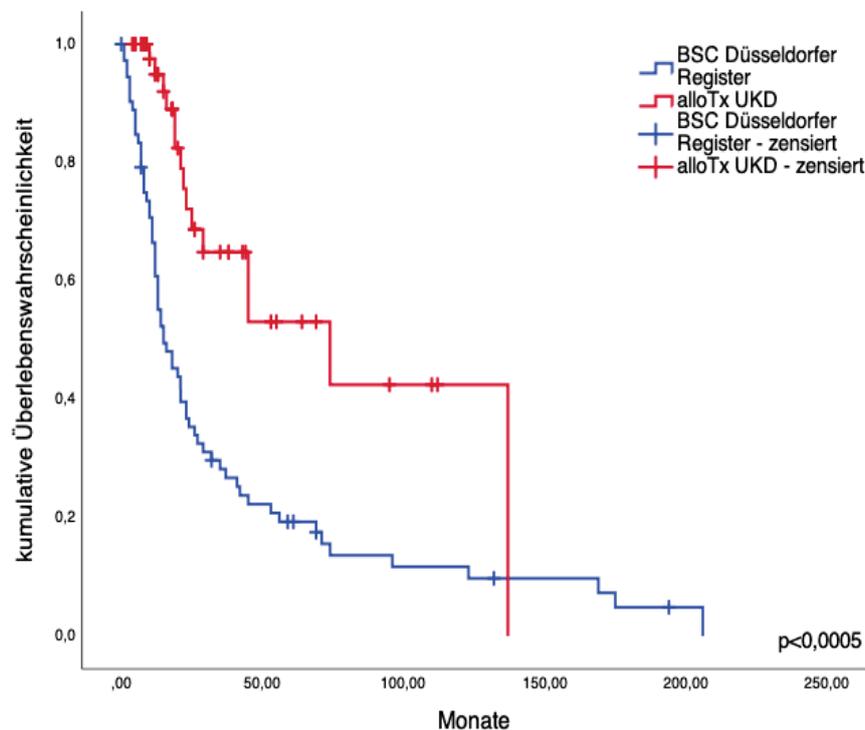
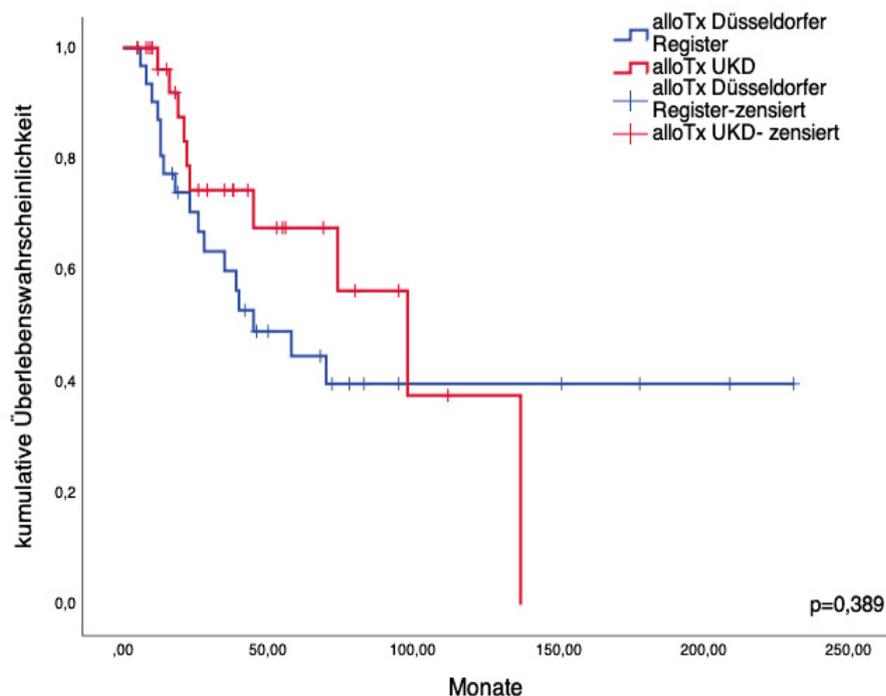


Abb. 43 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen allogenen transplantierten Patienten der Studienkohorte und der Vergleichspopulation



In der Unterteilung nach Patienten mit Niedrigrisiko- und Hochrisiko-Profil (Abbildung 45 und 46) überlebten allogenen transplantierte Patienten der Studienkohorte im Mittel 103 Monate. Die allogenen transplantierten Patienten des Düsseldorfer Registers erreichten nicht das mediane Gesamtüberleben. Keine der beiden Gruppen erlangte in dieser Betrachtung einen signifikanten Überlebensvorteil ($p=0,542$).

Weiterhin betrug das mediane Gesamtüberleben in der Hochrisiko-Gruppe 74 Monate [95%KI: 21,9; 126,9] auf der Seite der Studienkohorte und 40 Monate [95%KI: 25,3; 54,7] auf der Seite der Vergleichskohorte. Auch in diesem Vergleich konnte kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben erhoben werden ($p=0,264$).

Abb. 44 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit in der Niedrigrisiko-Gruppe zwischen allogenen transplantierten Patienten der Studienkohorte und der Vergleichspopulation

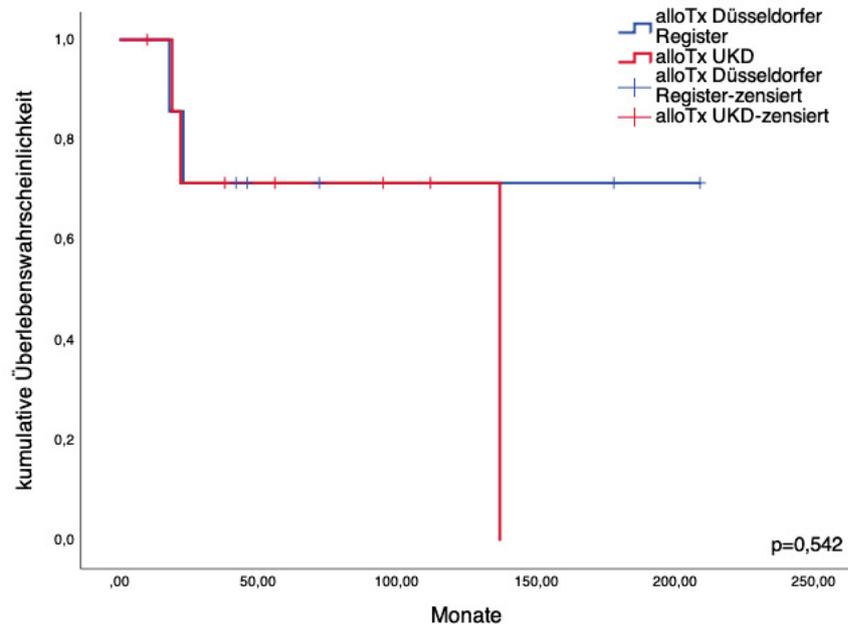
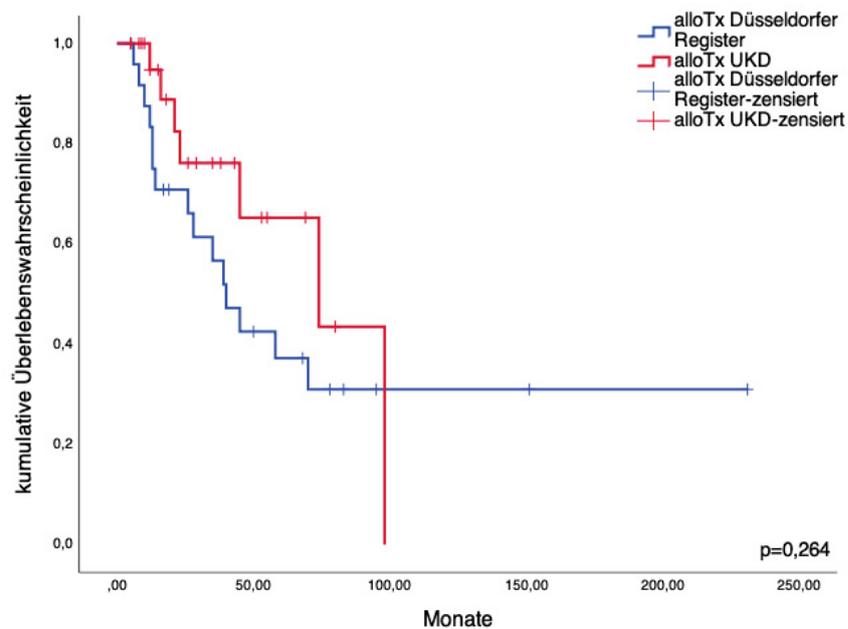


