Aus der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

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

Prognostische Bedeutung von krankheitsbezogenen Risikofaktoren und Behandlungsansätzen bei Patienten mit fortgeschrittenen myelodysplastischen Neoplasien (MDS)

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der

Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Claudia Lesch

2024

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Ulrich Germing

Zweitgutachterin: Prof. Dr.med. Nadja Lehwald-Tywuschik

Meinen Eltern

Teile dieser Arbeit wurden im Rahmen des EHA2022 Hybrid Kongresses (9.-17. Juni 2022, Wien) als Poster vorgestellt. Ein Abstract dieses Kongressbeitrages wurde veröffentlicht:

PROGNOSTIC IMPACT OF DISEASE-RELATED RISK FACTORS AND TREATMENT APPROACHES IN PATIENTS WITH ADVANCED MYELODYSPLASTIC SYNDROMES (MDS)

Claudia Lesch

Author(s): Claudia Lesch, Andrea Kündgen, Kathrin Nachtkamp, Annika Kasprzak, Corinna Strupp, Martina Rudelius, Norbert Gattermann, Guido Kobbe, Barbara Hildebrandt, Ulrich Germing

(Abstract release date: 05/12/22) EHA Library. Lesch C. 06/10/2022; 357634; P772

I Zusammenfassung

Die myelodysplastischen Neoplasien (MDS) umfassen eine heterogene Gruppe klonaler hämatopoetischer Stammzellerkrankungen, die neben einer hämatopoetischen Insuffizienz insbesondere durch das erhöhte Risiko der Entwicklung einer sekundären akuten myeloischen Leukämie (AML) gekennzeichnet sind. Für Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung sind die therapeutischen Optionen limitiert. Als spezifische Standardtherapie zugelassen ist neben der Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation eine epigenetische Therapie mit hypomethylierenden Substanzen (HMA). Seit den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts wurden verschiedene Therapiestrategien angewandt, wobei es unklar ist, ob von diesen überhaupt welche zu einer substanziellen Prognoseverbesserung geführt haben. Mit dem Ziel, den prognostischen Einfluss krankheitsassoziierter Parameter, aber auch der durchgeführten Behandlungsansätze auf Gesamtüberleben und Risiko einer AML-Transformation bei Patienten mit fortgeschrittenem MDS zu evaluieren, haben wir 432 MDS-Patienten der letzten 40 Jahre mit MDS EB-1/EB-2 nach WHO 2016 aus dem Düsseldorfer MDS-Register analysiert. Alle Therapieverfahren vor Übergang in eine AML wurden dokumentiert. Die Patienten wurden bis zum 31. Dezember 2021 oder bis zum Tod nachbeobachtet. 60,4 % der Patienten waren männlich und 39,6 % weiblich. Das mediane Erkrankungsalter lag bei 67 (22-93) Jahren. Das Jahr der Erstdiagnose lag zwischen 1969 und 2019. Ein MDS EB-1 wurde in 182 Fällen, ein MDS EB-2 in 250 Fällen diagnostiziert. Die mediane Lebenserwartung in der gesamten Kohorte betrug 22 (1-357) Monate. Eine Progression zur AML trat bei 43 % der Patienten auf. Die mediane Zeitdauer bis zur Transformation in eine AML betrug 11 Monate. 42,6 % der Patienten wurden rein supportiv (BSC) behandelt. BSC führte zu einem medianen Überleben von 13 Monaten. Patienten, die mit HMA behandelt wurden (18%), zeigten ein medianes Überleben von 26 Monaten, was signifikant (p=0,002) besser war als BSC. Eine Induktionschemotherapie (6 %) führte zu einem medianen Überleben von 21 Monaten, eine Therapie mit *low-dose ARA-C* (LDAC) (4,6 %) zu einem kurzen medianen Überleben von nur 9 Monaten. Das längste mediane Überleben von 131 Monaten wurde nach allogener Stammzelltransplantation (22 %) beobachtet. 19 % der Patienten wurden im Kontext von Studien behandelt. Patienten mit einer Erstdiagnose (ED) vor dem Jahr 2005 zeigten ein signifikant schlechteres Überleben (p<0,005) als Patienten mit einer ED ab 2005. In einer Subgrupppenanalyse für rein supportiv behandelte Patienten blieb dieser Überlebensvorteil aber aus (p=0,08). Ein hochkomplex aberranter Karyotyp (Klassifikation ,,sehr ungünstig‘‘ nach IPSS-R) führte zu einem um 2 Jahre kürzeren Überleben als ein als ,,günstig‘‘ zu klassifizierender Karyotyp. Die multivariate Cox-Regressionsanalyse zeigte, dass die Therapiekategorie (p<0,00005) gemeinsam mit dem Karyotyp nach IPSS-R (p<0,0005) und dem Hämoglobinwert (Hb < 10 g/dl vs. ≥ 10 g/dl) (p=0,003) als einzige unabhängige Variablen das Überleben signifikant beeinflussten. Der WHO-Typ (EB-1/2) zeigte keinen für sich unabhängigen Einfluss auf das Gesamtüberleben (p=0,204). Unsere *Real-World*-Daten bestätigen, dass HMA das mediane Überleben im Vergleich mit BSC verbessern und den Zeitpunkt einer möglichen Krankheitsprogression in eine AML statistisch signifikant hinauszögern können (p=0,008). Ein Langzeitüberleben ist aber nur nach Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation möglich. Daher sollten alle Patienten mit einem Hochrisiko-MDS bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose für diese Therapieoption evaluiert werden. In Anerkennung der Tatsache, dass es bei MDS-Patienten zu einer prognostisch ungünstigen klonalen Evolution kommen kann, sollte zudem die Chromosomenanalyse als wichtigster prognoserelevanter krankheitsassoziierter Faktor in regelmäßigen Abständen wiederholt werden.

