

Aus der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
kommissarischer Direktor: Prof. Dr. med. Ulrich Germing

Charakterisierung der Krankheitsprogression von Patienten mit
myelodysplastischen Syndromen

Dissertation

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

vorgelegt von
Marie-Helen Köhler

2022

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Ulrich Germing

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Eugen Ruckhäberle

Für meine Familie.

Teile dieser Arbeit wurden auf einer wissenschaftlichen Fachtagung präsentiert:

Marie-Helen Köhler, Jennifer Kaivers, Katrin Nachtkamp, Rainer Haas, Ulrich Germing, Judith Strapatsas: Charakterisierung der Krankheitsprogression von Patienten mit Myelodysplastischen Syndromen. Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie. 10. - 14. Oktober 2019, Berlin, DE.

Zusammenfassung

Myelodysplastische Syndrome (MDS) sind häufige Erkrankungen des blutbildenden Systems, die durch Folgen von Differenzierungsstörungen des Knochenmarks auffallen. Die Erkrankung kommt mit zunehmendem Alter vermehrt vor und ihre Entstehung ist häufig unklar. Bei Erstdiagnose zeigen Patienten unterschiedliche, meist unspezifische Symptome wie eine Anämie, eine Infekt- oder eine Blutungsneigung. Die Krankheitsverläufe sind unterschiedlich und reichen von langfristig stabilen Verläufen über prognostisch ungünstigere Verläufe mit einer schnellen Krankheitsprogression bis hin zur Entwicklung einer akuten myeloischen Leukämie (AML). Die Prognose der MDS-Patienten hängt von verschiedenen Krankheitscharakteristika, wie z.B. Blutbildparameter, dem Karyotyp oder der Blastenzahl im Knochenmark ab. Diese Parameter sind signifikant mit dem Gesamtüberleben und der AML-Progressionsrate assoziiert. Es existieren jedoch nur wenige Daten, die eine Krankheitsprogression zu einem prognostisch ungünstigeren *high-risk*-MDS-Subtyp beschreiben und solche Verläufe von längerfristig stabilen *low-risk*-MDS-Subtypen differenzieren. Ziel der Arbeit war es diese Verläufe genauer zu charakterisieren und Risikofaktoren für eine solche Krankheitsprogression zu identifizieren.

Basierend auf den Daten des Düsseldorfer MDS-Registers führte ich eine retrospektive Analyse der Daten von 1497 MDS-Patienten in Hinblick auf den Subtyp laut Einteilung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und die Risikokategorie gemäß *International Prognostic Scoring System Revised (IPSS-R)* durch. Die Datenerhebung und Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms *IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*, Ergebnisse mit $p < 0,05$ wurden als statistisch signifikant erachtet. Nach einem medianen *Follow-up* von 26 Monaten zeigten insgesamt 28,5 % der Patienten einen Krankheitsprogress zu einem prognostisch ungünstigeren MDS-Subtyp, ein AML-Übergang fand bei 30,6 % der Patienten statt.

Ein Krankheitsprogress innerhalb des MDS hatte vor allem für Niedrigrisikopatienten eine prognostische Relevanz, bei Hochrisikopatienten mit ohnehin schlechter Prognose hatte ein Krankheitsprogress keinen zusätzlichen prognostischen Einfluss. In der multivariaten Analyse bestätigte sich die Bedeutung der bekannten prognostischen Parameter (Blasten im Knochenmark, Karyotyp, Blutbildparameter), wobei insbesondere der Karyotyp für den Krankheitsprogress relevant war. Ein AML-Übergang hatte für alle Patienten den größten negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Infektionen waren die häufigste Todesursache sowohl bei Patienten mit als auch ohne Krankheitsprogress (33,5 % und 26,2 %). Bei Patienten ohne Krankheitsprogress fand sich in 9,8 % der Fälle keine krankheitsassoziierte Todesursache.

Die Ergebnisse der Studie sind bedeutsam, da sowohl die deutsche als auch die weltweite Population immer älter wird und somit von weiter steigenden Inzidenzen der MDS-Erkrankung auszugehen ist. Außerdem gibt es in der Literatur bisher wenige Arbeiten, die den Krankheitsverlauf hinsichtlich einer Krankheitsprogression untersuchten, meist wurde der Verlauf hinsichtlich des AML-Übergangs oder das Gesamtüberleben analysiert. Erstmals ließ sich zeigen, dass eine Risikobewertung zur Prognoseeinschätzung im Verlauf bedeutsam ist und mit Einschränkungen anhand des IPSS-R erfolgen kann. Anhand dieser Zusammenhänge ist zu diskutieren, ob man so bei Patienten, die eigentlich keine intensive Therapie erhalten hätten eine solche nun überhaupt oder früher als bisher in Erwägung ziehen sollte.

Summary

Myelodysplastic syndromes are common disorders of the hematopoietic system which can become symptomatic due to consequences of disrupted differentiation of the bone marrow cells. These diseases become more frequent with older age and their origin is often unknown. At diagnosis most patients show unspecific symptoms like anemia, increased bleeding, or an increased susceptibility to infection. The course of the disease differs from a long-term stable disease to a rapidly progressing disease and AML evolution. The prognosis of patients with myelodysplastic syndromes (MDS) depends on several disease characteristics as cell counts of the peripheral blood, cytogenetic findings, and the bone marrow blast count, respectively. These parameters have shown a clear association with overall survival rates and the rates of AML progression. However, there exists only little data on the frequency of disease progression to an unfavorable MDS-subtype. The purpose of this study was to characterize these disease progressions and to identify risk factors.

Based on the Düsseldorf MDS-registry, I retrospectively analyzed the course of disease of 1497 MDS-patients regarding WHO subtype and IPSS-R risk category. Data acquisition and analysis was performed by using IBM statistical package for the social sciences (SPSS), results with $p < 0,05$ were regarded as statistically significant. After a median follow-up of 26 months, 28,5 % of patients presented a progression of their disease towards an unfavorable MDS-subtype. An AML evolution occurred in 30,6 % of patients.

Beside AML evolution, MDS progression had a significant impact on prognosis, especially for lower risk patients, as higher risk patients had a worse prognosis anyway and therefore no additional decline in prognosis was registered after a disease progression in this group. The multivariate analysis validated the importance of the known prognostic parameters (marrow blast count, cytogenetics, cytopenias) indicating that cytogenetics had the biggest impact on disease progression. An AML evolution had the biggest negative impact on overall survival for all patients. Fatal infections were the most frequent cause of death in patients both with and without MDS-progression (33,5 % and 26,2 %, respectively). In those patients without MDS-progression not-disease-related causes of death were found in 9,8 % of cases.

Our findings are of importance as the German as well as the worldwide population keeps on aging and therefore a rising incidence of myelodysplastic syndromes is to be expected. Furthermore, there is only little other research with a focus on MDS disease progression. Other researchers focused on disease progression to AML or overall survival in their analyses. We could show as one of the first that a reoccurring risk assessment is relevant and that the IPSS-R can be used to do so with few limitations. In this context it is to be discussed whether patients, that would not have been considered for intensified therapy should be getting the option for treatment sooner.

Abkürzungen

	Deutsch	Englisch
AML	Akute myeloische Leukämie	
ANC	Absolute Neutrophilen Zahl	<i>absolute neutrophile count</i>
BSC	Bestmöglich unterstützende Behandlungsmaßnahmen	<i>Best supportive Care</i>
CMML	Chronisch myelomonozytäre Leukämie	
Del5q	Deletion des langen Arms von Chromosom 5	
dl	Deziliter	
ED	Erstdiagnose	
EPO	Erythropoetin	
FAB		<i>French-American-British Cooperative Group</i>
G-CSF	Granulozyten-stimulierender Faktor	<i>Granulocyte Colony stimulating factor</i>
Hb	Hämoglobin	
IPSS		<i>International Prognostic Scoring System</i>
IPSS-R		<i>Revised International Prognostic Scoring System</i>
MDS	Myelodysplastisches Syndrom	
MDS-EB	Myelodysplastisches Syndrom mit Blastenexzess	<i>MDS with excess blasts</i>
MDS- MLD	MDS mit Mehrliniendysplasie	<i>MDS with multilineage dysplasia</i>
MDS-RS	MDS mit Ringsideroblasten	<i>MDS with ring sideroblasts</i>
MDS-RS- MLD	MDS mit Ringsideroblasten und Mehrliniendysplasie	<i>MDS-RS with multilineage dysplasia</i>
MDS-RS- SLD	MDS mit Ringsideroblasten und Einliniendysplasie	<i>MDS-RS with single lineage dysplasia</i>

<i>MDS-SLD</i>	MDS mit Einliniendysplasie	<i>MDS with single lineage dysplasia</i>
<i>MDS-U</i>	Unklassifizierbares MDS	<i>MDS, unclassifiable</i>
<i>mg</i>	Milligramm	
<i>ml</i>	Milliliter	
<i>RA</i>	Refraktäre Anämie	
<i>RAEB</i>	Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss	<i>Refractory Anaemia with Excess Blasts</i>
<i>RARS</i>	Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten	<i>Refractory Anaemia with ring sideroblasts</i>
<i>RCMD</i>	Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie	<i>Refractory cytopenia with multilineage dysplasia</i>
<i>RS</i>	Ringsideroblasten	
<i>SPSS</i>		<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
<i>WHO</i>	Weltgesundheitsorganisation	<i>World Health Organization</i>
<i>WPSS</i>		<i>WHO-adapted Prognostic Scoring System</i>

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Definition, Ätiologie & Epidemiologie der MDS	1
1.2	Klassifikation.....	3
1.3	Prognose.....	6
1.3.1	International Prognostic Scoring System (IPSS) / Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R)	7
1.3.2	WHO-classification-based-Scoring-System (WPSS).....	9
1.4	Therapie.....	9
1.5	Ziele der Arbeit	11
2	Material und Methoden	13
2.1	Datenerhebung.....	13
2.2	Statistik.....	14
3	Ergebnisse	16
3.1	Patientencharakteristika	16
3.1.1	Gesamtkohorte	16
3.1.2	BSC-Kohorte	19
3.1.3	Therapierte Kohorte	22
3.2	Charakterisierung des Krankheitsverlaufs	24
3.2.1	Krankheitsverlauf in Abhängigkeit der Therapie.....	24
3.2.2	Laborwertveränderungen zwischen Erstdiagnose und Krankheitsprogress	26
3.2.3	Laborwertveränderungen zwischen Erstdiagnose und AML-Übergang.....	29
3.2.4	Krankheitsverlauf nach WHO-Subtyp	32
3.2.5	Krankheitsverlauf nach IPSS-R/ WPSS.....	35
3.2.6	Krankheitsverlauf in Abhängigkeit des Blastenanteils	38
3.2.7	Multivariate Analyse	40
3.3	Einfluss des Krankheitsprogresses auf die Prognose	41
3.3.1	Gesamtüberleben ab Progress	43
3.3.2	AML-Übergang nach Progress.....	46
3.3.3	Todesursachen	48
4	Diskussion	50
4.1	Methodik und Studiendesign	51

4.1.1	Patientenkollektiv	51
4.1.2	Datenerhebung und Auswertung.....	51
4.2	<i>Ergebnisse</i>	53
4.3	<i>Schlussfolgerungen</i>	59
5	Literatur und Quellenverzeichnis.....	62

Abbildungsverzeichnis

<i>Abb. 1: Mehrschrittpathogenese des MDS, adaptiert nach (Nolte and Hofmann, 2008)</i>	<i>2</i>
<i>Abb. 2: Therapiezeitpunkt.....</i>	<i>18</i>
<i>Abb. 3: Zeit bis zum ersten Progress nach erhaltener Therapie</i>	<i>25</i>
<i>Abb. 4: Überleben bis zum 1. MDS-Progress nach WHO bei Erstdiagnose (alle Patienten).....</i>	<i>33</i>
<i>Abb. 5: Überleben bis zum 1. MDS-Progress nach WHO bei ED (BSC)</i>	<i>34</i>
<i>Abb. 6: Überleben bis zum 1. MDS-Progress nach IPSS-R bei Erstdiagnose (alle Patienten)</i>	<i>36</i>
<i>Abb. 7: Überleben bis 1. MDS-Progress nach IPSS-R bei Erstdiagnose (BSC)</i>	<i>37</i>
<i>Abb. 8: Überleben bis 1. MDS-Progress nach WPSS bei Erstdiagnose (BSC)</i>	<i>38</i>
<i>Abb. 9: Überleben bis zum 1. MDS-Progress nach KM-Blastenanteil bei Erstdiagnose (alle Patienten).....</i>	<i>38</i>
<i>Abb. 10: Überleben bis zum 1. MDS-Progress nach KM-Blastenanteil bei Erstdiagnose (BSC).....</i>	<i>39</i>
<i>Abb. 11: Überleben bis zum 1. MDS-Progress nach KM-Blastenanteil bei Erstdiagnose (therapiert).....</i>	<i>39</i>
<i>Abb. 12: Gesamtüberleben ab Progress nach IPSS-R/AML beim 1. MDS-Progress (alle Patienten)</i>	<i>43</i>
<i>Abb. 13: Überleben ab 1. MDS-Progress nach IPSS-R beim 1. Progress (BSC-Patienten).....</i>	<i>44</i>
<i>Abb. 14: Überleben ab 1. MDS-Progress nach IPSS-R (therapierte Pat.).....</i>	<i>45</i>
<i>Abb. 15: Überleben ab 1. MDS-Progress nach erhaltener Therapie</i>	<i>46</i>

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: WHO-Klassifikation 2016 myelodysplastischer Syndrome</i>	5
<i>Tabelle 2: WHO-Klassifikation 2016 myelodysplastischer/ myeloproliferativer Neoplasien</i>	6
<i>Tabelle 3: Definition des IPSS-R</i>	8
<i>Tabelle 4: IPSS-R Risikokategorien und klinischer Verlauf</i>	8
<i>Tabelle 5: Definition des WPSS</i>	9
<i>Tabelle 6: Baseline Charakteristika Gesamtkohorte</i>	17
<i>Tabelle 7: Erhaltene Therapie in Abhängigkeit des Zeitpunkts</i>	19
<i>Tabelle 8: Baseline Charakteristika BSC</i>	21
<i>Tabelle 9: Baseline Charakteristika therapierte Patienten</i>	23
<i>Tabelle 10: Vergleich Therapie und IPSS-R bei Erstdiagnose</i>	26
<i>Tabelle 11: Hb nach IPSS-R Kategorie bei Erstdiagnose und 1. Krankheitsprogress</i>	27
<i>Tabelle 12: Thrombozyten nach IPSS-R bei Erstdiagnose und 1. MDS-Progress</i>	28
<i>Tabelle 13: ANC nach IPSS-R bei Erstdiagnose und 1. MDS-Progress</i>	29
<i>Tabelle 14: Hb nach IPSS-R bei AML-Übergang</i>	30
<i>Tabelle 15: Thrombozyten nach IPSS-R bei AML-Übergang</i>	31
<i>Tabelle 16: Granulozyten nach IPSS-R bei AML-Übergang</i>	31
<i>Tabelle 17: WHO bei Erstdiagnose und 1. MDS-Progress (BSC)</i>	33
<i>Tabelle 18: IPSS-R bei Erstdiagnose und zum 1. MDS-Progress (BSC)</i>	35
<i>Tabelle 19: Schrittweise multivariate Analyse aller Patienten (n=506)</i>	40
<i>Tabelle 20: schrittweise multivariate Analyse für MDS-Progress ohne AML für BSC-Patienten (n=272)</i>	41
<i>Tabelle 21: Cox Modell mit Progress als zeitabhängige Kovariate bzgl. des Einflusses auf die Prognose (n=1367)</i>	42
<i>Tabelle 22: WHO-Stadium bei Erstdiagnose und beim 1. MDS-Progress bei Patienten mit AML-Übergang nach MDS-Progress</i>	47
<i>Tabelle 23: IPSS-R bei Erstdiagnose und beim 1. Krankheitsprogress bei Patienten mit AML-Übergang nach MDS-Progress</i>	48
<i>Tabelle 24: Todesursachen</i>	49

1 Einleitung

1.1 Definition, Ätiologie & Epidemiologie der MDS

Bei Myelodysplastischen Syndromen (MDS) handelt es sich um erworbene Erkrankungen des hämatopoetischen Systems, welche mit einer Inzidenz von 3,78/100 000 Einwohnern pro Jahr zu den häufigsten malignen hämatologischen Erkrankungen gehört. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung liegt bei Männern bei 71 Jahren und bei Frauen bei 75 Jahren. Mit zunehmendem Lebensalter steigt auch die Prävalenz, wobei Männer etwas häufiger als Frauen betroffen sind (Neukirchen et al., 2011). Ausnahme bildet der MDS-5q-Typ, hier zeigt sich eine weibliche Dominanz (Pedersen, 1998) .

Charakteristisch für MDS sind Dysplasien der hämatopoetischen Zellen des Knochenmarks sowie Zytopenien einer oder mehrerer Zellreihen im peripheren Blut. Bei ca. 20 % der Patienten entwickelt sich im Verlauf eine akute myeloische Leukämie (AML). Bei 50% der MDS-Erkrankten werden zudem Veränderungen der Chromosomen der Knochenmarkzellen festgestellt. (Germing et al., 2013)

Die Erkrankung gilt bis heute als idiopathisch, da in über 90 % der Fälle kein Krankheitsauslöser gefunden werden kann, diese Fälle werden als primär oder *de novo* MDS bezeichnet (Germing et al., 2004, Aul et al., 1992). Ein erhöhtes Erkrankungsrisiko haben besonders jüngere Patienten mit bestimmten genetischen Defekten. Bei 2-3 % der an einem Fanconi-Syndrom Erkrankten und bei 1-2 % der Patienten mit einer kongenitalen Dyskeratose findet sich ein MDS (Aul et al., 1992) (Aul et al., 1998). Auch genetische und familiäre Dispositionen für das Auftreten eines MDS bei Erwachsenen wurden beschrieben (Lucas et al., 1989).

Sekundäre MDS treten in etwa 5-10 % der Fälle auf und entstehen durch den Einfluss von Noxen auf den Körper. Besonders iatrogene Faktoren wie Strahlen- oder Chemotherapie können ein therapieassoziiertes MDS auslösen. Außerdem erhöhen eine vermehrte Exposition gegenüber organischen Lösungsmitteln (z.B. Benzole und halogenierte Kohlenwasserstoffe), Zigarettenrauch und der Gebrauch von Haarfärbemitteln das Risiko einer MDS-Entwicklung (Aul et al., 1998, Irons et al., 2010). Auch nach den Atombombenabwürfen in Japan wurden vermehrt MDS beobachtet (Dempke, 2006).

Patienten mit sekundärem MDS sind durchschnittlich jünger als die primär Erkrankten. Sie entwickeln häufiger eine AML und haben so auch eine wesentlich kürzere Überlebenszeit (Aul et al., 1995). Durch die steigende Lebenserwartung in den Industrienationen kann auch zukünftig von einer zunehmenden Prävalenz ausgegangen werden.

Die Pathogenese der MDS ist noch nicht abschließen geklärt. Als Basis kann wahrscheinlich auch hier die Theorie der Mehrschrittpathogenese, welche bei anderen Tumorerkrankungen nachgewiesen werden konnte (Nordling, 1953, Knudson, 1971). Auch bei der Entstehung und dem Verlauf der Myelodysplastischen Syndrome ist davon auszugehen, dass diverse Einflüsse auf den Zellzyklus und die Transkription von Tumorsuppressoren akkumulieren und zur Expansion eines MDS-Klons führen (Nolte and Hofmann, 2008) (Abb. 1).

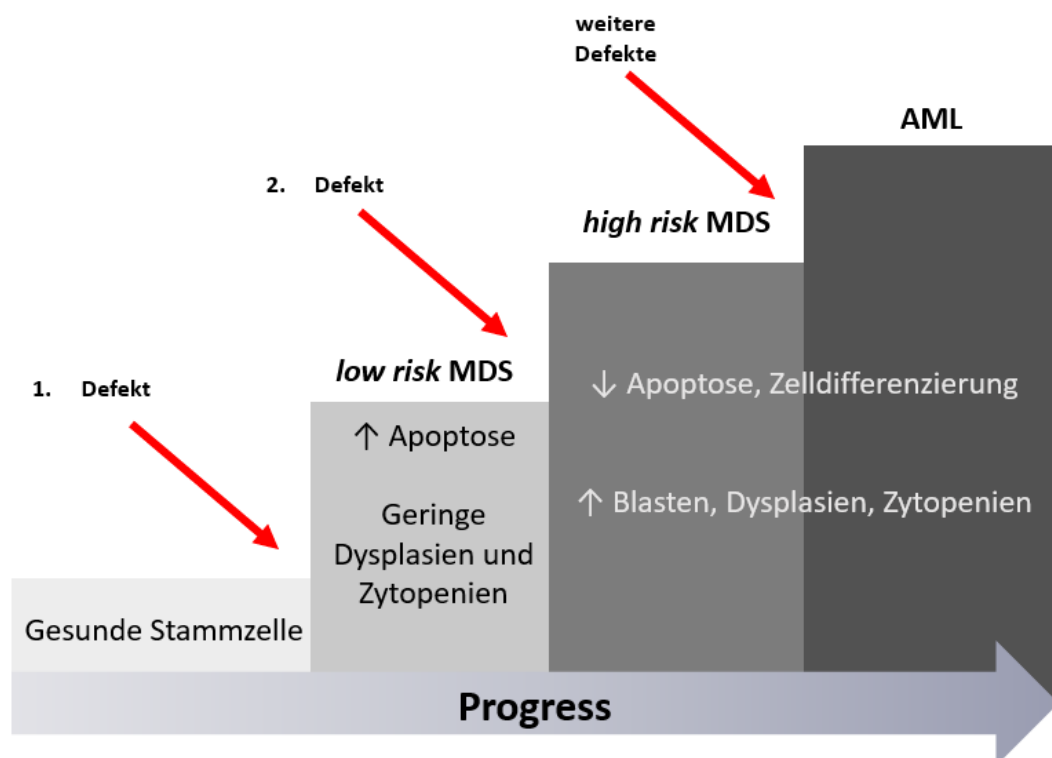


Abb. 1: Mehrschrittpathogenese des MDS, adaptiert nach (Nolte and Hofmann, 2008)

Vereinfachte Darstellung des komplexen Prozesses der Onkogenese durch mehrzeitige, kumulierende Stammzellschädigungen, die ursächlich für eine Krankheitsprogression von *low-risk*-MDS über *high-risk*-MDS bis hin zu einer AML sind.

Ob sich im Verlauf eine Leukämie entwickelt, ist wahrscheinlich weniger abhängig von der Reihenfolge der Alterationen, sondern mehr von den daran beteiligten Genen. Bisher

unbekannt ist der exakte Ursprung des MDS-Klons im hämatopoetischen Progenitor Kompartiment. Die Schädigung und maligne Transformation erfolgt wahrscheinlich bereits auf der myeloischen Stammzellebene (Schmitt-Graeff et al., 2000). Folgende Faktoren wirken sich zudem auf die Pathogenese eines MDS aus, darunter beispielsweise eine gesteigerte Selbsterneuerungsrate der hämatopoetischen Stammzelle oder die Aneignung einer Selbsterneuerungsfähigkeit auf der Progenitorebene, gesteigerte Proliferation des krankheitsauslösenden Klons, beeinträchtigte Differenzierung, genetische und epigenetische Instabilität, anti-apoptotische Mechanismen der krankheitsauslösenden Zellen, eine Umgehung des Immunsystems und die Suppression der normalen Hämatopoese (Bejar et al., 2011).

Die genannten Mechanismen führen im Verlauf zu schweren Differenzierungsstörungen im Knochenmark, die zu den für MDS charakteristischen peripheren Zytopenien führen. Diese verstärken sich meist im Krankheitsverlauf und mit gleichzeitig sinkender Apoptoserate kommt es zu einer Aktivierung von Onkogenen und/ oder zu Chromosomenaberrationen, was wiederum zu einer malignen Transformation mit unkontrollierter Expansion unreifer Zellen, einem sogenannten Blastenüberschuss, führt. (Michl, 2005)

Die häufigsten Todesursachen von MDS-Patienten sind innere Blutungen oder Infektionen. Etwa ein Drittel aller MDS-Patienten entwickelt im Verlauf der Erkrankung eine akute Leukämie, die viele Patienten auch trotz sofort eingeleiteter Chemotherapie nicht lange überleben, da ihr Zustand in der Regel sehr geschwächt ist (Germing et al., 2000).