Abb. 45 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit in der Hochrisiko-Gruppe zwischen allogenen transplantierten Patienten der Studienkohorte und der Vergleichspopulation



4.7.5.2 Nicht-adhärente Patienten der allogenen Stammzelltransplantation

Bei der Untersuchung von 18 Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation als erstes Therapiekonzept ablehnten, lebten 57 Vergleichspatienten aus der Gruppe mit rein unterstützender Therapie im Median 14 Monate [95%KI: 9,8; 18,1], während die Gruppe, die sich gegen die erste Empfehlung entschied, mit 28 Monaten [95%KI: 14,7; 41,2] länger lebte. Der Überlebensunterschied war statistisch jedoch nicht signifikant ($p=0,142$, Abbildung 47). Das mediane Alter in der Studienkohorte betrug 58 Jahre. In der Vergleichskohorte waren die Patienten im Median 62 Jahre alt. In beiden Fällen handelte es sich um eine Hochrisiko-Population nach IPSS-R. Der MDS CI der verglichenen Gruppen unterschied sich nicht signifikant ($p=0,326$).

Mit einer kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit von 46 Monaten in der Studienkohorte und 27 Monaten [95%KI: 17,8; 36,2] in der supportiv behandelten Vergleichspopulation zeigte sich auch in der separaten Betrachtung der Niedrigrisiko-Gruppe kein signifikanter Überlebensvorteil ($p=0,334$, Abbildung 48).

Auch die Analyse der Hochrisiko-Population zeigte in der Studienkohorte mit einem medianen Gesamtüberleben von 20 Monaten [95%KI: 0,9; 39,0], verglichen mit zehn Monaten [95%KI: 5,3; 14,7] in der Vergleichskohorte, keinen signifikanten Unterschied im Überleben ($p=0,192$, Abbildung 49).

Abb. 46 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Patienten der Studienkohorte, die sich gegen eine allogene Stammzelltransplantation entschieden und rein supportiv behandelten Patienten der Studienkohorte

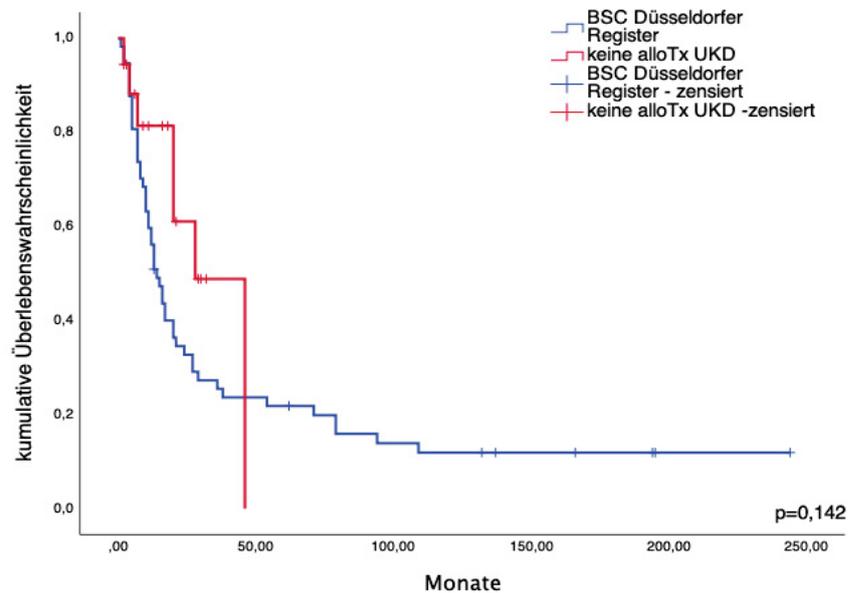


Abb. 47 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Niedrigrisiko-Patienten der Studienkohorte, die sich gegen eine allogene Stammzelltransplantation entschieden und rein supportiv behandelten Patienten der Studienkohorte

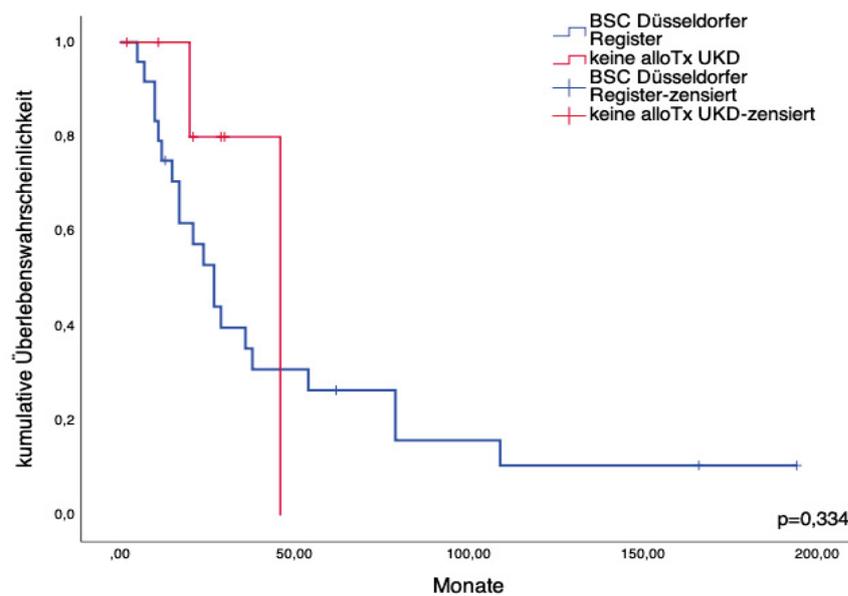
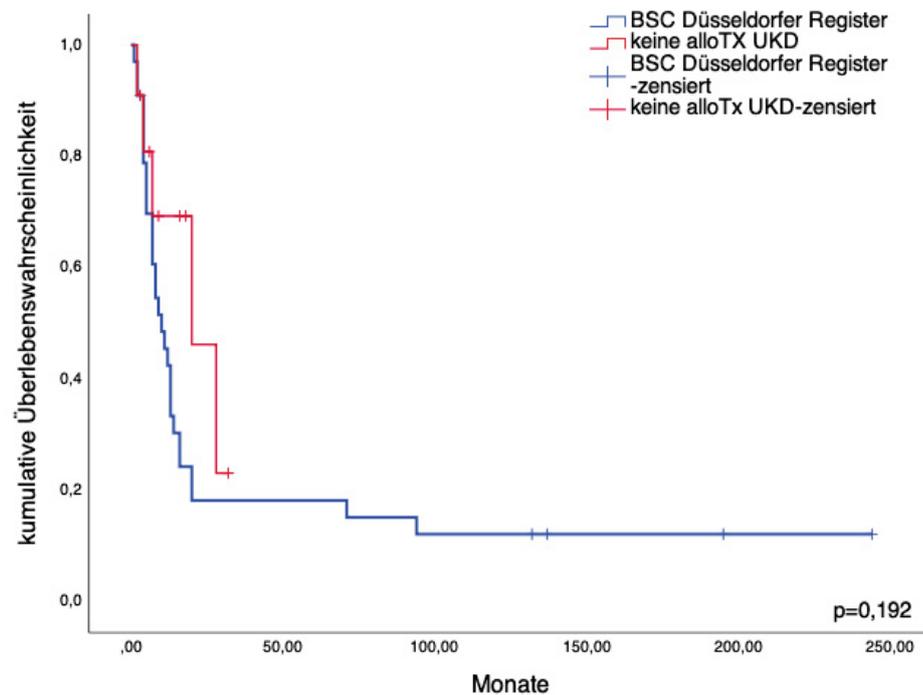
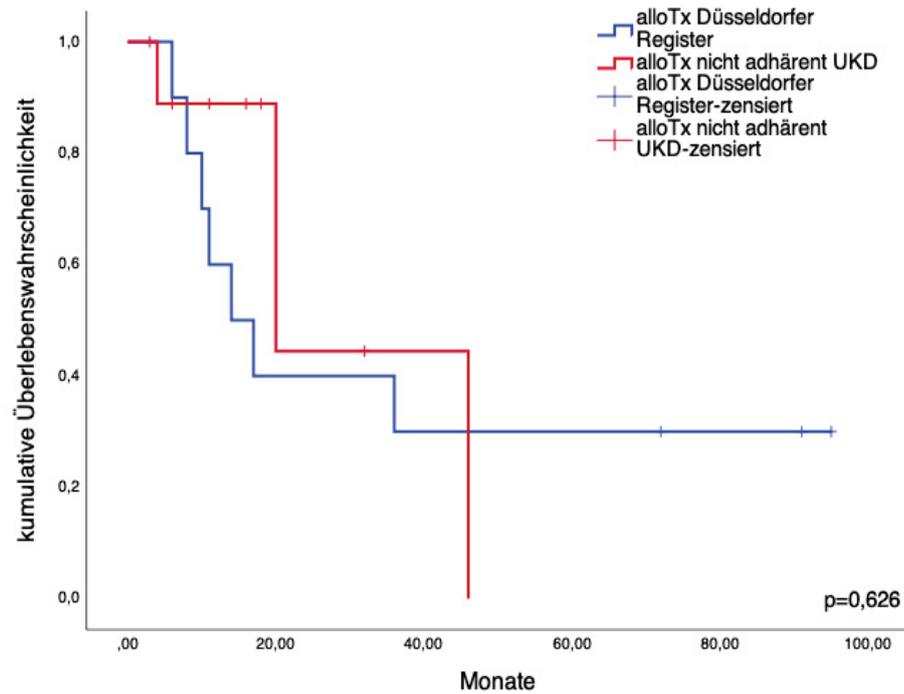


