

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

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Ulrich Germing

**Infektiöse Komplikationen von Patienten
mit Myelodysplastischen Syndromen**

Dissertation

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

vorgelegt von
Julia Andresen
2022

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

gez.:

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

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

Zweitgutachter/in: Prof. Dr. med. Matthias Schneider

In Liebe & Dankbarkeit meiner Mutter & meiner Schwester gewidmet

Zusammenfassung

Infektionserkrankungen zählen zu den Haupttodesursachen von Patienten mit myelodysplastischen Syndromen. Bisher gibt es nur bruchstückhaft detaillierte Analysen über Häufigkeit und Schwere dieser Erkrankungen.

Diese Arbeit untersucht 4.127 Patienten darauf, wie oft und welche Typen von Infektionen im Krankheitsverlauf auftreten und ob es Korrelationen zwischen Häufigkeit von Auftreten der Infektionen und hämatologischen bzw. morphologischen Parametern gibt. Weiterhin war von Interesse, ob MDS-Patienten häufiger an Infektionen erkranken, als die altersentsprechende Normalbevölkerung und welchen Einfluss die MDS-Therapie auf die Infektionsrate hat.

Die aus dem MDS-Register der Uniklinik Düsseldorf stammenden Patienten wurden auf das Vorkommen von Infektionen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und im Verlauf der MDS-Erkrankung sowie auf verschiedene Laborparameter bei Erstdiagnose untersucht. Von Interesse waren vor allem die absolute Neutrophilenzahl, die Leukozytenzahl und die Blutsenkungsgeschwindigkeit. Des Weiteren wurde untersucht, ob bei aufgetretenen Infektionen ein Erregernachweis durchgeführt wurde und welches Ergebnis dieser erbrachte. Weiterhin wurde erfasst, ob es aufgrund der Infektion zur stationären Therapie kam und ob im Rahmen dessen eine Erregerdiagnostik durchgeführt wurde.

Das mediane Erkrankungsalter der Patientenkohorte lag bei 70,8 Jahren. 65 % waren zum Zeitpunkt der Datensammlung bereits verstorben, 29 % lebten noch. Der Anteil an männlichen Patienten überwog.

Insgesamt erkrankten von 4.127 untersuchten Patienten im Verlauf der MDS-Erkrankung 39 % an einer Infektion. Hierbei waren 723 der Infektionen Pneumonien, 671-mal trat Fieber mit unklarem Focus auf, 287-mal wurde eine Sepsis dokumentiert. Bei 20 % der Patienten lag bereits zum Zeitpunkt der MDS-Erstdiagnose eine Infektion vor. Mit einem Anteil von 64 % machten Infektionen des Respirationstraktes hierbei den größten Anteil aus. Knapp 20 % der untersuchten Patienten verstarben an einer Infektion.

Bakterielle Infektionen machten mit über 90 % an allen Infektionen den größten Teil aus. Im Verlauf von sieben dokumentierten Infektionsreihen sank ihr Anteil auf 80 %, während der Anteil durch Pilze bedingter Infektionen von 6 % auf 15 % anstieg.

Außerdem wurde ermittelt, dass das Risiko eines MDS-Patienten an einer Pneumonie oder an einem Harnwegsinfekt zu erkranken, im Vergleich zur altersentsprechenden Normalbevölkerung 7-fach erhöht ist. Auch zeigten die Daten, dass die Wahrscheinlichkeit einer Infektion zum Zeitpunkt der MDS-Erstdiagnose signifikant durch die Granulozytenwerte beeinflusst wird.

Summary

Infectious diseases are among the main causes of death in patients with myelodysplastic syndromes. To date, there have been only fragmentary detailed analyses of the frequency and severity of these diseases.

This study examines 4,127 patients to determine how often and which types of infections occur during the course of the disease and whether there are correlations between the frequency of occurrence of the infections and hematological or morphological parameters. Furthermore, it was of interest whether MDS patients suffer from infections more frequently than the age-matched normal population and what influence the MDS therapy has on the infection rate.

Patients from the MDS registry of the University Hospital Düsseldorf were examined for the incidence of infections at the time of initial diagnosis and during the course of the MDS disease, as well as for various laboratory parameters at initial diagnosis. Of particular interest were the absolute neutrophil count, the leukocyte count and the blood secretion rate. Furthermore, it was investigated whether a pathogen detection was carried out in case of infections and what the result was. Furthermore, it was recorded whether inpatient therapy was required due to the infection and whether pathogen diagnostics were performed in this context.

The median age of the patient cohort was 70.8 years. 65 % were already deceased at the time of data collection, 29 % were still alive. The proportion of male patients predominated.

In total, 39 % of 4,127 patients examined developed an infection during the course of the MDS disease. Of these infections, 723 were pneumonia, 671 were fever with unclear focus, and 287 were sepsis. In 20 % of patients, an infection was already present at the time of initial MDS diagnosis. With a share of 64 %, infections of the respiratory tract accounted for the largest proportion. Almost 20 % of the examined patients died of an infection.

Bacterial infections accounted for the largest proportion of all infections (over 90 %). In the course of seven documented infection series, their share decreased to 80 %, while the share of infections caused by fungi increased from 6 % to 15 %.

In addition, it was determined that the risk of an MDS patient contracting pneumonia or urinary tract infections was increased 7-fold compared to the age-matched normal population. Also, the data showed that the likelihood of infection at the time of initial MDS diagnosis was significantly influenced by granulocyte levels.

Abkürzungsverzeichnis

AML	Akute Myeloische Leukämie
ANC	Absolute neutrophil count
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CMML	Chronische Myelomonozytäre Leukämie
del(5q)	Deletion des langen Arms von Chromosom 5
E.coli	Escherichia coli
FAB	<i>French-American-British</i> (Klassifikationssystem)
Hb	Hämoglobin
ICD-10	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> , 10.Revision
IPSS	<i>International Prognostic Scoring System</i>
IPSS-R	<i>Revised International Prognostic Scoring System</i>
KNS	Koagulasenegative Staphylokokken
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MDS-U	Unklassifizierte MDS
MPN	Myeloproliferative Neoplasien
RA	Refraktäre Anämie
RAEB	Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss
RAEB-T	Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss in Transformation zur Leukämie
RARS	Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten
RCMD	Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie
RCUD	Refraktäre Zytopenie mit unilineärer Dysplasie
RN	Refraktäre Neutropenie
RT	Refraktäre Thrombozytopenie
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
WBC	White blood cells
WHO	<i>World Health Organization</i>

Inhalt

1	Einleitung.....	1
1.1	Definition der myelodysplastischen Syndrome.....	1
1.2	Epidemiologie.....	1
1.3	Ätiologie.....	2
1.4	Pathogenese.....	2
1.5	Diagnostik.....	3
1.6	Klassifikation.....	4
1.7	Prognosescores.....	6
1.8	Therapie.....	7
1.9	Chronische myelomonozytäre Leukämien.....	8
2	Fragestellung.....	11
3	Material und Methoden.....	12
3.1	Patientendaten und Analyseparameter.....	12
3.2	Datenakquise.....	12
3.3	Statistische Auswertung.....	13
4	Ergebnisse.....	14
4.1	Alter und Geschlecht der Patienten bei Erstdiagnose.....	14
4.2	Schicksal der Patienten.....	14
4.3	WHO-Klassifikation.....	15
4.4	Zuordnung zur Niedrigrisiko- und Hochrisikogruppe.....	15
4.5	Todesursache der Patienten.....	16
4.6	Laborparameter bei Erstdiagnose.....	17
4.7	Infektanfälligkeit zum Zeitpunkt der MDS-Erstdiagnose.....	18
4.8	Infektionen bei Erstdiagnose in Korrelation mit verschiedenen Laborparametern und klinischen Parametern.....	18
4.8.1	Korrelation mit Leukozytenzahlen.....	18
4.8.2	Korrelation mit der Anzahl der neutrophilen Granulozyten.....	19
4.8.3	Korrelation mit Blutsenkungsgeschwindigkeit.....	22
4.8.4	Korrelation mit Hämoglobinwert.....	23
4.8.5	Korrelation mit primären/sekundären MDS.....	26
4.8.6	Korrelation mit Lymphozytenzahlen.....	27
4.8.7	Korrelation mit Monozytenzahlen.....	27
4.8.8	Korrelation mit WHO-Klassifikation 2008.....	28
4.8.9	Korrelation mit WHO-Risikogruppe.....	30
4.8.10	Korrelation mit Anzahl peripherer Blasten.....	31
4.8.11	Korrelation mit Alter.....	31
4.8.12	Korrelation mit Geschlecht.....	34
4.9	Überlebenszeitanalysen.....	35

4.9.1	Überleben nach Alter	35
4.9.2	Überleben nach Geschlecht.....	35
4.9.3	Überleben nach Granulozytenzahl.....	36
4.9.4	Überleben nach Leukozytenzahlen.....	37
4.9.5	Überleben nach Blutsenkungsgeschwindigkeit	37
4.9.6	Überleben nach Vorliegen einer Infektion bei Erstdiagnose	38
4.9.7	Überleben nach Granulozytenzahl in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Infektion bei Erstdiagnose.....	38
4.9.8	Überleben nach Leukozytenzahl in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Infektion bei Erstdiagnose	40
4.9.9	Überleben nach Lymphozytenzahl in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Infektion bei Erstdiagnose.....	41
4.9.10	Überleben nach Monozytenzahl in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Infektion bei Erstdiagnose	42
4.9.11	Überleben nach Risiko-Gruppe in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Infektion bei Erstdiagnose	42
4.10	Infektionen im Verlauf	43
4.10.1	Erste Infektion im Verlauf.....	44
4.10.2	Zweite Infektion im Verlauf.....	47
4.10.3	Dritte Infektion im Verlauf.....	50
4.10.4	Vierte Infektion im Verlauf.....	52
4.10.5	Fünfte Infektion im Verlauf.....	54
4.10.6	Sechste Infektion im Verlauf	57
4.10.7	Siebte Infektion im Verlauf.....	59
4.11	Infektionen pro Zeiteinheit.....	60
4.12	Zusammenfassung der Infektionen	62
4.13	Entwicklung der Infektionen im Verlauf	62
4.14	Infektionen in Abhängigkeit von der Anzahl der neutrophilen Granulozyten	63
4.15	Therapie der myelodysplastischen Syndrome.....	64
4.15.1	Überleben in Abhängigkeit von der MDS-Therapie	64
4.15.2	Häufigkeit von Infektionen in Abhängigkeit von der MDS-Therapie	66
4.16	Krankheitsrate der Allgemeinbevölkerung im Vergleich zur untersuchten Patientengruppe.....	66
4.16.1	Vergleich Pneumonien.....	67
4.16.2	Vergleich Harnwegsinfektionen	67
4.17	Multivariate Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit.....	68
5	Diskussion	74
6	Danksagung	80
7	Literaturverzeichnis.....	81
8	Anhang	85

1 Einleitung

1.1 Definition der myelodysplastischen Syndrome

Myelodysplastische Syndrome bezeichnen eine heterogene Gruppe von Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzelle, die im Verlauf zu Zytopenien im peripheren Blut und hämatopoetischer Insuffizienz führen können [1].

MDS sind gekennzeichnet durch qualitative und quantitative Veränderungen der Blutbildung, einen medullären und peripheren Blastenanteil zwischen 0 und 20 % sowie einem meist hyperzellulären Knochenmark. Sie lassen sich in Niedrig- und Hochrisikotypen einteilen und gehen in ca. 30 % in akute myeloische Leukämien über. Je nach Schwere der Erkrankung variiert das durchschnittliche Überleben zwischen 6 Monaten und 10 Jahren und reicht von milden Verläufen mit Anämiesymptomatik bis hin zu zügigem Übergang zur akuten myeloischen Leukämie (AML) [2].

1.2 Epidemiologie

Die myelodysplastischen Syndrome treten üblicherweise im höheren Lebensalter auf und gehören zu den häufigsten hämatologischen Erkrankungen ab dem 70. Lebensjahr. Das mediane Erkrankungsalter liegt laut einer Düsseldorfer Studie, in der 3.150 Patienten untersucht wurden, bei 71 Jahren [3]. Dabei erkrankten nur ca. 9 % der Patienten vor dem 50. Lebensjahr [4].

Die Düsseldorfer MDS-Gruppe untersuchte die Inzidenz der myelodysplastischen Syndrome anhand des MDS-Registers bereits über einen Zeitraum von 10 Jahren ab 1991 und stellte fest, dass die Inzidenz 4,9/100.000 Einwohner beträgt und Männer signifikant häufiger betroffen sind als Frauen (männlich : weiblich; 5,52 : 4,36) [5]. Auch mit zunehmendem Alter nahm die Inzidenz zu, sodass sie bei Patienten zwischen 60 und 70 Jahren 6,7/100.000 Einwohner und bei Patienten zwischen 71 und 80 Jahren 24,5/100.000 Einwohner betrug.

Die Prävalenz steigt mit höherem Alter, was vor allem auf verbesserte Diagnostik und auf den demographischen Wandel der Bevölkerung zurückzuführen ist. Aus bisher nicht geklärtem Grund erkrankten Asiaten durchschnittlich 10 Jahre eher. Die wissenschaftliche Erklärung hierfür ist derzeit Inhalt der Forschung [6].

1.3 Ätiologie

Man unterteilt myelodysplastische Syndrome grundlegend in primäre/De-novo-MDS und sekundäre/therapieassoziierte MDS. Die primären MDS machen 90 % der Erkrankungen aus und ihre Ursache ist bis heute nicht geklärt. Es gibt Hinweise darauf, dass entzündliche Veränderungen im Mikromilieu des Knochenmarks sowie dort auftretende Hypoxie zu Dysplasien führen und so eine defekte Hämatopoese begünstigen [7].

Sekundäre MDS treten deutlich seltener (ca. 10 % aller Fälle) und überwiegend bei Patienten nach vorangegangener Chemo- oder Strahlentherapie (Cisplatin, Topoisomerase-II-Inhibitoren etc.) auf. Dies wird u. a. in einer Studie beschrieben, die die Inzidenz von MDS bei Patientinnen mit Ovarial- oder Mammakarzinom, die eine DNA-schädigende Therapie mit z. B. Alkylantien bekommen haben, untersuchte. Das Auftreten ist höher als bei nicht exponierten Patientinnen. Dabei war die Dauer der Exposition gegenüber der DNA-schädigenden Therapie ein signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung von Blutbildveränderungen [8]. Weitere Risikofaktoren für das Auftreten sekundärer MDS sind Tabakkonsum und die berufliche Exposition gegenüber Lösungsmitteln oder landwirtschaftlichen Chemikalien [9].

Allgemein ist das Risiko an einem MDS zu erkranken bei bestimmten genetischen Erkrankungen wie dem Shwachman-Diamand-Syndrom oder der Dyskeratosis congenita erhöht [10].

1.4 Pathogenese

Die genaue Pathogenese der myelodysplastischen Syndrome ist nicht geklärt. Somatische Mutationen der hämatopoetischen Stammzelle führen zu dysplastischen Veränderungen. Man vermutet, dass dysplastische Zellen die gesunde Hämatopoese aus dem Knochenmark verdrängen. Anfangs zeigt sich dadurch ein hyperzelluläres Knochenmark mit peripheren Zytopenien und im Verlauf kann eine Zunahme des Blastenanteils folgen.

Inzwischen ist bekannt, dass mehr als 50 Genmutationen existieren, die an der Entstehung des MDS beteiligt sind [11]. Zu diesen zählen auch solche Mutationen, die für Proteine des Splicing-Apparates oder der Transkription kodieren. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über ausgewählte Mutationen und deren prognostische Bedeutung. 90 % der MDS-Patienten weisen eine Mutation auf [12].

Gruppe	Gen	Protein	Prognostische Bedeutung	Häufigkeit (%)
Epigenetische Regulation	TET2	„Ten-eleven translocation methylcytosine dioxygenase 2“	Bisher unklar	25
	ASXL1	„Additional sex combs like 1“	Ungünstig	20
	DNMT3A	DNA-Methyltransferase 3A	Eher ungünstig	15
	EZH2	„Enhancer of zeste homolog 2“	Ungünstig	7
	IDH	Isocitratdehydrogenase	Ungünstig	3
Spleißgene	SF3B1	„Splicing factor 3B subunit 1“	Günstig	30
	SRSF2	„Serine/arginine rich splicing factor 2“	Ungünstig	15
	U2AF1	„U2 small nuclear RNA auxiliary splicing factor 1“	Ungünstig	10
	ZRSR2	„U2 small nuclear ribonucleoprotein auxiliary factor 35 kDa subunit-related protein 2“	Ungünstig	7
Transkriptionsfaktoren	RUNX1	„Runt-related transcription factor 1“	Ungünstig	15
	TP53	Tumorprotein p53	Sehr ungünstig	10
	ETV6	„Translocation Ets leukemia virus protein“	Ungünstig	<5
Andere	RAS	„Rat sarcoma“	Ungünstig, meist bei CMML	7
	STAG2	„Cohesin subunit SA-2“	Unklar	5
	BCOR	„BCL-6 corepressor“	Ungünstig	5

Tabelle 1: Häufige Genmutationen bei myelodysplastischen Syndromen [12]

1.5 Diagnostik

Die myelodysplastischen Syndrome sind Ausschlussdiagnosen. Es werden bei Auftreten von Anämiesymptomen und Blutbildveränderungen i. S. von peripheren Zytopenien zunächst Differentialdiagnosen wie Immunthrombozytopenie, toxischer Knochenmark-Schaden, aplastische Anämien, megaloblastäre Anämien u. v. m. ausgeschlossen.

Grundlage für die Diagnostik sind mikroskopische Beurteilung von peripherem Blut und Knochenmark. Die Entnahme von Knochenmark erlaubt die Beurteilung der Zellmorphologie und die Einschätzung des Blastenanteils. Darüber hinaus wird die Knochenmarkzellularität beurteilt, die bei den meisten Patienten normal bis erhöht ist [13]. Ergänzend wird eine Eisenfärbung durchgeführt, idealerweise auch eine PAS-, Peroxidase- und Esterasefärbung, um den Anteil von Monozyten und Ringsideroblasten zu überprüfen. Anhand dieser Kriterien und in Abhängigkeit davon wie viele Zellreihen betroffen sind und wie hoch der Blastenanteil ist, wird

mittels *Revised International Prognostic Scoring System* (IPSS-R) eine Risikoeinschätzung vorgenommen.

Für die Diagnose des MDS an Bedeutung zunehmend ist die Immunphänotypisierung. Sie dient der Abschätzung des Blastenanteils und von Dysplasiezeichen. In mindestens zwei Zellreihen müssen Dysplasien vorliegen und dabei in jeder Zellreihe jeweils 10 % der Zellen dysplastisch verändert sein [14].

Dysplastische Veränderungen von Erythrozyten sind z. B. kernhaltige Vorstufen, Aniso- und Poikilozytose, Makrozytose und Dimorphismus mit hypochromen und normochromen Formen. Kennzeichnend für Dysplasien der Thrombozyten sind Riesenthrombozyten und Anisometrien, während dysplastische Granulozyten Hypo- oder Hypersegmentierung des Kerns, Myeloperoxidasemangel, Linksverschiebung und Pseudo-Pelger-Zellen zeigen [13].

1.6 Klassifikation

1982 wurde von der *French-American-British-Group* eine erste Klassifikation (FAB-Klassifikation) der myelodysplastischen Syndrome veröffentlicht. Sie enthielt folgende fünf Untergruppen: die refraktäre Anämie (RA), die refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS), die refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss (RAEB), die refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss in Transformation (RAEB-T) und die chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML). Hauptmerkmale der Klassifikation waren der zentrale und periphere Blastenanteil, die Anzahl der Ringsideroblasten und die absoluten Monozytenzahlen [15].

Sowohl die RA als auch die RARS sind durch einen Blastenanteil im Knochenmark von $\leq 5\%$ gekennzeichnet. Während die RAEB-T 21-30 % und die CMML 0-20 % Blasten enthalten können, ist die RAEB durch einen Blastenanteil von 5-20 % definiert. Die RAEB enthält nach FAB-Klassifikation einen Anteil von 15 % Ringsideroblasten. Die CMML ist durch eine Monozytose gekennzeichnet.

Bis zur Veröffentlichung der FAB-Klassifikation wurde das Krankheitsbild, das heute als MDS bezeichnet wird, als „Präleukämie“ beschrieben [16]. Die FAB-Klassifikation war viele Jahre lang Goldstandard der Diagnostik und prognostischen Beurteilung von MDS-Patienten. Auf ihrer Grundlage entstanden viele Studien, die morphologische und zytologische Details des MDS untersuchte.

WHO-Klassifikation

2001 veröffentlichte die *World Health Organisation* (WHO) eine aktualisierte Klassifikation, die einige Grundlagen der FAB-Klassifikation beibehielt, jedoch auch Neuerungen beinhaltete.

Darin wurden die RAEB-T-Untergruppe der AML und die CMML in eine neue Gruppe myeloischer Neoplasien, die sowohl myelodysplastische als auch myeloproliferative Anteile enthielt, zugeordnet. Weiter entstanden die Kategorie der Multilinien-Dysplasien und die isolierte MDS-del(5q)-Untergruppe. Außerdem wurde der für die Diagnose der AML erforderliche Blastenanteil auf 20 % gesenkt [17].

Die WHO veröffentlichte 2008 aufgrund einer Zunahme an Erkenntnissen über genetische und biologische Hintergründe des MDS eine überarbeitete Version der Klassifikation, auf die sich auch diese Arbeit beruft. Eine Übersicht darüber ist in Tabelle 2 dargestellt. In der WHO-Klassifikation der MDS von 2008 werden die Anzahl der peripheren Zytopenien, der Anteil an peripheren und zentralen Blasten, der Anteil an Ringsideroblasten, das Vorhandensein von Auerstäbchen und der Nachweis der isolierten 5q-Deletion berücksichtigt [18].

Unterform	Knochenmarkbefunde	Blutbefunde
RCUD, RA, RT, RN	< 5 % Blasten, unilineär < 15 % Ringsideroblasten	< 1 % Blasten
RARS	< 5 % Blasten Dyserythropoese ≥ 15 % Ringsideroblasten	< 1 % Blasten
RCMD	< 5 % Blasten Dysplasien in ≥ 10 % der Zellen in 2-3 Linien, keine Auerstäbchen ± 15 % Ringsideroblasten	< 1 % Blasten Zytopenie keine Auerstäbchen Monozyten < 1000/μl
MDS mit del(5q)	< 5 % Blasten Normale oder vermehrte Megakaryozy- ten del(5q) zytogenetisch nachweisbar keine Auerstäbchen	< 1 % Blasten Anämie Normale oder vermehrte Blutplättchen
RAEB I	< 10 % Blasten uni- oder multilineäre Dysplasien Auerstäbchen	< 5 % Blasten Zytopenie(n) Keine Auerstäbchen Monozyten < 1000/μl
RAEB II	< 20 % Blasten uni- oder multilineäre Dysplasien Auerstäbchen	< 20 % Blasten Zytopenie(n) Auerstäbchen Monozyten < 1000/μl
Unklassifizierte MDS (MDS-U)	< 5 % Blasten Eindeutige Dysplasien in < 10 % der Zellen einer oder mehrerer Zellreihen mit zytogenetisch typischem MDS-Be- fund	< 1 % Blasten Zytopenien

Tabelle 2: WHO-Klassifikation der myelodysplastischen Syndrome (2008)

Im Unterschied zur WHO-Klassifikation von 2001 wird in der überarbeiteten Version die refraktäre Anämie durch die refraktäre Neutropenie (RN) und die refraktäre Thrombozytopenie (RT) ergänzt. Außerdem entfällt innerhalb der Gruppe der RCMD der Anteil an Ringsideroblasten [19]. Es wird zwischen Einlinien- und Mehrliniendysplasien unterschieden.

2016 erschien die aktuell neueste Version, die klinische, prognostische, immunphänotypische, morphologische und genetische Daten berücksichtigt. Im Unterschied zur Klassifikation von 2008 enthält die aktuellste Version u.a. folgende Neuerungen: Einliniendysplasien mit mehr als 15 % Ringsideroblasten (MDS-RS-SLD) sowie Mehrliniendysplasien mit mehr als 15 % (MDS-RS-MLD) bilden jeweils eine eigene Gruppe.

1.7 Prognosescores

Eine multivariate Analyse hat ergeben, dass zytogenetische Anomalien, der Anteil an Knochenmarkblasten und die Anzahl der Zytopenien die wichtigsten Faktoren für das Risiko der Progression in eine AML sind [20]. Anhand des *International Prognostic Scoring Systems* (IPSS, siehe Tabelle 3) und der Weiterentwicklung *International Prognostic Scoring System-Revised* (IPSS-R, siehe Tabelle 4) werden MDS-Patienten Risikogruppen zugeordnet, die als Grundlage für Therapie und Prognoseabschätzung dienen.

IPSS (International Prognostic Scoring System)

Der Krankheitsverlauf wird durch verschiedene Parameter bestimmt: Neben Alter und Komorbiditäten haben krankheitsspezifische Faktoren wie der Blastenanteil, das Ausmaß der Zytopenien und der Karyotyp einen entscheidenden Einfluss. Das IPSS wurde entwickelt, um Patienten mit MDS möglichst sicher einer Niedrigrisiko- oder Hochrisikogruppe zuzuordnen zu können. Aus dieser Zuordnung resultiert die entsprechende Therapie: während Niedrigrisikopatienten häufig durch Substitution von Erythrozytenkonzentraten behandelt werden können, erhalten Hochrisikopatienten teilweise Chemotherapien bzw. eine allogene Stammzelltransplantation.

Prognostische Parameter					
Scorepunkte	0	0,5	1	1,5	2
Medullärer Blastenanteil	< 5 %	5 – 10 %	-	11 - 20 %	21 – 30 %
Karyotyp	<i>good</i>	<i>intermediate</i>	<i>poor</i>		
Anzahl der Zytopenien*	0 / 1	2 / 3	-	-	-

* Hämoglobin < 10g/dl, neutrophile Granulozyten <1,8/nl, Thrombozyten <100/nl

Tabelle 3: IPSS nach Greenberg [20]

IPSS-R (International Prognostic Scoring System-Revised)

In Tabelle 4 ist die überarbeitete Form des IPSS, das IPSS-R, dargestellt. Es unterscheidet sich von seinem Vorgänger dadurch, dass es chromosomale Aberrationen in fünf statt bisher drei Risikokategorien einteilt. Weiterhin definiert es die Risikogruppen in Abhängigkeit vom medullären Blastenanteil neu. Außerdem werden das Ausmaß von Thrombozytopenie, Anämie und Granulozytopenie berücksichtigt.

Score	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Karyotyp	<i>very good</i>	-	<i>good</i>	-	<i>intermediate</i>	<i>poor</i>	<i>very poor</i>
Knochenmarkklasten (%)	≤ 2	-	< 2 – < 5	-	5 – 10	> 10	-
Hämoglobin (g/dl)	≥ 10	-	8 – ≤ 10	< 8	-	-	-
Thrombozyten (/nl)	≥ 100	50 – < 100	< 50	-	-	-	-
Neutrophile (/nl)	≥ 800	< 800	-	-	-	-	-
Risiko-Score	Punkte						
Very Low risk:	≤ 1,5						
Low risk:	2 – 3						
Intermediate risk:	3,5 – 4,5						
High risk:	5 – 6						
Very high risk:	> 6						

Tabelle 4: IPSS-R nach Greenberg [21]

1.8 Therapie

Myelodysplastische Syndrome sind nur durch eine Stammzelltransplantation kurativ therapierbar. Da die Erkrankung meist allerdings erst im hohen Alter auftritt und die Patienten gehäuft Komorbiditäten aufweisen, kommt in den allermeisten Fällen eine Stammzelltransplantation nicht in Frage [22]. Seit einigen Jahren gibt es medikamentöse Therapiemöglichkeiten wie Lenalidomid, Azacitidin und Decitabine. Allerdings zeigen nicht alle Patienten ein ausreichendes Therapieansprechen.

Die beiden größten Säulen der Therapie von Niedrigrisiko-MDS-Patienten sind die Substitution von Erythrozytenkonzentraten und die Verabreichung von Eisenchelatoren. Zunächst kann in Abhängigkeit von Alter und Begleiterkrankungen oft eine watch-and-wait-Therapie in Betracht gezogen werden. Der häufigste Grund dafür, dass diese Therapiestrategie nicht mehr ausreichend ist, ist die Anämie. Patienten erhalten in Folge dessen Erythrozytenkonzentrate in Abhängigkeit von ihrem klinischen Zustand. Polytransfundierte Patienten erhalten zusätzlich Eisenchelatoren wie Deferasirox, da sie durch eine mögliche Eisenüberladung gefährdet sind.

Außerdem können Erythropoese-stimulierende Substanzen und Lenalidomid (speziell für Patienten mit del(5q)) zu Transfusionsfreiheit führen. Ein neuer Therapieansatz für Niedrigrisiko-MDS-Patienten ist das Medikament Luspatercept, das den TGF-beta-Signalweg hemmt und so die Transfusionslast deutlich senken kann.

Für Hochrisiko-MDS-Patienten stellt die allogene Stammzelltransplantation die empfohlene Therapieoption dar. Sie ist die einzige kurative Therapieoption des myelodysplastischen Syndroms. Bei vielen Patienten ist sie allerdings aufgrund vieler Komorbiditäten nicht durchführbar [22]. 2017 hat ein Expertengremium des European LeukemiaNet Kriterien für die Durchführung einer Stammzelltransplantation veröffentlicht. Besonders berücksichtigt werden hier das Krankheitsrisiko und das Vorhandensein von Komorbiditäten. Demnach kommen klinisch wenig eingeschränkte Patienten mit einem höheren IPSS-R-Risiko und solche mit niedrigem IPSS-R-Risiko mit genetisch prognostisch ungünstigen Merkmalen, schwerwiegenden Zytopenien und hoher Transfusionslast für eine Stammzelltransplantation in Frage [23].

Intensive Chemotherapien, die denen bei Therapie der AML gleichen, können bei MDS-Patienten ohne komplex-aberranten Karyotyp in Betracht gezogen werden und zwar besonders dann, wenn im Anschluss eine Stammzelltransplantation folgen soll [24].

Weiterhin kommen demethylierende Substanzen wie Azacitidin und Decitabine zum Einsatz. Azacitidin (Vidaza®) ist bei Patienten mit MDS mit höherem Risiko und bei AML zugelassen und bei Patienten mit AML und > 30 % Knochenmarkblasten, die für eine Stammzelltransplantation nicht mehr in Frage kommen. In einer Analyse von 1.392 an MDS erkrankten Patienten fand man heraus, dass Azacitidin im Vergleich zu Decitabine das Gesamtüberleben und die Zeit bis zur Transformation in eine AML signifikant verbessert. Bei Patienten mit höherem Risiko (IPSS = 3) und einem Alter über 75 Jahre wird Azacitidin verwendet [25]. Neuere Therapieoptionen sind Hypomethylierungssubstanzen in Kombination mit z.B. Venetoclax, einem bcl-2-Inhibitor.

1.9 Chronische myelomonozytäre Leukämien

Die chronischen myelomonozytären Leukämien sind seltene, oft aggressive hämatologische Neoplasien. Sie werden von der WHO als myelodysplastische-myeloproliferative Neoplasie klassifiziert, nachdem sie in der Vergangenheit als Untergruppe der myelodysplastischen Syndrome galten. Die CMML können mit <13.000 Leukozyten/ μ l auftreten (MDS mit begleitender Monozytose) oder mit >13.000 Leukozyten/ μ l (myeloproliferative Neoplasien).

