

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

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Sascha Dietrich

Charakteristika von morphologischen und laborchemischen  
Eisenstoffwechselfparametern bei Patienten mit  
myelodysplastischen Syndromen

Dissertation

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

vorgelegt von

Sandra Gutsche

2023

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

gez.: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Ulrich Germing

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Firtz Boege“

# Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss von laborchemischen Parametern des Eisenstoffwechsels sowie der Eisenspeicherung in den Knochenmarkmakrophagen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (ED) auf den Krankheitsverlauf und die Prognose von MDS-Patienten zu analysieren.

Diese Arbeit untersucht 3.748 Patienten des Düsseldorfer MDS-Registers im Hinblick auf ihre laborchemischen Eisenstoffwechsellparameter und auf mögliche Korrelationen zwischen dem Ausmaß der Eisenspeicherung im Knochenmark bei Erstdiagnose und dem Krankheitsverlauf und Prognose. Für die Untersuchung des Eisengehaltes in den Knochenmarkmakrophagen bei Erstdiagnose erfolgte die Analyse von 3.748 zytologischen Knochenmarkspräparaten. Bei 1.250 Patienten erfolgte zusätzlich eine histologische Untersuchung des Knochenmarks.

Ein gesteigerter Eisengehalt im Knochenmark bei Erstdiagnose korreliert mit einem verminderten Hämoglobin (Hb), einem gesteigerten Serumferritin, einem verminderten Serumtransferrin im peripheren Blut sowie mit einem Ringsideroblastenanteil über 15% im Knochenmark.

Das Ausmaß der Eisenspeicherung beeinflusst das Gesamtüberleben und den Krankheitsverlauf von MDS-Patienten, insbesondere bei Hochrisikopatienten. In der Knochenmarkszytologie kann in der Gesamtkohorte kein signifikanter Einfluss des Eisengehaltes bei Erstdiagnose gezeigt werden ( $p = 0,26$ ). In der Knochenmarkshistologie hingegen verringert ein gesteigerter Eisengehalt das Überleben um neun Monate ( $p = < 0,001$ ). Bei den Hochrisikopatienten zeigt sich ein Einfluss des Eisengehaltes auf das Gesamtüberleben in der Zytologie und Histologie. Patienten mit einem vermehrten Eisen in der Zytologie leben sechs Monate kürzer und Patienten mit einem vermehrten Eisen in der Histologie neun Monate kürzer als MDS-Patienten mit einem normwertigen Eisengehalt im Knochenmark.

In dem untersuchten Patientenkollektiv konnte keine Korrelation zwischen dem Eisengehalt bei Erstdiagnose und dem kumulativen Risiko eines AML-Übergangs festgestellt werden.

Diese Arbeit zeigt, dass das Serumferritin als eigenständiger Prognosefaktor bei Patienten mit einem myelodysplastischen Syndrom herangezogen werden kann. Zusätzlich erweist sich der Eisengehalt in der Knochenmarkszytologie als bedingter Prognosefaktor bei Hochrisikopatienten.

# Abstract

The aim of this dissertation is to analyze the influence of chemical laboratory parameters of iron metabolism as well as iron storage in bone marrow macrophages at the time of initial diagnosis on the course of the disease and the prognosis of MDS patients.

This study examines 3,748 patients from the Düsseldorf MDS registry with regard to their chemical laboratory iron metabolism parameters and possible correlations between the extent of iron storage in the bone marrow at the time of initial diagnosis and the disease progression as well as the prognosis. In this respect, the cytological and histological iron levels in the bone marrow, the ferritin value and the risk category at the time of initial diagnosis were of particular interest. For the purpose of examining the iron level in bone marrow macrophages at the initial diagnosis, an analysis of 3,748 cytological bone marrow preparations was conducted. Additionally, a histological examination of the bone marrow was performed in 1,250 patients.

An elevated iron level in bone marrow at initial diagnosis correlates with decreased hemoglobin, increased serum ferritin, decreased serum transferrin in peripheral blood, and a ring sideroblast percentage above 15% in bone marrow.

The extent of iron storage influences the overall survival and course of disease in MDS patients, especially in high-risk patients. In bone marrow cytology, no significant influence of iron content at the initial diagnosis can be detected in the overall cohort ( $p = 0.26$ ). In bone marrow histology, however, an increased iron level reduces survival by nine months ( $p = < 0.001$ ). In the high-risk patients, an influence of the iron level on the overall survival is apparent in cytology and histology. Patients with a higher iron level in cytology live six months less and patients with increased iron in histology live nine months less than MDS patients with a normal iron level in the bone marrow. Patients with low-risk MDS do not show any impairment in terms of survival time.

No correlation between iron levels at the initial diagnosis and the cumulative risk of AML transition was determined in the patient cohort being examined.

This dissertation demonstrates that serum ferritin can be applied as an independent prognostic factor in patients with myelodysplastic syndrome. In addition, the iron level in bone marrow cytology proves to be a conditional prognostic factor in high-risk patients.

## Abkürzungsverzeichnis

AML	Akute myeloische Leukämie
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CMML	Chronische myelomonozytäre Leukämie
del(5q)	Deletion des langen Arms von Chromosom 5
ED	Erstdiagnose
FAB-Klassifikation	French-American-British-Klassifikation
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G-CSF	<i>Granulocyte-Colony Stimulating Factor</i>
Hb	Hämoglobin
IPSS	<i>International Prognostic Scoring-System</i>
IPSS-R	<i>Revised International Prognostic Scoring-System</i>
LDH	Lactatdehydrogenase
LPI	Labiles Plasmaeisen
MCV	Mittleres korpuskuläres Volumen
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MDS EB1	MDS mit Blastenexzess 1
MDS EB2	MDS mit Blastenexzess 2
MDS-MLD	MDS mit Mehrliniendysplasie
MLD	MDS mit <i>multilineage dysplasia</i>
MSC	Mesenchymale Stromazellen
MM	Multiple Myelom
MÜ	Mittleres Überleben
NTBI	Nicht-Transferrin gebundenes Eisen
PAS	<i>Periodic Acid Schiff</i> -Reaktion
RA	Refraktäre Anämie
RAEB	Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss
RAEB 1	Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss I
RAEB 2	Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss II
RAEB-T	Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss in Transformation
RARS	Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten
RCDM	Refraktäre Zytopenie mit multilinearen Dysplasien
RCDM-RS	Refraktäre Zytopenie mit multilinearen Dysplasien und Ringsideroblasten
RN	Refraktäre Neutropenie
ROS	Reaktive Sauerstoffspezien
RS	Ringsideroblasten
RS-MLD	MDS mit multilineärer Dysplasie und Ringsideroblasten
RS-SLD	MDS mit unilineärer Dysplasie und Ringsideroblasten
RT	Refraktäre Thrombozytopenie
SLD	MDS mit <i>single lineage dysplasia</i>
WHO	<i>World Health Organisation</i>

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1	Definition myelodysplastische Syndrome.....	1
1.2	Epidemiologie .....	1
1.3	Ätiologie.....	2
1.4	Pathogenese .....	3
1.5	Klinisches Bild .....	3
1.6	Diagnostik.....	4
1.7	Klassifikation .....	5
1.7.1	FAB-Klassifikation .....	6
1.7.2	WHO Klassifikation.....	7
1.8	Prognose.....	10
1.9	Therapie .....	12
1.9.1	Therapeutische Maßnahmen bei MDS-Patienten mit niedrigem Risiko ....	13
1.9.2	Therapeutische Maßnahmen bei MDS-Patienten mit hohem Risiko.....	13
<b>2</b>	<b>Fragestellung und Ziele der Arbeit</b> .....	<b>14</b>
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>16</b>
3.1	Patientendaten und Analyseparameter .....	16
3.2	Datenakquise .....	16
3.3	Ethikvotum.....	17
3.4	Statistik.....	17
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>18</b>
4.1	Geschlecht und Alter bei Erstdiagnose .....	18
4.2	Schicksal der Patienten .....	19
4.3	Todesursache der Patienten.....	20
4.4	WHO Klassifikation .....	20
4.5	Prognosescore: IPSS-R.....	22
4.6	Übergang in eine akute myeloische Leukämie.....	23

4.7	Zytologische Eisenfärbung im Knochenmark .....	23
4.8	Histologische Eisenfärbung im Knochenmark .....	24
4.9	Gemeinsame Betrachtung der zytologischen und histologischen Eisenbestimmung .....	25
4.10	Laborparameter des Eisenstoffwechsels bei Erstdiagnose .....	27
4.10.1	Hämoglobin.....	27
4.10.2	Mittleres korpuskuläres Volumen (MCV) .....	27
4.10.3	Ferritin .....	28
4.10.4	Transferrin .....	29
4.10.5	Eisen im Serum.....	29
4.10.6	Ringsideroblasten.....	30
4.11	Eisengehalt im Knochenmark bei Erstdiagnose in Korrelation mit verschiedenen Laborparametern und klinischen Parametern .....	30
4.11.1	Korrelation mit dem Geschlecht und Alter bei Erstdiagnose .....	30
4.11.2	Korrelation mit dem WHO Typ 2016 .....	31
4.11.3	Korrelation zwischen IPSS-R und Eisengehalt im Knochenmark .....	34
4.11.4	Korrelation mit dem Hämoglobinwert .....	34
4.11.5	Korrelation Mittleres korpuskuläre Volumen .....	35
4.11.6	Korrelation Ferritin .....	36
4.11.7	Korrelation Transferrin .....	37
4.11.8	Korrelation Eisen im Serum.....	39
4.11.9	Korrelation Ringsideroblasten .....	40
4.12	Überlebenszeitanalysen .....	41
4.12.1	Überleben nach Geschlecht .....	41
4.12.2	Überleben nach Alter .....	42
4.12.3	Überleben nach WHO Klassifikation .....	43
4.12.4	Überleben nach Ringsideroblasten .....	44
4.12.5	Überleben nach IPSS-R.....	45
4.12.6	Überleben nach Ferritin .....	46
4.12.7	Überleben nach zytologischem Eisen .....	47
4.12.8	Überleben nach histologischem Eisen .....	48
4.12.9	Überleben nach zytologischem Eisen bei blastischen MDS-Patienten .....	49
4.12.10	Überleben nach zytologischem Eisen bei nicht blastischen MDS-Patienten.....	50

4.12.11	Überleben nach histologischem Eisen bei blastischen MDS-Patienten ....	51
4.12.12	Überleben nach histologischem Eisen bei nicht blastischen MDS-Patienten.....	52
4.13	Analyse des AML-Risikos .....	53
4.13.1	AML-Risiko nach Geschlecht .....	53
4.13.2	AML-Risiko nach Alter .....	54
4.13.3	AML-Risiko nach WHO Klassifikation .....	55
4.13.4	AML-Risiko nach Ringsideroblasten .....	57
4.13.5	AML-Risiko nach IPSS-R .....	58
4.13.6	AML-Risiko nach Ferritin.....	59
4.13.7	AML-Risiko nach zytologischem Eisengehalt .....	60
4.13.8	AML-Risiko nach histologischem Eisengehalt .....	61
4.13.9	AML-Risiko nach zytologischem Eisengehalt bei blastischen MDS-Patienten.....	62
4.13.10	AML-Risiko nach zytologischem Eisengehalt bei nicht blastischen MDS-Patienten .....	63
4.13.11	AML-Risiko nach histologischem Eisengehalt bei blastischen MDS-Patienten .....	64
4.13.12	AML-Risiko nach histologischem Eisengehalt bei nicht blastischen MDS-Patienten .....	65
4.14	Multivariate Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit.....	66
4.14.1	Multivariate Analyse der Gesamtkohorte.....	66
4.14.2	Multivariate Analyse der nicht blastischen MDS-Patienten .....	71
4.14.3	Multivariate Analyse blastischer MDS-Patienten.....	75
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>81</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>94</b>
<b>7</b>	<b>Danksagung</b>	

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prognosefaktoren .....	12
Abbildung 2: Überleben nach Monaten in Bezug auf das Geschlecht.....	41
Abbildung 3: Überleben in Monaten in Bezug auf das Alter bei ED .....	42
Abbildung 4: Überleben in Monaten in Bezug auf die WHO Klassifikation 2016 .....	43
Abbildung 5: Überleben nach Ringsideroblasten .....	44
Abbildung 6: Überleben nach IPSS-R .....	45
Abbildung 7: Überleben nach Ferritin .....	46
Abbildung 8: Überleben nach Eisenzytologie.....	47
Abbildung 9: Überleben nach histologischen Eisen .....	48
Abbildung 10: Überleben nach zytologischem Eisengehalt bei ED bei blastischen MDS-Patienten.....	49
Abbildung 11: Überleben nach zytologischem Eisengehalt bei ED bei nicht blastischen MDS-Patienten.....	50
Abbildung 12: Überleben nach histologischem Eisen bei blastischen MDS-Patienten	51
Abbildung 13: Überleben nach histologischem Eisen bei nicht blastischen MDS-Patienten.....	52
Abbildung 14: Darstellung des kumulativen Risikos eines Übergangs in eine AML in Abhängigkeit vom Geschlecht .....	53
Abbildung 15: Darstellung des kumulativen Risikos eines AML-Übergangs in Abhängigkeit vom Alter bei Erstdiagnose .....	54
Abbildung 16: Darstellung des kumulativen Risikos eines AML-Übergangs in Abhängigkeit von der WHO-Klassifikation 2016 .....	55
Abbildung 17: Darstellung des kumulativen Risikos eines AML-Übergangs in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Ringsideroblasten in Prozent .....	57
Abbildung 18: Darstellung des kumulativen Risikos eines AML-Übergangs in Abhängigkeit vom IPSS-R.....	58
Abbildung 19: Darstellung des kumulativen Risikos eines AML-Übergangs in Abhängigkeit vom Ferritin.....	59
Abbildung 20: Darstellung des kumulativen Risikos eines AML-Übergangs in Abhängigkeit vom zytologischen Eisengehalt im Knochenmark .....	60
Abbildung 21: Darstellung des kumulativen Risikos eines AML-Übergangs in Abhängigkeit vom histologischen Eisengehalt im Knochenmark.....	61
Abbildung 22: Darstellung des kumulativen Risikos eines AML-Übergangs in Abhängigkeit vom zytologischen Eisengehalt im Knochenmark bei blastischen MDS-Patienten.....	62

Abbildung 23: Darstellung des kumulativen Risikos eines AML-Übergangs in Abhängigkeit vom zytologischen Eisengehalt im Knochenmark bei nicht blastischen MDS-Patienten.....	63
Abbildung 24: Darstellung des kumulativen Risikos eines AML-Übergangs in Abhängigkeit vom histologischen Eisengehalt im Knochenmark bei blastischen MDS-Patienten.....	64
Abbildung 25: Darstellung des kumulativen Risikos eines AML-Übergangs in Abhängigkeit vom histologischen Eisengehalt im Knochenmark bei nicht blastischen MDS-Patienten.....	65

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnoseparameter im peripheren Blut und Knochenmark .....	5
Tabelle 2: FAB-Klassifikation.....	6
Tabelle 3: WHO Klassifikation 2016 .....	9
Tabelle 4: IPSS nach Greenberg.....	10
Tabelle 5: IPSS-R .....	11
Tabelle 6: Geschlechter des Patientenkollektives.....	18
Tabelle 7: Alter der Patienten bei Erstdiagnose.....	19
Tabelle 8:Definitives Schicksal der Patienten .....	20
Tabelle 9: Todesursache der Patienten .....	20
Tabelle 10: WHO Klassifikation 2016 der Patienten .....	21
Tabelle 11: Kategorisierung WHO-Klassifizierung .....	22
Tabelle 12: IPSS-R des Patientenkollektives.....	22
Tabelle 13: AML-Transformation .....	23
Tabelle 14: Zytologischer Eisengehalt im Knochenmark .....	23
Tabelle 15: Histologischer Eisengehalt im Knochenmark .....	24
Tabelle 16: Zytologischer Eisengehalt im Knochenmark .....	25
Tabelle 17: Kreuztabelle histologischer und zytologischer Eisenfärbungen.....	25
Tabelle 18: Verteilung des Hämoglobins .....	27
Tabelle 19: Mittleres korpuskuläre Volumen der Patientenkohorte .....	28
Tabelle 20: Kategorisierung der Ferritinverteilung .....	28
Tabelle 21: Transferrin .....	29
Tabelle 22: Eisen im Serum .....	29
Tabelle 23: Ringsideroblastenverteilung in Prozent.....	30
Tabelle 24: Korrelation des zytologisch und histologisch gemessenen Eisengehalts mit dem Alter bei ED .....	31
Tabelle 25: Korrelation des zytologisch und histologisch gemessenen Eisengehalts mit dem Geschlecht .....	31
Tabelle 26: Korrelation des zytologisch und histologisch gemessenen Eisengehalts mit der kategorisierten WHO-Klassifikation 2016 .....	32
Tabelle 27: Korrelation des zytologisch und histologisch gemessenen Eisengehalts mit den WHO-Subtypen 2016 .....	33
Tabelle 28: Korrelation des zytologisch und histologisch gemessenen Eisengehalts mit dem IPSS-R.....	34
Tabelle 29: Korrelation des zytologisch und histologisch gemessenen Eisengehalts mit dem Hämoglobin .....	35

Tabelle 30: Korrelation des zytologisch und histologisch gemessenen Eisengehalts mit dem MCV .....	35
Tabelle 31: Korrelation des zytologisch und histologisch gemessenen Eisengehalts mit dem Ferritin .....	37
Tabelle 32: Korrelation des zytologisch und histologisch gemessenen Eisengehalts mit dem kategorisierten Ferritin .....	37
Tabelle 33: Korrelation des zytologisch und histologisch gemessenen Eisengehalts mit dem Transferrin .....	38
Tabelle 34: Korrelation des zytologisch und histologisch gemessenen Eisengehalts mit dem Eisen im Serum .....	39
Tabelle 35: Korrelation des zytologisch und histologisch gemessenen Eisengehalts mit den Ringsideroblasten .....	40
Tabelle 36: Kumulatives Risiko eines AML-Übergangs in Abhängigkeit von dem WHO-Subtyp .....	56
Tabelle 37: Multivariate Analyse der Parameter: IPSS-R, Ferritin, histologischer Eisengehalt, zytologischer Eisengehalt .....	67
Tabelle 38: Multivariate Analyse der Parameter: IPSS-R, Ferritin, zytologischer Eisengehalt .....	67
Tabelle 39: Multivariate Analyse der Parameter: IPSS-R, Ferritin, histologischen Eisengehalt .....	68
Tabelle 40: Multivariate Analyse der Parameter: IPSS-R, Ferritin .....	68
Tabelle 41: Multivariate Analyse der Parameter: IPSS-R, zytologischem Eisengehalt und histologischen Eisengehalt .....	69
Tabelle 42: Multivariate Analyse der Parameter: Ferritin, zytologischem Eisengehalt und histologischem Eisengehalt .....	69
Tabelle 43: Multivariate Analyse der Parameter: Ferritin und zytologischem Eisengehalt .....	70
Tabelle 44: Multivariate Analyse der Parameter: Ferritin und histologischem Eisengehalt .....	70
Tabelle 45: Multivariate Analyse der Parameter: Zytologischer und histologischer Eisengehalt .....	70
Tabelle 46: Multivariate Analyse der Parameter: IPSS-R, Ferritin, histologischer Eisengehalt, zytologischer Eisengehalt bei nicht blastischen MDS-Patienten .....	71
Tabelle 47: Multivariate Analyse der Parameter: IPSS-R, Ferritin, zytologischer Eisengehalt bei nicht blastischen MDS-Patienten .....	72
Tabelle 48: Multivariate Analyse der Parameter: IPSS-R, Ferritin, histologischer Eisengehalt bei nicht blastischen MDS-Patienten .....	72

Tabelle 49: Multivariate Analyse der Parameter: IPSS-R und Ferritin bei nicht blastischen MDS-Patienten .....	73
Tabelle 50: Multivariate Analyse der Parameter: IPSS-R, zytologischer Eisengehalt und histologischer Eisengehalt bei nicht blastischen MDS-Patienten .....	73
Tabelle 51: Multivariate Analyse der Parameter: Ferritin, zytologischer Eisengehalt und histologischer Eisengehalt bei nicht blastischen MDS-Patienten .....	74
Tabelle 52: Multivariate Analyse der Parameter: Ferritin und zytologischer Eisengehalt bei nicht blastischen MDS-Patienten .....	74
Tabelle 53: Multivariate Analyse der Parameter: Ferritin und histologischer Eisengehalt bei nicht blastischen MDS-Patienten .....	74
Tabelle 54: Multivariate Analyse der Parameter: Zytologischer Eisengehalt und histologischer Eisengehalt bei nicht blastischen MDS-Patienten .....	74
Tabelle 55: Multivariate Analyse der Parameter: IPSS-R, Ferritin, histologischer Eisengehalt, zytologischer Eisengehalt bei blastischen MDS-Patienten .....	75
Tabelle 56: Multivariate Analyse der Parameter: IPSS-R, Ferritin und zytologischer Eisengehalt bei blastischen MDS-Patienten .....	76
Tabelle 57: Multivariate Analyse der Parameter: IPSS-R, Ferritin und histologischer Eisengehalt bei blastischen MDS-Patienten .....	76
Tabelle 58: Multivariate Analyse der Parameter: IPSS-R und Ferritin bei blastischen MDS-Patienten .....	77
Tabelle 59: Multivariate Analyse der Parameter: IPSS-R und zytologischer Eisengehalt bei blastischen MDS-Patienten .....	77
Tabelle 60: Multivariate Analyse der Parameter: IPSS-R und histologischer Eisengehalt bei blastischen MDS-Patienten .....	78
Tabelle 61: Multivariate Analyse der Parameter: Ferritin, zytologischer und histologischer Eisengehalt bei blastischen MDS-Patienten.....	78
Tabelle 62: Multivariate Analyse der Parameter: Ferritin und zytologischer Eisengehalt bei blastischen MDS-Patienten .....	79
Tabelle 63: Multivariate Analyse der Parameter: Ferritin und histologischer Eisengehalt bei blastischen MDS-Patienten .....	79
Tabelle 64: Multivariate Analyse der Parameter: Zytologischer und histologischer Eisengehalt bei blastischen MDS-Patienten .....	79

# 1 Einleitung

## 1.1 Definition myelodysplastische Syndrome

Myelodysplastische Syndrome bezeichnen eine heterogene Gruppe von klonalen Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzelle, die durch eine ineffektive Hämatopoese mit Dysplasien von Blut- und Knochenmarkszellen und durch ein erhöhtes Risiko der Entwicklung einer akuten Leukämie gekennzeichnet sind [1].

Man unterscheidet die idiopathische MDS (circa 90%), bei der keine ursächliche Noxe sicher nachweisbar ist, von der therapieassoziierten MDS (circa 10%), die nach einer vorausgegangenen Strahlen- und/oder Chemotherapie auftritt.

Klinisch verläuft die Erkrankung meist über viele Jahre inapparent und kann daher einen längeren unentdeckten Verlauf nehmen. Die insuffiziente Hämatopoese der myeloischen Zellreihe führt zu einer Anreicherung von unreifen Vorläuferzellen im Knochenmark und peripheren Blut. Es kann zudem zu einer Verdrängung der normalen Blutbildung mit Anämie, Leukozytopenie sowie Thrombozytopenie kommen. Klinisch kann sich die insuffiziente Hämatopoese in Form einer Anämiesymptomatik, wie Blässe, Müdigkeit und Belastungsdyspnoe zeigen. Aufgrund der Leukozytopenie kann es im Verlauf zu einer gesteigerten Infektanfälligkeit der Patienten kommen. Des Weiteren können Patienten aufgrund der Thrombozytopenie eine gesteigerte Blutungsneigung mit Petechien und Hämatomen zeigen.

Man kann myelodysplastische Syndrome in Niedrigrisiko- und Hochrisikotypen einteilen. In circa 30% der Fälle kommt es zu einem Übergang des MDS in eine akute myeloische Leukämie (AML). Abhängig von der Schwere der Erkrankung kann sich ein milder Verlauf mit Anämiesymptomatik bis hin zu einem schweren Verlauf mit raschem Übergang in eine akute myeloische Leukämie zeigen. Die durchschnittliche Überlebenszeit kann zwischen 6 Monaten und 10 Jahren variieren [2].

## 1.2 Epidemiologie

Myelodysplastische Syndrome sind eine häufige Erkrankung des höheren Lebensalters und treten mit einer Inzidenz von circa 4-5/100.000 Einwohnern in der deutschen Gesamtbevölkerung auf. Die Inzidenz steigt auf > 30/100.000 im Alter über 70 Jahre an. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei circa 75 Jahren. Männer erkranken häufiger als Frauen [3].

In einer Studie des Düsseldorfer MDS-Registers wurde von 1991 über einen Zeitraum von 10 Jahren die Inzidenz der myelodysplastischen Syndrome untersucht. Die Neuerkrankungsrate lag bei 4,9/100.000 Einwohner. Frauen erkrankten signifikant seltener

als Männer (weiblich: 4,36 männlich: 5,52). Die Studie zeigt, dass die Neuerkrankungsrate auch mit zunehmendem Alter steigt. So zeigte sich eine Inzidenz von 8,7/100.000 Einwohner bei den 60-70 Jährigen und eine Inzidenz von 24,5/100.000 Einwohner bei den Patienten zwischen 71 und 80 Jahren [4].

Das MDS weist gegenüber anderen Knochenmarkserkrankungen die höchste Prävalenz unter den hämatologischen Neoplasien auf. Bei Patienten höherer Altersgruppen wird ein MDS genauso häufig diagnostiziert wie die chronisch lymphatische Leukämie (CLL) und das Multiple Myelom. Anhand der Neuerkrankungsraten der Daten des Düsseldorfer MDS-Registers kann gezeigt werden, dass MDS keine seltene Erkrankung darstellt. In der europäischen Union mit einer Einwohnerzahl von etwa 492 Mio. Menschen erkranken schätzungsweise 20.000 Patienten jährlich an einem MDS. Dabei sind circa 20% der europäischen Menschen älter als 65 Jahre [5].

### 1.3 Ätiologie

Prinzipiell unterscheidet man idiopathische/primäre myelodysplastische Syndrome und therapieassoziierte/sekundäre myelodysplastische Syndrome. Erstere machen circa 90% aller myelodysplastischen Syndrome aus. Ihre Ursache ist bis heute nicht geklärt.

Therapieassoziierte/sekundäre Erkrankungen kommen bei etwa 10% der MDS-Patienten vor und stehen in einem kausalen Zusammenhang mit einer vorausgegangenen Schädigung des Knochenmarks. Hierzu zählen vor allem vorangegangene Chemo- und Strahlentherapien in der Anamnese. Tabakkonsum, die Exposition gegenüber Benzol oder anderen Toxinen und Lösungsmitteln sowie der Gebrauch von Haarfärbemitteln stellen weitere Risiken für das Auftreten eines sekundären MDS dar [1].

Bestimmte genetische Erkrankungen prädisponieren das Auftreten eines MDS. Diese sind vor allem bei jüngeren Patienten zu beobachten. Bei Patienten mit einer kongenitalen Dyskeratose treten bei 1-2% und bei Patienten mit einem Fanconi-Syndrom 2-3% ein MDS auf [5].

Bei der Untersuchung des Düsseldorfer MDS-Registers fallen nur wenige Patienten in die Kategorie eines sekundären MDS. Bei dem Großteil der Patienten des Registers konnte keine kausale Ursache für die Erkrankung beobachtet werden [5].

## 1.4 Pathogenese

Die genaue Pathogenese, die zu einem primären MDS führt, ist weitestgehend unklar. Es zeigt sich eine klonale Abnormalität der hämatopoetischen Stammzelle, die durch eine fehlerhafte Reifung und unkontrollierte Proliferation im weiteren Krankheitsverlauf gekennzeichnet ist. Die dysplastischen Zellen bewirken eine Verdrängung der physiologischen Hämatopoese aus dem Knochenmark. Dies führt anfänglich zu einem hyperzellulären Knochenmark mit peripherer Zytopenie. Im weiteren Verlauf kann es zusätzlich zu einer Vermehrung des Blastenanteils kommen [6].

Mittlerweile sind durch die Verfügbarkeit von molekularen Hochdurchsatzmethoden verschiedene molekulare Veränderungen bekannt, die zu einem MDS führen können. Hierbei handelt es sich vor allem um Mutationen, die Proteine der Transkription (z.B. RUNX1, TP53, ETV6, NPM1, CEBPalpha, GATA2) oder des Splicing-Apparates (z.B. SF3B1, SRSF2, ZRSR2, U2AF1) verschlüsseln. Mindestens eine Mutation kann bei circa 90% der MDS-Patienten nachgewiesen werden [7].

## 1.5 Klinisches Bild

Ein myelodysplastisches Syndrom kann über viele Jahre klinisch asymptomatisch und dementsprechend über einen längeren Zeitraum unentdeckt verlaufen.

Als erstes Krankheitszeichen präsentiert sich in 70-80% der Fälle eine Anämie. Häufig wird diese als Zufallsbefund während einer Kontroll- oder Routineuntersuchung festgestellt. Bei einem wesentlichen Teil des Patientenkollektivs führt die Anämie zu einer eingeschränkten Lebensqualität und bedingt eine Transfusionsbedürftigkeit von Erythrozytenkonzentraten. Je nach Schweregrad der Anämie kann sich diese klinisch in Form von Müdigkeit, körperlicher Schwäche, Blässe, Dyspnoe, Kopfschmerzen sowie Herzrasen präsentieren.

Deutlich seltener leiden Patienten unter einer Leukozytopenie mit Funktionsstörung der neutrophilen Granulozyten. Dies betrifft ungefähr jeden dritten MDS-Patienten. Diese präsentieren sich mit rezidivierenden Infekten. Besonders häufig treten Infekte des Bronchialsystems und der Haut auf.

Bedingt durch eine Thrombozytopenie kann es klinisch zu Petechien, Hämatomen und Zahnfleischblutungen kommen. Insgesamt sind initiale Blutungskomplikationen allerdings selten zu beobachten. Bei etwa 10% der Patienten manifestiert sich die Erkrankung mit einer starken Blutung. Blutungsquellen stellen hier der Gastrointestinaltrakt, die ableitenden Harnwege, die Retina oder das zentrale Nervensystem dar [2].

## 1.6 Diagnostik

Bei myelodysplastischen Syndromen handelt es sich um Ausschlussdiagnosen. Zum Ausschluss anderer Differentialdiagnosen werden Blutbild und Differentialblutbild angefertigt sowie eine Knochenmarksuntersuchung durchgeführt. Häufig wird der Verdacht auf ein MDS im Rahmen einer Anämie, Bi- oder Panzytopenieabklärung gestellt. Fast alle Patienten zeigen eine normochrome Anämie und eine inadäquate Erniedrigung der Retikulozyten. Des Weiteren können bei einem Großteil der Patienten Dysplasiezeichen in der Erythropoese, Granulozytopoese sowie Thrombozytopoese nachgewiesen werden. Unreife Blasten im peripheren Blut finden sich bei circa 25% der Patienten.