Abb. 48 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Hochrisiko-Patienten der Studienkohorte, die sich gegen eine allogene Stammzelltransplantation entschieden und rein supportiv behandelten Patienten der Studienkohorte



Interessanterweise, zeigte auch die Analyse von zehn Patienten, die sich in der Studienkohorte gegen eine allogene Stammzelltransplantation entschieden und von ebenfalls zehn Patienten in der Vergleichskohorte, die allogene transplantiert wurden, keinen statistisch signifikanten Überlebensunterschied. Patienten der Studienkohorte waren in dem Fall im Median 58 Jahre alt. Die der Vergleichskohorte 61 Jahre. Die Patienten beider Gruppen gehörten nach IPSS-R der Gruppe mit sehr hohem Risiko an. Mit einer medianen Überlebenswahrscheinlichkeit von jeweils 20 [95%KI: 3,9; 36,1] bzw. 14 Monaten [95%KI: 4,7; 23,3] bedeutet das konkret, dass die Patienten der Studienkohorte, die einen zur allogenen Transplantation alternativen Weg wählten, keinen Überlebensvorteil gegenüber den Patienten erlangten, die allogene transplantiert wurden ($p=0,626$, Abbildung 50).

Abb. 49 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen der Studienkohorte, die sich gegen eine allogene Stammzelltransplantation entschieden und allogenen transplantierten Patienten der Studienkohorte



4.8 Therapie-assoziierte / sekundäre MDS

Innerhalb der Studienkohorte haben 105 Patienten (27,6%) eine sekundäre bzw. therapie-assoziierte MDS-Erkrankung (tMDS). Davon waren 38 Patienten (36,2%) weiblich und 67 (63,8%) männlich. Das mediane Alter betrug 64 Jahre und unterschied sich somit nicht signifikant von der Gruppe mit ausschließlich primärer MDS-Erkrankung ($p=0,640$).

Bei 100 dieser Patienten konnten die Grunderkrankungen und Noxen, die der MDS-Erkrankung vorausgingen, erhoben werden. Bei 47 Patienten (47,0%) konnte in der Anamnese eine solide Tumorerkrankung dokumentiert werden. Zweiunddreißig Patienten (32,0%) stellten sich mit einer bereits bestehenden hämatologischen Erkrankung vor. Neun Patienten (9,0%) wurden vor der MDS-Erstdiagnose aufgrund einer rheumatologischen Grunderkrankung behandelt. Weitere zwei Patienten (2,0%) erhielten knochenmarktoxische Medikamente im Rahmen einer gastroenterologischen Erkrankung. Zehn Patienten (10,0%) waren durch ihren Beruf oder durch eine Radio-Jod-Therapie zur Behandlung einer Schilddrüsen-Erkrankung gegenüber ionisierender Strahlung bzw. anderen Noxen wie Benzol oder Toluol exponiert. Die genaue Aufschlüsselung der Grunderkrankungen und Noxen sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt (Tabelle 17).

Tabelle 17 Verteilung und Art der Grunderkrankungen und Noxen

Grunderkrankungen	n=102	%
hämatologische Grunderkrankungen	32	32,0
aCML	1	3,1
AML	9	28,1
ALL	3	9,4
CLL	2	6,2
B-NHL	7	21,9
Fanconi Anämie	1	3,1
M. Hodgkin	1	3,1
Multiples Myelom	6	18,8
solide Tumoren	47	47,0
Basalzellkarzinom	1	2,1
Bronchialkarzinom	3	6,4
Hodenkarzinom	4	8,5
Keimzelltumor	1	2,1
Kopf-Hals-Tumor	1	2,1
Magenkarzinom	1	2,1
Mammakarzinom	13	27,7
malignes Melanom	1	2,1
Nierenzellkarzinom	1	2,1
Ösophaguskarzinom	1	2,1
Osteosakrom	1	2,1
Ovarialkarzinom	2	6,2
Plattenepithelkarzinom	2	6,2
Prostatakarzinom	11	23,4
Rektumkarzinom	1	2,1
Urothelkarzinom	3	6,3
rheumatische Grunderkrankung	9	9,0
rheumatoide Arthritis	6	66,6
Lupus erythematodes	1	11,1
M.Wegener	1	11,1
Sarkoidose	1	11,1
gastroenterologische Grunderkrankung	2	2,0
Hepatitis	1	50,0
M. Crohn	1	50,0
andere Exposition	10	10,0
Berufsexposition	4	40,0
Radio-Jod-Therapie	6	60,0

Tabelle 18 zeigt die Verteilung der MDS-Subtypen der Patienten mit tMDS nach WHO 2016 im direkten Vergleich mit der Verteilung in der Gruppe der Patienten mit primärer Erkrankung auf. Diese Verteilungen unterscheiden sich nicht signifikant ($p=0,847$).

Tabelle 18 Vergleich der WHO-Subtypen 2016 zwischen Patienten mit primärer und therapie-assoziiertes MDS-Erkrankung

WHO 2016	pMDS		tMDS		p-Wert
	n = 271	%	n = 105	%	
MDS SLD	4	1,5	2	1,9	0,847
MDS MLD	91	33,6	33	31,4	
MDS del(5q)	7	2,6	2	1,9	
MDS RS SLD	16	5,9	4	3,8	
MDS RS MLD	21	7,7	6	5,7	
MDS EB 1	35	12,9	20	19,0	
MDS EB 2	48	17,7	25	23,8	
CMML	38	14,0	7	6,7	
MDS U	11	4,1	6	5,7	

Die Verteilung der Risikogruppen nach IPSS-R zeigt in der direkten Gegenüberstellung einen fundamentalen Unterschied zwischen primärer und therapieassoziiertes Gruppe ($p=0,002$). Während es in der Gruppe mit primärer MDS-Erkrankung mehr Patienten mit sehr niedrigem und niedrigem Risiko gibt, überwiegen in der Gruppe mit therapie-assoziiertes MDS die Patientengruppen mit hohem (25,0%) und sehr hohem Risiko (23,9%) (Tabelle 19).

Tabelle 19 Vergleich der Verteilung der Risikogruppen nach IPSS-R zwischen Patienten mit primärer und therapie-assoziiertes MDS-Erkrankung

IPSS-R Risikogruppe	pMDS		tMDS		p-Wert
	n = 235	%	n = 92	%	
sehr niedriges Risiko	31	13,2	10	10,9	0,002
niedriges Risiko	96	40,9	21	22,8	
intermediäres Risiko	31	13,2	16	17,4	
hohes Risiko	47	20,0	23	25,0	
sehr hohes Risiko	30	12,8	22	23,9	

Ebenso wie der IPSS-R unterscheidet sich auch die Verteilung der MDS CI-Risikogruppen. Patienten mit einer therapieassoziierten MDS-Erkrankung haben laut MDS CI vermehrt ein intermediäres (56,0%) und hohes Risiko (21,0%), während Patienten mit primärem MDS eher weniger MDS-relevante Begleiterkrankungen haben ($p < 0,0005$) (Tabelle 20).