Die Inzidenz der CMML beträgt 0,5 – 1 pro 100.000 pro Jahr. Ebenso wie beim MDS sind Männer häufiger betroffen als Frauen. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 76 Jahren. Es gibt einige somatische Mutationen, die mit ihrer Entstehung in Verbindung gebracht werden

und zudem teilweise mit einer ungünstigen Prognose assoziiert sind. Zu den häufigsten Mutationen zählen hier TET2, SRSF2, ASXL-1 und RAS [26]. Das mediane Überleben beträgt zwischen 12 und 36 Monaten und ist geprägt von regelmäßigen Verlaufskontrollen, um einen möglichen Übergang in eine AML nicht zu verpassen.

Die Symptomatik von Patienten mit einer CMML zeigt sich heterogen und reicht von asymptomatischen Verläufen über das Auftreten einer B-Symptomatik bis in seltenen Fällen zu Beschwerden durch eine Splenomegalie. Häufig wird die Diagnose zufällig gestellt, wenn Blutbildveränderungen wie eine Leukozytose, eine Monozytose oder eine Zytopenie festgestellt und weiter abgeklärt werden. Laut WHO 2016 ist die CMML durch folgende diagnostische Merkmale gekennzeichnet: persistierende periphere Blut-Monozytose $> 1 \times 10^9/l$, Fehlen des Philadelphia-Chromosoms und das BCR-ABL1-Fusions-Onkogens, Fehlen des PDGFRA- oder PDGFRB-Gen-Rearrangements, weniger als 20 % Blasten und Promonozyten in peripherem Blut und Knochenmark und Dysplasie in einer oder mehrerer myeloischer Linien; bei Fehlen der Myelodysplasie kann die Diagnose bei Vorhandensein der anderen Kriterien dennoch gestellt werden, wenn zusätzlich eine erworbene, klonale oder molekulargenetische Anomalie in den hämatopoetischen Zellen vorliegt oder wenn die Monozytose mindestens 3 Monate lang bestanden hat und andere Ursachen dafür ausgeschlossen wurden [27]. Zur Diagnosestellung obligat sind demnach die Untersuchung von peripherem Blut zur Beurteilung von Dysplasien, die Zytogenetik sowie die Knochenmarkbiopsie.

Grundsätzlich unterscheidet man in Abhängigkeit des Blastenanteils in Blut und Knochenmark, der Monozyten- und Leukozytenzahl, dem Vorhandensein von Auerstäbchen im peripheren Blut, der Anzahl der von Dysplasien betroffenen Zellreihen und dem Vorliegen von verschiedenen somatischen Mutationen eine CMML 0, I und II. Differentialdiagnostisch auszuschließen sind reaktive Veränderungen des Blutbildes durch Infektionen, Erkrankungen aus dem rheumatischen Kreis usw. Hämatologische Differentialdiagnosen stellen z. B. verschiedene Formen des MDS dar.

Von prognostischer Bedeutung sind neben patientenbezogenen Faktoren wie Alter, Geschlecht und Komorbiditäten einige krankheitsspezifische Aspekte wie Blastenanteil, Schwere der Zytopenie, Chromosomenanalyse usw. Ähnlich dem IPSS bzw. IPSS-R gibt es zur Einteilung von Risikogruppen bei CMML-Patienten spezifische Prognosescores. Die Therapie der CMML ist vielseitig und orientiert sich sowohl am Risikoprofil des Patienten als auch an dessen Allgemeinzustand. Niedrigrisikopatienten können durch „watch and wait“ betreut werden, solange sie sich asymptomatisch präsentieren. Außerdem können CMML Patienten - ähnlich den MDS-Patienten - supportiv durch Transfusionen von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentratem therapiert werden, um symptomatisch zu behandeln und so die Lebensqualität möglichst

langfristig zu erhalten. Polytransfundierte Patienten sind gefährdet, eine sekundäre Hämochromatose zu entwickeln und erhalten teilweise Eisenchelatoren. Patienten, die eine geringe Transfusionsabhängigkeit oder nicht mehr als 10 % Blasten vorweisen, können mit Wachstumsfaktoren behandelt werden, um schwere Thrombozytopenien zu mindern. Azacitidin und Decitabin sind zur Therapie der CMML nicht zugelassen, konnten aber in kleineren Studien einen Vorteil gegenüber der reinen supportiven Therapie zeigen [28]. Die zum aktuellen Zeitpunkt einzige kurative Therapie stellt die allogene Stammzelltransplantation dar und bleibt eher jüngeren Patienten mit Hochrisikoprofil vorbehalten.

2 Fragestellung

Bei Patienten mit myelodysplastischen Syndromen ist die Zahl der Leukozyten in unterschiedlicher Häufigkeit und Intensität vermindert. Oft unterschreitet die absolute Granulozytenzahl dabei den Normbereich. Die Zahl der Leukozyten wird aber nicht ausschließlich durch die Pathophysiologie der Erkrankung beeinflusst, sondern auch ganz wesentlich durch die Therapie der Grunderkrankung, so führt bspw. die epigenetische Therapie mit 5-Azacitidin, aber auch intensive Chemotherapien und die allogene Blutstammzelltransplantation zu einer Häufung von Infektionserkrankungen [29], [30], [31].

Infektionen gehören zu den Haupttodesursachen von Hochrisiko-MDS-Patienten [32]. Bislang gibt es allerdings nur bruchstückhaft detaillierte Analysen über Häufigkeit und Schwere von Infektionserkrankungen von Patienten mit MDS.

Ziel dieser Arbeit ist die Ermittlung der Häufigkeit und Art von Infektionen sowie der Korrelation verschiedener Laborparameter und Überlebensdauer von Patienten mit MDS.

Vor diesem Hintergrund sollen im Einzelnen folgenden Fragen beantwortet werden:

1. Wie häufig sind Infektionserkrankungen bei Patienten mit verschiedenen Typen von MDS?
2. Welche Typen von Infektionen treten auf?
3. Gibt es Korrelationen zwischen der Häufigkeit von Infektionen und hämatologischen bzw. morphologischen Parametern der verschiedenen Krankheitstypen?
4. Ist die Häufigkeit von Infektionen wesentlich beeinflusst durch die Therapie des Patienten?
5. Haben Patienten, die keine spezifische MDS-Therapie bekommen, in etwa gleich häufige Infektionserkrankungen wie die altersentsprechende Normalbevölkerung?

3 Material und Methoden

3.1 Patientendaten und Analyseparameter

Das 1982 von Prof. Dr. C. Aul gegründete Düsseldorfer MDS-Register dient als Ausgangspunkt für die Identifikation der Patienten, die in dieser Arbeit analysiert werden sollten. Zu den aus dem Register entnommenen Daten zählten u.a. das Alter des Patienten bei MDS-Erstdiagnose, die WHO-Klassifikation sowie verschiedene Laborparameter wie vor allem die Granulozyten-, Monozyten- Leukozytenzahl bei Erstdiagnose.

Grundlage für die Arbeit mit Patientendaten bilden die Ethikvoten mit den Studiennummern 3008 und 3973.

3.2 Datenakquise

Nachdem 4.127 Patienten identifiziert wurden, wurde ein Minimal Data Set entwickelt, das über 120 Variablen enthielt, die zur möglichst exakten Beantwortung der Fragestellung als Grundlage dienen sollten.

Infektionsdaten wurden insbesondere aus den Patientenakten und aus dem elektronischen Krankenhausinformationssystem Medico entnommen. Weiterhin wurden Hausärzte kontaktiert, um möglichst aktuelle Informationen zu gewinnen. Außerdem wurden möglichst viele aktuelle Arztbriefe nach Daten zu Infektionen im Verlauf der MDS Erkrankung durchgesehen. Gesucht wurde nach Daten über Infektionen bei Erstdiagnose des MDS und vor allem nach dokumentierten Infektionen im Verlauf der Erkrankung. Weiterhin wurden Erregernachweise (Blutkulturen, Serologien, Virologien) und auch die Therapien der Infektionen in das Minimal Data Set eingefügt. Auch vorhandene Fremdkörper wie zentrale Venenkatheter und Dauerkatheter sowie die Tatsache, ob der Patient aufgrund der Infektion stationär aufgenommen wurde, wurden dokumentiert. Es wurden möglichst alle Angaben zu Art und Therapie der Infektionen gesammelt, wobei sich die maximale Anzahl dokumentierter Infektionen für einen Patienten auf sieben belief.

Nachdem alle gefundenen Daten aus der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie zusammengetragen wurden, wurden die aktuellsten 2000 Patienten um weitere mikrobiologische und virologische Diagnostik ergänzt. Dafür wurde die Datenbank des Instituts für medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene des Universitätsklinikums Düsseldorf durchsucht. Hier waren weitere hilfreiche Daten bzgl. gefundener Erreger und virologischer Ergebnisse zu finden, die nicht im Medico hinterlegt waren. Nach Abschluss der Datenakquise erfolgte die statistische Auswertung.

3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit der Statistik- und Analysesoftware *SPSS* (Version 26.0) durchgeführt. Ziel war es, Korrelationen zwischen Laborparametern und dem Vorhandensein von Infektionen sowohl bei MDS-Erstdiagnose als auch im Krankheitsverlauf zu ermitteln. Hierzu wurden Vierfeldertafeln (χ^2 -Test) eingesetzt. Des Weiteren wurde die Kaplan-Meier-Methode verwendet, um die Überlebensdauer der Patienten in Abhängigkeit von Laborparametern und Infektionen zu berechnen.

Zuletzt folgt als multivariate Methode nach Cox die schrittweise Berechnung eines Regressionsmodells. Bei dieser Methode wird zur Beantwortung der Frage nach voneinander unabhängiger prognostischer Relevanz verschiedener Parameter zunächst der besttrennendste Parameter gezeigt.

4 Ergebnisse

Im Folgenden sind zunächst deskriptive Merkmale der untersuchten Patientenkohorte dargestellt. Es geht u.a. um das mediane Alter bei Erstdiagnose, Verteilung der Geschlechter, Zuordnung in Niedrigrisiko- und Hochrisikogruppe und Überlebenszeiten der Patienten. Es folgen Korrelationen von Laborparametern bei Erstdiagnose mit dem Auftreten von Infektionen sowie verschiedene Kaplan-Meier-Analysen, die das durchschnittliche Überleben verschiedener Patientengruppen untersuchen.

4.1 Alter und Geschlecht der Patienten bei Erstdiagnose

Tabelle 5 und Tabelle 6 stellen das Alter der Patienten bei Erstdiagnose sowie die Aufteilung nach Geschlecht dar. Über die Hälfte (53,2 %) der Patienten sind bei Erstdiagnose 70 Jahre alt oder älter. Außerdem überwiegt das männliche Geschlecht mit 56,3 %. Der jüngste Patient ist bei Erstdiagnose 18 Jahre, der älteste 100 (99,7) Jahre alt. Das mediane Erkrankungsalter beträgt 71 (70,8) Jahre.

Alter	Häufigkeit	Prozentangabe
<60Jahre	629	20,1 %
≥60 Jahre	2.500	79,9 %
<70 Jahre	1.464	46,8 %
≥70 Jahre	1.665	53,2 %
<80Jahre	2.585	82,6 %
≥80 Jahre	544	17,4 %

Tabelle 6: Alter der Patienten bei Erstdiagnose

	Häufigkeit	Prozentangabe
Weiblich	1.802	43,7 %
Männlich	2.325	56,3 %
Gesamt	4.127	100 %

Tabelle 5: Geschlecht der Patienten

4.2 Schicksal der Patienten

Tabelle 7 zeigt, ob die untersuchten Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch leben, bereits verstorben sind oder ob unklar ist, wie ihr Zustand heute ist (Lost to follow up). Der Großteil des untersuchten Patientenkollektivs war zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits verstorben: von 2.703 Patienten (65,5 %) wurde ermittelt, dass sie nicht mehr lebten. 1.319 Patienten hingegen waren noch am Leben und in regelmäßigen Abständen in medizinischer Behandlung.

	Häufigkeit	Prozent
Lebend	1.319	32 %
Lost to follow up	105	2,5 %
Tot	2.703	65,5 %
Gesamt	4.127	100%

Tabelle 7: Schicksal der Patienten

105 Patienten (2,5 %) waren über einen Zeitraum von mehr als 2 Jahren nicht in medizinischer Behandlung, bzw. nicht in Düsseldorf dokumentiert und es war auch nicht ermittelbar, ob bzw. wo diese Patienten behandelt wurden (Lost to follow up).

4.3 WHO-Klassifikation

In Tabelle 8 ist die Sortierung der Patienten der untersuchten Gruppe nach ihrem WHO-Typ laut Klassifikation von 2008 dargestellt. 3.877 Patienten konnten eindeutig MDS-Formen der Klassifikation zugeordnet werden. Der größte Anteil, 35,8 % der Patienten, leidet an einer refraktären Zytopenie mit multilineären Dysplasien (RCMD), 14,7 % an einer refraktären Anämie mit Blastenüberschuss II (RAEB II) und 11,3 % an einer refraktären Anämie mit Blastenüberschuss I (RAEB I). Den geringsten Anteil machen die nicht klassifizierten MDS aus.

WHO 2008	Anzahl	Prozentangabe
RA	241	6,2 %
RARS	210	5,4 %
RCMD	1.389	35,8 %
5q-Syndrom	103	2,7 %
RAEB I	437	11,3 %
RAEB II	570	14,7 %
CMML I	365	9,4 %
CMML II	104	2,7 %
RAEBT	338	8,7 %
unklassifiziert	62	1,6 %
RARS-T	58	1,5 %
Gesamt	3.877	100 %

Tabelle 8: WHO-Klassifikation

4.4 Zuordnung zur Niedrigrisiko- und Hochrisikogruppe

Tabelle 9 stellt die Zuordnung aller untersuchten Patienten entweder zur MDS-Niedrigrisiko- oder Hochrisikogruppe dar. Zur Niedrigrisikogruppe zählen alle Patienten mit einer refraktären

Anämie, RSCMD, RARS, RCMD, MDS (del)5q, unklassifizierbarem MDS, RARS-T und MDS/MPD-U. Zur Hochrisikogruppe hingegen gehören alle Patienten mit RAEB I oder II, mit CMML I oder II, mit RAEBT und MDS/MPD-U mit mehr als 5 % Blasten.

WHO-Risiko	Anzahl Patienten	Prozentangabe
Niedrigrisiko-MDS RA, RARS, RCMD, MDS (del)5q, unklassifiziert, RARS-T	2.059	53,1 %
Hochrisiko-MDS RAEB I, RAEB II, CMML I, CMML II, RAEBT, MDS/MPN-U mit Blastenanteil > 5 %	1.818	46,9 %

Tabelle 9: Einteilung der Patienten in Niedrigrisiko- und Hochrisikogruppe

Von 3.877 Patienten, bei denen die genaue WHO-Klassifikation bekannt war, zählten zusammenfassend 2.059 (53,1 %) zur Niedrigrisiko- und 1.818 (46,9 %) Patienten zur Hochrisikogruppe.

4.5 Todesursache der Patienten

In Tabelle 10 sind neben der Anzahl der noch lebenden Patienten die Todesursachen aufgelistet. Zu 3.479 Patienten kann sicher eine Aussage über die Todesursache bzw. den Verbleib der Patienten getroffen werden. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung leben 28,5 % der Patienten.

Outcome	Häufigkeit	Prozent
AML	635	26,6 %
Infektion	445	18,6 %
Blutung	160	6,7 %
Therapieresistente Herzinsuffizienz	68	2,8 %
Krankheitsunabhängige Todesursache	164	6,9 %
Todesursache unklar	865	36,2 %
Sonstige krankheitsabhängige Todesursache	52	2,2 %
Gesamt	2.389	100 %

Tabelle 10: Schicksal der Patienten

Zu den häufigsten Todesursachen gehören mit 26,6 % die aus dem Progress des MDS resultierende akute myeloische Leukämie und mit 18,6 % der Tod durch Infektionen. Nur die Fälle, in denen die Todesursache unklar ist, hat noch einen höheren Stellenwert. Tod durch Blutung, therapieresistente Herzinsuffizienz, krankheitsunabhängige Faktoren und durch sonstige krankheitsabhängige Ursachen haben eher eine geringe Bedeutung. Zusammenfassend sind die Haupttodesursachen von MDS-Patienten des Düsseldorfer MDS-Registers demnach der Übergang in eine AML und das Auftreten von Infektionen.

4.6 Laborparameter bei Erstdiagnose

In Tabelle 11 sind relevante Blutwerte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose dargestellt. 80,3 % der Patienten hatten bei Erstdiagnose mehr als 800 neutrophile Granulozyten (ANC) pro μl . 46 % wiesen weiterhin über 1.800 neutrophile Granulozyten pro Mikroliter auf. 681 Patienten (19,7 %) litten unter einer Neutropenie mit weniger als 800 Granulozyten pro Mikroliter, ebenso hatte die Hälfte der Patienten weniger als 1.800 Neutrophile pro Mikroliter im Blut zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Bei ungefähr der Hälfte der Patienten waren mehr als 4.000 Leukozyten pro Mikroliter nachweisbar und damit lagen Normalwerte vor.

Laborparameter	Häufigkeit	Prozentangabe	Normwert
ANC < 800/ μl	681	19,7 %	1.500 – 5.800/ μl
ANC \geq 800/ μl	2.777	80,3 %	
Gesamt	3.458	100 %	
ANC < 1.800/ μl	1.547	54 %	1.500 – 5.800/ μl
ANC \geq 1.800/ μl	1.816	46 %	
Gesamt	3.363	100 %	
WBC < 4.000/ μl	1.796	49,3 %	4 000 – 10 000/ μl
WBC \geq 4.000/ μl	1.847	50,7 %	
Gesamt	3.643	100 %	
BSG < 40 mm/h	541	48 %	♀: nach 1 h: < 20 mm ♂: nach 1 h: <15 mm
BSG \geq 40 mm/h	587	52 %	
Gesamt	1.128	100 %	
Lymphozyten < 1.500/ μl	1.486	57 %	1.500 – 3.000/ μl
Lymphozyten \geq 1.500/ μl	1.122	43 %	
Gesamt	2.608	100 %	
Monozyten < 280/ μl	1.654	55,2 %	280 – 500/ μl
Monozyten \geq 280/ μl	1.345	44,8 %	
Gesamt	2.999	100 %	
Hb < 9 g/dl	1.464	40,2 %	♀: 12 – 16 g/dl ♂: 14 – 18 g/dl
Hb \geq 9 g/dl	2.182	59,8 %	
Gesamt	3.646	100 %	

Tabelle 11: Laborparameter der untersuchten Patientenkohorte bei Erstdiagnose

Daten zur Blutsenkungsgeschwindigkeit zum Zeitpunkt der Diagnosestellung konnten von 1.128 Patienten ermittelt werden; 52 % dieser Patienten hatten eine BSG größer/gleich 40 mm/h. Von 2.608 Patienten, zu denen Daten bzgl. der Lymphozyten bei Erstdiagnose vorhanden waren, hatte der überwiegende Teil (57 %) eine zu geringe Lymphozytenzahl. Ebenso

verhält es sich für Monozyten: 55 % von knapp 3.000 Patienten litten bei Erstdiagnose unter einer Monozytose (weniger als 280 Monozyten pro Mikroliter). Die Mehrzahl der 3.646 Patienten, deren Hämoglobin-Wert bei Erstdiagnose vorlag, hatte einen Hämoglobinwert größer 9 g/dl.

4.7 Infektanfälligkeit zum Zeitpunkt der MDS-Erstdiagnose

Tabelle 12 zeigt die Verteilung der Infektanfälligkeit bei Erstdiagnose. Über 1.802 Patienten konnte eine Aussage getroffen werden, ob sie bei Erstdiagnose unter einer Infektion litten oder nicht. Ein Viertel der Patienten hatte eine Infektion, davon erkrankte die Mehrheit (64 %) respiratorisch, 12 % an Harnwegsinfektionen und 24 % an sonstigen, nicht näher beschriebenen Infekten.

Art der Infektanfälligkeit	Häufigkeit	Prozentangabe
Respiratorisch	291	63,8 %
Harnwege	55	12,1 %
Sonstige	110	24,1%
Gesamt	456	100 %

Tabelle 12: Infektanfälligkeit bei Erstdiagnose

4.8 Infektionen bei Erstdiagnose in Korrelation mit verschiedenen Laborparametern und klinischen Parametern

In Folgenden wird die Häufigkeit von Infektionen in Abhängigkeit von verschiedenen Laborparametern und anderen klinischen Parametern wie z. B. Alter und Geschlecht analysiert. Erleiden bspw. Patienten mit unterschiedlich hohen Granulozytenzahlen zum Zeitpunkt der MDS-Erstdiagnose im Verlauf gehäuft Infektionen? Es erfolgt die Differenzierung in respiratorische Infektionen, Infektionen der Harnwege und sonstige, nicht näher bezeichnete Infektionen.

4.8.1 Korrelation mit Leukozytenzahlen

Die Analyse der Daten hat ergeben, dass eine Korrelation zwischen der Anzahl an Leukozyten und einer Infektion bei Erstdiagnose vorliegt. Wie Tabelle 13 verdeutlicht, lag bei 27,8 % der Patienten mit einer Leukozytenzahl unter 4.000/ μ l eine Infektion bei Erstdiagnose vor. Dahingegen lagen lediglich bei 23,3 % alle Patienten mit einer Leukozytenzahl über 4.000/ μ l eine Infektion vor. Der Unterschied ist mit einem p-Wert kleiner 0,05 signifikant.

Infektion zum Zeitpunkt der Erstdiagnose		Leukozyten < 4.000/ μ l	Leukozyten \geq 4.000/ μ l	Gesamt
Ja	Anzahl	235	219	454
Nein	Anzahl	608	720	1.328
Gesamt	Anzahl	843	939	1.782
Anteil der Patienten mit Infektion bei ED	Prozentangabe	27,8 %	23,3 %	
p-Wert	0,028			

Tabelle 13: Korrelation von Infektionen bei Erstdiagnose mit Leukozytenzahlen (</math> \geq 4000/ μ l)

In Tabelle 14 ist das Vorkommen von Infektionen zum Zeitpunkt der MDS-Erstdiagnose aufgeteilt nach Anzahl der Leukozyten und unterteilt nach Art der Infektion. Die respiratorischen Infekte machen mit 290 Infektionen den größten Anteil aus. Mehr als die Hälfte der an dieser Art von Infekten erkrankten Patienten hat weniger als 4.000 Leukozyten pro Mikroliter Blut. Wie die Tabelle zeigt, liegt die Wahrscheinlichkeit einer respiratorischen Infektion bei Leukozytenzahlen unter 4.000/ μ l höher als bei Werten über 4.000/ μ l.

Infektanfälligkeit		Leukozyten < 4.000/ μ l	Leukozyten \geq 4.000/ μ l	Gesamt	p-Wert
Respiratorisch	Anzahl	158	132	290	0,007
Harnwege	Anzahl	26	29	55	0,996
Sonstige	Anzahl	51	58	109	0,911
Nein	Anzahl	608	720	1.328	0,028
Gesamt	Anzahl	843	939	1.782	
Anteil der Patienten mit respiratorischer Infektion bei ED	Prozentangabe	18,7 %	14,1 %		
Anteil der Patienten mit Infektion der Harnwege bei ED	Prozentangabe	3,1 %	3,1 %		
Anteil der Patienten mit sonstiger Infektion bei ED	Prozentangabe	6,0 %	6,2 %		
p-Wert	0,065				

Tabelle 14: Korrelation von Infektionen bei Erstdiagnose mit Leukozytenzahlen </math> \geq 4000/ μ l

4.8.2 Korrelation mit der Anzahl der neutrophilen Granulozyten

Den Zusammenhang zwischen einer Infektion zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und der Anzahl von neutrophilen Granulozyten zeigt Tabelle 15. Von 1.363 Patienten hatte ein Viertel zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine Infektion. 244 Patienten erkrankten an Infektionen des Respi-

rationstraktes. 86 Patienten erkrankten an nicht näher definierten Infektionen, wobei 32 Personen weniger als 1.800 neutrophile Granulozyten pro Mikroliter im Blut und 54 Personen mehr als 1.800 pro Mikroliter im Blut hatten. Den geringsten Anteil machten mit 41 Patienten die Harnwegsinfektionen aus. Zehn Patienten hatten wenig neutrophile Granulozyten im Blut, 31 Patienten mehr als 1.800 neutrophile Granulozyten pro Mikroliter.

Infektanfälligkeit		Neutrophile Granulozyten		Gesamt	p-Wert
		< 1.800/ μ l	\geq 1.800/ μ l		
Respiratorisch	Anzahl	110	134	244	0,0005
Harnwege	Anzahl	10	31	41	0,345
Sonstige	Anzahl	32	54	86	0,207
Nein	Anzahl	272	720	992	0,0005
Gesamt	Anzahl	424	939	1.363	
Anteil Erkrankte insgesamt	Anzahl	152	219		
	Prozentangabe	35,8 %	23,3 %		
Anteil der Patienten mit respiratorischer Infektion bei ED	Prozentangabe	25,9 %	14,3 %		
Anteil der Patienten mit Infektion der Harnwege bei ED	Prozentangabe	2,4 %	3,3 %		
Anteil der Patienten mit sonstiger Infektion bei ED	Prozentangabe	7,5 %	5,9 %		
p-Wert	0,0005				

Tabelle 15: Korrelation von Infektionen bei Erstdiagnose mit Granulozytenzahl $</\geq$ 1.800/ μ l

Beachtenswert ist insgesamt, dass Patienten mit mehr als 1.800 neutrophilen Granulozyten pro Mikroliter in ca. 76,7 % nicht an einer Infektion erkranken, während Patienten mit weniger als 1.800 neutrophilen Granulozyten pro Mikroliter nur in 64,2 % keine Infektion rund um die Erstdiagnose des MDS erleiden. Damit ist eine Korrelation zwischen der absoluten Neutrophilenzahl und dem Auftreten einer Infektion zum Zeitpunkt der MDS-Erstdiagnose gegeben. Man kann folglich aufgrund der Anzahl der neutrophilen Granulozyten bei Erstdiagnose eine Aussage darüber treffen, ob jemand um den Erstdiagnosezeitpunkt eher an einer Infektion erkranken wird oder nicht. Weiter zeigt Tabelle 15 den signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit unterschiedlichen neutrophilen Granulozytenwerten in Bezug zur einer respiratorischen Infektion bei Erstdiagnose. Der Anteil von Patienten mit respiratorischer Infektion und weniger als 1.800 neutrophilen Granulozyten pro Mikroliter ist fast doppelt so hoch wie der Anteil von Patienten mit selbiger Infektion und mehr als 1.800 neutrophilen Granulozyten pro Mikroliter.

Darüber hinaus wurden Daten zu Patienten mit weniger als 800 neutrophilen Granulozyten pro Mikroliter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose untersucht. Tabelle 16 zeigt die Beziehung von Infektanfälligkeit zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des myelodysplastischen Syndroms und der Anzahl der Patienten mit weniger als 800 neutrophilen Granulozyten pro Mikroliter zueinander. Von 1.733 Patienten, zu denen Daten vorlagen, erkrankten 437 (25,2 %) an einer Infektion. Der Großteil der erkrankten Patienten (64,3 %) litt an Infektionen der Atemwege, die Harnwegsinfektionen machten mit 12 % den geringsten Anteil aus.

Infektanfälligkeit		Neutrophile Granulozyten		Gesamt	p-Wert
		< 800/ μ l	\geq 800/ μ l		
Respiratorisch	Anzahl	98	183	281	0,0005
Harnwege	Anzahl	8	45	53	0,347
Sonstige	Anzahl	29	74	103	0,038
Nein	Anzahl	215	1081	1.296	0,0005
Gesamt	Anzahl	350	1.383	1.733	
Anteil Erkrankte insgesamt	Anzahl	135	302		
	Prozentangabe	38,6 %	21,8 %		
Anteil der Patienten mit respiratorischer Infektion bei ED	Prozentangabe	28,0 %	13,2 %		
Anteil der Patienten mit Infektion der Harnwege bei ED	Prozentangabe	2,3 %	3,3 %		
Anteil der Patienten mit sonstiger Infektion bei ED	Prozentangabe	8,3 %	5,4 %		
p-Wert	0,0005				

Tabelle 16: Korrelation von Infektionen bei Erstdiagnose mit Granulozytenzahl \leq/\geq 800/ μ l

Die Tabelle zeigt, dass Patienten mit weniger als 800 neutrophilen Granulozyten pro Mikroliter bei Erstdiagnose signifikant häufiger an einer Infektion (38,6 %) leiden als Patienten mit mehr als 800 neutrophilen Granulozyten pro Mikroliter (21,8 %). Wie auch bei der oben beschriebenen Unterscheidung der Patienten mit mehr bzw. weniger als 1.800 neutrophilen Granulozyten pro Mikroliter verdeutlicht Tabelle 16 die signifikanten Unterschiede (28,0 % zu 13,2 %) einer respiratorischen Infektion in Abhängigkeit der neutrophilen Granulozytenmenge.

4.8.3 Korrelation mit Blutsenkungsgeschwindigkeit

Ferner wurde der Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Infektion bei Erstdiagnose des MDS und der Blutsenkungsgeschwindigkeit untersucht und in Tabelle 17 dargestellt. Ein BSG-Wert von 40 mm/h wurde gewählt, weil dies dem Median der untersuchten Patientengruppe entspricht. Von 818 Patienten gab es Informationen zur BSG; von ihnen erkrankten 274 an einer Infektion: bei 182 Patienten war der Respirationstrakt betroffen, bei 50 Patienten lag eine nicht näher beschriebene Infektion vor und 42 Patienten erkrankten an einer Infektion der Harnwege.

Infektanfälligkeit		Blutsenkungsgeschwindigkeit		Gesamt	p-Wert
		< 40 mm/h	≥ 40 mm/h		
Respiratorisch	Anzahl	72	110	182	0,003
Harnwege	Anzahl	19	23	42	0,592
Sonstige	Anzahl	19	31	50	0,1
Nein	Anzahl	293	251	544	0,0005
Gesamt	Anzahl	403	415	818	
Anteil Erkrankte insgesamt	Anzahl	110	164		
	Prozentangabe	27,3 %	39,5 %		
Anteil der Patienten mit respiratorischer Infektion bei ED	Prozentangabe	17,9 %	26,5 %		
Anteil der Patienten mit Infektion der Harnwege bei ED	Prozentangabe	4,7 %	5,5 %		
Anteil der Patienten mit sonstiger Infektion bei ED	Prozentangabe	4,7 %	7,5 %		
p-Wert	0,003				

Tabelle 17: Korrelation von Infektionen bei Erstdiagnose mit der Blutsenkungsgeschwindigkeit \leq/\geq 40mm/h

Lag die BSG über 40 mm/h, erkrankten sowohl respiratorisch, bezogen auf die Harnwege als auch an sonstigen Infektionen ca. 39,5 % aller Patienten, während es bei Patienten, die unterhalb des Medians der BSG liegen, 27,3 % sind. Das bedeutet, bei einer höheren BSG bei Erstdiagnose besteht ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Infektion.