Die Beurteilung der Eisenstoffwechselfparameter, des Erythropoetinspiegels und der Laktatdehydrogenase stellen weitere Untersuchungsaspekte im peripheren Blut dar.

Einen zentralen Punkt der MDS-Diagnostik stellt die mikroskopische zytologische Untersuchung von Knochenmarksausstrichen dar. Es erfolgt eine Eisenfärbung, idealerweise auch Peroxidase-, PAS- und Esterasefärbung, um Dysplasiezeichen, monozytäre Zellen und Ringsideroblasten (RS) zu diagnostizieren. In einigen Fällen ist die zytologische Untersuchung zur Diagnosestellung nicht ausreichend und muss durch eine histologische Untersuchung mit Beckenkammbiopsie ergänzt werden, mit der vor allem hypoplastische und myelofibrotische Subtypen identifiziert werden können. Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über die wichtigsten diagnostischen Parameter in Blut und Knochenmark.

Die Kombination aus Blutanalyse, zytologischer und histologischer Untersuchung des Knochenmarks stellen die Grundlage für die Diagnosestellung eines myelodysplastischen Syndroms dar. Ergänzt werden kann die Diagnostik durch molekulargenetische Untersuchungen und spezielle hämatologische Verfahren, wie die immunphänotypische Analyse, FISH-Analyse, Klonalitätsanalyse und Untersuchung von Tumorsuppressorgenmutationen.

<b>Diagnostik</b>	
Peripheres Blut	Blutbild
	Differenzialblutbild
	Retikulozyten
	LDH
	Ferritin
	Erythropoetin
	Folsäure
	Vitamin B12
	Ggf. HLA Typisierung
Knochenmark	Zytologie mit Eisen-, und Esterasefärbung
	Zytogenetik
	Ggf. FISH
	Histologie
	Immunphänotypisierung
	Mutationen (SF3B1)

**Tabelle 1: Diagnoseparameter im peripheren Blut und Knochenmark**

## 1.7 Klassifikation

Bis zur Einführung des ersten Klassifikationssystems wurde die heutige MDS als „Präleukämie“ bezeichnet. Anfänglich erfolgte die Klassifikation des myelodysplastischen Syndroms ausschließlich anhand der Zytomorphologie nach der *French-American-British-Klassifikation* (FAB-Klassifikation). Daraufhin folgte 2001 die Klassifikation durch die *World Health Organisation* (WHO), die ebenfalls Zytogenetik und klinische Charakteristika berücksichtigte und in den Jahren 2008 und 2016 aktualisiert wurde [8].

### 1.7.1 FAB-Klassifikation

Im Jahr 1982 erfolgte die Veröffentlichung der ersten Klassifikation myelodysplastischer Syndrome durch die *French-American-British Group*: die FAB-Klassifikation. Diese stellte für mehr als 20 Jahre den Goldstandard dar. Der Blastenanteil im Knochenmark und peripheren Blut, die absolute Monozytenzahl und das Vorkommen von Ringsideroblasten bildeten die Hauptkriterien für die Einteilung. Die FAB-Klassifikation enthielt die folgenden fünf Subgruppen: die refraktäre Anämie (RA), die refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS), die refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss (RAEB), die refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss in Transformation (RAEB-T) und die chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML) [9].

<b>FAB-Subtyp</b>	Eigenschaften im peripheren Blut	Eigenschaften im Knochenmark
RA	≤ 1% Blasten	< 5% Blasten
RARS	≥ 1% Blasten	< 5% Blasten; > 15% Ringsideroblasten
RAEB	< 5% Blasten	5-20% Blasten
RAEB-T	> 5% Blasten	21-30% Blasten Auerstäbchen
CMML	> 1x10 <sup>9</sup> Monozyten < 5% Blasten	< 20% Blasten

**Tabelle 2: FAB-Klassifikation**

### 1.7.2 WHO Klassifikation

Die WHO veröffentlichte 2001 eine neues Klassifikationssystem. Dieses enthielt einige Grundlagen der FAB-Klassifikation, jedoch auch einige Erneuerungen. Die neue Klassifikation setzte ihren Schwerpunkt auf den Schweregrad der Dysplasie, insbesondere bei Patienten, bei denen kein erhöhter Blastenanteil nachweisbar ist. Es erfolgte die Einführung neuer Parameter zur Diagnosestellung einer akuten myeloischen Leukämie. Die RAEB-T-Untergruppe der FAB-Klassifikation wurde abgeschafft. Patienten mit einem Blastenanteil > 20% im peripheren Blut und/oder Knochenmark wurden nun der AML zugeordnet. Unabhängig vom medullärem Blastenanteil erfolgte die Zuordnung einer AML bei Nachweis einer Translokation t(15;17), t(8;21), Inversion inv(16) oder Veränderung des Chromosoms 11q23 [10].

Die CMML wurde einer neuen Gruppierung myeloischer Neoplasien, die sowohl myeloproliferative als auch myelodysplastische Anteile enthielt, zugeteilt. Zudem entstand eine weitere wichtige neue Untergruppe: die MDS-Del(5q)-Untergruppe sowie eine Untergruppe der Multilinien-Dysplasien.

2008 veröffentlichte die WHO eine neue, aktualisierte Version der Klassifikation von 2001. In der Klassifikation von 2008 finden die Anzahl der peripheren Zytopenien, der Anteil an zentralen und peripheren Blasten, der Anteil an Ringsideroblasten, das Vorhandensein von Auerstäbchen und der Nachweis einer isolierten 5q-Deletion Berücksichtigung [5].

Im Mai 2016 wurde die neue WHO Klassifikation myeloischer und lymphatischer Neoplasien publiziert. Die Klassifikation wird durch die klinischen Aspekte, morphologischen Befunde, immunphänotypischen, zytogenetischen und molekularen Befunde charakterisiert. Es wurden eine Vielzahl von neuen genetischen Markern in die WHO Klassifikation aufgenommen. Da das Vorhandensein einer Zytopenie als unabdingbar gilt, wird diese nicht mehr bei der Bezeichnung verwendet und es wird eine Nomenklatur gewählt, die die Art der Dysplasie, das Vorhandensein von Ringsideroblasten, die Blastenvermehrung und die Deletion 5q berücksichtigt.

In der Tabelle 3 ist die WHO Klassifikation 2016 dargestellt.

<b>WHO Klassifikation MDS (2016)</b>			
MDS Subtyp	Früherer Subtyp	Knochenmarkbefund und Zytogenetik	Zytopenien und Blasten im Blut
MDS-SLD	RA, RN RT	< 5% Blasten < 15% Ringsideroblasten Keine Auerstäbchen	1-2 Zytopenien < 1% Blasten
MDS-MLD	RCMD	< 5% Blasten < 15% Ringsideroblasten Keine Auerstäbchen	1-2 Zytopenien < 1% Blasten
MDS-RS-SLD	RARS	< 5% Blasten > 15% Ringsideroblasten oder > 5% Ringsideroblasten und SF3B1 Mutation Keine Auerstäbchen	1-2 Zytopenien < 1% Blasten
MDS-RS-MLD	RCMD- RS	< 5% Blasten > 15% Ringsideroblasten oder > 5% Ringsideroblasten und SF3B1 Mutation Keine Auerstäbchen	1-3 Zytopenien < 1% Blasten
MDS mit del(5q)		< 5% Blasten Del(q5) allein oder mit 1 Zusatzanomalie (nicht von Chromosom 7) Keine Auerstäbchen	1-2 Zytopenien < 1% Blasten
MDS-EB1	RAEB 1	< 10% Blasten Keine Auerstäbchen	1-3 Zytopenien < 5% Blasten
MDS-EB2	RAEB 2	< 20% Blasten Keine Auerstäbchen	1-3 Zytopenien < 20% Blasten

MDS unklassifiziert		< 5% Blasten  Keine Auerstäbchen	1) MDSSLD mit Panzytopenie 2) MDSSLD/MDSMLD/MDSdel(5q) mit 1% Blasten im Blut 3) MDS ohne eindeutige Dysplasie, aber mit MDS definierender chromosomaler Aberration
<b>WHO Klassifikation CMML (2016)</b>			
CMML 0		< 5% Blasten  Dysplasien in > 10% der Zellen in 1-3 Reihen  Keine Auerstäbchen  Kein BCR-ABL  PDGFR a oder b  FGFR1  PCM1-JAK2	< 2% Blasten  Uni-, oder Bizytopenie  Monozyten > 1.000/ $\mu$ l  Monozyten > 10% der Leukozytenzahl  Keine Auerstäbchen
CMML I		< 10% Blasten  Dysplasien in > 10% der Zellen in 1-3 Reihen  Keine Auerstäbchen  Kein BCR-ABL  PDGFR a oder b  FGFR1  PCM1-JAK2	< 5% Blasten  Uni-, oder Bizytopenie  Monozyten > 1.000/ $\mu$ l  Monozyten > 10% der Leukozytenzahl  Keine Auerstäbchen
CMML II		< 20% Blasten  Dysplasien in > 10% der Zellen in 1-3 Reihen  Keine Auerstäbchen  Kein BCR-ABL  PDGFR a oder b  FGFR1  PCM1-JAK2	< 20% Blasten  Uni-, oder Bizytopenie  Monozyten > 1.000/ $\mu$ l  Monozyten > 10% der Leukozytenzahl  Auerstäbchen möglich

Tabelle 3: WHO Klassifikation 2016

## 1.8 Prognose

Krankheitsspezifische Merkmale wie die Knochenmarkblasten, chromosomale Aberration, sowie die Dimension der hämatopoetischen Insuffizienz bestimmen vorwiegend den Krankheitsverlauf und somit die Prognose. Relevant sind ebenfalls patientenspezifische Parameter, wie Geschlecht, Alter, Komorbiditäten und Transfusionsbedürftigkeit [11].

Diese Prognosekriterien werden anhand von Prognosecores kombiniert und erlauben eine Einteilung in Hochrisiko und Niedrigrisikopatienten. Sie dienen therapeutischen Entscheidungen und ermöglichen eine Aussage über die Prognose.

In der Klinik und in klinischen Studien finden das *International Prognostic Scoring-System* (IPSS), (eingeführt von Greenberg et al. in 1997) Anwendung. Jedes Prognosekriterium bekommt je nach Ausprägung einen Scorepunkt zwischen 0 und 2 zugeteilt. Die entsprechende Verteilung von Scorepunkten zu den entsprechenden Prognosekriterien ist in Tabelle 4 dargestellt.

<b>Prognostische Parameter</b>					
Scorepunkte	0	0,5	1	1,5	2
Anzahl Zytopenien (Hämoglobin < 10g/dl; neutrophile Granulozyten < 1,8/nl, Thrombozyten < 100/nl)	0/1	2/3	-	-	-
Karyotyp	<i>good</i>	<i>intermediate</i>	<i>poor</i>		
Medullärer Blastenteil	< 5%	5-10%	-	11-20%	21-30%

**Tabelle 4: IPSS nach Greenberg**

Es wird die Summe der Scorepunkte, die sich aus den drei Prognoseparametern ergibt, gebildet. Die Summe ergibt wiederum einen Risikoscore, der die Zuordnung zu einer Risikogruppe erlaubt. Die Risikogruppen des IPSS lauten: *low*, *intermediate 1*, *intermediate 2* und *high*. Sie weisen signifikante Unterschiede in Überlebenszeiten und AML-Übergangszeiten auf [12].

Im Jahr 2012 wurde der IPSS zum IPSS-R überarbeitet. Im Rahmen der Überarbeitung ist eine fünfte Risikogruppe dazu gekommen. Man differenziert nun zwischen Patienten mit einem niedrigen Risiko und einem sehr niedrigen Risiko, einer intermediären Gruppe und zwischen einem hohen und sehr hohen Risiko [13].

<b>IPSS-R</b>							
Scorepunkte	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Karyotyp	<i>Very good</i>	-	<i>good</i>	-	<i>intermediate</i>	<i>poor</i>	<i>Very poor</i>
Knochenmarkblasten (%)	≤ 2	-	< 2 - < 5	-	5-10	> 10	-
Hämoglobin (g/dl)	≥ 10		8-10	< 8	-	-	-
Thrombozyten (/nl)	≥ 100	50 - < 100	< 50	-	-	-	-
Neutrophile (/nl)	≥ 800	< 800	-	-	-	-	-
<b>Risiko-Score</b>				<b>Punktzahl</b>			
<i>Very low risk</i>				≤ 1,5			
<i>Low risk</i>				2-3			
<i>Intermediate risk</i>				3,5-4,5			
<i>High risk</i>				5-6			
<i>Very high risk</i>				> 6			

Tabelle 5: IPSS-R

<b>Prognosefaktoren</b>	
Alter Geschlecht Komorbiditäten Transfusionsbedürftigkeit	Hämatologische Faktoren: Hämoglobin Thrombozyten Neutrophile Granulozyten
LDH Zytogenetische Befunde Immunphäotypisierung	Morphologische Faktoren: Blastenanteil in Blut und Knochenmark Ausmaß der Dysplasie Fibrose Zellularität
	Molekulare Faktoren: Ras Mutation FLT3 ITD P53 Mutation P15INK4B Hypermethylation

**Abb. 1: Prognosefaktoren**

## 1.9 Therapie

Die Therapie von MDS-Patienten richtet sich nach der individuellen Prognose des Patienten. Entsprechend der Prognoseeinteilung nach IPSS-R orientieren sich die möglichen Therapieversuche nach Patientenkollektiven mit niedrigem und hohem Risiko.

Unabhängig von dem jeweiligen Risikoprofil erhalten alle MDS-Patienten, die klinische Symptome zeigen, eine entsprechende Basistherapie. Diese Basistherapien umfassen die Transfusion von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten. Der Ferritin-Wert sollte bei polytransfunden Patienten beobachtet werden, um eine sekundäre Eisenüberladung frühzeitig identifizieren zu können. Sekundäre Eisenüberladungen können mittels Eisenchelatoren, die eine gezielte Ausscheidung von Eisen erzielen, behandelt werden. Durch den Einsatz von Eisenchelatoren können die Auswirkungen einer transfusionsbedingten Hämochromatose, wie zum Beispiel kardiale und hepatische Funktionseinschränkungen, minimiert bis verhindert werden [14].

Patienten, die eine ausgeprägte Neutropenie vorweisen, sollten supportiv G-CSF und Antibiotika verabreicht bekommen mit dem Ziel, schwere Infektionen zu vermeiden [15]. Die bisher einzig kurative Behandlungsform stellt die allogene Stammzelltransplantation dar. Da die meisten Patienten erst im hohen Alter erkranken und diverse Komorbiditäten aufweisen, kommt eine Stammzelltransplantation in den meisten Fällen nicht in Frage [16].

### 1.9.1 Therapeutische Maßnahmen bei MDS-Patienten mit niedrigem Risiko

MDS-Patienten, die einen niedrigen Risikoscore und einen asymptomatischen Krankheitsverlauf aufweisen, werden in regelmäßigen zeitlichen Abständen klinisch kontrolliert und gemäß der *watch and wait* Therapie beobachtet. Treten klinische Symptome oder eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes auf, erfolgen die oben beschriebenen Basismaßnahmen, wie Transfusionen und medikamentöse Maßnahmen. Eine Minderung des Transfusionsbedarfs kann durch die Gabe von Erythropoese-stimulierenden Substanzen erreicht werden. Speziell bei Patienten mit einem Del(5q)-Syndrom kann das immunmodulatorische Medikament Lenalidomid zu einer Transfusionsfreiheit und in wenigen Fällen sogar zu einer zytogenetischen Remission mit Verschwinden des aberranten Klons führen. Bei Nicht-Ansprechen der Lenalidomid Therapie und/oder Therapie mit Wachstumsfaktoren kann eine immunsuppressive Therapie in Erwägung gezogen werden. Eingesetzte Substanzen wären hier beispielsweise Kortikosteroide oder Cyclosporin A [17].

### 1.9.2 Therapeutische Maßnahmen bei MDS-Patienten mit hohem Risiko

Für Hochrisikopatienten stellt die allogene Stammzelltransplantation die Therapie der Wahl dar. Geeignet für eine Stammzelltransplantation sind Patienten, die einen sehr guten Allgemeinzustand aufweisen, ein Alter unter 70 Jahren haben oder bereits eine komplette Remission durch eine vorangegangene Therapie erreicht haben.

Bei Patienten ohne komplex-aberranten Karyotyp können intensive Induktionschemotherapien, ähnlich der Chemotherapie bei AML, in Betracht gezogen werden. Diese Therapieoption eignet sich besonders für Hochrisikopatienten, die im Anschluss noch eine Stammzelltherapie erhalten sollen. Diese stellt allerdings keine etablierte Therapieoption dar [18].

Bei Patienten, bei denen aus verschiedenen Gründen keine Stammzelltransplantation möglich ist, können demethylierende Substanzen, wie Decitabin und Azacitidin eingesetzt werden. Diese beiden Substanzen sind in der Lage, das Erbgut zu demethylieren und somit die weitere Akkumulation weiterer klonaler Aberrationen verhindern und die klonale Evolution stoppen. Somit kann die hämatopoetische Insuffizienz gemindert werden und führt zu einer Verbesserung des klinischen Bildes. Dieses Verfahren nimmt nur Einfluss auf den Progress. Bereits dysplastische Zellen werden durch den Substanzeinsatz nicht beeinflusst. Nur etwa 50% der Patienten sprechen auf diese Therapieform an [19].

## 2 Fragestellung und Ziele der Arbeit

Die leitliniengerechte Diagnostik und Therapie von Patienten mit myelodysplastischem Syndrom beinhaltet die Problematik der transfusionsabhängigen Eisenablagerung im Krankheitsverlauf. Hierzu gehört die Therapie von eisenüberlagerten MDS-Patienten mit Eisenchelatoren. Die Eisenchelator-Therapie ist für eisenüberladene MDS-Patienten mit niedrigem Risiko zugelassen und seit Jahren etabliert.

Deutlich weniger ist zu der transfusionsunabhängigen Eisenüberladung bekannt. Dies bedeutet, dass die Eisenüberladung bereits vor der ersten Transfusion beginnt und dennoch einen möglichen Einfluss auf die Prognose haben könnte. Patienten mit myelodysplastischen Syndromen leiden in aller Regel unter einer refraktären Anämie, die nicht auf eine Eisengabe ansprechen, da sich im Knochenmark eine ineffektive Hämatopoese abspielt. Hierdurch kommt es zu einer Herunterregulierung der Hepcidinproduktion in der Leber. Da bei den meisten Anämieformen die enterale Eisenaufnahme eher gesteigert ist, kommt es im Verlauf der Erkrankung, manchmal auch bei Erst-diagnose (ED), zu einem Überangebot von Eisen. Große Teile des Eisens, das im Überangebot vorliegt, werden im Retikuloendothelialen System, vornehmlich in Makrophagen gespeichert. Bei circa 90% der Patienten mit MDS kommt es im Krankheitsverlauf zu einer Transfusionsbedürftigkeit und dadurch zu einer weiteren Steigerung des Eisenangebotes. Bei längerfristiger regelhafter Transfusionsbedürftigkeit kann das Retikuloendotheliale System das Überangebot an Eisen nicht mehr im Eisenspeicher ablegen. Dies hat zur Folge, dass Eisen auch in anderen Organsystemen abgelegt wird. Hier spielt vor allem die Eisenspeicherung am Herzen und in den parenchymatösen Organen eine wesentliche Rolle. Besonders die kardiale Eisenüberladung kann für die Prognose des Patienten deletär sein.

Im Mittelpunkt meiner vorliegenden Arbeit stehen Untersuchungen zur Charakteristik von Eisenspeicherung bei Patienten und Patientinnen mit myelodysplastischem Syndrom. Meine Arbeit untersucht das Ausmaß der Eisenspeicherung im Knochenmark bei Erstdiagnose sowie den Einfluss auf den Krankheitsverlauf und auf die Prognose von MDS-Patienten.

Vor diesem Hintergrund sollen im Einzelnen folgende Fragen beantwortet werden:

1. In welchem Ausmaß findet zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine Eisenspeicherung in den Knochenmarkmakrophagen statt?
2. Korreliert die Eisenspeicherung bei Erstdiagnose im Knochenmark mit laborchemischen Parametern?
3. Wirkt sich das Ausmaß der Eisenspeicherung bei Erstdiagnose auf den Krankheitsverlauf aus?
4. Kann der Eisengehalt bei Erstdiagnose als prognostischer Marker genutzt werden?
5. Wie korreliert die Abschätzung des mittels Zytologie gemessenen Eisengehalts mit dem mittels Histologie gemessenen Eisengehalt?

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Patientendaten und Analyseparameter

Als Arbeitsgrundlage für die Identifikation des Patientenkollektives, das in dieser Arbeit analysiert werden soll, dient das Düsseldorfer MDS-Register. Dieses Register wurde 1982 von Prof. Dr. C. Aul gegründet und umfasst inzwischen 8.515 Patienten. Das Augenmerk des Registers liegt auf der Dokumentation morphologischer Parameter in Blut und Knochenmark. Es enthält weiter einheitlich dokumentierte Daten zu den Kategorien: Anamnese, Diagnostik, Therapie, Zytogenetik und Molekulargenetik zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und im weiteren Krankheitsverlauf.

Zu den Daten, die für diese Analyse aus dem Register entnommen wurden, zählen unter anderem das Geschlecht, das Alter bei MDS-Erstdiagnose, die WHO Klassifikation, der IPSS-R, der AML-Übergang, das definitive Schicksal sowie verschiedene Laborparameter, wie vor allem Parameter des Eisenstoffwechsels bei Erstdiagnose.

### 3.2 Datenakquise

Für die Analyse dieser Arbeit wurden 3.748 Patienten identifiziert. Es wurde ein *Minimal Data Set* mit 884 Variablen entwickelt.

Die Patientendaten und laborchemischen Parameter bei Erstdiagnose wurden aus den Patientenakten und aus dem elektronischen Krankenhaussystem Medico entnommen. Des Weiteren wurden möglichst viele aktuelle Arztbriefe der hämatologischen Klinik der Universitätsklinik Düsseldorf nach Daten zum Eisengehalt bei Erstdiagnose durchgesehen.

Die fehlenden Laborwerte und Zytologie- wie auch Karyotypbefunde, Daten zur Diagnostik und Therapie wurden recherchiert und nachträglich im MDS-Register eingetragen.

Die entsprechenden Patientendaten wurden hinsichtlich ihres *Follow-up* überprüft und ergänzt. Bei unklarer Datenlage wurde das entsprechende Einwohnermeldeamt kontaktiert, mit der Bitte um Mitteilung des Patientenstatus und gegebenenfalls des Todesdatums.

Knochenmarksausstriche aus der Biobank des deutschen MDS-Registers wurden mithilfe einer etablierten Eisenfärbungsmethode hinsichtlich des Ausmaßes der Eisenspeicherung in Knochenmarkmakrophagen untersucht. Anhand der Eisenfärbungen der Knochenmarksausstriche bei Erstdiagnose und Korrelation der Ergebnisse mit Eisenstoffwechselfparametern im peripheren Blut wurden Informationen im Hinblick auf die

Prognose generiert. Als Basis standen in Summe circa 2.500 Knochenmarksausstriche zur Verfügung.

Während der Datenakquise fielen widersprüchliche Ergebnisse bei 250 Patienten auf, die einen vermehrten Eisengehalt in der histologischen Eisenfärbung und normalen bis verminderten Eisengehalt in der zytologischen Eisenfärbung aufwiesen. Ich identifizierte die entsprechenden Patienten und suchte nach ungefärbten Knochenmarksausstrichen in der Düsseldorfer MDS-Biobank. Es erfolgte die Nachfärbung mittels Eisenspezialfärbung von 70 Präparaten durch das hämatologische Labor der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Hierbei handelte es sich um 36 Präparate von Patienten mit widersprüchlichen Färbeergebnissen und 34 Knochenmarksausstriche aus dem vorliegenden Patientenkollektiv als Kontrollgruppe.

### 3.3 Ethikvotum

Für die Durchführung der Studie lag der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf das Studienprotokoll „Projekt Deutsches MDS-Register“ mit der Studiennummer 3973 sowie das Studienprotokoll „Zentrale Biobank und molekulare Charakterisierung von MDS-Proben“ mit der Studiennummer 3768 vor.

### 3.4 Statistik

Die statistische Auswertung des Datenmaterials erfolgte mit der Statistik- und Analysesoftware SPSS (Version 27.0). Ziel war es, die Korrelationen zwischen Laborparametern und dem Eisengehalt im Knochenmark bei Erstdiagnose als auch im Krankheitsverlauf zu ermitteln. Hierzu wurden Vierfeldertafeln ( $\chi^2$ -Test) und Kreuztabellen eingesetzt. Zur Analyse der Überlebenszeit wurde die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Die Überlebensdauer sowie die Zeit bis zur AML-Transformation wurden in Abhängigkeit von Laborparametern des Eisenstoffwechsels, des Eisengehalts in den Knochenmarkmakrophagen sowie des IPSS-R berechnet.

Als letzter Schritt erfolgte die stufenweise Berechnung eines Regressionsmodells mittels des *Cox Proportional-Hazard* Models. Durch die schrittweise Regression konnten die unabhängigen Variablen erarbeitet werden. Für alle Untersuchungen wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  definiert.

## 4 Ergebnisse

Im Folgenden werden zunächst die deskriptiven Eigenschaften des untersuchten Patientenkollektivs abgebildet. Es handelt sich hierbei unter anderem um die Geschlechterverteilung, das mediane Alter bei Erstdiagnose, Zuordnung der Risikogruppen sowie die Überlebenszeiten der Patienten. Darauf folgen Korrelationen von laborchemischen Parametern des Eisenstoffwechsels mit dem Eisengehalt im Knochenmark bei Erstdiagnose. Anschließend werden verschiedene Kaplan-Meier-Untersuchungen, die das durchschnittliche Überleben verschiedener Patientenklassen analysieren, dargestellt. Zuletzt erfolgt die multivariate Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit mithilfe einer vorwärts gerichteten logistischen Regressionsanalyse nach Cox.

### 4.1 Geschlecht und Alter bei Erstdiagnose

Tabelle 6 stellt die Aufteilung der Patientenkohorte nach dem Geschlecht dar. Das männliche Geschlecht überwiegt mit 55,8%.

<b>Geschlecht</b>	Häufigkeit	Prozent
Männlich	2.093	55,8%
Weiblich	1.655	44,2%
Gesamt	3.748	100%

**Tabelle 6: Geschlechter des Patientenkollektivs**

Die Verteilung des Alters bei Erstdiagnose ist in Tabelle 7 dargestellt. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 69 (68,98) Jahren. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 71 Jahren. Der jüngste Patient der untersuchten Patientenkohorte ist bei Erstdiagnose 13 Jahre alt, der älteste 104 Jahre alt.

<b>Alter</b>	Häufigkeit	Prozent
0-30	36	1%
30-40	67	1,8%
40-50	167	4,5%
50-60	450	12%
60-70	954	25,4%
70-80	1.381	36,8%
80-90	653	17,4%
> 90	40	1,1%
<b>Gesamt</b>	<b>3.748</b>	<b>100%</b>

**Tabelle 7: Alter der Patienten bei Erstdiagnose**

## 4.2 Schicksal der Patienten

In der Tabelle 8 ist das definitive Schicksal der untersuchten Patientenkohorte zum Untersuchungszeitpunkt aufgeführt. Der Großteil der Patienten ist zum Untersuchungszeitpunkt bereits verstorben. Bei 2.599 von 3.748 Patienten (69,3%) wurde erhoben, dass sie nicht mehr leben. Bei 190 Patienten (5,1%) konnte der aktuelle Status nicht ermittelt werden. 959 Patienten (25,6%) waren zum Untersuchungszeitpunkt noch am Leben.

<b>Definitives Schicksal</b>	Häufigkeit	Prozent
Lebend	959	25,6%
<i>Lost to follow up</i>	190	5,1%
Tot	2.599	69,3%
Gesamt	3.748	100%

**Tabelle 8: Definitives Schicksal der Patienten**

### 4.3 Todesursache der Patienten

Unter dem Patientenkollektiv befinden sich 2.599 verstorbene Patienten. Die häufigste Todesursache mit 20% stellt die akute myeloische Leukämie dar, gefolgt von Infektionen (15%), krankheitsunabhängigen Ursachen (7%) und Blutungen (5%). Bei jeweils 2% der Patienten kam es zu einer therapierefraktären Herzinsuffizienz oder einer anderen krankheitsabhängigen Todesursache. Bei den meisten Patienten (49%) konnte die genaue Todesursache nicht ermittelt werden.

<b>Todesursache</b>	Häufigkeit	Prozent
AML	528	20%
Blutung	133	5%
Infektion	389	15%
Multiples Myelom	1	0%
Sonstige krankheitsabhängige Todesursache	50	2%
Therapierefraktäre Herzinsuffizienz	64	2%
Krankheitsunabhängige Todesursache	171	7%
Todesursache unklar	1.263	49%
Gesamt	2.599	100%

**Tabelle 9: Todesursache der Patienten**

### 4.4 WHO Klassifikation

In der Tabelle 10 ist die Zuordnung der analysierten Patienten zu ihren jeweiligen WHO Typen nach der Klassifikation von 2016 dargestellt. Allen 3.748 Patienten konnte

ein entsprechender WHO Typ eindeutig zugeordnet werden. Die meisten Patienten (29,8%) leiden an einer MDS mit Mehrliniendysplasie (MDS-MLD). 25,1% der Patienten haben eine MDS mit Blastenexzess 1 (MDS EB1 (11,5%), MDS EB2 (13,6%)). An einer AML sind 7% der Patienten erkrankt. Eine CMML liegt bei 10,1% der Patienten vor.

<b>WHO Typ 2016</b>	Häufigkeit	Prozent
MDS SLD	253	6,7%
MDS MLD	1.117	29,8%
MDS del(5q)	107	2,8%
MDS RS SLD	240	6,4%
MDSRS MLD	348	9,3%
MDS EB1	433	11,5%
MDS EB2	509	13,6%
AML	262	7%
CMML 0	48	1,3%
CMML 1	252	6,7%
CMML 2	77	2,1%
MDS U	25	0,7%
MDS/MPN-RS-T	77	2,1%
Gesamt	3.748	100%

**Tabelle 10: WHO Klassifikation 2016 der Patienten**

Tabelle 11 zeigt die Unterteilung der Patienten entsprechend ihrer WHO Typen zu blastischen und nicht blastischen MDS-Formen. Bei einer blastischen MDS liegt ein Blastenanteil von 5-29% Blasten im Blut vor. Als nicht blastische MDS wird eine MDS mit einem Blastenanteil unter 5% im Blut bezeichnet. Als blastische MDS zählen die Subtypen: MDS EB1, MDS EB2, AML sowie die CMML 1 und CMML 2. Zu den nicht blastischen MDS Formen gehören die: MDS-SLD, MDS-MLD, MDS-Del(5q), MDS-RS-SLD, MDS-RS-MLD und die CMML 0.

Die blastischen MDS-Subtypen sind mit einem höheren Krankheitsrisiko assoziiert, die nicht blastischen MDS-Formen mit einem Niedrigrisikoverlauf.