Tabelle 20 Vergleich der Verteilung der Risikogruppen nach MDS CI zwischen Patienten mit primärer und therapie-assoziiertes MDS-Erkrankung

MDS CI Risikogruppe	pMDS		tMDS		p-Wert
	n = 244	%	n = 100	%	
niedriges Risiko	154	63,1	23	23,0	<0,0005
intermediäres Risiko	72	29,5	56	56,0	
hohes Risiko	18	7,4	21	21,0	

Im direkten Vergleich der Risikoverteilung nach HCT CI zeichnet sich auch hier ab, dass sich die Verteilung zwischen primären und therapie-assoziierten MDS-Erkrankungen signifikant unterscheidet ($p < 0,0005$). Während 71 der tMDS-Patienten (71,0%) in der Risikobewertung mehr als drei Punkte hatten und somit in die Gruppe mit hohem Risiko gehören, hatten 19 Patienten (19,0%) einen Punktwert von ein bis zwei und weitere zehn Patienten (10,0%) lediglich einen Punkt (Tabelle 21).

Tabelle 21 Vergleich der Verteilung der Risikogruppen nach MDS CI zwischen Patienten mit primärer und therapie-assoziiertes MDS-Erkrankung

HCT CI	pMDS		tMDS		p-Wert
	n = 239	%	n = 100	%	
0 Punkte	113	47,3	10	10,0	<0,0005
1-2 Punkte	62	25,9	19	19,0	
>3 Punkte	64	26,8	71	71,0	

Im Rahmen der ersten Vorstellung erhielten 31 Patienten (29,5%) eine Empfehlung zur allogenen Stammzelltransplantation. Weiteren 26 Patienten (24,8%) wurde die *watch and wait*-Strategie empfohlen. In 22 Fällen (21,0%) erhielten die Patienten eine Empfehlung für das supportive Therapiekonzept. Siebzehn Patienten in dieser Gruppe wurde eine Behandlung mit epigenetischen Substanzen empfohlen und vier Patienten (3,8%) wurde eine Therapie mit Lenalidomid geraten. Die Verteilung der Empfehlungen für Patienten mit therapie-assoziierten MDS-Erkrankungen unterschied sich nicht von der in der Gruppe mit primären MDS ($p=0,816$) (Tabelle 22).

Betrachtet man die Gruppe der therapie-assoziierten MDS-Erkrankungen als Ganzes so erhielten 74 Patienten (72,5%) die Therapie der ersten Empfehlung. Achtundzwanzig (27,5%) hingegen entschieden sich gegen die erste Empfehlung für ein alternatives Therapiekonzept. Im direkten Vergleich konnte deshalb kein Unterschied in der Adhärenz bzw. Nicht-Adhärenz zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden ($p=0,751$).

Tabelle 21 Vergleich der ersten Empfehlungen zwischen Patienten mit primärer und therapie- assoziierter MDS-Erkrankung

Erste Empfehlung	tMDS		pMDS		p-Wert
	n = 105	%	n = 271	%	
w&w	26	24,8	58	21,4	0,816
BSC	22	21,0	77	28,4	
Epigenetische Therapie	17	16,2	36	13,3	
Lenalidomid	4	3,8	9	3,3	
Allogene Stammzelltransplantation	31	29,5	63	23,2	
Chemo	2	1,9	13	4,8	
Immunsuppression	3	2,9	6	2,2	
Individuelle Therapie	0	0	9	3,3	

Bei der Überlebenszeitanalyse der beiden Gruppen wird deutlich, dass keine der beiden einen signifikanten Überlebensvorteil erlangte ($p=0,212$). Die Gruppe der Patienten mit primärem MDS überlebte im Median 142 Monate. Die Gruppe der Patienten mit sekundärer MDS-Erkrankung erreichte ein medianes Gesamtüberleben von 188 Monaten (Abbildung 51).

Im letzten Schritt wurde die Gruppe der Patienten mit therapie-assoziertem MDS betrachtet und nach Adhärenz bzw. Non-Adhärenz aufgeteilt. In der Betrachtung des Überlebens erlangt auch hier keine der beiden Gruppen einen signifikanten Überlebensvorteil ($p=0,774$) mit einer kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit von 54 Monaten bei den nicht-adhärennten Patienten und 188 Monaten auf der Seite der adhärennten Patienten (Abbildung 52).

Abb. 50 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen der Gruppe der Patienten mit primärer und therapie-assoziiertes MDS-Erkrankung

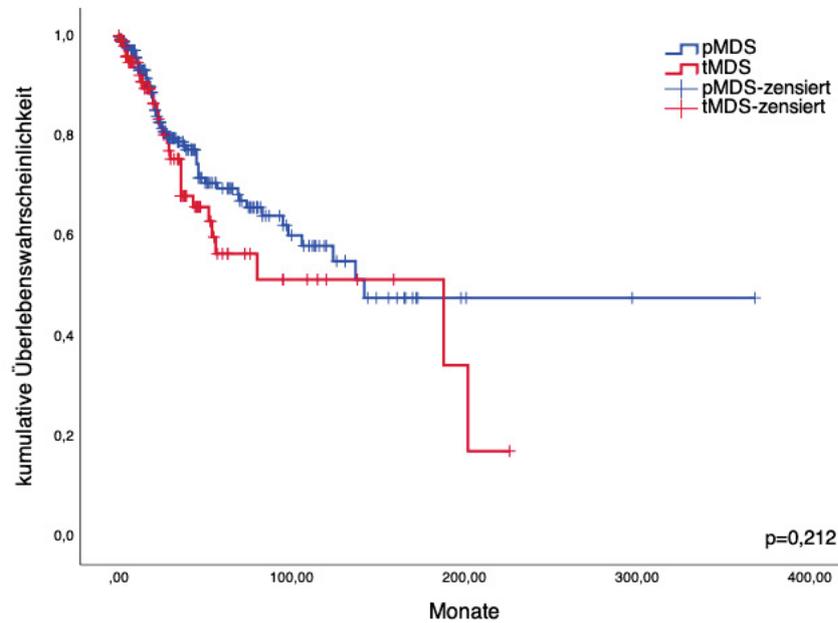
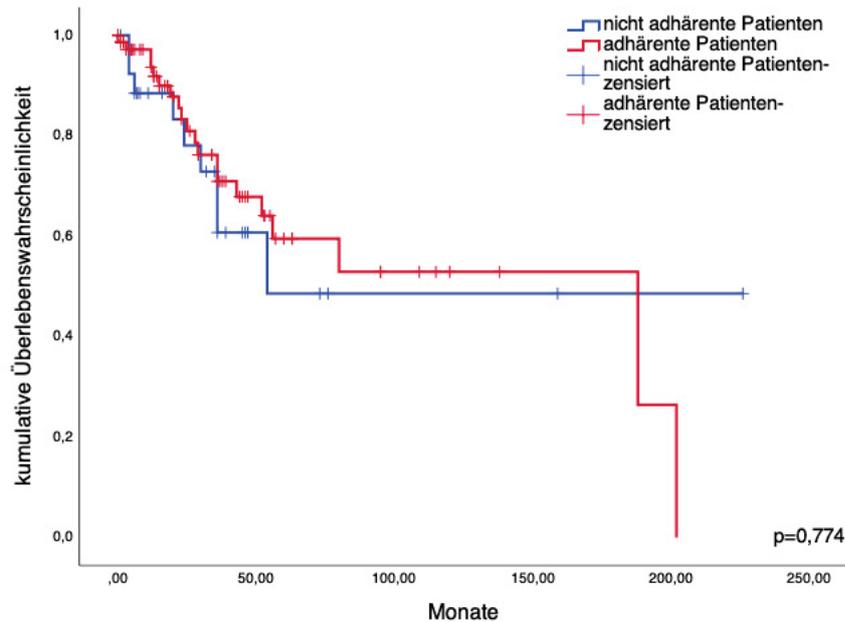


Abb. 51 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen adhärenten und nicht-adhärenten Patienten in der Gruppe der therapie-assoziierten MDS-Erkrankungen



5 Diskussion

Die in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse entstanden aus einer klinisch prospektiven Untersuchung, deren Daten in eine statistische *Matched-Pairs*-Analyse mit einer retrospektiv erhobenen Vergleichspopulation einfließen. Dadurch wurde die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen erreicht. Diese Art der statistischen Aufarbeitung unterliegt methodisch einer randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie. Da in klinischen Studien aufgrund von strikten Ein- bzw. Ausschlusskriterien allerdings ein hoch selektiertes Patientenkollektiv eingeschlossen wird, bilden die hier verwendeten Registerdaten aus dem Düsseldorfer MDS-Register als auch die prospektiv dokumentierten Patienten des UKD die Realität in der klinischen Patientenversorgung ab. Nachgehend werden die Kernfragen dieser Arbeit mit ihren Ergebnissen kritisch reflektiert.