1.2 Klassifikation

Nach einem 1938 veröffentlichten Bericht über therapierefraktäre Anämien (Rhoads, 1938), nannte man Myelodysplastische Syndrome in den darauffolgenden Jahren auch schleichende oder schwelende Leukämie, Präleukämie oder Dysmyelopoetisches Syndrom, bis die *French-American-British (FAB) Cooperative Group* 1982 das erste Klassifikationssystem der MDS vorschlug. Es hatte zum Ziel die Diagnosen zu vereinheitlichen und so auch die Therapie und Prognose der Erkrankung zu vereinfachen. Es basierte auf zytomorphologischen Kriterien, medullärem und peripherem Blastenanteil, dem Nachweis von Ringsideroblasten und Auer-Stäbchen sowie der Monozytenzahl im

Blut. Für über 20 Jahre war es der Goldstandard der MDS-Diagnostik, der die MDS in fünf Subtypen unterteilte.

Im Laufe der Zeit zeigte sich, dass die FAB-Gruppen uneinheitliche Krankheitsverläufe aufwiesen und dass diese Klassifikation nicht alle Patienten einschloss. Dies führte dazu, dass im Jahr 2000 die FAB-Klassifikation durch die neue Klassifikation der *World Health Organization* (WHO) abgelöst wurde (Bennett, 2000). Ziel der neuen Klassifikation war es, durch die Berücksichtigung weiterer Parameter genauere Aussagen über die Prognose, das Überleben und die Progressionswahrscheinlichkeit treffen zu können (Germin und Kundgen, 2012).

Die WHO-Klassifikation von 2008 nahm eine Chromosomenaberration (eine Deletion auf dem langen Arm von Chromosom 5 (del 5q) auf und auch die AML wurde neu definiert. Die Diagnose AML wurde nun bereits ab einem Blastenanteil von 20 % im Knochenmark gestellt, statt wie zuvor bei 30 %.

Die neueste Version der Klassifikation stammt aus dem Jahr 2016 (Tabelle 1) und ist keine komplette Neuauslegung, sondern vielmehr eine Revision der Einteilung aus dem Jahr 2008. Besondere Berücksichtigung erfuhren hier die Entdeckung von molekularen Faktoren sowie die Charakterisierung und Standardisierung morphologischer Merkmale. Die neueste WHO-Klassifikation vertritt einen interdisziplinären Ansatz aus hämatologischen, morphologischen, zytogenetischen und molekulargenetischen Anteilen.

Die Gruppe der chronischen myelomonozytären Leukämien (CMML) wird anhand des prozentualen Blastenanteils im Knochenmark und/oder im peripheren Blut in drei verschiedene Gruppen eingeteilt, was deutliche prognostische Relevanz hat (Tabelle 2). (Arber et al., 2016)

Kategorie	Peripheres Blut ¹⁾	Blasten im Knochenmark	Karyotyp
MDS-SLD	Einliniendysplasie, Uni- oder Bizytopenie, < 1 % Blasten	< 5 %	Alle, außer del(5q) +- 1 andere non-chr 7 Aberration
MDS-MLD	Mehrliniendysplasie, Uni-, Bi- oder Panzytopenie, < 1 % Blasten	< 5 %	Alle, außer del(5q) +- 1 andere non-chr 7 Aberration
MDS-RS-SLD ⁴⁾	Einliniendysplasie, Uni- oder Bizytopenie, < 1 % Blasten	< 5 %	Alle, außer del(5q) +- 1 andere non-chr 7 Aberration
MDS-RS-MLD ⁴⁾	Mehrliniendysplasie, Uni-, Bi- oder Panzytopenie, < 1 % Blasten	< 5 %	Alle, außer del(5q) +- 1 andere non-chr 7 Aberration
MDS with del(5q)	Ein- oder Mehrliniendysplasie, Uni- oder Bizytopenie, < 1 % Blasten	< 5 %	Del(5q) isoliert oder mit 1 anderen noch chr 7 Aberration
MDS-EB1	Uni-, Bi- oder Panzytopenie, 2-4 % Blasten	5-9 %	Irrelevant
MDS-EB2	Uni-, Bi- oder Panzytopenie, 5-19 % Blasten	10-19 %	Irrelevant
MDS-U	Ein- oder Mehrliniendysplasie, Uni-, Bi- oder Panzytopenie, < 1 % Blasten	< 5 %	MDS-definierende Abnormalität

Tabelle 1: WHO-Klassifikation 2016 myelodysplastischer Syndrome.

Diese Klassifikation teilt die MDS anhand der Zytopenien, der Blastenzahl und des Karyotypen in unterschiedliche Krankheitsstadien ein. Die Krankheitsstadien lauten MDS mit Einliniendysplasie (MDS-SLD), MDS mit Mehrliniendysplasie (MDS-MLD), diese gibt es jeweils auch mit Ringsideroblasten (RS), MDS mit Deletion 5q, MDS mit Blastenüberschuss (MDS-EB1 und MDS-EB2) sowie die unklassifizierten MDS (MDS-U).

¹⁾ Zytopenien definiert als Hämoglobin < 100 g/L, Thrombozyten < 100x /nl, absolute neutrophile Granulozytenzahl (ANC) < 1,8 /nl

⁴⁾ Fälle mit ≥ 15 % Ringsideroblasten haben *per definitionem* eine signifikante Dyserythropoese und sind daher MDS-RS-SLD

Typ	Blut	Knochenmark
CMML 0	< 2 % Blasten Uni- oder Bizytopenie Monozyten > 1000/μl, Monozyten > 10 % der Leukozytenzahl, keine Auerstäbchen	< 5 % Blasten, Dysplasien in > 10 % der Zellen in 1-3 Reihen, keine Auerstäbchen kein BCR-ABL, PDGFR a oder b, FGFR1, PCM1-JAK2
CMML 1	< 5 % Blasten Uni- oder Bizytopenie Monozyten > 1000/μl, Monozyten > 10 % der Leukozytenzahl, keine Auerstäbchen	< 10 % Blasten, Dysplasien in > 10 % der Zellen in 1-3 Reihen, keine Auerstäbchen kein BCR-ABL, PDGFR a oder b, FGFR1, PCM1-JAK2
CMML 2	< 20 % Blasten, Uni- oder Bizytopenie Monozyten > 1000/μl Auerstäbchen möglich	< 20 % Blasten, Dysplasien in > 10 % der Zellen in 1-3 Reihen, Auerstäbchen möglich kein BCR-ABL, PDGFR a oder b, FGFR1, PCM1-JAK2

Tabelle 2: WHO-Klassifikation 2016 myelodysplastischer/ myeloproliferativer Neoplasien

Die WHO-Klassifikation teilt auch die chronischen myelomonozytären Leukämien (CMML) in drei Stadien ein, die Einteilung erfolgt anhand der Blastenzahl im Blut und im Knochenmark, außerdem bezieht sie spezifische Genmutationen (den Verlust von BCR-ABL, PDGFR a oder b, FGFR1, PCM1-JAK2) mit ein. Die Anzahl der Zytopenien und der Karyotyp sind für die Einteilung nicht entscheidend.

Abkürzungen: *breakpoint cluster region Abelson für Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1* (BCR-ABL), *Platelet Derived Growth Factor* (PDGFR a oder b), *Fibroblast Growth Factor 1* (FGFR1), *human autoantigen pericentriolar material gene 1 - Janus activated kinase 2* (PCM1-JAK2)

1.3 Prognose

Da die mediane Überlebenszeit der Erkrankten eine große Streuung von wenigen Monaten bis hin zu mehreren Jahren aufwies, war die Prognosestellung früher sehr schwierig. Ziel der Prognosescores war es, Hochrisikopatienten von Niedrigrisikopatienten zu differenzieren um somit entsprechende Therapiekonzepte einleiten und rechtfertigen zu können (Germinig et al., 2013).

Viele verschiedene klinische, laborchemische, morphologische und zytogenetische Parameter beeinflussten die Prognose. Beispiele hierfür waren der Hämoglobin-Wert, die Thrombozytenzahl, der Blastenanteil in Blut und Knochenmark, genetische Mutationen,

Alter, Geschlecht, Transfusionsbedürftigkeit und Komorbiditäten der Patienten (Germing et al., 2008). Die im Folgenden beschriebenen Prognosescores beziehen sich in ihrer Risikobewertung auf das Risiko eine AML zu entwickeln und das Risiko eines verkürzten Gesamtüberlebens. Das Risiko einen Krankheitsprogress innerhalb des MDS zu erleiden war bisher nicht Gegenstand der Forschung.

1.3.1 *International Prognostic Scoring System (IPSS) / Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R)*

Den aktuellen Goldstandard stellt das *Revised International Prognostic Scoring System* (IPSS-R) (Tabelle 3) aus dem Jahr 2012 dar. Hierbei handelt es sich um eine überarbeitete Form des 1997 veröffentlichten *International Prognostic Scoring System* (IPSS). Der IPSS-R berechnet sich aus zugewiesenen Punktwerten für den Karyotyp, die Blastenzahl im Knochenmark und Veränderungen des Blutbilds in Bezug auf Hämoglobin, Thrombozyten und neutrophile Granulozyten. Im Vergleich zum IPSS bekommt die Zytogenetik hier eine stärkere Wichtung, da sich in 50 % der primären und in etwa 80 % der therapieassoziierten MDS chromosomale Veränderungen finden, die mit der herabgesetzten Lebenserwartung korrelieren (Haase et al., 2007). Außerdem betrachtet der IPSS-R das Ausmaß und nicht alleinig die Anzahl der Zytopenien (Germing and Kundgen, 2012). Auch wenn der modifizierte IPSS-R präziser in der Prognosestellung ist, findet das IPSS im klinischen Alltag durch seine einfache Handhabung und Reproduzierbarkeit weiterhin Verwendung (Greenberg et al., 2012).

Score	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Zytogenetische Gruppe ¹⁾	<i>Very good</i>	-	<i>Good</i>	-	<i>Inter-mediate</i>	<i>Poor</i>	<i>Very poor</i>
Blasten im Knochenmark (%)	< 2	-	> 2-5	-	5-10	> 10	
Hämoglobin	> 10	-	8-10	< 8			
Thrombozyten	> 100	50 - < 100	< 50				
ANC	> 0,8	< 0,8					

Tabelle 3: Definition des IPSS-R

Der IPSS-R lässt sich anhand der Zytogenetik, der Blastenzahl im Knochenmark und Blutbildparametern (Hämoglobin, Thrombozyten und neutrophile Granulozyten (ANC)) errechnen.

¹⁾ *very good* = del (11q), -Y

good = normaler Karyotyp, del(20q), del(5q), del (12p), doppelte Abberationen inkl. del (5q);

Intermediate = +8, del(7q), +19, jeder andere einzelne oder doppelte unabhängige Klon

Poor = -7, inv (3)/t(3q)/del(3q), doppelte inkl. -7/del(7q), complex: 3 Aberrationen

Very poor = *Complex* > 3 Aberrationen

Score	Risikogruppen	Überleben in Jahren (Median)	Zeit bis 25 % der Patienten eine AML-Evolution zeigen in Jahren (Median)
0 - 1,5	<i>Very low</i>	8,8	-
1,5 – 3	<i>Low</i>	5,3	10,8
> 3 – 4,5	<i>Intermediate</i>	3,0	3,2
4,5 – 6	<i>High</i>	1,6	1,4
> 6	<i>Very high</i>	0,8	0,73

Tabelle 4: IPSS-R Risikokategorien und klinischer Verlauf.

Der IPSS-R Prognosescore zeigt, dass mit steigendem Risikoscore ein verringertes Gesamtüberleben und ein schnellerer AML-Übergang einhergehen.

1.3.2 WHO-classification-based-Scoring-System (WPSS)

Ziel des 2007 veröffentlichten *WHO-classification-based-prognostic-scoring-system* (WPSS) war es, ein dynamisches Prognosemodell zu schaffen, das eine Aussage zum Überleben und zur AML-Evolution zu jedem Zeitpunkt ermöglichte (Malcovati et al., 2007). Der Score berücksichtigt den Karyotyp, statt der Blastenzahl im Knochenmark werden Informationen zum WHO-Typ und statt Blutbildparameter wird die Transfusionsbedürftigkeit verwendet (Tabelle 5).

	Score	0	1	2	3
WHO Typ		RA/ RARS/ 5q-	RCMD/ RS	RCMD- RAEB I	RAEB II
Karyotyp Risiko ¹⁾		Low	Intermediate	High	-
Transfusionsabhängigkeit ²⁾		keine	regelmäßig	-	-

Tabelle 5: Definition des WPSS

Die Risikogruppen wurden anhand des WPSS folgendermaßen eingeteilt: *very low* (Score = 0), *low* (Score = 1), *intermediate* (Score = 2), *high* (Score = 3 – 4) und *very high* (Score = 5 – 6)

¹⁾ *low risk* = normaler Karyotyp, del(5q), del(20q), -Y

high risk = komplexer Karyotyp (≥3 Anomalien), Chromosom 7- Anomalien

intermediate risk = alle anderen Abberationen

²⁾ mindestens eine Transfusion alle acht Wochen über einen Zeitraum von vier Monaten

Abkürzungen: Weltgesundheitsorganisation (WHO), Refraktäre Anämie (RA), Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS), MDS mit der Deletion 5q (5q-), Refraktäre Zytopenie mit Mehrliniendysplasie (RCMD), Refraktäre Zytopenie mit Mehrliniendysplasie und Ringsideroblasten (RCMD-RS), Refraktäre Anämie mit Blastenexzess (RAEB)

1.4 Therapie

Die Therapie der MDS-Patienten richtet sich nach deren Risikogruppe laut IPSS-Score. Danach werden sie entweder als Niedrigrisikopatienten (IPSS *low* oder *intermediate 1*) oder als Hochrisikopatienten (IPSS *intermediate 2* oder *high*) eingeteilt (Fenaux and Ades, 2013, Greenberg et al., 1997).

Niedrigrisikopatienten werden primär supportiv behandelt. Dazu zählen Wachstumsfaktoren bei vorhandener Anämie oder Neutropenie (Erythropoetin (EPO) und Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor (G-CSF)). Ein besonders gutes Ansprechen auf

EPO zeigen Patienten mit einem niedrigen Serumspiegel von EPO und wenigen Transfusionen (Fenaux and Ades, 2013, Santini et al., 2013). Sprechen die Patienten unzureichend auf die Therapie an, stellt die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten eine Alternative dar. Bei diesen Patienten kann es durch die regelmäßigen Transfusionen jedoch zu Eisenüberladungen kommen. Hier wird eine Eisenchelationstherapie empfohlen, um Schäden durch Eisenablagerungen zu vermeiden. Außerdem zeigte sich, dass durch eine regelmäßige Therapie mit Eisenchelatoren nicht nur Organkomplikationen verhindert werden, sondern auch, dass sich diese positiv auf die Hämatopoese auswirken. (Germinig et al., 2013, Rose et al., 2010, Cheong et al., 2014)

Eine therapeutische Sonderstellung nehmen jene Patienten ein, die eine Deletion des langen Arms des Chromosoms 5 aufweisen. Für diese Gruppe ist Lenalidomid, eine immunmodulatorische Substanz, deren Wirkmechanismus noch nicht vollständig geklärt ist, zugelassen (Fenaux and Ades, 2013). In über der Hälfte der behandelten Patienten zeigt sich eine zytogenetische Remission oder es kommt zu einer Transfusionsunabhängigkeit (List et al., 2005, Fenaux et al., 2011).

Ähnlich zur Therapie einer AML werden MDS-Patienten in Einzelfällen auch mit intensiven Chemotherapien behandelt, um eine etablierte Therapieoption handelt es sich hierbei jedoch nicht. In Einzelfällen, z.B. zur Remissionsinduktion vor einer geplanten allogenen Stammzelltransplantation, sind Chemotherapien eine sinnvolle Option. Es ist jedoch erwiesen, dass Patienten mit einem Hochrisiko-Karyotyp ohne direkt anschließende Stammzelltransplantation nicht von einer solchen Therapie profitieren. (Malcovati et al., 2013)

Die Therapieoption mit dem höchsten kurativen Potential für Patienten mit myelodysplastischen Syndromen ist die allogene Stammzelltransplantation. Sie kommt vor allem für jüngere *high-risk*-Patienten (< 70 Jahren) in Frage, da die Therapieform selbst mit einem hohen Risiko behaftet ist. Bei Patienten mit einem niedrigen Risikoprofil kommt die Stammzelltransplantation insbesondere als Therapie in Frage, wenn sie einen hohen Transfusionsbedarf haben. (Germinig et al., 2013)

Das krankheitsfreie Überleben nach einer Stammzelltransplantation beträgt zwischen 29 und 40 %, die therapiebedingte Mortalität liegt jedoch auch zwischen 30 % und 50 %. Sie

geht in den letzten Jahren jedoch durch Verbesserung der supportiven Therapien, differenziertere Spenderauswahl, Verbesserung der Transplantationsverfahren sowie Transplantationsregime kontinuierlich zurück. (de Witte et al., 2000, Sierra et al., 2002)

Patienten, denen aufgrund ihres Alters keine Stammzelltransplantation zu Verfügung steht, können im Rahmen einer epigenetischen Therapie mit den demethylierenden bzw. deacetylierenden Substanzen Azacitidin und Decitabin behandelt werden. Auch wenn so keine Heilung erreicht wird, zeigte sich eine Zunahme des Gesamtüberlebens und eine geringere Rate an AML-Übergängen unter Azacitidin-Therapie (Fenaux et al., 2009).

1.5 Ziele der Arbeit

Da Myelodysplastische Syndrome sehr unterschiedliche Verläufe aufweisen, stellt sich die Frage, ob sich diese anhand fester Kriterien charakterisieren lassen. Welche Merkmale waren spezifisch für die Patienten, die innerhalb des MDS progredient waren und inwiefern unterschieden sie sich von Patienten, die unmittelbar eine AML entwickelten? Anhand der ermittelten Daten wollte ich untersuchen, ob es spezielle Charakteristika gab, die die entsprechenden Patienten identifizierten und anhand derer man den Verlauf absehen konnte.

Die Fragestellung ist relevant, weil es große Unterschiede im Verlauf der Krankheit gibt. Eine gezieltere Unterscheidung von Hoch- und Niedrigrisiko-Patienten erlaubt eine spezifischere Therapie mit angepassten Risiken. Als langfristiges Ziel könnten dadurch im Verlauf ein längeres Überleben der Patienten und die Vermeidung aggressiver Therapien bei Patienten mit einem geringen Risiko gewährleistet werden.

Zur Klärung der Fragestellung wurde die vorliegende Studie durchgeführt, dabei handelt es sich um eine retrospektive Analyse der Daten des MDS-Registers Düsseldorf.

Von besonderem Interesse waren hierbei folgende Fragestellungen:

1. Welche Merkmale charakterisieren Patienten, die im Krankheitsverlauf einen Progress aufweisen?

2. Wie unterscheiden sich diese Patienten von denen, die im Verlauf eine AML entwickeln?
3. Wann wirkt sich ein Krankheitsprogress relevant auf die Prognose aus?
4. Wie läuft das „Knochenmarkversagen“ beim MDS-Progress ab? Steigt der Blastenanteil, weil die anderen Zellen nach und nach verschwinden, oder handelt es sich um eine tatsächliche Zunahme der Blasten bis hin zur AML-Entwicklung?

2 Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

Die statistische Arbeit basiert auf Daten von MDS-Patienten, die im Düsseldorfer MDS-Register erfasst sind. Dieses Register wurde unter der Leitung von Prof. Dr. C. Aul in den Achtzigerjahren aufgebaut und erfasst seitdem alle neu diagnostizierten Patienten im Großraum Düsseldorf.

Im MDS-Register ist eine große Bandbreite an Patientendaten erfasst. Zunächst wurden der zeitliche Krankheits- und Therapieverlauf bis hin zum Tod der Patienten im Rahmen der vorliegenden Fragestellung analysiert. War diese Nachbeobachtung nicht möglich, wurde der Patient als „*lost to follow-up*“ gekennzeichnet. Die Charakterisierung der vorliegenden Patientenkohorte erfolgte mittels verschiedener erfasster Parameter und anhand derer die Einteilung des klinischen Verlaufs. Die Parameter schlossen Alter und Geschlecht, aber auch das WHO-Stadium zu Zeitpunkt der Erstdiagnose. Die Prognosescores IPSS-R und WPSS wurden jeweils bei Erstdiagnose verglichen. Zusätzlich wurden auch Patienten mit chronischer myelomonozytärer Leukämie in den unterschiedlichen Stadien dokumentiert.

In die vorliegende Auswertung wurden alle Patienten aus dem Register eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose keine AML aufwiesen und von denen mindestens eine *Follow-up*-Untersuchung dokumentiert war. Die vorhandenen Registerdaten ergänzten wir mit Hilfe der digitalen Patientenakte des Krankenhausinformationsprogramms „Medico“ und durch Aktenrecherche. Insgesamt wurden die Daten von 1497 Patienten ausgewertet, davon 921 männlich und 576 weiblich. Das mediane Alter betrug 68 Jahre.

Nach Vervollständigung der vorliegenden Werte überarbeiteten bzw. errechneten wir die Prognosescores IPSS, IPSS-R und WPSS. Die verschiedenen Stufeneinteilungen der Scores nutzten wir auch zur unabhängigen Beurteilung der Blutbildveränderungen im Verlauf.

Um die Einflüsse von Therapien besser darstellen zu können, bildeten wir fünf verschiedene Gruppen:

- Patienten nach Stammzelltransplantation
- Patienten mit einer therapeutischen Chemotherapie

- Patienten mit epigenetischen Therapien
- Patienten mit immunmodulatorischer Therapie
- Untherapierten Patienten und solche, die mittels *Best Supportive Care* (BSC) behandelt wurden

Ein Krankheitsverlauf wurde als Progress gewertet, wenn die Blasten im Knochenmark angestiegen waren, sodass die nächste Stufe gemäß WHO-Klassifikation erreicht wurde. Die Unterteilungen lagen hier bei unter 5 %, zwischen 5 % und 10 % sowie zwischen 10 % und 20 %, ab 20 % Blasten lag ein AML-Übergang vor. Auch eine Zunahme der dysplastischen Zellreihen von einer Einliniendysplasie zu einer Mehrliniendysplasie wurde als Progress gewertet. Wurde bei einem Patienten jedoch einmalig eine AML diagnostiziert, so wurde auch ein Progress nach Remission nicht als solcher gewertet. Eine einmalige AML-Diagnose legte diese Diagnose fest.

Als prognostisch günstig oder *low-risk* gelten Patienten mit einem niedrigen IPSS-R Score (< 4,5) oder mit einer Blastenzahl im Knochenmark unter 5 % (SLD, MLD, CMML 0, CMML I). Bei einem IPSS-R Score über 4,5 oder einer Blastenzahl im Knochenmark über 5% wird von *high-risk*-MDS (EB1, EB2, CMML2) mit ungünstigerer Prognose gesprochen.

Für die Datenanalyse wurde der Antrag auf Genehmigung der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität vorgelegt (Nr. 3973), welcher am 27.09.2013 zugelassen wurde.

2.2 Statistik

Für deskriptive, uni- und multivariate Analysen wurde eine computergestützte Auswertung mit Hilfe des Programms IBM *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) 26.0 für Windows durchgeführt. Ergebnisse mit $p < 0,05$ wurden als signifikant erachtet.

Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung zwischen qualitativen Variablen wurden anhand der Chi-Quadrat-Verteilung (Vierfelder-Tafel) ermittelt.