4.8.4 Korrelation mit Hämoglobinwert

Tabelle 18 zeigt die Korrelation zwischen dem Hämoglobinwert in g/dl und auftretenden Infektionen, jeweils zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des MDS. Der Hämoglobinwert von 9 g/dl entspricht auch hier dem Median der untersuchten Gruppe mit 1.783 Patienten. 454 Patienten (25,4 %) erkrankten an einer Infektion.

Infektanfälligkeit		Hämoglobinwert in g/dl		Gesamt	p-Wert
		< 9	> 9		
Respiratorisch	Anzahl	158	131	289	0,0005
Harnwege	Anzahl	27	28	55	0,253
Sonstige	Anzahl	55	55	110	0,066
Nein	Anzahl	502	827	1.329	0,0005
Gesamt	Anzahl	742	1.041	1.783	
Anteil Erkrankte insgesamt	Anzahl	240	214		
	Prozent- angabe	32,3 %	20,6 %		
Anteil der Patienten mit respi- ratorischer Infektion bei ED	Prozent- angabe	21,3 %	12,6 %		
Anteil der Patienten mit Infek- tion der Harnwege bei ED	Prozent- angabe	3,6 %	2,7 %		
Anteil der Patienten mit sons- tiger Infektion bei ED	Prozent- angabe	7,4 %	5,3 %		
p-Wert	0,0005				

Tabelle 18: Korrelation von Infektionen bei Erstdiagnose mit dem Hämoglobinwert

Insgesamt erkrankten 32,3 % der Patienten mit einem Hb kleiner 9 g/dl an einer Infektion, während bei einem Hb größer 9 g/dl 20,6 % von einer Infektion betroffen waren. Zusammenfassend kann man sagen, dass signifikant mehr Infektionen bei Patienten mit einem niedrigen Hämoglobinwert zum Zeitpunkt der Erstdiagnose auftreten als bei Patienten mit einem Hämoglobinwert höher 9 g/dl.

Bei der Einordnung von Tabelle 18 ist zu berücksichtigen, dass der Hämoglobinwert mit der Infektanfälligkeit korreliert, allerdings nicht zwangsläufig eine Kausalität gegeben sein muss. Ein Ansatz zur Erklärung der Korrelation ist in der folgenden Abbildung dargestellt. Wie in den vorherigen Kapiteln beschrieben, führen niedrige Granulozyten- und Leukozytenwerte und eine hohe Blutsenkungsgeschwindigkeit zu erhöhten Infektanfälligkeiten. Gleichzeitig zeigt die Abbildung, dass neutrophile Granulozyten und Leukozyten jeweils höher bzw. die Blutsenkungsgeschwindigkeit niedriger ist als bei Patienten mit Hämoglobinwert größer 9 g/dl.

Dies kann einen Erklärungsansatz darstellen. Allerdings ist dabei zu bedenken, dass die Blutsenkungsgeschwindigkeit als Zeichen einer Infektion zu werten ist, während niedrige neutrophile Granulozyten- und Leukozytenwerte dagegen Ursache einer Infektion sein können.

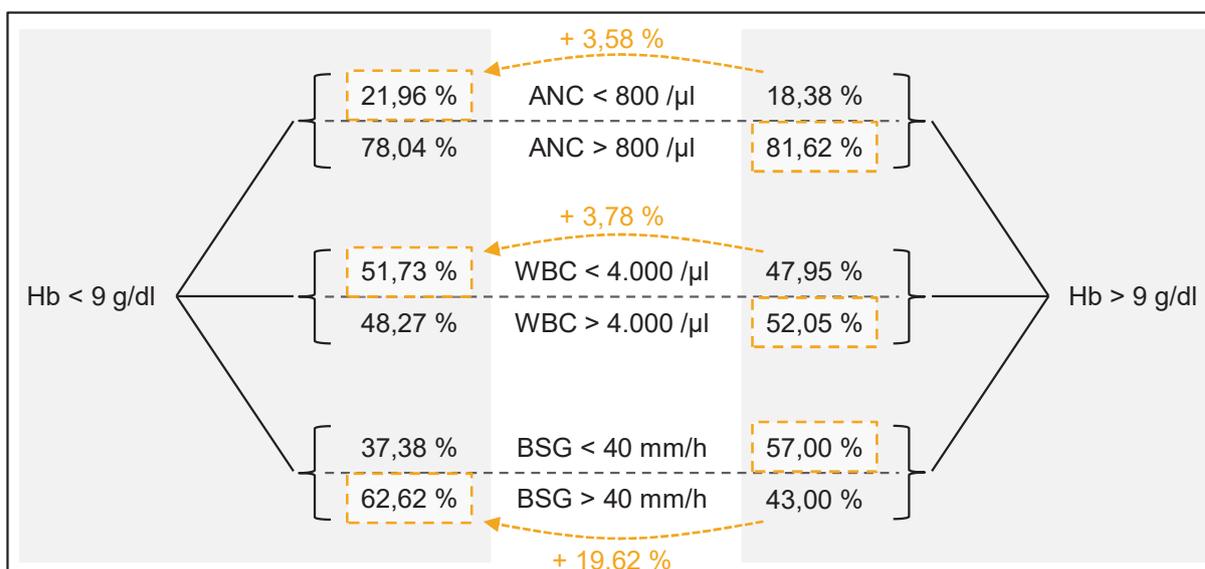


Abbildung 1: Zusammenhang zwischen Hämoglobinwert, neutrophilen Granulozyten, Leukozyten und der Blutsenkungsgeschwindigkeit

In Tabelle 19 bis Tabelle 21 sind die Laborparameter, die in Abbildung 1 dargestellt sind, noch einmal detailliert gezeigt. Es ist jeweils der Zusammenhang zwischen dem Hämoglobinwert und dem jeweiligen Laborparameter dargestellt.

	ANC < 800/ μ l	ANC \geq 800/ μ l	Gesamt
Hb < 9 g/dl	302	1073	1375
% innerhalb von Hb < 9 g/dl	22,0 %	78,0 %	
Hb > 9 g/dl	378	1679	2057
% innerhalb von Hb > 9 g/dl	18,4 %	81,6 %	
Gesamt	680	2752	
p-Wert	0,01		

Tabelle 19: Zusammenhang zwischen Hämoglobinwert und neutrophilen Granulozyten

302 Patienten hatten bei MDS-Erstdiagnose einen Hb kleiner 9 g/dl und gleichzeitig weniger als 800 neutrophile Granulozyten pro Mikroliter. Deutlich mehr Patienten mit einem Hb kleiner 9 g/dl hatten mehr als 800 neutrophile Granulozyten pro Mikroliter im Blutbild.

Tabelle 20 zeigt den Zusammenhang zwischen Hämoglobinwert und Leukozyten. 51,7 % der Patienten mit einem Hb kleiner 9 g/dl hatten weniger als 4.000 Leukozyten pro Mikroliter.

	WBC < 4000 / μ l	WBC \geq 4000 / μ l	Gesamt
Hb <9 g/dl	748	698	1446
% innerhalb von Hb <9 g/dl	51,7 %	48,3 %	
Hb >9 g/dl	1040	1129	2169
% innerhalb von Hb >9 g/dl	47,9 %	52,1 %	
Gesamt	1788	1827	
p-Wert	0,026		

Tabelle 20: Zusammenhang zwischen Hämoglobinwert und Leukozyten

In Tabelle 21 ist der Zusammenhang zwischen dem Hämoglobinwert und der Blutsenkungsgeschwindigkeit bei MDS-Erstdiagnose dargestellt. Bei ungefähr 2/3 der Patienten, die eine erhöhte BSG hatten, konnte ein niedriger Hämoglobinwert gemessen werden.

	BSG < 40 mm/h	BSG \geq 40 mm/h	Gesamt
Hb <9 g/dl	194	325	519
% innerhalb von Hb <9 g/dl	37,4 %	62,6 %	
Hb >9 g/dl	346	261	607
% innerhalb von Hb >9 g/dl	57,0 %	43,0 %	
Gesamt	540	586	
p-Wert	0,0005		

Tabelle 21: Zusammenhang zwischen Hämoglobinwert und Blutsenkungsgeschwindigkeit

Abbildung 2 und 3 stellen die Korrelation der drei o.g. Laborparameter mit dem Hämoglobinwert dar. Die Darstellung ergänzt die Tabellen weiter oben. Es handelt sich um eine andere Betrachtungsweise, da die Parameter als kontinuierliche Variablen dargestellt sind und nicht durch Cut-Off-Werte gegliedert. Man kann den Abbildungen entnehmen, dass mit steigenden Granulozytenzahlen, mit höherer Blutsenkungsgeschwindigkeit sowie und mit steigenden Leukozytenzahlen auch der Hämoglobinwert in g/dl steigt.

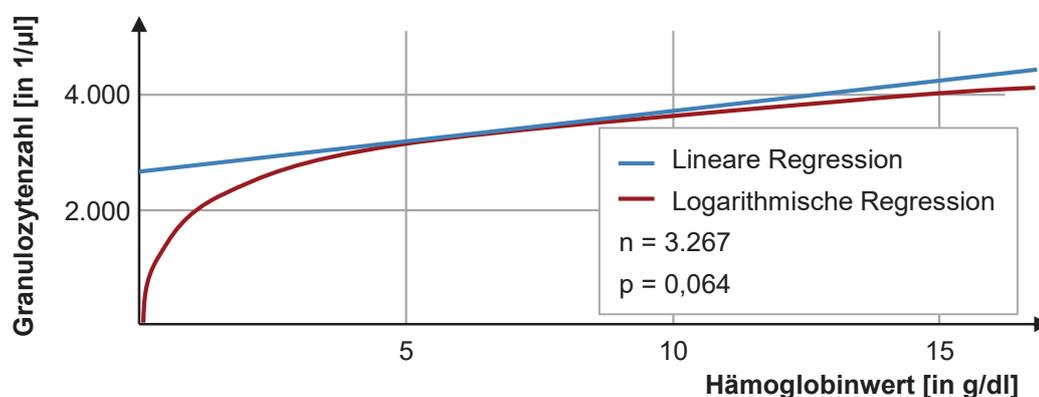


Abbildung 2: Regression zwischen Hämoglobinwert und Granulozyten

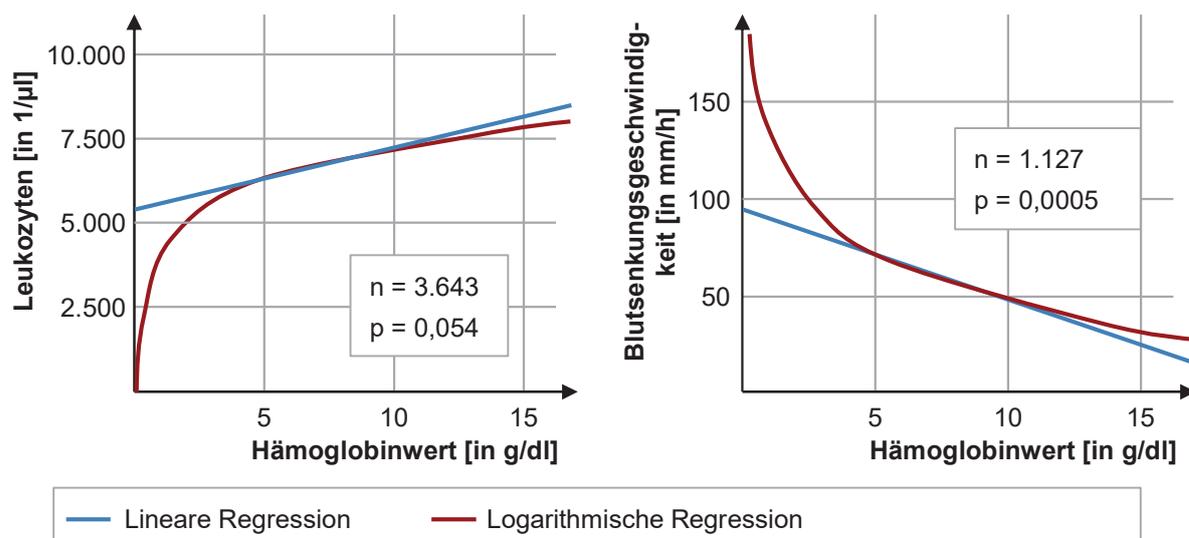


Abbildung 3: Regression zwischen Hämoglobinwert und Leukozyten (links) sowie Regression zwischen Hämoglobinwert und Blutsenkungsgeschwindigkeit (rechts)

4.8.5 Korrelation mit primären/sekundären MDS

In Tabelle 22 ist der Anteil von Patienten mit primärem bzw. sekundärem MDS in Zusammenhang mit dem Auftreten von Infektionen zum Zeitpunkt der MDS-Diagnosestellung veranschaulicht. Von insgesamt 1.763 Patienten, über die Daten zur Unterscheidung zwischen primärem und sekundärem MDS vorliegen, sind 442 bei Erstdiagnose an einer Infektion erkrankt.

Infektanfälligkeit		Primäres MDS	Sekundäres MDS	Gesamt	p-Wert
Respiratorisch	Anzahl	252	31	283	0,394
Harnwege	Anzahl	52	3	55	0,290
Sonstige	Anzahl	89	15	104	0,084
Nein	Anzahl	1201	120	1.321	0,216
Gesamt	Anzahl	1.594	169	1.763	
Anteil Erkrankte insgesamt	Anzahl	393	49		
	Prozentangabe	24,7 %	29,0 %		
Anteil der Patienten mit respiratorischer Infektion bei ED	Prozentangabe	15,8 %	18,3 %		
Anteil der Patienten mit Infektion der Harnwege bei ED	Prozentangabe	3,3 %	1,8 %		
Anteil der Patienten mit sonstiger Infektion bei ED	Prozentangabe	5,6 %	8,9 %		
p-Wert	0,18				

Tabelle 22: Korrelation von Infektionen bei Erstdiagnose mit primären/sekundären MDS

Mit 283 respiratorischen Infekten machen diese den größten Anteil aus, während insgesamt nur 55 Harnwegsinfekte vorkommen. Zwar zeigt die Tabelle, dass der Anteil der Infektionen bei Erstdiagnose bei Patienten mit sekundärem MDS höher ist (29 %) als bei Patienten mit primärem MDS (24,7 %), jedoch ist der p-Wert von 0,18 zu berücksichtigen.

4.8.6 Korrelation mit Lymphozytenzahlen

In Tabelle 23 ist die Häufigkeit von Infektionen zum Zeitpunkt der MDS-Erstdiagnose in Abhängigkeit von der Lymphozytenzahl dargestellt. Es ergeben sich 359 Infektionen, von denen die respiratorischen den größten Teil und die Harnwegsinfektionen den kleinsten Teil ausmachen. Insgesamt ist die Lymphozytenzahl bei Erstdiagnose kein signifikanter Parameter, der die Infektionsrate von Patienten im Verlauf beeinflusst.

Infektanfälligkeit		Lymphozyten		Gesamt	p-Wert
		< 1.500/ μ l	\geq 1.500/ μ l		
Respiratorisch	Anzahl	120	104	224	0,591
Harnwege	Anzahl	21	26	47	0,312
Sonstige	Anzahl	47	41	88	0,773
Nein	Anzahl	555	517	1.072	0,845
Gesamt	Anzahl	743	688	1.431	
Anteil Erkrankte insgesamt	Anzahl	188	171		
	Prozentangabe	25,3 %	24,9 %		
Anteil der Patienten mit respiratorischer Infektion bei ED	Prozentangabe	16,2 %	15,1 %		
Anteil der Patienten mit Infektion der Harnwege bei ED	Prozentangabe	2,8 %	3,8 %		
Anteil der Patienten mit sonstiger Infektion bei ED	Prozentangabe	6,3 %	6,0 %		
p-Wert	0,725				

Tabelle 23: Korrelation von Infektionen bei Erstdiagnose mit Lymphozytenzahlen

4.8.7 Korrelation mit Monozytenzahlen

In Tabelle 24 sind Infektionen zum Zeitpunkt der MDS-Erstdiagnose in Korrelation mit der Höhe der Monozytenzahl dargestellt. Von 1.590 aufgeführten Patienten waren 400 zum Zeitpunkt der MDS-Diagnose an einer Infektion erkrankt. Den größten Anteil machen mit 252 In-

fektionen die Erkrankungen des Respirationstraktes aus, gefolgt von den sonstigen Infektionen mit 96. Die Infektionen der Harnwege bilden die kleinste Gruppe mit 52 Erkrankungen. Ebenso wie die Lymphozytenzahlen sind auch die Monozyten kein signifikanter Einflussparameter für das Auftreten einer Infektion.

Infektanfälligkeit		Monozyten		Gesamt	p-Wert
		< 280/ μ l	\geq 280/ μ l		
Respiratorisch	Anzahl	154	98	252	0,081
Harnwege	Anzahl	30	22	52	0,814
Sonstige	Anzahl	44	52	96	0,037
Nein	Anzahl	664	526	1.190	0,675
Gesamt	Anzahl	892	698	1.590	
Anteil Erkrankte insgesamt	Anzahl	228	172		
	Prozentangabe	25,6 %	24,6 %		
p-Wert	0,79				

Tabelle 24: Korrelation von Infektionen bei Erstdiagnose mit Monozytenzahlen

4.8.8 Korrelation mit WHO-Klassifikation 2008

In Tabelle 25 ist die Infektionshäufigkeit bei Erstdiagnose aufgeschlüsselt nach den einzelnen WHO-Typen dargestellt. 456 der insgesamt 1.802 Patienten, für die Informationen über Infektionen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vorliegen, erkrankten; das entspricht 25 %. Die größte Anzahl an Infektionen trat bei Patienten mit RCMD auf, gefolgt von RAEBII – sowie RAEB-T-Patienten. Bei Patienten mit myeloproliferativen Neoplasien und unklassifizierbaren MDS gab es nur wenig Infektionsfälle: hier erkrankten nur zwei bzw. drei Patienten dieser relativ kleinen Gruppen.

Infektanfälligkeit	MDS-Typ													p-Wert
	Alle MDS	RARS	RCMD	5q-	RAEBI	RAEBII	CMMLI	CMMLII	RAEBT	Unklassifiziert	RARS-T			
Respiratorisch	Anzahl	291	13	74	2	33	62	22	14	62	5	4	0,0005	
Harnwege	Anzahl	55	2	17	0	3	8	9	2	12	0	2	0,063	
Sonstige	Anzahl	110	5	28	4	17	20	13	8	14	0	1	0,114	
Nein	Anzahl	1335	111	496	44	160	202	151	35	86	23	27	0,0005	
Gesamt	Anzahl	1791	131	615	50	213	292	195	59	174	28	34		
Anteil Erkrankte insgesamt	Anzahl	456	20	119	6	53	90	44	24	88	5	7		
Anteil der Patienten mit respiratorischer Infektion bei ED	Prozentangabe	25,5 %	15,3 %	19,3 %	12,0 %	24,9 %	30,8 %	22,3 %	40,1 %	50,6 %	17,9 %	20,6 %		
Anteil der Patienten mit Infektion der Harnwege bei ED	Prozentangabe	16,2 %	9,9 %	12,0 %	4,0 %	15,5 %	21,2 %	11,3 %	23,7 %	35,6 %	17,9 %	11,8 %		
Anteil der Patienten mit sonstiger Infektion bei ED	Prozentangabe	3,1 %	1,5 %	2,8 %	0 %	1,4 %	2,7 %	4,6 %	3,4 %	6,9 %	0 %	5,9 %		
p-Wert		0,0005												

Tabelle 25: Korrelation von Infektionen bei Erstdiagnose mit der WHO-Klassifikation (2008)

4.8.9 Korrelation mit WHO-Risikogruppe

Neben o. g. Laborparametern wurde auch die Korrelation zwischen Infektanfälligkeit bei Erstdiagnose und dem WHO-Risikotyp der Patienten untersucht. Dabei zeigt die Auswertung der Daten, dass Patienten der Hochrisikogruppe mit einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit (32,1 %) an einer Infektion erkranken als Patienten der Niedrigrisikogruppe (18,0 %), vgl. Tabelle 26.

Infektanfälligkeit		WHO-Risikogruppe		Gesamt	p-Wert
		Niedrigrisiko	Hochrisiko		
Respiratorisch	Anzahl	97	194	291	0,0005
Harnwege	Anzahl	21	34	55	0,134
Sonstige	Anzahl	38	72	110	0,003
Nein	Anzahl	711	635	1.126	0,0005
Gesamt	Anzahl	867	935	1.802	
Anteil Erkrankte insgesamt	Anzahl	156	300		
	Prozentangabe	18,0 %	32,1 %		
Anteil der Patienten mit respiratorischer Infektion bei ED	Prozentangabe	11,2 %	20,7 %		
Anteil der Patienten mit Infektion der Harnwege bei ED	Prozentangabe	2,4 %	3,6 %		
Anteil der Patienten mit sonstiger Infektion bei ED	Prozentangabe	4,4 %	7,7 %		
p-Wert	0,0005				

Tabelle 26: Korrelation von Infektionen bei Erstdiagnose mit der WHO-Risikogruppe

Weiter zeigt sich, dass die höhere Wahrscheinlichkeit einer Infektion bei Zugehörigkeit zur Hochrisikogruppe für alle beobachteten Infektionen vorliegt. So wurde bspw. bei 20,7 % der Patienten (Hochrisiko) eine respiratorische Infektion bei MDS-Erstdiagnose festgestellt, während bei Patienten der Niedrigrisikogruppe 11,2 % eine Infektion vorwies.

4.8.10 Korrelation mit Anzahl peripherer Blasten

Den Zusammenhang zwischen Infektanfälligkeit bei Diagnosestellung des MDS und dem Anteil peripherer Blasten stellt Tabelle 27 dar. Dabei weist der Großteil der Patienten bei Erstdiagnose weniger als 5 % periphere Blasten auf. Von diesen Patienten wiesen 24,8 % eine Infektion bei der Erstdiagnose auf. Ein deutlich geringerer Anteil an Patienten wies bei der Erstdiagnose mehr als 5 % periphere Blasten auf, wobei hier der Anteil an Infektionen bei 43,0 % und somit signifikant höher als bei der anderen Gruppe (< 5 % periphere Blasten) liegt.

Infektanfälligkeit		Periphere Blasten		Gesamt	p-Wert
		< 5 %	≥ 5 %		
Respiratorisch	Anzahl	220	39	259	0,002
Harnwege	Anzahl	46	5	51	0,990
Sonstige	Anzahl	77	21	98	0,0005
Nein	Anzahl	1.038	86	1.124	0,0005
Gesamt	Anzahl	1.381	151	1.532	
Anteil Erkrankte insgesamt	Anzahl	343	65		
	Prozentangabe	24,8 %	43,0 %		
Anteil der Patienten mit respiratorischer Infektion bei ED	Prozentangabe	15,9 %	19,2 %		
Anteil der Patienten mit Infektion der Harnwege bei ED	Prozentangabe	3,3 %	3,3 %		
Anteil der Patienten mit sonstiger Infektion bei ED	Prozentangabe	5,6 %	13,9 %		
p-Wert	0,0005				

Tabelle 27: Korrelation von Infektionen bei Erstdiagnose mit der Anzahl peripherer Blasten

4.8.11 Korrelation mit Alter

Im Folgenden ist die Korrelation zwischen dem Alter der Patienten bei Erstdiagnose und dem Vorliegen von Infektionen dargestellt. Das mediane Alter der untersuchten Patientenkohorte beträgt 70 Jahre. Zusätzlich erfolgte eine Unterteilung bei jeweils 50, 60, 80 und 90 Jahren bei Erstdiagnose, um zu untersuchen, wo der Unterschied an erkrankten Patienten am größten ist.

Zunächst ist in Tabelle 28 die Altersgruppe in Patienten jünger bzw. älter als 50 Jahre aufgeteilt. Die Gruppe der über 50-Jährigen ist deutlich größer. Insgesamt erkrankten 378 Patienten.

Anteilig entspricht das 26,5%. Die Gruppe der jüngeren Patienten war kleiner. Insgesamt erkrankten hier aber mehr Patienten (37,4 %).

Infektanfälligkeit		Alter in Jahren		Gesamt	p-Wert
		< 50	> 50		
Respiratorisch	Anzahl	30	242	272	0,038
Harnwege	Anzahl	1	50	51	0,108
Sonstige	Anzahl	15	86	101	0,008
Nein	Anzahl	77	1.049	1.126	0,009
Gesamt	Anzahl	123	1.427	1.550	
Anteil Erkrankte insgesamt	Anzahl	46	378		
	Prozent- angabe	37,4 %	26,5 %		
p-Wert	0,002				

Tabelle 28: Korrelation von Infektionen bei Erstdiagnose mit dem Alter unter bzw. über 50 Jahren

Tabelle 29 teilt die untersuchte Kohorte in Patienten jünger bzw. älter 60 Jahre. Der Anteil der erkrankten Patienten entspricht in etwa der obigen Gruppe. 37,9 % der Patienten, die bei Erstdiagnose jünger als 60 Jahre alt waren, erkrankten an einer Infektion, während es nur knapp $\frac{1}{4}$ der Patienten über 60 Jahren waren.

Infektanfälligkeit		Alter in Jahren		Gesamt	p-Wert
		< 60	> 60		
Respiratorisch	Anzahl	74	198	272	0,0005
Harnwege	Anzahl	4	47	51	0,04
Sonstige	Anzahl	33	68	101	0,0005
Nein	Anzahl	182	944	1.126	0,0005
Gesamt	Anzahl	293	1.257	1.550	
Anteil Erkrankte insgesamt	Anzahl	111	313		
	Prozent- angabe	37,9 %	24,9 %		
p-Wert	0,0005				

Tabelle 29: Korrelation von Infektionen bei Erstdiagnose mit dem Alter unter bzw. über 60 Jahren

In Tabelle 30 ist das mediane Alter der Patientengruppe, 70 Jahre, als Grenzwert gewählt. Es erkrankten 30,9 % der Patienten, die jünger als 70 Jahre alt bei Erstdiagnose sind, während nur 24,3 % der über 70-Jährigen erkrankten.

Das mediane Erkrankungsalter entspricht nicht dem Alter, das den größten Unterschied zwischen Nichterkrankten und Erkrankten macht. Bei den Unter- bzw. Über-60-Jährigen ist die Differenz zwischen Gesunden und an einer Infektion erkrankten Patienten größer.

Infektanfälligkeit		Alter in Jahren		Gesamt	p-Wert
		< 70	> 70		
Respiratorisch	Anzahl	143	129	272	0,016
Harnwege	Anzahl	20	31	51	0,327
Sonstige	Anzahl	57	44	101	0,029
Nein	Anzahl	492	634	1.126	0,004
Gesamt	Anzahl	712	838	1.550	
Anteil Erkrankte insgesamt	Anzahl	220	204		
	Prozent-angabe	30,9 %	24,3 %		
p-Wert	0,006				

Tabelle 30: Korrelation von Infektionen bei Erstdiagnose mit dem Alter unter bzw. über 70 Jahren

Tabelle 31 zeigt den Anteil erkrankter und nicht erkrankter Patienten bei einem Trennwert von 80 Jahren. 28,6 % der Patienten, die bei MDS-Erstdiagnose jünger als 80 Jahre alt waren, erkrankten rund um den Zeitpunkt der ED an einer Infektion, während 21 % es nicht taten.

Infektanfälligkeit		Alter in Jahren		Gesamt	p-Wert
		< 80	> 80		
Respiratorisch	Anzahl	238	34	272	0,031
Harnwege	Anzahl	40	11	51	0,373
Sonstige	Anzahl	90	11	101	0,092
Nein	Anzahl	919	207	1126	0,016
Gesamt	Anzahl	1287	263	1550	
Anteil Erkrankte insgesamt	Anzahl	368	56		
	Prozent-angabe	28,6 %	21,3 %		
p-Wert	0,031				

Tabelle 31: Korrelation von Infektionen bei Erstdiagnose mit dem Alter unter bzw. über 80 Jahren

In Tabelle 32 ist gezeigt, dass es bei Patienten jünger bzw. älter als 90 Jahre bei MDS-Erstdiagnose in Bezug auf die Infektanfälligkeit keinen relevanten Unterschied gibt. Der Anteil an einer Infektion erkrankter Patienten und solchen, die nicht erkrankten, ist in etwa gleich groß.

Infektanfälligkeit		Alter in Jahren		Gesamt	p-Wert
		< 90	> 90		
Respiratorisch	Anzahl	269	3	272	0,921
Harnwege	Anzahl	50	1	51	0,588
Sonstige	Anzahl	100	1	101	0,868
Nein	Anzahl	1113	13	1126	0,968
Gesamt	Anzahl	1532	18	1550	
Anteil Erkrankte insgesamt	Anzahl	419	5		
	Prozent- angabe	27,3 %	27,8 %		
p-Wert	0,957				

Tabelle 32: Korrelation von Infektionen bei Erstdiagnose mit dem Alter unter bzw. über 90 Jahren

Zusammenfassend kann man sagen, dass das mediane Erkrankungsalter nicht dem Alter entspricht, bei dem der größte Unterschied zwischen Nichterkrankten und Erkrankten deutlich wird. Bei den Unter- bzw. Über-60-Jährigen ist die Differenz zwischen Gesunden und an einer Infektion erkrankten Patienten größer.

4.8.12 Korrelation mit Geschlecht

Neben Laborparametern, Alter und WHO-Klassifikation wurde die Korrelation zwischen Geschlecht und Infektanfälligkeit bei Feststellung des MDS untersucht und in Tabelle 33 dargestellt. Insgesamt erkrankten mehr Männer als Frauen an MDS, wobei der Anteil an nachgewiesenen Infektionen bei der Erstdiagnose von MDS bei Männern und Frauen fast gleich groß ist (ca. 25 %).

Infektanfälligkeit		Geschlecht		Gesamt	p-Wert
		weiblich	männlich		
Respiratorisch	Anzahl	121	170	291	0,273
Harnwege	Anzahl	36	19	55	0,001
Sonstige	Anzahl	45	65	110	0,433
Nein	Anzahl	600	746	1.346	0,918
Gesamt	Anzahl	802	1.000	1.802	
Anteil Erkrankte insgesamt	Anzahl	202	254		
	Prozent- angabe	25,2 %	25,4 %		
p-Wert	0,01				

Tabelle 33: Korrelation von Infektionen bei Erstdiagnose mit dem Geschlecht

4.9 Überlebenszeitanalysen

Anhand von Kaplan-Meier-Kurven soll im Folgenden das Survival (die Überlebenszeit von Erstdiagnose bis zum Tod bzw. letzten Follow up) in Monaten und in Bezug auf verschiedene Parameter dargestellt werden.

4.9.1 Überleben nach Alter

Abbildung 4 zeigt die Überlebensdauer der untersuchten Patientengruppe sortiert nach dem Alter. 1.457 Patienten sind jünger als 70 Jahre, 1.648 sind älter. Patienten, die zum Zeitpunkt der MDS-Diagnose jünger als 70 Jahre alt sind, leben signifikant länger als ältere Patienten (35 versus 21 Monate). Damit ist das Alter ein prognoserelevanter Faktor.