Von 3.748 Patienten zählen zusammenfassend 1.533 (42%) zur blastischen Hochrisikogruppe und 2.113 (58%) zur nicht blastischen Niedrigrisikogruppe. Bei 102 Patienten (2,7%) mit den unklassifizierbaren WHO Typen (MDS U, MDS/MPN-RS-T) erfolgte keine Einteilung in blastische und nicht blastische MDS.

<b>WHO Klassifikation 2016</b>	Häufigkeit	Prozent
Nicht Blastisch	2.113	58%
Blastisch	1.533	42%
Gesamt	3.646	100%

**Tabelle 11: Kategorisierung WHO Klassifizierung**

#### 4.5 Prognosescore: IPSS-R

Die folgende Tabelle zeigt die Einordnung der Patienten, entsprechend ihren Risikoparametern, zu den jeweiligen IPSS-R Risikotypen. Bei 1.627 Patienten lagen alle Parameter zur Bestimmung des IPSS-R vor. Bei 444 Patienten (27,3%) lag ein *Intermediate* Typ vor. 23,1% der Patienten wiesen einen *Very High* Risikotypen auf, dicht gefolgt von 22,4% der Patienten mit einem *Low* Risikotypen und 18,3% *High* Risikotypen. Die kleinste Gruppe machten die Patienten aus, die in die Kategorie *Very Low* (8,9%) eingeteilt wurden.

<b>IPSS-R</b>	Häufigkeit	Prozent
<i>Very Low</i>	145	8,9%
<i>Low</i>	364	22,4%
<i>Intermediate</i>	444	27,3%
<i>High</i>	298	18,3%
<i>Very High</i>	376	23,1%
Gesamt	1.627	100%

**Tabelle 12: IPSS-R des Patientenkollektives**

## 4.6 Übergang in eine akute myeloische Leukämie

In Tabelle 13 sind die Übergänge in eine akute myeloische Leukämie (AML) dargestellt. Bei 693 Patienten (18,5%) ist ein Übergang der MDS-Erkrankung in eine akute myeloische Leukämie erfolgt. Bei dem Hauptteil der untersuchten Patientenkohorte (81,5%) hat bis zum Untersuchungszeitpunkt keine bzw. noch keine AML-Transformation stattgefunden.

<b>AML-Transformation</b>	Häufigkeit	Prozent
AML-Übergang	693	18,5%
Kein AML Übergang	3.055	81,5%
Gesamt	3.748	100%

Tabelle 13: AML-Transformation

## 4.7 Zytologische Eisenfärbung im Knochenmark

Tabelle 14 zeigt den zytologisch gemessenen Eisengehalt in den Knochenmarkmakrophagen bei Erstdiagnose auf. Bei allen 3.748 Patienten liegt ein zytologisch gefärbter Knochenmarksausstrich vor. 51,7% der Patienten (n = 1.938) weisen ein reduziertes bis normales Eisen in den Knochenmarkmakrophagen auf. Bei 48,3% der Patienten lag ein gesteigerter bis massiv gesteigerter Eisengehalt vor.

<b>Zytologische Eisenfärbung</b>	Häufigkeit	Prozent
Vermindert - Fehlend	296	7,9%
Normal	1.642	43,8%
Gesteigert	1.545	41,2%
Massiv gesteigert	265	7,1%
Gesamt	3.748	100%

Tabelle 14: Zytologischer Eisengehalt im Knochenmark

## 4.8 Histologische Eisenfärbung im Knochenmark

In der Tabelle 15 ist der histologisch gemessene Eisengehalt im Knochenmark dargestellt. Bei 1.250 Patienten wurde neben der zytologischen Analyse auch der Eisengehalt in der Histologie bestimmt. Von den 1.250 untersuchten Proben wurde bei 513 Patienten (41%) ein verminderter bis normaler Eisengehalt in der Histologie nachgewiesen. 737 Patienten (59%) hatten ein gesteigertes bis massiv gesteigertes Eisen im Knochenmark.

<b>Histologische Eisenfärbung</b>	Häufigkeit	Prozent
Eisenspeicher leer	95	7,6%
Eisen reduziert	124	9,9%
Eisen normal	294	23,5%
Eisen gesteigert	584	46,7%
Eisen massiv gesteigert	153	12,3%
Gesamt	1.250	100%

**Tabelle 15: Histologischer Eisengehalt im Knochenmark**

#### 4.9 Gemeinsame Betrachtung der zytologischen und histologischen Eisenbestimmung

Bei der gemeinsamen Betrachtung der zytologischen und histologischen Eisenbestimmung (n = 1.250) fielen zum Teil widersprüchliche Ergebnisse auf. Bei 250 Patienten lag ein verminderter bis normwertiger Eisengehalt in der Zytologie und ein gesteigerter bis massiv gesteigerter Eisengehalt in der Histologie vor. Die entsprechenden Patienten wurden identifiziert und es wurde nach ungefärbten Präparaten der betroffenen Patienten in der MDS-Biobank gesucht. Es konnten 36 Präparate identifiziert werden, die sich für eine nachträgliche Eisenspezialfärbung in der Zytologie eigneten. Bei 10 Patienten konnte das Eisen in der Nachfärbung nicht beurteilt werden. Bei 22 Patienten (61%) konnte ein gesteigerter bis massiv gesteigerter Eisengehalt in den nachgefärbten Präparaten nachgewiesen werden. 4 Patienten wiesen einen normalen Eisengehalt im zytologischen Knochenmark auf. Aufgrund dieser Ergebnisse kann angenommen werden, dass die ursprünglichen Ergebnisse aufgrund von Färbefehlern entstanden sind. Zur Stützung dieser These wurden ebenfalls 34 Präparate nachgefärbt, bei denen kein widersprüchliches Ergebnis vorlag. Hier deckten sich die Ergebnisse der ursprünglichen Färbungen und Nachfärbungen.

<b>Zytologische Eisenfärbung inklusive Nachfärbungen</b>	Häufigkeit	Prozent
Vermindert	290	7,8%
Normal	1.616	43,2%
Gesteigert	1.559	41,7%
Massiv gesteigert	273	7,3%
Gesamt	3.738	100%

**Tabelle 16: Zytologischer Eisengehalt im Knochenmark**

Kreuztabelle histologischer und zytologischer Eisenfärbungen			Zytologische Eisenfärbung		Gesamt	$\chi^2$	p-Wert
			vermindert - normal	gesteigert - massiv gesteigert			
Histologische Eisenfärbung	Vermindert - normal	Anzahl	390	123	513	258,169	< 0,001 (signifikant)
		% von Histologische Eisenfärbung	76%	24%	100%		
		% von Zytologische Eisenfärbung	64,4%	19,4%	41,4%		
	gesteigert - massiv gesteigert	Anzahl	216	511	727		
		% von Histologische Eisenfärbung	29,7%	70,3%	100%		
		% von Zytologische Eisenfärbung	35,6%	80,6%	58,6%		
Gesamt	Anzahl	606	634	1.240			
	% von Histologische Eisenfärbung	48,9%	51,1%	100%			
	% von Zytologische Eisenfärbung	100%	100%	100%			

Tabelle 17: Kreuztabelle histologischer und zytologischer Eisenfärbungen

## 4.10 Laborparameter des Eisenstoffwechsels bei Erstdiagnose

Die folgenden Tabellen zeigen relevante Blutwerte der gesamten Patientenkohorte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

### 4.10.1 Hämoglobin

Bei 3.455 Patienten lag ein Hämoglobinwert bei Erstdiagnose vor. Der durchschnittliche Hämoglobinwert liegt bei 9,1 g/dl. Der Median liegt bei 9 g/dl. Der Normwert ist abhängig von Geschlecht und Alter. Bei einem erwachsenen Mann gilt ein Hb-Wert zwischen 14-18 g/dl und bei einer erwachsenen Frau zwischen 12-16 g/dl als normwertig. Laut der WHO Definition liegt eine Anämie bei einem Hämoglobinwert unterhalb von 12 g/dl bei Frauen und unterhalb von 13 g/dl bei Männern vor [20]. Der durchschnittliche Hb-Wert unserer Patientenkohorte von 9,1 g/dl zeigt, dass bei den meisten Patienten bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine Anämie vorlag.

<b>Hämoglobin (g/dl)</b>		
Anzahl	Gültig	3.455
	Fehlend	293
Mittelwert		9,1
Median		9
Minimum		2
Maximum		17

**Tabelle 18: Verteilung des Hämoglobins**

### 4.10.2 Mittleres korpuskuläres Volumen (MCV)

Die Verteilung des mittleren korpuskulären Volumens der Patienten ist in der folgenden Tabelle zusammengefasst. Im Durchschnitt betrug der MCV-Wert 97 fl (96,9 fl). Das mittlere korpuskuläre Volumen ergibt sich aus der Division von Hämatokrit (H) und Erythrozytenzahl (1/l) und beträgt physiologisch zwischen 83 und 97 fl. Somit liegen Mittelwert und Median unserer Untersuchungskohorte im oberen Normbereich.

<b>MCV (fl)</b>		
Anzahl	Gültig	3.027
	Fehlend	721
Mittelwert		96,9
Median		96
Minimum		65
Maximum		171

**Tabelle 19: Mittleres korpuskuläres Volumen der Patientenkohorte**

#### 4.10.3 Ferritin

Ein weiterer wichtiger Laborparameter stellt das Ferritin bei Erstdiagnose dar. Ferritin ist die Speicherform des Eisens im Blut. Das Ferritin konnte bei 1.823 Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose identifiziert werden. Der Mittelwert unserer Untersuchungskohorte liegt bei 826 µg/l. Der Median beträgt 444 µg/l. Des Weiteren erfolgte eine Unterteilung der Patientenkohorte in die Subgruppen Normal, Vermindert und Gesteigert. Alle Patienten mit einem Ferritin unterhalb von 30 µg/l wurden als vermindert klassifiziert. Die Gruppe Normal umfasst alle Patienten mit einem Ferritin zwischen 30 und 400 µg/l. Ferritinwerte oberhalb von 400 µg/l wurden als gesteigert gewertet. Den Großteil unserer Kohorte stellen die Patienten mit einem gesteigerten Ferritin-Wert dar. 1.823 Patienten wiesen bei Erstdiagnose einen Ferritinwert über 400 µg/l auf. Ein vermindertes Ferritin war hingegen bei Erstdiagnose nur bei 64 Patienten nachweisbar.

<b>Ferritin</b>	Häufigkeit	Prozent
Vermindert	64	2,4%
Normal	785	29,4%
Gesteigert	1.823	68,2%
Gesamt	2.672	100%

**Tabelle 20: Kategorisierung der Ferritinverteilung**

#### 4.10.4 Transferrin

Die Verteilung der Transferrinwerte der untersuchten Kohorte ist in Tabelle 21 dargestellt. Bei 452 Patienten lag ein Transferrinwert bei Erstdiagnose vor. Transferrin ist für den Transport von Eisen im Blut verantwortlich. Als Normwert gilt ein Transferrinwert zwischen 200 und 360 mg/dl. Der Mittelwert unserer Patienten liegt bei 212,1 mg/dl. Der Median liegt mit 198 mg/dl leicht unterhalb des Normwertes.

<b>Transferrin (mg/dl)</b>		
Anzahl	Gültig	452
	Fehlend	3.296
Mittelwert		212,1
Median		198
Minimum		3
Maximum		4.266

**Tabelle 21: Transferrin**

#### 4.10.5 Eisen im Serum

Eine Auskunft über das Serumeisen lag nur bei 106 Patienten vor. Im Mittel betrug das Eisen im Serum 120,4 µg/dl und liegt damit im Referenzbereich der Normalbevölkerung (37-150 µg/dl).

<b>Eisen im Serum (µg/dl)</b>		
Anzahl	Gültig	106
	Fehlend	3.642
Mittelwert		120,4
Median		112,5
Minimum		8
Maximum		368

**Tabelle 22: Eisen im Serum**

#### 4.10.6 Ringsideroblasten

Tabelle 23 zeigt die Verteilung der Ringsideroblasten im Knochenmark. Als Ringsideroblasten werden abnorme rote Blutkörperchen bezeichnet, bei denen Eiseneinschlüsse ringförmig, um den Zellkern zu finden sind. Ringsideroblasten sind speziell bei MDS-Patienten vermehrt zu finden. In der analysierten Kohorte wiesen 793 Patienten (62,4%) einen Ringsideroblastenanteil über 15% auf.

<b>Ringsideroblasten</b>	Häufigkeit	Prozent
< 15% RS	477	37,6%
> 15% RS	793	62,4%
Gesamt	1.270	100%

**Tabelle 23: Ringsideroblastenverteilung in Prozent**

### 4.11 Eisengehalt im Knochenmark bei Erstdiagnose in Korrelation mit verschiedenen Laborparametern und klinischen Parametern

Nachfolgend wird das Ausmaß des Eisengehalts in den Knochenmarkmakrophagen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in Abhängigkeit von verschiedenen Laborparametern und anderen klinischen Parametern, wie zum Beispiel Geschlecht und Alter analysiert. Betrachtet wird der zytologisch gemessene Eisengehalt in Korrelation mit laborchemischen und klinischen Parametern im Vergleich zu dem histologisch gemessenen Eisengehalt in Korrelation zu den entsprechenden Parametern.

#### 4.11.1 Korrelation mit dem Geschlecht und Alter bei Erstdiagnose

In den folgenden Tabellen wird das Ausmaß des Eisengehaltes in der Zytologie und Histologie in Korrelation zum Alter bei Erstdiagnose gesetzt. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit einem verminderten bis normalen Eisengehalt und Patienten mit einem gesteigerten Eisengehalt in der Zytologie. In beiden Untersuchungsgruppen sind die Patienten durchschnittlich in einem Alter von 69 Jahren erstmals an einem myelodysplastischen Syndrom erkrankt. Auch in der Histologie ergab sich kein signifikanter Unterschied, wenn man das Erkrankungsalter bei Erstdiagnose betrachtet. Hier erkrankten die Patienten im Durchschnitt etwas früher. Das mittlere Erkrankungsalter bei Erstdiagnose liegt bei 67 Jahren. Sowohl der zytologisch gemessene als auch histologisch gemessene Eisengehalt haben keinen Einfluss auf das Erkrankungsalter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

<b>Alter bei Erstdiagnose</b>	Zytol. Eisen vermindert - normal	Zytol. Eisen gesteigert	p-Wert	Histol. Eisen vermindert - normal	Histol. Eisen gesteigert	p-Wert
Anzahl	1.906	1.832	0,98 (n.s.)	513	737	0,28 (n.s.)
Mittelwert	69	69		67	68	
Median	71	71		69	70	
Minimum	16	13		17	13	
Maximum	104	92		91	92	

**Tabelle 24: Korrelation des zytologisch und histologisch gemessenen Eisengehalts mit dem Alter bei ED**

Auch bei der Geschlechterverteilung kann kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit einem verminderten bis normalen und gesteigerten Eisengehalt im Knochenmark festgestellt werden.

<b>Geschlecht</b>	Zytol. Eisen vermindert - normal		Zytol. Eisen gesteigert		p-Wert
Männlich	1.090	57%	999	55%	0,1 (n.s.)
Weiblich	816	43%	833	46%	
Gesamt	1.906	100%	1.832	100%	
	Histol. Eisen vermindert - normal		Histol. Eisen gesteigert		p-Wert
Männlich	300	59%	403	55%	0,18 (n.s.)
Weiblich	213	42%	334	45%	
Gesamt	513	100%	737	100%	

**Tabelle 25: Korrelation des zytologisch und histologisch gemessenen Eisengehalts mit dem Geschlecht**

#### 4.11.2 Korrelation mit dem WHO Typ 2016

Betrachtet man zunächst den WHO Typ nach seiner Klassifizierung in blastische und nicht blastische MDS-Subtypen, zeigt sich ein signifikanter Unterschied bei den Patienten mit einer zytologischen Eisenfärbung ( $p = < 0,0005$ ;  $\chi^2 = 35,155$ ). Unter den Patienten, die einen verminderten bis normalen Eisengehalt in der Zytologie aufweisen, haben 53,2% eine nicht blastische MDS-Form. 46,8% haben einen blastischen MDS-Typ. Bei den Patienten mit einem gesteigerten Eisen in der Zytologie haben 62,9% der

Patienten eine nicht blastische MDS. Ein blastischer MDS-Typ liegt nur bei 37,1% der Patienten vor.

Die Analyse der histologischen Eisenfärbungen zeigt keine signifikante Korrelation zwischen Patienten mit einem verminderten bis normalen und gesteigerten Eisengehalt im Knochenmark und der Untergliederung in eine blastische und nicht blastische MDS-Form ( $p = 0,726$ ,  $\chi^2 = 0,123$ ).

<b>WHO Klassifikation 2016</b>	Zytol. Eisen vermindert - normal		Zytol. Eisen gesteigert		p-Wert
Nicht Blastisch	992	53,2%	1.114	62,9%	< 0,0005 (signifikant)
Blastisch	873	46,8%	657	37,1%	
Gesamt	1.865	100%	1.771	100%	
	Histol. Eisen vermindert - normal		Histol. Eisen gesteigert		p-Wert
Nicht Blastisch	278	56%	408	57,1%	0,726 (n.s.)
Blastisch	218	44%	307	42,9%	
Gesamt	496	100%	715	100%	

**Tabelle 26: Korrelation des zytologisch und histologisch gemessenen Eisengehalts mit der kategorisierten WHO-Klassifikation 2016**

Betrachtet man allerdings die WHO Subtypen nicht kategorisiert, sondern die 13 WHO Typen selbst, zeigt sich sowohl in den zytologisch gefärbten Eisenausstrichen, als auch in den histologisch gefärbten Präparaten ein signifikanter Unterschied.

Die Ergebnisse sind in der Tabelle 27 dargestellt. Der Großteil der Patienten (34,4%) mit einem verminderten bis normalen Eisen in der Zytologie hat eine MDS mit Mehrliniendysplasie gefolgt von 14,4% mit einer MDS mit Blastenexzess 2 und 12,1% mit einem Blastenexzess 1. Patienten, mit einem zytologisch gesteigerten Eisen weisen ebenfalls am häufigsten eine MDS mit Mehrliniendysplasie auf. Allerdings umfasst die Gruppe nur 24,9% der Patienten. Den zweitgrößten Teil der Kohorte machen mit 14,1% die Patienten mit einer MDS mit Mehrliniendysplasie und Ringsideroblasten aus.

In der Patientengruppe mit einem verminderten bis normalen Eisen in der Histologie kommt am häufigsten eine MDS mit Mehrliniendysplasie vor (32,2%) vor. 11,7% der Patienten haben eine CMML 1. Bei den Patienten mit einem gesteigerten Eisen in der Histologie haben 25,1% eine MDS mit Mehrliniendysplasie gefolgt von je 12,3% mit einer MDS mit Blastenexzess 1 und 2.

WHO Klassifikation 2016	Zytol. Eisen vermindert - normal		Zytol. Eisen gesteigert		p-Wert	Histol. Eisen vermindert - normal		Histol. Eisen gesteigert		p-Wert
MDS SLD	144	7,6%	109	5,9%	< 0,000 5 (signifikant)	37	7,2%	49	6,6%	< 0,000 5 (signifikant)
MDS-MLD	656	34,4%	456	24,9%		165	32,2%	185	25,1%	
MDS-del(5q)	44	2,3%	62	3,4%		11	2,1%	26	3,5%	
MDS-RS-SLD	55	2,9%	185	10,1%		27	5,3%	57	7,7%	
MDS-MLD	88	4,6%	259	14,1%		35	6,8%	83	11,3%	
MDS-EB1	230	12,1%	202	11%		58	11,3%	91	12,3%	
MDS-EB2	275	14,4%	233	12,7%		54	10,5%	91	12,3%	
AML	122	6,4%	139	7,6%		32	6,2%	72	9,8%	
CMML 0	5	0,3%	43	2,3%		3	0,6%	8	1,1%	
CMML 1	194	10,2%	58	3,2%		60	11,7%	41	5,6%	
CMML 2	52	2,7%	25	1,4%		14	2,7%	12	1,6%	
MDS-U	19	1%	6	0,3%		8	1,6%	2	0,3%	
MDS/MPN-RS-T	22	1,2%	55	3%		9	1,8%	20	2,7%	
Gesamt	1.906	100%	1.832	100%		513	100%	737	100%	

Tabelle 27: Korrelation des zytologisch und histologisch gemessenen Eisengehalts mit den WHO Subtypen 2016

#### 4.11.3 Korrelation zwischen IPSS-R und Eisengehalt im Knochenmark

Es kann kein signifikanter Unterschied zwischen dem IPSS-R und dem Eisengehalt im Knochenmark bei Patienten mit vermindertem bis normalem und gesteigertem Eisengehalt im Knochenmark bei Erstdiagnose festgestellt werden.

IPSSR Kategorien	Zytol. Eisen vermindert - normal		Zytol. Eisen gesteigert		p-Wert
	<i>Very Low</i>	78	8,6%	65	
<i>Low</i>	201	22,1%	161	22,7%	
<i>Intermediate</i>	263	28,9%	180	25,4%	
<i>High</i>	167	18,4%	130	18,3%	
<i>Very High</i>	200	22%	174	24,5%	
Gesamt	909	100%	710	100%	
	Histol. Eisen vermindert - normal		Histol. Eisen gesteigert		p-Wert
<i>Very Low</i>	28	9,1%	40	9,3%	
<i>Low</i>	71	23%	94	21,8%	
<i>Intermediate</i>	88	28,5%	113	26,2%	
<i>High</i>	62	20,1%	80	18,6%	
<i>Very High</i>	60	19,4%	104	24,1%	
Gesamt	309	100%	431	100%	

**Tabelle 28: Korrelation des zytologisch und histologisch gemessenen Eisengehalts mit dem IPSS-R**

#### 4.11.4 Korrelation mit dem Hämoglobinwert

Tabelle 29 zeigt die Korrelation zwischen dem zytologischen Eisengehalt und dem Hämoglobinwert. Es kann ein signifikanter Unterschied bezüglich des Hb-Wertes zwischen Patienten mit einem verminderten bis normalen Eisen und gesteigerten Eisen gezeigt werden. Patienten mit einem verminderten bis normalen Eisengehalt im Knochenmark haben im Mittel einen Hb von 9,3 g/dl. Die Kohorte mit einem gesteigerten Eisen hat hingegen im Mittel ein Hämoglobin von 8,8 g/dl. Patienten mit einem gesteigerten Eisen im Knochenmark zeigen somit eine ausgeprägtere Anämie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose als Patienten mit einem verminderten bis normalen Eisen.

Zu demselben Ergebnis führt die Analyse des histologischen Gewebes. Auch hier kann ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Der durchschnittliche Hb-Wert bei Patienten mit einem verminderten bis normalen Eisen liegt bei 9,5 g/dl und bei Patienten mit einem gesteigerten Eisen bei 8,9 g/dl.

Häufigkeiten Hämoglobin (g/dl)	Zytol. Eisen vermindert - normal	Zytol. Eisen gesteigert	p-Wert	Histol. Eisen vermindert - normal	Histol. Eisen gesteigert	p-Wert
Anzahl Gültig	1.788	1.658	< 0,0005 (signifikant)	508	728	< 0,0005 (signifikant)
Anzahl Fehlend	118	174		5	9	
Mittelwert	9,3	8,8		9,5	8,9	
Median	9	9		9	9	
Minimum	2	2		3	3	
Maximum	17	16		17	16	

**Tabelle 29: Korrelation des zytologisch und histologisch gemessenen Eisengehalts mit dem Hämoglobin**

#### 4.11.5 Korrelation Mittleres korpuskuläre Volumen

In der Tabelle 30 ist die Korrelation zwischen dem mittleren korpuskulären Volumen und dem Eisengehalt im Knochenmark dargestellt. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden.

Häufigkeiten MCV (fl)	Zytol. Eisen vermindert - normal	Zytol. Eisen gesteigert	p-Wert	Histol. Eisen vermindert - normal	Histol. Eisen gesteigert	p-Wert
Anzahl Gültig	1.587	1.434	0,004 (n.s.)	455	628	0,304 (n.s.)
Anzahl Fehlend	319	398		58	109	
Mittelwert	96,3	97,6		97,1	97,9	
Median	96	97		96	98	
Minimum	25	31		60	54	
Maximum	160	171		140	165	

**Tabelle 30: Korrelation des zytologisch und histologisch gemessenen Eisengehalts mit dem MCV**

#### 4.11.6 Korrelation Ferritin

In den folgenden Tabellen 31 und 32 ist die Korrelation zwischen dem Ferritin im Serum und dem Eisengehalt im Knochenmark analysiert.

Unter der untersuchten Patientenkohorte weist die Gruppe mit einem gesteigerten Eisen in der Zytologie einen signifikant höheren Ferritinwert auf als die Patienten mit einem verminderten bis normalen Eisen. Der Mittelwert bei den Patienten mit einem verminderten bis normalen Eisen liegt bei 682,5 µg/l, was wiederum bereits einem gesteigerten Ferritin entspricht. Patienten mit einem gesteigerten Eisen in der Zytologie haben im Mittel ein Ferritin von 976,2 µg/l. Auch der Median unterscheidet sich zwischen diesen Kohorten erheblich. Erstere haben einen medianen Ferritinwert von 325 µg/l und Patienten mit einem gesteigerten Eisen einen Median von 650,5 µg/l. Zu demselben Ergebnis führen die Analysen des histologischen Gewebes. Patienten mit einem verminderten bis normalen Eisen im Knochenmark haben im Durchschnitt ein Ferritin von 593,4 µg/l, Patienten mit einem gesteigerten Eisen hingegen ein Ferritin von 909,2 µg/l. Auch hier unterscheidet sich der Median maßgeblich (287 µg/l *versus* 553 µg/l). Betrachtet man das Ferritin nun kategorisiert, wird die Korrelation noch einmal deutlich. In der Zytologie hat der Großteil der untersuchten Patienten mit einem verminderten bis normalen Eisengehalt ein normwertiges Ferritin (50,7%). In der Kohorte haben 43,8% ein gesteigertes Ferritin. Bei den Patienten mit einem gesteigerten Eisen im Knochenmark hat der Großteil der Patienten ein gesteigertes Serumferritin (63,4%). In der Kohorte haben 35,2% ein normwertiges Ferritin und nur 1,5% ein vermindertes Ferritin. Auch hier ist dieselbe Tendenz in der Histologie zu sehen. 54,3% der Patienten mit einem verminderten bis normalen Eisen haben ein normwertiges Ferritin und machen damit den Hauptteil der Kohorte aus. Bei den Patienten mit einem gesteigerten Eisen weist der Großteil der Patienten mit 61,6% ein gesteigertes Ferritin auf. Insgesamt weist die gesamte Untersuchungskohorte durchschnittlich höhere Ferritinwerte auf als die Normbevölkerung. Anhand der Analysen kann eine signifikante Korrelation zwischen einem gesteigerten Eisengehalt in den Knochenmarkmakrophagen und einem gesteigerten Serumferritin aufgezeigt werden.

Häufigkeiten Ferritin (µg/l)	Zytol. Eisen vermindert - normal	Zytol. Eisen gesteigert	p-Wert	Histol. Eisen vermindert - normal	Histol. Eisen gesteigert	p-Wert
Anzahl Gültig	918	896	< 0,0005 (signifikant)	304	464	< 0,0005 (signifikant)
Anzahl Fehlend	988	936		209	273	
Mittelwert	682,5	976,2		593,4	909,2	
Median	325	650,5		287	553	
Minimum	2	1		2	1	
Maximum	8.576	9.893		9.893	7.580	

Tabelle 31: Korrelation des zytologisch und histologisch gemessenen Eisengehalts mit dem Ferritin

Ferritin Kategorisiert	Zytol. Eisen vermindert - normal		Zytol. Eisen gesteigert		p-Wert
Vermindert	51	5,6%	13	1,5%	< 0,0005 (signifikant)
Normal	465	50,7%	315	35,2%	
Gesteigert	402	43,8%	568	63,4%	
Gesamt	918	100%	896	100%	
	Histol. Eisen vermindert - normal		Histol. Eisen gesteigert		p-Wert
Vermindert	23	7,6%	3	0,6%	< 0,0005 (signifikant)
Normal	165	54,3%	175	37,7%	
Gesteigert	116	38,2%	286	61,6%	
Gesamt	304	100%	464	100%	

Tabelle 32: Korrelation des zytologisch und histologisch gemessenen Eisengehalts mit dem kategorisierten Ferritin

#### 4.11.7 Korrelation Transferrin

Die Tabelle 33 stellt die Korrelation zwischen dem Transferrin im Serum und dem Eisengehalt im Knochenmark dar. Bei den Patienten mit einem verminderten bis normalen Eisengehalt im Knochenmark in der Zytologie liegt im Mittel ein Transferrinwert von

213 mg/dl und ein Median von 209 mg/dl vor. Patienten mit einem gesteigerten Eisen haben einen Transferrin Mittelwert von 194,6 mg/dl und einen Median von 190 mg/dl. Damit weisen Patienten mit einem gesteigerten Eisen im Knochenmark ein signifikant niedrigeres Transferrin auf als Patienten mit einem gesteigertem Eisengehalt im Knochenmark. Ein erniedrigtes Transferrin korreliert mit einem gesteigerten Eisengehalt in den Knochenmarkmakrophagen bei Erstdiagnose. Transferrin ist ein Glykoprotein, welches für den Eisentransport im Blut verantwortlich ist. Der Transferrinspiegel im Serum korreliert invers mit dem Eisengehalt. Ein Abfall des Transferrinspiegels findet sich bei einer Eisenüberladung.

Diese Korrelation konnte in der Histologie nicht aufgezeigt werden, was vermutlich an der geringeren Datenzahl liegt (n = 152).

Häufigkeiten Transferrin (mg/dl)	Zytol. Eisen vermindert - normal	Zytol. Eisen gesteigert	p-Wert	Histol. Eisen vermindert - normal	Histol. Eisen gesteigert	p-Wert
Anzahl Gültig	220	229	< 0,0005 (signifikant)	57	95	0,075 (n.s.)
Anzahl Fehlend	1.686	1.603		456	642	
Mittelwert	213	194,6		220	203,2	
Median	209	190		206	195	
Minimum	3	34		72	98	
Maximum	535	436		413	397	

**Tabelle 33: Korrelation des zytologisch und histologisch gemessenen Eisengehalts mit dem Transferrin**

#### 4.11.8 Korrelation Eisen im Serum

Tabelle 34 behandelt die Korrelation zwischen dem Eisen im Serum und dem Eisengehalt im Knochenmark in Zytologie und Histologie. Es kann keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden. Dies könnte allerdings auch an der kleinen Untersuchungskohorte liegen.