Für alle Analysen mit „Zeit-bis-Event“ Endpunkten wurden die Patienten am Ende des *Follow-ups* zensiert. Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden mit der Kaplan-Meier-

Produkt-Limit-Methode (Kaplan, 1958) geschätzt, zur Güteprüfung der Überlebensverteilungen fand das nicht-parametrischen Log-Rank-Testverfahren Anwendung.

Parameter mit signifikantem Einfluss auf die Progressionswahrscheinlichkeit in der Univariaten Analyse, wurden in einem zweiten Schritt auf deren Gewichtung überprüft. Für diese multivariate Analyse wurde das Proportional-Hazards Regressionsmodell (Cox, 1972) eingesetzt. Für die Analyse des Einflusses eines Krankheitsprogresses auf die Gesamtprognose wurde das Proportional-Hazards Regressionsmodell mit zeitabhängiger Kovariate verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

3.1.1 Gesamtkohorte

Die vorliegenden Ergebnisse beruhen auf den Daten von 1497 Patienten. Voraussetzung für den Einschluss war mindestens eine dokumentierte *Follow-up*-Untersuchung. In die vorliegende Auswertung schlossen wir maximal bis zu zehn *Follow-up*-Zeitpunkte ein. In der untersuchten Kohorte fanden sich 921 männliche (61,5 %) und 576 weibliche (38,5 %) Patienten.

Wir unterscheiden in der vorliegenden Analyse zwischen therapierten und nicht therapierten Patienten. Die Gruppe der therapierten Patienten war mit insgesamt 271 Patienten deutlich kleiner als die Gruppe der nicht therapierten mit 1226 Patienten. Diese therapierten Patienten wurden entweder mit immunmodulierenden Substanzen, einer Chemotherapie, einer epigenetischen Therapie oder einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation behandelt. Ein weitaus größerer Teil wurde nicht oder lediglich symptomatisch behandelt, im Verlauf werden diese Gruppen zusammen als BSC-Kohorte bezeichnet.

Patienten, die im Verlauf eine AML-Evolution aufwiesen, hatten in über 65% der Fälle bereits initial einen prognostisch ungünstigeren WHO-Subtyp (EB1 und EB2). Die Subgruppen ohne AML-Evolution zeigten bei Erstdiagnose mit 37,5 % und 40,6 % mehrheitlich eine Mehrliniendysplasie (MLD). Auch bei den IPSS-R-Subtypen fiel auf, dass bei der AML-Gruppe bereits initial bei 29,6 % ein *very-high-risk*-Typ vorlag, wohingegen die anderen Subtypen bei Erstdiagnose größtenteils einen *low-risk*-Typ aufwiesen. Der WPSS bei Erstdiagnose differenzierte weniger stark. Zwar fiel auf, dass hier bei allen Gruppen der *high-risk*-Typ der häufigste war, jedoch zeigten alle Gruppen außer die AML-Gruppe einen zweiten Häufigkeitsgipfel in einer niedrigeren Risikogruppe. (Tabelle 6)

		<i>kein Progress</i>	<i>MDS- Progress</i>	<i>AML- Übergang</i>	<i>Gesamt</i>
<i>Gesamt</i>		613 (40,9 %)	426 (28,5 %)	458 (30,6 %)	1497 (100 %)
<i>Alter</i>	Median	68 (18-96)	65 (19-90)	69 (18-93)	68 (18-96)
<i>Geschlecht</i>	Männlich	368 (60,0 %)	271 (63,6 %)	282 (61,6 %)	921 (61,5 %)
	Weiblich	245 (40,0 %)	155 (36,4 %)	176 (38,4 %)	576 (38,5 %)
<i>WHO</i>	SLD	68 (11,1 %)	52 (12,2 %)	8 (1,7 %)	128 (8,6 %)
	MLD	230 (37,5 %)	173 (40,6 %)	53 (11,6 %)	456 (30,5 %)
	other	82 (13,4 %)	55 (12,9 %)	22 (4,8 %)	159 (10,6 %)
	EB1	82 (13,5 %)	84 (19,7 %)	106 (23,1 %)	273 (18,2 %)
	EB2	89 (14,5 %)	19 (4,5 %)	194 (42,4 %)	302 (20,2 %)
	CMML0	13 (2,1 %)	18 (4,2 %)	7 (1,5 %)	38 (2,5 %)
	CMML1	39 (6,4 %)	20 (4,7 %)	42 (9,2 %)	101 (6,7 %)
	CMML2	9 (1,5 %)	5 (1,2 %)	26 (5,7 %)	40 (2,7 %)
	IPSS-R				
	very low	47 (14,4 %)	27 (10,3 %)	4 (1,4 %)	78 (8,9 %)
<i>WPSS</i>	low	115 (35,2 %)	97 (36,9 %)	36 (12,5 %)	248 (28,3 %)
	intermediate	88 (26,9%)	74 (28,1%)	80 (27,9%)	242 (27,6 %)
	high	52 (15,9 %)	35 (13,3 %)	82 (28,6 %)	169 (19,3 %)
	very high	25 (7,6 %)	30 (11,4 %)	85 (29,6 %)	140 (16,0 %)
	very low	37 (13,5 %)	29 (13,4 %)	10 (4,3 %)	76 (10,5 %)
	low	84 (30,7 %)	51 (23,5 %)	14 (6,0 %)	149 (20,5 %)
	intermediate	59 (21,5 %)	59 (27,2 %)	39 (16,6 %)	157 (21,6 %)
	high	85 (31,0 %)	71 (32,7 %)	120 (51,1 %)	276 (38,0 %)
	very high	9 (3,3 %)	7 (3,2 %)	52 (22,1 %)	68 (9,4 %)

Tabelle 6: Baseline Charakteristika Gesamtkohorte

Die obenstehende Tabelle gibt einen Überblick folgender Parameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in der Gesamtkohorte: Alter, Geschlecht, Krankheitsstadium laut Weltgesundheitsorganisation (WHO), Risikoscore gemäß International Prognostic Scoring System Revised (IPSS-R), Risikoscore gemäß WHO based prognostic scoring system (WPSS). Die prozentualen Anteile wurden spaltenbezogen innerhalb der genannten Subgruppen gebildet und sind in Klammern nach der absoluten Zahl angegeben.

Abkürzungen: Myelodysplastische Syndrome (MDS), akute myeloische Leukämie (AML), *single lineage dysplasia* (SLD), *multi lineage dysplasia* (MLD), *excess blasts* (EB), Chronische Myelomonozytäre Leukämien (CMML), *other* umfasst folgende WHO-Stadien: MDS mit 1% peripheren Blasten, MDS mit Einliniendysplasie und Panzytopenie und andere MDS mit definierender zytogenetischer Veränderung

In der Gesamtkohorte wurde der größte Teil mit 67,7 % der Patienten nach einem BSC-Schema behandelt, gefolgt von 17 %, die mit epigenetischen Therapien behandelt wurden. Zu ähnlichen Anteilen von 7 % bis 9 % fanden sich die übrigen Therapieoptionen.

Analysiert man die Zeitpunkte, zu denen die Therapien erfolgten, so fanden sie in 43 % der Fälle nach einem Progress zum ersten Mal statt. 22 % der Patienten wurden bereits vor dem ersten Progress therapiert und bei weiteren 35 % fand unter Therapie im untersuchten Zeitraum kein Progress statt. (Abb. 2)

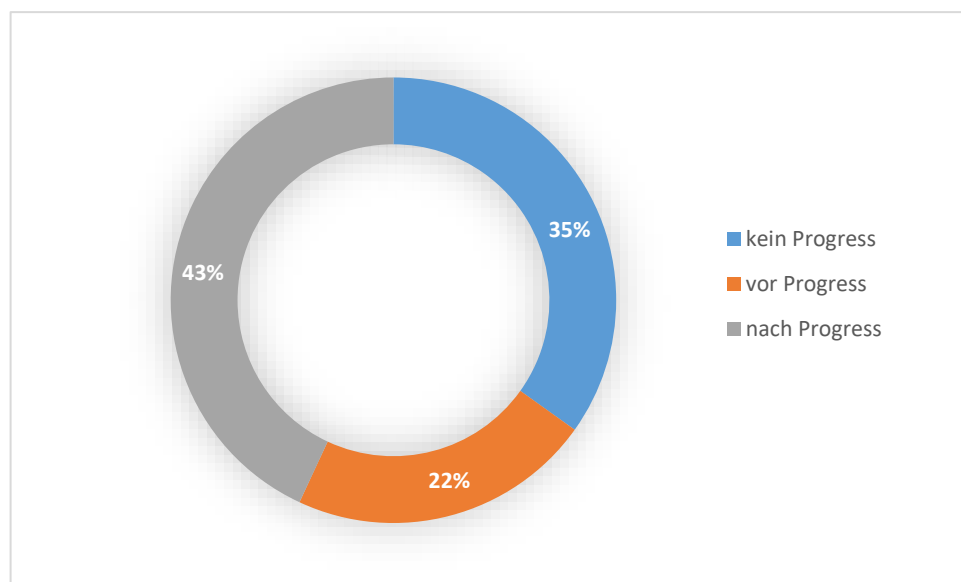


Abb. 2: Therapiezeitpunkt

Ringdiagramm mit anteiliger Darstellung der Therapiezeitpunkte im Bezug zum Progresszeitpunkt. 22 % der Patienten wurden bereits vor dem Progress therapiert, bei 43 % begann die Therapie nach dem Progress und in 35 % der Fälle erlitten die therapierten Patienten keinen Progress im Untersuchungszeitraum.

Bei den Patienten ohne Progress im Verlauf wurden mehr als die Hälfte mittels immunmodulatorischen Therapien (54,2 %) therapiert. Chemotherapien und epigenetische Therapien erhielten Patienten vergleichsweise selten in 10,2 % bzw. 10,8 % der Fälle.

Die Patienten, die im Verlauf einen MDS-Progress aufwiesen, wurden vor ihrem Progress noch häufiger epigenetisch therapiert (36,2 %), seltener kamen hier immunmodulatorische Therapien (24,8 %), Chemotherapien (22,9 %) und auch allogene Stammzelltransplantationen (16,2 %) zum Einsatz.

Die wesentliche Änderung der erhaltenen Therapie nach einem MDS-Progress zeigte sich anhand eines gesteigerten Anteiles von Stammzelltransplantationen mit 34,1 % sogar mehr als in der Kohorte ohne Progress und einer geringeren Zahl an Patienten, die mittels immunmodulatorischen Therapien behandelt wurden (54,2% vs. 16,8 %). (Tabelle 7)

<i>Therapie</i>	<i>Kein Progress</i>	<i>Vor Progress</i>	<i>Nach Progress</i>
<i>Allogene Stammzelltherapie</i>	41 (24,7 %)	17 (16,2 %)	77 (34,1 %)
<i>Chemotherapie</i>	17 (10,2 %)	24 (22,9 %)	62 (27,4 %)
<i>Epigenetische Therapie</i>	18 (10,8 %)	38 (36,2 %)	49 (21,7 %)
<i>Immunmodulatorische Therapie</i>	90 (54,2 %)	26 (24,8 %)	38 (16,8 %)

Tabelle 7: Erhaltene Therapie in Abhängigkeit des Zeitpunkts

Diese Tabelle stellt dar zu welchen Anteilen die verschiedenen Therapien bei Patienten verabreicht wurden, Unterschieden wurde anhand des Progresszeitpunktes (kein Progress, vor Progress, nach Progress). Relative Anteile wurden innerhalb der Spalten anhand des Zeitpunktes gebildet und sind in Klammern angegeben.

3.1.2 BSC-Kohorte

Die BSC-Kohorte umfasste insgesamt 1226 Patienten. Auch hier zeigte sich mit insgesamt 63,6 % ein höherer Männeranteil. Im Durchschnitt war die BSC-Kohorte mit einem Median von 68 Jahren genauso alt wie die Gesamtkohorte. Betrachtet man die WHO-Stadien, fiel auch in dieser Gruppe auf, dass sowohl Patienten ohne Progress als auch Patienten mit Progress zu ca. 50 % einen SLD- oder MLD-Subtyp aufwiesen. Im Gegensatz dazu waren es

bei der AML-Gruppe lediglich 13,6 %, hier dominierte das EB-2-Stadium bei Erstdiagnose mit 41,5 %. Die IPSS-R Verteilung war vergleichbar zur Gesamtkohorte, hier ließen sich erneut zwei verschiedene Verteilungen erkennen: die Patienten ohne AML-Übergang hatten initial größtenteils einen *low-risk*-Typ, bei Patienten, die direkt eine AML entwickelten, dominiert bereits initial ein *high-risk*-Typ gemäß IPSS-R. Die initiale WPSS-Verteilung stellt sich weniger klar verteilt dar, lediglich in der AML-Gruppe stach mit 49,8 % in der *high-risk*-Gruppe ein Wert heraus. (Tabelle 8)

		<i>kein Progress</i>	<i>MDS- Progress</i>	<i>AML-Übergang</i>	<i>Gesamt</i>
<i>Gesamt</i>		447 (36,5 %)	367 (29,9 %)	412 (33,6 %)	1226 (100 %)
<i>Alter</i>	Median	70 (18-96)	66 (19-90)	69 (18-93)	68 (18-96)
<i>Geschlecht</i>	Männlich	290(64,9 %)	232 (63,2 %)	258 (62,6 %)	780 (63,6 %)
	Weiblich	157 (35,1 %)	135 (36,8 %)	154 (37,4 %)	446 (36,4 %)
<i>WHO</i>	SLD	58 (13,0 %)	44 (12,0 %)	8 (1,9 %)	110 (9,0 %)
	MLD	180 (40,3 %)	153 (41,7 %)	48 (11,7 %)	381 (31,1 %)
	Other	52 (11,6 %)	50 (13,6 %)	20 (4,9 %)	122 (10,0 %)
	EB1	56 (12,5 %)	75 (20,4 %)	95 (23,1 %)	226 (18,4 %)
	EB2	55 (12,3 %)	7 (1,9 %)	171 (41,5 %)	233 (19,0 %)
	CMML0	11 (2,5 %)	17 (4,6 %)	7 (1,7 %)	35 (2,9 %)
	CMML1	32 (7,2 %)	19 (5,2 %)	40 (9,7 %)	91 (7,4 %)
	CMML2	3 (0,7 %)	2 (0,35 %)	23 (5,6 %)	28 (2,3 %)
<i>IPSS-R</i>	very low	31 (15,5 %)	22 (10,4 %)	3 (1,2 %)	56 (8,5 %)
	Low	76 (38,0 %)	80 (37,7 %)	32 (13,0 %)	188 (28, 5%)
	Intermediate	54 (27,0 %)	63 (29,7 %)	68 (27,5 %)	185 (28,1 %)
	High	27 (13,5 %)	28 (13,2 %)	75 (30,4 %)	130 (19,7 %)
	very high	12 (6,0 %)	19 (9,0 %)	69 (27,9 %)	100 (15,2 %)
<i>WPSS</i>	very low	25 (15,3 %)	25 (14,4 %)	9 (4,5 %)	59 (11,0 %)
	Low	50 (30,7 %)	46 (26,4 %)	12 (6,0 %)	108 (20,1 %)
	Intermediate	37 (22,7 %)	48 (27,6 %)	35 (17,4 %)	120 (22,3 %)
	High	47 (28,8 %)	54 (31,0 %)	100 (49,8 %)	201 (37,4 %)
	very high	4 (2,5 %)	1 (0,6 %)	45 (22,4 %)	50 (9,3 %)

Tabelle 8: Baseline Charakteristika BSC

Die obenstehende Tabelle gibt einen Überblick folgender Parameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in der best-supportive-care (BSC) Kohorte: Alter, Geschlecht, Krankheitsstadium laut Weltgesundheitsorganisation (WHO), Risikoscore gemäß International Prognostic Scoring System Revised (IPSS-R), Risikoscore gemäß WHO based prognostic scoring system (WPSS). Die prozentualen Anteile wurden spaltenbezogen innerhalb der genannten Subgruppen gebildet und sind in Klammern nach der absoluten Zahl angegeben.

Abkürzungen: Myelodysplastische Syndrome (MDS), akute myeloische Leukämie (AML), *single lineage dysplasia* (SLD), *multi lineage dysplasie* (MLD), *excess blasts* (EB), Chronische Myelomonozytäre Leukämien (CMML), *other* umfasst folgende WHO-Stadien: MDS mit 1% peripheren Blasten, MDS mit Einliniendysplasie und Pynzytopenie und andere MDS mit definierender zytogenetischer Veränderung

3.1.3 Therapierte Kohorte

Die therapierte Kohorte umfasste diejenigen Patienten, die bereits bei Erstdiagnose oder vor dem ersten Progress eine Therapie erhielten. Sie war mit insgesamt 271 Patienten deutlich kleiner als die BSC-Kohorte und machte somit weniger als ein Fünftel der Gesamtkohorte aus. Es fiel auf, dass diese Gruppe im Median mit 64 Jahren vier Jahre jünger als der Gesamtdurchschnitt und die BSC-Kohorte war. In dieser Kohorte überwog erneut das männliche Geschlecht, jedoch war in der Gruppe ohne Progress die Geschlechterverteilung mit 47,0 % männlichen und 53,0 % weiblichen Patienten nahezu gleich. Auch hier kamen in der AML-Gruppe initial die risikoreichsten WHO-Stadien vor mit EB2 in 50 % der Fälle. Anhand der IPSS-R-Verteilung zeigte sich ebenfalls bei der AML-Gruppe das größte Risiko, den größten Anteil bildete hier auch mit 40,0 % der *very-high-risk*-Typ. (Tabelle 9)

		<i>kein Progress</i>	<i>MDS- Progress</i>	<i>AML- Übergang</i>	<i>Gesamt</i>
<i>Gesamt</i>		166 (61,3 %)	59 (21,8 %)	46 (17,0 %)	271 (100 %)
<i>Alter</i>	Median	63 (18-84)	64 (37-79)	67 (24-81)	64 (18-84)
<i>Geschlecht</i>	Männlich	78 (47,0 %)	39 (66,1 %)	24 (52,2 %)	141 (52,0 %)
	Weiblich	88 (53,0 %)	20 (33,9 %)	22 (47,8 %)	130 (48,0 %)
<i>WHO</i>	SLD	10 (6,0 %)	8 (13,6 %)	0 (0,0 %)	18 (6,6 %)
	MLD	50 (30,1 %)	20 (33,9 %)	5 (10,9 %)	75 (27,7 %)
	other	30 (18,1 %)	5 (8,5 %)	2 (4,3 %)	37 (13,7 %)
	EB1	27 (16,3 %)	9 (15,3 %)	11 (23,9 %)	47 (17,3 %)
	EB2	34 (20,5 %)	12 (20,3 %)	23 (50,0 %)	69 (25,5 %)
	CMML0	2 (1,2 %)	1 (1,7 %)	0 (0,0 %)	3 (1,1 %)
	CMML1	7 (4,2 %)	1 (1,7 %)	2 (4,3 %)	10 (3,7 %)
	CMML2	6 (3,6%)	3 (5,1%)	3 (6,5%)	12 (4,4 %)
	very low	16 (12,6 %)	5 (9,8 %)	1 (2,5 %)	22 (10,1 %)
	low	39 (30,7 %)	17 (33,3 %)	4 (10,0 %)	60 (27,5 %)
<i>IPSS-R</i>	intermediate	34 (26,8 %)	11 (21,6 %)	12 (30,0 %)	57(26,1 %)
	high	25 (19,7 %)	7 (13,7 %)	7 (17,5 %)	39 (17,9 %)
	very high	13 (10,2 %)	11 (21,6 %)	16 (40,0 %)	40 (18,3 %)
	very low	12 (10,8 %)	4 (9,3 %)	1 (2,9 %)	17 (7,6 %)
	low	34 (30,6 %)	5 (11,6 %)	2 (5,9 %)	41 (21,8 %)
<i>WPSS</i>	intermediate	22 (19,8 %)	11 (25,6 %)	4 (11,8 %)	37 (19,7 %)
	high	38 (34,2 %)	17 (39,5 %)	20 (58,8 %)	75 (39,9 %)
	very high	5 (4,5 %)	6 (14,0 %)	7 (20,6 %)	18 (9,6 %)

Tabelle 9: Baseline Charakteristika therapierte Patienten

Die obenstehende Tabelle gibt einen Überblick folgender Parameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in der therapierten Kohorte: Alter, Geschlecht, Krankheitsstadium laut Weltgesundheitsorganisation (WHO), Risikoscore gemäß International Prognostic Scoring System Revised (IPSS-R), Risikoscore gemäß WHO based prognostic scoring system (WPSS). Die prozentualen Anteile wurden spaltenbezogen innerhalb der genannten Subgruppen gebildet und sind in Klammern nach der absoluten Zahl angegeben.

Abkürzungen: Myelodysplastische Syndrome (MDS), akute myeloische Leukämie (AML), *single lineage dysplasia* (SLD), *multi lineage dysplasie* (MLD), *excess blasts* (EB), Chronische Myelomonozytäre Leukämien (CMML), *other* umfasst folgende WHO-Stadien: MDS mit 1% peripheren Blasten, MDS mit Einliniendysplasie und Pnzytopenie und andere MDS mit definierender zytogenetischer Veränderung

3.2 Charakterisierung des Krankheitsverlaufs

3.2.1 Krankheitsverlauf in Abhängigkeit der Therapie

In der therapierten Kohorte dauerte es im Median 21 Monate bis zum Progress innerhalb des MDS. Die Zeit bis zum ersten Progress war signifikant unterschiedlich für die verschiedenen Therapieformen ($p < 0,037$). Am längsten dauerte es mit 39 Monaten in der Gruppe, die immunmodulatorisch therapiert wurde, gefolgt von den epigenetisch therapierten Patienten mit 18 Monaten. Patienten, die stammzelltransplantiert wurden, erlebten nach 15 Monaten den ersten Progress. Nach ca. 9 Monaten kam es in der Chemotherapie-Gruppe am schnellsten zu einem Progress. (Abb. 3)

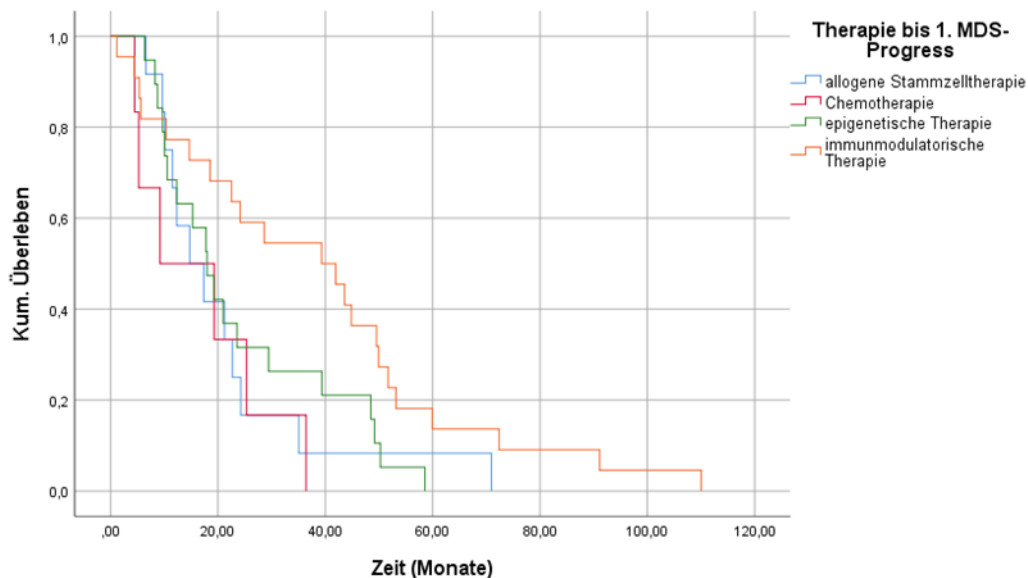


Abb. 3: Zeit bis zum ersten Progress nach erhaltener Therapie

Dieses Kaplan Meier Diagramm stellt das kumulative Überleben (anteilig in Dezimalzahl) der MDS-Patienten anhand der Zeit (in Monaten) bis zum ersten Krankheitsprogress dar. Die Gruppeneinteilung erfolgte anhand der erhaltenen Therapien (allogene Stammzelltherapie, Chemotherapie, epigenetische Therapien und immunmodulatorische Therapien). Bei den chemotherapierten Patienten kam es am schnellsten zu einem Krankheitsprogress, die längste progressionsfreie Zeit fand sich in der Gruppe der immuntherapierten Patienten.