1. Durch welche biologischen und demographischen Eigenschaften werden diejenigen Patienten charakterisiert, die sich am UKD vorstellen?

Die Population, die sich am UKD vorstellte, ist durch ein im Median jüngeres Alter charakterisiert als die Vergleichspopulation des Düsseldorfer Registers. Jüngere Patienten stellten sich häufiger vor als ältere Patienten, die weiter entfernt vom MDS-Zentrum wohnen. Ebenso stellten sich Patienten mit einem Niedrigrisiko-MDS häufiger vor als Patienten mit einem Hochrisikoprofil. Ein möglicher Grund kann sein, dass jüngeren und weniger komorbiden Patienten eher ein weiterer Vorstellungstermin mit einer möglichen Aussicht auf eine intensivere Therapie angeboten wird. Ältere Patienten sind in vielen Fällen aufgrund von Begleiterkrankungen nicht für intensivere Therapien geeignet, die womöglich eher an spezialisierten Zentren wie dem unseren durchgeführt werden.

Bei den hämatologischen und zytogenetischen Parametern finden sich keine durchschlagenden Unterschiede zwischen der Studienpopulation auf der einen Seite und der Vergleichspopulation auf der anderen.

Die Hälfte der Patienten hatte keine Komorbidität, die andere Hälfte hatte mindestens eine. Kardiale Vorerkrankungen und solide Tumoren in der Anamnese stellten die führenden Komorbiditäten dar. Das Vorhandensein von mindestens einer relevanten Begleiterkrankung hatte eine negative Auswirkung auf das Gesamtüberleben. Verschiedene Arbeiten konnten zeigen, dass junge Patienten mit einer Niedrigrisikoerkrankung verglichen mit ebenso

jungen Patienten und einem Hochrisikoprofil ein ähnliches Gesamtüberleben aufweisen. Je älter die Patienten werden, desto apparenter wird ein Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Niedrig- und Hochrisikoerkrankung. Mit zunehmendem Alter nehmen auch diejenigen Begleiterkrankungen zu, die einen signifikant negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben. Bei MDS-Patienten stehen hier vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen im Vordergrund [26].

Die Beobachtung, dass sich *low risk*-Patienten häufiger vorstellten, liegt in der Natur der Erkrankung. Patienten mit einer Hochrisikoerkrankung haben statistisch gesehen eine kürzere mediane Lebenserwartung als Patienten mit einer Niedrigrisikoerkrankung. Diese können sich deshalb zu häufigeren Vorstellungen am UKD einfinden. Passend dazu ist die Beobachtung, dass sich Patienten mit hohem Risiko im Median früher vorstellten als diejenigen mit niedrigem Risiko, da diese mehr Zeit bis zu einem potenziellen Voranschreiten der Erkrankung haben.

2. Auf welchen Parametern basieren die im UKD empfohlenen Therapien?

Die am UKD ausgesprochenen Therapieempfehlungen basieren auf den Leitlinien des *EuropeanLeukemia Net* (ELN) für die Behandlung primärer myelodysplastischer Syndrome bei Erwachsenen [8] sowie auf den allgemein gültigen Arzneimittelzulassungen, welche in der klinischen Entscheidungsfindung als Rahmenbedingungen gelten.

Die relevanten Kriterien, um eine therapeutische Einschätzung treffen zu können, lassen sich in patientenbezogene Parameter, wie das Alter und den *Perfomancestatus* auf der einen Seite, sowie krankheitsrelevante Eigenschaften, wie den Blastenanteil bei Erstdiagnose der Erkrankung und relevante genetische Aberrationen, auf der anderen Seite unterteilen. Zur Einschätzung wesentlicher Komorbiditäten fungieren die in dieser Arbeit ebenfalls vorgestellten Komorbiditätsindices MDS CI [23] und HCT CI [21]. Im klinischen Alltag werden aber nicht nur Kriterien der gängigen Leitlinien und schlichte *Scores* zur Rate gezogen. Die klinischen Empfehlungen und nachfolgende Therapiewege entstehen vielmehr aus einem Zusammenspiel von der Einschätzung der körperlichen Verfassung des Patienten, seinen relevanten Begleiterkrankungen, dem sozialen Umfeld und letztendlich auch dem Therapiewunsch des Patienten.

3. Wie ist die Adhärenz zu den gegebenen Empfehlungen?

Die Gesamtadhärenz bezogen auf alle Therapieempfehlungen ist mit 67% eine relativ geringe. Bei 255 Patienten wurde die initiale Empfehlung durchgeführt, wohingegen 33% der Patienten (n=126) einen von der ersten Empfehlung abweichenden Therapiepfad einschlugen. Bei den nicht intensiven Therapien erfuhr die *watch and wait*-Strategie die geringste Adhärenz mit jeweils 61%. Interessanterweise erhielten 10,2% derjenigen Patienten, die der ersten Empfehlung für eine abwartende Strategie nachkamen im gesamten Beobachtungsverlauf keine Therapie. Das bedeutet, dass diese Patienten über einen sehr langen Zeitraum keine Art der Therapie benötigten. Die supportive Therapie erfuhr die höchste Gesamtadhärenz mit insgesamt 87%.

Bei den intensiven Therapien fand sich ein fundamentaler Unterschied: während die Chemotherapie mit 56% die geringste Adhärenz bezogen auf alle Therapien hatte, folgte die allogene Stammzelltransplantation dem *best supportive care*-Schema als Therapieempfehlung mit der zweithöchsten Adhärenz (71%).

4. Aus welchen Gründen sind entgegen der Empfehlung andere Therapieentscheidungen gefällt worden?

Gründe warum Patienten eine andere Therapie als die ihnen empfohlene erhielten sind sehr vielschichtig und im Einzelfall nicht nachzuverfolgen, vor allem da ein Großteil der Patienten außerhalb unseres MDS-Zentrums behandelt wurde. Einzig für die Therapie der allogenen Stammzelltransplantation gelang es im Zuge dieser Arbeit Gründe für eine Non-Adhärenz zu sammeln. Im Rahmen einer ausführlichen Einschätzung des Patienten vor einer möglichen Transplantation wurden Gründe dokumentiert, warum eine Transplantation im Individualfall nicht durchführbar ist. Führende Argumente gegen eine allogene Transplantation waren relevante Komorbiditäten, die während des Transplantations-*Assessments* erkannt wurden und eine intensive und potenziell toxische Therapie wie die Transplantation unmöglich machen. Für einen geringeren Anteil der Transplantations-Kandidaten wurde im Verlauf kein Spender gefunden. Einige Patienten lehnten die Transplantation als mögliche Therapieoption ab.

5. Haben möglicherweise die aufgrund der Empfehlungen durchgeführten Therapien Einfluss auf die Prognose und das Gesamtüberleben der Patienten?

Mit Hilfe der prospektiven Kohorte konnte gezeigt werden, dass die Adhärenz der Patienten zu therapeutischen Empfehlungen in keiner der untersuchten Therapiekategorien einen Einfluss auf die Prognose der Patienten hat. Diejenigen Patienten, die, aus ganz unterschiedlichen Gründen, einen von der Empfehlung abweichenden Therapiepfad einschlugen, hatten keine schlechtere Prognose, verglichen mit denjenigen Patienten, die die empfohlene Therapie erhielten. Die einzige Ausnahme stellte die allogene Stammzelltransplantation dar. Nachgewiesen werden konnte der entscheidende Einfluss der allogenen Stammzelltransplantation vor allem auf das Überleben der Hochrisiko-MDS-Patienten, welches durch kürzlich veröffentlichte Arbeiten bestätigt wurde [27].