Häufigkeiten Eisen im Serum ( $\mu\text{g/dl}$ )	Zytol. Eisen vermindert - normal	Zytol. Eisen gesteigert	p-Wert	Histol. Eisen vermindert - normal	Histol. Eisen gesteigert	p-Wert
Anzahl Gültig	40	64	0,207 (n.s.)	13	34	0,221 (n.s.)
Anzahl Fehlend	1.866	1.768		500	703	
Mittelwert	106,3	126,7		98,9	125,3	
Median	77,5	115		95	118	
Minimum	8	19		18	22	
Maximum	294	368		225	239	

Tabelle 34: Korrelation des zytologisch und histologisch gemessenen Eisengehalts mit dem Eisen im Serum

#### 4.11.9 Korrelation Ringsideroblasten

Die Korrelation zwischen dem Vorhandensein von Ringsideroblasten und dem Eisengehalt im Knochenmark ist in Tabelle 35 dargestellt. Unter den Patienten mit einem verminderten bis normalen Eisengehalt in der Zytologie weisen 47,5% der Patienten unter 15% Ringsideroblasten auf und 52,5% über 15% Ringsideroblasten. Patienten mit einem gesteigerten Eisengehalt weisen hingegen zu 33,4% unter 15% Ringsideroblasten und zu 66,6% über 15% Ringsideroblasten auf. Somit kann eine signifikante Korrelation zwischen einem gesteigerten Eisengehalt im Knochenmark und einem vermehrten Vorhandensein von Ringsideroblasten bei Erstdiagnose festgestellt werden.

In der Histologie zeigt sich dieser signifikante Unterschied zunächst nicht. Allerdings lässt das niedrige Pearson-Chi-Quadrat ( $\chi^2 = 0,001$ ) darauf schließen, dass die signifikante Korrelation wahrscheinlich aufgrund der geringen Fallzahl nicht zustande kommt.

<b>Häufigkeiten Ringsideroblasten</b>	<b>Zytol. Eisen vermindert – normal</b>		<b>Zytol. Eisen gesteigert</b>		<b>p-Wert</b>
	< 15% Ringsideroblasten	169	47,5%	304	
> 15% Ringsideroblasten	187	52,5%	605	66,6%	
Gesamt	356	100%	909	100%	
	<b>Histol. Eisen vermindert - normal</b>		<b>Histol. Eisen gesteigert</b>		<b>p-Wert</b>
< 15% Ringsideroblasten	58	41,4%	140	41,5%	
> 15% Ringsideroblasten	82	58,6%	197	58,5%	
Gesamt	140	100%	337	100%	

**Tabelle 35: Korrelation des zytologisch und histologisch gemessenen Eisengehalts mit den Ringsideroblasten**

## 4.12 Überlebenszeitanalysen

Im Folgenden soll das Gesamtüberleben (die Überlebenszeit von Erstdiagnose bis zum Tod bzw. letzten *Follow up*) in Monaten in Bezug auf verschiedene Parameter anhand von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt werden.

### 4.12.1 Überleben nach Geschlecht

In der Abbildung 2 ist die mittlere Überlebensdauer in Bezug auf das Geschlecht dargestellt. Zum Zeitpunkt der Untersuchung umfasst das Patientenkollektiv 1.655 Frauen und 2.093 Männer. Frauen leben im Mittel 6 Monate länger als die männlichen Patienten, und damit hat das weibliche Geschlecht eine signifikant längere Überlebenszeit (26 Monate *versus* 32 Monate). Das Geschlecht der Patienten stellt damit einen prognoserelevanten Faktor dar.

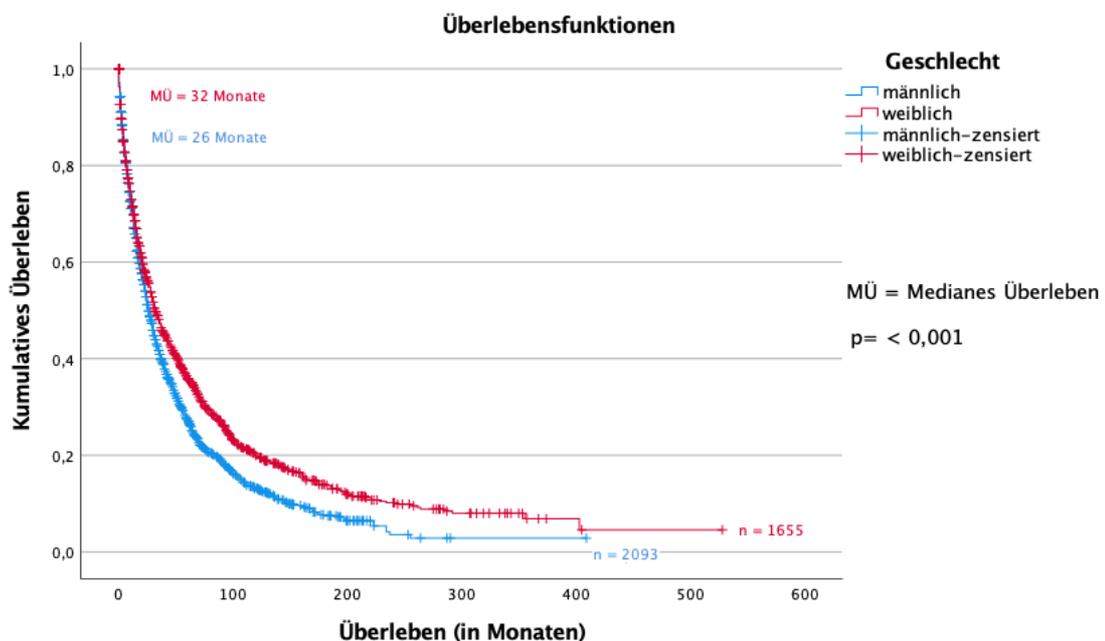


Abb. 2: Überleben nach Monaten in Bezug auf das Geschlecht

#### 4.12.2 Überleben nach Alter

Die Abbildung 3 stellt die Überlebensdauer der analysierten Patientenkohorte in Bezug auf das Alter dar. Der Median des Alters bei Erstdiagnose der gesamten Patientengruppe liegt bei 71 Jahren. 1.809 Patienten sind unter 71 Jahre alt, 1.939 Patienten sind älter als 71 Jahre. Patienten, die zum Zeitpunkt der MDS-Erstdiagnose älter als 71 Jahre sind, leben signifikant kürzer als die ältere Patientengruppe. Somit ist das Alter bei Erstdiagnose ein prognoserelevanter Faktor.

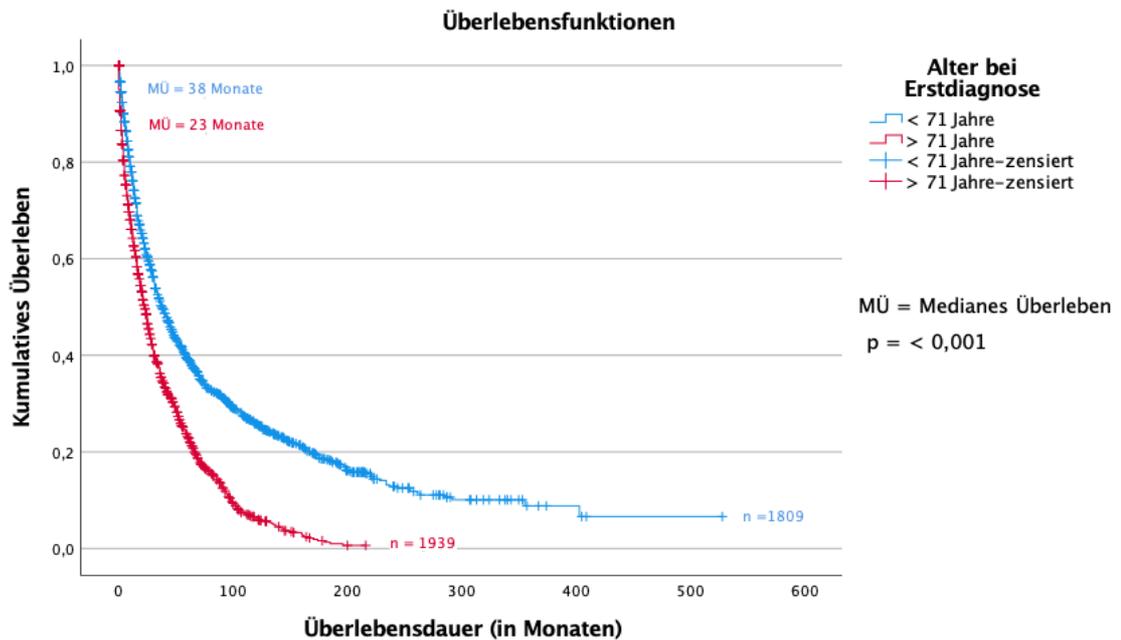


Abb. 3: Überleben in Monaten in Bezug auf das Alter bei ED

#### 4.12.3 Überleben nach WHO Klassifikation

In der Abbildung 4 ist das mittlere Überleben abhängig von der WHO Klassifikation 2016, unterteilt in blastische und nicht blastische MDS-Patienten, dargestellt. 1.533 Patienten haben eine blastische MDS und 2.113 Patienten eine nicht blastische MDS-Form. Patienten, mit einer nicht blastischen MDS überleben mit 45 Monaten signifikant länger als blastische MDS-Patienten mit 16 Monaten. Das Vorhandensein von Blasten stellt einen relevanten Prognosefaktor dar.

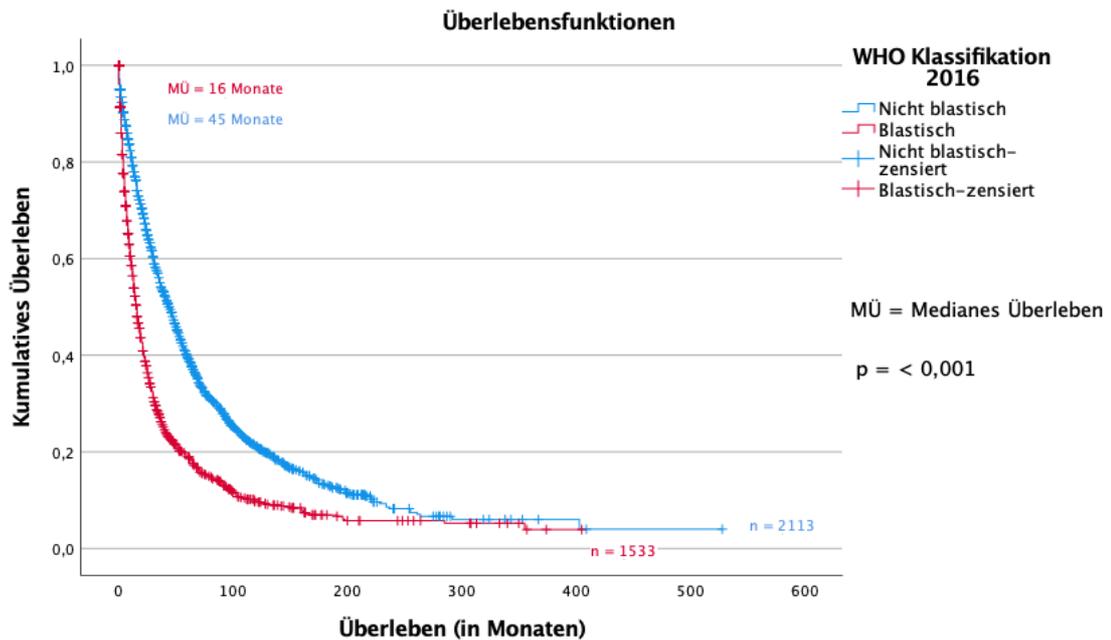


Abb. 4: Überleben in Monaten in Bezug auf die WHO Klassifikation 2016

#### 4.12.4 Überleben nach Ringsideroblasten

Das Überleben in Bezug auf das Vorhandensein von Ringsideroblasten ist in Abbildung 5 dargestellt. In der Untersuchungskohorte haben 477 Patienten weniger als 15% Ringsideroblasten und 793 Patienten haben mehr als 15% Ringsideroblasten im Knochenmark. Patienten, mit mehr als 15% Ringsideroblasten im Knochenmark überleben signifikant länger (33 Monate *versus* 19 Monate).

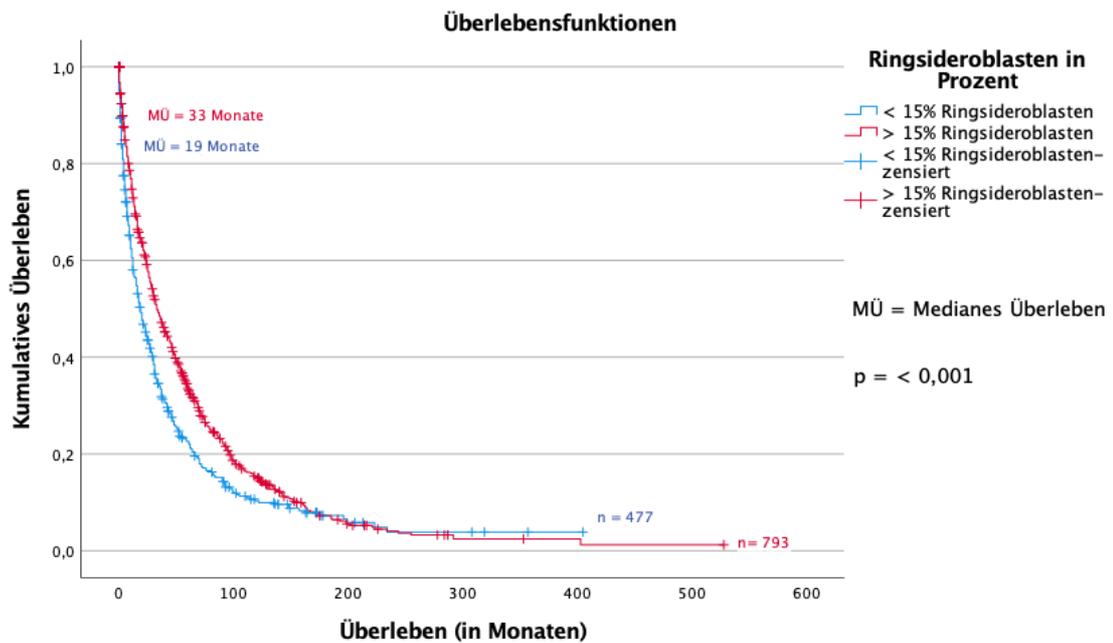


Abb. 5: Überleben nach Ringsideroblasten

#### 4.12.5 Überleben nach IPSS-R

Abbildung 6 beschreibt das mittlere Überleben in Abhängigkeit vom IPSS-R. Innerhalb der Gesamtkohorte haben 145 Patienten einen *Very low* Typ, 364 Patienten einen *Low*, 444 Patienten einen *Intermediate* Typ sowie 298 Patienten einen *High* und 376 Patienten einen *Very High* Typ. Das mediane Überleben reduziert sich signifikant desto höher der Risikotyp ist. Patienten mit einem *Very low* Typ überleben im Mittel 105 Monate. Das Überleben verringert sich bereits um 47 Monate bei *Low* IPSS-R-Patienten. Bei *Intermediate* Patienten liegt das mediane Überleben bei 40 Monaten. *High*-Risiko Patienten weisen ein medianes Überleben von 24 Monaten und *Very High* Patienten nur noch von 13 Monaten auf. Zwischen Patienten mit einem *Very Low* und *Very High* Typ liegt eine Differenz von 92 Monaten im medianen Überleben vor. Der IPSS-R stellt damit einen relevanten Prognosefaktor dar.

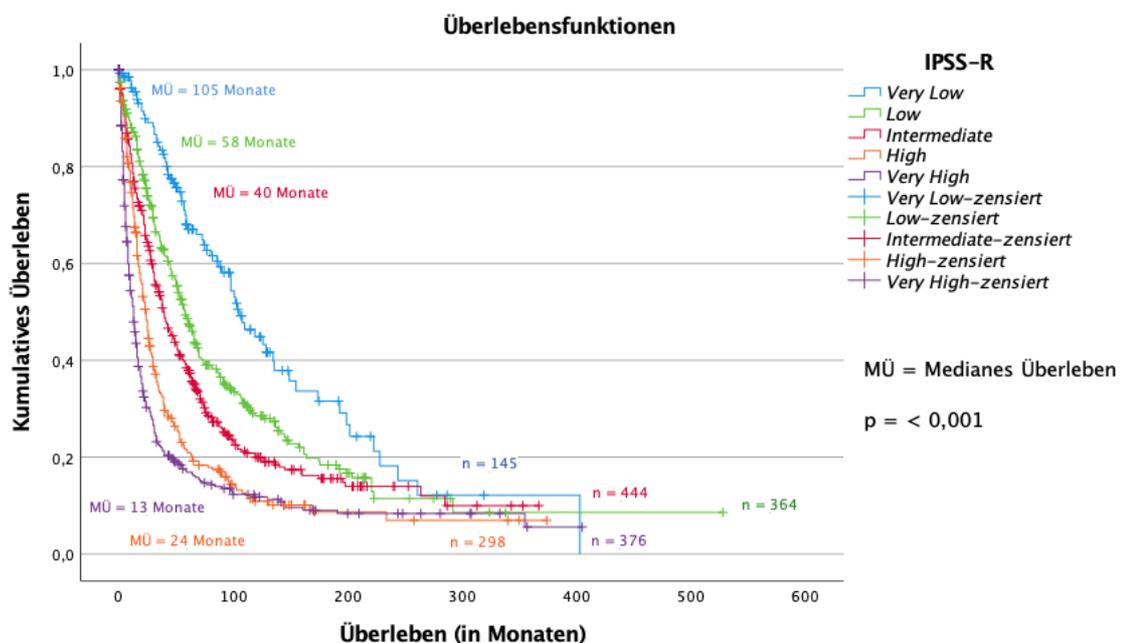


Abb. 6: Überleben nach IPSS-R

#### 4.12.6 Überleben nach Ferritin

In der Abbildung 7 ist das durchschnittliche Überleben der Patienten in Bezug auf den Ferritinwert bei Erstdiagnose dargestellt. 64 Patienten haben zum Untersuchungszeitpunkt ein vermindertes Ferritin, 785 Patienten ein normwertiges Ferritin und 974 Patienten ein gesteigertes Ferritin. Das mediane Überleben von Patienten mit einem verminderten Ferritin bei Erstdiagnose liegt bei 62 Monaten. Patienten mit einem normwertigen Ferritin leben im Median 36 Monate. Signifikant kürzer leben Patienten mit einem gesteigerten Ferritin (28 Monate). Somit beeinflusst der Ferritinwert zum Zeitpunkt der Erstdiagnose die Prognose.

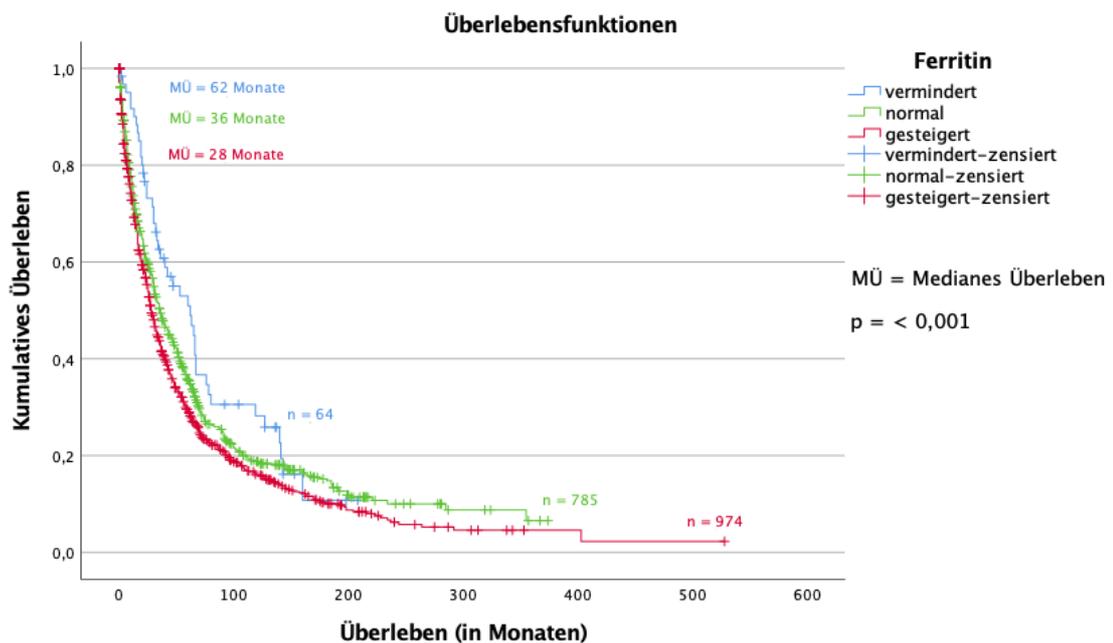


Abb. 7: Überleben nach Ferritin

#### 4.12.7 Überleben nach zytologischem Eisengehalt

Der Einfluss des zytologisch gemessenen Eisengehalts im Knochenmark auf das mittlere Überleben ist in der Abbildung 8 dargestellt. 1.906 Patienten haben zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein normales bis vermindertes Eisen. Ein gesteigerter Eisengehalt ist bei 1.832 Patienten vorhanden. Die Patienten mit einem verminderten bis normalen Eisengehalt überleben im Mittel 30 Monate. Die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit einem gesteigerten Eisen beträgt 27 Monate. Der Eisengehalt in der Zytologie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nimmt keinen relevanten Einfluss auf die Prognose.

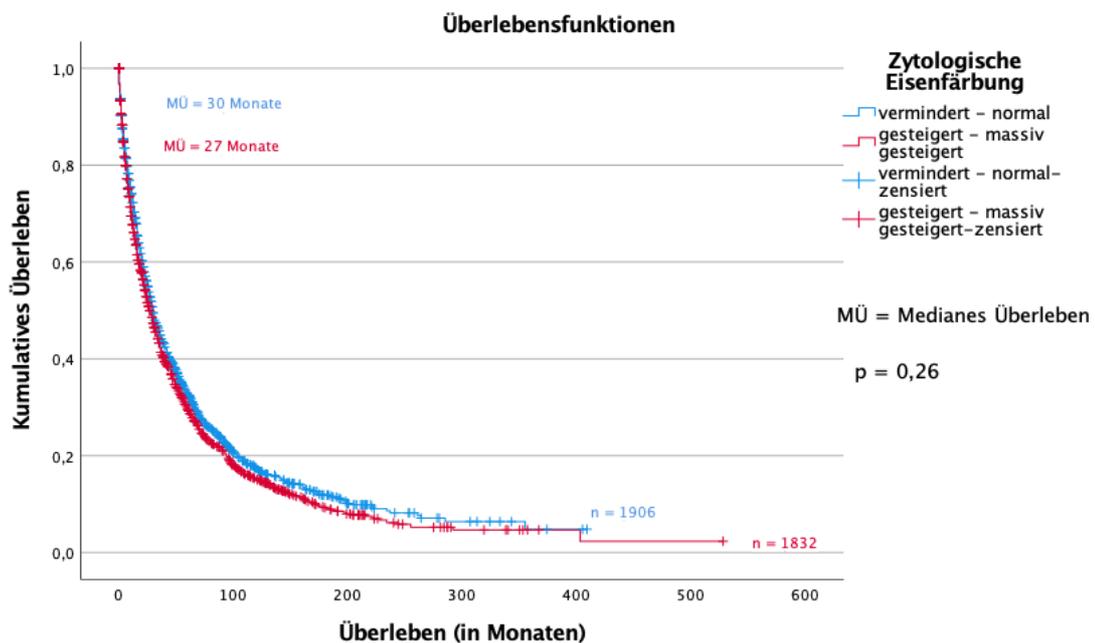


Abb. 8: Überleben nach Eisenzytologie

#### 4.12.8 Überleben nach histologischem Eisengehalt

Abbildung 9 stellt die mittlere Überlebenszeit in Abhängigkeit vom histologisch gemessenen Eisengehalt in den Knochenmarkmakrophagen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose dar. Bei 513 Patienten liegt ein verminderter bis normaler Eisengehalt vor. 737 Patienten haben ein gesteigertes Eisen in der Knochenmarkshistologie. Das mediane Überleben bei Patienten mit einem verminderten bis normalen Eisen beträgt 34 Monate. Patienten mit einem gesteigerten Eisen in der Histologie leben im Mittel signifikant kürzer. Der Eisengehalt in der Histologie bei Erstdiagnose beeinflusst die Prognose.

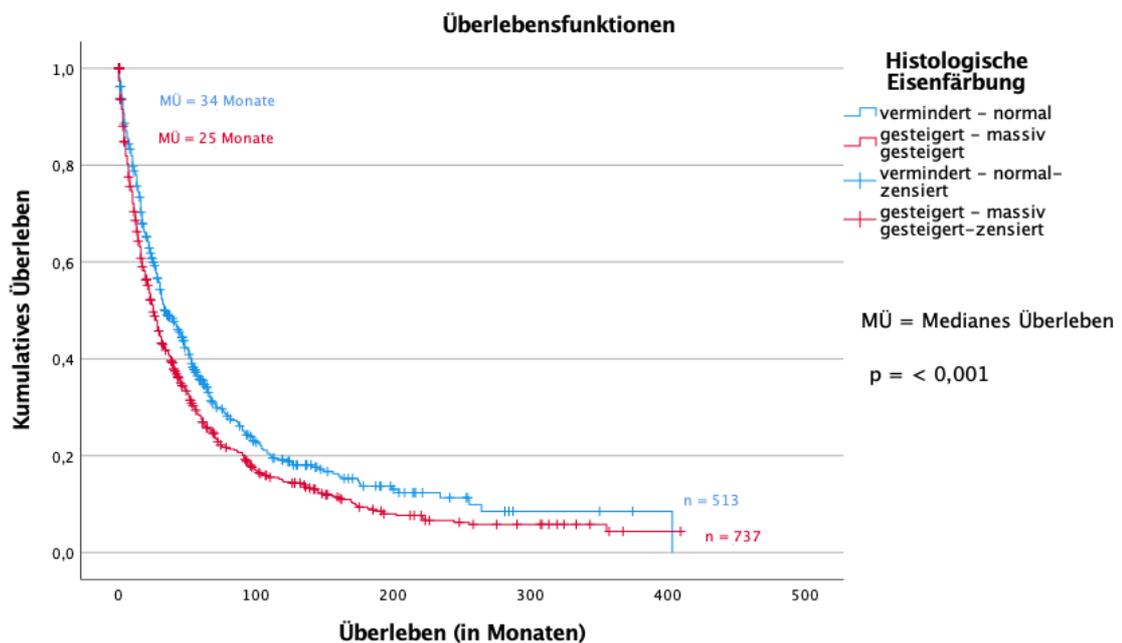


Abb. 9: Überleben nach Eisenhistologie

4.12.9 Überleben nach zytologischem Eisengehalt bei blastischen MDS-Patienten  
 Die nachfolgende Abbildung 10 stellt den Einfluss des zytologisch gemessenen Eisengehalts bei Erstdiagnose auf das Gesamtüberleben bei blastischen MDS-Patienten dar.

Unter der Patientenkohorte mit einer blastischen MDS haben 873 Patienten ein vermindertes bis normales Eisen im Knochenmark und 657 Patienten haben einen gesteigerten bis massiv gesteigerten Eisengehalt in der Knochenmarkszytologie. Das mediane Überleben bei Patienten mit einem verminderten bis normalen Eisengehalt liegt bei 20 Monaten. Blastische MDS-Patienten mit einem gesteigerten bis massiv gesteigerten Eisengehalt leben signifikant kürzer. Ihre mediane Überlebensdauer liegt bei 12 Monaten. Bei Patienten, die an einer blastischen MDS-Form erkrankt sind, spielt der Eisengehalt in den Knochenmarkmakrophagen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine prognostische Rolle.

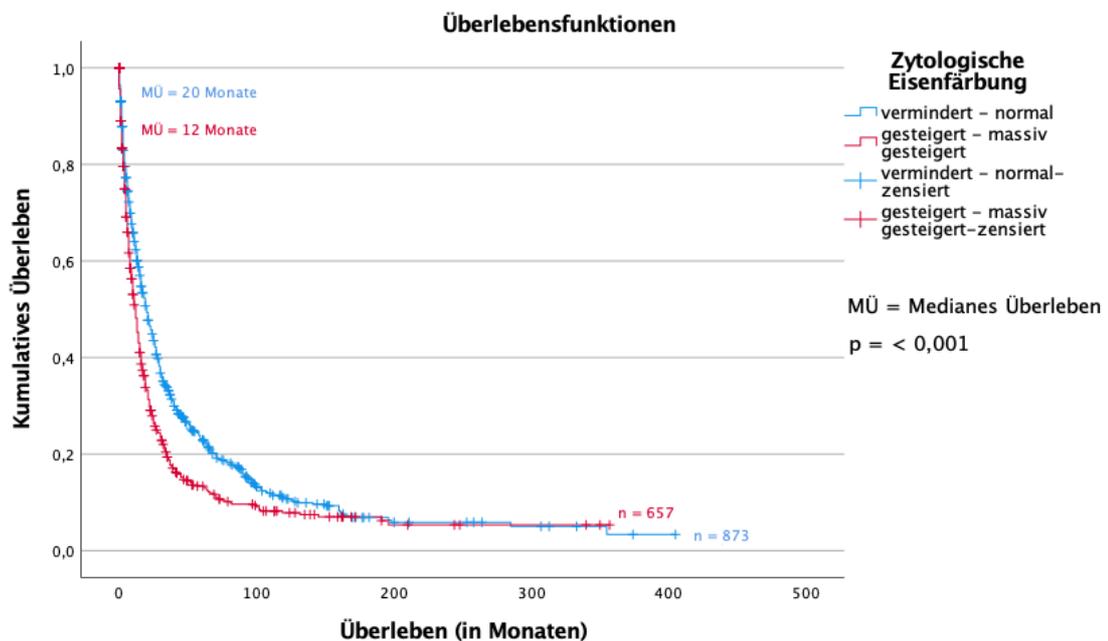


Abb. 10: Überleben nach zytologischem Eisengehalt bei ED bei blastischen MDS-Patienten

#### 4.12.10 Überleben nach zytologischem Eisengehalt bei nicht blastischen MDS-Patienten

Die Abbildung 11 zeigt das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom zytologischen Eisengehalt in den Knochenmarkmakrophagen bei Erstdiagnose von Patienten mit einer nicht blastischen MDS. In dieser Untersuchungsgruppe weisen 992 Patienten ein vermindertes bis normales Eisen in der Knochenmarkszytologie auf sowie 1.114 Patienten ein gesteigertes bis massiv gesteigertes Eisen. Nicht blastische MDS-Patienten mit einem verminderten bis normalen Eisengehalt im Knochenmark leben im Median 45 Monate. Die mediane Überlebensdauer von Patienten mit einem gesteigerten bis massiv gesteigerten Eisengehalt beträgt 44 Monate. Bei Patienten mit einer nicht blastischen MDS beeinflusst der zytologische Eisengehalt bei Erstdiagnose das Gesamtüberleben nicht signifikant.