Analysierte man die Verteilung des IPSS-R Stadiums zum Zeitpunkt der Erstdiagnose anhand der erhaltenen Therapien, so machte die BSC-Gruppe den größten Anteil aus, wobei er im Verlauf von 61,3 % in der *very-low-risk*-Gruppe auf 41,4 % in der *very-high-risk*-Gruppe abnahm. Mit steigendem Risiko stieg auch der Anteil von Stammzelltransplantationen von 7,5 % in der *very-low-risk*-Gruppe auf bis zu 16,2 % in der *high-risk*-Gruppe, dieser Anteil fiel in der *very-high-risk*-Gruppe wieder gering auf 14,5 % ab. Die zweithäufigste Therapie in der *very-high-risk*-Gruppe war die Chemotherapie mit 21,7 %. Einen durchweg niedrigen Anteil der Therapien zeigte die epigenetische Therapie, wobei ihr Anteil analog zur Risikokategorie anstieg (von 1,3 % auf 17,8 %). (Tabelle 10)

<i>Therapie</i>	<i>very low</i>	<i>low</i>	<i>intermediate</i>	<i>high</i>	<i>very high</i>
<i>Allogene Stammzelltherapie</i>	6 (7,5 %)	26 (10,1 %)	35 (13,9 %)	29 (16,2 %)	22 (14,5 %)
<i>Chemotherapie</i>	3 (3,8 %)	12 (4,7 %)	30 (11,9 %)	27 (15,1 %)	33 (21,7 %)
<i>Epigenetische Therapie</i>	1 (1,3 %)	16 (6,2 %)	29 (11,5 %)	21 (11,7 %)	27 (17,8 %)
<i>Immunmodulatorische Therapie</i>	21 (26,3 %)	64 (24,9 %)	32 (12,7 %)	15 (8,4 %)	7 (4,6 %)
<i>Best-Supportive-Care</i>	49 (61,3 %)	139 (54,1 %)	126 (50,0 %)	87 (48,6 %)	63 (41,4 %)

Tabelle 10: Vergleich Therapie und IPSS-R bei Erstdiagnose

Diese Kreuztabelle vergleicht die erhaltenen Therapien anhand des IPSS-R Risikoscores jeweils bei Erstdiagnose. Die relativen Zahlen (in Klammern) beziehen sich spaltenweise auf das jeweilige IPSS-R Stadium.

3.2.2 Laborwertveränderungen zwischen Erstdiagnose und Krankheitsprogress

Um Aussagen zu den Laborwertveränderungen treffen zu können, betrachtete ich den Hämoglobingehalt (Hb), die Thrombozytenzahl und den Anteil neutrophiler Granulozyten (*absolute neutrophile count* = ANC) jeweils zur Erstdiagnose und beim ersten Progress. Da bei nur wenigen Patienten ein zweiter und dritter Progress dokumentiert waren und diese zum Teil auch unvollständig dokumentierte Laborwerte aufwiesen, wurden diese Werte in der folgenden Analyse nicht berücksichtigt. Als Einteilungskriterien für die Laborparameter orientierten wir uns an den Grenzwerten des IPSS-R.

Bei Erstdiagnose lagen die Laborwerte fast aller 1497 Patienten vor. Am häufigsten fanden sich Informationen zum Hämoglobin, gefolgt von den Thrombozyten und den Granulozyten. Eine vergleichbare Häufigkeitsverteilung fand sich auch beim ersten Progress. Von den 426 Patienten, die einen Krankheitsprogress im Verlauf aufwiesen, gab es in 69,4 % Angaben zum Hb, doch nur in 24,2 % Angaben zu den neutrophilen Granulozyten. Während der mediane Hb bei Erstdiagnose und beim MDS-Progress kaum unterschiedlich waren, fielen sowohl Thrombozyten als auch Granulozyten im Verlauf ab.

3.2.2.1 Hämoglobin

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wiesen 21 % der 281 Patienten mit vorliegendem Hb bei Erstdiagnose und beim Krankheitsprogress einen Hb von über 10 mg/dl auf, bei 37 % betrug er zwischen 8 und 10 mg/dl und bei 42 % lag der Wert unter 8 mg/dl. Patienten, die initial und bei erstem MDS-Progress einen Hb von über 10 mg/dl hatten, machten 7,5 % der untersuchten Kohorte aus. Von den 56 Patienten mit einem initial hohen Hb nahm dieser in mehr als der Hälfte der Fälle ab, 29,6 % hatten einen Hb zwischen 8 und 10 mg/dl und 33,4 % der Patienten einen Hb unter 8 mg/dl. In der mittleren Gruppe mit einem initialen Hb zwischen 8 und 10 mg/dl (n = 101) zeigte ca. die Hälfte der Patienten (47,5 %) einen konstanten Hb beim ersten Progress, in ca. einem Viertel der Patienten stieg der Hb auf über 10 mg/dl und in einem weiteren Viertel der Fälle fiel er auf unter 8 mg/dl ab. (Tabelle 11)

Hb-Kategorie nach IPSS-R beim 1. Krankheitsprogress

<i>Hb-Kategorie nach IPSS-R bei ED</i>		<8 mg/dl	8-10 mg/dl	>10 mg/dl	gesamt
	<8 mg/dl	73 (26,0 %)	40 (14,2 %)	11 (3,9 %)	124 (44,1 %)
	8-10 mg/dl	26 (9,3 %)	48 (17,1 %)	27 (9,6 %)	101 (35,9 %)
	>10 mg/dl	19 (6,8 %)	16 (5,7 %)	21 (7,5 %)	56 (20,0 %)
	gesamt	118 (42,0%)	104 (37,0 %)	59 (21,0 %)	281 (100 %)

Tabelle 11: Hb nach IPSS-R Kategorie bei Erstdiagnose und 1. Krankheitsprogress

Diese Kreuztabelle stellt die Verteilung der Hb-Werte bei Erstdiagnose und zum ersten Krankheitsprogress anhand der IPSS-R Kategorien dar. Die relativen Zahlen (in Klammern) beziehen sich auf den Anteil an den insgesamt untersuchten Patienten (n= 281).

Im Rahmen eines non parametrischen Test wurden die Unterschiede des medianen Hb bei Erstdiagnose und beim MDS-Progress untersucht. Mit $p = 0,055$ fanden sich hier keine signifikanten Veränderungen des medianen Hb im Verlauf.

3.2.2.2 Thrombozyten

Betrachtete man den Verlauf der Thrombozytenzahlen bei Erstdiagnose und beim ersten Progress, lagen die Daten von insgesamt 159 Patienten vor. Unterteilt in drei Gruppe anhand des IPSS-R wiesen initial 76 (47,8 %) Patienten einen Wert von über 100 /nl auf, bei 45 (28,3 %) lag der Wert zwischen 50 und 100 /nl und 38 (23,9 %) lagen mit ihrem Wert bei Erstdiagnose unter 50 /nl. Waren initial noch beinahe die Hälfte der Patienten in der höchsten Kategorie, so fiel deren Anteil mit einem AML-Progress nur gering auf 42,1% ab. Der Anteil der Patienten in der mittleren Kategorie blieb mit 28,3 % bzw. 27,7% nahezu unverändert. Während die Hälfte der Patienten mit initial niedrigen Thrombozytenzahlen auch im Verlauf niedrige Werte zeigten, verbesserte sich die andere Hälfte deutlich und zeigte beim Krankheitsprogress hohe Werte. (Tabelle 12)

Im Rahmen der non parametrischen Testung zeigte sich mit $p < 0,001$, dass zwischen Erstdiagnose und MDS-Progress ein signifikanter Unterschied zwischen den Medianen der Thrombozytenzahlen zu finden ist.

Thrombozyten-Kategorie nach IPSS-R beim 1. Krankheitsprogress

Thrombozyten-Kategorie nach IPSS-R bei ED		>100/nl	50-100/nl	<50/nl	gesamt
	>100/nl	43 (81,1 %)	19 (43,2 %)	14 (29,2 %)	76 (47,8 %)
	50-100/nl	5 (9,4 %)	24 (54,5 %)	16 (33,3 %)	45 (28,3 %)
	<50/nl	19 (16,1 %)	1 (4,2 %)	18 (37,5 %)	38 (23,9 %)
	gesamt	67 (42,1 %)	44 (27,7 %)	48 (30,2 %)	159 (100 %)

Tabelle 12: Thrombozyten nach IPSS-R bei Erstdiagnose und 1. MDS-Progress

Diese Kreuztabelle stellt die Verteilung der Thrombozyten-Werte bei Erstdiagnose und zum ersten Krankheitsprogress anhand der IPSS-R Kategorien dar. Die relativen Zahlen (in Klammern) beziehen sich jeweils auf den Anteil an der insgesamt untersuchten Kohorte (n = 159).

3.2.2.3 Neutrophile Granulozyten

Gemäß IPSS-R wurden bei den neutrophilen Granulozyten zwei Gruppen gebildet, die Gruppe mit dem niedrigeren Risiko hatte einen Wert über 800 /nl, die mit einem höheren Risiko wies einen Wert unter 800 /nl auf. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose fanden sich deutlich mehr Patienten mit einem hohen ANC Wert (74,2 %). Beim ersten Progress fiel bei ca. einem Drittel (27%) aller Patienten die Granulozytenzahl von > 0,8 /nl auf < 0,8 /nl ab. (Tabelle 13)

ANC-Kategorie nach IPSS-R bei 1. MDS-Progress

ANC-Kategorie nach IPSS-R bei ED	$\geq 0,8$ nl	$< 0,8$ nl	gesamt	
	$\geq 0,8$ nl	42 (47,2 %)	24 (27,0 %)	66 (74,2 %)
	$< 0,8$ nl	9 (10,1%)	14 (15,7 %)	23 (25,8 %)
	gesamt	51 (57,3 %)	38 (42, 3%)	89 (100 %)

Tabelle 13: ANC nach IPSS-R bei Erstdiagnose und 1. MDS-Progress

Diese Kreuztabelle stellt die Verteilung der absoluten neutrophilen Granulozyten (ANC) Werte bei Erstdiagnose und zum ersten Krankheitsprogress anhand der IPSS-R Kategorien dar. Die relativen Zahlen (in Klammern) beziehen sich auf den Anteil an allen untersuchten Patienten (n = 89).

Im Rahmen der non parametrischen Testung zeigte sich mit $p < 0,001$, dass zwischen Erstdiagnose und MDS-Progress ein signifikanter Unterschied zwischen den Medianen der neutrophilen Granulozytenzahlen zu finden war.

3.2.3 Laborwertveränderungen zwischen Erstdiagnose und AML-Übergang

Bei 458 Patienten mit einem AML-Übergang im Beobachtungszeitraum lagen zur Beurteilung der Laborwerte zwischen Erstdiagnose und AML-Übergang die Daten nur in der Hälfte der Fälle vor. Auch hier war der am häufigsten dokumentierte Laborwert der Hb, gefolgt von Thrombozyten und Granulozyten.

3.2.3.1 Hämoglobin

Von insgesamt 225 Patienten mit vorliegendem Hb beim AML-Übergang hatten bereits 42,7 % einen initial niedrigen Hb von < 8 mg/dl, hiervon die Hälfte hatte auch zum Zeitpunkt der AML-Evolution einen niedrigen Hb (20,0 %). Von den Patienten mit einem initial hohen Hb (28,4 %) fiel dieser in im Verlauf ab, nur 8,4 % der gesamten Patienten mit AML-Übergang wiesen sowohl initial als auch im Verlauf einen hohen Hb auf. (Tabelle 14)

Hb-Kategorie nach IPSS-R bei AML-Übergang

<i>Hb-Kategorie nach IPSS-R bei ED</i>		<8 mg/dl	8-10 mg/dl	>10 mg/dl	gesamt
	<8 mg/dl	45 (20,0 %)	33 (14,7 %)	18 (8,0 %)	96 (42,7 %)
	8-10 mg/dl	15 (6,7 %)	39 (17,3 %)	21 (9,3 %)	85 (37,8)
	>10 mg/dl	13 (5,7 %)	22 (9,8 %)	19 (8,4 %)	64 (28,4 %)
	gesamt	73 (32,4 %)	94 (41,8 %)	58 (25,8 %)	225 (100 %)

Tabelle 14: Hb nach IPSS-R bei AML-Übergang

Diese Kreuztabelle stellt die Verteilung der Hb-Werte bei Erstdiagnose und zum AML-Übergang anhand der IPSS-R Kategorien dar. Die relativen Zahlen (in Klammern) beziehen sich auf den Anteil an den insgesamt untersuchten Patienten (n =225).

Im non parametrischen Test zeigte sich hier gegensätzlich zum Hb beim ersten Progress ein signifikanter Unterschied der Differenzen der Mediane zwischen Hb bei Erstdiagnose und Hb bei AML-Übergang (p= 0,01).

3.2.3.2 Thrombozyten

Von den Patienten mit einer hohen Thrombozytenzahl bei Erstdiagnose (46,1%) fiel diese zum Zeitpunkt des AML-Übergangs ab auf 16,6% der Gesamtkohorte. Bei nur 8,4 % der Patienten fand sich zwischen Erstdiagnose und AML-Übergang ein Anstieg der Thrombozytenzahl. (Tabelle 15)

Thrombozyten-Kategorie nach IPSS-R bei AML-Übergang

Thrombozyten-Kategorie nach IPSS-R bei ED		>100/nl	50-100/nl	<50/nl	gesamt
	>100/nl	28 (16,6%)	16 (9,5 %)	34 (20,1 %)	78 (46,1 %)
	50-100/nl	4 (2,4 %)	17 (10,0 %)	32 (18,9 %)	53 (31,4 %)
	<50/nl	5 (3,0 %)	5 (3,0 %)	28 (16,6 %)	38 (22,4 %)
	gesamt	37 (21,9 %)	38 (22,4 %)	94 (55,6 %)	169 (100 %)

Tabelle 15: Thrombozyten nach IPSS-R bei AML-Übergang

Diese Kreuztabelle stellt die Verteilung der Thrombozyten-Werte bei Erstdiagnose und zum AML-Übergang anhand der IPSS-R Kategorien dar. Die relativen Zahlen (in Klammern) beziehen sich jeweils auf den Anteil an den insgesamt untersuchten Patienten (n = 169).

Analog zum Vergleich der Mediane der Thrombozyten beim ersten Progress zeigte der non parametrische Test auch beim AML-Übergang, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Differenzen der Mediane der Thrombozyten bei Erstdiagnose und beim AML-Übergang vorlag ($p < 0,001$).

3.2.3.3 Neutrophile Granulozyten

Patienten, die eine AML entwickelten, hatten bereits bei Erstdiagnose in 26,3 % der Fälle eine erniedrigte Granulozytenzahl. Beim AML-Übergang hatten 76,3 % einen erniedrigten ANC-Wert, deutlich mehr als die 42,7 % beim Krankheitsprogress. (Tabelle 16, Tabelle 13)

ANC-Kategorie nach IPSS-R bei AML-Übergang

ANC-Kategorie nach IPSS-R bei ED		$\geq 0,8 \text{ nl}$	$< 0,8 \text{ nl}$	gesamt
	$\geq 0,8 \text{ nl}$	22 (19,3 %)	62 (54,4 %)	84 (73,7 %)
	$< 0,8 \text{ nl}$	5 (4,4 %)	25 (21,9 %)	30 (26,3 %)
	gesamt	27 (23,7%)	87 (76,3 %)	114 (100 %)

Tabelle 16: Granulozyten nach IPSS-R bei AML-Übergang

Diese Kreuztabelle stellt die Verteilung der absoluten neutrophilen Granulozyten (ANC) Werte bei Erstdiagnose und zum AML-Übergang anhand der IPSS-R Kategorien dar. Die relativen Zahlen (in Klammern) beziehen sich jeweils auf den Anteil an den insgesamt untersuchten Patienten (n = 114).

Auch die Differenz der Mediane zwischen ANC bei Erstdiagnose und ANC bei AML-Übergang wies einen signifikanten Unterschied im non parametrischen Test auf ($p < 0,001$).

3.2.3.4 Vergleich Labor zwischen erstem Progress und AML-Übergang

Verglich man die Laborwerte beim erste Krankheitsprogress und beim AML-Übergang zeigte sich auch hier, dass der Hb im Median konstant blieb ($p = 0,318$). Die Thrombozyten und die Granulozyten fielen beim AML-Übergang ab und waren hierunter signifikant niedriger als beim MDS-Progress ($p = 0,003$ bzw. $0,006$).

3.2.4 Krankheitsverlauf nach WHO-Subtyp

Betrachtete man den WHO-Subtyp bei Erstdiagnose und zum Zeitpunkt des Progresses in der BSC-Kohorte, so fand sich bei den Patienten zum Progresszeitpunkt in 7,8 % ein MDS-MLD, in 35,1 % ein MDS-EB1 und in 42,5 % ein MDS-EB2. Lag bei Erstdiagnose ein MDS-SLD vor, so wiesen die Patienten zum Progress Zeitpunkt meist ein MDS-MLD (28,6 %) und sogar noch häufiger ein MDS-EB1 Stadium vor (41,1 %). War bei MDS-SLD Patienten ein Progress zu einem MDS-EB2 Stadium noch seltener (16,1 %), so trat dieser bei MDS-MLD Patienten in 39,8 % deutlich häufiger auf. Bei MDS-EB1 Patienten trat am häufigsten ein Progress zu einem MDS-EB2 auf. (Tabelle 17)

WHO-Stadium beim 1. MDS-Progress								
WHO-Stadium bei Erstdiagnose		other	MLD	EB1	EB2	CMML0	CMML1	CMML2
	SLD	1 (1,8 %)	16 (28,6 %)	23 (41,1 %)	9 (16,1 %)	1 (1,8 %)	3 (5,4 %)	3 (5,4 %)
	MLD	0 (0,0 %)	9 (5,1 %)	84 (47,7 %)	70 (39,8 %)	1 (0,6 %)	7 (4,0 %)	5 (2,8 %)
	other	0 (0,0 %)	8 (13,8 %)	30 (51,7 %)	13 (22,4 %)	0 (0,0 %)	5 (8,6 %)	2 (3,4 %)
	EB1	0 (0,0 %)	2 (2,33 %)	5 (6,0 %)	77 (91,7 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (2,4 %)
	EB2	0 (0,0 %)	2 (10,5 %)	0 (0,0 %)	6 (85,7 %)	0 (0,0 %)	1 (5,3 %)	1 (14,3 %)
	CMML0	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	4 (21,1 %)	2 (10,5 %)	0 (0,0 %)	10 (52,6 %)	3 (15,8 %)
	CMML1	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	3 (14,3 %)	0 (0,0 %)	1 (4,8 %)	14 (66,7 %)
	CMML2	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (66,7 %)	1 (33,3 %)

Tabelle 17: WHO bei Erstdiagnose und 1. MDS-Progress (BSC)

Es sind Krankheitsstadien anhand der WHO-Klassifikation bei Erstdiagnose und zum Zeitpunkt des ersten Krankheitsprogresses darstellt, analysiert wurde die BSC-Kohorte. Die relativen Zahlen (in Klammern) beziehen sich zeilenweise auf den Anteil am Krankheitsstadium bei Erstdiagnose.

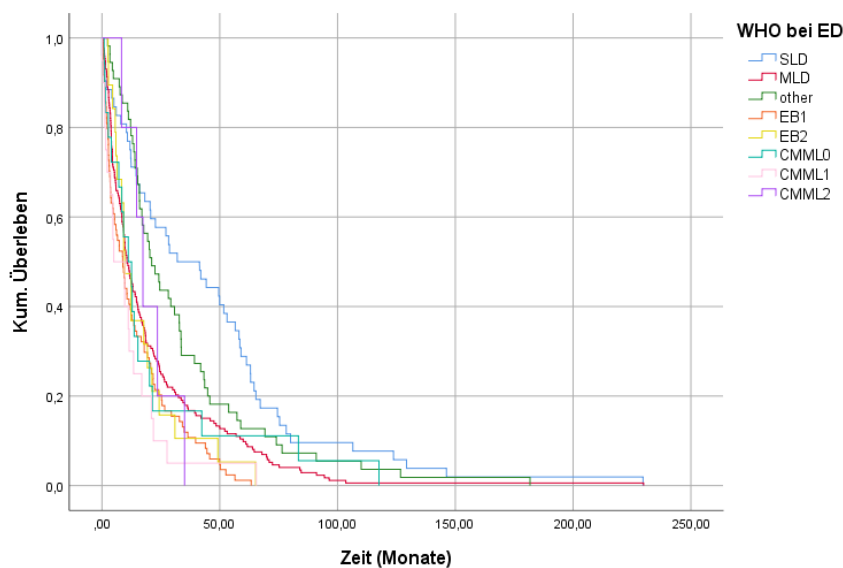


Abb. 4: Überleben bis zum 1. MDS-Progress nach WHO bei Erstdiagnose (alle Patienten)

Kaplan Meier Diagramm, das das anteilige kumulative Überleben in Monaten von der Erstdiagnose bis zum ersten Krankheitsprogress darstellt. Analysiert wurde das Überleben anhand der WHO-Stadien bei Erstdiagnose (ED), die gesamte Kohorte wurde in die Analyse eingeschlossen. Das längste progressionsfreie Überleben fand sich in der MDS-Gruppe mit Einliniendysplasie (SLD). Mit ansteigenden Dysplasien oder Knochenmarkblasten nahm die Zeit bis zum Krankheitsprogress ab.

Abkürzungen: *multi lineage dysplasia* (MLD), *excess blasts* (EB), chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML)

Betrachtete man die Zeit bis zum ersten Progress in Abhängigkeit der WHO-Stadien unabhängig von der erhaltenen Therapie, so fiel auf, dass der MDS-SLD-Typ das längste progressionsfreie Überleben zeigte und sich deutlich vom Rest abhob mit einer medianen Zeit bis zum ersten Progress von 32 Monaten. Die kürzeste Zeit bis zum Progress fanden sich in der EB1- und CMML2-Gruppe mit im Median 9 bzw. 5 Monaten ($p < 0.001$). (Abb. 4)

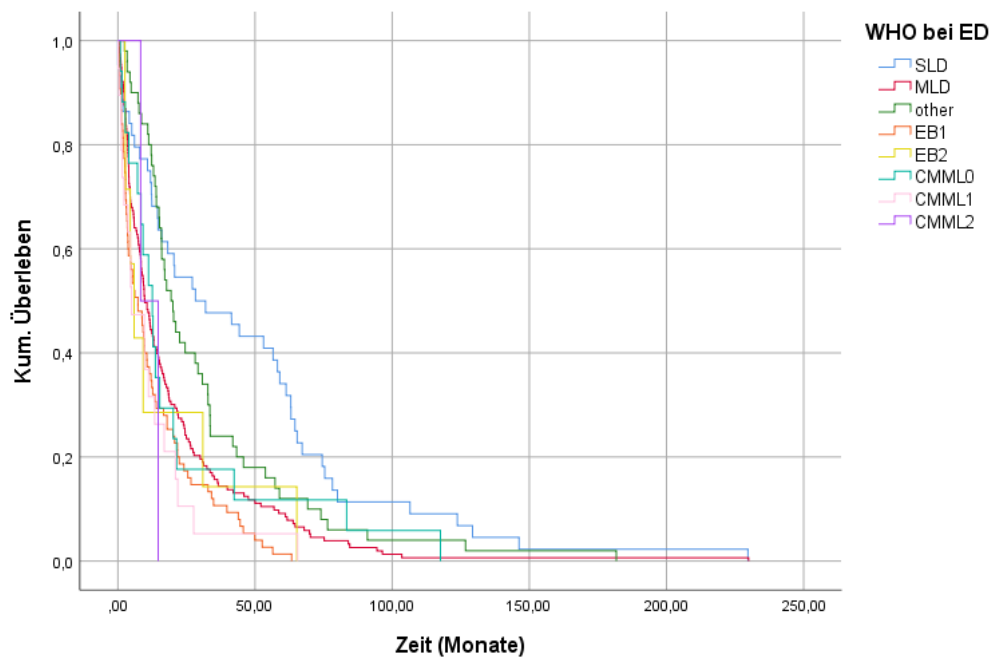


Abb. 5: Überleben bis zum 1. MDS-Progress nach WHO bei ED (BSC)

Kaplan Meier Diagramm, das das anteilige kumulative Überleben in Monaten von der Erstdiagnose bis zum ersten Krankheitsprogress darstellt. Analysiert wurde das Überleben anhand der WHO Stadien bei Erstdiagnose (ED), die BSC-Kohorte wurde in die Analyse eingeschlossen. Das längste progressionsfreie Überleben fand sich in der MDS-Gruppe mit Einliniendysplasie (SLD). Mit ansteigenden Dysplasien oder Knochenmarkblasten nahm die Zeit bis zum Krankheitsprogress ab.