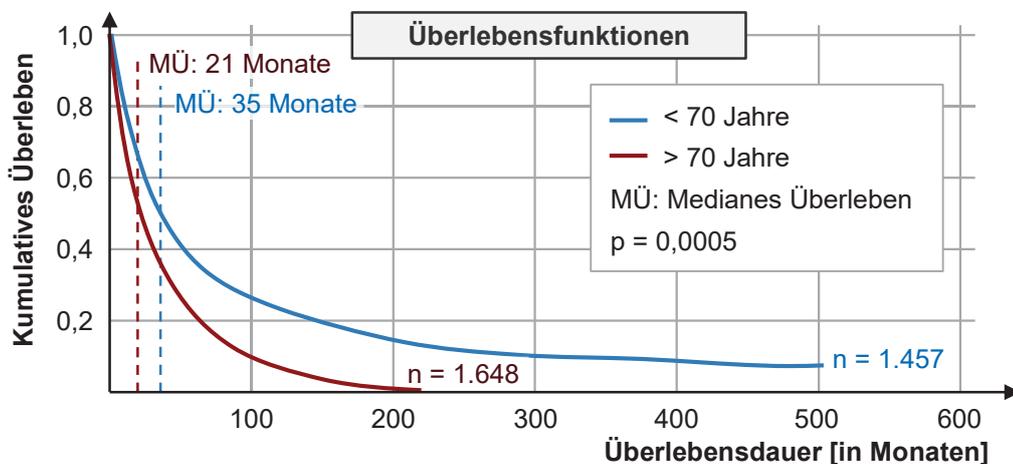


Abbildung 4: Überleben in Monaten nach Alter der Patienten

4.9.2 Überleben nach Geschlecht

In Abbildung 5 ist die mittlere Überlebensdauer sowie der Anteil der bei Datenerhebung lebenden Patienten nach Geschlechtern sortiert dargestellt. Der Anteil an erkrankten Männern ist höher, allerdings leben zum Zeitpunkt der Datenerhebung mehr Frauen.

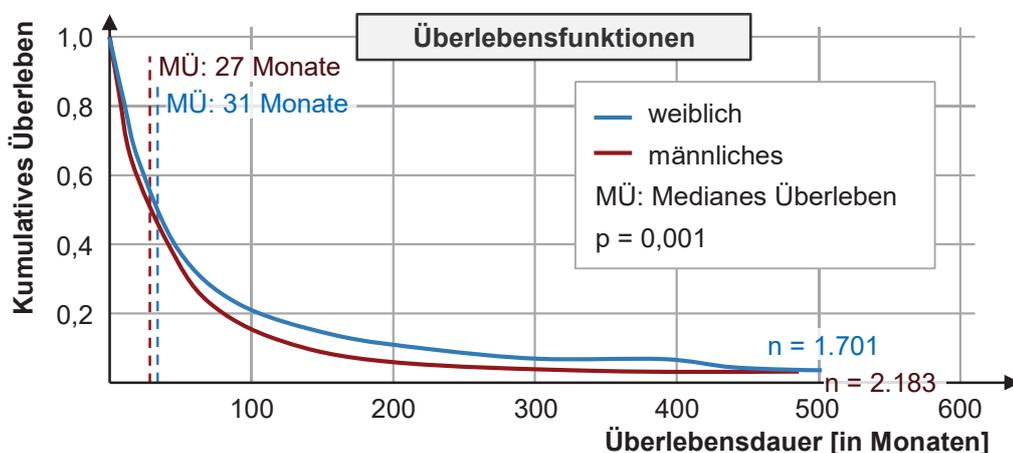


Abbildung 5: Überleben in Monaten nach Geschlecht der Patienten

Die Frauen sind es auch, die signifikant länger leben als die Männer und zwar durchschnittlich 4 Monate. Das Geschlecht der Patienten ist damit auch ein prognoserelevanter Faktor.

4.9.3 Überleben nach Granulozytenzahl

Abbildung 6 zeigt den Anteil der Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose weniger oder mehr als 800 bzw. 1.800 neutrophile Granulozyten pro Mikroliter im Blut nachweisbar waren in Bezug zu ihrer mittleren Überlebensdauer.

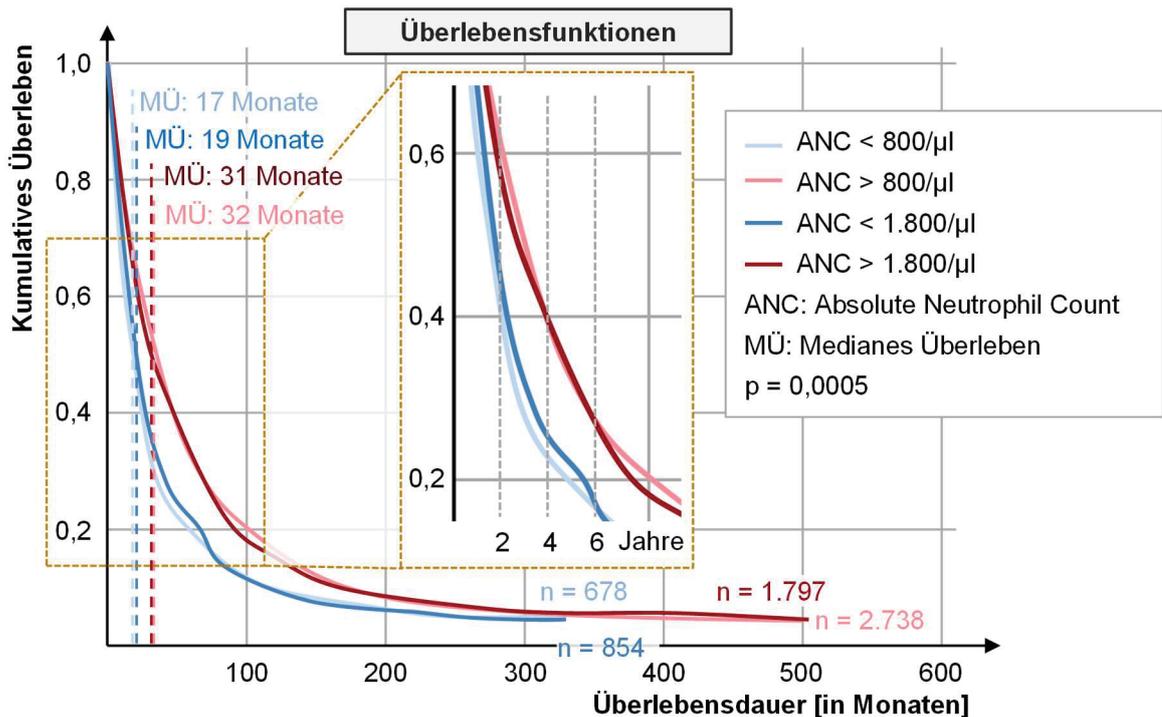


Abbildung 6: Überleben in Monaten nach Granulozytenzahl der Patienten bei Erstdiagnose

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung lebten 30 % der Patienten mit mehr als 800 neutrophilen Granulozyten pro Mikroliter, aber signifikant weniger (20 %) Patienten mit weniger als 800 neutrophilen Granulozyten pro Mikroliter. Auch in Bezug auf die durchschnittliche Überlebensdauer lässt sich ein klarer Unterschied erkennen, denn Patienten mit weniger als 800 neutrophilen Granulozyten pro Mikroliter leben ca. 14 Monate kürzer.

Ähnlich verhält es sich mit den Werten größer bzw. kleiner 1.800 neutrophilen Granulozyten pro Mikroliter. Hier lebten noch 23,7 % der Patienten mit weniger als 1.800 neutrophilen Granulozyten pro Mikroliter und 28,5 % der Patienten mit mehr als 1.800 neutrophilen Granulozyten pro Mikroliter zum Zeitpunkt der Datenerhebung. Auch hier ist die durchschnittliche Überlebensdauer bei Patienten mit den niedrigeren Granulozytenzahlen kürzer: sie leben durchschnittlich 13 Monate kürzer. Zusammenfassend kann man sagen, dass das mittlere Überleben von Patienten mit niedrigen versus höheren Granulozyten signifikant unterschiedlich und die Anzahl der neutrophilen Granulozyten prognoserelevant ist.

4.9.4 Überleben nach Leukozytenzahlen

In Abbildung 7 sind der Anteil der noch lebenden Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung und das durchschnittliche Überleben in Abhängigkeit von der Leukozytenzahl dargestellt. Man erkennt, dass Patienten mit weniger als 4.000 Leukozyten pro Mikroliter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 26 Monate leben und damit fünf Monate kürzer als Patienten mit höheren Leukozytenzahlen. Es handelt sich hierbei um einen signifikanten Unterschied.

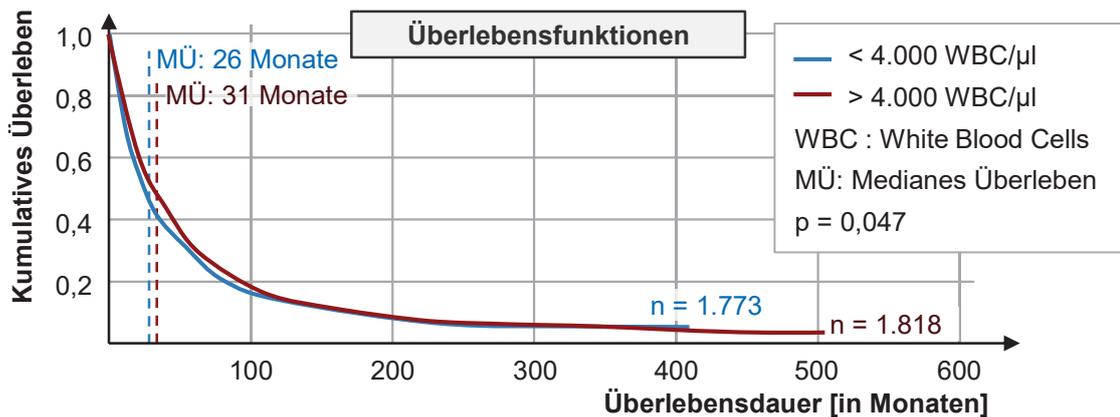


Abbildung 7: Überleben in Monaten nach Leukozytenzahlen bei Erstdiagnose

4.9.5 Überleben nach Blutsenkungsgeschwindigkeit

Abbildung 8 zeigt die durchschnittliche Überlebensdauer in Abhängigkeit von der Blutsenkungsgeschwindigkeit bei Erstdiagnose. Daten zur Blutsenkungsgeschwindigkeit zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lagen von 1.126 Patienten vor. 539 Patienten davon zeigten eine BSG unter 40 mm pro Stunde, bei den Übrigen wurde eine noch höhere BSG gemessen.

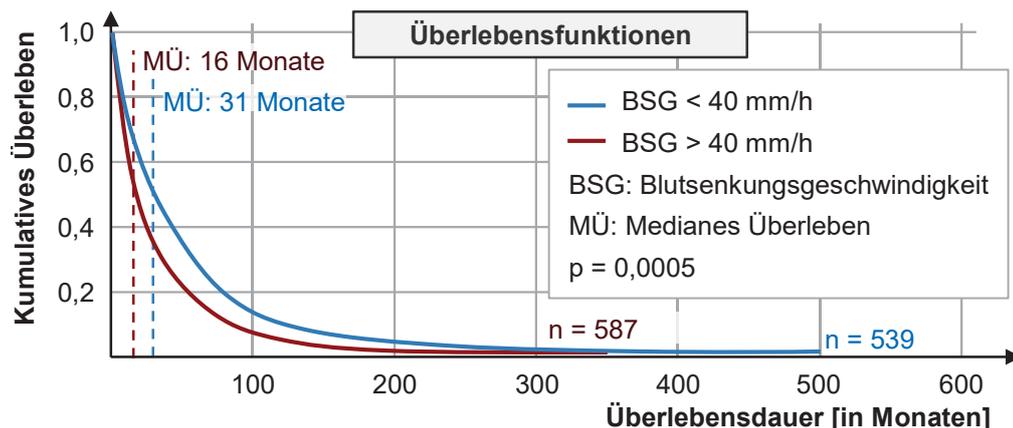


Abbildung 8: Überleben in Monaten nach Blutsenkungsgeschwindigkeit der Patienten bei Erstdiagnose

Patienten mit einer höheren BSG als 40 mm pro Stunde lebten signifikant kürzer, und zwar nur halb so lang wie Patienten, bei denen eine niedrigere BSG gemessen wurde. Damit handelt es sich bei der BSG neben den neutrophilen Granulozyten, den Leukozyten und dem Alter um einen zusätzlichen prognoserelevanten Faktor.

4.9.6 Überleben nach Vorliegen einer Infektion bei Erstdiagnose

Abbildung 9 zeigt das durchschnittliche Überleben der untersuchten Patientenkohorte in Abhängigkeit davon, ob bei MDS-Erstdiagnose bereits eine Infektion vorlag oder nicht. Patienten, die an einer Infektion litten, leben durchschnittlich 14 Monate, während solche, die nicht an einer Infektion erkrankt waren, mehr als doppelt so lang leben.

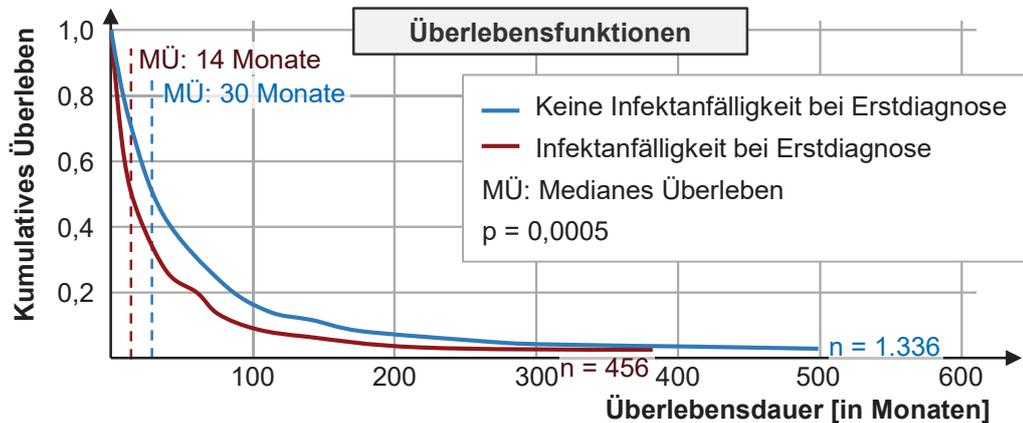


Abbildung 9: Überleben in Monaten nach Vorliegen einer Infektion bei Erstdiagnose

4.9.7 Überleben nach Granulozytenzahl in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Infektion bei Erstdiagnose

Abbildung 10 zeigt das durchschnittliche Überleben von Patienten in Abhängigkeit der neutrophilen Granulozyten pro Mikroliter sowie vom Vorliegen einer Infektion bei ED. Patienten mit einer sehr niedrigen Granulozytenzahl bei MDS-Erstdiagnose leben 10 Monaten kürzer als solche, die zwar eine niedrige Granulozytenzahl haben, bei denen aber kein Infekt vorliegt.

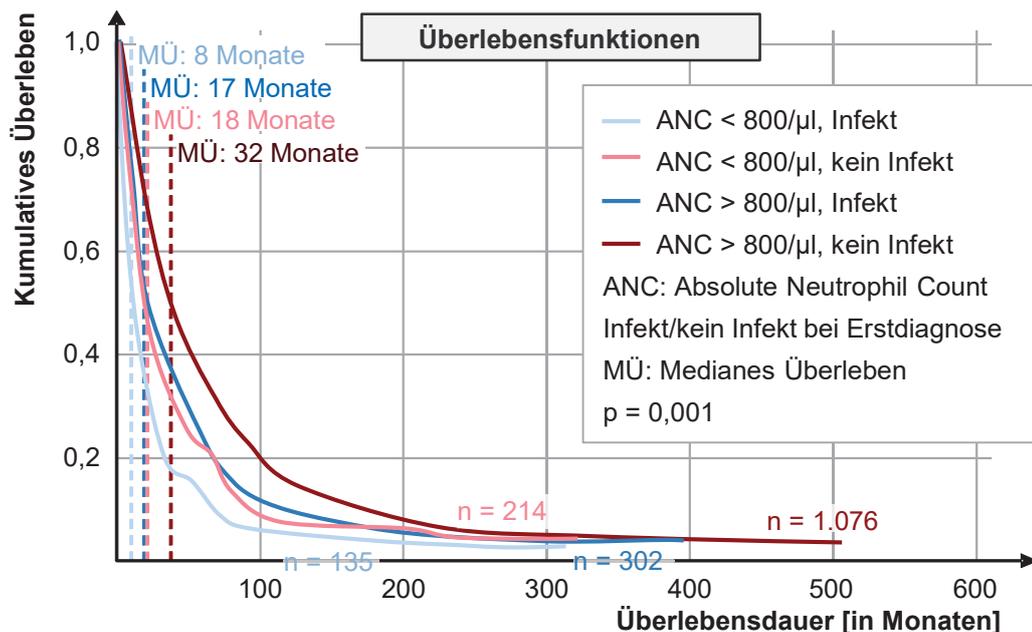


Abbildung 10: Überleben in Monaten nach Neutrophilenzahl der Patienten bei Erstdiagnose in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Infektion

Liegt eine Granulozytenzahl größer 800 pro Mikroliter und zusätzlich ein Infekt vor, leben Patienten durchschnittlich 17 Monate nach Diagnosestellung. Solche, die keinen Infekt vorweisen, haben eine durchschnittliche Überlebenszeit von 32 Monaten.

Abbildung 11 zeigt eine kleinere Patientengruppe mit weniger oder mehr als 1.800 neutrophilen Granulozyten pro Mikroliter, die Anzahl der Überlebenden zum Zeitpunkt der Datenerhebung sowie deren durchschnittliche Überlebensdauer in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Infektion bei Erstdiagnose.

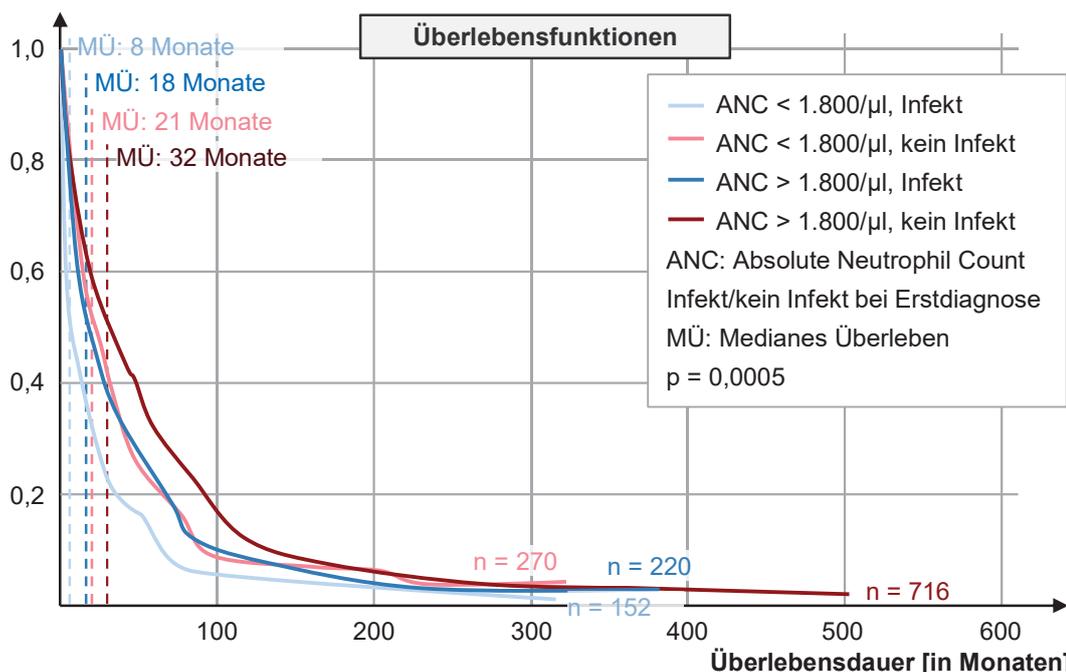


Abbildung 11: Überleben in Monaten nach Neutrophilenzahl der Patienten bei Erstdiagnose in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Infektion

Vor allem bei Patienten mit weniger als 1.800 neutrophilen Granulozyten pro Mikroliter und Vorliegen einer Infektion rund um den Erstdiagnosezeitpunkt kann man sagen, dass sie signifikant kürzer leben als Patienten ohne Infektion. Sie leben durchschnittlich 8 Monate, während Patienten mit weniger als 1.800 neutrophilen Granulozyten pro Mikroliter und ohne das Vorhandensein einer Infektion 2,5-fach länger leben, und zwar 21 Monate.

Ähnlich verhält es sich bei Patienten mit weniger als 1.800 neutrophilen Granulozyten pro Mikroliter und Infektion bei Erstdiagnose: Sie leben durchschnittlich 18 Monate, während Patienten mit einer höheren Anzahl an Granulozyten 32 Monate leben, was ca. dem durchschnittlichen Überleben der gesamten untersuchten Patientengruppe (29 Monate) entspricht. Außerdem lebt innerhalb dieser Patientengruppe mit 935 Patienten noch knapp ein Viertel zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, während von den Patienten mit einer niedrigen Granulozytenzahl nur knapp 15 % leben.

4.9.8 Überleben nach Leukozytenzahl in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Infektion bei Erstdiagnose

Abbildung 12 hat die durchschnittliche Überlebensdauer sowie den Anteil noch lebender Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung in Abhängigkeit der Leukozytenzahl und dem Vorhandensein einer Infektion bei Erstdiagnose zum Thema.

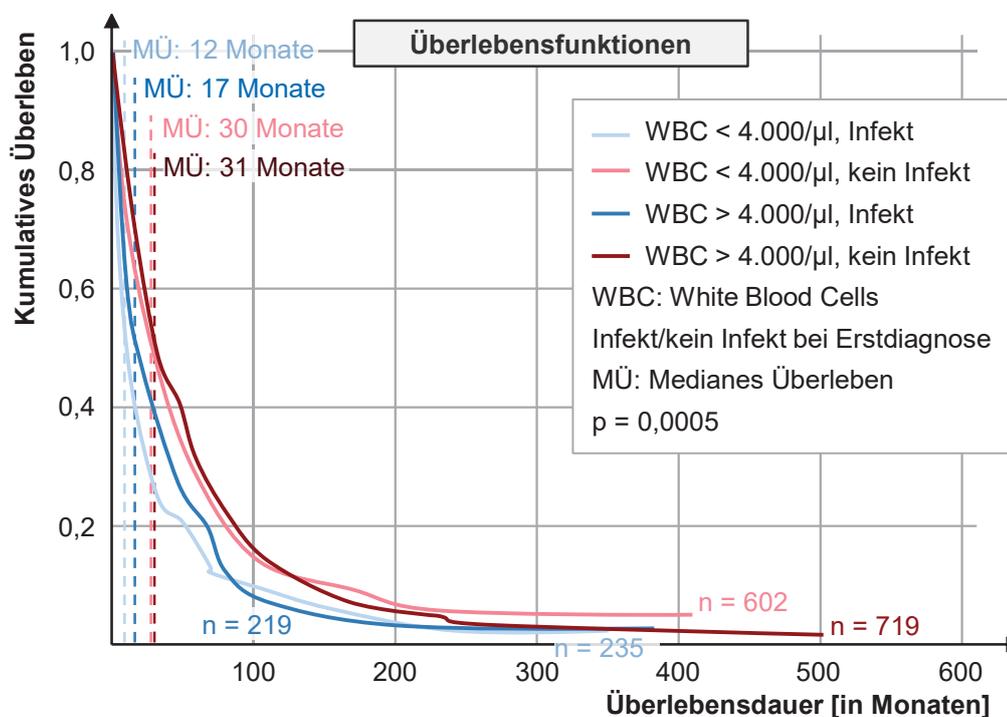


Abbildung 12: Überleben in Monaten nach Leukozytenzahl der Patienten bei Erstdiagnose in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Infektion

Sowohl in der Gruppe der Patienten mit weniger als 4.000 Leukozyten pro Mikroliter als auch in der Gruppe mit mehr Leukozyten ist sowohl der Anteil der Lebenden geringer als auch die durchschnittliche Lebensdauer ab Diagnosezeitpunkt deutlich kürzer, wenn ein Patient zum Zeitpunkt der MDS-Diagnose an einer Infektion erkrankt ist. Patienten mit niedrigen Leukozytenzahlen leben durchschnittlich 12 Monate, wenn sie rund um die Erstdiagnose an einer Infektion erkranken. Ähnlich verhält es sich bei Patienten mit mehr als 4.000 Leukozyten pro Mikroliter: Sie leben durchschnittlich 17 Monate und damit 14 Monate kürzer als Patienten, die nicht an einer Infektion erkrankten.

4.9.9 Überleben nach Lymphozytenzahl in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Infektion bei Erstdiagnose

In Abbildung 13 sind die Anzahl der Lebenden bei Erhebung der Daten sowie das durchschnittliche Überleben in Monaten in Abhängig von der Lymphozytenzahl und dem Vorliegen einer Infektion bei Erstdiagnose dargestellt. Bei 740 Patienten wurde bei Erstdiagnose des MDS eine Lymphozytenzahl kleiner 1.500 pro Mikroliter gemessen. Von ihnen erkrankten 188 an einer Infektion. Sie lebten durchschnittlich 13 Monate und damit 19 Monate kürzer als Patienten, die nicht an einer Infektion erkrankten, aber die gleiche Lymphozytenzahl hatten.

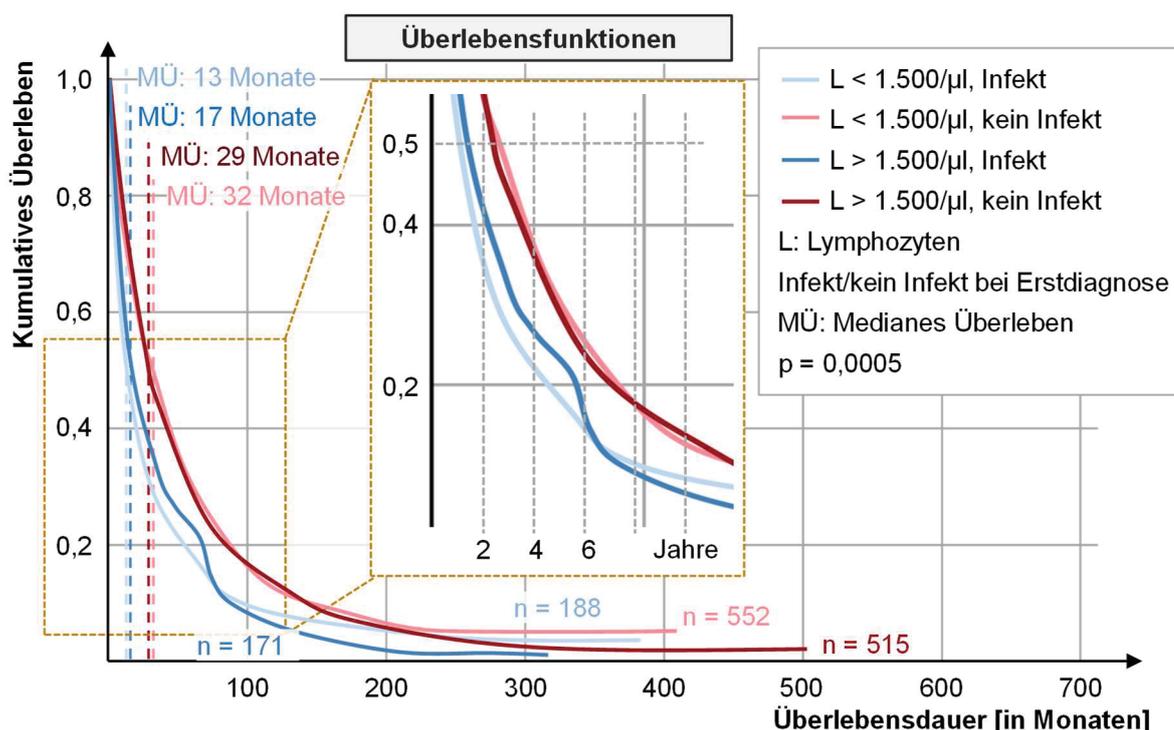


Abbildung 13: Überleben in Monaten nach Lymphozytenzahl der Patienten bei Erstdiagnose in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Infektion

Von 686 Patienten mit einem Lymphozytenanteil > 1.500 pro Mikroliter lebten ca. 22 % der Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch, wenn sie nicht an einer Infektion erkrankten, während nur knapp 11 % derer, die an einer Infektion erkrankten, noch lebten.

Ähnlich wie bei Patienten mit geringen Granulozytenzahlen, aber ohne Auftreten einer Infektion, leben auch hier Patienten mit geringen Lymphozytenzahlen und ohne Infektion genauso lang wie der Durchschnitt der gesamten Patientenkohorte, und zwar 29 Monate.

4.9.10 Überleben nach Monozytenzahl in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Infektion bei Erstdiagnose

In Abbildung 14 sind Monozytenzahlen und Vorliegen einer Infektion bei Erstdiagnose sowie das durchschnittliche Überleben dargestellt. Patienten mit niedrigen Monozytenzahlen (kleiner 280 pro Mikroliter), die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose an einer Infektion leiden, leben durchschnittlich 13 Monate, während Patienten mit gleichen Monozytenzahlen aber ohne das Vorliegen einer Infektion signifikant länger, und zwar 29 Monate, leben. Selbst wenn die Monozytenzahlen größer als 280 pro Mikroliter sind, leben Patienten mit Infektion bei Erstdiagnose nur halb so lang, wie Patienten mit gleichen Monozytenzahlen, die allerdings keine Infektion erleiden.

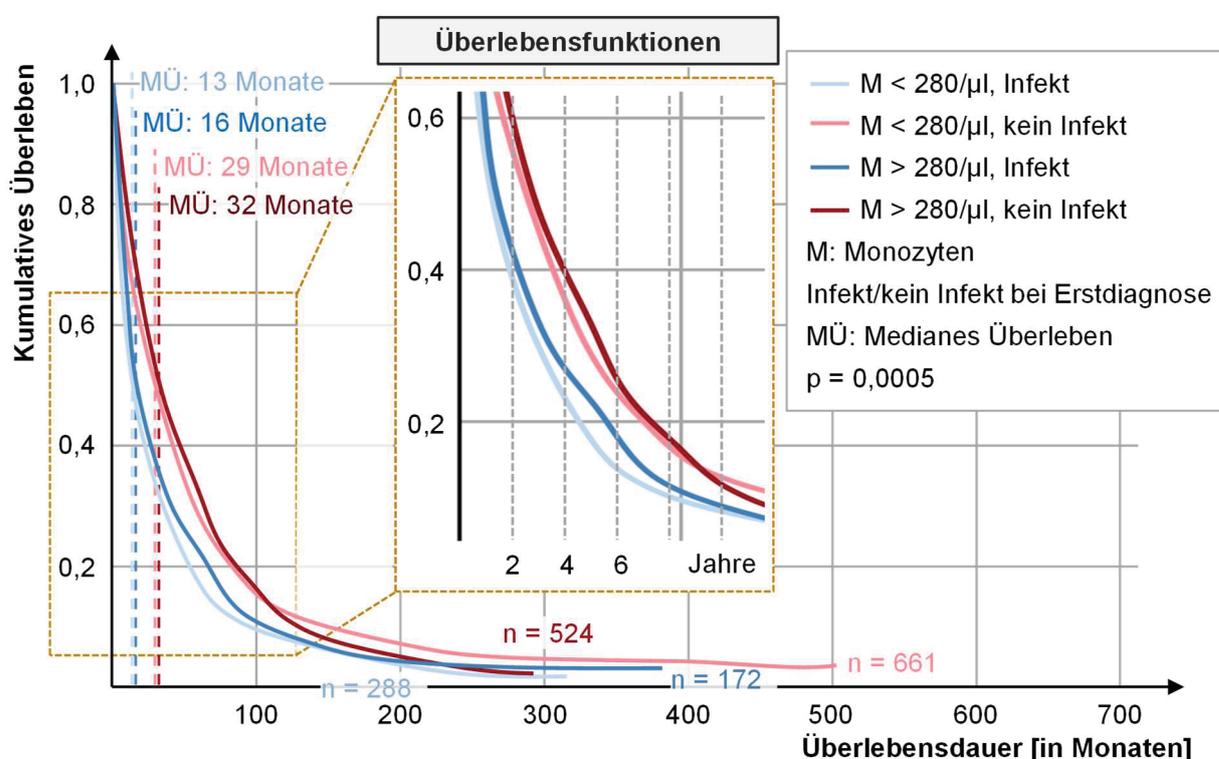


Abbildung 14: Überleben in Monaten nach Monozytenzahl der Patienten bei Erstdiagnose in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Infektion

4.9.11 Überleben nach Risiko-Gruppe in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Infektion bei Erstdiagnose

Abbildung 15 zeigt den Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Infektion bei MDS-Erstdiagnose und der Zuordnung zu Niedrigrisiko- oder Hochrisikogruppe. Niedrigrisiko-Patienten sind per definitionem solche, die an einer Refraktären Anämie, einer Refraktären Anämie mit Ringsideroblasten, einer Refraktären Zytopenie mit multilineären Dysplasien, einem 5q-Syndrom oder anderen unklassifizierbaren myelodysplastischen Syndromen leiden.