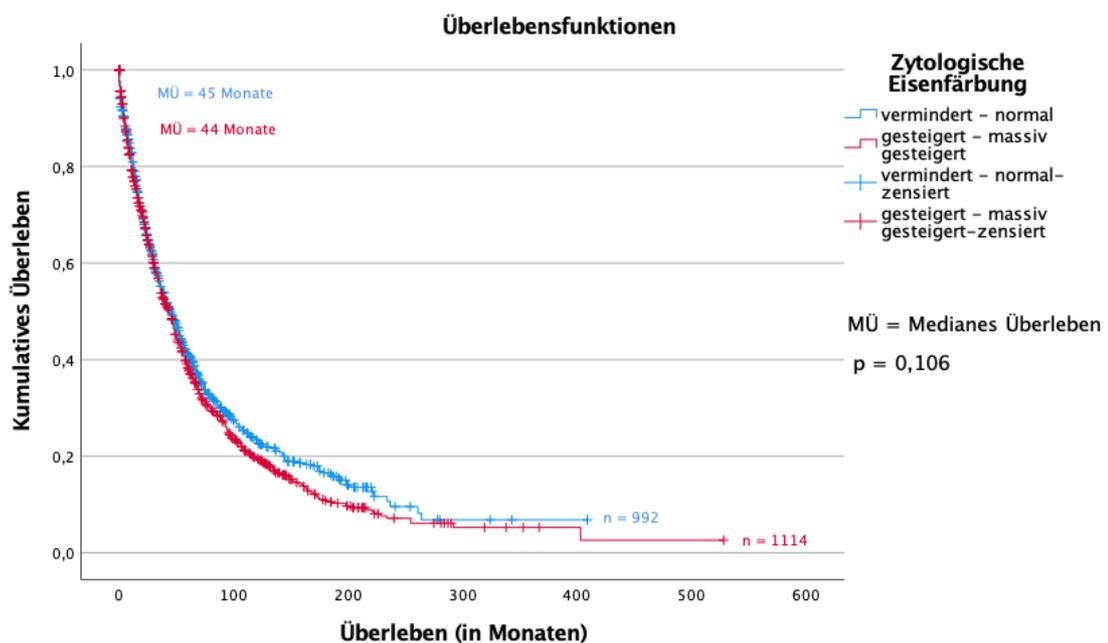


Abb. 11: Überleben nach zytologischem Eisengehalt bei ED bei nicht blastischen MDS-Patienten

4.12.11 Überleben nach histologischem Eisengehalt bei blastischen MDS-Patienten  
 Abbildung 12 zeigt den Einfluss des histologischen Eisengehalts bei Erstdiagnose auf das Gesamtüberleben bei blastischen MDS-Patienten. In dieser Untersuchungsgruppe haben 218 Patienten ein vermindertes bis normales Eisen im Knochenmark. 307 Patienten haben einen gesteigerten bis massiv gesteigerten Eisengehalt in der Knochenmarkshistologie. Blastische MDS-Patienten mit einem verminderten bis normalen Eisengehalt im Knochenmark haben eine mediane Überlebensdauer von 22 Monaten. Signifikant kürzer leben Patienten mit einem gesteigerten bis massiv gesteigerten Eisengehalt im Knochenmark mit einer medianen Überlebensdauer von 13 Monaten. Der Eisengehalt in der Knochenmarkshistologie beeinflusst signifikant die Prognose von blastischen MDS-Patienten.

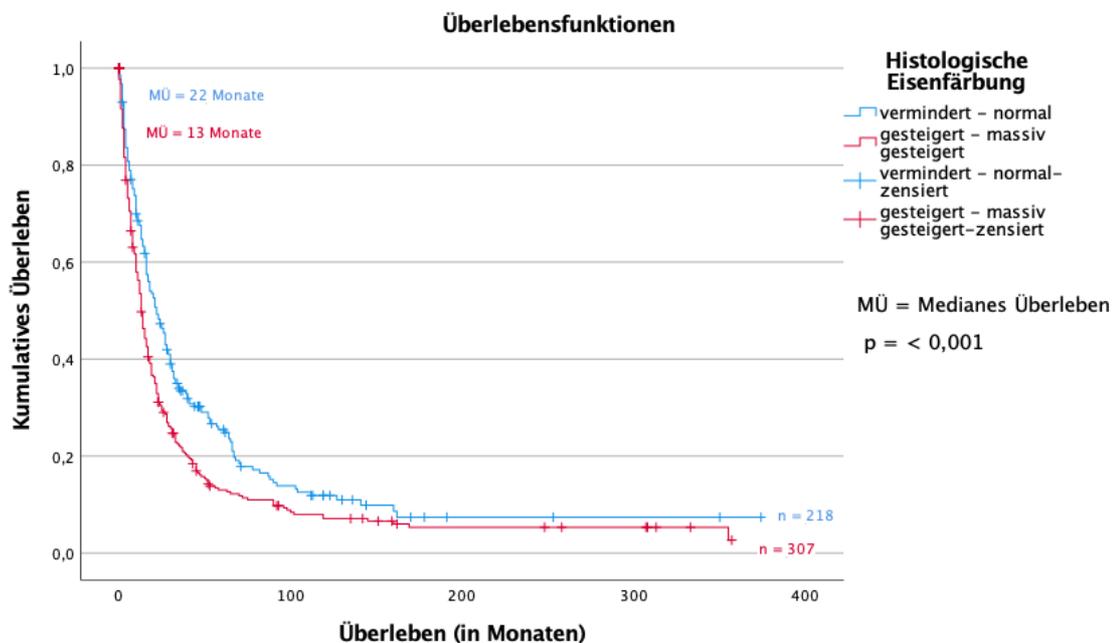


Abb. 12: Überleben nach histologischem Eisen bei blastischen MDS-Patienten

#### 4.12.12 Überleben nach histologischem Eisengehalt bei nicht blastischen MDS-Patienten

In der folgenden Abbildung 13 ist das durchschnittliche Überleben in Bezug auf den histologischen Eisengehalt bei nicht blastischen MDS-Patienten dargestellt. 278 Patienten haben einen verminderten bis normalen Eisengehalt im Knochenmark. Ein gesteigerter bis massiv gesteigerter Eisengehalt in der Knochenmarkshistologie ist bei 408 Patienten vorhanden. Das mediane Überleben bei nicht blastischen MDS-Patienten mit einem verminderten bis normalen Eisengehalt beträgt 51 Monate. Patienten mit einem gesteigerten bis massiv gesteigerten Eisengehalt leben im Median 41 Monate. Es ist kein signifikanter Einfluss des histologischen Eisengehalts bei Erstdiagnose bei nicht blastischen MDS-Patienten nachweisbar.

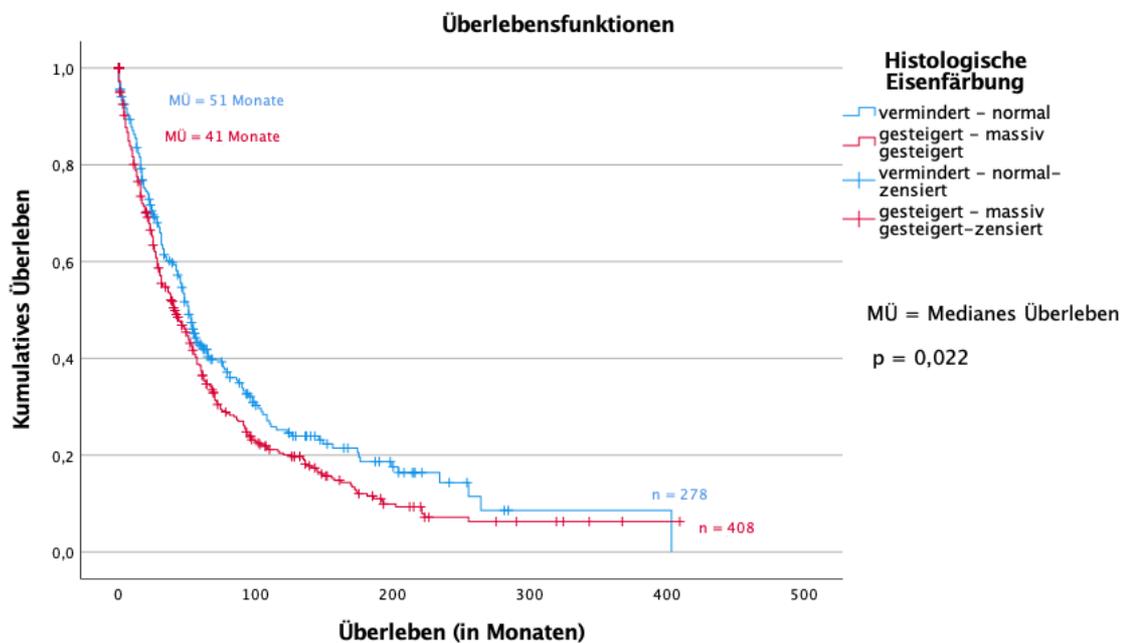


Abb. 13: Überleben nach histologischem Eisen bei nicht blastischen MDS-Patienten

## 4.13 Analyse des AML-Risikos

Anhand von Kaplan-Meier-Kurven soll im Folgenden das kumulative Risiko der AML-Entwicklung bei Patienten mit MDS, abhängig von verschiedenen Einflussfaktoren, dargestellt werden. Betrachtet wird die Anzahl stattgefundener AML-Übergänge nach circa einem Jahr, zwei Jahren sowie nach ungefähr fünf Jahren.

### 4.13.1 AML-Risiko nach Geschlecht

Das kumulative Risiko für einen AML-Übergang, in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patientenkohorte, ist in Abbildung 14 dargestellt. Nach 12 Monaten hat bei 15,1% der männlichen Patienten ein AML-Übergang stattgefunden. Nach 24 Monaten lag bei 21,4% sowie nach 61 Monaten bei 28,8% der männlichen Patienten eine AML vor. Bei den weiblichen Patienten trat nach 12 Monaten bei 14,1%, nach 24 Monaten bei 18,4%, sowie nach 60 Monaten bei 23,2% Frauen ein AML-Übergang auf ( $p = 0,001$ ).

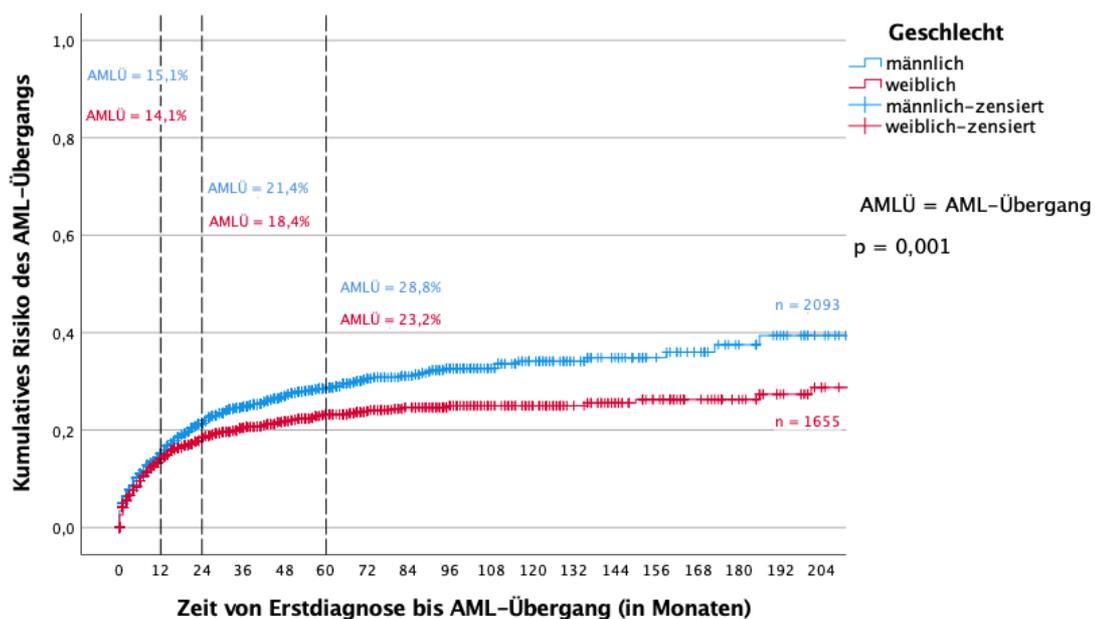


Abb. 14: Darstellung des kumulativen Risikos eines Übergangs in eine AML in Abhängigkeit vom Geschlecht

#### 4.13.2 AML-Risiko nach Alter

Bezüglich des kumulativen Risikos eines AML-Übergangs in Abhängigkeit des Patientenalters bei Erstdiagnose (Abbildung 15) kann ein signifikanter Unterschied aufgezeigt werden. Das mediane Alter der untersuchten Kohorte liegt bei 71 Jahren. 1.808 Patienten sind jünger als 71 Jahre, 1.939 älter als 71 Jahre. Bei Patienten unter 71 Jahren findet bei 17,9% nach 12 Monaten eine AML-Transformation statt. Nach 24 Monaten liegt bei 24,1%, nach 61 Monaten bei 31,3% der Patienten eine AML vor. Nach 12 Monaten fand bei 11,2% der Patienten über 71 Jahren ein Übergang in eine AML statt. Nach 24 Monaten haben 15,6% und nach 60 Monaten 20% der Patienten eine akute myeloische Leukämie.

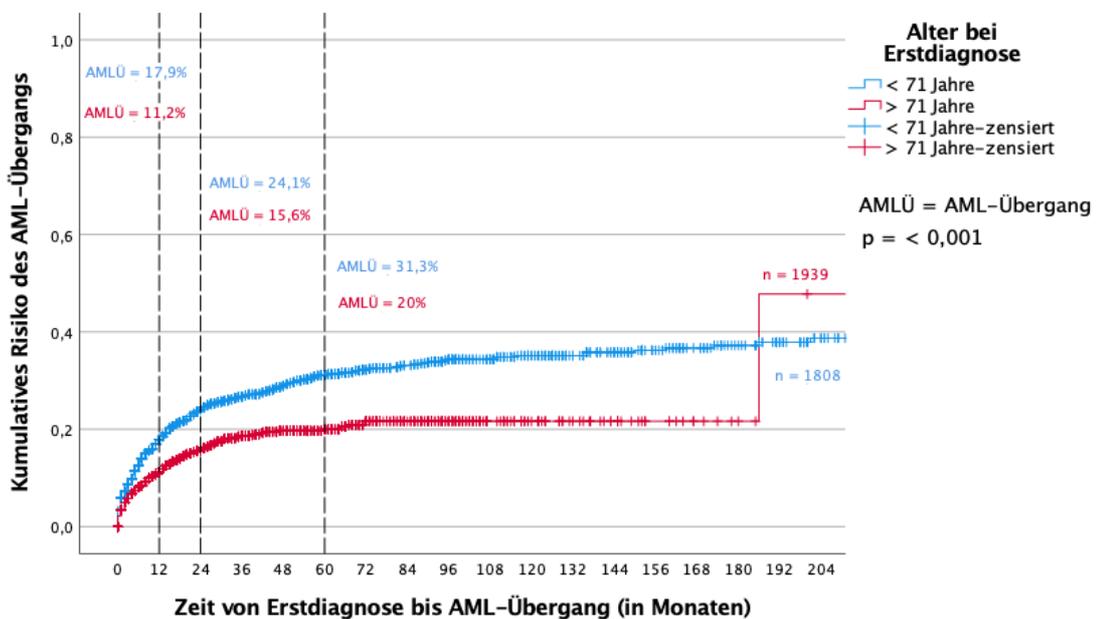


Abb. 15: Darstellung des kumulativen Risikos eines AML-Übergangs in Abhängigkeit vom Alter bei Erstdiagnose

#### 4.13.3 AML-Risiko nach WHO Klassifikation

Die Abhängigkeit des kumulativen Risikos für einen AML-Übergang von der WHO Klassifikation ist in der Abbildung 16 dargestellt. Patienten mit einer blastischen MDS-Form zeigen signifikant häufiger einen Übergang in eine akute myeloische Leukämie. Nach 12 Monaten sind 5,1% der nicht-blastischen MDS-Patienten und 29,4% der blastischen MDS-Patienten an einer Leukämie erkrankt. Nach 24 Monaten haben 7,8% der nicht-blastischen Patienten und 40% der blastischen Patienten eine AML. 13,5% der Patienten mit einer nicht-blastischen MDS zeigen nach 65 Monaten eine AML-Transformation. Bei den blastischen MDS-Patienten sind es hingegen nach 60 Monaten bereits 47,8%. Der signifikante Unterschied ist auch bei Betrachtung der jeweiligen Subtypen klar erkennbar. Die häufigsten AML-Transformationen sind bei der MDS mit Blastenexzess 2 (34,6% nach 12 Monaten) und bei der chronischen myelomonozytären Leukämie 2 (28,5% nach 12 Monaten) nachgewiesen. Die wenigsten AML-Übergänge treten bei der MDS mit Ringsideroblasten und Einlinien-dysplasie (1,1% nach 12 Monaten) und der MDS mit isoliertem Del(q5) Syndrom (2,1% nach 12 Monaten) auf. Die AML-Transformation der einzelnen WHO Subtypen nach circa 12 Monaten, 24 Monaten und 60 Monaten sind in Tabelle 36 aufgeführt.

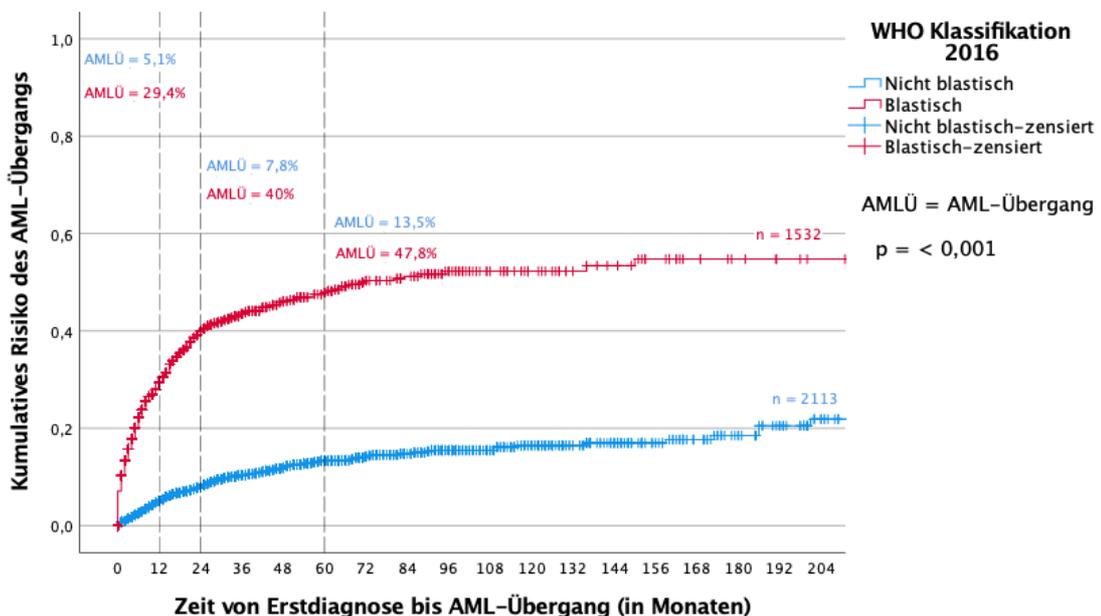


Abb. 16: Darstellung des kumulativen Risikos eines AML-Übergangs in Abhängigkeit von der WHO Klassifikation 2016

WHO Typ	Dauer bis AML-Übergang (in Monaten)	AML-Übergänge	WHO Typ	Dauer bis AML-Übergang (in Monaten)	AML-Übergänge
MDS-SLD	14	5%	MDS-EB2	12	34,6%
	25	7,1%		24	47,1%
	59	12,5%		63	53,9%
MDS-MLD	12	5,6%	CMML 0	8	9,5%
	24	8,6%		23	14,3%
	68	14,7%		48	69,4%
MDS-del(5q)	13	2,1%	CMML 1	13	7,8%
	23	4,4%		23	15,3%
	58	13,7%		61	22,4%
MDS-RS-SLD	13	1,1%	CMML 2	11	28,5%
	29	2,8%		24	41,9%
	65	4,8%		52	57,1%
MDS-RS-MLD	12	8,6%	MDS-U	55	11,1%
	25	12,3%	MDS/MPN-RS-T	11	3%
	82	18,2%	31	9,3%	
MDS-EB1	12	16,6%			
	25	26,6%			
	60	39,6%			

Tabelle 36: Kumulatives Risiko eines AML-Übergangs in Abhängigkeit von dem WHO Subtyp

#### 4.13.4 AML-Risiko nach Ringsideroblasten

In der folgenden Abbildung 17 ist das kumulative Risiko einer AML-Transformation in Bezug auf das Vorhandensein von Ringsideroblasten im Knochenmark aufgeführt. Bei Patienten mit einem Ringsideroblastenanteil unter 15% im Knochenmark hat bei 21,3% der Patienten nach 12 Monaten ein AML-Übergang stattgefunden. Nach 24 Monaten wiesen 25,8% eine AML auf und 33,5% der Patienten nach 68 Monaten. Patienten, bei denen über 15% Ringsideroblasten im Knochenmark vorhanden sind, weisen signifikant seltener einen Übergang in eine akute myeloische Leukämie auf. Nach 12 Monaten zeigen 10,1% einen AML-Übergang, nach 25 Monaten 14,4% und nach 58 Monaten 18,2% der Patienten.

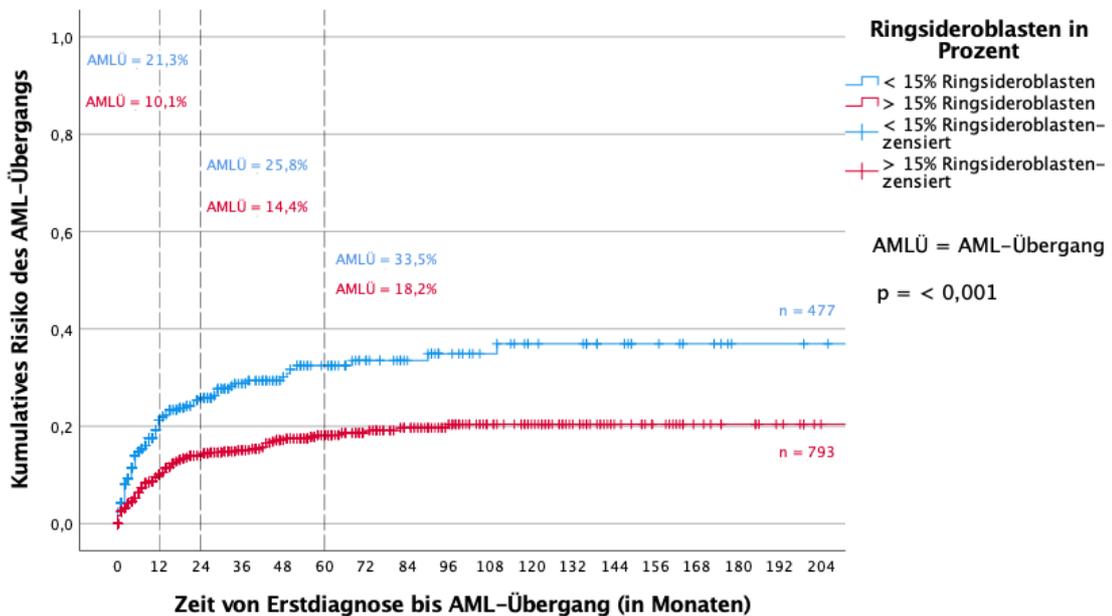


Abb. 17: Darstellung des kumulativen Risikos eines AML-Übergangs in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Ringsideroblasten in Prozent

#### 4.13.5 AML-Risiko nach IPSS-R

Ein signifikanter Unterschied des kumulativen Risikos für einen Übergang in eine AML in Relation zum IPSS-R kann aus Abbildung 18 abgeleitet werden. Das Auftreten von AML-Übergängen steigt korrelierend mit dem Risikostatus des IPSS-R. Patienten mit einem *Very Low* Typ weisen am seltensten einen AML-Übergang auf. Nach 16 Monaten ist nur bei 0,8% eine AML aufgetreten. Nach 57 Monaten ist bei 10,6% eine AML nachweisbar. Bei Patienten mit einem *Intermediate* Typ traten nach 12 Monaten bereits bei 10,6% der Patienten eine AML auf, nach 24 Monaten bei 17,7% und nach 59 Monaten bei 29% der Patienten. Bei Patienten mit einem *Very High* Typ war schon nach 12 Monaten bei 44,4% der Patienten eine AML nachweisbar. 55,2% der Patienten hatten nach 24 Monaten eine AML und nach 55 Monaten 64,5% der Patienten.

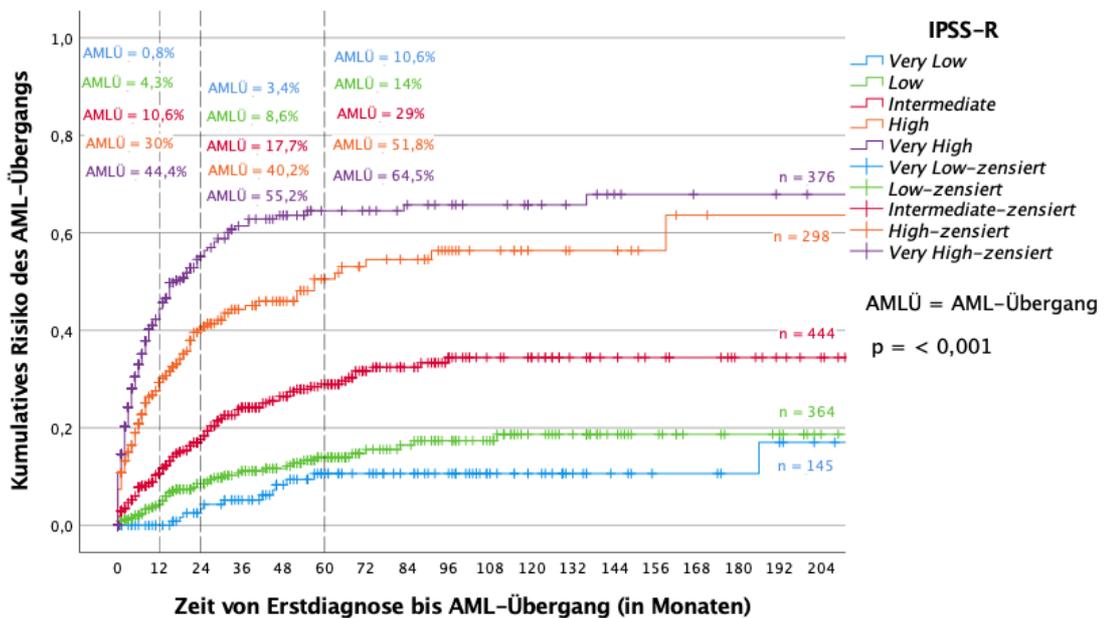


Abb. 18: Darstellung des kumulativen Risikos eines AML-Übergangs in Abhängigkeit vom IPSS-R

#### 4.13.6 AML-Risiko nach Ferritin

Die Abbildung 19 zeigt den Einfluss des Ferritinwertes auf das kumulative Risiko für den Übergang in eine akute myeloische Leukämie. In meiner Analyse konnte kein signifikanter Einfluss nachgewiesen werden. In 3,5% der Fälle entwickelten Patienten mit einem reduzierten Ferritin nach 15 Monaten eine AML. Nach 26 Monaten fand bei 5,8% der Patienten eine AML-Transformation statt und nach 65 Monaten bei 12,1%. Patienten mit einem normalen Ferritin wiesen in 13,9% nach 12 Monaten einen AML-Übergang auf. 18,4% der Patienten erkrankten nach 24 Monaten an einer AML und 26,1% der Patienten nach 63 Monaten. Nach 12 Monaten fand bei 15,1% der Patienten mit einem gesteigerten Ferritin ein Übergang in eine AML statt. Nach 24 Monaten konnte bei 21,6% der Patienten und nach 65 Monaten bei 30,9% der Patienten ein AML-Übergang verzeichnet werden.

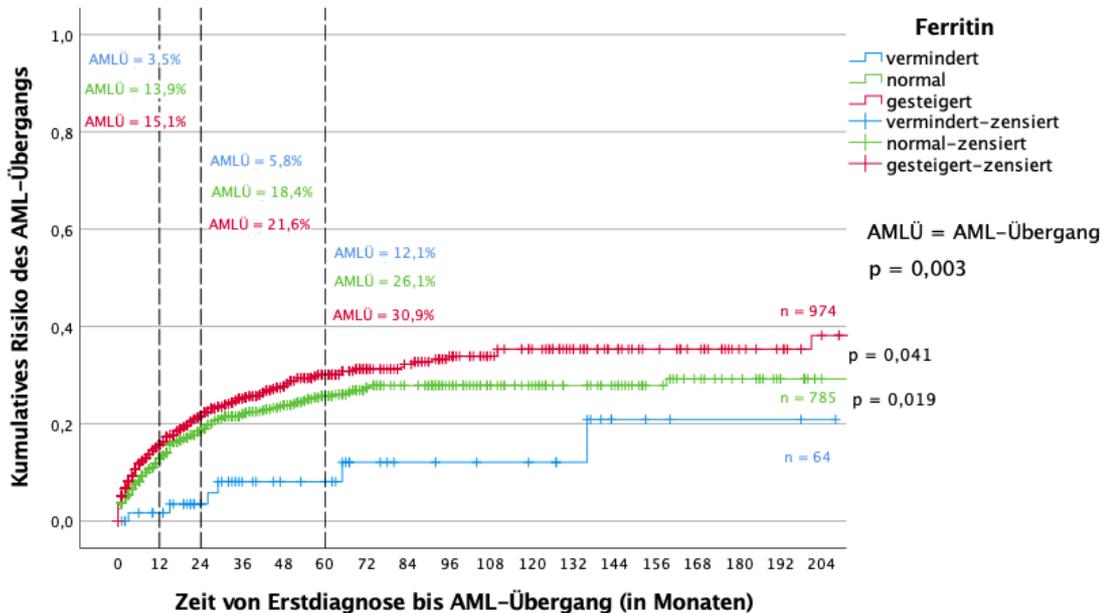


Abb. 19: Darstellung des kumulativen Risikos eines AML-Übergangs in Abhängigkeit vom Ferritin

#### 4.13.7 AML-Risiko nach zytologischem Eisengehalt

In der folgenden Abbildung 20 ist das kumulative Risiko für die Entwicklung einer AML aus einem myelodysplastischen Syndrom in Abhängigkeit vom zytologisch gemessenen Eisengehalt in den Knochenmarkmakrophagen bei Erstdiagnose dargestellt. 12% der Patienten mit einem verminderten bis normalen Eisengehalt in der Zytologie zeigen nach 12 Monaten einen AML-Übergang. Nach 24 Monaten zeigen 19,1% der Patienten einen AML-Übergang und nach 61 Monaten 25,8% der Patienten. Bei den Patienten mit einem gesteigerten bis massiv gesteigerten Eisengehalt im Knochenmark weisen 15,5% eine AML-Transformation nach 12 Monaten auf. Nach 24 Monaten sind 21,1% der myelodysplastischen Syndrome in eine akute myeloische Leukämie übergegangen. Nach 60 Monaten hat bei 26,6% der Patienten ein AML-Übergang stattgefunden. Der zytologisch gemessene Eisengehalt im Knochenmark beeinflusst das kumulative Risiko für einen AML-Übergang nicht signifikant.