II *Summary*

Myelodysplastic neoplasms (MDS) comprise a heterogeneous group of clonal hematopoietic stem cell diseases which, in addition to hematopoietic insufficiency, are characterized in particular by the increased risk of developing secondary acute myeloid leukemia (sAML). In addition to allogeneic stem cell transplantation, epigenetic therapy with hypomethylating substances (HMA) is approved as a specific standard therapy. Since the 1980s, various therapeutic strategies have been used, although it is unclear whether any of these have led to a substantial improvement in the prognosis at all. With the aim of evaluating the prognostic influence of disease-associated parameters but also of the treatment approaches carried out on overall survival and risk of AML transformation in patients with advanced MDS, we analyzed 432 MDS patients with blast excess according to WHO 2016 from the Düsseldorf MDS Registry during the last 40 years. All therapeutic procedures prior to the development of acute myeloid leukemia (AML) were documented. Patients were followed up until 31st December 2021, or until death. 60.4 % of the patients were male and 39.6 % female. The median age of onset was 67 (22-93) years. The year of first diagnosis was between 1969 and 2019. 182 cases of MDS EB-1 and 250 cases of MDS EB-2 were diagnosed. The median life expectancy in the entire cohort was 22 (1-357) months. Progression to AML occurred in 43 % of patients. The median time to transformation into AML was 11 months. 42.6 % of patients were treated purely supportive (BSC). BSC resulted in a median survival of 13 months. Patients treated with HMA had a median survival of 26 months, which was significantly (p=0.002) better than BSC. Induction chemotherapy resulted in a median survival of 21 months. Patients receiving low-dose cytarabine (4.6 %) had a short median survival of only 9 months. The longest median survival of 131 (range) months was observed after allogeneic stem cell transplantation. 19 % of patients were treated in the context of studies. Patients with an initial diagnosis before 2005 showed significantly worse median overall survival (p<0.005) than patients with an initial diagnosis from 2005 onwards. In a subgroup analysis for purely supportive patients, however, this survival advantage failed to materialize (p=0.08). A highly complex aberrant karyotype (classification "very unfavorable" according to IPSS-R) led to a 2-year shorter survival than a karyotype classified as "favorable". The multivariate Cox regression analysis showed that the therapy category (p<0.00005) together with the karyotype according to IPSS-R (p<0.0005) and the hemoglobin value) (</≥10g/dl) (p=0.003) were the only parameters influencing survival independently. The WHO type (EB-1/2) showed no independent influence on overall survival (p=0.204). Our real-world data confirm that hypomethylating agents improve median overall survival compared to supportive therapy alone and can statistically significantly delay the timing of possible disease progression to AML (p=0.008). However, long-term survival is only possible by performing allogeneic stem cell transplantation. Therefore, all patients with HR-MDS should be evaluated for this treatment option at the time of initial diagnosis. Furthermore, in recognition of the fact that prognostically unfavorable clonal evolution may occur in MDS patients, chromosome analysis as the most important prognostic disease-associated factor should also be repeated at regular intervals.

III Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
alloatrapla	allogene Stammzelltransplantation
AML	akute myeloische Leukämie
ANC	absolute Neutrophilenzahl
AA	Aplastische Anämie
ATG	Antithymozytenglobulin
ATRA	*all-trans retinoic acid*
Aza	Azacitidin
BCL-2	B-Zell-Lymphom-2
BSC	*best supportive care*
CCR	*conventional care regimes*
CCUS	*clonal cytopenia of undetermined significance*
CHIP	*clonal hematopoiesis of indeterminate potential*
CMML	chronische myelomonozytäre Leukämie
CMV	Cytomegalivirus
CR	komplette Remission
Del	Deletion
Del(5q)	Deletion (5q), 5q-minus-Syndrom
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DLI	*donor lymphocyte infusion*
EBV	Ebstein-Barr-Virus
ED	Erstdiagnose
ELN	*European LeukemiaNet*
EMA	*European Medicine Agency*
EPO	Erythropoetin
ESA	Erythropoese-stimulierende Faktoren
FAB	*French-American-British*
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
g/dl	Gramm/Deziliter
GvHD	*Graft-versus-host-disease*
Hb	Hämoglobinwert
HCT-CI	*Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity Index*
HDAC	Histon-Deacytelasen
HI	*hematological improvement*
HIV	*human immunodeficiency virus*
HLA	humanes Leukozytenantigen
HMA	hypomethylierende Substanzen
HR-MDS	Hochrisiko-MDS
HSC	hämatopoetische Stammzelle
IC	Induktionschemotherapie
ICUS	*idiopathic cytopenia of undetermined significance*
IMiD	immunmodulatorische Substanzen
INT	*intermediate*
INT-1	*Intermediate-1 risk*
INT-2	*Intermediate-2 risk*
IPSS	*International Prognostic Scoring System*

IPSS-M	*Molecular International Prognostic Scoring System*
IPSS-R	*Revised International Prognostic Scoring System*
IWG	*International Working Group*
KM	Knochenmark
LDAC	*low-dose ARA-C*
LDH	Laktatdehydrogenase
LR-MDS	Niedrigrisiko-MDS
LZ	Leukozyten
MA	myeloablative Konditionierung
MCV	mittleres korpuskuläres Volumen
MDS	Myelodysplastische Syndrome/Myelodysplastische Neoplasien
MDSCs	*Myeloid-derived suppressor cellcs*
MDS-EB	MDS mit Blastenexzess
MDS-MLD	MDS mit multilineärer Dysplasie
MDS-MLD-RS	MDS mit multilineärer Dysplasie und Ringsideroblasten
MDS-MPN	Myelodysplastische/Myeloproliferative Erkrankungen
MDS-RS	MDS mit Ringsideroblasten
MDS-RS-SLD	MDS mit unilineärer Dysplasie und Ringsideroblasten
MDS-SLD	MDS mit unilineärer Dysplasie
MDS-U	unklassifiziertes myelodysplastisches Syndrom
MRD	*minimal residual disease*
NGS	*Next Generation Sequencing*
NMA	*non-myeloablative conditioning*
NRM	*non relapse mortality*
ORR	*overall response rate*/Gesamtansprechrate
OS	*overall survival*/Gesamtüberleben
pB	peripheres Blut
PFS	progressionsfreies Überleben
PNH	paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PR	partielle Remission
QoL	*Health-related quality of life, gesundheitsbezogene Lebensqualität*
RA	refraktäre Anämie
RAEB	refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss
RAEB-T	refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss in Transformation
RARS	refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten
RCMD	refraktäre Anämie mit multilineärer Dysplasie
RCMD-RS	refraktäre Anämie mit multilineärer Dysplasie und Ringsideroblasten
RCUD	refraktäre Anämie mit unilineärer Dysplasie
RIC	*reduced intensity Conditioning*
RN	refraktäre Neutropenie
RS	Ringsideroblast
RT	refraktäre Thrombozytopenie
sAML	sekundäre akute myeloische Leukämie
tAML	therapieassoziierte akute myeloische Leukämie
SARS-CoV-2	*Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2*
SNP	*Single-nucleotide polymorphism-Array*
TZ	Thrombozyten
WBC	Leukozyten
WHO	*World health organization*