In einer differenzierten Betrachtung im Sinne der *Matched-Pairs*-Analyse wurden rein supportiv behandelte Patienten aus einer historischen Vergleichspopulation aus dem Düsseldorfer MDS-Register mit den prospektiv verfolgten Patienten verglichen. Hier stellte sich heraus, dass Patienten, die eine Therapie mit Lenalidomid oder Azacytidine erhielten bzw. allogenen transplantiert wurden eine bessere Prognose hatten als die rein supportiv behandelten Patienten der Vergleichspopulation. Aus diesen Analysen lässt sich schlussfolgern, dass Therapien mit hypomethylierenden oder immunmodulierenden Substanzen in der Lage sind ein hämatologisches oder klinisches Ansprechen hervorzurufen, welches konsekutiv eine Reduktion der Symptomlast der Patienten zur Folge hat. Dies gilt vor allem für anämie-assoziierte Symptome und eine sich daraus ergebende Transfusionsabhängigkeit, da sie ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse bei Niedrigrisiko-MDS-Patienten darstellt [28]. Wenn eine der drei beschriebenen Therapien empfohlen wird, sollte sie einem supportiven Regime deshalb vorgezogen werden. Dennoch bleibt die allogene Stammzelltransplantation der einzig kurative Ansatz in der Behandlung der myelodysplastischen Syndrome.

Da die den Therapieempfehlungen zugrunde liegenden Leitlinien einen sicheren und sinnvollen Gebrauch der zugelassenen Therapien sichern sollen, weist die fehlende Prognoseverbesserung bei einer Adhärenz der Patienten nicht auf eine Schwäche der Leitlinien hin. Vielmehr veranschaulichen die Ergebnisse erneut, dass der Prozess der klinischen Entscheidungsfindung ein sehr heterogener ist und eine Adhärenz zu Leitlinien eher einen Konsens zwischen Patienten und Arzt und weniger Konformität zu strikten Regeln widerspiegeln sollte.

Obwohl eine *Matched-Pairs*-Analyse den Phase-III-Studien wie eingangs bereits erwähnt methodisch unterliegt, liefert sie in diesem Fall dennoch wichtige Hinweise für die Einschätzung bereits zugelassener Therapien und hilft deshalb während des Prozesses der klinischen Entscheidungsfindung bei der Wahl einer individuell angepassten Therapie.

Zusammenfassend, veranschaulichen die hier präsentierten Ergebnisse, dass sich ein Abweichen von der klinischen Expertenmeinung in keiner Therapiekategorie negativ auf das Gesamtüberleben und die Prognose der MDS-Patienten auswirkt. Die einzige Ausnahme unter den hier beschriebenen Therapiekategorien stellt die allogene Stammzelltransplantation dar. Es wird deutlich, dass die Therapie der myelodysplastischen Syndrome bessere Therapieoptionen benötigt, um nicht nur die Lebensqualität der MDS-Patienten positiv zu beeinflussen, sondern auch um einen Gewinn für die Überlebenswahrscheinlichkeit zu erzielen.

Die Aussagekraft dieses Projektes ist sicherlich durch die für eine prospektive Beobachtung vergleichsweise kurze mediane Nachbeobachtungszeit von 14 Monaten eingeschränkt. Die oben beschriebenen Lebenszeitanalysen müssen deshalb differenziert betrachtet werden. Aus diesem Grund entstand basierend auf meiner Promotionsarbeit ein weiterführendes Projekt mit einer zusätzlichen retrospektiven Kohorte von 1698 Patienten und einer wesentlich längeren medianen Nachbeobachtungszeit von 22 Monaten, um die Tendenzen, die die prospektive Kohorte aufzeigte durch einen größeren Datensatz zu validieren. Im Rahmen dieses Projektes wurde die Adhärenz zu ELN-Leitlinien genauer beleuchtet [2].

6 Literaturverzeichnis

1. Kasprzak, Combined Retro- and Prospective Analysis of Adherence to Guidelines and Patient-Tailored Therapeutic Recommendations in Patients with Myelodysplastic Syndromes (MDS) at a Tertiary Care Centre | Blood | American Society of Hematology. 2020.
2. Kasprzak, A., et al., Analysis of the impact of adherence to guidelines and expert advice in patients with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol*, 2020.
3. Neukirchen, J., et al., Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Düsseldorf MDS-registry. *Leuk Res*, 2011. 35(12): p. 1591-6.
4. Aul, C., et al., [Myelodysplastic syndromes. Diagnosis and therapeutic strategies]. *Med Klin (Munich)*, 2002. 97(11): p. 666-76.
5. Bennett, J.M., et al., Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*, 1982. 51(2): p. 189-99.
6. Bennett, J.M., World Health Organization classification of the acute leukemias and myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol*, 2000. 72(2): p. 131-3.
7. Arber, D.A., et al., The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 2016. 127(20): p. 2391-405.
8. Malcovati, L., et al., Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*, 2013. 122(17): p. 2943-64.
9. Greenberg, P., et al., International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*, 1997. 89(6): p. 2079-88.
10. Greenberg, P.L., et al., Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*, 2012. 120(12): p. 2454-65.
11. Neukirchen, J., et al., Validation of the revised international prognostic scoring system (IPSS-R) in patients with myelodysplastic syndrome: a multicenter study. *Leuk Res*, 2014. 38(1): p. 57-64.
12. Such, E., et al., Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*, 2013. 121(15): p. 3005-15.
13. Elena, C., et al., Integrating clinical features and genetic lesions in the risk assessment of patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*, 2016. 128(10): p.

1408-17.

14. Germing, U., et al., Myelodysplastic syndromes: diagnosis, prognosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int*, 2013. 110(46): p. 783-90.
15. Gattermann, N., The treatment of secondary hemochromatosis. *Dtsch Arztebl Int*, 2009. 106(30): p. 499-504, I.
16. Sauntharajah, Y., et al., A simple method to predict response to immunosuppressive therapy in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood*, 2003. 102(8): p. 3025-7.
17. Raj, K. and G.J. Mufti, Azacytidine (Vidaza(R)) in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Ther Clin Risk Manag*, 2006. 2(4): p. 377-88.
18. Knipp, S., et al., Intensive chemotherapy is not recommended for patients aged >60 years who have myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia with high-risk karyotypes. *Cancer*, 2007. 110(2): p. 345-52.
19. Solary, E. and R. Itzykson, How I treat chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*, 2017. 130(2): p. 126-136.
20. Symeonidis, A., et al., Achievement of complete remission predicts outcome of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with chronic myelomonocytic leukaemia. A study of the Chronic Malignancies Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Br J Haematol*, 2015. 171(2): p. 239-246.
21. Zipperer, E., et al., The hematopoietic stem cell transplantation comorbidity index is of prognostic relevance for patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica*, 2009. 94(5): p. 729-32.
22. Sorrow, M.L., B. Storer, and R.F. Storb, Validation of the hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index (HCT-CI) in single and multiple institutions: limitations and inferences. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009. 15(6): p. 757-8.
23. Zipperer, E., et al., The myelodysplastic syndrome-comorbidity index provides additional prognostic information on patients stratified according to the revised international prognostic scoring system. *Haematologica*, 2014. 99(3): p. e31-2.
24. Strupp, C., et al., New proposals of the WHO working group (2016) for the diagnosis of myelodysplastic syndromes (MDS): Characteristics of refined MDS types. *Leuk Res*, 2017. 57: p. 78-84.
25. Nachtkamp, K., et al., Impact on survival of different treatments for myelodysplastic syndromes (MDS). *Leuk Res*, 2009. 33(8): p. 1024-8.

26. Della Porta, M.G., et al., Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica*, 2011. 96(3): p. 441-9.

27. Sanz, G.F., In MDS, is higher risk higher reward? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2019. 2019(1): p. 381-390.

28. Adrianzen Herrera, D., et al., Myelodysplastic syndromes and the risk of cardiovascular disease in older adults: A SEER-medicare analysis. *Leukemia*, 2019.