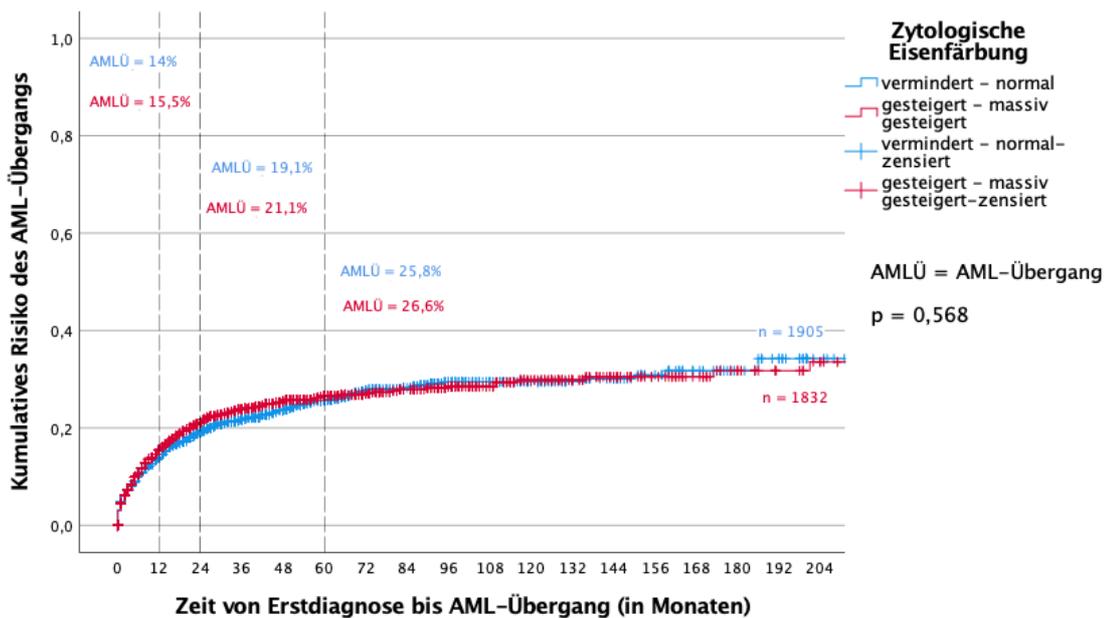


Abb. 20: Darstellung des kumulativen Risikos eines AML-Übergangs in Abhängigkeit vom zytologischen Eisengehalt im Knochenmark

#### 4.13.8 AML-Risiko nach histologischem Eisengehalt

Das kumulative Risiko für einen AML-Übergang in Bezug auf den histologischen Eisengehalt im Knochenmark ist in Abbildung 21 aufgezeigt. Es konnte kein signifikanter Einfluss nachgewiesen werden. Nach 12 Monaten zeigen Patienten mit einem verminderten bis normalen Eisengehalt in 14,2% der Fälle einen AML-Übergang. Bei 20,1% der Patienten hat nach 25 Monaten ein AML-Übergang stattgefunden sowie nach 63 Monaten bei 25,8% der Patienten. In der Patientenkohorte mit einem gesteigerten bis massiv gesteigerten Eisengehalt konnte nach 12 Monaten bei 17,9% der Patienten ein AML-Übergang verzeichnet werden. Nach 24 Monaten zeigten 17,9% der Patienten einen AML-Übergang und nach 59 Monaten 33% der Patienten.

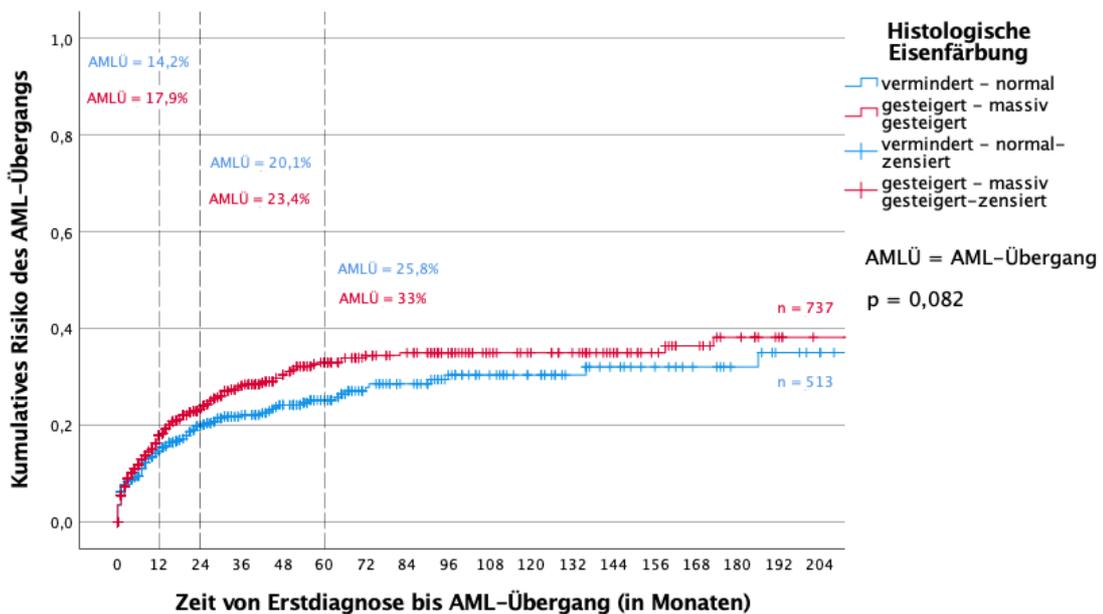
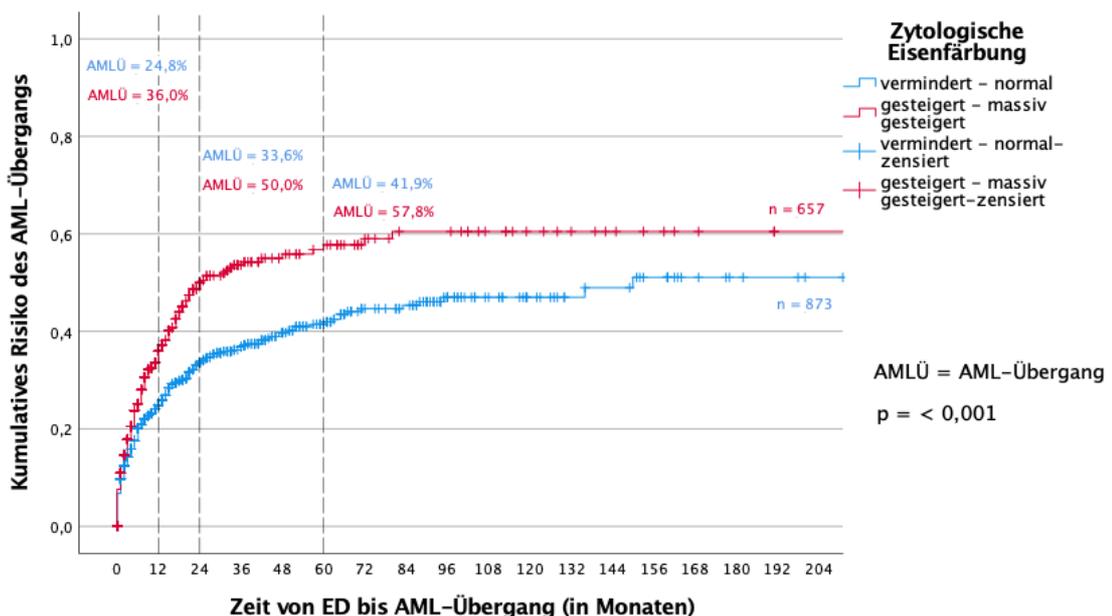


Abb. 21: Darstellung des kumulativen Risikos eines AML-Übergangs in Abhängigkeit vom histologischen Eisengehalt im Knochenmark

#### 4.13.9

#### AML-Risiko nach zytologischem Eisengehalt bei blastischen MDS-Patienten

In der Abbildung 22 ist das kumulative Risiko für einen AML-Übergang in Abhängigkeit vom zytologischen Eisengehalt im Knochenmark bei blastischen MDS-Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose dargestellt. Nach 12 Monaten hat bei 24,8% der blastischen Patienten mit einem verminderten bis normalen Eisengehalt im Knochenmark ein AML-Übergang stattgefunden. Bei 33,6% der Patienten konnte nach 24 Monaten eine AML-Transformation festgestellt werden. Nach 61 Monaten sind 41,9% der blastischen MDS-Patienten an einer AML erkrankt. Bei blastischen MDS-Patienten mit einem gesteigerten bis massiv gesteigerten Eisengehalt in der Knochenmarkszytologie konnte nach 12 Monaten bei 36% der Patienten ein AML-Übergang verzeichnet werden. Nach 24 Monaten waren bereits 50% der Patienten von einer AML-Transformation betroffen sowie nach 60 Monaten 57,8% der Patienten. Bei blastischen MDS-Patienten findet ein signifikanter Einfluss des zytologischen Eisengehalts in den Knochenmarkmakrophagen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose auf das kumulative Risiko einer AML-Transformation statt.



**Abb. 22:** Darstellung des kumulativen Risikos eines AML-Übergangs in Abhängigkeit vom zytologischen Eisengehalt im Knochenmark bei blastischen MDS-Patienten

#### 4.13.10 AML-Risiko nach zytologischem Eisengehalt bei nicht blastischen MDS-Patienten

In der folgenden Abbildung 23 ist das kumulative Risiko für einen AML-Übergang bei nicht blastischen MDS-Patienten in Bezug auf den zytologisch gemessenen Eisengehalt bei Erstdiagnose abgebildet. Es konnte keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden. Bei Patienten mit einem verminderten bis normalen Eisengehalt in der Zytologie konnte bei 4,8% der Patienten nach 12 Monaten ein AML-Übergang festgestellt werden. Bei 7,5% der Patienten hat nach 24 Monaten ein AML-Übergang stattgefunden und nach 57 Monaten bei 13,2% der Patienten. Nach 12 Monaten hat bei 5,3% der nicht blastischen MDS-Patienten mit einem gesteigerten Eisengehalt im Knochenmark eine AML-Transformation stattgefunden. Nach 25 Monaten war bei 9% der Patienten und nach 59 Monaten bei 13,3% der Patienten eine akute myeloische Leukämie diagnostizierbar.

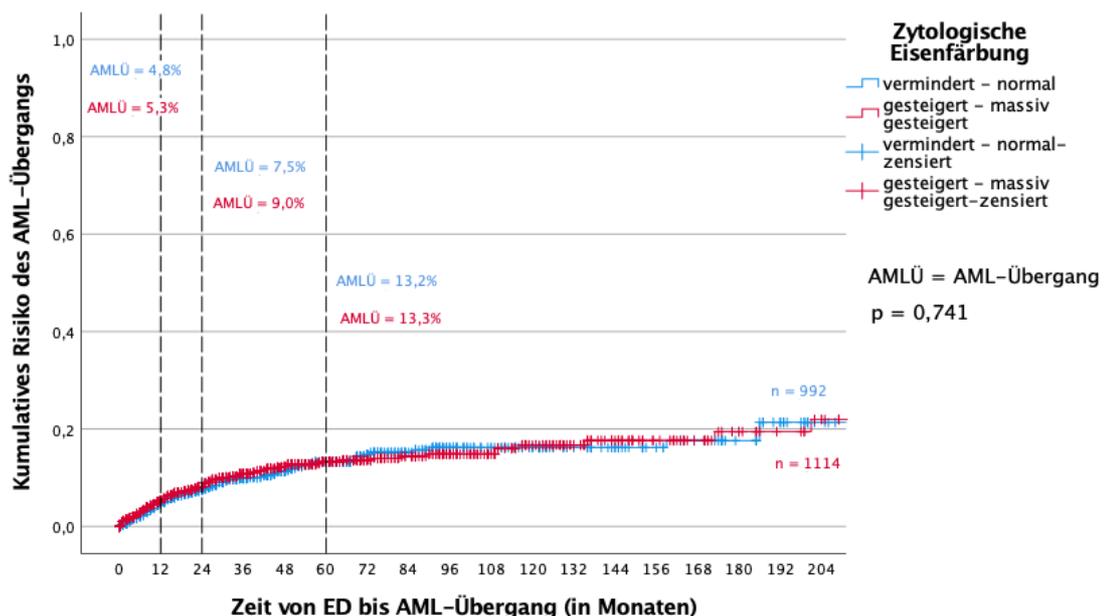


Abb. 23: Darstellung des kumulativen Risikos eines AML-Übergangs in Abhängigkeit vom zytologischen Eisengehalt im Knochenmark bei nicht blastischen MDS-Patienten

#### 4.13.11 AML-Risiko nach histologischem Eisengehalt bei blastischen MDS-Patienten

Der Einfluss des histologisch gemessenen Eisengehalts im Knochenmark bei blastischen MDS-Patienten auf das kumulative Risiko einer AML-Transformation ist in der Abbildung 24 gezeigt. Von den Patienten mit einem verminderten bis normalen Eisengehalt in der Knochenmarkshistologie zeigten 26,4% einen AML-Übergang nach 11 Monaten. Nach 23 Monaten trat bei 31,5% der Patienten und nach 63 Monaten bei 44,9% der Patienten ein AML-Übergang auf. Bei Patienten mit einem gesteigerten bis massiv gesteigerten Eisengehalt in der Histologie konnte nach 12 Monaten bei 37,1% der Patienten ein AML-Übergang festgestellt werden. Nach 24 Monaten fand bei 47,5% und nach 57 Monaten bei 58% der Patienten ein AML-Übergang statt. Bei blastischen MDS-Patienten beeinflusst der histologische Eisengehalt bei Erstdiagnose das kumulative Risiko für eine AML-Transformation nicht signifikant.

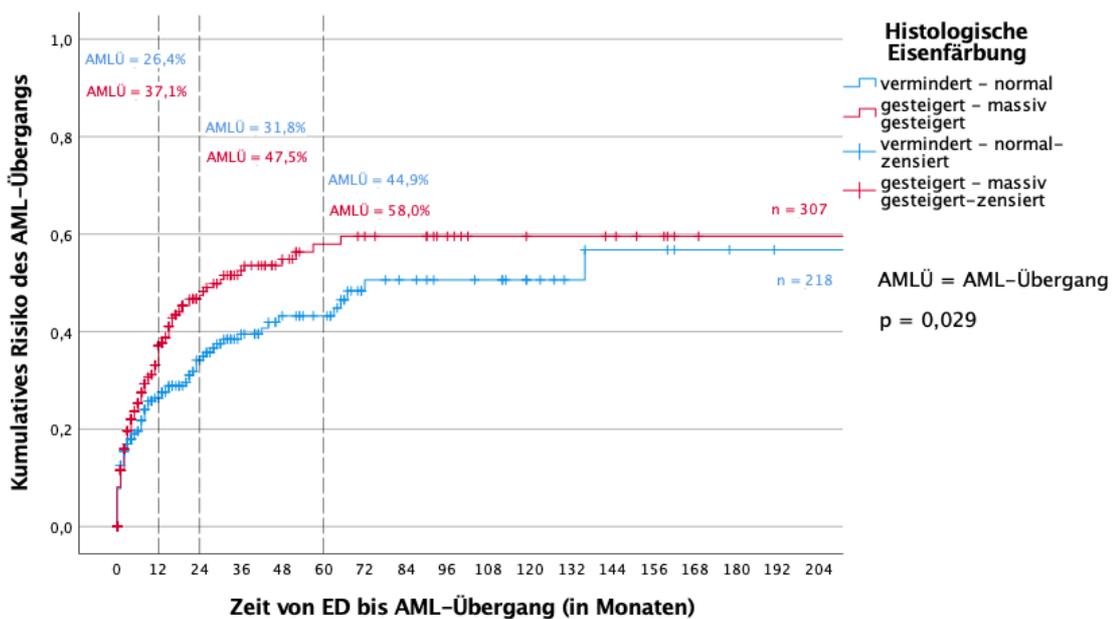


Abb. 24: Darstellung des kumulativen Risikos eines AML-Übergangs in Abhängigkeit vom histologischen Eisengehalt im Knochenmark bei blastischen MDS-Patienten

#### 4.13.12 AML-Risiko nach histologischem Eisengehalt bei nicht blastischen MDS-Patienten

In der folgenden Abbildung 25 ist das kumulative Risiko für einen AML-Übergang in Abhängigkeit vom histologischen Eisengehalt im Knochenmark bei Erstdiagnose bei nicht blastischen MDS-Patienten aufgezeigt. Auch bei nicht blastischen MDS-Patienten konnte keine signifikante Korrelation analysiert werden. 6,3% der Patienten mit einem verminderten bis normalen Eisengehalt zeigten nach 12 Monaten einen AML-Übergang. Nach 29 Monaten hatten 10,7% der Patienten sowie nach 56 Monaten 13,8% einen AML-Übergang. Bei den Patienten mit einem gesteigerten Eisengehalt in der Knochenmarkshistologie fand bei 5,3% der Patienten nach 12 Monaten ein AML-Übergang statt. Nach 24 Monaten hatten 8,7% der Patienten sowie nach 59 Monaten 18,3% der Patienten eine akute myeloische Leukämie.

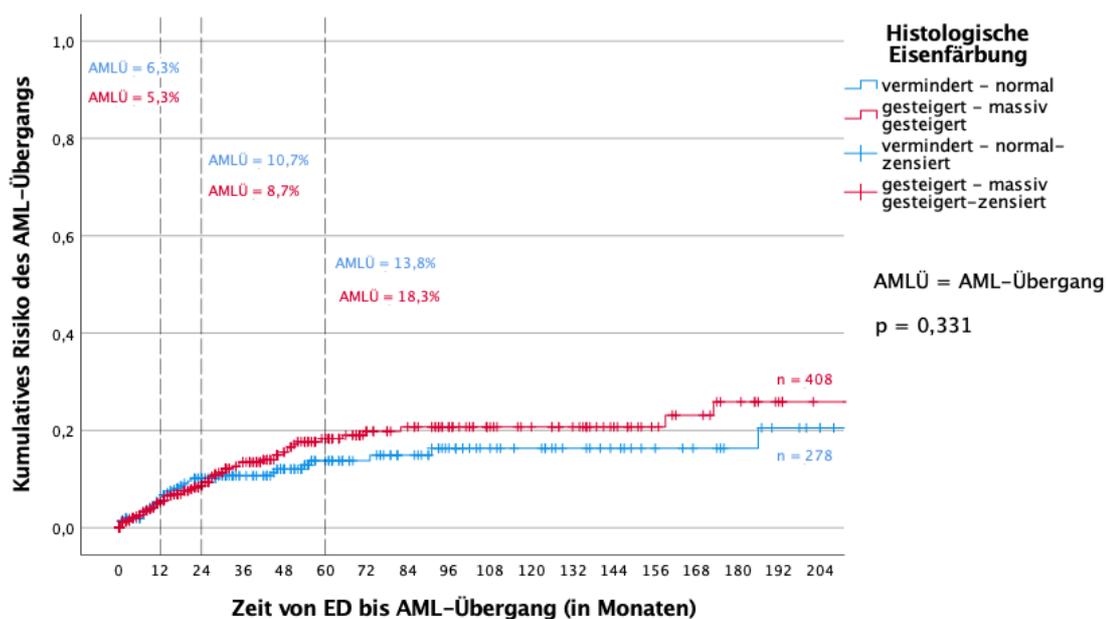


Abb. 25: Darstellung des kumulativen Risikos eines AML-Übergangs in Abhängigkeit vom histologischen Eisengehalt im Knochenmark bei nicht blastischen MDS-Patienten

## 4.14 Multivariate Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit

In diesem Abschnitt wurden in der multivariaten Regressionsanalyse die prognostisch relevanten Parameter des Eisenstoffwechsels auf ihre Unabhängigkeit und wechselseitigen Einfluss auf das Gesamtüberleben von MDS-Patienten untersucht. Die Analyse erfolgte mit Hilfe einer vorwärts gerichteten logistischen Regressionsanalyse.

In den Tabellen 37 bis 64 werden die entsprechenden Resultate der Regressionsanalysen abgebildet. Es erfolgte zunächst eine multivariate Analyse der Gesamtkohorte und anschließend eine multivariate Analyse der nicht blastischen Niedrigrisikopatienten und der blastischen Hochrisikopatienten.

Es erfolgte jeweils die Analyse folgender Parameter:

- IPSS-R-Profil der Patientenkohorte
- Ferritinwert bei Erstdiagnose
- Zytologischer Eisengehalt in den Knochenmarkmakrophagen bei Erstdiagnose
- Histologischer Eisengehalt in den Knochenmarkmakrophagen bei Erstdiagnose

Der IPSS-R ist ein etablierter Prognosescore, der eine Aussage über die Prognose bei Erstdiagnose eines MDS erlaubt und dient dieser Analyse als Referenz für die untersuchten Parameter des Eisenstoffwechsels.

### 4.14.1 Multivariate Analyse der Gesamtkohorte

#### Multivariate Analyse 1:

In einer ersten Untersuchung wurden die Parameter: IPSS-R, Ferritin, histologischer Eisengehalt und zytologischer Eisengehalt bei Erstdiagnose an 389 verfügbaren Fällen analysiert. Den stärksten unabhängigen Parameter für das Gesamtüberleben stellt der IPSS-R dar, gefolgt vom Ferritinwert bei Erstdiagnose. Der zytologische Eisengehalt und der histologische Eisengehalt bei Erstdiagnose konnten der Analyse nicht standhalten.

Die Analyse zeigt, dass ein *Very Low* IPSS-R Typ das Risiko zu versterben um 44,1% senkt und ein *Very High* IPSS-R Typ das Risiko zu versterben um 114,3% steigert. Liegt bei Erstdiagnose ein gesteigerter Ferritinwert vor, ist die Wahrscheinlichkeit zu versterben um 50,6% höher, als wenn ein verminderter bis normwertiger Ferritinwert vorliegt.

Multivariate Analyse 1	x <sup>2</sup> (Wald)	p-Wert	Exp(B)
IPSS-R: <i>Intermediate</i>	63,971	< 0,001	
IPSS-R: <i>Very Low</i>	7,410	0,006	0,559
IPSS-R: <i>Low</i>	1,867	0,172	0,821
IPSS-R: <i>High</i>	7,016	0,008	1,488
IPSS-R: <i>Very High</i>	27,468	< 0,001	2,143
Ferritin gesteigert	15,464	< 0,001	1,506

**Tabelle 37: Multivariate Analyse der Parameter: IPSS-R, Ferritin, histologischer Eisengehalt, zytologischer Eisengehalt**

#### Multivariate Analyse 2:

In einer weiteren multivariaten Analyse wurden IPSS-R, Ferritin und der zytologische Eisengehalt im Knochenmark bei Erstdiagnose hinsichtlich ihrer Unabhängigkeit geprüft (n = 733). Hier hielten der IPSS-R und das Ferritin der Analyse stand. Der zytologische Eisengehalt bei Erstdiagnose konnte der Analyse nicht standhalten.

Multivariate Analyse 2	x <sup>2</sup> (Wald)	p-Wert	Exp(B)
IPSS-R: <i>Intermediate</i>	116,126	< 0,001	
IPSS-R: <i>Very Low</i>	12,253	< 0,001	0,561
IPSS-R: <i>Low</i>	3,126	0,077	0,831
IPSS-R: <i>High</i>	13,648	< 0,001	1,511
IPSS-R: <i>Very High</i>	52,242	< 0,001	2,101
Ferritin gesteigert	12,155	< 0,001	1,302

**Tabelle 38: Multivariate Analyse der Parameter: IPSS-R, Ferritin, zytologischer Eisengehalt**

#### Multivariate Analyse 3:

Im nächsten Schritt erfolgte die multivariate Analyse von IPSS-R, Ferritin und histologischem Eisengehalt an 396 verfügbaren Fällen. Als stärkster unabhängiger Parameter

geht hier ebenfalls der IPSS-R hervor, gefolgt vom Ferritin. Der histologische Eisengehalt bei Erstdiagnose konnte in der Analyse nicht bestehen.

Multivariate Analyse 3	x <sup>2</sup> (Wald)	p-Wert	Exp(B)
IPSS-R: <i>Intermediate</i>	65,244	< 0,001	
IPSS-R: <i>Very Low</i>	7,578	0,006	0,564
IPSS-R: <i>Low</i>	1,874	0,171	0,822
IPSS-R: <i>High</i>	6,758	0,009	1,474
IPSS-R: <i>Very High</i>	28,009	< 0,001	2,15
Ferritin gesteigert	14,681	< 0,001	1,484

**Tabelle 39: Multivariate Analyse der Parameter: IPSS-R, Ferritin, histologischen Eisengehalt**

Multivariate Analyse 4:

Die Parameter IPSS-R und Ferritin wurden im nächsten Analyseschritt in 740 Fällen auf ihre Unabhängigkeit geprüft. In der Analyse konnten beide Parameter überzeugen.

Multivariate Analyse 4	x <sup>2</sup> (Wald)	p-Wert	Exp(B)
IPSS-R: <i>Intermediate</i>	117,388	< 0,001	
IPSS-R: <i>Very Low</i>	12,410	< 0,001	0,565
IPSS-R: <i>Low</i>	3,128	0,077	0,832
IPSS-R: <i>High</i>	13,424	< 0,001	1,504
IPSS-R: <i>Very High</i>	52,780	< 0,001	2,105
Ferritin gesteigert	11,629	< 0,001	1,293

**Tabelle 40: Multivariate Analyse der Parameter: IPSS-R, Ferritin**

Multivariate Analyse 5:

Als nächster Analyseschritt erfolgte eine multivariate Analyse von IPSS-R, zytologischem Eisengehalt und histologischem Eisengehalt im Knochenmark bei Erstdiagnose an 569 möglichen Fällen. Der IPSS-R überzeugte als stärkster unabhängiger Parameter. Zusätzlich konnte der zytologische Eisengehalt bei Erstdiagnose der Analyse stand-

halten. Ein gesteigerter Eisengehalt in der Zytologie bei Erstdiagnose steigert die Wahrscheinlichkeit zu versterben um 19,5%. Der histologische Eisengehalt bei Erstdiagnose konnte in der Analyse nicht bestehen.

Multivariate Analyse 5	$\chi^2$ (Wald)	p-Wert	Exp(B)
IPSS-R: <i>Intermediate</i>	86,091	< 0,001	
IPSS-R: <i>Very Low</i>	13,509	< 0,001	0,508
IPSS-R: <i>Low</i>	4,217	0,04	0,777
IPSS-R: <i>High</i>	10,354	0,001	1,481
IPSS-R: <i>Very High</i>	29,176	< 0,001	1,898
Zytologischer Eisengehalt gesteigert	4,489	0,034	1,195

**Tabelle 41: Multivariate Analyse der Parameter: IPSS-R, zytologischem Eisengehalt und histologischen Eisengehalt**

Multivariate Analyse 6:

In den nächsten Analyseschritten werden die Parameter, ohne Einfluss durch den IPSS-R als stärkstem unabhängigen Parameter, auf ihre Unabhängigkeit und Einfluss auf das Gesamtüberleben hin untersucht.

Zunächst erfolgt eine multivariate Analyse von Ferritin, zytologischem und histologischem Eisengehalt an 607 verfügbaren Fällen. Aus der Analyse ging der Ferritinwert als stärkster unabhängiger Faktor hervor. Die Wahrscheinlichkeit zu versterben, wird durch einen gesteigerten Ferritinwert bei Erstdiagnose um 26,3% gesteigert. Der zytologische und histologische Eisengehalt bei Erstdiagnose konnten der Analyse nicht standhalten.

Multivariate Analyse 6	$\chi^2$ (Wald)	p-Wert	Exp(B)
Ferritin gesteigert	8,155	0,004	1,263

**Tabelle 42: Multivariate Analyse der Parameter: Ferritin, zytologischem Eisengehalt und histologischem Eisengehalt**

### Multivariate Analyse 7 und 8:

Anschließend erfolgte jeweils eine multivariate Analyse des histologischen und zytologischen Eisengehaltes bei Erstdiagnose mit dem Ferritin. Hier konnte jeweils nur das Ferritin bei Erstdiagnose der Analyse standhalten.

Multivariate Analyse 7	$\chi^2$ (Wald)	p-Wert	Exp(B)
Ferritin gesteigert	10,845	< 0,001	1,197

**Tabelle 43: Multivariate Analyse der Parameter: Ferritin und zytologischem Eisengehalt**

Multivariate Analyse 8	$\chi^2$ (Wald)	p-Wert	Exp(B)
Ferritin gesteigert	8,108	0,004	1,26

**Tabelle 44: Multivariate Analyse der Parameter: Ferritin und histologischem Eisengehalt**

### Multivariate Analyse 9:

Zuletzt erfolgte eine multivariate Analyse des zytologischen und histologischen Eisengehaltes bei Erstdiagnose der Gesamtkohorte. Hier lagen 975 verfügbare Fälle vor. In der Analyse konnte der histologische Eisengehalt bei Erstdiagnose überzeugen. Ein gesteigerter Eisengehalt in der Histologie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erhöht die Wahrscheinlichkeit zu versterben um 25,7%.

Multivariate Analyse 9	$\chi^2$ (Wald)	p-Wert	Exp(B)
Histologischer Eisengehalt gesteigert	12,075	0,001	1,257

**Tabelle 45 Multivariate Analyse der Parameter: Zytologischer und histologischer Eisengehalt**

Die Analysen zeigen, dass der IPSS-R und der Ferritinwert bei Erstdiagnose voneinander unabhängige prognoserelevante Parameter darstellen. Das bedeutet, dass der Ferritinwert unabhängig vom IPSS-R eine Rolle bei der Prognose von MDS-Patienten spielt. Der zytologische und histologische Eisengehalt im Knochenmark bei Erstdiagnose konnten den meisten Analyseschritten nicht standhalten. Ließ man bei der Analyse die stärksten unabhängigen Parameter IPSS-R und Ferritin außen vor, konnten auch der zytologische und histologische Eisengehalt Einfluss in die Analyse finden. Diese Parameter nehmen zwar einen deutlich niedrigeren Stellenwert bei der Prognose der Gesamtkohorte ein, können jedoch einen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben.

#### 4.14.2 Multivariate Analyse der nicht blastischen MDS-Patienten

##### Multivariate Analyse 10:

Im Folgenden werden multivariate Analysen bei MDS-Patienten mit einem nicht blastischen Niedrigrisikotyp untersucht. Insgesamt decken sich die Ergebnisse stark mit denen der Gesamtkohorte.

Zunächst wurden die Parameter IPSS-R, Ferritin, zytologischer und histologischer Eisengehalt bei Erstdiagnose hinsichtlich ihres unabhängigen Einflusses auf das Gesamtüberleben in 188 möglichen Fällen untersucht. Hier geht der IPSS-R als stärkster unabhängiger Faktor hervor, gefolgt vom Ferritinwert. Der zytologische und histologische Eisengehalt konnten nicht bestehen.