IV Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Diagnostik der myelodysplastischen Syndrome……..	5
Tabelle 2	Auswahl möglicher chromosomaler Aberrationen bei MDS-Patienten….	8
Tabelle 3	Karyotyp nach IPSS-R…….	9
Tabelle 4	mutierte Gene bei MDS, Auswahl, Häufigkeit >5 %……	11
Tabelle 5	FAB-Klassifikation der MDS……	12
Tabelle 6	WHO 2001-Klassifikation…….	13
Tabelle 7	WHO 2008-Klassifikation…….	14
Tabelle 8	WHO 2016-Klassifikation…….	15
Tabelle 9	IPSS……..	17
Tabelle 10	IPSS-R ……	19
Tabelle 11	Protokolle einer Induktionschemotherapie…….	25
Tabelle 12	Patientencharakteristika der Gesamtkohorte……	37
Tabelle 13	prozentualer Anteil Knochenmarkblasten …….	38
Tabelle 14	Verteilung des IPSS in der Gesamtkohorte……...	39
Tabelle 15	Verteilung des IPSS-R in der Gesamtkohorte……..	39
Tabelle 16	Karyotyp nach IPSS-R, Verteilung in der Gesamtkohorte …….	40
Tabelle 17	Patientencharakteristika der Subgruppen EB-1 und EB-2……..	42
Tabelle 18	prozentualer Anteil Knochenmarkblasten (Subgruppe MDS-EB-1) …….	43
Tabelle 19	prozentualer Anteil der Knochenmarkblasten (Subgruppe MDS-EB-2) ..	43
Tabelle 20	Therapiemaßnahmen der Gesamtkohorte ……	44
Tabelle 21	Behandlungskategorie/intensivste Therapie…….	45
Tabelle 22	Patientencharakteristika, Gegenüberstellung der vier Behandlungskategorien Zytoreduktion, Atra/Valproat, LDAC, IMiDs……	47
Tabelle 23	Patientencharakteristika, Gegenüberstellung der vier Behandlungskategorien BSC, HMA, IC, alloatrapla…….	49
Tabelle 24	Kreuztabelle I: Therapiekategorie * Geschlecht……..	51
Tabelle 25	Kreuztabelle II: Therapiekategorie * WHO 2016……..	52
Tabelle 26	Kreuztabelle III: Therapiekategorie * IPSS……	53