Abkürzungen: *multi lineage dysplasia* (MLD), *excess blasts* (EB), chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML)

In der BSC-Kohorte zeigte sich auch ein signifikanter Einfluss der WHO-Kategorie bei Erstdiagnose auf die Dauer bis zum ersten Progress ($p < 0,001$) mit einer medianen Zeit von 12 Monaten über alle Gruppen. Auch in dieser Gruppe ist das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit einem MDS-SLD am längsten mit im Median 28 Monaten bis zum 1. Progress. Auch hier findet sich das kürzeste Intervall bis zum Progress in der EB2- und in der CMML1- Gruppe mit 5,9 bzw. 5 Monaten. (Abb. 5)

3.2.5 Krankheitsverlauf nach IPSS-R/ WPSS

Wir haben den IPSS-R bei Erstdiagnose mit dem IPSS-R zum 1. Progresszeitpunkt bei den Patienten aus der BSC-Kohorte verglichen. Insgesamt lag bei 76 Patienten der IPSS-R beim 1. Progress vor. Weder bei Erstdiagnose noch zum ersten Progress gab es hier Patienten mit einem *very-low-risk* laut IPSS-R. Am häufigsten hatten Patienten initial einen IPSS-R Stadium *low* (27,6 %) oder *intermediate* (32,9 %). Zum Progresszeitpunkt wiesen die Patienten beider Gruppen mit insgesamt 76 % ein *high-risk* oder ein *very-high-risk*-Stadium auf. In einzelnen Fällen sank nach dem Progress die Risikogruppe laut IPSS-R, so haben beispielsweise 4,2 % der Patienten mit einem initialen *very-high-risk* im Verlauf ein *high-risk*-Stadium. (Tabelle 18)

		IPSS-R Stadium bei 1. MDS-Progress					
IPSS-R Stadium bei Erstdiagnose		Very low	Low	Inter- mediate	High	Very high	Gesamt
	Very low	0 (0,0 %)	1 (16,7 %)	2 (18,2 %)	3 (12,5 %)	0 (0,0 %)	6 (7,9 %)
	Low	1 (100,0 %)	4 (66,7 %)	4 (36,4 %)	8 (33,3 %)	4 (11,8 %)	21 (27,6 %)
	Inter- mediate	0 (0,0 %)	1 (16,7 %)	5 (45,5 %)	11 (45,8 %)	8 (23,5 %)	25 (32,9 %)
	High	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (4,2 %)	12 (35,3 %)	13 (17,1 %)
	Very high	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (4,2 %)	10 (29,4 %)	11 (14,5 %)

Tabelle 18: IPSS-R bei Erstdiagnose und zum 1. MDS-Progress (BSC)

Kreuztabelle, die das IPSS-R Stadium bei Erstdiagnose und zum ersten MDS-Progress in der BSC-Kohorte vergleicht. Die relativen Zahlen (in Klammern) beziehen sich zeilenweise auf den Anteil am IPSS-R Stadium bei Erstdiagnose. Abkürzungen: Myelodysplastische Syndrome (MDS), *International Prognostic Scoring System Revised* (IPSS-R)

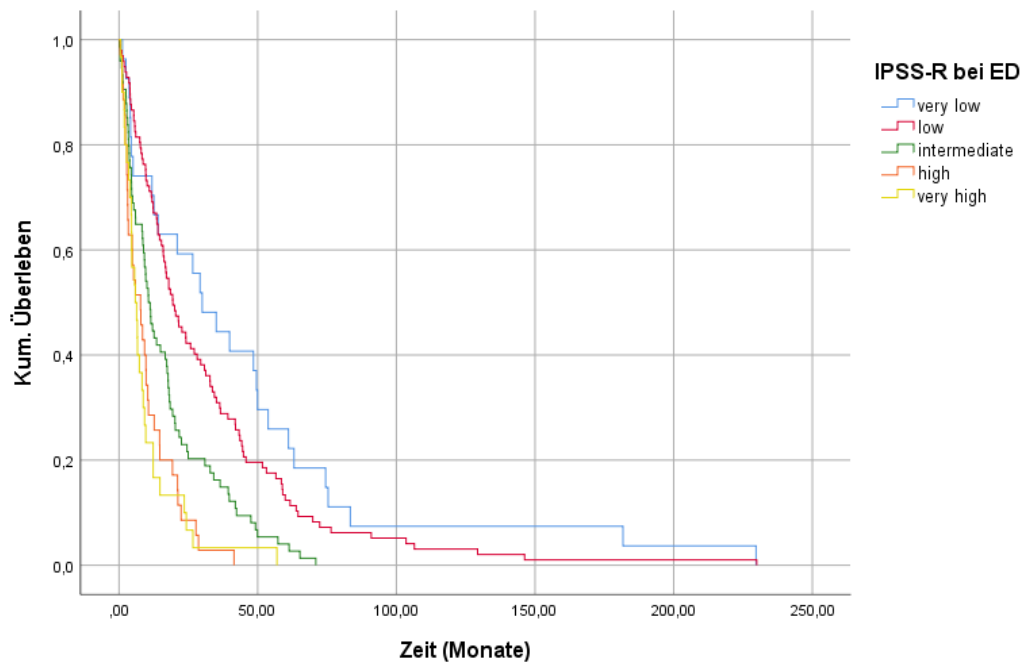


Abb. 6: Überleben bis zum 1. MDS-Progress nach IPSS-R bei Erstdiagnose (alle Patienten)

Kaplan Meier Diagramm, das das anteilige kumulative Überleben in Monaten bis zum ersten MDS-Progress darstellt. Es wurden alle Patienten in die Analyse eingeschlossen, die Gruppen wurden anhand des IPSS-R bei Erstdiagnose gebildet. Es zeigt sich, dass insbesondere die *very low*, *low* und *intermediate risk* Stadien gut voneinander abzugrenzen sind, die Differenzierbarkeit zwischen *high* und *very high* ist eingeschränkt. Abkürzungen: *International Prognostic Scoring System Revised* (IPSS-R), Erstdiagnose (ED)

In dem obenstehenden Diagramm ist die Zeit bis zum ersten Progress unterteilt nach der IPSS-R-Kategorie bei Erstdiagnose aufgetragen, betrachtet wurde die gesamte Kohorte mit 263 Fällen. Mit einem p-Wert $< 0,001$ hatte die IPSS-R-Einteilung einen signifikanten Einfluss auf die Dauer bis zum ersten Progress. Über alle Gruppen gemittelt dauerte es im Median ca. 13 Monate bis zum ersten Progress. Innerhalb der verschiedenen Gruppen gab es jedoch große Unterschiede. So dauerte es in der *very-low-risk*-Gruppe im Median 30 Monate, in der *very-high-risk*-Gruppe kam es bereits nach 6 Monaten zu einem Progress. (Abb. 6)

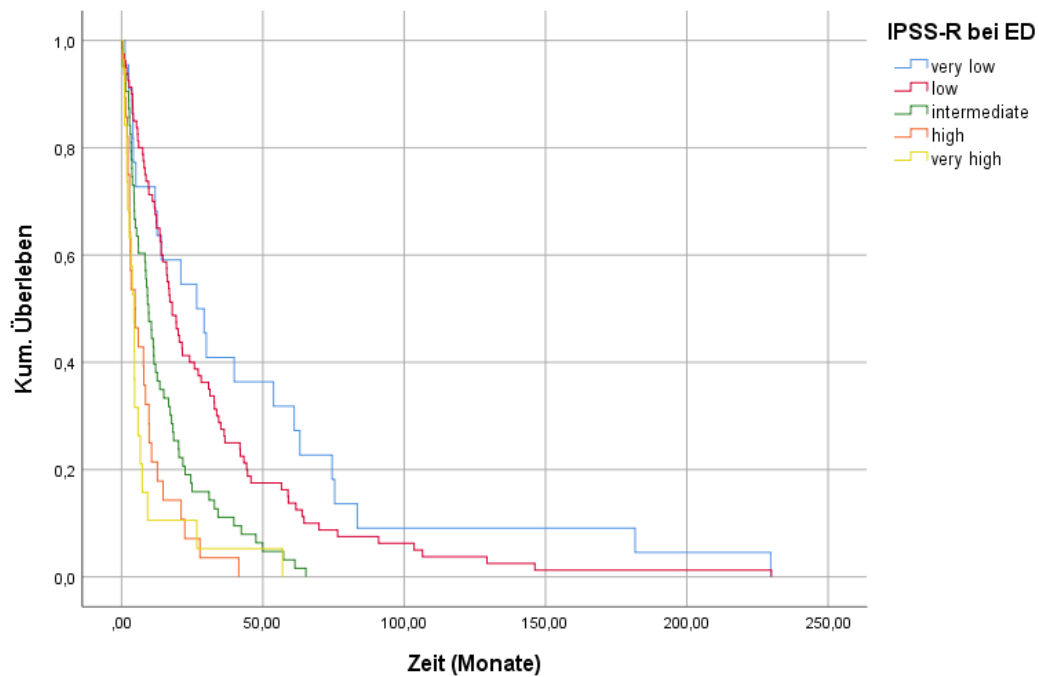


Abb. 7: Überleben bis 1. MDS-Progress nach IPSS-R bei Erstdiagnose (BSC)

Kaplan Meier Diagramm, das das anteilige kumulative Überleben in Monaten bis zum ersten MDS-Progress in der BSC-Kohorte darstellt. Die Einteilung erfolgte anhand des IPSS-R bei Erstdiagnose (ED). Die Kurven lassen sich gut voneinander differenzieren und zeigen das längste progressionsfreie Überleben in den niedrigen und das kürzeste in den hohen Risikokategorien.

Schlüsselte man die Zeit bis zum Progress in der BSC-Gruppe nach IPSS-R auf, so zeigte sich eine signifikante Differenzierbarkeit ($p < 0,001$). Im Vergleich zur Gesamtkohorte kam es insgesamt schneller zu einem Progress nach nur 11 Monaten im Median. Auch das längste progressionsfreie Überleben war insgesamt kürzer mit 27 Monaten in der *very-low-risk*-Gruppe, gefolgt von der *low-risk*-Gruppe mit 18 Monaten. Die *intermediate-risk*-Gruppe befand sich im Mittelfeld mit 10 Monaten und bei der *high-risk* und *very-high-risk*-Gruppe kam es nach 5 bzw. 4 Monaten am schnellsten zu einem Progress. (Abb. 7)

Bei Betrachtung des Zeitraums bis zum ersten Progress in der BSC-Gruppe anhand der WPSS-Kategorie bei Erstdiagnose zeigte sich ebenfalls eine signifikante Differenzierung ($p < 0,001$). Die *very-low-risk*-Gruppe hatte mit 57 Monaten einen mehr als fünfmal so langen Zeitraum bis zum ersten Progress wie die *intermediate-risk*-Gruppe mit 11 Monaten. Am schnellsten kam es in der *very-high-risk*-Gruppe nach 5 Monaten zu einem Progress. (Abb. 8)

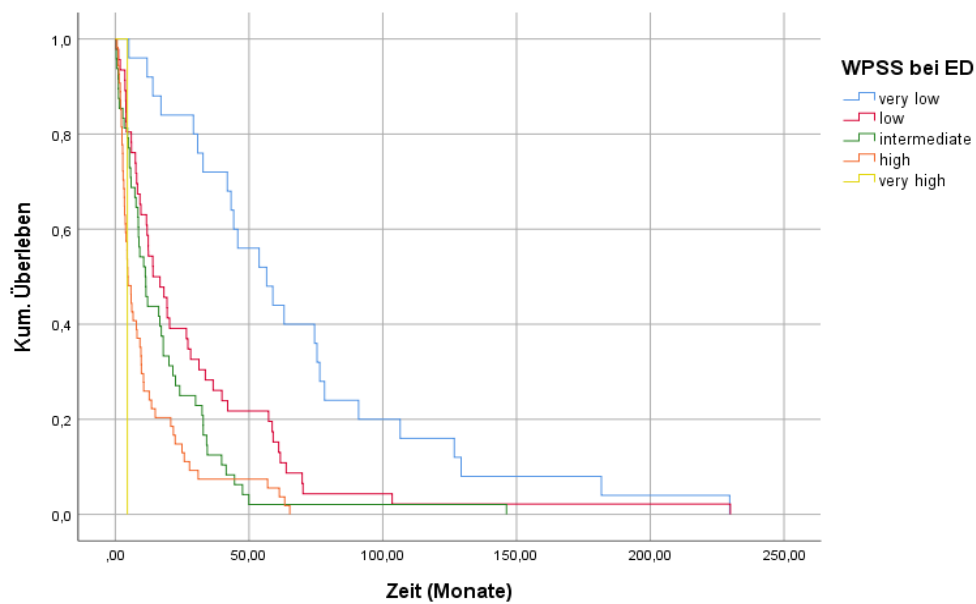


Abb. 8: Überleben bis 1. MDS-Progress nach WPSS bei Erstdiagnose (BSC)

Kaplan Meier Diagramm, das das anteilige kumulative Überleben in Monaten bis zum ersten MDS-Progress darstellt. Es wurden alle BSC-Patienten in die Analyse eingeschlossen, die Gruppen wurden anhand des WPSS bei Erstdiagnose gebildet. Es zeigen sich gut voneinander zu differenzierende Kurven analog zu ihrem Risikoscore. Abkürzungen: *WHO Prognostic Scoring System (WPSS)*, Erstdiagnose (ED)

3.2.6 Krankheitsverlauf in Abhängigkeit des Blastenanteils

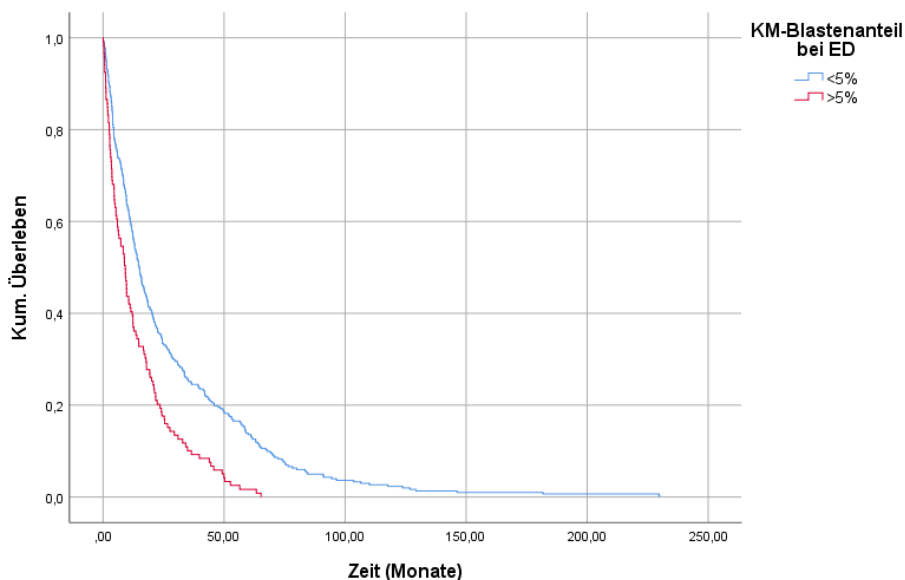


Abb. 9: Überleben bis zum 1. MDS-Progress nach KM-Blastenanteil bei Erstdiagnose (alle Patienten)

Kaplan Meier Diagramm, das das anteilige kumulative Überleben in Monaten bis zum ersten MDS-Progress darstellt. Es wurden alle Patienten in die Analyse eingeschlossen, die Gruppen wurden anhand des Blastenanteils im Knochenmark (KM) bei Erstdiagnose (ED) gebildet. Patienten mit einem Blastenanteil von < 5 % zeigten ein deutlich längeres progressionsfreies Überleben als jene mit einem höheren Blastenanteil.

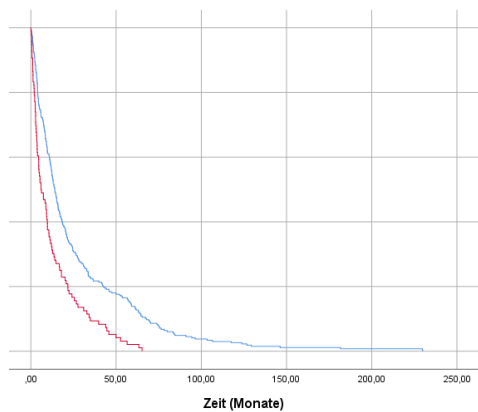


Abb. 10: Überleben bis zum 1. MDS-Progress nach KM-Blastenanteil bei Erstdiagnose (BSC)

Kaplan Meier Diagramm, das das anteilige kumulative Überleben in Monaten bis zum ersten MDS-Progress darstellt. Es wurden alle BSC-Patienten in die Analyse eingeschlossen, die Gruppen wurden anhand des Blastenanteils im Knochenmark (KM) bei Erstdiagnose (ED) gebildet. Patienten mit einem Blastenanteil von $< 5\%$ zeigten ein deutlich längeres progressionsfreies Überleben als jene mit einem höheren Blastenanteil.

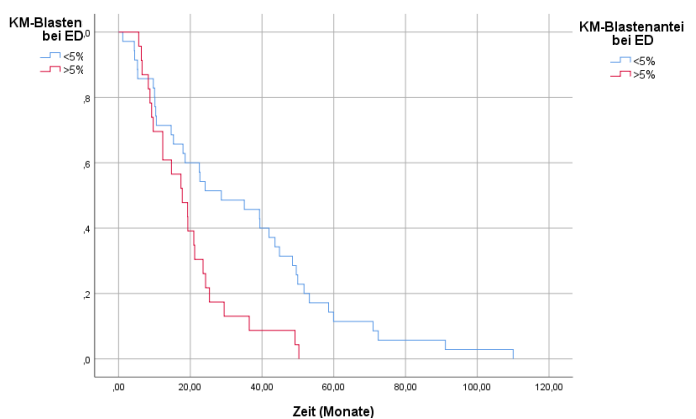


Abb. 11: Überleben bis zum 1. MDS-Progress nach KM-Blastenanteil bei Erstdiagnose (therapiert)

Kaplan Meier Diagramm, das das anteilige kumulative Überleben in Monaten bis zum ersten MDS-Progress darstellt. Es wurden alle therapierten Patienten in die Analyse eingeschlossen, die Gruppen wurden anhand des Blastenanteils im Knochenmark (KM) bei Erstdiagnose (ED) gebildet. Patienten mit einem Blastenanteil von $< 5\%$ zeigten ein deutlich längeres progressionsfreies Überleben als jene mit einem höheren Blastenanteil, die Kurven sind hier jedoch weniger klar voneinander zu differenzieren.

Die Unterscheidung bezogen auf den prozentualen Blastenanteil zeigte einen signifikanten ($p < 0,001$) Einfluss auf die Zeit bis zum Progress sowohl in der Gesamtkohorte, in der BSC-Gruppe als auch in der therapierten Kohorte. Dauerte es bei niedrigem Blastenanteil im Knochenmark im Median 15 Monate bis zu einem Progress so dauerte es bei über 5% Blasten nur 9 Monate (Abb. 10). Bei den therapierten Patienten lag die Zeit bis zum Progress abhängig vom Blastenanteil im Knochenmark bei 29 und 18 Monaten ($p = 0,007$) (Abb. 11).

3.2.6.1 Krankheitsverlauf nach erhaltener Therapie

In der therapierten Kohorte wurde zwischen allogener Stammzelltransplantation, Chemotherapie, epigenetischer Therapie und immunmodulatorischer Therapie unterschieden. Wir betrachteten in separaten Kaplan Meier Analysen den jeweiligen Zeitunterschied von Erstdiagnose bis AML-Übergang in den einzelnen Therapiegruppen in Gegenüberstellung mit der BSC-Kohorte. In diesen Analysen zeigten sich einzig die Patienten mit immunmodulatorischer Therapie signifikante Ergebnisse ($p = 0,005$), hier

kam es im Vergleich mit der BSC-Kohorte später zu einem AML-Übergang nach 38 vs. nach 10 Monaten.

Bei der separaten Analyse der Dauer bis zum ersten Krankheitsprogress fanden sich in den unterschiedlichen Therapiegruppen keine signifikanten Unterschiede zwischen der BSC- und den therapierten Kohorten.

3.2.7 Multivariate Analyse

In der schrittweisen multivariaten Analyse konnte der Einfluss der Faktoren Blastenzahl, Hochrisiko-Karyotyp, Granulozytenzahl, Hämoglobin und Thrombozyten auf einen Krankheitsprogress berechnet werden. Nur Patienten, die einen Progress des MDS erlitten hatten und noch keinen Übergang in eine AML zeigten, wurden in die Analyse eingeschlossen. In einer ersten Analyse betrachtete ich das gesamte Patientenkollektiv, hierbei stellte sich ein signifikanter Einfluss der Blastenzahl, des Hochrisiko-Karyotyps, des Hämoglobinwertes sowie der Thrombozyten heraus. Mit einem *Hazard-Ratio* (HR) von 2,16 erwies sich der Hochrisiko-Karyotyp als am stärksten gewichteter Einflussfaktor, gefolgt von den erhöhten Blasten im Knochenmark (HR 1,85). Einen geringeren Einfluss zeigten die Hämoglobin und die Thrombozyten Werte. Die Granulozytenzahl erwies sich nicht als signifikanter Einflussfaktor auf einen Krankheitsprogress ($p = 0,082$). (Tabelle 19)

	<i>HR</i>	<i>95 % KI</i>	<i>Signifikanz</i>
<i>Blasten >5 %</i>	1,85	1,55-2,21	<0,0001
<i>Hochrisiko-Karyotyp</i>	2,16	1,76-2,65	<0,0001
<i>Hb < 8 mg/dl</i>	1,34	1,08-1,66	0,009
<i>Thrombozyten < 50 /nl</i>	1,30	1,04-1,63	0,022

Tabelle 19: Schrittweise multivariate Analyse aller Patienten (n=506)

Übersicht der Ergebnisse der schrittweisen multivariaten Analyse, die folgende Einflussfaktoren auf einen Krankheitsprogress analysiert: Hochrisiko-Karyotyp, > 5 % Blasten im Knochenmark, Hämoglobinwert < 8 mg/dl, Thrombozyten < 50/nl. Das Hazard Ratio (HR), das 95 %ige Konfidenzintervall (KI) und das Signifikanzniveau werden für den jeweiligen Faktor angegeben. Den stärksten Einfluss zeigen hier ein Hochrisiko- Karyotyp und eine erhöhte Blastenzahl.