Von 863 dieser Patienten liegen Daten dazu vor, ob sie rund um den Zeitpunkt der MDS-Erstdiagnose an einer Infektion erkrankten oder nicht. Knapp 20 % (156 von 863 Patienten) waren von einer Infektion betroffen. Ihr durchschnittliches Gesamtüberleben reduzierte sich signifikant von 48 auf 31 Monate, d.h. um mehr als ein Jahr.

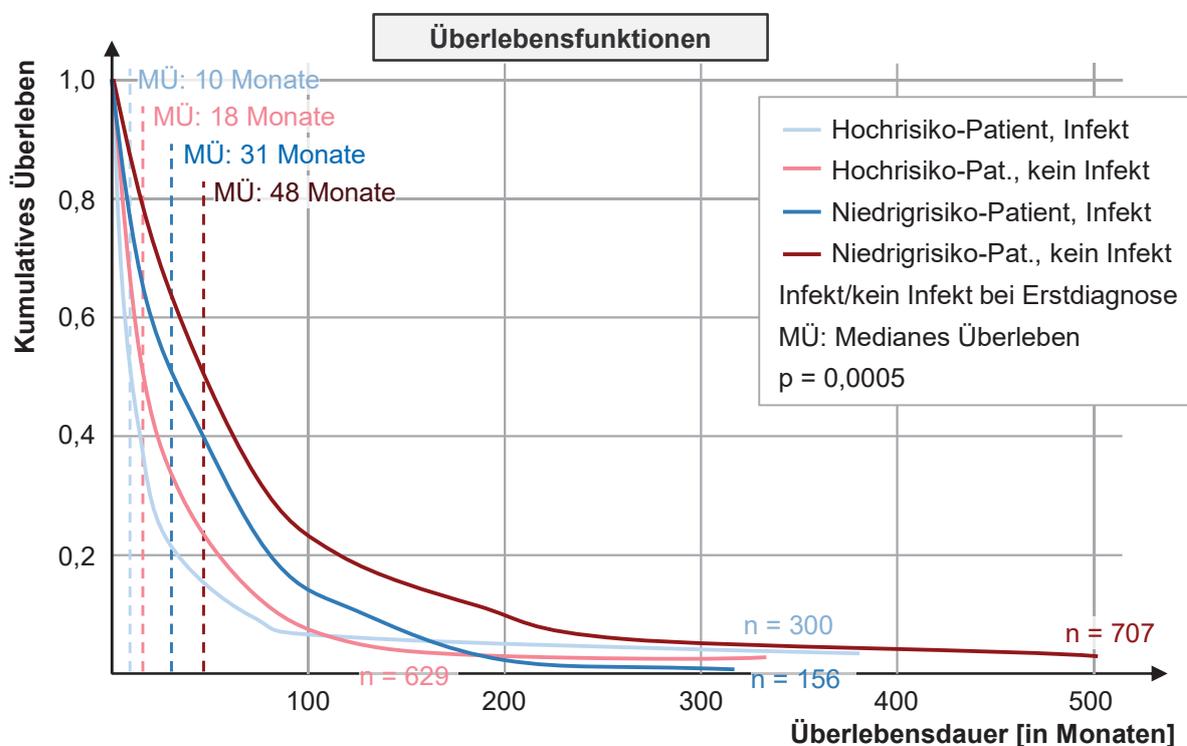


Abbildung 15: Überleben in Monaten nach Zuordnung zur Risikogruppe der Patienten bei Erstdiagnose in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Infektion

Von 1.000 Hochrisiko-Patienten lag bei ca. 1/3 zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des MDS eine Infektion vor. Während Hochrisiko-Patienten ohne Infektion bei Erstdiagnose durchschnittlich 18 Monate Lebenszeit hatten, war es bei solchen Patienten mit Infektion signifikant weniger Zeit: im Schnitt weniger als ein Jahr.

4.10 Infektionen im Verlauf

Im Folgenden sind die in den Krankenakten der Patienten dokumentierte Infektionserkrankungen im Verlauf der MDS-Krankheitsgeschichte aufgelistet. Es gab Patienten, bei denen keine dokumentierte Infektion zu finden war und solche, bei denen bis zu sieben Infektionen aufgezeichnet wurden.

Es wurde einerseits danach geschaut, welche Infektionserkrankung auftrat (Pneumonie, Harnwegsinfekt etc.), andererseits wurde nach Genese unterteilt in bakteriell, viral, fungal und unklar. Weiterhin wurde Wert auf die Therapie der Erkrankung gelegt: gab es überhaupt eine Therapie? Ist sie mit Antibiotika oder Antimykotika durchgeführt worden? Eine vollständige

Tabelle aller aufgetretenen Infektionen findet sich im Anhang. Im Anschluss an die aufgetretenen Infektionen folgt jeweils eine Auflistung zur Erregerdiagnostik einschließlich differenzierter Darstellung von mikrobiologischen und virologischen Daten.

4.10.1 Erste Infektion im Verlauf

Tabelle 34 gibt einen Überblick über die erste dokumentierte Infektion. Bei 1.549 Patienten konnte eine dokumentierte Infektion gefunden werden. Den überwiegenden Anteil machten mit 27,5 % die Pneumonien aus, gefolgt von Fieber mit unklarem Fokus mit einem Anteil von 24,7 %. Anschließend stehen an dritter Stelle unklare Infektionen, die nicht näher definiert waren. Diesen folgen mit 9,5 % die Harnwegsinfektionen. Weitere Erkrankungen, wie bspw. Enteritiden, Laryngitiden oder Tonsillitiden machten mit jeweils weniger als 1 % nur einen sehr geringen Anteil der Infektionen aus und sind unter „Sonstige“ zusammenfasst. Eine vollständige Auflistung aller aufgetretenen Infektionen ist im Anhang zu finden.

Infektion	Häufigkeit	Anteil an allen Infektionen
Pneumonie	439	27,5 %
Fieber mit unklarem Fokus	394	24,7 %
Unklare Infektion	155	9,7 %
Harnwegsinfektion	152	9,5 %
Sepsis	128	8 %
Erhöhte Infektparameter	71	4,5 %
Bronchitis	60	3,8 %
Sonstige	55	4,1 %
Abszess	54	3,3 %
Grippaler Infekt	27	1,7 %
Fragl. Pneumonie	24	1,5 %
Gastroenteritis	19	1,2 %
Diarrhoe	10	1 %
Tuberkulose	6	0,4 %
Gesamt	1.594	100 %

Tabelle 34: Häufigkeit von Infektionen im Rahmen der ersten dokumentierten Infektion

Wie Tabelle 35 zeigt, sind 1.313 Infektionen bakteriellen Ursprungs gewesen. Deutlich weniger Infektionen waren fungal (84) bzw. viral (42) bedingt. 9,7 % sind nicht sicher zuzuordnen, weil sie in den Krankenakten nicht näher beschrieben worden sind.

Art der Infektionen	Häufigkeit	Anteil an allen Infektionen
Bakteriell	1.313	82,4 %
Viral	42	2,6 %
Fungal	84	5,3 %
Unklar	155	9,7 %
Gesamt	1.594	100 %

Tabelle 35: Überblick über Art der Infektionen (erste aufgetretene Infektion)

Laut Tabelle 36 wurden ungefähr 2/3 der Infektionen therapiert. Die Therapie meint hier nicht nur Antibiotika- bzw. Antimykotikatherapie, sondern auch Symptomlinderung, bspw. mit Antipyretika, also eine Therapie im Allgemeinen.

	Häufigkeit	Prozentangabe
Aufgetretene Infektionen	1.594	100 %
Therapie der Infektion	1.047	65,7 %
Antibiotikatherapie	948	59,5 %
Antimykotikatherapie	207	13 %
Erregerdiagnostik	658	41,3 %
Hospitalisierung	258	16,2 %
Fremdkörper	243	15,2 %

Tabelle 36: Überblick über Häufigkeit von Therapie, Erregerdiagnostik, Hospitalisierung und Vorliegen eines Fremdkörpers (erste aufgetretene Infektion)

60 % der Patienten, die an einer Infektion erkrankten, wurden mit Antibiotika therapiert, 13 % erhielten eine Antimykotikatherapie. Bei 658 Patienten wurde eine Erregerdiagnostik durchgeführt bzw. dokumentiert, davon blieben 378 Befunde (57 %) ohne Erregernachweis, in den anderen Fällen gelang der Nachweis eines Erregers (s.u.). 258 Patienten wurden aufgrund der Infektion ins Krankenhaus eingewiesen.

Erregerdiagnostik der ersten Infektion

Tabelle 37 zeigt die Ergebnisse der Erregerdiagnostiken innerhalb der ersten aufgetretenen Infektion. Insgesamt wurden 658 Proben auf Erreger untersucht, 271 brachten ein Ergebnis.

Die Erreger wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit in grampositive und gramnegative Erreger sowie Pilze unterteilt. Knapp die Hälfte aller Erreger dieser Infektionsreihe zählten zu den gramnegativen Erregern (49,1 %, 133 Nachweise). Etwas weniger Erreger (43,5 %, 118 Erreger) waren den grampositiven Erregern zuzuordnen. 7,4 % waren nachweislich Pilze.

	Infektion 1			
Erregerart	Grampositiv	Gramnegativ	Pilze	Gesamt
Häufigkeit	118	133	20	271
Prozentangabe	43,5 %	49,1 %	7,4 %	100 %

Tabelle 37: Ergebnisse der Erregerdiagnostik (erste aufgetretene Infektion)

Mikrobiologie

In Tabelle 38 sind alle nachgewiesenen Keime der ersten aufgetretenen Infektion aufgelistet. Die größte Gruppe machen hier die unter „Sonstige“ zusammengefassten Erreger aus. Hierbei handelt es sich häufig um einen einmaligen Nachweis eines Keims, weshalb die Gruppe zusammengefasst wurde. Eine ausführliche Auflistung ist im Anhang zu finden. Am häufigsten wurden *Escherichia coli* nachgewiesen, gefolgt von *Staphylococcus aureus*, koagulasennegativen Staphylokokken und *Pseudomonas aeruginosa*.

Erreger	Häufigkeit	Prozentangabe
Sonstige	152	54,3 %
E.coli	55	19,6 %
S. aureus	22	7,9 %
Koagulasenegative Staphylokokken	21	7,5 %
Pseudomonas aeruginosa	17	6,1 %
Staph. epidermidis	13	4,6 %
Gesamt	280	100 %

Tabelle 38: Bakterielle Erregernachweise im Rahmen der ersten aufgetretenen Infektion

Virologie

In 195 Fällen fanden ergänzend zur mikrobiologischen Diagnostik auch virologische Untersuchungen statt. In Tabelle 39 sind die häufigsten Ergebnisse dieser Untersuchungen zusammengefasst. Sie ergänzt die mikrobiologische Diagnostik um virologische Informationen: 82 Proben wurden negativ auf Epstein-Barr-Virus-DNA getestet, elf hingegen positiv. Auch zehn positive Nachweise der Cytomegalie-Virus-DNA liegen vor. In sechs Fällen konnte BK-Virus-DNA nachgewiesen werden. 26 Untersuchungen brachten kein Ergebnis, wobei nicht genauer angegeben war, auf welche Viren hier untersucht wurde.

Virologie	Häufigkeit	Prozentangabe
EBV-DNA (PCR) positiv	11	8,3 %
EBV-DNA (PCR) negativ	82	62,1%
CMV-DNA (PCR) positiv	10	7,6 %
CMV-DNA (PCR) negativ	2	1,5 %
BK-Virus-DNA (PCR) positiv	6	4,5 %
BK-Virus-DNA (PCR) negativ	1	0,8 %
HSV-DNA (PCR) positiv	5	3,8 %
HSV1-DNA (PCR) positiv	3	2,3 %
HHV6-DNA (PCR) positiv	4	3,0 %
Parainfluenza-DNA (PCR) positiv	3	2,3 %
RSV-DNA (PCR) positiv	3	2,3 %
Noroviren-DNA (PCR) positiv	2	1,5 %
Unauffällig	26	16,5 %
Gesamt	158	100 %

Tabelle 39: Virologische Erregernachweise im Rahmen der ersten aufgetretenen Infektion

4.10.2 Zweite Infektion im Verlauf

Laut Tabelle 40 lag in 28 % der auftretenden zweiten Infektionen eine Pneumonie vor, gefolgt von Fieber mit unklarem Fokus (25 %), einer Sepsis (17 %) und Harnwegsinfekten (8,5 %). Infektionen wie Erysipele, Sinusitiden, Tonsillitiden waren auch hier insgesamt sehr selten.

Infektion	Häufigkeit	Anteil an allen Infektionen
Pneumonie	179	28,3 %
Fieber unklarerer Fokus	159	25,1 %
Sepsis	110	17,4 %
Harnwegsinfekt	54	8,5 %
Sonstige	45	7,1 %
Abszess	25	4 %
Erhöhte Infektparameter	20	3,2 %
Bronchitis	17	2,7 %
Grippaler Infekt	13	2,1 %
Fragl. Pneumonie	11	1,7 %
Gesamt	633	100 %

Tabelle 40: Häufigkeit von Infektionen im Rahmen der zweiten dokumentierten Infektion

Laut Tabelle 41 erkrankten 633 Patienten im weiteren Krankheitsverlauf an einer zweiten Infektion. 86,9 % dieser Infektionen waren bakteriellen Ursprungs, knapp 10 % waren durch Pilze ausgelöst und nur 4 % durch Viren.

Art der Infektionen	Häufigkeit	Anteil an allen Infektionen
Bakteriell	550	86,9 %
Viral	24	3,8 %
Fungal	59	9,3 %
Gesamt	633	100 %

Tabelle 41: Überblick über Art der Infektionen (zweite aufgetretene Infektion)

Von 633 aufgetretenen Infektionen wurden 409 antibiotisch therapiert, 148 Patienten haben zusätzlich Antimykotika verabreicht bekommen (siehe Tabelle 42). Bei 334 Infektionen wurden Erregerdiagnostiken durchgeführt. 105 Patienten mussten wegen ihrer Infektion stationär aufgenommen werden, 141 Patienten trugen einen Fremdkörper, wie bspw. einen zentralen Venenkatheter, einen Port oder einen Dauerkatheter.

	Häufigkeit	Prozentangabe
Aufgetretene Infektionen	633	100 %
Antibiotikatherapie	409	64,6 %
Antimykotikatherapie	148	23,4 %
Erregerdiagnostik	334	52,8 %
Hospitalisierung	105	16,6 %
Fremdkörper	141	22,3 %

Tabelle 42: Überblick über Häufigkeit von Therapie, Erregerdiagnostik, Hospitalisierung und Vorliegen eines Fremdkörpers (zweite aufgetretene Infektion)

Erregerdiagnostik der zweiten Infektion

Anders als bei der ersten aufgetretenen Infektion überwiegen in der zweiten Infektion grampositive Keime (49 %), siehe Tabelle 43. Gramnegative Bakterien wurden 63-mal nachgewiesen, während nur in 15 Fällen (und damit in knapp 10 %) Pilze nachgewiesen werden konnten.

Erregerart	Infektion 2			Gesamt
	Grampositiv	Gramnegativ	Pilze	
Häufigkeit	75	63	15	153
Prozentangabe	49,0 %	41,2 %	9,8 %	100 %

Tabelle 43: Ergebnisse der Erregerdiagnostik (zweite aufgetretene Infektion)

Mikrobiologie

315 Erregerdiagnostiken wurden im Rahmen einer zweiten aufgetretenen Infektion durchgeführt. In 159 Fällen konnte kein Erregernachweis gelingen. Tabelle 44 zeigt hingegen, dass es in 156 Fällen zu einem Erregernachweis kam. Analog zur ersten Infektion waren auch hier *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, koagulasenegative Staphylokokken und *Pseudomonas aeruginosa* die am häufigsten nachgewiesenen Keime.

Erreger	Häufigkeit	Prozent
Sonstige	94	60,3 %
E.coli	24	15,4 %
Koagulasenegative Staphylokokken	17	10,9 %
S. aureus	12	7,7 %
Pseudomonas aeruginosa	9	5,8 %
Gesamt	156	100 %

Tabelle 44: Bakterielle Erregernachweise im Rahmen der zweiten aufgetretenen Infektion

Andere Keime, wie *Listeria monocytogenes*, Pneumokokken, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis* oder *Streptococcus mitis* wurden nur in einer geringen Fallzahl nachgewiesen und deswegen unter Sonstige zusammengefasst. Tabelle 93 im Anhang zeigt die vollständige Auflistung aller Keime.

Virologie

In 54 Fällen wurde die mikrobiologische Diagnostik durch eine virologische ergänzt, wie in Tabelle 45 dargestellt.

Virologie	Häufigkeit	Prozentangabe
EBV-DNA (PCR) positiv	6	11,0 %
EBV-DNA (PCR) negativ	26	48,1 %
CMV-DNA (PCR) positiv	7	13,0 %
CMV-DNA (PCR) negativ	3	5,6 %
BK-Virus-DNA (PCR) positiv	3	5,6 %
HSV1-DNA (PCR) positiv	3	5,6 %
HHV6-DNA (PCR) positiv	2	3,7 %
RSV-DNA (PCR) positiv	2	3,7 %
Unauffällig	2	3,7 %
Gesamt	54	100 %

Tabelle 45: Virologische Erregernachweise im Rahmen der zweiten aufgetretenen Infektion

In 26 Fällen war der Nachweis von Epstein-Barr-Virus-DNA negativ, in sechs Fällen positiv. Bei sieben Patienten konnte Cytomegalie-Virus-DNA nachgewiesen werden. Vereinzelt waren Herpes Simplex- bzw. Humanes Herpes-Virus nachweisbar. Zwei virologische Testungen waren „unauffällig“, wobei auch hier keine detailliertere Information vorlag.

4.10.3 Dritte Infektion im Verlauf

240 Patienten erkrankten im Verlauf an einer dritten Infektion. Anders als bei der Datensammlung zur ersten und zweiten Infektion ist hier nicht die Pneumonie die am häufigsten auftretende Infektion, sondern mit 29,2 % das Fieber mit unklarem Focus, wie Tabelle 46 zeigt.

Infektion	Häufigkeit	Anteil an allen Infektionen
Fieber unklarer Focus	70	29,2 %
Pneumonie	67	27,9 %
Sepsis	31	12,9 %
Sonstige	29	12,1 %
Harnwegsinfektion	13	5,4 %
Abszess	11	4,6 %
Fragl. Pneumonie	7	2,9 %
Erhöhte Infektparameter	6	2,5 %
Herpes labialis	6	2,5 %
Gesamt	240	100 %

Tabelle 46: Häufigkeit von Infektionen im Rahmen der dritten dokumentierten Infektion

Im Anschluss an die Pneumonie mit 27,9 % aller Infektionen folgen die Harnwegsinfekte mit 12,9 %. Den geringsten Anteil haben die Fälle, in denen erhöhte Infektparameter vorlagen oder ein Herpes labialis auftrat. Über 80 % der Infekte waren bakteriellen Ursprungs, 11,3 % waren nachweislich durch Pilze verursacht, virale Infektionen machten mit 7 % den geringsten Anteil aus.

Art der Infektionen	Häufigkeiten	Anteil an allen Infektionen
Bakteriell	196	81,7 %
Viral	17	7,1 %
Fungal	27	11,3 %
Gesamt	240	100 %

Tabelle 47: Überblick über Art der Infektionen (dritte aufgetretene Infektion)

Tabelle 48 zeigt, dass 195 Infektionen therapiert wurden, 163 davon mit Antibiotika und 68 mit Antimykotika. Bei 133 Erkrankungen wurde eine Erregerdiagnostik durchgeführt. 55 Patienten mussten aufgrund der Infektion stationär aufgenommen werden und bei 51 Patienten wurde ein Fremdkörper wie bspw. ein Port, ein Dauerkatheter oder ein zentraler Venenkatheter implantiert.

	Häufigkeit	Prozentangabe
Aufgetretene Infektionen	240	100 %
Antibiotikatherapie	163	67,9 %
Antimykotikatherapie	68	28,3 %
Erregerdiagnostik	133	55,4 %
Hospitalisierung	55	22,9 %
Fremdkörper	51	21,3 %

Tabelle 48: Überblick über Häufigkeit von Therapie, Erregerdiagnostik, Hospitalisierung und Fremdkörper (dritte aufgetretene Infektion)

Erregerdiagnostik der dritten Infektion

In 123 Fällen, in denen es zu einer dritten Infektion im Verlauf der Erkrankung kam, wurde eine Erregerdiagnostik veranlasst. In 73 Fällen wurde hierbei kein Erreger nachgewiesen, das bedeutet, dass in 50 Fällen ein Erreger gefunden werden konnte. Bei 52 % der Erregernachweise handelte es sich hierbei um grampositive Keime, in 44 % waren die Bakterien gramnegativ und in zwei Fällen fand man einen Pilz, siehe Tabelle 49.

	Infektion 3			
Erregerart	Grampositiv	Gramnegativ	Pilze	Gesamt
Häufigkeit	26	22	2	50
Prozentangabe	52,0 %	44,0 %	4,0 %	100 %

Tabelle 49: Ergebnisse der Erregerdiagnostik (dritte aufgetretene Infektion)

Mikrobiologie

Escherichia coli konnten laut Tabelle 50 in elf Patientenproben nachgewiesen werden, koagulase-negative Staphylokokken waren sechsmal nachweisbar, Staphylococcus aureus dreimal und Pseudomonas aeruginosa wurden zweimal gefunden. In 30 weiteren Fällen wurden Erreger nachgewiesen, die hier unter „Sonstige“ zusammengefasst wurden, weil sie nur selten nachgewiesen werden konnten, wie bspw. Vancomycin-resistente Enterokokken in zwei Fällen, Stenotrophomonas maltophilia in einer Patientenprobe usw.

Erreger	Häufigkeit	Prozent
E.coli	11	22 %
S. aureus	3	6 %
Koagulasenegative Staphylokokken	6	12 %
Pseudomonas aeruginosa	2	4 %
Sonstige	30	60 %
Gesamt	50	100 %

Tabelle 50: Bakterielle Erregernachweise im Rahmen der dritten aufgetretenen Infektion

Virologie

Tabelle 51 zeigt die Ergebnisse der Virologie der dritten aufgetretenen Infektion. Von 16 dokumentierten virologischen Untersuchungen fanden sich in 10 Fällen negative Ergebnisse für EBV-DNA im PCR-Verfahren. Lediglich drei Proben wurden positiv auf CMV-DNA getestet.

Virologie	Häufigkeit	Prozentangabe
EBV-DNA (PCR) positiv	1	6,2 %
EBV-DNA (PCR) negativ	10	62,5 %
CMV-DNA (PCR) positiv	3	18,8 %
CMV-DNA (PCR) negativ	1	6,2 %
BK-Virus-DNA (PCR) positiv	1	6,2 %
Gesamt	16	100 %

Tabelle 51: Virologische Erregernachweise im Rahmen der dritten aufgetretenen Infektion

4.10.4 Vierte Infektion im Verlauf

Tabelle 52 zeigt die Häufigkeit von Infektionen in der vierten dokumentierten Infektion. Herpes zoster und labialis sowie die Portinfektion machten den kleinsten Anteil an Infektionen aus.

Infektion	Häufigkeit	Anteil an allen Infektionen
Fieber mit unklarem Fokus	33	35,1 %
Pneumonie	26	27,6 %
Sepsis	11	11,7 %
Harnwegsinfekt	6	6,4 %
Bronchitis	4	4,3 %
Sonstige	14	14,9 %
Gesamt	94	100 %

Tabelle 52: Häufigkeit von Infektionen im Rahmen der vierten dokumentierten Infektion

Insgesamt 94 Patienten erkrankten im Verlauf des MDS an einer vierten Infektion, wie in Tabelle 53 dargestellt. Wieder war der weitaus größte Anteil (82 %) bakteriellen Ursprungs. Knapp 15 % machten die fungalen Infektionen aus und die viralen mit 3,2 % nur einen kleinen Teil.

Art der Infektionen	Häufigkeiten	Anteil an allen Infektionen
Bakteriell	77	81,9 %
Viral	3	3,2 %
Fungal	14	14,9 %
Gesamt	94	100 %

Tabelle 53: Überblick über Art der Infektionen (vierte aufgetretene Infektion)

Von 94 erkrankten Patienten wurden 71 Patienten therapiert, davon 60 antibiotisch und 24 antimykotisch (s. Tabelle 54). Bei 52 Patienten wurde eine Erregerdiagnostik durchgeführt. 15 Patienten wurden bedingt durch die Infektion in einem Krankenhaus stationär aufgenommen, bei 25 Patienten wurde ein Fremdkörper dokumentiert.

	Häufigkeit	Prozentangabe
Aufgetretene Infektionen	94	100 %
Antibiotikatherapie	60	63,8 %
Antimykotikatherapie	24	25,5 %
Erregerdiagnostik	52	55,3 %
Hospitalisierung	15	16,0 %
Fremdkörper	25	27,0 %

Tabelle 54: Überblick über Häufigkeit von Therapie, Erregerdiagnostik, Hospitalisierung und Vorhandensein eines Fremdkörpers (vierte aufgetretene Infektion)

Erregerdiagnostik der vierten Infektion

In 52 Fällen wurde eine Erregerdiagnostik durchgeführt, 29-mal blieb diese ohne Erregernachweis, in 23 Fällen konnten Erreger nachgewiesen werden: Sowohl die grampositiven als auch von gramnegativen Bakterien wurden jeweils achtmal nachgewiesen, in 30,4 % (entspricht sieben Fällen) wurden Pilze nachgewiesen. Eine Übersicht hierzu gibt Tabelle 55.

Erregerart	Infektion 4			Gesamt
	Grampositiv	Gramnegativ	Pilze	
Häufigkeit	8	8	7	23
Prozentangabe	34,8 %	34,8 %	30,4 %	100 %

Tabelle 55: Ergebnisse der Erregerdiagnostik (vierte aufgetretene Infektion)

Mikrobiologie

Tabelle 56 zeigt die mikrobiologischen Ergebnisse im Rahmen der vierten dokumentierten Infektion. In drei Proben war Aspergillus nachweisbar, in jeweils zwei Proben konnten E.coli bzw. Pseudomonas aeruginosa angezüchtet werden. Die Erreger, die jeweils nur einmal diagnostiziert wurden, sind erneut unter „Sonstige“ zusammengefasst und im Anhang in Tabelle 95 im Detail nachzulesen.

Erreger	Häufigkeit	Prozent
Aspergillus	3	13,1 %
E.coli	2	8,7 %
Pseudomonas aeruginosa	2	8,7 %
Koagulasenegative Staphylokokken	1	4,3 %
Sonstige	15	65,2 %
Gesamt	23	100 %

Tabelle 56: Bakterielle Erregernachweise im Rahmen der vierten aufgetretenen Infektion

Virologie

Die virologischen Nachweise im Verlauf der vierten Infektion sind in Tabelle 57 dargestellt. Es gab vier positive Nachweise von EBV-DNA und je einen Nachweis von Adeno-Virus-DNA und Parainfluenza-DNA.

Virologie	Häufigkeit	Prozentangabe
EBV-DNA (PCR) negativ	4	66,7 %
Adeno-Virus-DNA (PCR) positiv	1	16,7 %
Parainfluenza-DNA (PCR) positiv	1	16,7 %
Gesamt	6	100 %

Tabelle 57: Virologische Erregernachweise im Rahmen der vierten aufgetretenen Infektion

4.10.5 Fünfte Infektion im Verlauf

In Tabelle 58 sind alle Infekte im Rahmen einer fünften aufgetretenen Infektionserkrankung aufgelistet. Das Fieber mit unklarem Focus hat mit 32,4 % den größten Anteil, gefolgt von der Pneumonie mit 26,5 %. Einen gleich großen Anteil haben die Harnwegsinfektion sowie die Sepsis mit jeweils 11,8 %. Es trat jeweils nur ein Abszess, eine Bronchitis, eine Portinfektion und ein Herpes labialis auf.

Infektion	Häufigkeit	Anteil an allen Infektionen
Fieber mit unklarem Fokus	11	32,4 %
Pneumonie	9	26,5 %
Harnwegsinfektion	4	11,8 %
Sepsis	4	11,8 %
Soor	2	5,9 %
Abszess	1	2,9 %
Bronchitis	1	2,9 %
Portinfektion	1	2,9 %
Herpes labialis	1	2,9 %
Gesamt	34	100 %

Tabelle 58: Häufigkeit von Infektionen im Rahmen der fünften dokumentierten Infektion

Von den insgesamt 34 aufgetretenen Infektionen waren 29 bakteriellen Ursprungs, nur eine Infektion war viraler Genese und vier hatten einen Pilz als Ursache, wie Tabelle 59 zeigt.

Art der Infektionen	Häufigkeit	Anteil an allen Infektionen
Bakteriell	29	85,3 %
Viral	1	2,9 %
Fungal	4	11,8 %
Gesamt	34	100 %

Tabelle 59: Überblick über Art der Infektionen (fünfte aufgetretene Infektion)

27 Patienten, die an einer erneuten Infektion erkrankten, wurden therapiert. 25 Patienten erhielten Antibiotika, zehn erhielten eine antimykotische Therapie. Bei 22 Patienten wurde eine Erregerdiagnostik durchgeführt. Neun Patienten mussten stationär aufgenommen werden, bei allen davon wurde ein Fremdkörper dokumentiert (s. Tabelle 60).

	Häufigkeit	Prozentangabe
Aufgetretene Infektionen	34	100 %
Antibiotikatherapie	25	73,5 %
Antimykotikatherapie	10	29,4 %
Erregerdiagnostik	22	64,7 %
Hospitalisierung	9	26,5 %
Fremdkörper	9	26,5 %

Tabelle 60: Überblick über Häufigkeit von Therapie, Erregerdiagnostik, Hospitalisierung und Vorliegen eines Fremdkörpers (fünfte aufgetretene Infektion)

Erregerdiagnostik der fünften Infektion

Im Rahmen einer fünften aufgetretenen Infektion wurden bei 21 Patienten mikrobiologische Proben genommen, s. Tabelle 61. In elf Fällen wurde kein Erreger nachgewiesen. Bei den anderen zehn Fällen handelte es sich bei sechs Proben um grampositive Bakterien, bei drei Proben um gramnegative Bakterien und in einem Fall wurde ein Pilz nachgewiesen.