Tabelle 27 Kreuztabelle IV: Therapiekategorie * IPSS-R……... 54

Tabelle 28 Kreuztabelle V: Therapiekategorie * Karyotyp (nach IPSS-R) …….. 55

Tabelle 29 Kreuztabelle VI: WHO2016 * Karyotyp (nach IPSS-R) ……. 56

Tabelle 30 Kreuztabelle VII: Therapiekategorie * AML Übergang…… 57

Tabelle 31 Kreuztabelle VIII: Therapiekategorie * definitives Schicksal…….. 58

Tabelle 32 multivariate Analyse von Prognoseparametern …… 70

Tabelle 33 im Kontext von Studien behandelte Patienten……... 73

V Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Medianes Überleben in Abhängigkeit von der Therapiekategorie…….	61
Abb. 2	Medianes Überleben in Abhängigkeit von der Therapiekategorie, nur Patienten mit IPSS *INT-2* oder *high*……...	62
Abb. 3	Medianes Überleben in Abhängigkeit von der Therapiekategorie, nur Patienten mit ,,ungünstigem‘‘ oder ,,sehr ungünstigem‘‘ Karyotyp nach IPSS-R ……	64
Abb. 4	Überlebenskurve in Abhängigkeit von der Therapiekategorie, Patienten mit ,,sehr günstigem‘‘ oder ,,günstigem‘‘ Karyotyp nach IPSS-R……..	65
Abb. 5	Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Karyotyp nach IPSS-R……...	66
Abb. 6	Überlebenskurven für Patienten mit allogener Stammzelltransplantation in Abhängigkeit vom Karyotyp nach IPSS-R……	67
Abb. 7	Überlebenskurven für Patienten der Therapiekategorie HMA in Abhängigkeit vom Karyotyp nach IPSS-R…….	68
Abb. 8	Überlebenskurven der Patienten in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Erstdiagnose……...	69
Abb. 9	Überlebenskurven der rein supportiv behandelten Patienten in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Erstdiagnose…….	71
Abb. 10	Kumulatives AML-Risiko aller Patienten……	75
Abb. 11	Kumulatives AML-Risiko bezogen auf den WHO-Subtyp (EB-1/EB-2)…	76
Abb. 12	Kumulatives AML-Risiko in Abhängigkeit von der Therapiekategorie…..	77
Abb. 13	Kumulatives AML-Risiko, nur Therapiekategorie HMA oder BSC……...	78
Abb. 14	Überlebenskurven für Patienten der Therapiekategorie HMA oder BSC.	79

VI Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung……I

Summary……II

Abkürzungsverzeichnis…….. III

Tabellenverzeichnis……... IV

Abbildungsverzeichnis…… V

Inhaltsverzeichnis……VI

1. Einleitung……..1

1.1 Definition, Epidemiologie, Pathogene, Klinische Manifestation 1

1.2 Sicherung der Diagnose und Untersuchungsmethoden 4

1.3 Klassifikation des MDS 11

1.4 Prognosescores (IPSS, IPSS-R)..... ..16

1.5 Grundsätze der Therapiestrategie 20

1.6 Charakterisierung und Beschreibung der unterschiedlichen Therapieformen…..21

1.6.1 *best supportive Care* (BSC)……21

1.6.2 Hypomethylierende Substanzen (HMA)……...22

1.6.3 Induktionschemotherapie (IC)……24

1.6.4 Immunmodulatorische Substanzen (IMiD)……..26

1.6.5 *low-dose ARA-C* (LDAC)…….. .28

1.6.6 HDAC-Inhibitoren/Valproinsäure/all-trans-Retinsäure……...28

1.6.7 Zyotreduktion……29

1.6.8 Tipifarnib ……29

1.6.9 Allogene Stammzelltransplantation (alloatrapla) ……30

1.7 Ziele der Arbeit …… …32

2. Material und Methoden..... 34

2.1 Patientengut und Datenakquise ……. 34

2.2 Methoden 35

3. Ergebnisse 36

3.1 Patientencharakteristika der Gesamtkohorte 36

3.1.1 Morphologische Charakteristika 38

3.1.2 IPSS, IPSS-R; Karyotyp 38

3.1.3 Subgruppenvergleich WHO Typ EB-1 und EB-2.....41

3.1.4 Therapiemaßnahmen und Therapiekategorien 44
3.1.5 Gegenüberstellung der Patientencharakteristika in den verschiedenen Therapiekategorien……46
3.2 Kreuztabellen (Kontingenztafeln) 51
3.2.1 Therapiekategorie * Geschlecht 51
3.2.2 Therapiekategorie * WHO 2016 52
3.2.3 Therapiekategorie * IPSS 53
3.2.4 Therapiekategorie * IPSS-R 54
3.2.5 Therapiekategorie * Karyotyp (nach IPSS-R) 55
3.2.6 WHO2016 * Karyotyp (nach IPSS-R) 56
3.2.7 Therapiekategorie * AML Übergang 57
3.2.8 Therapiekategorie * definitives Schicksal 58
3.3 Nicht parametrische Tests, Subgruppenvergleich (BSC, HMA, IC, alloatrapla)...59
3.3.1 ANC 59
3.3.2 Hämoglobin-Werte 59
3.3.3 Thrombozyten-Werte 59
3.3.4 Leukozyten-Werte 60
3.3.5 Knochenmarkblasten …… 60
3.4 Kaplan-Meier-Kurven ……60
3.4.1 Mediane Überlebenszeiten bezogen auf die Therapiekategorie 60
3.4.2 Patienten mit IPSS *INT-2* oder *high*……62
3.4.3 Patienten mit ,,ungünstigem"/,,sehr ungünstigem" Karyotyp n. IPSS-R…...63
3.4.4 Patienten mit ,,sehr günstigem‘‘/ ,,günstigem‘‘ Karyotyp nach IPSS-R 64
3.4.5 Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Karyotyp nach IPSS-R …… 66
3.4.6 Allogen stammzelltransplantierte Patienten 67
3.4.7 Hypomethylierende Substanzen 68
3.4.8 Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der ED ……..69
3.5 Multivariate Einflussfaktoren auf das mediane Überleben der Gesamtkohorte…70
3.6 Beantwortung der Fragen……71