7 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 BEISPIEL DER DOKUMENTATION EINES PATIENTEN BEI ERSTVORSTELLUNG	19
Abb. 2 SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES ABLAUFES DER MATCHING-PROZEDUR.....	22
Abb. 3 VERGLEICH DER KUMULATIVEN ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT ZWISCHEN STUDIENKOHORTE UND DÜSSELDORFER MDS-REGISTER.....	29
Abb. 4 VERGLEICH DER KUMULATIVEN ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT ZWISCHEN DER ABWESENHEIT UND DEM VORHANDENSEIN MINDESTENS EINER MDS CI-RELEVANTEN KOMORBIDITÄT	31
Abb. 5 VERTEILUNG MDS CI-RELEVANTER ERKRANKUNGEN IN DER STUDIENKOHORTE	32
Abb. 6 VERTEILUNG DER RISIKOGRUPPEN DES IPSS-R UND MDS CI IN KORRELATION MIT DER ENTFERNUNG DES WOHNORTES	34
Abb. 7 VERGLEICH DER KUMULATIVEN ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT ZWISCHEN EINEM ZEITRAUM VON WENIGER UND MEHR ALS FÜNF MONATEN NACH ERSTDIAGNOSE.....	36
Abb. 8 VERGLEICH DER KUMULATIVEN ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT ZWISCHEN ADHÄRENTEN UND NICHT-ADHÄRENTEN PATIENTEN IN DER GESAMTEN STUDIENKOHORTE.....	38
Abb. 9 VERGLEICH DER KUMULATIVEN ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT ZWISCHEN ADHÄRENTEN UND NICHT-ADHÄRENTEN PATIENTEN IN DER NIEDRIGRISIKO-GRUPPE	38
Abb. 10 VERGLEICH DER KUMULATIVEN ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT ZWISCHEN ADHÄRENTEN UND NICHT-ADHÄRENTEN PATIENTEN IN DER HOCHRISIKOGRUPPE	39
Abb. 11 VERGLEICH DER KUMULATIVEN AML-TRANSFORMATION ZWISCHEN ADHÄRENTEN UND NICHT ADHÄRENTEN PATIENTEN IN DER GESAMTGRUPPE	40
Abb. 12 VERGLEICH DER KUMULATIVEN AML-TRANSFORMATION ZWISCHEN ADHÄRENTEN UND NICHT-ADHÄRENTEN PATIENTEN IN DER NIEDRIGRISIKO-GRUPPE	41
Abb. 13 VERGLEICH DER KUMULATIVEN AML-TRANSFORMATION ZWISCHEN DEN ADHÄRENTEN UND NICHT-ADHÄRENTEN PATIENTEN IN DER HOCHRISIKO-GRUPPE	41
Abb. 14 ÜBERSICHT ÜBER DIE INITIAL GETROFFENEN EMPFEHLUNGEN, ADHÄRENZEN UND ALTERNATIVE THERAPIEWEGE	43
Abb. 15 VERGLEICH DER KUMULATIVEN ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT ZWISCHEN DEN ADHÄRENTEN UND NICHT- ADHÄRENTEN PATIENTEN DER WATCH AND WAIT-STRATEGIE	45
Abb. 16 VERGLEICH DER KUMULATIVEN ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT ZWISCHEN DEN ADHÄRENTEN UND NICHT- ADHÄRENTEN PATIENTEN DER REIN SUPPORTIVEN THERAPIE	46
Abb. 17 VERGLEICH DER KUMULATIVEN ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT ZWISCHEN DEN ADHÄRENTEN UND NICHT- ADHÄRENTEN PATIENTEN DER EPIGENETISCHEN THERAPIE	48
Abb. 18 VERGLEICH DER KUMULATIVEN ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT ZWISCHEN DEN ADHÄRENTEN UND NICHT- ADHÄRENTEN PATIENTEN DER CHEMOTHERAPIE	49
Abb. 19 VERGLEICH DER KUMULATIVEN ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT ZWISCHEN DEN ADHÄRENTEN UND NICHT- ADHÄRENTEN PATIENTEN DER ALLOGENEN STAMMZELLTRANSPLANTATION	51

Abb. 20 VERGLEICH DER KUMULATIVEN ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT ZWISCHEN DEN ADHÄRENTEN UND NICHT-ADHÄRENTEN PATIENTEN DER ALLOGENEN STAMMZELLTRANSPLANTATION IN DER NIEDRIGRISIKO-GRUPPE.....	52
Abb. 21 VERGLEICH DER KUMULATIVEN ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT ZWISCHEN DEN ADHÄRENTEN UND NICHT-ADHÄRENTEN PATIENTEN DER ALLOGENEN STAMMZELLTRANSPLANTATION IN DER HOCHRISIKO-GRUPPE.....	52
Abb. 22 VERGLEICH DER KUMULATIVEN ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT ZWISCHEN DEN PATIENTEN DIE AM UKD UND PERIPHER BEHANDELT WURDEN	56
Abb. 23 VERGLEICH DER KUMULATIVEN ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT ZWISCHEN ALLEN ADHÄRENTEN PATIENTEN UND DEN NICHT-ADHÄRENTEN, ÜBERTHERAPIERTEN PATIENTEN	57
Abb. 24 VERGLEICH DER KUMULATIVEN ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT ZWISCHEN ALLEN ADHÄRENTEN PATIENTEN UND DEN NICHT-ADHÄRENTEN, UNTERTHERAPIERTEN PATIENTEN	58
Abb. 25 VERGLEICH DER KUMULATIVEN ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT ZWISCHEN NICHT-ADHÄRENTEN UNTER- UND ÜBERTHERAPIERTEN PATIENTEN MIT NIEDRIGRISIKO-MDS-ERKRANKUNG	59
Abb. 26 VERGLEICH DER KUMULATIVEN ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT ZWISCHEN NICHT-ADHÄRENTEN UNTER- UND ÜBERTHERAPIERTEN PATIENTEN MIT HOCHRISIKO-MDS-ERKRANKUNG	60
Abb. 27 VERGLEICH DER KUMULATIVEN ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT ZWISCHEN DEN PATIENTEN DER STUDIENKOHORTE UND AUSSCHLIEßLICH SUPPORTIV BEHANDELTEN PATIENTEN DER VERGLEICHSPOPULATION	61
Abb. 28 VERGLEICH DER KUMULATIVEN ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT ZWISCHEN DEN ADHÄRENTEN PATIENTEN DER STUDIENKOHORTE UND AUSSCHLIEßLICH SUPPORTIV BEHANDELTEN PATIENTEN DER VERGLEICHSKOHORTE	62
Abb. 29 VERGLEICH DER KUMULATIVEN ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT ZWISCHEN DEN NICHT-ADHÄRENTEN PATIENTEN DER STUDIENKOHORTE UND AUSSCHLIEßLICH SUPPORTIV BEHANDELTEN PATIENTEN DER VERGLEICHSKOHORTE	62
Abb. 30 VERGLEICH DER KUMULATIVEN ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT ZWISCHEN MIT LENALIDOMID BEHANDELTEN PATIENTEN DER STUDIENKOHORTE UND AUSSCHLIEßLICH SUPPORTIV BEHANDELTEN PATIENTEN DER VERGLEICHSKOHORTE	64
Abb. 31 VERGLEICH DER KUMULATIVEN ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT ZWISCHEN MIT LENALIDOMID BEHANDELTEN PATIENTEN DER STUDIENKOHORTE UND DER VERGLEICHSKOHORTE	65
Abb. 32 VERGLEICH DER KUMULATIVEN ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT ZWISCHEN PATIENTEN DER STUDIENKOHORTE, DIE EINE THERAPIE MIT LENALIDOMID ABLEHNTEN UND AUSSCHLIEßLICH SUPPORTIV BEHANDELTEN PATIENTEN DER VERGLEICHSKOHORTE.....	66
Abb. 33 VERGLEICH DER KUMULATIVEN ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT ZWISCHEN PATIENTEN DER STUDIENKOHORTE, DIE EINE THERAPIE MIT LENALIDOMID ABLEHNTEN UND PATIENTEN DER VERGLEICHSKOHORTE DIE LENALIDOMID ERHIELTEN .	67
Abb. 34 VERGLEICH DER KUMULATIVEN ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT ZWISCHEN MIT EPIGENETISCHER THERAPIE BEHANDELTEN PATIENTEN DER STUDIENKOHORTE UND AUSSCHLIEßLICH SUPPORTIV BEHANDELTEN PATIENTEN DER VERGLEICHSPOPULATION	68
Abb. 35 VERGLEICH DER KUMULATIVEN ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT ZWISCHEN MIT EPIGENETISCHER THERAPIE BEHANDELTEN PATIENTEN DER STUDIENKOHORTE UND DER VERGLEICHSPOPULATION	69
Abb. 36 VERGLEICH DER KUMULATIVEN ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT IN DER NIEDRIGRISIKO-GRUPPE ZWISCHEN MIT EPIGENETISCHER THERAPIE BEHANDELTEN PATIENTEN DER STUDIENKOHORTE UND DER VERGLEICHSPOPULATION.....	70