	Infektion 5			
Erregerart	Grampositiv	Gramnegativ	Pilze	Gesamt
Häufigkeit	6	3	1	10
Prozentangabe	60,0 %	30,0 %	10,0 %	100 %

Tabelle 61: Ergebnisse der Erregerdiagnostik (fünfte aufgetretene Infektion)

Mikrobiologie

In Tabelle 62 sind alle Erreger, die im Rahmen einer fünften aufgetretenen Infektion nachgewiesen wurden, aufgelistet.

Erreger	Häufigkeit	Prozentangabe
E.coli	3	30 %
Koagulasenegative Staphylokokken	3	30 %
Oxacillin-resistente Staphylokokken	2	20 %
Corynebakterium	1	10 %
Candida albicans	1	10 %
Gesamt	10	100 %

Tabelle 62: Bakterielle Erregernachweise im Rahmen der fünften Infektion

In drei Patientenproben wurden jeweils E.coli und koagulasenegative Staphylokokken nachgewiesen. Zwei Proben wurden positiv auf ORSA getestet. Corynebakterium und Candida albicans wurden jeweils einmal nachgewiesen.

Virologie

Tabelle 63 zeigt die virologischen Untersuchung im Rahmen der fünften dokumentierten Infektion. Es gibt sechs positive Nachweise: zweimal wurde CMV-DNA nachgewiesen, andere Erreger jeweils nur einmal.

Virologie	Häufigkeit	Prozentangabe
CMV-DNA (PCR) positiv	2	33,3 %
EBV-DNA (PCR) positiv	1	16,7 %
BK-Virus-DNA (PCR) positiv	1	16,7 %
Parainfluenza-DNA (PCR) positiv	1	16,7 %
HSV-DNA (PCR) positiv	1	16,7 %
Gesamt	6	100 %

Tabelle 63: Virologische Erregernachweise im Rahmen der fünften Infektion

4.10.6 Sechste Infektion im Verlauf

Im Rahmen einer sechsten aufgetretenen Infektion sind die Pneumonie, das Fieber mit unklarem Fokus und die Sepsis gleichhäufig vertreten, wie in Tabelle 64 dargestellt. Es traten jeweils nur ein Abszess und eine Gastroenteritis auf.

Infektion	Häufigkeit	Anteil an allen Infektionen
Pneumonie	3	27,3 %
Fieber mit unklarem Fokus	3	27,3 %
Sepsis	3	27,3 %
Abszess	1	9,1 %
Gastroenteritis	1	9,1 %
Gesamt	11	100 %

Tabelle 64: Häufigkeit von Infektionen im Rahmen der sechsten dokumentierten Infektion.

In Tabelle 65 sind die Infektionen im Rahmen der sechsten dokumentierten Infektion aufgelistet. Dabei nimmt die Anzahl der Infektionen kontinuierlich ab. Weiterhin machen die bakteriellen Infektionen mit 91 % den Hauptteil aus. Virale Infektionen traten nicht mehr auf.

Art der Infektionen	Häufigkeit	Anteil an allen Infektionen
Bakteriell	10	90,9 %
Fungal	1	9,1 %
Gesamt	11	100 %

Tabelle 65: Überblick über die Art der Infektionen (sechste aufgetretene Infektion)

Von elf an einer Infektion erkrankten Patienten wurden zehn therapiert. Alle zehn erhielten Antibiotika, zwei Patienten wurden zusätzlich mit Antimykotika behandelt. Bei acht Patienten wurde einer Erregerdiagnostik durchgeführt. Vier Patienten mussten stationär behandelt werden, alle vier trugen einen Fremdkörper (s. Tabelle 66).

	Häufigkeit	Prozentangabe
Aufgetretene Infektionen	11	100 %
Antibiotikatherapie	10	90,9 %
Antimykotikatherapie	2	18,2 %
Erregerdiagnostik	8	72,7 %
Hospitalisierung	4	36,4 %
Fremdkörper	4	36,4 %

Tabelle 66: Überblick über Häufigkeit von Therapie, Erregerdiagnostik, Hospitalisierung und Vorhandensein eines Fremdkörpers (sechste aufgetretene Infektion)

Erregerdiagnostik der sechsten Infektion

In der sechsten Infektionsreihe wurden vier Erreger nachgewiesen, wie in Tabelle 67 gezeigt. Insgesamt wurden sieben Proben untersucht, drei blieben ohne Erregernachweis. Von den vier nachgewiesenen Erregern waren zwei grampositiv: Staphylococcus aureus und nicht näher definierte Staphylokokken. Ein nicht näher bezeichneter gramnegativer Erreger wurde gefunden sowie ein Pilz, bei dem es sich um Candida albicans handelte.

	Infektion 6			
Erregerart	Grampositiv	Gramnegativ	Pilze	Gesamt
Häufigkeit	2	1	1	4
Prozentangabe	50,0 %	25,0 %	25,0 %	100 %

Tabelle 67: Ergebnisse der Erregerdiagnostik (sechste aufgetretene Infektion)

Mikrobiologie

Tabelle 68 zeigt, dass während der sechsten aufgetretenen Infektion vier Erreger nachgewiesen werden konnten, und zwar je einmal Candida albicans, Staphylococcus aureus, nicht näher definierte Staphylokokken und ein gramnegativer Erreger, der ebenfalls nicht näher bezeichnet wurde.

Erreger	Häufigkeit	Prozent
Candida albicans	1	25 %
Staphylococcus aureus	1	25 %
Staphylokokken	1	25 %
Gramnegativer Erreger	1	25 %
Gesamt	4	100 %

Tabelle 68: Bakterielle Erregernachweise im Rahmen der sechsten aufgetretenen Infektion

Virologie

Tabelle 69 zeigt die beiden virologischen Erregernachweise, die es bei der sechsten dokumentierten Infektionsreihe gab: Es wurde je einmal CMV-DNA und HSV-DNA nachgewiesen.

Virologie	Häufigkeit	Prozentangabe
CMV-DNA (PCR) positiv	1	50 %
HSV-DNA (PCR) positiv	1	50 %
Gesamt	2	100 %

Tabelle 69: Virologische Erregernachweise im Rahmen der sechsten aufgetretenen Infektion

4.10.7 Siebte Infektion im Verlauf

Wie in Tabelle 70 gezeigt, traten nur noch einmal Fieber mit unklarem Fokus und in einem weiteren Fall eine fragliche Pneumonie auf.

Infektion	Häufigkeit	Anteil an allen Infektionen
Fieber mit unklarem Fokus	1	50 %
Fragl. Pneumonie	1	50 %
Gesamt	2	100 %

Tabelle 70: Häufigkeit von Infektionen im Rahmen der siebten aufgetretenen Infektion

Beide Patienten, die ein siebtes Mal an einer Infektion erkrankten, erlitten eine bakterielle Infektion, wie Tabelle 71 zeigt.

Infektion	Häufigkeit	Anteil an allen Infektionen
Bakteriell	2	100 %
Gesamt	2	100 %

Tabelle 71: Überblick über Art der Infektionen (siebte aufgetretene Infektion)

Beide Patienten wurden therapiert, beide erhielten Antibiotika, keiner der beiden wurde durch antimykotische Mittel therapiert, wie in Tabelle 72 abgebildet. Außerdem wurde bei beiden

Patienten eine Erregerdiagnostik durchgeführt, während sie sich in stationärer Behandlung befanden.

	Häufigkeit	Prozentangabe
Aufgetretene Infektionen	2	100 %
Antibiotikatherapie	2	100 %
Antimykotikatherapie	0	0 %
Erregerdiagnostik	2	100 %
Hospitalisierung	2	100 %
Fremdkörper	0	0 %

Tabelle 72: Überblick über Häufigkeit von Therapie, Erregerdiagnostik, Hospitalisierung und Vorhandensein eines Fremdkörpers (siebte aufgetretene Infektion)

Erregerdiagnostik der siebten Infektion

Bei den lediglich zwei aufgetretenen Infektionen wurde keine Erregerdiagnostik durchgeführt. Die Anzahl an dokumentierten Infektionen nimmt ab, weil die Anzahl der beobachteten Patienten weniger wird.

4.11 Infektionen pro Zeiteinheit

Im Folgenden soll analysiert werden, in welchen durchschnittlichen Zeitabständen die untersuchten Patienten in Abhängigkeit von verschiedenen Laborparametern an Infektionen erkranken. Insgesamt erkrankten 369 Patienten mit einer Granulozytenzahl kleiner 800 pro Mikroliter und 1.025 Patienten mit mehr als 800 neutrophilen Granulozyten pro Mikroliter im Verlauf der MDS-Erkrankung an einer Infektion, siehe Tabelle 73. Durchschnittlich leben diese Patienten 15 bzw. 24 Monate nach Diagnosestellung des MDS und es wurden insgesamt 670 bzw. 1.588 aufgetretene Infektionen bei ihnen dokumentiert. Daraus kann berechnet werden, dass Patienten mit einer Granulozytenzahl kleiner 800 pro Mikroliter durchschnittlich alle acht Monate an einer Infektion erkranken, während Patienten mit mehr als 800 neutrophilen Granulozyten pro Mikroliter im Schnitt alle 15,5 Monate erkranken.

	ANC < 800/ μ l	ANC \geq 800/ μ l
An einer Infektion erkrankte Patienten	369	1.025
Aufgetretene Infektionen	670	1.588
Medianes Überleben	15 Monate	24 Monate
Mittlere Zeit zwischen zwei Infektionen	8,26 Monate	15,5 Monate

Tabelle 73: Infektionen pro Zeiteinheit in Abhängigkeit von der Granulozytenzahl (</ \geq 800/ μ l)

In Tabelle 74 sind analog zu Tabelle 73 Daten zum mittleren Auftreten von Infektionen bei Patienten mit weniger bzw. mehr als 1800 neutrophilen Granulozyten pro Mikroliter dargestellt. Patienten mit weniger als 1800 Granulozyten bei MDS-Erstdiagnose leben durchschnittlich 16 Monate und erkranken nach 8,8 Monaten an einer Infektion. Haben die Patienten bei MDS-Erstdiagnose mehr als 1800 neutrophile Granulozyten, leben sie durchschnittlich 21 Monate und erkranken nach 14,1 Monaten an einer Infektion.

	ANC < 1800/μl	ANC \geq 1800/μl
An einer Infektion erkrankte Patienten	436	658
Aufgetretene Infektionen	792	981
Medianes Überleben	16 Monate	21 Monate
Mittlere Zeit zwischen zwei Infektionen	8,8 Monate	14,1 Monate

Tabelle 74: Infektionen pro Zeiteinheit in Abhängigkeit von der Granulozytenzahl (< \geq 1800/ μ l)

Auch Patienten mit einer niedrigen Leukozytenzahl (< 4000 Leukozyten/ μ l) erkranken nach einer kürzeren Zeit an einer Infektion im Vergleich zu Patienten mit höheren Leukozytenwerten (vgl. Tabelle 75). Erstgenannte leben durchschnittlich 20 Monate und erkranken nach 13,5 Monaten, während Patienten mit höheren Leukozytenwerten 22 Monate leben und deutlich länger frei von Infektionen bleiben (19,5 Monate).

	WBC < 4000/μl	WBC \geq 4000/μl
An einer Infektion erkrankte Patienten	636	680
Aufgetretene Infektionen	943	768
Medianes Überleben	20 Monate	22 Monate
Mittlere Zeit zwischen zwei Infektionen	13,5 Monate	19,5 Monate

Tabelle 75: Infektionen pro Zeiteinheit in Abhängigkeit von der Leukozytenzahl (< \geq 4000/ μ l)

In Tabelle 76 sind Patienten mit einer BSG größer bzw. kleiner 40mm pro Stunde bei MDS-Erstdiagnose und der Zusammenhang zum zeitlichen Auftreten von Infektionen gezeigt.

	BSG < 40mm/h	BSG \geq 40mm/h
An einer Infektion erkrankte Patienten	243	323
Aufgetretene Infektionen	370	516
Medianes Überleben	26 Monate	12 Monate
Mittlere Zeit zwischen zwei Infektionen	17,1 Monate	7,5 Monate

Tabelle 76: Infektionen pro Zeiteinheit in Abhängigkeit von der Blutsenkungsgeschwindigkeit (< \geq 40mm/h)

Haben die Patienten eine Blutsenkungsgeschwindigkeit unter 40mm pro Stunde, so leben sie durchschnittlich 26 Monate und erkrankten nach 17 Monaten an einer Infektion. Patienten,

deren BSG dagegen deutlich erhöht ist, leben im Durchschnitt ein Jahr und erkranken nach 7,5 Monaten an einer Infektion.

4.12 Zusammenfassung der Infektionen

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass von 4.127 untersuchten Patienten 1.594 (38,6 %) Patienten im Verlauf ihrer MDS-Erkrankung eine Infektion erlitten. Davon waren 723 (45,3 %) Infektionen Pneumonien, 671-mal (42,1 %) trat Fieber mit unklarem Focus auf, 229 (14,4 %) Infektionen betrafen die Harnwege und 287-mal (18,0 %) trat eine Sepsis auf. Es kam zu 698 weiteren Infektionen (43,8 %), die keiner dieser Gruppe zuzuordnen waren.

4.13 Entwicklung der Infektionen im Verlauf

In Abbildung 16 sind die am häufigsten vorkommenden Infektionen mit ihrem jeweiligen Anteil an allen Infektionen im Verlauf dargestellt.

Der Anteil von Fieber mit unklarem Fokus steigt ab der zweiten dokumentierten Infektionsreihe deutlich an. Bis zu diesem Punkt waren die Pneumonien die am meisten vorkommenden Infektionen. Die Dimension von initial knapp 30 % Pneumonien bleibt im Verlauf gleich.

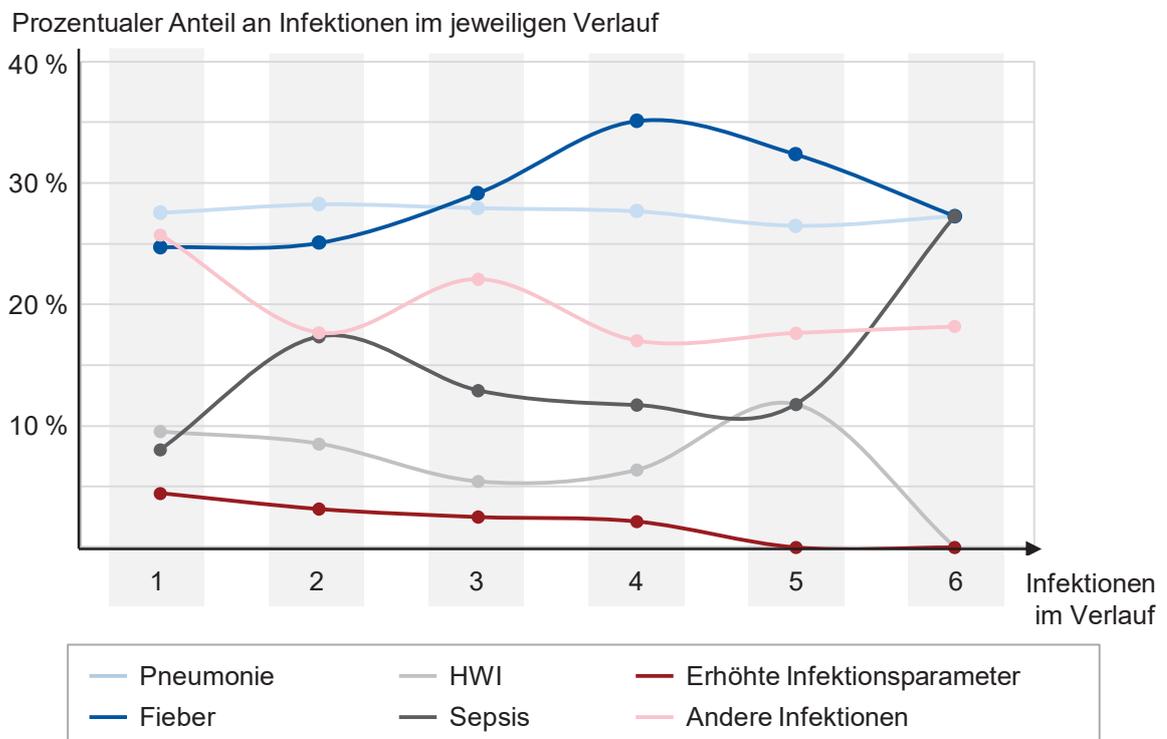


Abbildung 16: Prozentualer Anteil jeweiliger Infektionen im Verlauf

Abbildung 17 zeigt den jeweiligen Anteil bakterieller, viraler und durch Pilze verursachter Infektionen an allen Infektionen. Betrachtet man den Kurvenverlauf der bakteriell bedingten Infektionen stellt man fest, dass der Anteil anfangs über 90 % beträgt, während er bei der vierten dokumentierten Infektion bei ca. 80 % liegt. Insgesamt sinkt der Anteil bakteriell bedingter Infektionen. Im Gegensatz dazu nehmen die fungal bedingten Infektionen im Verlauf anteilig zu. Während bei der ersten dokumentierten Infektionsreihe knapp 6 % aller Infektionen durch Pilze bedingt sind, steigt der Anteil bei der vierten Infektionsreihe auf knapp 15 %.

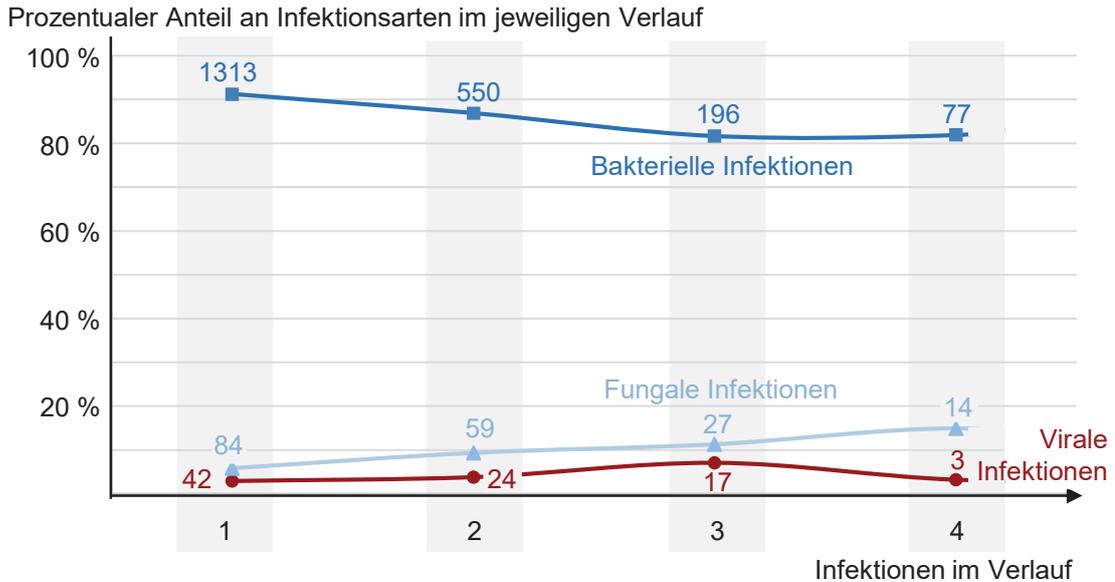


Abbildung 17: Entwicklung der Infektionen im Verlauf

4.14 Infektionen in Abhängigkeit von der Anzahl der neutrophilen Granulozyten

In Abbildung 18 sind der Anteil der Patienten mit Infektion bei Erstdiagnose in Abhängigkeit von der Höhe der neutrophilen Granulozyten pro Mikroliter dargestellt.

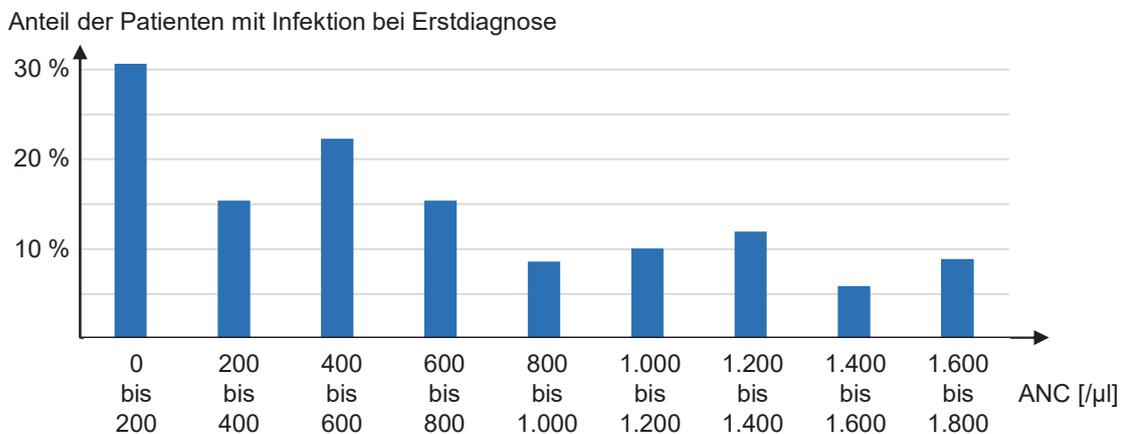


Abbildung 18: Anteil der Patienten mit Infektion bei MDS-Erstdiagnose in Abhängigkeit von der Höhe der neutrophilen Granulozyten

Die meisten Infektionen liegen bei Patienten mit weniger als 200 neutrophilen Granulozyten pro Mikroliter vor. Hier leiden über 30 % der Patienten an einer Infektion. Je höher die Zahl der Granulozyten wird, desto weniger Patienten erkranken an einer Infektion.

4.15 Therapie der myelodysplastischen Syndrome

In Tabelle 77 sind die verschiedenen Therapiestrategien der untersuchten Patientenkohorte beschrieben. Mit 81 % machen die Patienten, die Best Supportive Care erhielten, den größten Anteil aus. Sie bekamen die im Rahmen des MDS bestmögliche unterstützende Behandlung mit dem Ziel, Symptome der Erkrankung zu lindern und eine möglichst zufriedenstellende Lebensqualität zu erreichen. Patienten dieser Gruppe sind bspw. zu alt und zu komorbide erkrankt, als dass sie Chemotherapien oder gar eine allogene Stammzelltransplantation erhalten können.

Therapie	Häufigkeit	Prozentangabe
Best Supportive Care	3.341	81,0 %
Allogene Stammzelltransplantation	269	6,5 %
Induktionstherapie	225	5,5 %
Hypomethylierende Substanzen	119	2,9 %
Lenalidomid	58	1,4 %
Gesamt	4.127	100 %

Tabelle 77: Häufigkeit von Therapieformen in der untersuchten Patientenkohorte

6,5 % der Patienten erhielten eine allogene Stammzelltransplantation. Diese Therapieoption ist, wie bereits oben erwähnt, die einzig kurative Therapie des myelodysplastischen Syndroms. Sie kommt allerdings nur für eine kleine Patientengruppe infrage, nämlich für junge Patienten, die der Hochrisikogruppe angehören. 5,5 % erhielten eine Induktionstherapie, 119 Patienten erhielten hypomethylierende Substanzen wie Decitabine und Vidaza. Die Patienten mit einer nachgewiesenen 5q-Anomalie wurden mit Lenalidomid therapiert. Sie machen mit 1,4 % den geringsten Anteil aus.

4.15.1 Überleben in Abhängigkeit von der MDS-Therapie

In Abbildung 19 ist das durchschnittliche Überleben der untersuchten Patientengruppe nach Zuordnung zu ihrer Therapiestrategie dargestellt. Patienten, die Best Supportive Care erhielten, lebten durchschnittlich 28 Monate, was dem durchschnittlichen Überleben eines an MDS erkrankten Patienten entspricht. Es handelt sich hierbei um Niedrigrisiko-MDS-Patienten, die durch die Substitution von Erythrozytenkonzentraten und die Verabreichung von Eisenchelatoren therapiert werden.

Patienten, die Lenalidomid erhielten, leben länger (78 Monate), weil es sich bei dieser Patientengruppe um Niedrigrisiko-Patienten handelt. Bei Lenalidomid handelt es sich um einen Immunmodulator, der zur Therapie von Patienten mit 5q-Syndrom eingesetzt wird.

Die Gruppe, die mit hypomethylierenden Substanzen behandelt wurde, lebt ebenfalls 28 Monate, also so lang wie ein MDS-Patient im Durchschnitt lebt. Ohne Therapie mit Vidaza/Decitabine wäre das Überleben wahrscheinlich kürzer. Patienten mit Induktionstherapie bzw. einer anderen Chemotherapie leben nur 21 bzw. 25 Monate. Deutlich länger leben stammzelltransplantierte Patienten. Sie leben im Durchschnitt noch 76 Monate nach Diagnosestellung des MDS. Hypomethylierende Substanzen, Induktionstherapien und allogene Stammzelltransplantationen sind Therapiestrategien zur Behandlung von Hochrisikopatienten.

Betrachtet man Abbildung 19, so fällt auf den ersten Blick der ähnlich positive Verlauf von Patienten, die mit Lenalidomid therapiert wurden und solchen, die stammzelltransplantiert wurden, auf. Wie allerdings oben erwähnt, beinhalten diese beiden Gruppen Patienten mit völlig unterschiedlich hohem Risiko. Stammzelltransplantierte Patienten sind Hochrisikopatienten, deren Überlebensdauer ohne allogene Stammzelltransplantation deutlich kürzer wäre.

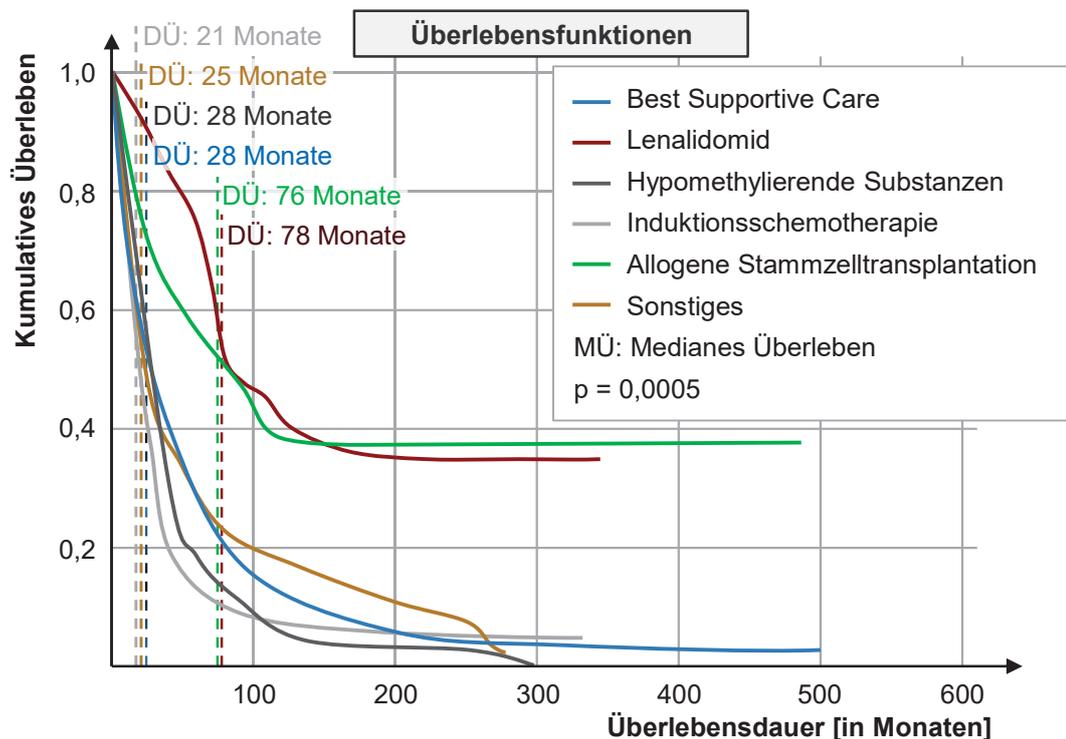


Abbildung 19: Überlebensdauer in Abhängigkeit von der MDS-Therapie

4.15.2 Häufigkeit von Infektionen in Abhängigkeit von der MDS-Therapie

Weiterhin sollte untersucht werden, ob die Therapie des MDS Einfluss auf die Häufigkeit von Infektionen hat. Tabelle 78 gibt hierzu einen Überblick. Dargestellt ist die Häufigkeit von aufgetretenen Infektionen in Abhängigkeit von der MDS-Therapie. Es geht hier darum, ob überhaupt eine Infektion im gesamten MDS-Verlauf aufgetreten ist oder nicht.

Therapie MDS	Auftreten einer Infektion		Gesamt
	Ja	nein	
BSC	1.100	1.971	3.071
Prozentangabe	35,8 %	64,2 %	100%
Lenalidomid	18	37	55
Prozentangabe	32,7 %	67,2 %	100 %
Hypomethylierende Substanzen	75	39	114
Prozentangabe	65,8 %	34,2 %	100 %
Induktionschemotherapie	138	45	183
Prozentangabe	75,4 %	24,6 %	100 %
Allogene Stammzelltransplantation	201	60	261
Prozentangabe	77,0 %	23,0 %	100 %
Sonstiges	62	42	104
Prozentangabe	59,6 %	40,4 %	100 %

Tabelle 78: Aufgetretene Infektionen im Anhängigkeit von der MDS-Therapie

Von den Patienten, die eine Induktionschemotherapie oder eine allogene Stammzelltransplantation erhielten, erkrankten jeweils 75,4 % bzw. 77 % an einer Infektion. Da die Gruppe der allogenen Stammzelltransplantationen nach den Patienten, die Best Supportive Care erhielten, die größte ist, wird hier deutlich, wie wichtig diese Erkenntnis ist. Auch 65,8 % der Patienten, die Decitabine oder Vidaza erhielten, erlitten mindestens eine Infektion. Die Patienten, die durch Best Supportive Care und Lenalidomid therapiert wurden, machten den geringsten Anteil an erkrankten Patienten aus, dabei sind es immerhin 35,8 % bzw. 32,7%, die eine Infektion bekamen.

4.16 Krankheitsrate der Allgemeinbevölkerung im Vergleich zur untersuchten Patientengruppe

In dieser Arbeit sollte ebenfalls herausgefunden werden, ob MDS-Patienten generell häufiger an Infektionskrankheiten erkranken, als die altersentsprechende Normalbevölkerung. Dazu

wurde die Gesundheitsberichterstattung des Bundes als Informationsquelle für Inzidenzzahlen herangezogen. Hierbei handelt es sich um eine Zusammenführung von Daten des Robert-Koch-Institutes und des Statistischen Bundesamtes.