3.6.1 Hat sich die Prognose der Patienten mit einem MDS mit Blastenexzess (EB-1 und EB-2 nach WHO 2016), die lediglich eine Supportivtherapie erhalten haben, in den letzten Jahrzehnten substanziell verbessert?..... …71
3.6.2 Welche spezifischen Therapieoptionen sind den Patienten konkret in diesem Zeitraum angeboten worden?..... 72
3.6.3 Wieviele Patienten sind in Ermangelung standardisierter Therapieprotokolle in klinischen Studien behandelt worden?…….....73
3.6.4 Wieviele der Patienten entwickelten im weiteren Verlauf eine AML? Hatten die verschiedenen Interventionen eine Auswirkung auf den natürlichen Krankheitsverlauf beziehungsweise den Krankheitsprogress? …….. 75
3.6.5 Ist die Zulassung der Substanz Azacitidin im Kontext der erhobenen Resultate gerechtfertigt und sind die Daten aus den Zulassungsstudien reproduzierbar?.....78
3.7 Zusammenfassung der wesentlichen Befunde der Datenauswertung……...81
4. Diskussion……..84
4.1 Diskussion der Ergebnisse ……..... 84
4.2 Kritische Wertung und Limitationen der Auswertung…….91
5. Literaturverzeichnis……..93
6. Danksagung.....115

1. Einleitung

1.1. Definition, Epidemiologie, Pathogenese, klinische Manifestation

Die Myelodysplastischen Neoplasien (MDS) umfassen eine sehr heterogene Gruppe von klonalen Neoplasien der hämatopoietischen Stammzelle (List et al., 2004). Das charakteristische und kennzeichnende Merkmal dieser Erkrankungsgruppe ist die namensgebende Reifungsstörung (=Dysplasie) der Hämatopoese (Cazzola et al., 2005). Hieraus resultiert zunächst eine Produktion fehlerhafter und funktionsgestörter Blutzellen mit verkürzter Lebensdauer und früher Apoptose. Infolgedessen kommt es im weiteren Verlauf zu einer variablen Zytopenie von einer, zwei oder aller drei Blutreihen im peripheren Blut (Germing et al., 2001; Foran et al., 2012; Visconte et al., 2014).

Prognostisch bedeutsam und zugleich der entscheidende Faktor für die häufig im Vergleich zur nicht erkrankten Gesamtbevölkerung reduzierte Lebenserwartung ist das signifikant erhöhte Risiko dafür, im weiteren Krankheitsverlauf eine sekundäre akute myeloische Leukämie (sAML) zu entwickeln. Etwa jeder fünfte MDS-Patient wird diese Transformation zur AML durchlaufen (Neukirchen et al., 2015). Das fortgeschrittene MDS geht typischerweise bereits mit einem Blastenexzess im Knochenmark einher und unterscheidet sich von der Diagnose AML durch eine maximal mögliche Blastenanzahl von <20 % im peripheren Blut oder Knochenmark (Arber et al., 2016). Wird dieser Cutpoint überschritten, so liegt definitionsgemäß eine AML vor, mit der das fortgeschrittene MDS biologisch und klinisch verwandt ist.