In einer weiteren Analyse betrachteten wir dieselben Einflussfaktoren wie zuvor in der Gesamtkohorte nun in der Gruppe der BSC-Patienten, auch hier wurden Patienten, die im Verlauf eine AML entwickelten, ausgeschlossen. In dieser Konstellation erwiesen sich ebenso ein Hochrisiko-Karyotyp, eine erhöhte Blastenzahl, ein erniedrigter Hb, erniedrigte Thrombozyten und zudem eine Granulozytenzahl unter 800 / μ l als signifikante Einflussfaktoren. Auch hier zeigen ein Hochrisiko-Karyotyp (HR 2,28) und eine erhöhte Blastenzahl (HR 2,11) den größten Einfluss. (Tabelle 20)

	<i>HR</i>	<i>95 % KI</i>	<i>Signifikanz</i>
<i>Blasten >5 %</i>	2,11	1,65-2,70	<0,0001
<i>Hochrisiko-Karyotyp</i>	2,28	1,71-3,04	<0,0001
<i>Hb < 8 mg/dl</i>	1,54	1,13-2,09	0,006
<i>ANC < 800 / μl</i>	1,44	1,08-1,93	0,013
<i>Thrombozyten < 50 /nl</i>	1,48	1,07-2,06	0,019

Tabelle 20: schrittweise multivariate Analyse für MDS-Progress ohne AML für BSC-Patienten (n=272)

Übersicht der Ergebnisse der schrittweisen multivariaten Analyse, die folgende Einflussfaktoren auf einen Krankheitsprogress analysiert: Hochrisiko-Karyotyp, > 5 % Blasten im Knochenmark, Hämoglobinwert < 8 mg/dl, absolute neutrophile Granulozyten (ANC) < 800/ μ l, Thrombozyten < 50 /nl. Das Hazard Ratio (HR), das 95 %ige Konfidenzintervall (KI) und das Signifikanzniveau werden für den jeweiligen Faktor angegeben. In die Analyse wurden nur Patienten aus der BSC-Kohorte eingeschlossen, die im Verlauf keinen AML-Übergang aufwiesen. Den stärksten Einfluss zeigen hier ein Hochrisiko-Karyotyp und eine erhöhte Blastenzahl.

3.3 Einfluss des Krankheitsprogresses auf die Prognose

Abschließend wurde Einfluss eines Krankheitsprogresses auf die Gesamtprognose der MDS-Patienten analysiert. Einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hatten:

- das Patientenalter
- eine Krankheitsprogression innerhalb des MDS
- eine Krankheitsprogression zu einer AML
- erhaltene Therapien

- ein Hochrisiko-Karyotyp
- ein erniedrigter Hb
- eine erniedrigte Thrombozytenzahl

Kein signifikanter Einfluss fand sich bei einer erhöhten Blastenzahl im Knochenmark und bei erniedrigten Granulozyten. Ein Progress des MDS hatte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Ein Übergang der Erkrankung in eine AML war für alle Patienten mit der ungünstigsten Prognose assoziiert (HR 9,3) gefolgt von einem Hochrisiko-Karyotyp (HR 2,06) und einer Krankheitsprogression innerhalb des MDS (HR 1,91). (Tabelle 21)

	<i>HR</i>	<i>95 % KI</i>	<i>Signifikanz</i>
<i>Alter</i>	1,03	1,02-1,04	<0,001
<i>Progression</i>	1,91	1,57-2,32	<0,001
<i>AML</i>	9,29	7,70-11,21	<0,001
<i>BSC</i>	0,51	0,42-0,61	<0,001
<i>Blasten >5 %</i>	1,13	0,94-1,37	0,189
<i>Hochrisiko-Karyotyp</i>	2,06	1,68-2,51	<0,001
<i>Hb < 8 mg/dl</i>	1,43	1,16-1,76	0,001
<i>ANC < 800 / μl</i>	0,87	0,71-1,06	0,175
<i>Thrombozyten < 50 /nl</i>	1,43	1,16-1,76	0,001

Tabelle 21: Cox Modell mit Progress als zeitabhängige Kovariate bzgl. des Einflusses auf die Prognose (n= 1367)

Analyse folgender Faktoren auf die Gesamtprognose mittels eines Cox Modells mit Progress als zeitabhängiger Covariate: Alter, Progression, AML-Übergang, BSC-Kohorte, erhöhte Blastenzahl über 5 %, Hochrisiko-Karyotyp, Hämoglobin (Hb) unter 8 mg/dl, absolute neutrophile Granulozyten (ANC) < 800/ μ l und Thrombozyten < 50/nl. Das Hazard Ratio (HR), das 95 %ige Konfidenzintervall (KI) und das Signifikanzniveau werden für den jeweiligen Faktor angegeben. Außer einer erhöhten Blastenzahl und einer erniedrigten Granulozytenzahl ziehen alle genannten Faktoren einen signifikanten Einfluss. Der stärkste Einfluss findet sich bei einem AML-Übergang mit einem Hazard Ratio (HR) von 9,29.

3.3.1 Gesamtüberleben ab Progress

Betrachtete man das Gesamtüberleben ab dem Progresszeitpunkt anhand der IPSS-R-Stadien zum Progresszeitpunkt, so hatte die Einteilung anhand des IPSS-R einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit ab dem ersten Progress bei einer Analyse von 572 Patienten ($p < 0,001$). Das mediane Überleben ab Progress betrug 5 Monate und reichte von 4 Monaten (AML) bis hin zu 105 Monaten (*low-risk*). Patienten mit einem *intermediate-risk* überlebten 18 Monate und Patienten mit einem *high-risk* und einem *very-high-risk* zeigten ein Überleben ab dem Progress von jeweils 33 bzw. 8 Monaten. Patienten wurden als zensiert dargestellt, wenn sie verstarben oder als *lost-to-follow-up* galten. (Abb. 12)

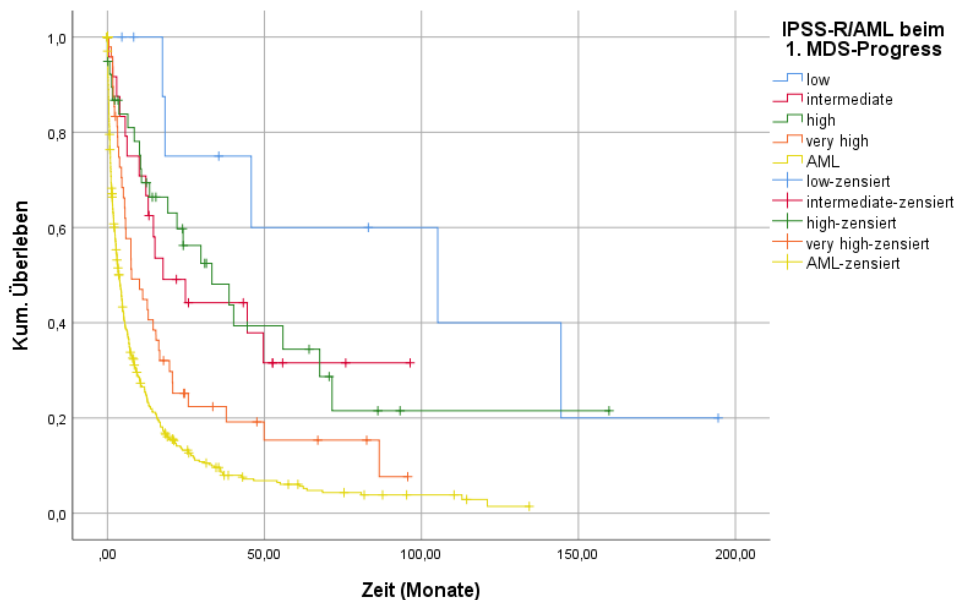


Abb. 12: Gesamtüberleben ab Progress nach IPSS-R/AML beim 1. MDS-Progress (alle Patienten)

Kaplan Meier Diagramm, das das Gesamtüberleben ab dem ersten Progress anhand des IPSS-R beim ersten Progress darstellt. Analysiert wurden alle Patienten. Da einige Patienten direkt eine akute myeloische Leukämie (AML) entwickelte wird diese hier zusätzlich zu den Risikokategorien des IPSS-R aufgeführt. Es zeigt sich, dass *low-risk*-Patienten das längste Überleben aufweisen und, dass *very-high-risk* und AML-Patienten am schnellsten versterben. Der Verlauf der *intermediate* und *high-risk*-Patienten ist weniger gut voneinander zu differenzieren.

490 der 572 Patienten erhielten zum Zeitpunkt des ersten Progresses keine Therapie. Auch hier zeigte die Überlebenszeitanalyse anhand des IPSS-R signifikante Ergebnisse ($p < 0,001$). Das mediane Überleben war mit 4,6 Monaten im Median nur wenig kürzer als in der

Gesamtkohorte. Das längste Überleben fand sich hier mit 46 Monaten in der *low-risk*-Gruppe, gefolgt von den *high-risk* und *very-high-risk*-Gruppen mit 33 und 8 Monaten. Am schnellsten verstarben die AML-Patienten bei einem medianen Überleben von 3 Monaten. Patienten wurden als zensiert dargestellt, wenn sie verstarben oder als *lost-to-follow-up* galten. (Abb. 12)

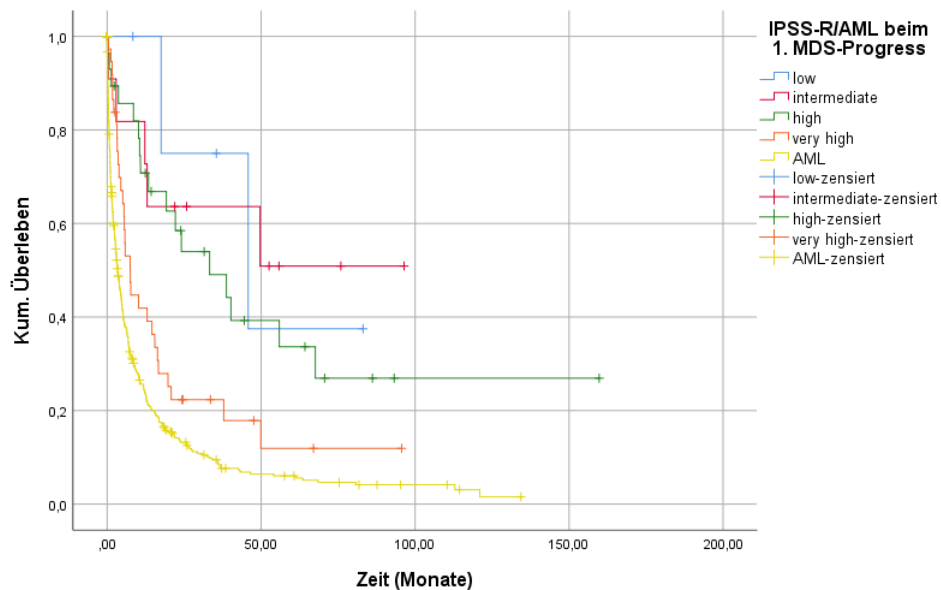


Abb. 13: Überleben ab 1. MDS-Progress nach IPSS-R beim 1. Progress (BSC-Patienten)

Kaplan Meier Diagramm, das das Gesamtüberleben ab dem ersten Progress anhand des IPSS-R beim ersten Progress darstellt. Analysiert wurden die BSC-Kohorte. Da einige Patienten direkt eine akute myeloische Leukämie (AML) entwickelte wird diese hier zusätzlich zu den Risikokategorien des IPSS-R aufgeführt. Es zeigt sich, dass *very-high-risk* und AML-Patienten am schnellsten versterben. Der Verlauf der *low*-, *intermediate*- und *high-risk*-Patienten ist weniger gut voneinander zu differenzieren.

82 der 572 Patienten erhielten zum Zeitpunkt des ersten Progresses bereits eine Therapie. Ihr Gesamtüberleben betrug im Median 11 Monate und war somit mehr als doppelt so lange wie das mediane Überleben der BSC-Kohorte. Betrachtete man das Überleben anhand des IPSS-R zum Zeitpunkt des ersten Progresses, so fand sich auch hier ein signifikanter Einfluss mit $p = 0,002$. Das längste Überleben zeigte sich mit 105 Monaten in der IPSS-R-*low-risk*-Kategorie gefolgt von der *high-risk*-Gruppe mit einem deutlichen Abstand bei einem medianen Überleben von 30 Monaten. Das kürzeste Überleben fand sich auch hier bei den AML-Patienten mit weniger als 6 Monaten. Patienten wurden als zensiert dargestellt, wenn sie verstarben oder als *lost-to-follow-up* galten. (Abb. 14)

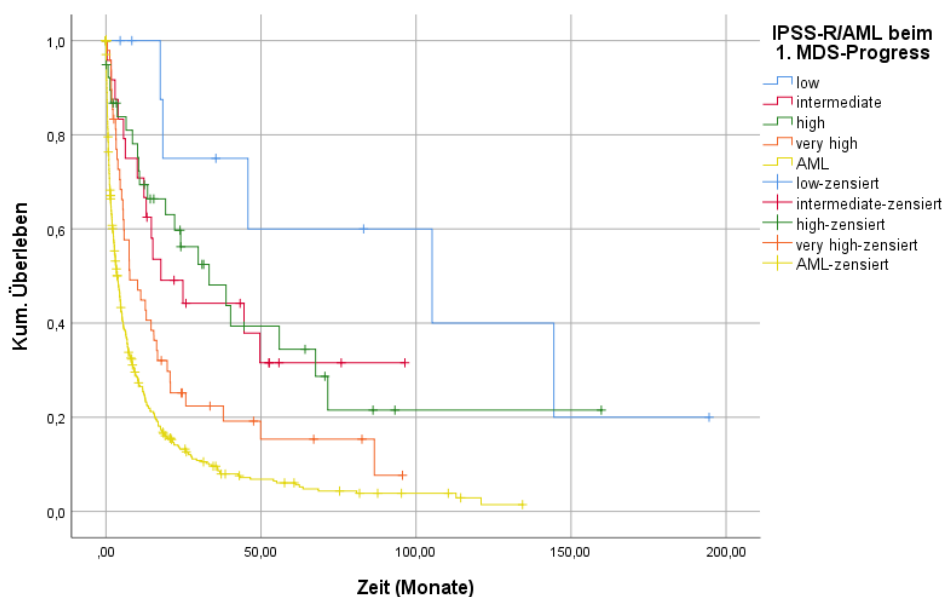


Abb. 14: Überleben ab 1. MDS-Progress nach IPSS-R (therapierte Pat.)

Kaplan Meier Diagramm, das das kumulative Überleben ab dem ersten Progress anhand des IPSS-R beim ersten Progress darstellt. Analysiert wurden alle therapierten Patienten. Da einige Patienten direkt eine akute myeloische Leukämie (AML) entwickelte wird diese hier zusätzlich zu den Risikokategorien des IPSS-R aufgeführt. Es zeigt sich, dass *low-risk*-Patienten das längste Überleben aufweisen und, dass *very-high-risk* und AML-Patienten am schnellsten versterben. Der Verlauf der *intermediate* und *high-risk*-Patienten ist weniger gut voneinander zu differenzieren.

Auch die erhaltene Therapie differenzierte signifikant ($p < 0,001$) zwischen den Gruppen in Anbetracht der Überlebensdauer ab dem Krankheitsprogress. In der 1219 Patienten starken Kohorte machten die BSC-Patienten mit 993 den größten Teil aus. Mit 77 Fällen war die Stammzelltransplantation die häufigste Therapie, gefolgt von 62

chemotherapierten Patienten, 49 Patienten mit epigenetischer Therapie und 38 immunmodulatorisch therapierten Patienten. Das längste Überleben fand sich mit 71 Monaten bei den stammzelltransplantierten Patienten, das kürzeste Überleben wiesen die epigenetisch therapierten Patienten mit 15 Monaten auf. Patienten wurden als zensiert dargestellt, wenn sie verstarben oder als *lost-to-follow-up* galten. (Abb. 15)

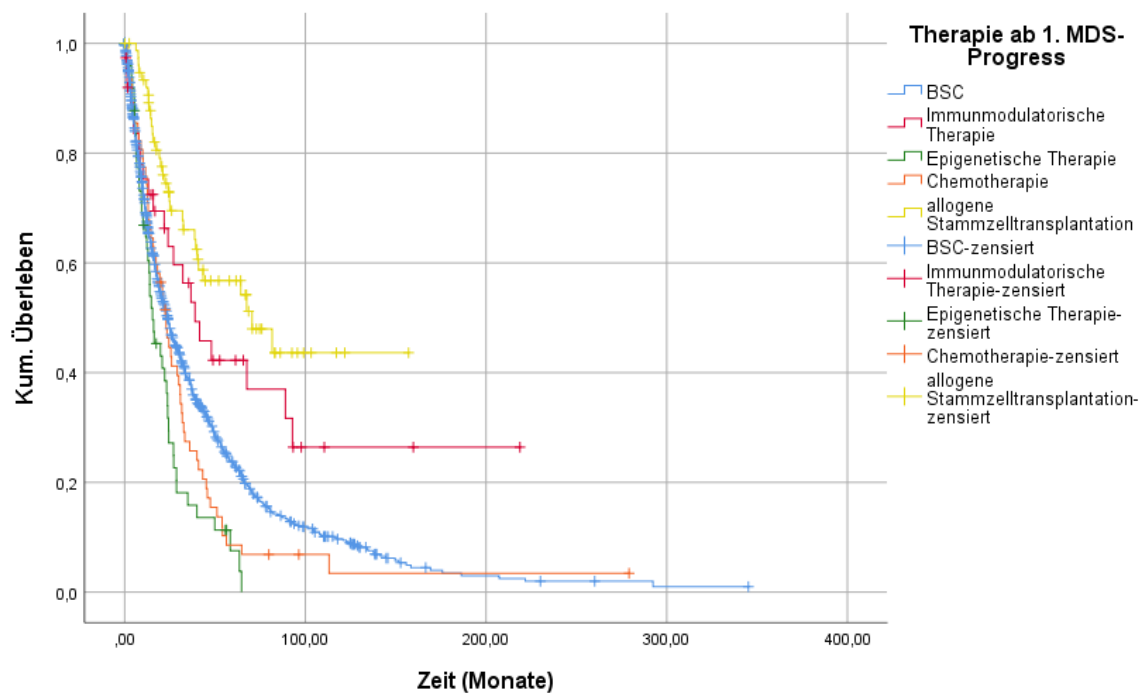


Abb. 15: Überleben ab 1. MDS-Progress nach erhaltener Therapie

Kaplan Meier Diagramm, das das Gesamtüberleben ab dem ersten Progress anhand der erhaltenen Therapien ab dem ersten Progress darstellt. Patienten wurden als zensiert dargestellt, wenn sie verstarben oder als *lost-to-follow-up* galten. Das längste Überleben zeigten stammzelltransplantierte Patienten, gefolgt von Patienten, die eine immunmodulatorische Therapie erhielten. Die Verläufe der *best-supportive-care* (BSC) Patienten, der chemotherapierten und der epigenetisch therapierten Patienten lassen sich weniger gut voneinander differenzieren.

3.3.2 AML-Übergang nach Progress

Die Gruppe mit einem AML-Übergang nach einem vorausgegangenen Krankheitsprogress war mit insgesamt 104 Patienten eine kleinere Gruppe, mit 65,4 % waren hier mehr Männer vertreten als in der Gesamtkohorte mit 61,5 %. Bei allen Patienten lagen Informationen zur WHO-Kategorie bei Erstdiagnose vor, nur bei Teilen der Kohorte fanden sich Informationen zum IPSS-R und zum WPSS.

Betrachtete man die Verteilung der WHO-Stadien bei Erstdiagnose, so fand sich in dieser Kohorte am häufigsten ein MLD-Subtyp (38,5 %) gefolgt vom EB1-Stadium mit 28,8 %. Zum Zeitpunkt des ersten Progresses fanden sich am häufigsten EB1- und EB2-Stadien, wobei Patienten mit einem MLD bei Erstdiagnose beim ersten Progress am ehesten einen EB1-Typ zeigten, Patienten mit einem EB1-Typ bei Erstdiagnose entwickelten im Verlauf am häufigsten einen EB2-Typ. (Tabelle 22)

		WHO-Stadium bei 1. Progress							
WHO-Stadium bei Erstdiagnose		<i>other</i>	<i>SLD</i>	<i>MLD</i>	<i>EB1</i>	<i>EB2</i>	<i>CMML 0</i>	<i>CMML1</i>	<i>CMML2</i>
	<i>SLD</i>	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (40,0 %)	3 (14,3 %)	4 (6,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
	<i>MLD</i>	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (20,0 %)	9 (42,9 %)	28 (43,1 %)	1 (100 %)	1 (33,3 %)	0 (0,0 %)
	<i>other</i>	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (20,0 %)	7 (33,3 %)	3 (4,6 %)	0 (0,0 %)	1 (33,3 %)	0 (0,0 %)
	<i>EB1</i>	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (4,8 %)	28 (43,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (14,3 %)
	<i>EB2</i>	2 (100 %)	0 (0,0 %)	1 (20,0 %)	1 (4,8 %)	1 (1,5 %)	0 (0,0 %)	1 (33,3 %)	0 (0,0 %)
	<i>CMML0</i>	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (14,3 %)
	<i>CMML1</i>	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (1,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	4 (57,1 %)
	<i>CMML2</i>	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (14,3 %)

Tabelle 22: WHO-Stadium bei Erstdiagnose und beim 1. MDS-Progress bei Patienten mit AML-Übergang nach MDS-Progress

Kreuztabelle, die die Krankheitsstadien gemäß Weltgesundheitsorganisation (WHO) bei Erstdiagnose und beim ersten Krankheitsprogress vergleicht. Eingeschlossen wurden nur Patienten, die nach einem Krankheitsprogress einen Übergang in eine akute myeloische Leukämie (AML) zeigten. Abkürzungen: *single lineage dysplasia* (SLD), *multi lineage dysplasia* (MLD), *excess blasts* (EB), chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML)

Informationen zum IPSS-R Stadium bei Erstdiagnose und zum ersten Progresszeitpunkt fanden sich in dieser Kohorte bei nur 30 der 104 Patienten. Hier fand sich bei Erstdiagnose in 30 % am häufigsten ein *high-risk*-Typ. Die Fallzahlen waren zu klein, um weitere Schlüsse daraus ziehen zu können. (Tabelle 23)

IPSS-R Stadium bei Erstdiagnose	IPSS-R Stadium bei 1. Progress						
		very low	low	intermediate	High	Very high	Gesamt
	Very low	0 (0,0 %)	1 (25,0 %)	1 (20,0 %)	1 (16,7 %)	0 (0,0 %)	3 (10,0 %)
	Low	0 (0,0 %)	1 (25,0 %)	1 (20,0 %)	2 (33,3 %)	1 (6,7 %)	5 (16,7 %)
	Intermediate	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (40,0 %)	2 (33,3 %)	4 (26,7 %)	8 (26,7 %)
	High	0 (0,0 %)	1 (25,0 %)	1 (20,0 %)	0 (0,0 %)	7 (46,7 %)	9 (30 %)
	Very high	0 (0,0 %)	1 (25,0 %)	0 (0,0 %)	1 (16,7 %)	3 (20,0 %)	5 (16,7 %)

Tabelle 23: IPSS-R bei Erstdiagnose und beim 1. Krankheitsprogress bei Patienten mit AML-Übergang nach MDS-Progress

Kreuztabelle, die die Risikokategorien anhand des *International Prognostic Scoring Systems Revised* (IPSS-R) bei Erstdiagnose und bei ersten Krankheitsprogress miteinander vergleicht. Eingeschlossen wurden nur Patienten, die nach einem Krankheitsprogress einen Übergang in eine akute myeloische Leukämie (AML) zeigten.

Beim beobachteten Zeitintervall zwischen Krankheitsprogress und AML-Übergang handelte es sich meist um einen kurzen Zeitraum. Betrachtete man diesen Zeitraum anhand der WHO-Kategorie beim ersten Krankheitsprogress, so kam es zu einem AML-Übergang nach Progress nach einer medianen Zeit von 8 Monaten, die Einteilung anhand der WHO-Kategorie zeigte hier jedoch keine signifikante Differenzierbarkeit ($p = 0,204$).

Auch die Differenzierung alleinig anhand der Blastenzahl im Knochenmark zum Zeitpunkt des Progresses zeigte für das Zeitintervall von Progress bis zum AML-Übergang keine signifikanten Ergebnisse mit $p = 0,29$.