Multivariate Analyse 10	$\chi^2$ (Wald)	p-Wert	Exp(B)
IPSS-R: <i>Intermediate</i>	20,963	< 0,001	
IPSS-R: <i>Very Low</i>	4,439	0,035	0,603
IPSS-R: <i>Low</i>	0,787	0,375	0,854
IPSS-R: <i>High</i>	9,047	0,003	2,084
IPSS-R: <i>Very High</i>	0,348	0,555	1,236
Ferritin gesteigert	10,07	0,002	1,623

**Tabelle 46: Multivariate Analyse der Parameter: IPSS-R, Ferritin, histologischer Eisengehalt, zytologischer Eisengehalt bei nicht blastischen MDS-Patienten**

### Multivariate Analyse 11 und 12:

Nachfolgend erfolgen jeweils multivariate Analysen des IPSS-R und Ferritins mit dem zytologischen und histologischen Eisengehalt im Knochenmark (n = 361; n = 193). Der IPSS-R und der Ferritinwert konnten der Analyse standhalten. Sowohl der zytologische als auch der histologische Eisengehalt konnten der Analyse nicht standhalten.

Multivariate Analyse 11	x <sup>2</sup> (Wald)	p-Wert	Exp(B)
IPSS-R: <i>Intermediate</i>	25,653	< 0,001	
IPSS-R: <i>Very Low</i>	9,599	0,002	0,568
IPSS-R: <i>Low</i>	2,125	0,145	0,832
IPSS-R: <i>High</i>	1,955	0,162	1,314
IPSS-R: <i>Very High</i>	5,815	0,016	1,63
Ferritin gesteigert	7,839	0,005	1,359

**Tabelle 47: Multivariate Analyse der Parameter: IPSS-R, Ferritin, zytologischer Eisengehalt bei nicht blastischen MDS-Patienten**

Multivariate Analyse 12	x <sup>2</sup> (Wald)	p-Wert	Exp(B)
IPSS-R: <i>Intermediate</i>	20,317	< 0,001	
IPSS-R: <i>Very Low</i>	4,38	0,036	0,613
IPSS-R: <i>Low</i>	0,722	0,396	0,86
IPSS-R: <i>High</i>	8,531	0,003	2,019
IPSS-R: <i>Very High</i>	0,348	0,555	1,236
Ferritin gesteigert	9,382	0,002	1,584

**Tabelle 48: Multivariate Analyse der Parameter: IPSS-R, Ferritin, histologischer Eisengehalt bei nicht blastischen MDS-Patienten**

### Multivariate Analyse 13:

Anschließend werden der IPSS-R und Ferritinwert bei Erstdiagnose auf ihre Unabhängigkeit an 366 verfügbaren Fällen geprüft. Auch hier überzeugt der IPSS-R, gefolgt vom Ferritin.

Multivariate Analyse 13	$\chi^2$ (Wald)	p-Wert	Exp(B)
IPSS-R: <i>Intermediate</i>	25,763	< 0,001	
IPSS-R: <i>Very Low</i>	9,625	0,002	0,574
IPSS-R: <i>Low</i>	2,049	0,152	0,835
IPSS-R: <i>High</i>	1,94	0,164	1,309
IPSS-R: <i>Very High</i>	5,876	0,015	1,634
Ferritin gesteigert	7,562	0,006	1,349

**Tabelle 49: Multivariate Analyse der Parameter: IPSS-R und Ferritin bei nicht blastischen MDS-Patienten**

### Multivariate Analyse 14:

Die multivariate Analyse von IPSS-R und zytologischem und histologischem Eisengehalt bei nicht blastischen MDS-Patienten weist Unterschiede zur Gesamtkohorte auf. Im Gegensatz zur Gesamtkohorte kann der zytologische Eisengehalt der Analyse nicht standhalten.

Multivariate Analyse 14	$\chi^2$ (Wald)	p-Wert	Exp(B)
IPSS-R: <i>Intermediate</i>	40,639	< 0,001	
IPSS-R: <i>Very Low</i>	10,562	0,001	0,512
IPSS-R: <i>Low</i>	3,043	0,081	0,769
IPSS-R: <i>High</i>	14,01	< 0,001	2,076
IPSS-R: <i>Very High</i>	0,307	0,58	1,155

**Tabelle 50: Multivariate Analyse der Parameter: IPSS-R, zytologischer Eisengehalt und histologischer Eisengehalt bei nicht blastischen MDS-Patienten**

### Multivariate Analyse 15:

Als nächstes erfolgen multivariate Analysen ohne Einbezug des IPSS-R. Zunächst wurden der Ferritinwert und der zytologische und histologische Eisengehalt bei Erstdiagnose an 313 verfügbaren Fällen analysiert. In der Analyse konnte nur der Ferritinwert bestehen. Bei Patienten mit einer nicht blastischen MDS und einem gesteigerten

Ferritinwert bei Erstdiagnose ist die Wahrscheinlichkeit zu versterben um 35,1% gesteigert.

Multivariate Analyse 15	$\chi^2$ (Wald)	p-Wert	Exp(B)
Ferritin gesteigert	6,821	0,009	1,351

**Tabelle 51: Multivariate Analyse der Parameter: Ferritin, zytologischer Eisengehalt und histologischer Eisengehalt bei nicht blastischen MDS-Patienten**

Multivariate Analyse 16 und 17:

Darauffolgend wurde der Ferritinwert jeweils mit dem zytologischen Eisengehalt (n = 721) und dem histologischen Eisengehalt (n = 320) bei Erstdiagnose hinsichtlich des Einflusses auf das Gesamtüberleben untersucht. In beiden Analysen konnte nur das Ferritin bei Erstdiagnose der Untersuchung standhalten.

Multivariate Analyse 16	$\chi^2$ (Wald)	p-Wert	Exp(B)
Ferritin gesteigert	8,667	0,003	1,249

**Tabelle 52: Multivariate Analyse der Parameter: Ferritin und zytologischer Eisengehalt bei nicht blastischen MDS-Patienten**

Multivariate Analyse 17	$\chi^2$ (Wald)	p-Wert	Exp(B)
Ferritin gesteigert	7,042	0,008	1,352

**Tabelle 53: Multivariate Analyse der Parameter: Ferritin und histologischer Eisengehalt bei nicht blastischen MDS-Patienten**

Als letztes erfolgte eine multivariate Analyse des zytologischen und histologischen Eisengehalts bei nicht blastischen MDS-Patienten. Hier konnte der histologische Eisengehalt im Knochenmark bestehen. Das Risiko von nicht blastischen MDS-Patienten mit einem gesteigerten Eisengehalt in der Knochenmarkshistologie zu versterben, ist um 23,1% gesteigert. Der zytologische Eisengehalt bei Erstdiagnose wurde nicht in die Analyse aufgenommen.

Multivariate Analyse 18	$\chi^2$ (Wald)	p-Wert	Exp(B)
Histologischer Eisengehalt gesteigert	5,029	0,025	1,231

**Tabelle 54: Multivariate Analyse der Parameter: Zytologischer Eisengehalt und histologischer Eisengehalt bei nicht blastischen MDS-Patienten**

Bei Patienten mit einer nicht blastischen MDS stellt der Ferritinwert einen unabhängigen prognoserelevanten Parameter dar. Der zytologische Eisengehalt bei Erstdiagnose bei nicht blastischen MDS-Patienten spielt keine prognoserelevante Rolle.

#### 4.14.3 Multivariate Analyse blastischer MDS-Patienten

##### Multivariate Analyse 19:

Zunächst erfolgt die multivariate Analyse der Parameter IPSS-R, Ferritin, zytologischer Eisengehalt und histologischer Eisengehalt bei Erstdiagnose an 189 verfügbaren Fällen. In die Analyse konnten der IPSS-R und das Serumferritin aufgenommen werden. Der Eisengehalt im Knochenmark konnte der Analyse nicht standhalten.

Multivariate Analyse 19	$\chi^2$ (Wald)	p-Wert	Exp(B)
IPSS-R: <i>Intermediate</i>	14,489	0,006	
IPSS-R: <i>Very Low</i>	0,962	0,327	2,036
IPSS-R: <i>Low</i>	0,6	0,439	1,289
IPSS-R: <i>High</i>	0,02	0,887	1,031
IPSS-R: <i>Very High</i>	9,335	0,002	1,82
Ferritin gesteigert	11,121	< 0,001	1,693

**Tabelle 55: Multivariate Analyse der Parameter: IPSS-R, Ferritin, histologischer Eisengehalt, zytologischer Eisengehalt bei blastischen MDS-Patienten**

##### Multivariate Analyse 20:

Anschließend wurden der IPSS-R, Ferritin und der zytologische Eisengehalt bei Erstdiagnose auf ihre Unabhängigkeit an 352 möglichen Fällen geprüft. Alle Parameter der Analyse konnten standhalten. Das Risiko zu versterben ist bei blastischen MDS-Patienten mit einem gesteigerten Ferritin bei Erstdiagnose um 28,4% gesteigert. Bei blastischen MDS-Patienten mit einem gesteigerten Eisengehalt in der Knochenmarkszytologie erhöht sich die Wahrscheinlichkeit zu versterben um 26,9%.

Multivariate Analyse 20	x <sup>2</sup> (Wald)	p-Wert	Exp(B)
Zytologischer Eisengehalt gesteigert	4,382	0,036	1,269
IPSS-R: <i>Intermediate</i>	22,555	< 0,001	
IPSS-R: <i>Very Low</i>	0,2	0,655	0,726
IPSS-R: <i>Low</i>	0,717	0,397	1,247
IPSS-R: <i>High</i>	4,233	0,04	1,364
IPSS-R: <i>Very High</i>	20,865	< 0,001	1,917
Ferritin gesteigert	4,89	0,027	1,284

**Tabelle 56: Multivariate Analyse der Parameter: IPSS-R, Ferritin und zytologischer Eisengehalt bei blastischen MDS-Patienten**

Multivariate Analyse 21:

Die multivariate Analyse von IPSS-R, Ferritin und histologischem Eisengehalt an 191 verfügbaren Fällen ist in Tabelle 57 dargestellt. Hier überzeugten das Ferritin und der IPSS-R.

Multivariate Analyse 21	x <sup>2</sup> (Wald)	p-Wert	Exp(B)
IPSS-R: <i>Intermediate</i>	14,952	0,005	
IPSS-R: <i>Very Low</i>	0,943	0,331	2,021
IPSS-R: <i>Low</i>	0,56	0,454	1,277
IPSS-R: <i>High</i>	0,016	0,899	1,027
IPSS-R: <i>Very High</i>	9,648	0,002	1,828
Ferritin gesteigert	10,909	0,001	1,678

**Tabelle 57: Multivariate Analyse der Parameter: IPSS-R, Ferritin und histologischer Eisengehalt bei blastischen MDS-Patienten**

### Multivariate Analyse 22:

Als nächster Analyseschritt erfolgt die multivariate Analyse von IPSS-R und Ferritin (n = 354). Aus der Analyse geht der IPSS-R als stärkster unabhängiger Faktor hervor. Das Ferritin kann ebenfalls bestehen.

Multivariate Analyse 22	$\chi^2$ (Wald)	p-Wert	Exp(B)
IPSS-R: <i>Intermediate</i>	26,7	< 0,002	
IPSS-R: <i>Very Low</i>	0,286	0,593	0,682
IPSS-R: <i>Low</i>	0,537	0,463	1,21
IPSS-R: <i>High</i>	4,933	0,026	1,395
IPSS-R: <i>Very High</i>	24,332	< 0,001	2
Ferritin gesteigert	6,019	0,014	1,315

**Tabelle 58: Multivariate Analyse der Parameter: IPSS-R und Ferritin bei blastischen MDS-Patienten**

### Multivariate Analyse 23:

Anschließend erfolgt die Analyse von IPSS-R und dem zytologischen Eisengehalt auf das Gesamtüberleben an 585 möglichen Fällen. Hier überzeugt auch der IPSS-R als stärkster Parameter. Des Weiteren konnte der zytologische Eisengehalt bei Erst-diagnose bestehen. Die Wahrscheinlichkeit zu versterben, erhöht sich bei blastischen MDS-Patienten mit einem gesteigerten Eisengehalt in der Knochenmarkszytologie um 24,1%.

Multivariate Analyse 23	$\chi^2$ (Wald)	p-Wert	Exp(B)
IPSS-R: <i>Intermediate</i>	46,437	< 0,001	
IPSS-R: <i>Very Low</i>	0,581	0,446	0,707
IPSS-R: <i>Low</i>	0,076	0,783	1,062
IPSS-R: <i>High</i>	6,933	0,008	1,36
IPSS-R: <i>Very High</i>	39,365	< 0,001	1,984
Zytologischer Eisengehalt gesteigert	6,254	0,012	1,241

**Tabelle 59: Multivariate Analyse der Parameter: IPSS-R und zytologischer Eisengehalt bei blastischen MDS-Patienten**

#### Multivariate Analyse 24:

Im nächsten Analyseschritt erfolgt die multivariate Analyse von IPSS-R und histologischem Eisengehalt. Hier kann der histologische Eisengehalt im Knochenmark der Analyse nicht standhalten.

Multivariate Analyse 24	$\chi^2$ (Wald)	p-Wert	Exp(B)
IPSS-R: <i>Intermediate</i>	20,379	< 0,001	
IPSS-R: <i>Very Low</i>	0,593	0,441	1,577
IPSS-R: <i>Low</i>	0,007	0,932	1,024
IPSS-R: <i>High</i>	0,878	0,349	1,169
IPSS-R: <i>Very High</i>	15,743	< 0,001	1,855

**Tabelle 60: Multivariate Analyse der Parameter: IPSS-R und histologischer Eisengehalt bei blastischen MDS-Patienten**

#### Multivariate Analyse 25:

Im Weiteren erfolgen die weiteren Analysen ohne Einfluss durch den IPSS-R. An 274 verfügbaren Fällen erfolgt die multivariate Analyse von Ferritin, zytologischem und histologischem Eisengehalt. Der zytologische Eisengehalt im Knochenmark überzeugte als stärkster unabhängiger Parameter. Zusätzlich kann das Ferritin bestehen. Der histologische Eisengehalt bei Erstdiagnose kann der Analyse nicht standhalten.

Multivariate Analyse 25	$\chi^2$ (Wald)	p-Wert	Exp(B)
Ferritin gesteigert	4,424	0,035	1,304
Zytologischer Eisengehalt gesteigert	12,693	< 0,001	1,574

**Tabelle 61: Multivariate Analyse der Parameter: Ferritin, zytologischer und histologischer Eisengehalt bei blastischen MDS-Patienten**

### Multivariate Analyse 26:

Des Weiteren erfolgte an 587 möglichen Fällen die Analyse von Ferritin und zytologischem Eisengehalt. Auch hier hielt der zytologische Eisengehalt der Analyse als stärkster Parameter stand. Zudem konnte das Ferritin zusätzlich in die Analyse aufgenommen werden.

Multivariate Analyse 26	$\chi^2$ (Wald)	p-Wert	Exp(B)
Ferritin gesteigert	5,302	0,021	1,214
Zytologischer Eisengehalt gesteigert	14,074	< 0,001	1,378

**Tabelle 62: Multivariate Analyse der Parameter: Ferritin und zytologischer Eisengehalt bei blastischen MDS-Patienten**

### Multivariate Analyse 27:

Der unabhängige Einfluss von Ferritin und histologischem Eisengehalt konnte an 276 Fällen analysiert werden. Zunächst konnte das Ferritin der Analyse standhalten, gefolgt vom histologischen Eisengehalt bei Erstdiagnose.

Multivariate Analyse 27	$\chi^2$ (Wald)	p-Wert	Exp(B)
Ferritin gesteigert	5,002	0,025	1,329
Histologischer Eisengehalt gesteigert	5,100	0,024	1,341

**Tabelle 63: Multivariate Analyse der Parameter: Ferritin und histologischer Eisengehalt bei blastischen MDS-Patienten**

### Multivariate Analyse 28:

Die letzte Regressionsanalyse untersucht den zytologischen und histologischen Eisengehalt an 446 verfügbaren Fällen. Der Analyse kann nur der zytologische Eisengehalt in den Knochenmarkmakrophagen bei Erstdiagnose standhalten. Blastische MDS-Patienten mit einem gesteigerten Eisengehalt haben eine 54% höhere Wahrscheinlichkeit zu versterben als Patienten mit einem verminderten bis normalen Eisengehalt in der Knochenmarkszytologie.

Multivariate Analyse 28	$\chi^2$ (Wald)	p-Wert	Exp(B)
Zytologischer Eisengehalt gesteigert	20,193	< 0,001	1,54

**Tabelle 64: Multivariate Analyse der Parameter: Zytologischer und histologischer Eisengehalt bei blastischen MDS-Patienten**

Als stärkster unabhängiger Parameter aus der Analyse geht ebenfalls bei blastischen MDS-Patienten der IPSS-R hervor. Auch das Ferritin bei Erstdiagnose stellt einen

unabhängigen prognostischen Parameter dar. Im Gegensatz zur Gesamtkohorte stellt aber auch der zytologische Eisengehalt bei Erstdiagnose einen relevanten unabhängigen prognostischen Parameter dar und übersteigt auch in vielen Analyseschritten das Ferritin bei Erstdiagnose.

## 5 Diskussion

Die in der vorliegenden Arbeit dargestellten Ergebnisse entstanden aus einer klinisch retrospektiven Untersuchung, deren Daten mittels Anlegung eines „*Minimal Data-Sets*“ dokumentiert und analysiert wurden.

Um Korrelationen zwischen dem Eisengehalt in den Knochenmarkmakrophagen und laborchemischen Parametern des Eisenstoffwechsels zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei MDS-Patienten bezüglich des Krankheitsverlaufes und Prognose zu analysieren, wurden Krankheitsverläufe, Knochenmarksausstriche und Laborparameter von 3.748 MDS-Patienten untersucht. Nachstehend erfolgt die kritische Reflexion der Fragestellungen dieser Arbeit mit ihren Resultaten.

### **In welchem Ausmaß findet zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine Eisenspeicherung in den Knochenmarkmakrophagen statt?**

Patienten, die an einem myelodysplastischen Syndrom erkrankt sind, leiden im Regelfall an einer refraktären Anämie. Aufgrund der ineffektiven Hämatopoese im Knochenmark spricht diese Anämieform nicht auf eine Eisengabe an. Durch die ineffektive Hämatopoese im Knochenmark wird die Hpcidinproduktion in der Leber herunterreguliert, um die Eisenaufnahme im Darm zu steigern. Aufgrund der gesteigerten enteralen Eisenaufnahme kommt es im Verlauf der Erkrankung, in einigen Fällen auch bei Erstdiagnose, zu einem Überangebot an Eisen. Eine meist im Krankheitsverlauf entstehende Transfusionsbedürftigkeit führt zu einer weiteren Eisenzufuhr.

In dieser Arbeit erfolgte zur Analyse des Eisengehalts in den Knochenmarkmakrophagen bei Erstdiagnose die Untersuchung von 3.748 zytologisch gefärbten Knochenmarksausstrichen. Bei 1.250 Patienten fand zusätzlich eine histologische Untersuchung des Knochenmarks bei Erstdiagnose statt.

Die Messung des Eisengehalts im Knochenmark erfolgte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, so dass Transfusionen und anderweitige Therapien in der Regel noch keinen Einfluss auf den Eisengehalt genommen haben.

In der zytologischen Analyse zeigten 49% der Patienten einen gesteigerten bis massiv gesteigerten Eisengehalt in den Knochenmarkmakrophagen. In der Histologie konnte bei 58,9% der Patienten ein gesteigerter bis massiv gesteigerter Eisengehalt nachgewiesen werden. Circa die Hälfte der untersuchten Patientenkohorte weist damit bei Erstdiagnose eine verstärkte Eisenspeicherung im Knochenmark auf.

Da zum Zeitpunkt der Erstdiagnose noch keine Transfusionsabhängigkeit bei den Patienten besteht, kann der erhöhte Eisengehalt im Knochenmark auf eine längere

Phase gesteigerter enteraler Eisenaufnahme als Folge der ineffektiven Erythropoese gedeutet werden. Ein längerer Zeitraum gastrointestinaler Eisenaufnahme spiegelt möglicherweise eine längere, nicht diagnostizierte anämische Phase mit ausgeprägter hämatopoetischer Insuffizienz wider.

Bei 282 Patienten erfolgte im Rahmen einer *Follow Up*-Untersuchung eine weitere histologische Untersuchung des Knochenmarks. Hier zeigten bereits 74,1% der Patienten ein gesteigertes bis massiv gesteigertes Eisen in den Knochenmarkmakrophagen. Der Eisengehalt im Knochenmark steigt im Krankheitsverlauf aufgrund der hämatopoetischen Insuffizienz und Transfusionstherapie weiter an.

2020 untersuchten Pilo et al. in der Arbeit: „*Perls Stain Grade in Bone Marrow Aspirate Correlates with Overall Survival in Low-Risk Myelodysplastic Patients*“ den Eisengehalt von 114 Patienten mit einem myelodysplastischen Syndrom. Dabei erfolgte eine Einteilung des Eisengehaltes in drei Grade. Als Grad 0 wurde ein fehlender Eisenspeicher bezeichnet. Grad 3 entsprach einem gesteigerten Eisengehalt. Von den untersuchten Patienten erhielt keiner der Patienten eine vorherige Therapie mit Eisenchelatoren. In der Studie wurden 27 Patienten einem Grad 1 Eisenspeicher zugeordnet. 31 Patienten wurden dem Grad 2 zugeteilt und 56 Patienten fielen in die Grad 3 Kategorie. Somit wiesen in dieser Studie ebenfalls knapp 50% der Patienten einen gesteigerten Eisengehalt auf [21].

Im Jahr 2016 veröffentlichten Song et al. die Studie: „*Study of abnormal iron metabolism parameters and iron overload in patients with myelodysplastic syndromes*“. Die Arbeitsgruppe untersuchte retrospektiv die Eisenstoffwechselfparameter von 94 neu diagnostizierten MDS-Patienten zwischen Juni 2015 und März 2016. Bei 52 Patienten konnte ein gesteigerter Eisengehalt nachgewiesen werden, so dass auch in dieser Studie 55,3% der Patienten einen gesteigerten Eisengehalt bei Erstdiagnose aufwiesen [22].

### **Korreliert die Eisenspeicherung bei Erstdiagnose im Knochenmark mit laborchemischen Parametern?**

In dieser Arbeit wurde das Ausmaß des Eisengehalts in den Knochenmarkmakrophagen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in Abhängigkeit von verschiedenen Laborparametern untersucht. Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem Eisengehalt im Knochenmark und dem Hämoglobin, Ferritin, Transferrin sowie mit dem Vorhandensein von Ringsideroblasten im Knochenmark nachgewiesen werden.

Patienten mit einem gesteigerten bis massiv gesteigerten Eisengehalt in den Knochenmarkmakrophagen haben im Mittel einen niedrigeren Hb-Wert als MDS-Patienten mit einem verminderten bis normalen Eisengehalt. Die Patientenkohorte mit einem gesteigerten Eisengehalt in den Knochenmarkmakrophagen zeigen eine ausgeprägtere

Anämie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose als Patienten mit einem verminderten bis normalen Eisengehalt. Ein gesteigerter Eisengehalt im Knochenmark korreliert mit einem niedrigeren Hämoglobin im peripheren Blut.

Patienten mit einem gesteigerten Eisengehalt im Knochenmark weisen einen signifikant höheren Ferritinwert im Serum auf als Patienten mit einem verminderten bis normalen Eisengehalt im Knochenmark. Ein gesteigerter Eisengehalt im Knochenmark korreliert mit einem gesteigerten Serumferritin.

Bei der Untersuchung des Transferrinwertes konnte bei Patienten mit einem gesteigerten bis massiv gesteigerten Eisen in der Knochenmarkszytologie ein signifikant niedrigeres Transferrin im Serum festgestellt werden als bei Patienten mit einem verminderten bis normalen Eisengehalt im Knochenmark. Der Transferrinwert korreliert invers mit dem Eisengehalt in den Knochenmarkmakrophagen. Bei einer Eisenüberladung lässt sich ein Abfall des Transferrinspiegels feststellen. Ein verminderter Transferrinspiegel im Serum korreliert dementsprechend mit einem erhöhten Eisengehalt im Knochenmark.

Des Weiteren konnte eine signifikante Korrelation zwischen einem gesteigerten Eisengehalt in der Knochenmarkszytologie und dem Vorhandensein von Ringsideroblasten bei Erstdiagnose festgestellt werden. Patienten mit einem gesteigerten bis massiv gesteigerten Eisengehalt wiesen signifikant häufiger einen Ringsideroblastenanteil über 15% auf als Patienten mit einem verminderten bis normalen Eisengehalt in der Zytologie.

Zwischen dem mittlerem korpuskulären Volumen, dem Eisen im Serum und dem Eisengehalt im Knochenmark bei Erstdiagnose konnte keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden.

MDS-Patienten mit einem gesteigerten Eisengehalt in den Knochenmarkmakrophagen zum Zeitpunkt der Diagnosesstellung weisen häufig ein vermindertes Hämoglobin, ein gesteigertes Serumferritin, ein vermindertes Serumtransferrin sowie einen Ringsideroblastenanteil über 15% im Knochenmark auf.

In der Arbeit „*Perls Stain Grade in Bone Marrow Aspirate Correlates with Overall Survival in Low-Risk Myelodysplastic Patients*“ betrachten Pilo et al. ebenfalls Eisenstoffwechselparameter im peripheren Blut. Der mediane Hämoglobinwert der untersuchten Kohorte der Eisenspeicherungsgruppe 1 zum Zeitpunkt der Diagnosesstellung lag bei 10,7 g/dl. In der Grad 2 Eisenspeicherungsgruppe betrug der mediane Hb-Wert 9,8 g/dl und in der Eisenspeicherungsgruppe 3 (gesteigerter Eisengehalt) 8,6 g/dl. Somit zeigt sich in dieser Arbeit ebenfalls eine Korrelation zwischen einem gesteigerten Eisengehalt im Knochenmark und einer Anämie im peripheren Blut [21].

In der Studie „*Study of abnormal iron metabolism parameters and iron overload in patients with myelodysplastic syndromes*“ von Song et al. konnte in der Untersuchungskohorte, die einen gesteigerten Eisengehalt aufwies, ebenfalls ein gesteigertes Serum Eisen, eine gesteigerte Transferrin-Sättigung sowie ein gesteigertes Serumferritin beobachtet werden [22].

Yikilmaz et al. analysierten 2019 den Serumferritinwert bei Patienten mit einem myelodysplastischen Syndrom. In der Studie erfolgte eine retrospektive Analyse von 62 MDS-Patienten. Der mediane Ferritinwert betrug 358 ng/ml. 29 Patienten (46,8%) der untersuchten Patientengruppe wiesen dabei einen Ferritinwert über 400 ng/ml auf [23].

### **Wirkt sich das Ausmaß der Eisenspeicherung bei Erstdiagnose auf den Krankheitsverlauf aus?**

Der Einfluss des Eisengehaltes in den Knochenmarkmakrophagen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose auf das Gesamtüberleben wurde in dieser Arbeit anhand des Kaplan-Meier-Schätzers untersucht. Der Eisengehalt in der Knochenmarkszytologie bei Erstdiagnose hat bei Patienten mit einem myelodysplastischen Syndrom keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Das mediane Überleben zwischen Patienten mit einem verminderten bis normalen Eisengehalt und Patienten mit einem gesteigerten Eisengehalt in der Knochenmarkszytologie unterscheidet sich nur um zwei Monate. Bei Patienten mit einem nicht blastischen MDS führt die Analyse des Eisengehalts im Knochenmark auf das Gesamtüberleben ebenfalls zu keinem signifikanten Ergebnis. Betrachtet man allerdings den Einfluss des zytologischen Eisengehalts im Knochenmark auf das Gesamtüberleben bei blastischen MDS-Patienten, kann ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Patienten mit einer blastischen MDS und einer gesteigerten Eisenspeicherung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose leben sechs Monate kürzer als blastische MDS-Patienten mit einem verminderten bis normalen Eisengehalt in der Knochenmarkszytologie. Bei blastischen Hochrisikopatienten beeinflusst der zytologische Eisengehalt bei Erstdiagnose signifikant das Gesamtüberleben.

Zu einem ähnlichen Ergebnis führte die Untersuchung der Knochenmarkshistologie. In der gesamten Untersuchungskohorte beeinflusst der Eisengehalt in der Knochenmarkshistologie das Gesamtüberleben bereits signifikant. Patienten mit einem verminderten bis normalen Eisengehalt leben neun Monate länger als Patienten mit einem gesteigerten Eisengehalt im Knochenmark. Der Einfluss kann bei nicht blastischen Niedrigrisikopatienten in der Knochenmarkshistologie nicht so deutlich aufgezeigt werden. Das mediane Überleben unterscheidet sich hier um zehn Monate ( $p = 0,022$ ).

Bei den blastischen Hochrisikopatienten konnte ein signifikanter Einfluss des histologischen Eisengehalts bei Erstdiagnose auf das Gesamtüberleben gezeigt werden. Blastische MDS-Patienten mit einem gesteigerten histologischen Eisen leben im Median neun Monate kürzer als Patienten mit einem verminderten bis normalen Eisengehalt.

Der Einfluss des Eisengehaltes in den Knochenmarkmakrophagen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auf das kumulative Risiko eines AML-Übergangs wurde ebenfalls mittels der Kaplan-Meier-Analyse untersucht. Es konnte kein signifikanter Einfluss des histologisch und zytologisch gemessenen Eisengehaltes im Knochenmark auf das AML-Transformationsrisiko der untersuchten Gesamtkohorte gezeigt werden. Auch in Bezug auf das kumulative Risiko einer AML-Entstehung erfolgte die getrennte Analyse von blastischen Hochrisikopatienten und nicht blastischen Niedrigrisikopatienten. Bei der Analyse der blastischen Hochrisikokohorte konnte eine signifikante Assoziation des Eisengehalts in der Knochenmarkszytologie mit dem kumulativem Risiko eines AML-Übergangs nachgewiesen werden. Nach 12 Monaten entwickelten 11,2% mehr Patienten eine akute myeloische Leukämie in der Untersuchungsgruppe mit einem gesteigerten Eisen in der Zytologie als Patienten mit einem verminderten bis normalen Eisengehalt im Knochenmark. Nach 24 Monaten betrug die Differenz 16,4% und nach 60 Monaten 15,9% zwischen den beiden Patientenkohorten.

Das Ausmaß der Eisenspeicherung beeinflusst das Gesamtüberleben und den Krankheitsverlauf von MDS-Patienten, insbesondere bei blastischen Hochrisikopatienten. Dies könnte damit erklärt werden, dass blastische MDS-Patienten in der Regel eine stärkere Instabilität des präleukämischen Klon aufweisen als nicht blastische MDS-Patienten. Die Eisenüberladung erhöht zusätzlich den oxidativen Stress und verstärkt somit die bereits bestehende Instabilität und begünstigt vermutlich die Transformation in eine akute myeloische Leukämie.