4.16.1 Vergleich Pneumonien

Zunächst betrug die Inzidenz der Pneumonien 2017 in Deutschland bei Patienten über 65 Jahre 1.197 pro 100.000 Einwohner. Wenn man nun die Patienten der untersuchten Kohorte betrachtet, die älter als 65 Jahre alt sind, sind es 2.126 Personen, die insgesamt 4.075 Patientenjahre von MDS-Erstdiagnose bis zum Beobachtungsende lebten. In diesem Zeitraum traten insgesamt 340 Pneumonien auf. Berechnet man aus diesen Angaben die Häufigkeit pro 100.000 pro Patientenjahr, ergibt sich eine Inzidenz von 8.343 Pneumonien pro 100.000 Einwohnern pro Jahr. Das Risiko eines 65 Jahre alten oder älteren MDS Patienten ist demnach 6,9-fach höher, an einer Pneumonie zu erkranken, als das Risiko eines 65 Jahre alten Menschen der Allgemeinbevölkerung. Anzumerken ist noch, dass in der Gruppe der Pneumonien der Gesundheitsberichterstattung des Bundes auch Patienten mit „Grippe und Pneumonie“ eingerechnet sind. Diese Gruppe ist allerdings vernachlässigbar klein.

4.16.2 Vergleich Harnwegsinfektionen

Ähnlich verhält es sich für Harnwegsinfektionen. Die Inzidenz von Harnwegsinfekten von Patienten über 65 Jahre betrug 2017 in Deutschland 573 pro 100.000 Einwohner. In den 4.075 Patientenjahren der untersuchten Gruppe traten 146 Harnwegsinfekte auf. Es lässt sich eine Inzidenz von 3.582 pro 100.000 Einwohnern errechnen. Auch hier liegt somit ein 6,9-fach erhöhtes Risiko für einen MDS-Patienten vor, der älter als 65 Jahre alt ist, an einem Harnwegsinfekt zu erkranken.

Das Risiko für MDS-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, an Fieber unklaren Focus zu erkranken ist leider nicht ermittelbar, da es keine konkrete Angabe zur Inzidenz gibt. Es ist zu vermuten, dass es mindestens so hoch ist wie es für Pneumonien und Harnwegsinfekte ist, wenn nicht noch höher.

Zusammenfassend kann man sagen, dass MDS-Patienten ein erheblich höheres Risiko haben, an Fieber mit unklarem Fokus, Pneumonien und Harnwegsinfekten zu erkranken, als die altersentsprechende Normalbevölkerung.

4.17 Multivariate Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit

In diesem Abschnitt werden verschiedene Parameter hinsichtlich ihres wechselseitigen und abhängigen Gesamteinflusses auf die Überlebenszeit von Patienten mit MDS überprüft. Tabelle 79 bis Tabelle 83 zeigen dazugehörige Signifikanzwerte der Regressionsanalyse. Zunächst wurden folgende Parameter analysiert:

- Alter der Patienten bei Erstdiagnose dichotomisiert in jünger bzw. älter als 70 Jahre
- das Geschlecht der Patienten
- Anzahl neutrophiler Granulozyten $< / \geq 800 /\mu\text{l}$ bei Erstdiagnose
- Anzahl der Leukozyten $< / \geq 4.000 /\mu\text{l}$ bei Erstdiagnose
- Hämoglobinwert bei Erstdiagnose $< / \geq 9 \text{ g/dl}$ als Median der untersuchten Patientenkohorte
- Blutsenkungsgeschwindigkeit bei Erstdiagnose $< / \geq 40 \text{ mm/h}$ als Median der untersuchten Patientenkohorte

Die Analyse bezieht sich auf 1.069 Patienten, da von diesen Patienten alle Werte bei Erstdiagnose vorhanden sind.

	Parameter	χ^2	p	Hazard Ratio
Schritt 1	Hb < 9 g/dl	60,361	0,0005	1,654
Schritt 2	Hb < 9 g/dl	63,103	0,0005	1,674
	Alter über 70 Jahre	30,410	0,0005	1,452
Schritt 3	Hb < 9 g/dl	61,648	0,0005	1,664
	Alter über 70 Jahre	40,013	0,0005	1,552
	Neutrophile Granulozyten > 800/ μl	23,541	0,0005	1,495
Schritt 4	Hb < 9 g/dl	51,621	0,0005	1,601
	Alter über 70 Jahre	41,377	0,0005	1,563
	Neutrophile Granulozyten > 800/ μl	24,001	0,0005	1,501
	Blutsenkungsgeschwindigkeit > 40mm/h	18,809	0,0005	1,326
Schritt 5	Hb < 9 g/dl	52,814	0,0005	1,611
	Alter über 70 Jahre	45,086	0,0005	1,595
	Neutrophile Granulozyten > 800/ μl	22,123	0,0005	1,476
	Blutsenkungsgeschwindigkeit > 40mm/h	18,093	0,0005	1,319
	Geschlecht	13,664	0,0005	1,271

Tabelle 79: Analyse von Hämoglobinwert, Granulozytenzahl, BSG und Alter

Die Analyse zeigt, dass ein Hämoglobinwert kleiner 9 g/dl bei MDS-Erstdiagnose das Risiko zu versterben um 65,4% steigert. Liegt das Alter bei Erstdiagnose über 70 Jahre, ist die Wahrscheinlichkeit zu versterben um 45,2 % höher, als wenn die Patienten jünger als 70 Jahre alt sind. Ungeachtet des Alters ist der Hb nach wie vor von großer Bedeutung und ein signifikanter Parameter. Im dritten Schritt der Analyse wird die Relevanz der Granulozytenzahl bei Erstdiagnose deutlich: Hat ein Patient weniger als 800 Granulozyten pro Mikroliter im Blut, ist die Wahrscheinlichkeit zu versterben um 49,5 % höher, als wenn die Granulozytenzahl höher ist. Im nächsten Analyseschritt wird die BSG Bestandteil der Untersuchung: Liegt sie über 40 pro Stunde, ist die Wahrscheinlichkeit eines Todes 32,6 % höher und unabhängig von der BSG bleiben alle anderen Parameter weiterhin Bestandteil der Analyse, verlieren also nicht an prognostischer Relevanz. Anzumerken ist, dass die Gesamtleukozytenzahl irrelevant bleibt, wenn man die Anzahl der neutrophilen Granulozyten als Parameter in die Analyse einfließen lässt.

	Parameter	χ^2	p	Hazard Ratio
Schritt 1	Hb < 9 g/dl	61,769	0,0005	1,805
Schritt 2	Hb < 9 g/dl	63,510	0,0005	1,821
	Alter über 70 Jahre	21,780	0,0005	1,432
Schritt 3	Hb < 9 g/dl	60,744	0,0005	1,801
	Alter über 70 Jahre	28,538	0,0005	1,522
	Infektanfälligkeit bei Erstdiagnose vorhanden	15,403	0,0005	1,367
Schritt 4	Hb < 9 g/dl	58,557	0,0005	1,782
	Alter über 70 Jahre	34,400	0,0005	1,603
	Neutrophile Granulozyten > 800/ μ l	11,708	0,001	1,390
	Infektanfälligkeit bei Erstdiagnose vorhanden	12,229	0,0005	1,324
Schritt 5	Hb < 9 g/dl	51,044	0,0005	1,726
	Alter über 70 Jahre	34,778	0,0005	1,607
	Neutrophile Granulozyten > 800/ μ l	12,593	0,0005	1,407
	Blutsenkungsgeschwindigkeit > 40mm/h	8,726	0,003	1,250
	Infektanfälligkeit bei Erstdiagnose vorhanden	9,609	0,002	1,285
Schritt 6	Hb < 9 g/dl	52,660	0,0005	1,742
	Alter über 70 Jahre	36,172	0,0005	1,622
	Neutrophile Granulozyten > 800/ μ l	12,795	0,0005	1,411
	Blutsenkungsgeschwindigkeit > 40mm/h	7,964	0,005	1,238
	Geschlecht	7,538	0,006	1,238
	Infektanfälligkeit bei Erstdiagnose vorhanden	8,342	0,004	1,263

Tabelle 80: Analyse von Hämoglobinwert, Alter, Infektanfälligkeit bei MDS-Erstdiagnose, neutrophiler Granulozyten und Blutsenkungsgeschwindigkeit

Tabelle 80 ergänzt Tabelle 79 um die Angabe der Infektanfälligkeit bei MDS-Erstdiagnose. Erneut ist der Hämoglobinwert der relevanteste Faktor. Im dritten Schritt der Analyse wird die Infektanfälligkeit relevant. Ist sie bei Erstdiagnose des MDS gegeben, bzw. lag bei MDS-Erstdiagnose eine Infektion vor, ist das Risiko zu versterben um 36,7% erhöht. Auch hier ist die Gesamtleukozytenzahl irrelevant.

In einem nächsten Analyseschritt soll die Blutsenkungsgeschwindigkeit vernachlässigt werden, weil sie der Parameter ist, zu dem die wenigsten Werte bei Erstdiagnose vorliegen, sie also die Kohorte kleiner werden lässt. Die neu zu untersuchende Patientengruppe ist deutlich größer als zuvor: es liegen Daten von 2.875 Patienten vor (siehe Tabelle 81).

	Parameter	χ^2	p	Hazard Ratio
Schritt 1	Alter über 70 Jahre	142,469	0,0005	1,690
Schritt 2	Hb < 9 g/dl	113,814	0,0005	1,582
	Alter über 70 Jahre	145,317	0,0005	1,701
Schritt 3	Neutrophile Granulozyten > 800/ μ l	78,656	0,0005	1,588
	Hb < 9 g/dl	108,564	0,0005	1,566
	Alter über 70 Jahre	170,857	0,0005	1,792
Schritt 4	Neutrophile Granulozyten > 800/ μ l	78,521	0,0005	1,587
	Hb < 9 g/dl	112,018	0,0005	1,578
	Geschlecht	16,148	0,0005	1,189
	Alter über 70 Jahre	174,919	0,0005	1,804
Schritt 5	Neutrophile Granulozyten > 800/ μ l	77,049	0,0005	1,698
	Hb < 9 g/dl	113,025	0,0005	1,581
	Geschlecht	16,895	0,0005	1,194
	Alter über 70 Jahre	171,723	0,0005	1,795
	Leukozytenzahl < 4000 / μ l	5,139	0,23	1,119

Tabelle 81: Analyse von Alter, Hämoglobinwert, Geschlecht, Granulozytenzahl und Leukozytenzahl

Zunächst wird das Alter Bestandteil der Analyse. Es folgen der Hb, die Granulozytenzahl und das Geschlecht. Die Leukozytenzahl sind in dieser Analyse am schwächsten vertreten, was p- und χ^2 -Wert verdeutlichen. Das heißt, die Leukozytenzahl ist hier der am wenigsten wichtige prognostisch relevante Parameter. Dennoch sind sie vorhanden und es muss bedacht werden, dass sie und die Anzahl der Granulozyten mögliche Diskriminatoren sind und sich gegenseitig beeinflussen könnten, weil anzunehmen ist, dass Patienten mit einer Granulozytenzahl kleiner

800 pro Mikroliter immer auch weniger als 4.000 Leukozyten pro Mikroliter vorweisen. Deswegen wird im Folgenden eine weitere Analyse ohne Einbeziehung der Leukozytenanzahl vorgestellt (siehe Tabelle 82).

	Parameter	χ^2	p	Hazard Ratio
Schritt 1	Alter über 70 Jahre	142,971	0,0005	1,692
Schritt 2	Hb < 9 g/dl	114,092	0,0005	1,583
	Alter über 70 Jahre	145,746	0,0005	1,702
Schritt 3	Hb < 9 g/dl	108,801	0,0005	1,567
	Alter über 70 Jahre	171,313	0,0005	1,793
	Neutrophile Granulozyten < 800/ μ l	78,811	0,0005	1,589
Schritt 4	Hb < 9 g/dl	112,249	0,0005	1,579
	Alter über 70 Jahre	175,354	0,0005	1,805
	Neutrophile Granulozyten < 800/ μ l	78,659	0,0005	1,588
	Geschlecht	16,262	0,0005	1,190

Tabelle 82: Analyse von Alter, Hämoglobinwert, Granulozytenzahl und Geschlecht

Alter, Hb, ANC und Geschlecht sind voneinander unabhängige prognoserelevante Parameter. Das bedeutet, geschlechtsunabhängig spielen Hämoglobinwert, Alter und Neutrophilenzahl eine Rolle bei der Prognose von MDS-Patienten.

In einem nächsten Schritt wird unabhängig von Laborwerten untersucht, ob der WHO-Risikotyp, das Alter und die Therapie des MDS von prognostischer Bedeutung sind. Diese Parameter sind in Tabelle 83 dargestellt. Die größte Bedeutung hat zunächst der WHO-Risikotyp, gefolgt vom Alter. Erst im letzten Schritt der Analyse wird die Therapie des MDS relevant. Das Alter eines Patienten ist für seine Prognose wesentlich bedeutsamer als seine spezifische Therapie, da beispielsweise ein älterer Patient nicht stammzelltransplantiert würde, während man einem jüngeren Patienten diese Möglichkeit nicht vorenthalten würde, wenn es sein Allgemeinzustand und seine Vorerkrankungen zulassen.

	Parameter	χ^2	p	Hazard Ratio
Schritt 1	Hochrisiko-MDS	251,491	0,0005	1,939
Schritt 2	Alter über 70 Jahre	200,395	0,0005	1,830
	Hochrisiko-MDS	305,003	0,0005	2,086
Schritt 3	Alter über 70 Jahre	130,131	0,0005	1,667
	Therapie des MDS	34,876	0,0005	0,912
	Hochrisiko-MDS	341,642	0,0005	2,219

Tabelle 83: Analyse von WHO-Risikotyp, Alter und Therapie des MDS

4.18 Multivariat logistische Regressionsanalyse zur Infektionswahrscheinlichkeit

Das folgende Kapitel befasst sich mit der Fragestellung, welche Parameter Einfluss darauf haben, ob ein Patient mit MDS an einer Infektion erkrankt oder nicht.

Wahrscheinlichkeit einer Infektion zum Zeitpunkt der MDS-Erstdiagnose

Liegen die Granulozytenwerte eines Patienten bei Erstdiagnose eines MDS unter 800 pro Mikroliter und die BSG über 40 mm/h, ist das Risiko, zum Zeitpunkt der ED an einer Infektion zu erkranken, signifikant erhöht, wie in Tabelle 84 dargestellt.

Parameter	χ^2	p	Hazard Ratio
Neutrophile Granulozyten < 800/ μ l	29,884	0,0005	2,722
Blutsenkungsgeschwindigkeit > 40 mm/h	13,308	0,0005	1,758

Tabelle 84: Infektionswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von neutrophilen Granulozyten < 800/ μ l und Blutsenkungsgeschwindigkeit

Selbst wenn die Grenze für den Wert der neutrophilen Granulozyten auf 1.800 angehoben wird, die Patienten als zum MDS-Erstdiagnose Zeitpunkt etwas höhere Granulozytenwerte haben, bleibt das Risiko an einer Infektion zu erkranken (bei erhöhter Blutsenkungsgeschwindigkeit) signifikant erhöht.

Aus der hohen BSG resultiert eine Wahrscheinlichkeit von 79 %, an einer Infektion zu erkranken, aus den Werten der Granulozyten eine Wahrscheinlichkeit von 61 %, s. Tabelle 85.

Parameter	χ^2	p	Hazard Ratio
Neutrophile Granulozyten < 1.800/ μ l	9,681	0,002	1,613
Blutsenkungsgeschwindigkeit > 40 mm/h	14,474	0,0005	1,793

Tabelle 85: Infektionswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von neutrophilen Granulozyten < 1800/ μ l und Blutsenkungsgeschwindigkeit

Betrachtet man zusätzlich den WHO-Risikotyp, erkennt man, dass Hochrisiko-MDS-Patienten ein nochmal höheres Risiko für eine Infektion zum MDS-Erstdiagnose Zeitpunkt haben.

Parameter	χ^2	p	Hazard Ratio
Neutrophile Granulozyten < 1.800/ μ l	6,415	0,011	1,486
Blutsenkungsgeschwindigkeit > 40 mm/h	11,469	0,001	1,248
Hochrisiko-MDS	15,764	0,0005	1,880

Tabelle 86: Infektionswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von neutrophilen Granulozyten < 1800/ μ l, Blutsenkungsgeschwindigkeit und Hochrisiko-MDS

Parameter	χ^2	p	Hazard Ratio
Neutrophile Granulozyten < 1.800/ μ l	0,573	0,449	1,218
Blutsenkungsgeschwindigkeit > 40 mm/h	11,344	1	1,245
Hochrisiko-MDS	16,128	0,0005	1,896
Leukozyten < 4000/ μ l	0,900	0,343	1,277

Tabelle 87: Infektionswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von neutrophilen Granulozyten < 1800/ μ l, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Hochrisiko-MDS und Leukozyten

5 Diskussion

Um Korrelationen zwischen dem Auftreten von Infektionen bei MDS-Patienten und verschiedenen laborchemischen Parametern nachzuweisen, wurden Krankheitsverläufe und Laborparameter von 4.127 MDS-Patienten analysiert. Im Rahmen dieser Analyse wurde ermittelt, dass ca. 39 % der Patienten im Laufe ihrer MDS-Erkrankung an einer Infektion erkrankten, wobei ein Fünftel der Patienten bereits bei der MDS-Erstdiagnose eine Infektion aufwies. Den größten Anteil an Infektionen machten Pneumonien aus, gefolgt von Fieber mit unklarem Fokus und Septikämien. 90 % aller Infektionen waren bakteriell verursacht. Häufig nachgewiesene Erreger waren *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* und koagulasenegative Staphylokokken. Der Anteil an fungal bedingten Infektionen nahm im Verlauf zu, durch Viren verursachte Infekte machten einen konstant geringen Anteil an allen Infektionen aus.

Es konnte gezeigt werden, dass eine Korrelation zwischen der Häufigkeit von Infektionen und hämatologischen Parametern besteht. So erkrankten bspw. Patienten mit niedrigen Granulozytenzahlen und einer hohen Blutsenkungsgeschwindigkeit häufiger an Infektionen als Patienten mit normwertigen Blutparametern. Außerdem konnte gezeigt werden, dass MDS-Patienten ein 6,9-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Pneumonie bzw. eines Harnwegsinfektes im Vergleich zur altersentsprechenden Normalbevölkerung haben. Des Weiteren wurde gezeigt, dass die Therapie des Patienten die Häufigkeit von Infektionen beeinflusst. Patienten, die mit hypomethylierenden Substanzen und durch Induktionschemotherapie behandelt wurden, erkrankten deutlich häufiger an Infektionen als Patienten, die mittels Best supportive Care unterstützt oder durch Lenalidomid-Gabe therapiert wurden. Anzumerken ist hierbei, dass bei den beiden zuerst genannten Therapieverfahren das Risiko einer Infektion bewusst eingegangen wird, um eine Lebenszeitverlängerung zu erzielen. Die hohe Anzahl an Infektionen in der Gruppe der intensiv therapierten Patienten ist also zum einen Ausdruck der therapie-assoziierten Infektionen, zum anderen aber auch der Tatsache geschuldet, dass es sich bei diesem Patienten um Hochrisikopatienten handelt, die auch ohne Therapie häufig Infektionen erleiden. Auch das durchschnittliche Überleben der analysierten Patientengruppe variiert in Abhängigkeit von verschiedenen Laborparametern bei MDS-Erstdiagnose. So konnte gezeigt werden, dass Patienten mit weniger als 800 neutrophilen Granulozyten pro Mikroliter und Vorliegen einer Infektion bei MDS-Erstdiagnose signifikant kürzer leben als solche Patienten mit mehr als 800 neutrophilen Granulozyten pro Mikroliter und keinem Infekt bei MDS-Erstdiagnose. Ergänzend ergab eine multivariate Analyse, dass Granulozytenzahl, Alter der Patienten, Blutsenkungsgeschwindigkeit und Infektanfälligkeit bei Erstdiagnose des MDS voneinander unabhängig prognoserelevante Parameter darstellen.

Zu dieser Arbeit vergleichbare Forschungsansätze, in denen eine hohe Datenmenge bzw. Patientenanzahl analysiert wurde, sind in der aktuellen Literatur wenig enthalten. Bei der bisher zu diesem Thema vorhandenen Literatur handelt es sich überwiegend um Meta- und Fallanalysen. Häufig sind es Analysen von Patienten, die mit einer bestimmten Therapie behandelt wurden, die gezielt den Zusammenhang zwischen Therapie durch ein Medikament und dem Auftreten von Infektionen untersuchen.

Entsprechend den Ergebnissen in der vorliegenden Arbeit konnte auch in der Studie von Leone und Pagano [33] gezeigt werden, dass die Neutropenie einen Risikofaktor für das Auftreten von Infektionen darstellt und dass Patienten, die mit einer intensiven Chemotherapie oder durch eine Stammzelltransplantation therapiert wurden, häufiger an Infektionen erkrankten. So waren knapp 40 % der für die vorliegende Arbeit untersuchten Patienten mit weniger als 800 neutrophilen Granulozyten pro Mikroliter zum Zeitpunkt der MDS-Erstdiagnose an einer Infektion erkrankt. In Bezug auf die MDS-Therapie kann gesagt werden, dass Patienten, die mittels Induktionschemotherapie oder allogener Stammzelltransplantation behandelt wurden, deutlich häufiger erkrankten als die restlichen Therapiegruppen. Ergänzend dazu fordert die Arbeitsgruppe von Leone, dass Patienten, die nur „Best Supportive Care“ erhalten, einen individuellen Ansatz in Bezug auf Infektionsprophylaxe erhalten sollten. Als Empfehlung für stark neutropene Patienten wurde die Isolation im Krankenhaus vorgeschlagen, sowie eine regelmäßige Mundpflege inklusive einer aseptischen Mundwasserreinigung. Da laut Studie - und auch laut den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit - bakterielle Infektionen den größten Anteil an allen Infektionen ausmachen, finden Leone und Pagano [33] eine Antibiotikaprophylaxe bei diesen Patienten sinnvoll. Eine Antimykotikaprophylaxe hingegen sei nicht kosten-/nutzengerecht und sollte nur nach vorangegangener Pilzinfektion in Betracht gezogen werden. Die Übersichtsarbeit von Leone und Pagano [33] identifizierte darüber hinaus Thrombozytopenien, ungünstige Zytogenetik und Komorbiditäten als weitere Risikofaktoren für das Auftreten von Infektionen. Somit ergänzt die vorliegende Arbeit die Studie von Leone und Pagano [33] und erweitert den Betrachtungsrahmen.

Fu et al. [34] beschrieben in einer retrospektiven Beobachtungsstudie die Problematik fungal bedingter Infektionen bei MDS-Patienten. Sie untersuchten das Auftreten von Infektionen in Abhängigkeit von der Krankenhausverweildauer der Patienten und den Einsatz von Antimykotikaprophylaxe. Die Forschergruppe kam zu dem Schluss, dass Hochrisikopatienten eine solche Prophylaxe erhalten sollten, dies aber nur unzureichend durchgeführt wird. So fordern Fu et al. [34] weitere Untersuchungen, die die Gründe für eine nicht ausreichende Antimykotikaprophylaxe beleuchten sowie die Entwicklung von Hilfestellungen bzgl. der Einhaltung von Leitlinien zur Antimykotikaprophylaxe.

Der Anteil an durch Pilze bedingten Infektionen wurde in der für diese Arbeit untersuchten Patientenkohorte im Krankheitsverlauf größer. So machten die fungalen Infektionen anfangs ca. 5 % aller Infektionen aus, während es im weiteren Verlauf 15 % waren. Dieser statistisch analysierte Anstieg bekräftigt die von Fu et al. [34] beschriebene Anwendung einer Antimykotikaprophylaxe bei Hochrisiko-MDS-Patienten.

Auch Go et al. [35] behandelten die Problematik fungal bedingter Infekte bei MDS-Patienten. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass durch den Einsatz von Antimykotikaprophylaxe zwar die Überlebensdauer und Prognose von neutropenen Patienten nach Chemotherapie oder Stammzelltransplantation verbessert wird, die Häufigkeit bisher seltener fungaler Erreger allerdings auch zunimmt. Der Erreger *Trichosporon asahii* wurde zunehmend bei MDS-Patienten, die sich nach der allogenen Stammzelltransplantation in der Neutropenie befanden, im Blut nachgewiesen. Klinisch präsentierten sich diese Patienten in vielen Fällen mit einem Befall mehrerer Organe durch den Erreger. In der Hälfte der Fälle kam es zusätzlich zum Auftreten von knötchenförmigen Hautläsionen. Eine häufig wirksame antimykotische Therapie stellt in diesem Fall Voriconazol dar. *Trichosporon asahii* wurde in keiner Erregerdiagnostik der vorliegenden Arbeit nachgewiesen, somit kann die Relevanz des Keimes durch die vorliegende Arbeit nicht bestätigt werden.

Eine weitere Arbeit zur Thematik von Pilzinfektionen bei MDS-Patienten stellt die retrospektive Studie von Tormo et al. [36] dar. Sie vergleicht die Anwendung der beiden Antimykotika Posaconazol und Itraconazol als Primärprophylaxe von pilzbedingten Infektionen. Es konnte gezeigt werden, dass Posaconazol als primäre antimykotische Prophylaxe Itraconazol überlegen ist, selbst wenn es mit einem etwas höheren Risiko für Lebertoxizität einhergeht. Unter Posaconazol-Gabe kam es seltener zu fungal bedingten Infektionen, als dies unter der Gabe von Itraconazol der Fall war. Des Weiteren ist Posaconazol einem breiteren Erregerspektrum gegenüber wirksam und bleibt daher Mittel der Wahl in der Prophylaxe von Pilzinfektionen bei MDS- und AML-Patienten, die eine intensive Chemotherapie erhalten. In der Studie konnte in Übereinstimmung mit der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass die meisten Pilzinfektionen von MDS-Patienten durch *Aspergillus* bedingt sind.

Auch Epstein et al. [37] führten eine retrospektive Studie durch. Sie untersuchten an 113 Patienten die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Micafungin gegenüber Posaconazol während der Neutropenie und konnten letztlich zeigen, dass Micafungin verträglicher ist und eine gute alternative Antimykotikaprophylaxe von MDS-Patienten darstellt. Diese Unterscheidung stellt einen für die Klinik relevanten Ansatz dar, war jedoch kein Fokus der vorliegenden Arbeit.

In Bezug auf die Therapie des MDS konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass Patienten unter Best Supportive Care und Lenalidomid-Therapie deutlich seltener an Infektionen erkranken, als diejenigen, die hypomethylierende Substanzen, eine Induktionstherapie oder eine allogene Stammzelltransplantation erhielten. Wong et. al [38] differenzierten hier weiter und untersuchten den Zusammenhang des Auftretens von Infektionen mit der Eisenüberladung von Patienten mit niedrigem IPSS-R sowie einen möglichen Nutzen einer Eisenchelationstherapie. Sie konnten zeigen, dass Patienten, die eine solche Therapie erhielten, einen längeren Zeitraum bis zum Auftreten der ersten Infektion hatten als andere, die diese Therapie nicht erhielten. Der Unterschied blieb trotz ähnlicher Neutrophilenzahlen signifikant. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass die Gabe von Chelatbildnern das Infektionsrisiko verringern können bzw. eine Eisenüberladung bedingt durch Transfusionen eher zu Infekten bei MDS-Patienten führt. Genau wie in der hier vorliegenden Arbeit wurde außerdem festgestellt, dass der größte Anteil aller aufgetretenen Infektionen bakterieller Genese war.

Einige wenige Studien befassten sich mit dem Auftreten von Infektionen in Abhängigkeit von bestimmten Wirkstoffen der MDS-Therapie. So untersuchten Ali et al. [39] das Auftreten von Infektionen sowie das Vorhandensein eines Erregers der Infektion bei MDS- und AML-Patienten, die 10 Tage lang mit Decitabine behandelt wurden. Sie stellten fest, dass ein Großteil der Patienten, die während der Therapie an einer Infektion erkrankten, nicht überlebte. Ein Erregernachweis gelang nur in wenigen Fällen und ergab dann meist grampositive Bakterien.

Die Auswirkungen von infektiösen Komplikationen während der Azacitidinbehandlung untersuchten Schuck et al. [25] in einer retrospektiven Studie über einen Zeitraum von elf Jahren. Sie analysierten Schweregrad und Art der Infektion, Anzahl der dadurch bedingten Krankenhaustage, antimikrobielle Therapie, Ansprechen auf Azacitidin sowie das Gesamtüberleben der Patienten. Die Forscher fanden heraus, dass das mittlere Überleben der Patienten nach Beginn der Therapie mit Azacitidin 17 Monate betrug. Führend waren in dieser Zeit bakterielle Infektionen. Während durchschnittlich sechs Zyklen Azacitidin verabreicht wurden, traten während der ersten drei Zyklen die meisten Infektionen auf. Je älter die Patienten waren (das mediane Alter betrug 69 Jahre), desto mehr Infektionen erlitten sie und desto länger war ihr Krankenhausaufenthalt. Sowohl Komorbiditäten als auch der IPSS-R hatten keinen Einfluss auf das Auftreten von Infektionen. Genau wie in der vorliegenden Arbeit wurden Pneumonien, Fieber mit unklarem Fokus und Septikämien als häufigste Infektionsarten detektiert. Auch erfolgte eine Auswertung der nachweisbaren Erreger, die mit den Ergebnissen dieser Arbeit übereinstimmen: die meisten Infektionen sind bakteriellen Ursprungs gewesen, zu den häufigsten Erregern zählt der *Staphylococcus aureus*. Einen deutlich geringeren Anteil machten viral sowie fungal bedingte Infektionen aus.

Ebenso wie Schuck et al. [25] untersuchten auch Trubiano et al. [30] die Häufigkeit von Infektionen in Abhängigkeit von den verabreichten Azacitidinzyklen. Sie stellten ebenfalls fest, dass die meisten Infektionen in den ersten beiden Zyklen auftraten. Die Infektionsrate ging nach 5 Zyklen auf unter 10 % zurück. Grundsätzlich ist die Mortalität bedingt durch Infektionen hoch, ein hoher IPSS-R wird als unabhängiger Risikofaktor für Mortalität angesehen und Azacitidin-behandelte Patienten erkranken häufig an Infektionen. Auch Madry et al. [40] stellten in ihrer Studie zum Auftreten von Infektionen unter Azacitidintherapie fest, dass es besonders während der ersten drei Zyklen der Chemotherapie zum Auftreten von Infektionen kommt. Der Hauptgrund hierfür dürfte sein, dass etwa 50 % der Patienten im Verlauf der Therapie ein hämatologisches Ansprechen erreicht und sich damit die Neutrophilenzahl signifikant erhöht, wodurch das Infektionsrisiko sinkt.

Auch Radsak et al. [41] setzten sich mit der Behandlung von MDS-Patienten und dem Auftreten von Infektionen unter Azacitidintherapie auseinander. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Schuck et al. [25] und Madry et al. [40] sowie denen der vorliegenden Arbeit stellten sie fest, dass bakterielle Infektionen den größten Anteil aller Infektionen bei MDS-Patienten ausmachen. In dieser Kategorie treten Pneumonien, Infektionen der Haut und Harnwegsinfekte besonders häufig auf. Patienten mit Neutropenie sind einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Infektionen ausgesetzt. Das bestätigt auch die Auswertung der vorliegenden Arbeit. Weitere Recherchen durch Radsak et al. [41] ergaben, dass ungefähr eine Infektion pro Patientenjahr auftritt. Eine genaue Aussage über das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit bzgl. der Häufigkeit des Auftretens von Infektionen kann nicht in Abhängigkeit von der Therapie, sondern nur vom Vorliegen bestimmter Blutparameter bei ED des MDS getroffen werden. Azacitidin führt laut Radsak et al. [41] nicht zu einer Erhöhung der Infektionsrate. Die Daten der vorliegenden Arbeit zeigen allerdings, dass Hochrisiko-MDS-Patienten deutlich häufiger an Infektionen erkranken, als Niedrigrisiko-MDS-Patienten.