3.3.3 Todesursachen

Die Todesursache war bei 887 Patienten bekannt. Bei den Patienten, die keinen MDS-Progress aufwiesen, waren von den bekannten Ursachen tödlich verlaufene Infektionen mit 26 % am häufigsten. Diese Patientenkohorte hatte mit 10 % auch den höchsten Anteil an nicht-krankheitsabhängigen Todesursachen. Auch bei den Patienten mit einem Krankheitsprogress standen Infektionen als Todesursache an erster Stelle (34 %). Die Patienten, die direkt im Verlauf eine AML entwickelten, verstarben zu mehr als der Hälfte an den Folgen der AML (66 %). (Tabelle 24)

<i>Todesursache</i>	<i>kein Progress</i>	<i>Progress</i>	<i>AML</i>	<i>Gesamt</i>
<i>Infektion</i>	80 (26,2 %)	86 (33,5 %)	59 (18,2 %)	225 (25,4 %)
<i>Blutung</i>	20 (6,6 %)	26 (10,1 %)	21 (6,5 %)	67 (7,6 %)
<i>Herzinsuffizienz</i>	12 (3,9 %)	5 (1,9 %)	4 (1,2 %)	21 (2,4 %)
<i>Krankheitsunabhängig</i>	30 (9,8 %)	14 (5,4 %)	4 (1,2 %)	48 (5,4 %)
<i>Unklar</i>	144 (47,2 %)	66 (25,7 %)	20 (6,2 %)	230 (25,9 %)
<i>Krankheitsabhängig sonstige</i>	15 (4,9 %)	12 (4,7 %)	3 (0,9 %)	30 (3,4 %)
<i>AML</i>	4 (1,3 %)	48 (18,7 %)	214 (65,8 %)	266 (30,0 %)

Tabelle 24: Todesursachen

Kreuztabelle, die die Todesursachen anhand des Krankheitsverlaufs aufträgt. Unterschieden wurde zwischen Patienten mit und ohne Krankheitsprogress sowie jenen, die einen Übergang in eine akute myeloische Leukämie erlitten (AML). Die relativen Anteile (in Klammern) beziehen sich auf die spaltenweise aufgetragenen Krankheitsverläufe.

4 Diskussion

Ziel der Arbeit war es, den Krankheitsprogress der MDS-Patienten zu einem prognostisch ungünstigeren Subtyp anhand einer größeren Kohorte genauer zu charakterisieren, diesen vom Verlauf mit einer AML-Entwicklung zu differenzieren und Aussagen zur Prognose zu treffen. Die klassischerweise verwendeten Prognosescores beschreiben das Risiko, dass die Erkrankung in eine AML übergeht und das zu erwartende Gesamtüberleben ((Greenberg et al., 1997),(Greenberg et al., 2012),(Malcovati et al., 2007)). Der Fokus lag in der vorliegenden Arbeit auf dem Einfluss des Krankheitsverlaufes hin zu einem prognostisch ungünstigeren MDS-Subtyp.

Auf der Basis von insgesamt 1497 Patienten konnte Folgendes gezeigt werden:

- In 28,5 % der Fälle kam es zu einem Krankheitsprogress, 30,6 % der Patienten entwickelten eine AML und in 40,9 % kam es weder zu einem Progress noch zu einem AML-Übergang.
- Bei Patienten mit einem initial niedrigeren IPSS-R Risikotyp kam es häufiger zu einem Progress, es fanden sich jedoch weniger AML-Übergänge.
- Gegenätzlich hierzu fand sich bei initial hohem IPSS-R Risikotyp seltener ein Krankheitsprogress bei häufigen aufgetretenen AML-Übergängen.
- In der BSC-Kohorte kam es insgesamt deutlich häufiger zu einem Krankheitsprogress innerhalb des MDS oder zu einem Übergang in eine AML.
- Patienten in der therapierten Kohorte hatten eine insgesamt bessere Prognose, hierunter hatten die immuntherapierten Patienten das längste progressionsfreie Überleben, auch wenn sich nur ein signifikanter Überlebensvorteil bis zur AML-Entwicklung und nicht zum MDS-Progress in dieser Kohorte nachweisen ließ. Am schnellsten kam es bei den chemotherapierten Patienten zu einem Progress.
- In der multivariaten Analyse zeigten der Blastenanteil im Knochenmark, der Karyotyp und die Blutbildparameter einen signifikanten Einfluss auf den Krankheitsprogress, wobei hierunter der Karyotyp den größten Einfluss hatte.
- Das Cox Modell mit Progress als zeitabhängige Kovariate zeigte, dass ein Krankheitsprogress insbesondere für *lower-risk*-Patienten ungünstig war. Allerdings

hatte ein AML-Übergang für alle Patienten den größten negativen Einfluss auf die Gesamtprognose.

4.1 Methodik und Studiendesign

4.1.1 Patientenkollektiv

Wir werteten den Krankheitsverlauf von insgesamt 1497 MDS-Patienten genauer aus. Mit 38,6 % Frauen und 61,5 % Männern entsprach die Geschlechterverteilung der üblichen MDS-Population. Mit einem medianen Patientenalter von 68 Jahren war unsere Kohorte etwas jünger als die übliche MDS-Kohorte mit 73 Jahren (Neukirchen et al., 2011). Dies war unter anderem dadurch bedingt, dass in der vorliegenden Arbeit ein Teil der Patienten mit intensiveren Therapien behandelt wurde. Ältere Patienten wurden häufig nur supportiv behandelt, wohingegen invasivere Therapieschemata meist bei jüngeren Patienten zur Anwendung kamen.

Von den untersuchten 1497 Patienten trat im dokumentierten Zeitraum bei insgesamt 426 (28,5 %) Patienten ein Progress des MDS hin zu einem ungünstigeren Subtyp auf. Ein AML-Übergang fand sich bei 458 Patienten (30,6 %). Bei 613 (40,9 %) Patienten kam es im untersuchten Intervall weder zu einem Krankheitsprogress noch zu einem AML-Übergang. Germing et. al beschreiben durchschnittlich 20-25% AML-Übergänge bei den MDS-Patienten (Germing et al., 2013). In der vorliegenden Kohorte fanden sich also etwas mehr AML-Patienten, dies hing wahrscheinlich damit zusammen, dass der Anteil mit 40 % Hochrisikopatienten insgesamt recht hoch war. Dies mag ebenfalls damit zusammenhängen, dass es sich um Patienten an einer Universitätsklinik handelte, wo insgesamt eher jüngere Patienten mit einer ungünstigeren Prognose zu finden sind.

4.1.2 Datenerhebung und Auswertung

Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Analyse handelte, traten gewisse Einschränkungen auf. Bei den analysierten Verlaufskontrollen handelte es sich nicht um prospektive Untersuchungen in standardisierten Zeitintervallen, sondern um eine retrospektive Analyse in sehr unterschiedlichen Intervallen. Einige *Follow-ups* fanden nach wenigen Wochen, andere nach mehreren Jahren statt. Infolgedessen könnte es sein, dass

bei zu langen Intervallen zwischen den Knochenmarkpunktionen ein zwischenzeitlich erfolgter MDS-Progress übersehen wurde.

Die Vorteile der angewandten Analyse waren vielseitig. Die retrospektiven Daten existierten bereits aus dem klinischen Alltag, außerdem handelt es sich um eine sehr große Kohorte mit initial über 4000 Patienten und vielen erhobenen individuellen Parametern.

Um eine ähnlich große Kohorte prospektiv untersuchen zu können, bräuchte es eine zeitintensive Datenakquise. Für eine möglichst vollständige Bestimmung des WHO-Subtyps und der Prognosescores bedürfte es außerdem u.a. einer Knochenmarkpunktion. Diese in regelmäßigen Intervallen durchzuführen ist kein Standard, da sie u.a. schmerzhaft ist und ein gewisses Risiko für Blutungen und Infektionen aufweist (Bain, 2003). Insbesondere, da Infektionen aufgrund der Zytopenien in dieser Kohorte zu den häufigsten Todesursachen zählen, wären solche Untersuchungen ohne nachweislichen Vorteil für die Patienten ethisch deutlich schwieriger zu rechtfertigen, auch wenn die Aussagekraft einer solchen Analyse bedeutend wäre.

Es wäre jedoch interessant, zukünftig in einer kleineren Kohorte eine prospektive Analyse mit standardisierten *Follow-up*-Intervallen durchzuführen. Möglicherweise wäre dies im Rahmen eines Studienprotokolls möglich und ethisch vertretbar. So könnte man die vorliegenden Ergebnisse mit den prospektiven Erkenntnissen korrelieren und Aussagen dazu treffen, ob in der vorliegenden Arbeit eine signifikante Anzahl an Krankheitsprogressen erfasst wurde oder nicht. Hier wäre dann ein Abschätzen der „verpassten“ Krankheitsprogressionen möglich.

Solche Untersuchungen wären möglicherweise in der Lage folgende ergänzende Fragen zu beantworten:

- Hätten engere Verlaufskontrollen zu anderen, ggf. invasiveren Therapieentscheidungen geführt?
- Wie wirken sich solche Entscheidungen auf die Prognose und das Gesamtüberleben aus?

4.2 Ergebnisse

Die Verteilung des IPSS-R in unserer Kohorte wich etwas von der von Greenberg et. al. beschriebenen ab. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose fand sich bei 8,9 % ein *very-low-risk*, bei 28,3 % ein *low-risk*, bei 27,6 % ein *intermediate-risk*, bei 19,3 % ein *high-risk* und bei 16,0 % ein *very-high-risk*-Typ. In der Kohorte von Greenberg et. al. fanden sich mit 19 % bzw. 37 % deutlich mehr Patienten in der *low-risk* und *very-low-risk*-Gruppe, und mit jeweils 20 %, 13 % und 11 % deutlich weniger in den höheren Risikogruppen (Greenberg et al., 2012). Diese Unterschiede waren überwiegend mit den Auswahlkriterien unserer Kohorte zu erklären. Patienten mit einem niedrigeren IPSS-R Risikotyp hatten häufiger einen langsameren Krankheitsverlauf und somit seltenere bis gar keine *Follow-up* Untersuchungen, sodass sie die Einschlusskriterien für die vorliegende Untersuchung nicht erfüllten. Es fand sich mit 36,9 % eine hohe Progressionsrate in der IPSS-R *low-risk*-Gruppe, die AML-Übergangsrate war mit 12,5 % jedoch gering. Gegensätzlich hierzu war die Rate an AML-Übergängen in der *high-risk*-Gruppe mit 28,6 % mehr als doppelt so hoch. Diese Zahlen spiegelten die Krankheitsbiologie mit einer schrittweise ansteigenden Blastenzahl von unter 5 % in der *low-risk*, auf über 5 % in der *high-risk* und sogar über 20 % in der AML-Kohorte und der häufig damit einhergehenden, schlechteren Zytogenetik wider.

Neben dem IPSS-R wurde auch der WPSS als Prognosescore erhoben. Insgesamt war er jedoch mit 726 Scores bei Erstdiagnose seltener zu erheben als der IPSS-R in 877 Fällen. Ein Haupteinflussfaktor waren hier unvollständige Daten zur Bestimmung der Transfusionsabhängigkeit. Malcovati et. al konnten jedoch zeigen, dass niedrige Hb-Werte gleichwertige prognostische Aussagekraft haben wie die Transfusionsabhängigkeit im WPSS, sodass der Hb im IPSS-R diesen prognostischen Faktor aufgreift (Malcovati et al., 2011).

Unterschied man zwischen der therapierten und der BSC-Kohorte, so fanden sich unterschiedlich häufige Krankheitsprogressionen und AML-Übergänge. In der BSC-Kohorte mit insgesamt 1226 Patienten kam es bei 367 (29,9 %) zu einem Progress, bei 412 (33,6 %) der BSC-Patienten kam es zu einem AML-Übergang. Im Gegensatz dazu kam es in der therapierten Kohorte mit 271 Patienten in 21,8 % der Fälle zu einem Progress und mit 17,0 % entwickelten Patienten nur halb so häufig eine AML. Die Prognose der

untherapierten Patienten war insgesamt schlechter, die IPSS-R Verteilung in den unterschiedlichen Gruppen spiegelte diese Annahme jedoch nicht klar wider, denn es befanden sich mit 34,9 % in der BSC-Kohorte und 36,2 % in der therapierten Kohorte vergleichbare Anteile der Patienten in der *high*- und *very-high*-Risikogruppe. Um den Einfluss einer spezifischen Therapie auf den Verlauf der Erkrankung auszuschließen, wurde die Prognose der BSC-Patienten separat von der therapierten Kohorte analysiert. Hier fand sich lediglich bei den Patienten mit immunmodulatorischer Therapie ein signifikant längerer Zeitraum bis zum AML-Übergang. Dies war dadurch zu erklären, dass die Patienten, die eine solche Therapie erhielten, primär *low-risk*-MDS-Patienten waren, gegensätzlich hierzu fand sich bei den BSC-Patienten eine Kohorte mit gemischteren Risikoprofilen. Signifikante Einflüsse der Therapien auf die Dauer bis zur Entwicklung eines Progresses innerhalb des MDS ließen sich nicht identifizieren. Die deutlich unterschiedliche Kohortenstärken von 1226 in der BSC-Kohorte und 271 in der therapierten-Kohorte hatten möglicherweise einen Einfluss auf die oben beschriebenen, nicht sicher zu identifizierenden Einflüsse der Therapien. In zukünftigen Studien sollten ausgeglichene Gruppen miteinander verglichen werden, um so die Aussagekraft der Studie zu maximieren.

In den multivariaten Analysen zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Laborwerte, des Karyotyps und der Blastenzahl im Knochenmark auf den Krankheitsprogress. Betrachtete man diese Blutwerte (Hb, Thrombozyten und Granulozyten) jedoch genauer, fiel auf, dass der Einfluss der jeweiligen Parameter nicht gleich war. So fanden sich ein niedriger Hb und erniedrigte Thrombozyten häufiger bei Patienten mit einem MDS-Progress im Verlauf.

In den non parametrischen Tests zeigten sich abfallende Mediane der Thrombozyten und Granulozyten im Falle eines Krankheitsprogresses im Verlauf, hier blieb der mediane Hb weitgehend konstant. De Swart et. al untersuchten 2020 den Einfluss von Transfusionen sowohl auf das progressionsfreie Überleben als auch auf das Gesamtüberleben. Sie konnten in der multivariaten Analyse signifikante Einflüsse auf das progressionsfreie Überleben anhand der Anzahl der Zytopenien und der korrelierenden Blutwerte zeigen, außerdem fand sich bei ihnen eine negative Korrelation der Transfusionen und des progressionsfreien Überlebens (de Swart et al., 2020). Wir konnten also die Annahme bestätigen, dass Zytopenien, insbesondere Thrombozytopenien und Granulozytopenien,

häufiger vorkommen, wenn im Verlauf ein MDS-Progress auftritt. Inwiefern der Hb in der vorliegenden Analyse aufgrund von erfolgten Bluttransfusionen oder aufgrund anderer Therapien konstant blieb, während die anderen Werte abfielen, lässt sich anhand der zur Verfügung stehenden Daten nicht sicher beantworten. Zukünftige Analysen sollten diese Frage jedoch mit genaueren Informationen zu Transfusionen und Therapien beleuchten.

Eine der Forschungsfragen hinsichtlich eines Knochenmarkversagens beim MDS lautete: „Steigt der Blastenanteil, weil die anderen Zellen nach und nach verschwinden, oder handelt es sich um eine tatsächliche Zunahme der Blasten bis hin zur AML-Entwicklung?“. Um diese Frage beantworten zu können wären Daten aus Knochenmarkpunktionen zum Progresszeitpunkt hinsichtlich der Zellularität des Knochenmarks samt Verteilung der einzelnen Zellreihen im Knochenmark notwendig gewesen, diese Daten lagen uns in diesem Maß jedoch nicht vor. Die zuvor beschriebenen Laborwertveränderungen mit signifikant abfallenden Thrombozyten und Granulozyten nach einem Krankheitsprogress und noch dazu fallende Hb-Werte bei einem AML-Übergang ließen jedoch auf eine sukzessive Knochenmarkinsuffizienz schließen.

Ähnliches ließ sich anhand der WHO-Stadien in der BSC-Kohorte feststellen. Das häufigste WHO-Stadium bei Erstdiagnose war mit 40,1 % das MLD-Stadium, zum Zeitpunkt des ersten Progresses fand sich in den meisten Fällen ein EB2-Stadium. In diesen Fällen war somit eine Zunahme der dysplastischen Zellreihen nicht mehr ausschlaggebend für den Krankheitsprogress, sondern der zunehmende Blastenanteil. Von den Patienten mit einer Einliniendysplasie bei Erstdiagnose wiesen 27,6 % zum Zeitpunkt des ersten Progresses eine Mehrliniendysplasie auf und sogar 20,7 % befanden sich in einem Stadium mit über 10 % Blasten, hier spielten die Dysplasien eine untergeordnete Rolle. Es ist zu diskutieren, ob in unserer Arbeit generell unterproportional viele SLD-Patienten eingeschlossen wurden. Mit 8,6 % bei Erstdiagnose waren es deutlich weniger als bei de Swart et. al mit 36,2 % (de Swart et al., 2015), die Anzahl war jedoch nahezu vergleichbar mit denen von Neukirchen et. al mit 11,9 % (Neukirchen et al., 2014). In der Arbeit von Valent et. al wurde jedoch auch die Schwierigkeit betont, *low-risk*-MDS, insbesondere bei alten Patienten mit Komorbiditäten, zu Beginn zu identifizieren (Valent et al., 2012). Es ist also davon auszugehen, dass SLD-MDS, insbesondere im ambulanten Bereich, häufig zunächst nicht als MDS klassifiziert wurden und somit der Statistik entgingen. Bis also die notwendige

Diagnostik erfolgte, war möglicherweise bereits der erste Progress von einem SLD-MDS zu einem MLD-MDS erfolgt, sodass diese WHO-Gruppe den größten Teil in den untersuchten Kohorten ausmachte. Des Weiteren schlossen wir Patienten ohne *Follow-up*-Untersuchung nicht mit in die Analyse ein, somit flossen weniger frühe MDS-Stadien in unsere Analyse ein.

Das progressionsfreie Überleben lag im Median bei allen Patienten bei 13 Monaten und in der BSC-Kohorte bei 12 Monaten. Es fanden sich deutliche Unterschiede des progressionsfreien Überlebens, gruppiert anhand der WHO-Stadien bei Erstdiagnose. So dauerte es bei den SLD-Patienten im Median 28 Monate, im Gegensatz dazu fand sich bei den EB2 Patienten bereits nach 6 Monaten ein Progress. Betrachtete man hier jedoch die Kaplan Meier Kurven fiel auf, dass sich die Kurven der jeweiligen WHO-Stadien streckenweise kreuzten, auch wenn sich hier eine signifikante Differenzierung mit einem p-Wert von unter 0,001 zeigte. Die am klarsten abzugrenzenden Kurven waren hier die der SLD-Patienten mit dem längsten Überleben, ebenso die der MLD und der EB1 Patienten (Abb. 4, Abb. 5). Diese Abbildung hing aber sicher auch mit der unterschiedlichen Kohortenstärke zusammen. Da beispielsweise das EB2 Stadium meist erst nach einem Krankheitsprogress auftrat und diese Subgruppe mit 7 Patienten im Vergleich zu 44 Patienten im SLD-Stadium, 153 im MLD-Stadium und 75 Patienten im EB1-Stadium deutlich kleiner war, verlief die Kurve mit mehr Zacken, die wiederum die anderen Kurven schnitten. Im Gegensatz hierzu verliefen die Kurven des progressionsfreien Überlebens nach IPSS-R sehr individuell und waren gut voneinander zu differenzieren (Abb. 6, Abb. 7).

Betrachtete man den Krankheitsverlauf bis zum ersten Progress anhand der erhaltenen Therapie, so fanden sich signifikante Unterschiede ($p < 0,037$). Die mediane Zeit bis zum Progress betrug 21 Monate, sie schwankte innerhalb der unterschiedlichen Therapiegruppen jedoch stark. Das längste progressionsfreie Überleben fand sich bei den immunmodulatorisch therapierten Patienten mit 39 Monaten vs. 9 Monate bei den chemotherapierten Patienten. In der stammzelltransplantierten Gruppe kam es nach 15 Monaten vs. 12 Monaten in der BSC-Kohorte zum MDS-Progress. Auch Nachtkamp et al. (Nachtkamp et al., 2009) fanden einen signifikanten Überlebensvorteil in dieser Kohorte. Dort zeigte sich ein Gesamtüberleben der stammzelltransplantierten Gruppe von 49 vs. 14

Monaten in der BSC-Kohorte. Die Zeit bis zum Auftreten eines Krankheitsprogresses wurde hier nicht erhoben.

In unserer Kohorte lag der Anteil der AML-Übergänge mit 30,6 % höher als bei vergleichbaren Kohorten mit ca. 20 % (Neukirchen et al., 2017). Möglicherweise war dies dadurch bedingt, dass wir ein besonderes Augenmerk auf Patienten mit vielen dokumentierten *Follow-up*-Untersuchungen gelegt haben. Es wäre also möglich, dass es bei Patienten mit schwereren Krankheitsverläufen häufiger einen Anlass für eine erneute *Follow-up*-Untersuchung gab und somit die Wahrscheinlichkeit für den Einschluss in unsere Analyse erhöht war.

In unserer Kohorte lag das Gesamtüberleben ab Erstdiagnose im Median bei ca. 26 Monaten. Dies war etwas länger als in der Kohorte von Nachtkamp et. al mit 18 Monaten (Nachtkamp et al., 2016) und deutlich kürzer als in der Kohorte von Greenberg et. al mit 47 Monaten (Greenberg et al., 2012).

Betrachtete man die Kaplan Meier Kurven zum progressionsfreien Überleben so zeigte sich ein nahezu deckungsgleicher Verlauf mit den Kurven zum Gesamtüberleben (Abb. 6, Abb. 12). Dieser analoge Verlauf sprach dafür, dass die Krankheitsbiologie gut zu einem Progressionsverhalten passte, bei dem ein *high-risk*-MDS-Subtyp schneller einen Krankheitsprogress hatte als ein *low-risk*-Subtyp.

In der multivariaten Analyse zeigten sich die Blastenzahl, der Karyotyp und Blutbildparameter als signifikante Einflussfaktoren. Es bestätigte sich hier somit die Bedeutung bereits bekannter prognostischer Parameter. Diese Parameter sind die aus dem IPSS-R bekannten Risikofaktoren für einen ungünstigeren Verlauf (Greenberg et al., 2012). Somit lässt sich zusammenfassen, dass die bekannten Risikofaktoren für das Gesamtüberleben als auch für einen AML-Übergang zusätzlich auch für ein Fortschreiten des MDS eine signifikante Rolle spielen.

Die Ergebnisse des Cox Modells mit Progress als zeitabhängige Kovariate bezüglich des Einflusses auf die Prognose zeigten, dass ein Krankheitsprogress einen signifikanten Einfluss auf die Prognose der MDS-Patienten hatte. Alleinig ein erhöhter Wert der Blasten über 5 % zeigte jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die Gesamtprognose. Es lässt sich

also daraus schließen, dass die Prognose von Hochrisikopatienten primär ungünstig war, sodass ein Fortschreiten der Erkrankung keinen signifikanten Einfluss auf die Prognose mehr zeigte. Allerdings hatte ein AML-Übergang für alle Patienten den größten negativen Einfluss auf die Gesamtprognose (HR 9,29).