Der Einfluss einer transfusionsbedingten Eisenüberladung bei MDS-Patienten ist bereits von verschiedenen Arbeitsgruppen untersucht worden. Die unzureichende Erythropoese führt zu einer Anämie mit einhergehender Transfusionsbedürftigkeit. Hierdurch kann eine transfusionsbedingte Eisenüberladung entstehen, die die Knochenmarksinsuffizienz weiter verschlimmern kann. In experimentellen Arbeiten wurde gezeigt, dass eine Eisenüberladung zu einer stromalen Dysfunktion im Knochenmark beiträgt, die genomische Instabilität verstärkt und folglich die klonale Entwicklung eines leukämischen Übergangs beschleunigen kann [24].

Bei Patienten, die an einem myelodysplastischen Syndrom erkrankt sind, kommt es zu einem gesteigerten oxidativen Stress in den Zellen, der durch die Eisenüberladung noch verschlimmert werden kann [25].

Durch die oxidative Schädigung der DNA kann es zu mutagenen Veränderungen im Knochenmark kommen. Westhoven et al. stellen in ihrer Analyse: „*Comprehensive genomic analysis provides further evidence that iron overload can induce genetic instability in myelodysplastic syndromes*“ die Vermutung auf, dass eine Eisenüberladung die genetische Instabilität bei MDS unterstützt. Die Arbeitsgruppe stellte zudem fest, dass Serumferritinwerte oberhalb des Normwertes die genetische Instabilität beeinflussen. Hämatopoetische Stammzellen, die bereits eine genomische Instabilität aufweisen, scheinen für einen zusätzlichen oxidativen Stress durch die Eisenüberladung besonders empfänglich zu sein [26].

### **Kann der Eisengehalt bei Erstdiagnose als prognostischer Marker genutzt werden?**

Der unabhängige prognostische Einfluss der Parameter des Eisenstoffwechsels auf das Gesamtüberleben von MDS-Patienten wurde in dieser Arbeit mittels einer vorwärts gerichteten Regressionsanalyse nach Cox untersucht. In die Analysen wurden der IPSS-R, das Serumferritin und der zytologische und histologische Eisengehalt in den Knochenmarkmakrophagen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose berücksichtigt. Der IPSS-R ist ein etablierter Prognosescore, der eine Aussage zur Einschätzung des Krankheitsverlaufes und des Risikos einer AML-Transformation bei MDS-Patienten erlaubt. Der IPSS-R findet in der Forschung und im klinischen Alltag für das Krankheitsmanagement Anwendung. Der IPSS-R diene als Referenz für die Regressionsanalysen. Wie zu erwarten, ging der IPSS-R als stärkster unabhängiger Parameter aus den Analysen der Gesamtkohorte hervor. Als zweitstärkster unabhängiger Parameter konnte sich das Serumferritin behaupten. Die Analysen zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit zu versterben bei MDS-Patienten mit einem gesteigerten Ferritinwert bei Erstdiagnose höher ist als bei MDS-Patienten mit einem verminderten oder normwertigen Ferritin. Der IPSS-R und das Serumferritin zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sind voneinander unabhängige prognoserelevante Parameter. Das Serumferritin zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erlaubt eine Einschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit von MDS-Patienten. Der zytologisch und histologisch gemessene Eisengehalt in den Knochenmarkmakrophagen bei Erstdiagnose zeigen keinen relevanten Einfluss auf die Prognose der untersuchten Gesamtkohorte.

Weiterhin erfolgte eine separate Analyse der Parameter in den Subgruppen nicht blastischer Niedrigrisikopatienten und blastischer Hochrisikopatienten. Die Ergebnisse der Analysen der nicht blastischen MDS-Patienten decken sich mit denen der Gesamtkohorte.

Die Analysen der blastischen Hochrisikopatienten unterscheiden sich von denen der Gesamtkohorte und von den Niedrigrisikopatienten. Aus den Analysen gingen ebenfalls der IPSS-R und das Serumferritin als stärkste unabhängige Parameter hervor. Allerdings konnte auch der Eisengehalt in der Knochenmarkszytologie den Analysen standhalten. Blastische MDS-Patienten mit einem gesteigerten Eisengehalt in der Knochenmarkszytologie weisen ein höheres Risiko auf zu versterben als blastische MDS-Patienten mit einem verminderten bis normalen Eisen im Knochenmark. Bei blastischen MDS-Patienten spielen neben dem IPSS-R auch das Ferritin und der zytologische Eisengehalt eine prognoserelevante Rolle.

Diese Arbeit zeigt, dass das Serumferritin als eigenständiger Prognosefaktor bei Patienten mit einem myelodysplastischen Syndrom herangezogen werden kann. Zusätzlich erweist sich der Eisengehalt in der Knochenmarkszytologie als bedingter Prognosefaktor bei blastischen MDS-Hochrisikopatienten.

In der Literatur wurde zu der beschriebenen Thematik bisher nur sehr wenig publiziert.

Unter anderem veröffentlichten Stuart-Smith im März 2005 eine Arbeit mit dem Titel *“Are routine iron stains on bone marrow trephine biopsy specimens necessary?”* [27], Pilo et al. publizierten im Oktober 2020 die Arbeit *“Perls Stain Grade in Bone Marrow Aspirate Correlates with Overall Survival in Low-Risk Myelodysplastic Patients”*. Pilo et al. stellen in ihrer Arbeit die Hypothese auf, dass eine gesteigerte Eisenspeicherung im Knochenmark bei Diagnosestellung einen Einfluss auf die Prognose von *Low-risk* MDS-Patienten haben kann. Sie zeigen, dass die Perls-Färbung gemeinsam mit dem Ferritin und der Transfusionsabhängigkeit Marker für die eisenbedingte Toxizität und Prognose von *Low-risk*-MDS-Patienten sein können [21].

Die Transfusionsbedürftigkeit und das Serumferritin als eigenständige Prognosefaktoren bei Patienten mit einem myelodysplastischen Syndrom wurden zudem in der Arbeit *„Predicting survival and leukemic evolution in patients with myelodysplastic syndrome“* von Malcovati L, et al. aufgeführt [28].

2017 analysierte Gattermann die Eisenüberladung bei Patienten mit einem myelodysplastischen Syndrom in der Arbeit *„Iron overload in myelodysplastic syndromes (MDS)“*. Eine Eisenüberladung entwickelt sich bei MDS-Patienten schon vor der Transfusionsabhängigkeit, da die unzureichende Erythropoese die Hcpidin-Produktion in der Leber herunterreguliert und es somit zu einer ungehinderten Eisenaufnahme im Darm kommt. Die wichtigste Ursache für die Entstehung der Eisenüberladung bei MDS bleibt die Transfusionstherapie. Die transfusionsabhängige Eisenüberladung lässt sich jedoch nicht vermeiden, da die Transfusionstherapie zur Linderung der Anämie und

Vermeidung von Komplikationen unabdingbar ist. Es hat sich gezeigt, dass eine Eisenüberladung einen dosisabhängigen negativen Einfluss auf das Überleben von MDS-Patienten hat. Höhere Serumferritinwerte spiegeln wahrscheinlich einen höheren Transfusionsbedarf aufgrund der Schwere der Knochenmarkserkrankung wider, welche möglicherweise die eigentliche Ursache für eine Einschränkung des Überlebens darstellt. Malcovati et al. zeigten in einer multivariaten Analyse, dass das Serumferritin einen unabhängigen prognostischen Marker darstellt. Für jede Steigerung des Serumferritins um 500 µg/l über einen Schwellenwert von 1.000 µg/l stieg das Sterberisiko um 30%. Die Transfusionsbedürftigkeit und das Serumferritin stellen eigenständige Prognosefaktoren bei Patienten mit einem myelodysplastischen Syndrom dar [28]. Zudem zeigten Daten aus dem MDS-Register des *European LeukemiaNet*, dass neben der Transfusionsabhängigkeit auch ein Anstieg des Serumferritins einen unabhängigen Einfluss auf das Gesamtüberleben von Niedrigrisiko MDS-Patienten hat [29].

Diese Arbeit zeigt den prognostischen Einfluss der Eisenüberladung unabhängig vom IPSS-R. Die schwere Knochenmarksinsuffizienz, die im Rahmen eines myelodysplastischen Syndroms auftritt, führt zu Infektionen, Blutungen und Anämien. Die Anämien führen zu einer Transfusionsbedürftigkeit. Im Rahmen der Transfusionsbedürftigkeit kommt es zu einer weiteren Eisenüberladung. Sowohl die Transfusionsbedürftigkeit als auch die Eisenüberladung nehmen einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben von MDS-Patienten. Es kommt im Verlauf zu klinischen Komplikationen der Eisenüberladung. Kardiale Komplikationen zeigen sich in Form von Herzinsuffizienzen und Arrhythmien. Zu den seltenen hepatischen Komplikationen gehören die Fibrose, Zirrhose und das Leberzellkarzinom. Ein Diabetes mellitus kann sich als sehr seltene endokrine Komplikation äußern. Klinisch beeinflusst die Eisenüberladung die MDS selbst mit einer erhöhten Infektanfälligkeit, einem gesteigerten Auftreten von Komplikationen nach einer allogenen Stammzelltransplantation sowie eine beschleunigte leukämische Transformation. Die häufigste nicht leukämische Todesursache eines MDS ist das Herzversagen [30]. Die Schädigung des Herzens kann mit einer toxischen Eisenüberladung verknüpft sein und somit eine Verbindung zwischen dem Einfluss der Eisenüberladung und dem Gesamtüberleben von MDS-Patienten herstellen.

Die kardiale Schädigung durch eine Eisenüberladung ist in der Literatur insbesondere bei transfusionsabhängigen MDS-Patienten beschrieben. Roy et al. untersuchten 2011 43 transfundierte MDS-Patienten mittels T2\* MRT. 81% der Patienten wiesen eine Eisenüberladung in der Leber und 16,8% der Patienten eine Eisenüberladung im Herzen

auf. MDS-Patienten, insbesondere transfusionsabhängige MDS-Patienten, sind prädispositioniert für kardiale Schädigungen. Dies ist hauptsächlich auf die chronische Anämie mit schwankenden Hämoglobinwerten und beeinträchtigter Gewebeoxygenierung zurückzuführen, die durch die kardiale Hämosiderose weiter verstärkt wird [31].

Die Herzinsuffizienz wird vermutlich nicht nur von der Eisenkonzentration im Gewebe, sondern auch durch die Dauer der chronischen Exposition gegenüber dem Nicht-Transferrin gebundenen Eisen (NTBI) und labilem Plasmaeisen (LPI) beeinflusst, da gerade das LPI oxidativen Stress erzeugt. Ein Patient mit einem Serumferritin von 2.500 ng/ml hat im Zweifel nicht nur mehr Eisen angesammelt als ein Patient mit einem Serumferritin von 1.500 ng/ml, sondern war auch länger der reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) ausgesetzt [32].

Es ist anzunehmen, dass die Eisenüberladung den schon vorhandenen oxidativen Stress durch die hämatopoetische Insuffizienz erhöht und die ohnehin bestehende Instabilität des präleukämischen Klon verstärkt. Somit könnte eine leukämische Transformation beschleunigt und begünstigt werden. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der Eisengehalt bei Erstdiagnose die Prognose von MDS-Patienten beeinflussen kann.

### **Wie korreliert die Abschätzung des mittels Zytologie gemessenen Eisengehalts mit dem des mittels Histologie gemessenen Eisengehalts?**

Die Diagnosestellung von myelodysplastischen Syndromen erfolgt in der Regel auf der Basis der zytologischen Untersuchung eines Knochenmark-Aspirats und kann weiter durch eine histologische Untersuchung einer Knochenmarks-Stanze erweitert werden. Die zytologische Untersuchung liefert Erkenntnisse über die Zytogenetik und Zytomorphologie der Knochenmarkszellen und dient der Klassifizierung und Risikoabschätzung von myelodysplastischen Syndromen. Die Knochenmarkszytologie erlaubt die Analyse von Zytoplasma und Kernstruktur. In der Knochenmarkshistologie können die Zellularität, Knochenmarksfibrose und weniger gut Dysplasiezeichen der einzelnen Zellreihen betrachtet werden [33]. Die Knochenmarkshistologie liefert Aufschluss über die Knochenmarksfibrose und bietet die Möglichkeit für die immunhistochemische Diagnostik. Die histologische Analyse ermöglicht die Untersuchung von Reifungs- und Funktionsstörungen der Erythropoese, Granulopoese sowie Megakaryopoese.

Für die Analyse dieser Arbeit standen 3.748 zytologische Knochenmarkspräparate und 1.250 histologische Knochenmarkspräparate zur Verfügung. Bei der gemeinsamen Betrachtung fielen zum Teil widersprüchliche Ergebnisse auf. 250 Patienten der untersuchten Kohorte wiesen einen verminderten bis normalen Eisengehalt in der Knochen-

markszytologie und ein gesteigertes bis massiv gesteigertes Eisen in der Knochenmarkshistologie auf. Mithilfe von Nachfärbungen und Kontrollanalysen konnte die Annahme aufgestellt werden, dass diese Diskrepanz auf Färbefehler zurückzuführen ist. Im ersten Analyseschritt wurde die Korrelation zwischen dem zytologischen und histologischen Eisengehalt und verschiedenen laborchemischen und klinischen Parametern untersucht. Weitestgehend zeigten sich die gleichen Korrelationen zwischen dem zytologischen Eisengehalt und den untersuchten Parametern sowie dem histologischen Eisengehalt und den entsprechenden Parametern. Ein unterschiedliches Ergebnis wurde lediglich bei der Korrelation zwischen dem Eisengehalt und der WHO Klassifikation, dem Eisengehalt und Serumtransferrin sowie zwischen dem Eisengehalt und dem Ringsideroblastenanteil erzielt. Hier zeigten sich signifikante Korrelationen in der Knochenmarkszytologie und nicht signifikante Korrelationen in der Knochenmarkshistologie. Da die histologischen Korrelationen niedrige p-Werte erreichten, ist anzunehmen, dass es aufgrund der geringen Fallzahlen an histologischen Präparaten zu keiner signifikanten Korrelation kommen konnte.

Anschließend erfolgten die Überlebenszeitanalysen der untersuchten Patientenkohorte. Der Eisengehalt in der Knochenmarkszytologie zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Prognose. Der Eisengehalt in der Histologie hingegen zeigte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Zusätzlich erfolgte eine Analyse des Gesamtüberlebens in den Subgruppen der blastischen und nicht blastischen MDS-Patienten. Bei den blastischen MDS-Patienten zeigte sich ein signifikanter Einfluss des Eisengehaltes bei Erstdiagnose in der Knochenmarkszytologie und Histologie auf das Gesamtüberleben. Bei nicht blastischen MDS-Patienten konnte kein signifikanter Einfluss in der Zytologie und Histologie gezeigt werden. Hier deckten sich dementsprechend die Ergebnisse der Knochenmarkszytologie und Histologie. Bei der Analyse der AML-Übergangszeiten des gesamten Patientenkollektivs zeigte sich kein signifikanter Einfluss des zytologischen und histologischen Eisengehaltes bei Erstdiagnose und dem relativen Risiko eines AML-Übergangs. Auch hier erfolgte eine zusätzliche Betrachtung der WHO Risikotypen. Bei blastischen MDS-Patienten konnte ein signifikanter Einfluss des Eisengehaltes auf das kumulative Risiko einer AML-Transformation nachgewiesen werden. In der Knochenmarkshistologie von blastischen MDS-Patienten konnte kein signifikanter Einfluss nachgewiesen werden ( $p = 0,029$ ). Hier ist davon auszugehen, dass kein signifikantes Ergebnis aufgrund der geringen Fallzahlen ( $n = 525$ ) erreicht wurde. Bei den nicht blastischen MDS-Patienten konnte kein signifikanter Einfluss des Eisengehaltes im Knochenmark und dem kumulativen Risiko für einen AML-Übergang nachgewiesen werden.

Zuletzt erfolgte die Analyse der Eisenstoffwechselfparameter auf ihren unabhängigen Einfluss auf die Prognose von MDS-Patienten. Hier zeigte sich nur ein geringer Einfluss des Eisengehaltes in der Knochenmarkszytologie und Knochenmarkshistologie auf die Prognose von MDS-Patienten. In der Regressionsanalyse der blastischen MDS-Patienten konnte zudem der zytologische Eisengehalt im Knochenmark überzeugen. Der histologisch gemessene Eisengehalt zeigte keinen unabhängigen Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Insgesamt zeigen der zytologisch und histologisch gemessene Eisengehalt im Knochenmark ähnliche Ergebnisse. Aufgrund der unterschiedlich großen Datenbasis an zytologischen und histologischen Knochenmarkspräparaten ist eine Aussage über die Korrelation zwischen dem zytologisch und histologisch gemessenen Eisengehaltes nicht klar formulierbar.

Die Korrelation zwischen dem zytologisch gemessenen Eisengehalt und dem histologisch gemessenen Eisengehalt ist in der Literatur bisher kaum beschrieben. Dies könnte daran liegen, dass nur für wenige Studien eine Zytologie und Histologie erforderlich sind. Zudem wird zur Kontrolle des Eisengehaltes im Krankheitsverlauf in der Regel keine weitere Knochenmarkspunktion durchgeführt, sondern diese erfolgt durch die Bestimmung des Serumferritins im peripheren Blut oder durch ein kardiales MRT. Knochenmarkspunktionen im Krankheitsverlauf erfolgen zur Analyse von Veränderungen des Risikoprofils (*Lowrisk*, *Highrisk*) und zur Analyse von AML-Transformationen. Bei diesen Verlaufsuntersuchungen wird der Eisengehalt im Knochenmark in der Regel nicht weiter betrachtet.

Bei der Diagnosestellung eines myelodysplastischen Syndroms war der Eisengehalt bisher nicht von Interesse. Auch im Krankheitsverlauf wurde dem Eisengehalt im Knochenmark keine weitere Bedeutung für die Therapieplanung mittels allogener Stammzelltherapie oder konventioneller Chemotherapie beigemessen. Die Annahme, dass der Eisengehalt zum Zeitpunkt der Erstdiagnose irrelevant sei, sollte überdacht werden, da der Eisengehalt im Knochenmark bei Erstdiagnose, wie in dieser Dissertation dargelegt, eine bedeutende Rolle bei Patienten mit einem myelodysplastischen Syndrom spielt.

Die ineffektive Hämatopoese stellt das Hauptmerkmal eines myelodysplastischen Syndroms dar. Die Mikroumgebung des Knochenmarks ist wichtig für die Qualität, Funktion und Erneuerung der hämatopoetischen Stammzelle. Mesenchymale Stromazellen (MSC) können die physiologische Hämatopoese unterstützen. Geyh et al. untersuchten im Jahr 2013 die mesenchymalen Stromazellen von 106 MDS-Patienten.

Mesenchymale Stromazellen sind vom Mesenchym abgeleitete multipotente Vorläuferzellen verschiedener Zelltypen. Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass die mesenchymalen Stromazellen von MDS-Patienten ein deutlich reduziertes Wachstums- und Proliferationsvermögen sowie eine reduzierte osteogene Differenzierung aufweisen. Zudem konnten Geyh et al. bei myelodysplastischen mesenchymalen Stromazellen eine veränderte Expression von Schlüsselmolekülen nachweisen, die an den Interaktionen mit den hämatopoetischen Stammzellen und Vorläuferzellen beteiligt sind. Die Analysen der Arbeitsgruppe zeigen, dass mesenchymale Stromazellen von MDS-Patienten strukturelle, epigenetische und funktionelle Veränderungen aufweisen und somit zu einer Beeinträchtigung der Stromazellen-Unterstützung der hämatopoetischen Stammzelle führen und zur ineffektiven Hämatopoese bei MDS beitragen können [34].

2020 untersuchten Huang et al. in ihrer Arbeit *„Iron Overload Impairs Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cells from Higher-Risk MDS Patients by Regulating the ROS-Related Wnt/ $\beta$ -Catenin Pathway“* die Auswirkungen einer Eisenüberladung auf die mesenchymalen Stromazellen bei Hochrisiko MDS-Patienten. Die Studie umfasste 40 *Highrisk* MDS-Patienten und 13 eisenüberladene MDS/AML-Patienten. Als eisenüberladene Patienten zählten Patienten mit einem Ferritinwert über 1.000 ng/ml. Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass eine Eisenüberladung die Anzahl an mesenchymalen Stromazellen verringert sowie die Proliferation und Differenzierung von MSC negativ beeinflusst. Zudem hemmt die Eisenüberladung die Genexpression von blutbildenden Signalmolekülen in den mesenchymalen Stromazellen. Die Eisenüberladung verursacht einen gesteigerten Gehalt an reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und löst somit eine Apoptose in den mesenchymalen Stromazellen aus und kann an der Progression des myelodysplastischen Syndroms beteiligt sein. Die Eisenüberladung könnte somit die Genstabilität und die mesenchymalen Stromazellen bei Hochrisiko MDS-Patienten beeinflussen, indem sie die ROS-induzierte Apoptose induziert und spezielle Signalwege aktiviert. Die Auswirkungen der Eisenüberladung auf die mesenchymalen Stromazellen könnten durch die Gabe von Antioxidanzien und Eisenchelatoren gemildert werden [35].

Die Störung der Mikroumgebung des Knochenmarks durch die ROS-bedingte Schädigung der mesenchymalen Stromazellen bietet einen möglichen Erklärungsansatz für den negativen Einfluss einer Eisenüberladung auf den Krankheitsverlauf und die Prognose von MDS-Patienten.

Durch die vorliegende Arbeit konnte statistisch nachgewiesen werden, dass der Eisengehalt im Knochenmark bei Erstdiagnose einen prognostischen Einfluss auf den Krankheitsverlauf und die leukämische Transformation hat. Sowohl in der vorliegenden Arbeit als auch in weiteren Publikationen konnte gezeigt werden, dass circa 50% der

MDS-Patienten bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einen gesteigerten Eisengehalt im Knochenmark aufweisen. Weiter konnte gezeigt werden, dass der Eisengehalt im Knochenmark im Krankheitsverlauf aufgrund der hämatopoetischen Insuffizienz und Transfusionstherapie weiter ansteigt. Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem Eisengehalt im Knochenmark und laborchemischen Parametern aufgezeigt werden. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass das Serumferritin als eigenständiger Prognosefaktor bei MDS-Patienten herangezogen werden kann.

Die Analysen dieser Arbeiten zeigen, dass das Ausmaß der Eisenspeicherung das Gesamtüberleben und den Krankheitsverlauf von MDS-Patienten, insbesondere bei blastischen Hochrisikopatienten beeinflusst. Der Eisengehalt in der Knochenmarkszytologie erweist sich als bedingter Prognosefaktor bei blastischen MDS-Hochrisikopatienten.

Mittels der Erkenntnisse aus der statistischen Analyse kann die Beurteilung der Prognose bei Erstdiagnose durch die Betrachtung des Eisengehaltes bei Erstdiagnose erweitert werden.

In zukünftigen Analysearbeiten könnten die mesenchymalen Stromazellen bei eisenüberladenen und nicht eisenüberladenen Patienten analysiert werden und die Annahme der negativen Beeinflussung der Eisenüberladung auf die ROS-bedingte Schädigung der mesenchymalen Stromazellen weiter untersucht werden.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Aul, C., D.T. Bowen, and Y. Yoshida, *Pathogenesis, etiology and epidemiology of myelodysplastic syndromes*. Haematologica, 1998. **83**(1): p. 71-86.
2. Adès, L., R. Itzykson, and P. Fenaux, *Myelodysplastic syndromes*. Lancet, 2014. **383**(9936): p. 2239-52.
3. Neukirchen, J., et al., *Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Düsseldorf deLeuk Res*, 2011. **35**(12): p. 1591-6.
4. Germing, U., et al., *No increase in age-specific incidence of myelodysplastic syndromes*. Haematologica, 2004. **89**(8): p. 905-10.
5. Ulrich Germing, R.H., Judith Neukirchen, *Epidemiologie Myelodysplastischer Syndrome*. Myelodysplastische Syndrome Bilanz des aktuellen Wissens. 2009: Ulrich Germing, Rainer Haas.
6. Sperling, A.S., C.J. Gibson, and B.L. Ebert, *The genetics of myelodysplastic syndrome: from clonal haematopoiesis to secondary leukaemia*. Nat Rev Cancer, 2017. **17**(1): p. 5-19.
7. Haferlach, T., et al., *Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes*. Leukemia, 2014. **28**(2): p. 241-7.
8. Vardiman, J., *The classification of MDS: from FAB to WHO and beyond*. Leuk Res, 2012. **36**(12): p. 1453-8.
9. Germing, U., et al., *Epidemiology, classification and prognosis of adults and children with myelodysplastic syndromes*. Ann Hematol, 2008. **87**(9): p. 691-9.
10. Germing U., S.T., Aul C., Niemeyer C., Bennet J., Haas R., *Myelodysplastische Syndrome Bilanz des aktuellen Wissens*. 2009.
11. Malcovati, L., et al., *Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes*. J Clin Oncol, 2007. **25**(23): p. 3503-10.
12. Greenberg, P.L., et al., *Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes*. Blood, 2012. **120**(12): p. 2454-65.
13. Voso, M.T., et al., *Revised International Prognostic Scoring System (IPSS) predicts survival and leukemic evolution of myelodysplastic syndromes significantly better than IPSS and WHO Prognostic Scoring System: validation by the Gruppo Romano Mielodisplasie Italian Regional Database*. J Clin Oncol, 2013. **31**(21): p. 2671-7.
14. Gattermann, N., *The treatment of secondary hemochromatosis*. Dtsch Arztebl Int, 2009. **106**(30): p. 499-504, i.
15. Germing, U., et al., *Myelodysplastic syndromes: diagnosis, prognosis, and treatment*. Dtsch Arztebl Int, 2013. **110**(46): p. 783-90.

16. Steensma, D.P., *Myelodysplastic Syndromes: Diagnosis and Treatment*. Mayo Clin Proc, 2015. **90**(7): p. 969-83.
17. Sauntharajah, Y., et al., *A simple method to predict response to immunosuppressive therapy in patients with myelodysplastic syndrome*. Blood, 2003. **102**(8): p. 3025-7.
18. Estey, E., et al., *Effect of diagnosis (refractory anemia with excess blasts, refractory anemia with excess blasts in transformation, or acute myeloid leukemia [AML]) on outcome of AML-type chemotherapy*. Blood, 1997. **90**(8): p. 2969-77.
19. Raj, K. and G.J. Mufti, *Azacytidine (Vidaza(R)) in the treatment of myelodysplastic syndromes*. Ther Clin Risk Manag, 2006. **2**(4): p. 377-88.
20. Cappellini, M.D. and I. Motta, *Anemia in Clinical Practice-Definition and Classification: Does Hemoglobin Change With Aging?* Semin Hematol, 2015. **52**(4): p. 261-9.
21. Pilo, F., et al., *Perls Stain Grade in Bone Marrow Aspirate Correlates with Overall Survival in Low-Risk Myelodysplastic Patients*. Acta Haematol, 2021. **144**(3): p. 332-336.
22. Song, L.L., et al., *[Study of abnormal iron metabolism parameters and iron overload in patients with myelodysplastic syndromes]*. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi, 2016. **37**(10): p. 903-907.
23. Senturk Yikilmaz, A., et al., *In myelodysplastic syndrome cases, what should be the level of ferritin which has prognostic value?* Transfus Clin Biol, 2019. **26**(4): p. 217-223.
24. Okabe, H., et al., *The bone marrow hematopoietic microenvironment is impaired in iron-overloaded mice*. Eur J Haematol, 2014. **93**(2): p. 118-28.
25. Bowen, D., et al., *Antioxidant enzyme expression in myelodysplastic and acute myeloid leukemia bone marrow: further evidence of a pathogenetic role for oxidative stress?* Haematologica, 2003. **88**(9): p. 1070-2.
26. Westhofen, G., et al., *Comprehensive Genomic Analysis Provides Further Evidence That Iron Overload Can Induce Genetic Instability in Myelodysplastic Syndromes*. Blood, 2015. **126**(23): p. 2842-2842.
27. Stuart-Smith, S.E., D.A. Hughes, and B.J. Bain, *Are routine iron stains on bone marrow trephine biopsy specimens necessary?* J Clin Pathol, 2005. **58**(3): p. 269-72.
28. Malcovati, L., M.G. Della Porta, and M. Cazzola, *Predicting survival and leukemic evolution in patients with myelodysplastic syndrome*. Haematologica, 2006. **91**(12): p. 1588-90.

29. de Swart, L., et al., *Transfusion-Dependency Is the Most Important Prognostic Factor for Survival in 1000 Newly Diagnosed MDS Patients with Low- and Intermediate-1 Risk MDS in the European LeukemiaNet MDS Registry*. *Blood*, 2011. **118**(21): p. 2775.
30. Nachtkamp, K., et al., *Causes of death in 2877 patients with myelodysplastic syndromes*. *Ann Hematol*, 2016. **95**(6): p. 937-44.
31. Moukalled, N.M., et al., *Iron overload in patients with myelodysplastic syndromes: An updated overview*. *Cancer*, 2018. **124**(20): p. 3979-3989.
32. Gattermann, N., *Iron overload in myelodysplastic syndromes (MDS)*. *Int J Hematol*, 2018. **107**(1): p. 55-63.
33. Germing U., S.C., *Myelodysplastische Syndrome Bilanz des aktuellen Wissens*. 2009.
34. Geyh, S., et al., *Insufficient stromal support in MDS results from molecular and functional deficits of mesenchymal stromal cells*. *Leukemia*, 2013. **27**(9): p. 1841-51.
35. Huang, L., et al., *Iron Overload Impairs Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cells from Higher-Risk MDS Patients by Regulating the ROS-Related Wnt/ $\beta$ -Catenin Pathway*. *Stem Cells Int*, 2020. **2020**: p. 8855038.

## 7 Danksagung

In erster Linie möchte ich mich bei Professor Dr. med. Ulrich Germing für die gute Betreuung bedanken. Ich danke Ihnen für Überlassung des Promotionsthemas, für den stetigen Austausch, für Ihre Hilfestellungen und Motivation. Die gemeinsame Zusammenarbeit hat meinen ärztlichen Werdegang geprägt und das Interesse an wissenschaftlicher Arbeit geweckt.

Ich danke Herrn Privatdozent Dr. med. David Kremer für die Übernahme der Zweitbetreuung.

Meine große Dankbarkeit gilt meiner Familie für die Ermöglichung meines Studiums und meines beruflichen Werdegangs. Ich danke euch für die stetige Unterstützung auf meinem gesamten Lebensweg.

Ich danke Ruth für die laufenden Korrekturen und Anregungen.

Mein tiefer Dank gilt meinem langjährigen Freund Lukas. Ich danke dir für deine bedingungslose Unterstützung, dein Verständnis, dein Vertrauen und deinem stetigen Ansporn, sowie natürlich für deine EDV-Unterstützung. Ohne dich, wäre ich diesen Weg vermutlich nicht gegangen.