Heisel et al. [42] setzten in ihrer Studie den Schwerpunkt auf MDS- und AML-Patienten, die sich mit Vancomycin-resistenten Enterokokken infizierten und bei denen eine Induktionschemotherapie mit Idarubicin und Cytarabin durchgeführt wurde. Sie stellten fest, dass mehr als die Hälfte aller Patienten während ihres stationären Aufenthaltes Vancomycin-resistente Enterokokken erwarben und der Einsatz von Vancomycin und Cephalosporin als Risikofaktor dafür anzusehen waren. Ein Fünftel der infizierten Patienten erkrankte an einer Infektion. Die Analyse der Daten für die vorliegende Arbeit erbrachte nur fünfmal den Nachweis von Vancomycin-resistenten Enterokokken, so dass kein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Vancomycin-resistenten Enterokokken und Infektionen festgestellt werden konnte.

Ghosh et al. [43] untersuchten in einer Studie das Auftreten von Infektionen bei neutropenen Patienten in febrilen Episoden. Sie fanden heraus, dass fast die Hälfte aller aufgetretenen

Infektionen durch gramnegative Bakterien verursacht wurden und rund ein Fünftel der Patienten aufgrund der Infektion verstarb. Außerdem wurden Antibiotikaresistenzen untersucht und die Infektion der oberen Atemwege als häufigste aufgetretene Infektion angegeben, die AML war die häufigste Grunderkrankung der untersuchten Patientenkohorte. Ghosh et al. [43] kamen zu dem Ergebnis, dass regelmäßig die Antibiotika-Resistenzlage der Patienten untersucht sowie aus das Vorhandensein von Infektionen geprüft werden müsse, um die Überlebenszeit der Patienten zu verlängern.

Durch die Arbeit von Nachtkamp et al. [32] war bereits bekannt, dass Infektionen die zweithäufigste Todesursache von MDS-Patienten darstellen. Durch die vorliegende Arbeit konnte statistisch nachgewiesen werden, welche Infektionen problematisch sind und unter welchen laborchemischen Bedingungen diese vermehrt auftreten. Außerdem erweitert die Arbeit den Wissensbereich insbesondere um Aspekte der Infektionshäufigkeit in Abhängigkeit von verschiedenen Laborparametern bei Erstdiagnose des MDS und ergab neue Erkenntnisse zu besonders prognoserelevanten Parametern von MDS-Patienten.

Mittels der Erkenntnisse aus der statistischen Analyse kann nun besser Aussage darüber getroffen werden, welche Patienten einem höheren Infektionsrisiko ausgesetzt sind.

In zukünftigen Forschungsarbeiten könnte aufbauend auf der vorliegenden Arbeit der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Infektionen und zytogenetischen Parametern von Patienten mit myelodysplastischen Syndromen untersucht werden, um ein besseres Verständnis von Korrelationen dieser Parameter mit Infektionshäufigkeit zu erhalten. Auch Therapien, die sich aktuell noch in der Entwicklung befinden, sollten auf ihren Einfluss hinsichtlich Infektanfälligkeit überprüft werden. Ein potentiell erfolgversprechender Ansatz könnte es sein, die Zahl der neutrophilen Granulozyten der Patienten zu steigern, um so möglicherweise ihre Prognose zu verbessern.

6 Danksagung

Mein größter Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Germing für eine Betreuung, die nicht besser hätte sein können. Ich danke Ihnen für die Überlassung des Themas, für jedes bereichernde Gespräch, für all Ihre Hilfestellungen und Denkanstöße und für alles Menschliche, was Sie mir darüber hinaus noch auf meinen Weg mitgegeben haben. Ich bin mir sicher, eine solche Arbeitsatmosphäre werde ich so schnell nicht mehr erleben. Ich möchte die Zeit meiner Doktorarbeit nicht missen und zähle sie zu den besten meines Studiums.

Danken möchte ich ebenfalls Herrn Prof. Dr. med. Matthias Schneider, der die Zweitbetreuung übernommen und mich nicht nur während meiner Doktorarbeit stets unterstützt, sondern mir im Rahmen des Mentoring-Programmes der Uni Düsseldorf zum Studium generell stets Hilfestellung gegeben hat.

Meine große Dankbarkeit richtet sich auch an meine Mutter für die Ermöglichung meiner Ausbildung und meines beruflichen Werdegangs sowie für die stetige Unterstützung auf meinem Lebensweg, den ich bis heute gegangen bin. Ich bin stolz und dankbar, dass Du jederzeit hinter mir stehst.

Auch meiner Schwester Christina mit ihrer süßen Familie danke ich für die Unterstützung während der letzten Jahre. Eine Familie wie Euch zu haben ist das Allergrößte für mich.

Von Herzen danke ich auch meinem langjährigen Freund Alexander für all sein Verständnis, wenn mich die Statistik zwischenzeitig in den Wahnsinn getrieben hat. Diese Promotion wäre ohne Deine Unterstützung nicht gelungen. Ich danke Dir dafür, dass ich immer auf Dich zählen kann und freue mich auf alles, was noch vor uns liegt.

Und jeder, der mich kennt, weiß, dass ich mich ganz zum Schluss auch noch bei Balou & Co. bedanke für all die wunderschönen Spaziergänge, die für einen klaren Kopf gesorgt und mir damit unendlich gut getan haben. Ihr seid die Besten!

7 Literaturverzeichnis

- [1] Aul, C., Bowen, D.T., Yoshida, Y., 1998. Pathogenesis, etiology and epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 83(1); 71–86.
- [2] Aul, C., Giagounidis, A., Germing, U., 2010. [Myelodysplastic syndromes]. *Internist (Berl)*. 51(2); 169–182
- [3] Aul, C., Gattermann, N., Schneider, W., Age-related incidence and other epidemiological aspects on myelodysplastic syndromes. *Br J Haem* 1992; 358-367
- [4] Kuendgen A, Strupp C, Aivado M, Hildebrandt, B., Haas, R., Gattermann, N., Germing, U.: Myelodysplastic syndromes in patients younger than age 50. *J Clon Oncol* 2006; 24:5358-5365
- [5] Germing, U., Strupp, C., Kundgen, A., Bowen, D., Aul, C., Haas, R., Gattermann, N., (2004) No increase in age-specific incidence of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 89:905–910
- [6] Matsuda, A., Germing, U., Jinnai, I., Misumi, M., Kuendgen, A., Knipp, S., Aivado, M., Iwanaga, M., Yasushi, M., Tsushima, H., Sakai, M., Bessho, M., Tomonaga, M., Difference in Clinical Features Between Japanese and German Patients With Refractory Anemia in Myelodysplastic Syndromes, *Blood* 2005 Oct 15;106(8):2633-40
- [7] Rankin, E., Narla, A., Park, J., Lin, S., Sakamoto, K., Biology of the Bone Marrow Microenvironment and Myelodysplastic Syndromes, *Mol Genet Metab*. Sep-Oct 2015;116(1-2):24-8
- [8] Shenolikar, R., Durden, E., Meyer, N., Lenhart, G., Moore, K., Incidence of secondary myelodysplastic syndrome (MDS) and acute myeloid leukemia (AML) in patients with ovarian or breast cancer in a real-world setting in the United States, *Gynecol Oncol*. 2018 Nov;151(2):190-195
- [9] Nisse, C., Lorthois, C., Dorp, V., Eloy, E., Haguenoer, J.M., Fenaux, P.. 1995. Exposure to occupational and environmental factors in myelodysplastic syndromes. Preliminary results of a case-control study. *Leukemia*. 9(4); 693–699
- [10] Owen, C., Barnett, M., Fitzgibbon, J., Familial myelodysplasia and acute myeloid leukaemia – a review, 2008 *british journal of haematology*
- [11] Sperling, A.S., Gibson, J.C., Ebert, B.L., The genetics of myelodysplastic syndrome: from clonal haematopoiesis to secondary leukaemia, *Nat Rev Cancer* 2017 Jan
- [12] Haferlach, T., Nagata, Y., Grossmann, V., Okuno, Y., Bacher, U., Nagae, G., Schnittger, S., Sanada, M., Kon, A., Alpermann, T., Yoshida, K., Roller, A., Nadarajah, N., Shiraishi, Y., Shiozawa, Y., Chiba, K., Tanaka, H., Koeffler, H.P., Klein, H.-U., Dugas, M., Aburatani, U., Kohlmann, A., Miyano, S., Haferlach, C., Kern, W., Ogawa, S.: Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 28:241-247, 2014.

- [13] Germing, U., Strupp, C.. 2009. Zytomorphologie der Myelodysplastischen Syndrome. In: Germing, U., Haas, R. (Eds.), Myelodysplastische Syndrome Bilanz des aktuellen Wissens. 1. Auflage. Düsseldorf: Düsseldorf Univ. Press; 13–32.
- [14] Campo, E., Swerdlow, S., Harris, N., Pileri, S., Stein, H., Jaffe, E., The 2008 classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues; Swerdlow S, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri S, Stein H, Thiele J, Vardiman JW (eds),
- [15] Germing, U., Aul, C., Niemeyer, C., Haas, R., Bennet., J., Epidemiology, classification and prognosis of adults and children with myelodysplastic syndromes, 2008
- [16] Vardiman, J.W., Leuk Res. 2012 Dec;36(12):1453-8 Epub 2012 Aug 30. The classification of MDS: from FAB to WHO and beyond.
- [17] Vardiman, J.W., Brunning, R.D., Harris, N.L., WHO histological classification of chronic myeloproliferative diseases. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW eds. World Health Organization classification of tumors: tumors of the haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: International Agency on Cancer (IARC) Press, 2001: 17-44
- [18] Ghariani, I., Braham, N., Hassine, M., Kortas, M., Myelodysplastic syndrome classification, Ann Biol Clin (Paris), 2013
- [19] Vardiman, J.W., Thiele, J., Arber, D., The 2008 revision of the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukaemia: rationale and important changes. Blood 2009
- [20] Greenberg, P., Cox, C., LeBeau, M.M., Fenaux, P., Morel, P., Sanz, G., Sanz, M., Vallespi, T., Hamblin, T., Oscier, D., Ohyashiki, K., Tomaya, K., Aul, C., Mufti, G., Bennett, J., International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 1998 Feb 1;91 (3):1100.
- [21] Greenberg, P., Tuechler, H., Schanz, J., Sanz, G., Gardia-Manero, G., Solé, F., Benett, J., Bowen, D., Fenaux, P., Dreyfus, F., Kantarjian, H., Kuendgen, A., Levis, A., Malcovati, L., Cazzola, M., Cermak, J., Fonatsch, C., Le Beau, M., Slocak, M., Krieger, O., Luebbert, M., Maciejewski, J., Magalhaes, S., Miyazaki, Y., Pfeilstöcker, M., Sekeres, M., Sperr, W., Stauder, R., Tauro, S., Valent, P., Vallespi, T., van de Loosdrecht, A., Germung, U., Haase, D., Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes, Blood. 2012 Sep 20; 120(12):2454-65 Epub 2012 Jun 27
- [22] Steensma, D.R., Myelodysplastic Syndromes: Diagnosis and Treatment. Steensma DP, Mayo Clin Proc. 2015 Jul
- [23] De Witte, T., Bowen, D., Robin, M., Malcovati, L., Niederwieser, D., Yakoub-Agha, I., Mufti, G.J., Fenaux, P., Sanz, G., Martino, R., Alessandrino, E.P., Onida, F., Symeonidis, A., Passweg, J., Kobbe, G., Ganser, A., Platzbecker, U., Finke, J., van Gelder, M., van de Loosdrecht, A.A., Ljungman, P., Stauder, R., Volin, L., Deeg, H.J., Cutler, C., Saber, W., Champlin, R., Giral, S., Anasetti, C., Kröger, N., Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel., Blood. 2017 Mar 30;129(13):1753-1762. Epub 2017 Jan 17. Review

- [24] Estey, E., Thall, P., Beran, M., Kantarjian, H., Pierce, S., Keating, M., Effect of diagnosis (refractory anemia with excess blasts, refractory anemia with excess blasts in transformation, or acute myeloid leukemia [AML]) on outcome of AML-type chemotherapy. *Blood*. 1997 Oct 15;90(8):2969-77.
- [25] Xie, M., Jiang, Q., Xie, Y., Comparison between decitabine and azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome: a meta-analysis with 1,392 participants., *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015 Jan;15(1):22-8; Epub 2014 Jun 12. Review.
- [26] Itzykson, R., Kosmider, O., Renneville, A., Morabito, M., Preudhomme, C., Berthon, C., Adès, L., Fenaux, P., Platzbecker, U., Gagey, O., Rameau, P., Guillaume, M., Oréar, C., Delhommeau, F., Bernard, O., Fontenay, M., Vainchenker, W., Droin, N., Solary, E.: Clonal architecture of chronic myelomonocytic leukemias. *Blood* 121:2186-2198, 2013.
- [27] Patnaik, M.M., Parikh, S.A., Hanson, C.A., Tefferi, A., Chronic myelomonocytic leukaemia: a concise clinical and pathophysiological review. *Br J Haematol* 2015;165(3):273-86.
- [28] Valent, P., Orazi, A., Savona, M.R., Patnaik, M.M., Onida, F., van de Loosdrecht, A.A., Haase, D., Haferlach, T., Elena, C., Pleyer, L., Kern, W., Pemovska, T., Vladimer, G.I., Schanz, J., Keller, A., Lübbert, M., Lion, T., Sotlar, K., Reiter, A., De Witte, T., Pfeilstöcker, M., Geissler, K., Padron, E., Deininger, M., Orfao, A., Horny, H.-P., Greenberg, P., Arber, D., Malcovati, L., Bennett, J.M., Proposed diagnostic criteria for classical chronic myelomonocytic leukemia (CMML), CMML variants and pre-CMML conditions; *Haematologica*. 2019 Oct; 104(10): 1935–1949. Prepublished online 2019 May 2.
- [29] Schuck, A., Goette, M-C., Neukirchen, J., Kuendgen, A., Gattermann, N., Schroeder, T., Kobbe, G., Germing, U., Haas, R., A retrospective study evaluating the impact of infectious complications during azacitidine treatment, *Ann Hematol*. 2017 Jul
- [30] Trubiano JA., Dickinson, M., Thursky, KA., Spelman, T., Seymour, JF., Slavin, M., Worth, L., Incidence, etiology and timing of infections following azacitidine therapy for myelodysplastic syndromes, *Leuk Lymphoma*. 2017 Oct
- [31] Leone, G., Pagano, L., Infections in Myelodysplastic Syndrome in Relation to Stage and Therapy, *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2018 Jul
- [32] Nachtkamp, K., Stark, R., Strupp, C., Kündgen, A., Giagounidis, A., Aul, C., Hildebrandt, B., Haas, R., Gattermann, N., Germing, U., *Ann Hematol*. 2016 May;95(6):937-44. Epub 2016 Mar 30. Causes of death in 2877 patients with myelodysplastic syndromes.
- [33] Leone, G., Pagano, L., Infections in Myelodysplastic Syndrome in Relation to Stage and Therapy. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2018 Jul 1;10 (1) : e2018039 USW
- [34] Fu, R., Gundrum, J., Sung, AH, Health-care utilization and outcomes of patients at high risk of invasive fungal infection, *Clinicoecon Outcomes Res*. 2018 Jul 12;10:371-387.

- [35] Go, SE, Leone, KJ, Kim, Y., Choi, JK, Kim, YJ, Lee, DG., Catheter-Related *Trichosporon asahii* Bloodstream Infection in a Neutropenic Patient with Myelodysplastic Syndrome USW
- [36] Tormo, M., Pérez-Martínez, A., Calabuig, M., Hernández-Boluda, JC., Amat, P., Navarro, D., Solano, C., Primary prophylaxis of invasive fungal infections with posaconazole or itraconazole in patients with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndromes undergoing intensive cytotoxic chemotherapy: A real-world comparison. *Mycasos*, 2018 Mar; 61 (3)
- [37] Epstein, DJ., Seo, SK, Huang, YT., Park, JH., Klimek, VM, Berman, E., Tallman, MS., Frattini, MG, Papanicolau, GA., Micalofungin versus posaconazole prophylaxis in acute leukemia or myelodysplastic syndrome: A randomized study; 2018 Sep;77(3):227-234
- [38] Wong, CAC., Wong, SAY., Leitch, HA., Iron overload in lower international prognostic scoring system risk patients with myelodysplastic syndrome receiving red blood cell transfusion: Relation to infections and possible benefit of iron chelation, *Leuk Res*. 2018 Apr
- [39] Ali, AM., Weisel, D., Gao, F., Uy, GL., Cashen, AF., Jacoby, MA., Wartman, LD., Ghobadi, A., Pusic, I., Romee, R., Fehniger TA., Stockerl-Goldstein, KE., Vij, R., Oh, ST., Abboud, CN, Schroeder, MA., Mestervelt, P., DiPersio, JF., Welch, JS. Patterns of infectious complications in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes patients treated with 10-day decitabine; *Cancer Med*. 2017 Dec;
- [40] Madry, K., Lis, K., Biecek, P., Mlynarczyk, M., Rytel, J., Górka, M., Kacprzyk, P., Dutka, M., Rodzaj, M., Bolkun, ., Krochmalczyk, D., Latka, E., Drozd-Sokolowska, J., Waszczuk-Gajda, A, Knopinska-Posluszny, W, Kopinska, A., Subocz, E., Masternak, A., Guzicka-Kazimierczak, R., Gil, L., Machowicz, R., Bilinski, J., Giebel, S., Czerw, T., Dwilewicz-Trojaczek, J.: Predictive Model for Infection Risk in Myelodysplastic Syndromes, Acute Myeloid Leukemia, and Chronic Myelomonocytic Leukemia Patients Treated With Azacitidine; *Azacitidine Infection Risk Model: The Polish Adult Leukemia Group Study*, May 2019
- [41] Radsak, M., Platzbecker, U., Schmidt Wolf, C.S., Hofmann, K., Nolte, F., Infectious complications in patients with myelodysplastic syndromes: A review of the literature with emphasis on patients treated with 5-azacitidine, 21 March 2017
- [42] Heisel, RW., Sutton, RR., Mascara, GP., Winger, DG., Weber, DR., Lim, SH., Oleśniuk, LM; Vancomycin-resistant enterococci in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome patients undergoing induction chemotherapy with idarubicin and cytarabine; *Leuk Lymphoma*, 2017 Nov.
- [43] Ghosh, S., Chakraborty, M., Samanta, S., Sinha, N., Saha, S., Chattopadhyay, A., Roy, S., Bhattacharyya, M., Analysis of blood stream infections, antibiograms and clinical outcomes in haematological patients with febrile neutropenia: data from a tertiary care haematology; *Ann Hematol*. 2021 Feb;100(2):395-403.

8 Anhang

Erste Infektion

Infektion	Häufigkeit	Anteil an allen Infektionen
Pneumonie	439	27,5 %
Fieber mit unklarem Fokus	394	24,7 %
Unklare Infektion	155	9,7 %
Harnwegsinfektion	152	9,5 %
Sepsis	128	8 %
Bronchitis	60	3,8 %
Abszess	54	3,3 %
Grippaler Infekt	27	1,7 %
Gastroenteritis	19	1,2 %
Erhöhte Infektparameter	71	4,5 %
Fragl. Pneumonie	24	1,5 %
Diarrhoe	10	1 %
Tuberkulose	6	0,4 %
Fragl. HWI	4	0,3 %
Otitis media	4	0,3 %
Sinusitis	3	0,1 %
Soorösophagitis	3	0,1 %
Enteritis	2	0,1 %
Erysipel	2	0,1 %
Fragl. Sepsis	2	0,1 %
Herpes zoster	2	0,1 %
Phlegmone	2	0,1 %
Portinfektion	2	0,1 %
Soor	2	0,1 %

Tonsillitis	2	0,1 %
Aortenklappen-Endokarditis	1	0,1 %
Aspergillose	1	0,1 %
Bronchopulmonaler Infekt	1	0,1 %
CMV-EBV-Reaktivierung	1	0,1 %
CMV-Infektion	1	0,1 %
Colitis	1	0,1 %
Enterokolitis	1	0,1 %
Fragl. Bronchitis	1	0,1 %
Fragl. grippaler Infekt	1	0,1 %
Fragl. Toxoplasmose	1	0,1 %
Fragl. Tuberkulose	1	0,1 %
Gastritis	1	0,1 %
Gastroduodenitis	1	0,1 %
Halslymphknoten-Tuberkulose	1	0,1 %
Hepatosplenale Candidiasis	1	0,1 %
Infektion Orbitabereich	1	0,1 %
Laryngitis	1	0,1 %
Osteomyelitis	1	0,1 %
Pharyngitis	1	0,1 %
Pilzsinusitis	1	0,1 %
Respiratorischer Infekt	1	0,1 %
Pleuritis	1	0,1 %
Thrombophlebitis	1	0,1 %
Viraler Infekt	1	0,1 %
VZV-Reaktivierung	1	0,1 %
Gesamt	1.594	100 %

Tabelle 88: Art und Häufigkeit der ersten aufgetretenen Infektion im Verlauf

Zweite Infektion

Infektion	Häufigkeit	Anteil an allen Infektionen
Pneumonie	179	28,3 %
Fieber unklarer Focus	159	25,1 %
Sepsis	110	17,4 %
Harnwegsinfekt	54	8,5 %
Abszess	25	3,9 %
Erhöhte Infektparameter	20	3,2 %
Bronchitis	17	2,7 %
Grippaler Infekt	13	2,1 %
Fragl. Pneumonie	11	1,7 %
Gastroenteritis	6	0,9 %
Soor	6	0,9 %
Fragl. Sepsis	4	0,6 %
Herpes zoster	3	0,5 %
Fragl. Harnwegsinfekt	3	0,5 %
CMV-Infektion	2	0,3 %
Diarrhoe	2	0,3 %
Portinfektion	2	0,3 %
Herpes labialis	2	0,3 %
Erysipel	1	0,2 %
Fragl. cerebrale Toxoplasmose	1	0,2 %
EBV-Infekt	1	0,2 %
Otitis media	1	0,2 %
Hepatische Tuberkulose	1	0,2 %
Sinusitis	1	0,2 %
Enzephalitis	1	0,2 %
Soorösophagitis	1	0,2 %
Tonsillitis	1	0,2 %
Sigmadivertikulitis	1	0,2 %
ZVK-Infektion	1	0,2 %
Nierentuberkulose	1	0,2 %
Generalisierte Pilzinfektion	1	0,2 %
Fragl. pulmonale Candidose	1	0,2 %
Aortitis thoracalis	1	0,2 %
Gesamt	633	100 %

Tabelle 89: Art und Häufigkeit der zweiten aufgetretenen Infektion im Verlauf

Dritte Infektion

Infektion	Häufigkeit	Anteil an allen Infektionen
Fieber unklarer Focus	70	29,3 %
Pneumonie	67	27,9 %
Sepsis	31	12,9 %
Harnwegsinfekt	13	5,4 %
Abszess	11	4,6 %
Fragl. Pneumonie	7	2,9 %
Erhöhte Infektparameter	6	2,5 %
Herpes labialis	6	2,5 %
CMV-Infektion	4	1,7 %
Soor	4	1,7 %
Grippaler Infekt	3	1,3 %
Bronchitis	3	1,3 %
Portinfektion	3	1,3 %
Fragl. HWI	2	0,8 %
Fragl. Sepsis	2	0,8 %
Phlegmone	2	0,8 %
Pleuritis	1	0,8 %
VZV-Infektion	1	0,8 %
Fragl. Pulm. Candidose	1	0,8 %
Lidphlegmone	1	0,8 %
Virale Meningitis	1	0,8 %
Gesamt	240	100 %

Tabelle 90: Art und Häufigkeit der dritten aufgetretenen Infektion im Verlauf

Vierte Infektion

Infektion	Häufigkeit	Anteil an allen Infektionen
Pneumonie	26	27,7 %
Fieber unklarer Fokus	33	35,1 %
Harnwegsinfekt	6	6,4 %
Sepsis	11	11,7 %
Abszess	3	3,2 %
Bronchitis	4	4,3 %

Gastroenteritis	1	1,1 %
Erhöhte Infektparameter	2	2,1 %
Fragl. Pneumonie	3	3,2 %
Fragl. Bronchitis	1	1,1 %
Fragl. Sepsis	1	1,1 %
Herpes zoster	1	1,1 %
Portinfektion	1	1,1 %
Herpes labialis	1	1,1 %
Gesamt	94	100%

Tabelle 91: Art und Häufigkeit der vierten aufgetretenen Infektion im Verlauf

Erregerdiagnostik Infektion 1

Erreger	Häufigkeit	Prozentangabe
E.coli	55	19,6 %
Staph. Aureus	22	7,9 %
KNS	21	7,5 %
Pseudomonas aeruginosa	17	6,1 %
Staph. Epidermidis	13	4,6 %
Staphylokokken	9	3,2 %
Enterokokken	8	2,9 %
Klebsiellen, nicht näher bezeichnet	7	2,5 %
Klebsiella pneumoniae	7	2,5 %
Pneumokokken	7	2,5 %
Proteus mirabilis	7	2,5 %
Clostridium difficile	6	2,1 %
Aspergillus	6	2,1 %
Klebsiella oxytoca	6	2,1 %
Proteus, nicht näher bezeichnet	6	2,1 %
Stenotrophomonas maltophilia	6	2,1 %
Candida, nicht näher bezeichnet	5	1,8 %
Candida albicans	5	1,8 %
Enterococcus faecium	5	1,8 %
Mycobacterium tuberculosis	5	1,8 %
Haemophilus Influencae	4	1,4 %
Enterobacter cloacae	3	1,1 %

MRSA	3	1,1 %
Salmonellen	3	1,1 %
Staph. Hominis	3	1,1 %
Streptokokken	3	1,1 %
Gramnegative Stäbchen	3	1,1 %
Streptococcus viridans	2	1,1 %
VRE	2	0,7 %
Bakterien, nicht näher bezeichnet	2	0,7 %
Grampositive Kokken	2	0,7 %
ORSA	2	0,7 %
Staph. Haemolyticus	2	0,7 %
Candida crusei	1	0,4 %
Chlamydien	1	0,4 %
Citrobacter	1	0,4 %
Corynebacterium	1	0,4 %
Enterococcus faecalis	1	0,4 %
Haemophilus parainfluencae	1	0,4 %
Pneumocystis jirovecii	1	0,4 %
Streptococcus mitis	1	0,4 %
Acinetbacter baumannii	1	0,4 %
Bacteroides spezies	1	0,4 %
Legionellen	1	0,4 %
Listeria monocytogenes	1	0,4 %
Pantoea agglomerans	1	0,4 %
Pseudomonas pyocyaneum	1	0,4 %
Rhodotorula	1	0,4 %
Corynebacterium ulcerans	1	0,4 %
Streptococcus dysgalactiae	1	0,4 %
Serratia liquefaciens	1	0,4 %
Kokken	1	0,4 %
Grampositive Kokken	1	0,4 %
Saccaromyces cerevisiae	1	0,4 %
Kontamination	1	0,4 %
Gesamt	280	

Tabelle 92: Erregerdiagnostik erste Infektion im Verlauf

Erregerdiagnostik Infektion 2

Erreger	Häufigkeit	Prozentangabe
E.coli	24	15,4 %
Koagulasengative Staphylokokken	17	10,9 %
Staph. aureus	12	7,7 %
Pseudomonas aeruginosa	9	5,8 %
Staphylokokken	7	4,5 %
Enterokokken	6	3,8 %
Staph. Epidermidis	6	3,8 %
Aspergillus	5	3,2 %
Enterococcus faecium	5	3,2 %
Grampositive Kokken	5	3,2 %
Klebsiellen, nicht näher bezeichnet	5	3,2 %
Candida, nicht näher bezeichnet	4	2,6 %
Gramnegative Stäbchen	4	2,6 %
Proteus mirabilis	4	2,6 %
Haemophilus influenzae	3	1,9 %
Klebsiella pneumoniae	3	1,9 %
Streptokokken	3	1,9 %
Clostridium difficile	2	1,3 %
Enterobacter cloacae	2	1,3 %
Hefen	2	1,3 %
MRSA	2	1,3 %
Mycobacterium tuberculosis	2	1,3 %
Pneumokokken	2	1,3 %
Pseudomonas pyocyaneum	2	1,3 %
Vancomycinresistente Enterokokken	2	1,3 %
Enterococcus faecalis	1	0,6 %
ORSA	1	0,6 %
Salmonellen	1	0,6 %
Stenotrophomonas maltophilia	1	0,6 %
Streptococcus mitis	1	0,6 %
Gramnegative Erreger	1	0,6 %
Strep. Gruppe C	1	0,6 %
Propionibakterien	1	0,6 %

Legionellen	1	0,6 %
Pantoea agglomerans	1	0,6 %
Peptostreptococcus	1	0,6 %
Kontamination	1	0,6 %
Burkholderia cepacia	1	0,6 %
Pilz	1	0,6 %
Campylobacter jejunii	1	0,6 %
Torulopsis glaberrata	1	0,6 %
Acinetobacter Iwoffii	1	0,6 %
Staph. albus	1	0,6 %
Gesamt	156	100 %

Tabelle 93: Erregerdiagnostik zweite Infektion im Verlauf

Erregerdiagnostik Infektion 3

Infektion	Häufigkeit	Prozentangabe
E. coli	11	22 %
Koagulasengative Staphylokokken	6	12 %
Streptococcus mitis	4	8 %
Staph. aureus	3	6 %
Staph. epidermidis	3	6 %
Klebsiellen, nicht näher bezeichnet	2	4 %
Klebsiella pneumoniae	2	4 %
Pseudomonas aeruginosa	2	4 %
Streptokokken	2	4 %
Vancomycinresistente Enterokokken	2	4 %
Enterococcus faecium	1	2 %
Enterococcus faecalis	1	2 %
Grampositive Kokken	1	2 %
ORSA	1	2 %
Proteus mirabilis	1	2 %
Staphylokokken	1	2 %
Stenotrophomonas maltophilia	1	2 %
Gramnegative Erreger	1	2 %
Gramnegative Stäbchen	1	2 %
Pseudomonas pyocyaneum	1	2 %

Staph. albus	1	2 %
Gesamt	50	100 %

Tabelle 94: Erregerdiagnostik dritte Infektion im Verlauf

Erregerdiagnostik Infektion 4

Erreger	Häufigkeit	Prozentangabe
Aspergillus	3	13,0 %
Candida, nicht näher bezeichnet	2	8,7 %
E. coli	2	8,7 %
Pseudomonas aeruginosa	2	8,7 %
Staph. epidermidis	2	8,7 %
Candida albicans	1	4,3 %
Enterokokken	1	4,3 %
Haemophilus influenzae	1	4,3 %
Koagulasenegative Staphylokokken	1	4,3 %
Staph. aureus	1	4,3 %
Staphylokokken	1	4,3 %
Streptococcus mitis	1	4,3 %
Vancomycinresistente Enterokokken	1	4,3 %
Acinetobacter jejunii	1	4,3 %
Pneumocystis carinii	1	4,3%
Enterobacter aerogenes	1	4,3 %
Rhanolla aquatilis	1	4,3 %
Gesamt	23	100 %

Tabelle 95: Erregerdiagnostik vierte Infektion im Verlauf