Ähnliches wurde in der Arbeit von Pfeilstocker et. al beschrieben: Es fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Prognose von *high-risk* und *low-risk*-MDS, ähnliches konnten auch wir in unserer Arbeit zeigen. Wir differenzierten die Kohorten anhand der Blastenzahl, sie wählten einen IPSS-R von 3,5 als *cut-off*-Wert. Sie beschrieben ein initial hohes Risiko zu versterben oder eine AML zu entwickeln in der *high-risk*-Kohorte, das im Laufe der Zeit jedoch abnahm. Diese Aussage ist vereinbar mit unseren Daten: *high-risk*-MDS hatten eine primär schlechte Prognose, die aber durch einen Krankheitsprogress nicht zusätzlich negativ beeinflusst wurde. Die Prognose der Überlebenden besserte sich im Verlauf, da dann die Patienten mit einem besonders hohen Risiko bereits eine AML entwickelt hatten oder verstorben waren. Die übrigen überlebenden Patienten zeigten nun einen stabilen Krankheitsverlauf bei einem von Beginn an hohen Risikotyp. Im Gegensatz dazu blieben *lower-risk*-Patienten insgesamt stabil in ihrer Risikobewertung mit einem deutlich geringeren Anteil an AML-Übergängen oder Todesfällen. Insbesondere diese seltenen Krankheitsprogressionen und AML-Übergänge wirkten sich jedoch umso negativer auf die Prognose aus. (Pfeilstocker et al., 2016)

Obwohl der IPSS-R nur zur Anwendung bei Erstdiagnose validiert ist, bestimmten wir ihn auch im Verlauf, um eine Aussage bezüglich der Prognose ab dem Progresszeitpunkt treffen zu können. Es lag eine gewisse Aussagekraft mit signifikanten Ergebnissen vor ($p < 0,001$), denn auch hier zeigte sich das längste Überleben trotz Progress in den *very-low* und *low-risk*-Gruppen und das kürzeste Überleben fand sich in der *very-high-risk*-Gruppe. Die Trennschärfe zwischen dem *intermediate-risk* und dem *high-risk* war weniger gut, denn in der Analyse des Überlebens aller Patienten nach einem MDS-Progress dauerte dies in der *intermediate-risk*-Kohorte nur 18 Monate bei einem Überleben von 33 Monaten in der *high-risk*-Gruppe. Auch Pfeilstocker et. al betrachteten die Güte der Prognosescores im Verlauf. Es zeigte sich, dass der IPSS-R innerhalb der ersten 9 Monate die größte Aussagekraft behielt, diese nahm dann im Verlauf ab. Im Vergleich zum WPSS war sie jedoch deutlich höher, er besaß initial eine hohe Güte, die jedoch im Verlauf zügiger

abnahm. Hier wurde jedoch nur die Aussagekraft bezüglich einer AML-Evolution und des Gesamtüberlebens untersucht, eine Aussage bezüglich einer Krankheitsprogression innerhalb eines MDS wurde nicht getroffen. Es ist also anzunehmen, dass Patienten mit einem *high-risk*-MDS mit einem langfristig konstanten Verlauf prognostisch zu schlecht eingeschätzt wurden und einige initial als *low-risk* eingestufte Patienten mit schwerwiegenden Verläufen nur unter Berücksichtigung des initialen IPSS-R unzureichend eingeschätzt wurden. Da wir den IPSS-R jedoch im Verlauf erneut bestimmt haben, lag hier eine bessere Aussagekraft vor als bei der alleinigen Bestimmung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

In der untersuchten Kohorte verstarben mit 30,0 % die meisten Patienten an einer AML, gefolgt von Infektionen und unklaren Todesursachen mit jeweils ca. 25 %. Diese Ergebnisse waren vergleichbar mit denen von Nachtkamp et al. in ihrer Untersuchung zeigte sich ebenfalls mit 46 % die AML als häufigste Todesursache, auch hier gefolgt von Infektionen mit 27 %. Nachtkamp et al analysierten in ihrer Arbeit jedoch auch, dass aufgrund der vermehrten *Follow-up* Untersuchungen ein überdurchschnittlich hoher Anteil an AML-assoziierten Todesursachen vorlag (Nachtkamp et al., 2016). In der Arbeit von Dayyani et al. wurden die Todesursachen von *low-risk*-MDS untersucht, hier waren Infektionen mit 38 % die häufigste Todesursache, gefolgt von AML-Übergängen (15 %) und Blutungskomplikationen (13 %). Hier wurde auch eine Krankheitsprogression als mögliche Todesursache neben einer AML und Infektionen aufgeführt, diese war hier jedoch nur durch eine Zunahme der Zytopenien definiert, eine Veränderung der Blastenzahl wurde nicht erwähnt. Diese Todesursache spielt in seiner Untersuchung insgesamt jedoch nur eine untergeordnet eine Rolle (Dayyani et al., 2010).

4.3 Schlussfolgerungen

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass es sich bei einer Krankheitsprogression meist um einen fließenden Übergang handelt. Insbesondere bei den *low-risk*-MDS Patienten fand sich nur ein geringer Anteil an Patienten mit einem direkten AML-Übergang, stattdessen trat häufiger zunächst eine Progression zu einem *high-risk*-MDS-Subtyp auf, bevor es zu einem AML-Übergang kam.

Mit einem Krankheitsprogress sanken die Thrombozytenzahl und die Granulozytenzahl im Median signifikant ab, bei einem AML-Übergang fiel zusätzlich auch der Hb im Median ab. Diese Veränderungen lassen mit Einschränkungen schlussfolgern, dass es im progressiven Verlauf zu einem zunehmenden Knochenmarkversagen kommt.

Ein signifikanter Einfluss auf die Progressionswahrscheinlichkeit fand sich bei einem Blastenanteil von über 5 %, bei erniedrigten Laborwerten, insbesondere dem Hb und bei einem *high-risk*-Karyotyp mit dem insgesamt stärksten Einfluss. All diese Faktoren finden sich auch in den Prognosescores, insbesondere dem IPSS-R wieder. Wir konnten also zeigen, dass dieser Score auch eine Aussagekraft für die Beurteilung des Progressionsrisikos sowohl zum Zeitpunkt der Erstdiagnose als auch im Krankheitsverlauf hat. Es ist jedoch anzunehmen, dass Patienten mit einem langfristig konstant hohen Risiko prognostisch zu schlecht und einige zunächst als *low-risk* eingestufte Patienten mit schwerwiegenden Verläufen nur unter Berücksichtigung des initialen IPSS-R unzureichend eingeschätzt wurden.

In neueren Studien sollte eine noch vollständigere, idealerweise prospektive Datenerhebung in standardisierten *Follow-up*-Intervallen stattfinden, um somit keinen Krankheitsprogress zu verpassen und unter anderem die Risikoscores besser und bei mehr Patienten bestimmen zu können. Da der IPSS-R zur Verlaufsbeurteilung vielversprechend erscheint sollte eine entsprechende Validierung zukünftig erfolgen.

Zu klären ist, ob ein Krankheitsprogress aufgrund des negativen prognostischen Einflusses zu einer früheren Entscheidung für eine invasive Therapie führen sollte. In der vorliegenden Arbeit lag in nur 7,5 % der Fälle, sogar geringer als bei Nachtkamp et. al mit 16,6 % eine nicht krankheitsassoziierte Todesursache vor. In den übrigen Fällen wären die krankheitsassoziierten Todesursachen wie ein AML-Progress, Infektionen und Blutungskomplikationen spezifischen Therapien zugänglich, die sich möglicherweise positiv auf die Prognose auswirken (Nachtkamp et al., 2016).

Die Zukunft der MDS-Diagnostik und -Therapie liegt somit in individualisierten, risikoadaptierten Konzepten, die anhand neuester Erkenntnisse der Forschung stetig überarbeitet werden.

Weiterführende Forschung ist hier wichtig, da die myelodysplastischen Syndrome mit ihren krankheits- und therapieassoziierten Komplikationen in einer älterwerdenden Gesellschaft häufiger auftreten und somit an Bedeutung gewinnen werden.

5 Literatur und Quellenverzeichnis

- ARBER, D. A., ORAZI, A., HASSERJIAN, R., THIELE, J., BOROWITZ, M. J., LE BEAU, M. M., BLOOMFIELD, C. D., CAZZOLA, M. & VARDIMAN, J. W. 2016. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 127, 2391-405.
- AUL, C., BOWEN, D. T. & YOSHIDA, Y. 1998. Pathogenesis, etiology and epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Haematologica*, 83, 71-86.
- AUL, C., GATTERMANN, N. & SCHNEIDER, W. 1992. Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*, 82, 358-67.
- AUL, C., GATTERMANN, N. & SCHNEIDER, W. 1995. Epidemiological and etiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma*, 16, 247-62.
- BAIN, B. J. 2003. Bone marrow biopsy morbidity and mortality. *Br J Haematol*, 121, 949-51.
- BEJAR, R., LEVINE, R. & EBERT, B. L. 2011. Unraveling the molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*, 29, 504-15.
- BENNETT, J. M. 2000. World Health Organization classification of the acute leukemias and myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol*, 72, 131-3.
- CHEONG, J. W., KIM, H. J., LEE, K. H., YOON, S. S., LEE, J. H., PARK, H. S., KIM, H. Y., SHIM, H., SEONG, C. M., KIM, C. S., CHUNG, J., HYUN, M. S., JO, D. Y., JUNG, C. W., SOHN, S. K., YOON, H. J., KIM, B. S., JOO, Y. D., PARK, C. Y. & MIN, Y. H. 2014. Deferasirox improves hematologic and hepatic function with effective reduction of serum ferritin and liver iron concentration in transfusional iron overload patients with myelodysplastic syndrome or aplastic anemia. *Transfusion*, 54, 1542-51.
- COX, D. R. 1972. Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Societ.*
- DAYYANI, F., CONLEY, A. P., STROM, S. S., STEVENSON, W., CORTES, J. E., BORTHAKUR, G., FADERL, S., O'BRIEN, S., PIERCE, S., KANTARJIAN, H. & GARCIA-MANERO, G. 2010. Cause of death in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer*, 116, 2174-9.
- DE SWART, L., CROUCH, S., HOEKS, M., SMITH, A., LANGEMEIJER, S., FENAUX, P., SYMEONIDIS, A., CERMÂK, J., HELLSTRÖM-LINDBERG, E., STAUDER, R., SANZ, G., MITTELMAN, M., HOLM, M. S., MALCOVATI, L., MADRY, K., GERMING, U., TATIC, A., SAVIC, A., ALMEIDA, A. M., GREDELJ-SIMEC, N., GUERCI-BRESLER, A., BEYNE-RAUZY, O., CULLIGAN, D., KOTSIANIDIS, I., ITZYKSON, R., VAN MARREWIJK, C., BLIJLEVEN, N., BOWEN, D. & DE WITTE, T. 2020. Impact of red blood cell transfusion dose density on progression-free survival in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *Haematologica*, 105, 632-639.
- DE SWART, L., SMITH, A., JOHNSTON, T. W., HAASE, D., DROSTE, J., FENAUX, P., SYMEONIDIS, A., SANZ, G., HELLSTROM-LINDBERG, E., CERMAK, J., GERMING, U., STAUDER, R., GEORGESCU, O., MACKENZIE, M., MALCOVATI, L., HOLM, M. S., ALMEIDA, A. M., MADRY, K., SLAMA, B., GUERCI-BRESLER, A., SANHES, L., BEYNE-RAUZY, O., LUNO, E., BOWEN, D. & DE WITTE, T. 2015. Validation of the revised international prognostic scoring system (IPSS-R) in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: a report from the prospective European LeukaemiaNet MDS (EUMDS) registry. *Br J Haematol*, 170, 372-83.

- DE WITTE, T., HERMANS, J., VOSSEN, J., BACIGALUPO, A., MELONI, G., JACOBSEN, N., RUUTU, T., LJUNGMAN, P., GRATWOHL, A., RUNDE, V., NIEDERWIESER, D., VAN BIEZEN, A., DEVERGIE, A., CORNELISSEN, J., JOUET, J. P., ARNOLD, R. & APPERLEY, J. 2000. Haematopoietic stem cell transplantation for patients with myelo-dysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukaemias: a report on behalf of the Chronic Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol*, 110, 620-30.
- DEMPKE, W. 2006. *Lehrbuch Hämato-Onkologie*, Verlag Hans Huber.
- FENAUX, P. & ADES, L. 2013. How we treat lower-risk myelodysplastic syndromes. *Blood*, 121, 4280-6.
- FENAUX, P., GIAGOUNIDIS, A., SELLESLAG, D., BEYNE-RAUZY, O., MUFTI, G., MITTELMAN, M., MUUS, P., TE BOEKHORST, P., SANZ, G., DEL CANIZO, C., GUERCI-BRESLER, A., NILSSON, L., PLATZBECKER, U., LUBBERT, M., QUESNEL, B., CAZZOLA, M., GANSER, A., BOWEN, D., SCHLEGELBERGER, B., AUL, C., KNIGHT, R., FRANCIS, J., FU, T. & HELLSTROM-LINDBERG, E. 2011. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood*, 118, 3765-76.
- FENAUX, P., MUFTI, G. J., HELLSTROM-LINDBERG, E., SANTINI, V., FINELLI, C., GIAGOUNIDIS, A., SCHOCH, R., GATTERMANN, N., SANZ, G., LIST, A., GORE, S. D., SEYMOUR, J. F., BENNETT, J. M., BYRD, J., BACKSTROM, J., ZIMMERMAN, L., MCKENZIE, D., BEACH, C. & SILVERMAN, L. R. 2009. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*, 10, 223-32.
- GERMING, U., AUL, C., NIEMEYER, C. M., HAAS, R. & BENNETT, J. M. 2008. Epidemiology, classification and prognosis of adults and children with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol*, 87, 691-9.
- GERMING, U., GATTERMANN, N., STRUPP, C., AIVADO, M. & AUL, C. 2000. Validation of the WHO proposals for a new classification of primary myelodysplastic syndromes: a retrospective analysis of 1600 patients. *Leuk Res*, 24, 983-92.
- GERMING, U., KOBBE, G., HAAS, R. & GATTERMANN, N. 2013. Myelodysplastic syndromes: diagnosis, prognosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int*, 110, 783-90.
- GERMING, U. & KUNDGEN, A. 2012. Prognostic scoring systems in MDS. *Leuk Res*, 36, 1463-9.
- 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.
- GREENBERG, P., COX, C., LEBEAU, M. M., FENAUX, P., MOREL, P., SANZ, G., SANZ, M., VALLESPI, T., HAMBLIN, T., OSCIER, D., OHYASHIKI, K., TOYAMA, K., AUL, C., MUFTI, G. & BENNETT, J. 1997. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*, 89, 2079-88.
- GREENBERG, P. L., TUECHLER, H., SCHANZ, J., SANZ, G., GARCIA-MANERO, G., SOLE, F., BENNETT, J. M., BOWEN, D., FENAUX, P., DREYFUS, F., KANTARJIAN, H., KUENDGEN, A., LEVIS, A., MALCOVATI, L., CAZZOLA, M., CERMAK, J., FONATSCH, C., LE BEAU, M. M., SLOVAK, M. L.,

- KRIEGER, O., LUEBBERT, M., MACIEJEWSKI, J., MAGALHAES, S. M., MIYAZAKI, Y., PFEILSTOCKER, M., SEKERES, M., SPERR, W. R., STAUDER, R., TAURO, S., VALENT, P., VALLESPI, T., VAN DE LOOSDRECHT, A. A., GERMING, U. & HAASE, D. 2012. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*, 120, 2454-65.
- HAASE, D., GERMING, U., SCHANZ, J., PFEILSTOCKER, M., NOSSLINGER, T., HILDEBRANDT, B., KUNDGEN, A., LUBBERT, M., KUNZMANN, R., GIAGOUNIDIS, A. A., AUL, C., TRUMPER, L., KRIEGER, O., STAUDER, R., MULLER, T. H., WIMAZAL, F., VALENT, P., FONATSCH, C. & STEIDL, C. 2007. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood*, 110, 4385-95.
- IRONS, R. D., GROSS, S. A., LE, A., WANG, X. Q., CHEN, Y., RYDER, J. & SCHNATTER, A. R. 2010. Integrating WHO 2001-2008 criteria for the diagnosis of Myelodysplastic Syndrome (MDS): A case-case analysis of benzene exposure. *Chemico-Biological Interactions*, 184, 30-38.
- KAPLAN 1958. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J. of the American Statistical Association*.
- KNUDSON, A. G., JR. 1971. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 68, 820-3.
- LIST, A., KURTIN, S., ROE, D. J., BURESH, A., MAHADEVAN, D., FUCHS, D., RIMSZA, L., HEATON, R., KNIGHT, R. & ZELDIS, J. B. 2005. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*, 352, 549-57.
- LUCAS, G. S., WEST, R. R. & JACOBS, A. 1989. Familial myelodysplasia. *BMJ*, 299, 551.
- MALCOVATI, L., DELLA PORTA, M. G., STRUPP, C., AMBAGLIO, I., KUENDGEN, A., NACHTKAMP, K., TRAVAGLINO, E., INVERNIZZI, R., PASCUTTO, C., LAZZARINO, M., GERMING, U. & CAZZOLA, M. 2011. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica*, 96, 1433-40.
- MALCOVATI, L., GERMING, U., KUENDGEN, A., DELLA PORTA, M. G., PASCUTTO, C., INVERNIZZI, R., GIAGOUNIDIS, A., HILDEBRANDT, B., BERNASCONI, P., KNIPP, S., STRUPP, C., LAZZARINO, M., AUL, C. & CAZZOLA, M. 2007. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*, 25, 3503-10.
- MALCOVATI, L., HELLSTRÖM-LINDBERG, E., BOWEN, D., ADÈS, L., CERMAK, J., DEL CAÑIZO, C., DELLA PORTA, M. G., FENAUX, P., GATTERMANN, N., GERMING, U., JANSEN, J. H., MITTELMAN, M., MUFTI, G., PLATZBECKER, U., SANZ, G. F., SELLESLAG, D., SKOV-HOLM, M., STAUDER, R., SYMEONIDIS, A., VAN DE LOOSDRECHT, A. A., DE WITTE, T. & CAZZOLA, M. 2013. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*, 122, 2943-2964.
- MICHL, M. 2005. *BASICS Hämatologie*, München, Elsevier Urban & Fischer.
- NACHTKAMP, K., KUNDGEN, A., STRUPP, C., GIAGOUNIDIS, A., KOBBE, G., GATTERMANN, N., HAAS, R. & GERMING, U. 2009. Impact on survival of different treatments for myelodysplastic syndromes (MDS). *Leuk Res*, 33, 1024-8.

- NACHTKAMP, K., STARK, R., STRUPP, C., KUNDGEN, A., GIAGOUNIDIS, A., AUL, C., HILDEBRANDT, B., HAAS, R., GATTERMANN, N. & GERMING, U. 2016. Causes of death in 2877 patients with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol*, 95, 937-44.
- NEUKIRCHEN, J., LAUSEKER, M., BLUM, S., GIAGOUNIDIS, A., LUBBERT, M., MARTINO, S., SIRAGUSA, S., SCHLENK, R. F., PLATZBECKER, U., HOFMANN, W. K., GOTZE, K., PALUMBO, G. A., MAGRIN, S., KUNDGEN, A., AUL, C., HILDEBRANDT, B., HASFORD, J., KOBBE, G., HAAS, R. & GERMING, U. 2014. Validation of the revised international prognostic scoring system (IPSS-R) in patients with myelodysplastic syndrome: a multicenter study. *Leuk Res*, 38, 57-64.
- NEUKIRCHEN, J., LAUSEKER, M., HILDEBRANDT, B., NOLTING, A. C., KAIVERS, J., KOBBE, G., GATTERMANN, N., HAAS, R. & GERMING, U. 2017. Cytogenetic clonal evolution in myelodysplastic syndromes is associated with inferior prognosis. *Cancer*, 123, 4608-4616.
- NEUKIRCHEN, J., SCHOONEN, W. M., STRUPP, C., GATTERMANN, N., AUL, C., HAAS, R. & GERMING, U. 2011. Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Düsseldorf MDS-registry. *Leuk Res*, 35, 1591-6.
- NOLTE, F. & HOFMANN, W. K. 2008. Myelodysplastic syndromes: molecular pathogenesis and genomic changes. *Ann Hematol*, 87, 777-95.
- NORDLING, C. O. 1953. A new theory on cancer-inducing mechanism. *Br J Cancer*, 7, 68-72.
- PEDERSEN, B. 1998. 5q- Survival: Importance of Gender and Deleted 5q Bands and Survival Analysis Based on 324 Published Cases. *Leukemia & Lymphoma*, 31, 325-334.
- PFEILSTOCKER, M., TUECHLER, H., SANZ, G., SCHANZ, J., GARCIA-MANERO, G., SOLE, F., BENNETT, J. M., BOWEN, D., FENAUX, P., DREYFUS, F., KANTARJIAN, H., KUENDGEN, A., MALCOVATI, L., CAZZOLA, M., CERMAK, J., FONATSCH, C., LE BEAU, M. M., SLOVAK, M. L., LEVIS, A., LUEBBERT, M., MACIEJEWSKI, J., MACHHERNDL-SPANDL, S., MAGALHAES, S. M., MIYAZAKI, Y., SEKERES, M. A., SPERR, W. R., STAUDER, R., TAURO, S., VALENT, P., VALLESPI, T., VAN DE LOOSDRECHT, A. A., GERMING, U., HAASE, D. & GREENBERG, P. L. 2016. Time-dependent changes in mortality and transformation risk in MDS. *Blood*, 128, 902-10.
- RHOADS, C. P. 1938. Refractory Anemia. *Journal of the American Medical Association*, 110, 794.
- ROSE, C., BRECHIGNAC, S., VASSILIEF, D., PASCAL, L., STAMATOULLAS, A., GUERCI, A., LARBAA, D., DREYFUS, F., BEYNE-RAUZY, O., CHAURY, M. P., ROY, L., CHEZE, S., MOREL, P. & FENAUX, P. 2010. Does iron chelation therapy improve survival in regularly transfused lower risk MDS patients? A multicenter study by the GFM (Groupe Francophone des Myelodysplasies). *Leuk Res*, 34, 864-70.
- SANTINI, V., SCHEMENAU, J., LEVIS, A., BALLEARI, E., SAPENA, R., ADES, L., GUERCI, A., BEYNE-RAUZY, O., GOURIN, M. P., CHEZE, S., STAMATOULLAS, A., SANNA, A., GIOIA, D., CAMETTI, G., FERRERO, D., RAFFOUX, E., ROSE, C., POLONI, A., PREBET, T., LEGROS, L., NATARAJAN-AME, S., FENAUX, P., GERMING, U., DREYFUS, F. & PARK, S. 2013. Can the revised IPSS predict response to erythropoietic-stimulating agents in patients with classical IPSS low or intermediate-1 MDS? *Blood*, 122, 2286-8.
- SCHMITT-GRAEFF, A., MATTERN, D., KOHLER, H., HEZEL, J. & LUBBERT, M. 2000. [Myelodysplastic syndromes (MDS). Aspects of hematopathologic diagnosis]. *Pathologe*, 21, 1-15.

- SIERRA, J., PEREZ, W. S., ROZMAN, C., CARRERAS, E., KLEIN, J. P., RIZZO, J. D., DAVIES, S. M., LAZARUS, H. M., BREDESON, C. N., MARKS, D. I., CANALS, C., BOOGAERTS, M. A., GOLDMAN, J., CHAMPLIN, R. E., KEATING, A., WEISDORF, D. J., DE WITTE, T. M. & HOROWITZ, M. M. 2002. Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia. *Blood*, 100, 1997-2004.
- VALENT, P., BAIN, B. J., BENNETT, J. M., WIMAZAL, F., SPERR, W. R., MUFTI, G. & HORNY, H. P. 2012. Idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) and idiopathic dysplasia of uncertain significance (IDUS), and their distinction from low risk MDS. *Leuk Res*, 36, 1-5.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin PD Dr. med. Judith Strapatsas ohne deren initiale Idee diese Arbeit niemals umgesetzt worden wäre. Ihre Bereitschaft meine unendlichen Fragen, trotz vieler paralleler Aufgaben und Verpflichtungen, zu beantworten war unendlich wertvoll. Gemeinsam Diskussionen und Anregungen, wenn es einmal nicht weiterging, haben wesentlich zu dem Fortkommen meiner Arbeit beigetragen.

Gleichermaßen möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Ulrich Germing für seine Betreuung danken.

Außerdem danke ich der Studienstiftung des deutschen Volkes e.V., die mir durch ihre finanzielle Unterstützung während des Studiums diese Arbeit mit ermöglicht hat.

Der größte Dank gebührt meiner Familie, meinem Partner Robin und meinen Freunden. Ihr habt mir den Rücken freigehalten, wenn es darauf ankam, und standet mir mit einem immer offenen Ohr und konstruktiver Kritik zur Seite. Worte können nicht beschreiben, was ihr mir bedeutet!