Abb. 37 VERGLEICH DER KUMULATIVEN ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT IN DER HOCHRISIKO-GRUPPE ZWISCHEN MIT EPIGENETISCHER THERAPIE BEHANDELTEN PATIENTEN DER STUDIENKOHORTE UND DER VERGLEICHSPOPULATION.....	71
Abb. 38 VERGLEICH DER KUMULATIVEN ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT ZWISCHEN PATIENTEN DER STUDIENKOHORTE, DIE SICH GEGEN DIE EPIGENETISCHE THERAPIE ENTSCIEDEN UND AUSSCHLIEßLICH SUPPORTIV BEHANDELTEN PATIENTEN DER VERGLEICHSPOPULATION	72
Abb. 39 VERGLEICH DER KUMULATIVEN ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT ZWISCHEN PATIENTEN DER STUDIENKOHORTE, DIE SICH GEGEN DIE EPIGENETISCHE THERAPIE ENTSCIEDEN UND MIT EPIGENETISCHEN SUBSTANZEN BEHANDELTEN PATIENTEN DER VERGLEICHSPOPULATION	73
Abb. 40 VERGLEICH DER KUMULATIVEN ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT ZWISCHEN PATIENTEN DER STUDIENKOHORTE, DIE SICH GEGEN DIE EPIGENETISCHE THERAPIE ENTSCIEDEN UND MIT EPIGENETISCHEN SUBSTANZEN BEHANDELTEN PATIENTEN DER VERGLEICHSPOPULATION IN DER NIEDRIGRISIKO-GRUPPE	74
Abb. 41 VERGLEICH DER KUMULATIVEN ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT ZWISCHEN PATIENTEN DER STUDIENKOHORTE, DIE SICH GEGEN DIE EPIGENETISCHE THERAPIE ENTSCIEDEN UND MIT EPIGENETISCHEN SUBSTANZEN BEHANDELTEN PATIENTEN DER VERGLEICHSPOPULATION IN DER HOCHRISIKO-GRUPPE	74
Abb. 42 VERGLEICH DER KUMULATIVEN ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT ZWISCHEN ALLOGEN TRANSPLANTIERTEN PATIENTEN DER STUDIENKOHORTE UND REIN SUPPORTIV BEHANDELTEN PATIENTEN DER VERGLEICHSPOPULATION.....	76
Abb. 43 VERGLEICH DER KUMULATIVEN ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT ZWISCHEN ALLOGEN TRANSPLANTIERTEN PATIENTEN DER STUDIENKOHORTE UND DER VERGLEICHSPOPULATION	77
Abb. 44 VERGLEICH DER KUMULATIVEN ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT IN DER NIEDRIGRISIKO-GRUPPE ZWISCHEN ALLOGEN TRANSPLANTIERTEN PATIENTEN DER STUDIENKOHORTE UND DER VERGLEICHSPOPULATION.....	78
Abb. 45 VERGLEICH DER KUMULATIVEN ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT IN DER HOCHRISIKO-GRUPPE ZWISCHEN ALLOGEN TRANSPLANTIERTEN PATIENTEN DER STUDIENKOHORTE UND DER VERGLEICHSPOPULATION.....	78
Abb. 46 VERGLEICH DER KUMULATIVEN ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT ZWISCHEN PATIENTEN DER STUDIENKOHORTE, DIE SICH GEGEN EINE ALLOGENE STAMMZELLTRANSPLANTATION ENTSCIEDEN UND REIN SUPPORTIV BEHANDELTEN PATIENTEN DER STUDIENKOHORTE	80
Abb. 47 VERGLEICH DER KUMULATIVEN ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT ZWISCHEN NIEDRIGRISIKO-PATIENTEN DER STUDIENKOHORTE, DIE SICH GEGEN EINE ALLOGENE STAMMZELLTRANSPLANTATION ENTSCIEDEN UND REIN SUPPORTIV BEHANDELTEN PATIENTEN DER STUDIENKOHORTE.....	80
Abb. 48 VERGLEICH DER KUMULATIVEN ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT ZWISCHEN HOCHRISIKO-PATIENTEN DER STUDIENKOHORTE, DIE SICH GEGEN EINE ALLOGENE STAMMZELLTRANSPLANTATION ENTSCIEDEN UND REIN SUPPORTIV BEHANDELTEN PATIENTEN DER STUDIENKOHORTE.....	81
Abb. 49 VERGLEICH DER KUMULATIVEN ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT ZWISCHEN DER STUDIENKOHORTE, DIE SICH GEGEN EINE ALLOGENE STAMMZELLTRANSPLANTATION ENTSCIEDEN UND ALLOGEN TRANSPLANTIERTEN PATIENTEN DER STUDIENKOHORTE	82
Abb. 50 VERGLEICH DER KUMULATIVEN ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT ZWISCHEN DER GRUPPE DER PATIENTEN MIT PRIMÄRER UND THERAPIE-ASSOZIIERTER MDS-ERKRANKUNG	89

Abb. 51 VERGLEICH DER KUMULATIVEN ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT ZWISCHEN ADHÄRENTEN UND NICHT-ADHÄRENTEN
PATIENTEN IN DER GRUPPE DER THERAPIE-ASSOZIERTEN MDS-ERKRANKUNGEN..... 89

8 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1 WHO-KLASSIFIKATION DER MYELOYDYLPLASTISCHEN SYNDROME 2016	4
TABELLE 2 PARAMETER DES INTERNATIONAL PROGNOSTIC SCORING SYSTEM REVISED	7
TABELLE 3 PARAMETER DES CPSS.....	8
TABELLE 4 PARAMETER DES KOMORBIDITÄTSINDEX FÜR PATIENTEN MIT HÄMATOPOIETISCHER STAMMZELLTRANSPLANTATION..	13
TABELLE 5 PARAMETER DES MDS COMORBIDITY INDEX UND DARAUS RESULTIERENDE RISIKOGRUPPEN.....	14
TABELLE 6 MÖGLICHE EMPFEHLUNGEN NACH KATEGORIE.....	18
TABELLE 7 VERTEILUNG EPIDEMIOLOGISCHER PARAMETER.....	24
TABELLE 8 VERTEILUNG HÄMATOLOGISCHER PARAMETER NACH IPSS-R.....	26
TABELLE 9 ZYTOGENETISCHE PARAMETER GEMÄß IPSS-R	27
TABELLE 10 VERTEILUNG DER RISIKOGRUPPEN NACH IPSS-R	28
TABELLE 11 VERGLEICH DES MEDIANEN ÜBERLEBENS ZWISCHEN UKD UND DÜSSELDORFER MDS-REGISTER.....	29
TABELLE 12 VERGLEICH DER VERTEILUNG DER RISIKOGRUPPEN DES MDS CI ZWISCHEN UKD UND DEM DÜSSELDORFER REGISTER	31
TABELLE 13 VERGLEICH DER VERTEILUNG DER IPSS-R RISIKOGRUPPEN ZWISCHEN PATIENTEN DIE AM UKD UND PERIPHER BEHANDELT WURDEN	53
TABELLE 14 VERGLEICH DER VERTEILUNG DER MDS CI RISIKOGRUPPEN ZWISCHEN PATIENTEN DIE AM UKD UND PERIPHER BEHANDELT WURDEN	54
TABELLE 15 VERGLEICH DER VERTEILUNG DER HCT CI RISIKOGRUPPEN ZWISCHEN PATIENTEN DIE AM UKD UND PERIPHER BEHANDELT WURDEN	54
TABELLE 16 VERGLEICH DER VERTEILUNG DER EMPFEHLUNGSKATEGORIEN ZWISCHEN DEN PATIENTEN DIE AM UKD UND PERIPHER BEHANDELT WURDEN	55
TABELLE 17 VERTEILUNG UND ART DER GRUNDERKRANKUNGEN UND NOXEN	84
TABELLE 18 VERGLEICH DER WHO-SUBTYPEN 2016 ZWISCHEN PATIENTEN MIT PRIMÄRER UND THERAPIE-ASSOZIIERTER MDS- ERKRANKUNG	85
TABELLE 19 VERGLEICH DER VERTEILUNG DER RISIKOGRUPPEN NACH IPSS-R ZWISCHEN PATIENTEN MIT PRIMÄRER UND THERAPIE-ASSOZIIERTER MDS-ERKRANKUNG	86
TABELLE 20 VERGLEICH DER VERTEILUNG DER RISIKOGRUPPEN NACH MDS CI ZWISCHEN PATIENTEN MIT PRIMÄRER UND THERAPIE-ASSOZIIERTER MDS-ERKRANKUNG	86
TABELLE 21 VERGLEICH DER ERSTEN EMPFEHLUNGEN ZWISCHEN PATIENTEN MIT PRIMÄRERE UND THERAPIE- ASSOZIIERTER MDS- ERKRANKUNG	88