Die jährliche Neuerkrankungsrate liegt bei etwa 4-5 pro 100.000 Einwohner pro Jahr (Neukirchen et al., 2011). Mit jeder Lebensdekade steigt die Inzidenz deutlich an, so liegt sie bei über 70-jährigen Menschen bereits bei >30/100.000 Einwohner pro Jahr (Aul et al., 1992; Germing et al., 2008; Rollison, 2008). Das MDS gehört damit zu den häufigsten bösartigen Erkrankungen des Knochenmarks (Cazzola et al., 2005) und ist eine typische Alterserkrankung mit einem medianen Erkrankungsalter von 70 Jahren, kann in seltenen Fällen aber auch bei jungen Erwachsenen und Kindern auftreten (Germing et al., 2008). Außer für die Subgruppe mit einem isolierten 5q-Syndrom (del5q) besteht eine leichte Dominanz für das männliche Geschlecht (Rollinson et al., 2008).

Die exakte Pathogenese der Erkrankung ist nicht bis in jedes Detail verstanden und auch weiterhin Gegenstand von Forschung und Studien. Unstrittig und mittlerweile gut belegt ist die Tatsache, dass die ätiologisch wesentliche Bedeutung für die Entstehung eines MDS in genetischen Aberrationen der Stammzelle zu finden ist (Walter et al., 2012). Diese stellen bis auf die sehr seltenen angeboren kongenitalen und mit Keimbahnmutationen (Dokal, 2000; Feurstein, 2021) einhergehenden familiären Formen vorwiegend im Laufe des Lebens

erworbene genetische Aberrationen dar. Einige hereditäre Erkrankungen wie eine Fanconi Anämie oder die Diamond- Blackfan Anämie erhöhen das Risiko für die Entwicklung eines MDS signifikant (Bannon et al., 2016; Chao et al., 2017).

In fast allen Fällen entwickelt sich die Erkrankung über die Vorstufe einer klonalen Hämatopoese unklarer Signifikanz (CHIP). CHIP bezeichnet das Vorliegen somatischer klonaler Veränderungen mit einer Allelfrequenz von mindestens 2 % in Knochenmarkzellen, die aber noch nicht mit Anzeichen einer hämatologischen Neoplasie und Zytopenie einhergehen (Steensma et al., 2015; Valent et al., 2019). Insbesondere beim älteren Menschen nimmt die Inzidenz eines CHIP deutlich zu (Jaiswal et al., 2019). Während sich eine klonale Hämatopoese bei unter 40-Jährigen bei weniger als 1 % nachweisen lässt, steigt dieser Anteil auf bis zu 30 % bei über 80-Jährigen an (Genovese et al., 2014). Das Risiko eines Übergangs von CHIP in ein MDS liegt bei etwa 0,5-1 % pro Jahr (Steensma et al., 2015).

Für die somatischen Mutationen der hämatopoetischen Progenitorzelle ist typisch, dass diese häufig an entscheidender Stelle an Signaltransduktionswegen und an epigenetischer Regulation beteiligt sind. Sie werden daher auch als Treibermutationen bezeichnet (Papaemmanuil et al., 2013). Die genetische Veränderung ist daher ein wesentlicher Ausgangspunkt der Erkrankung, reicht aber allein typischerweise eben nicht aus, damit sich das Vollbild eines MDS entwickeln kann.

Neben der genetischen Instabilität rückt die Bedeutung eines veränderten Mikroenvironments für die Pathogenese des MDS vermehrt in den Mittelpunkt der Betrachtung (Woll et al., 2014). Umweltfaktoren, die Einwirkung von Noxen wie Zigarettenrauchen, aber auch Auswirkungen von oxidativem Stress und chronischen Entzündungsprozessen sowie die Immundefizienz des älteren Menschen bewirken eine Veränderung des Umgebungsmilieus der hämatopoietischen Stammzelle (Geyh et al., 2013). Die so entstandenen Alterationen und Veränderungen der Epigenetik (Issa et al., 2013), aber auch pathologisch aktivierte Immunzellen wie myeloide Suppressorzellen (MDSCs) scheinen eine bedeutsame Rolle dafür zu spielen, ob der maligne Klon am Ende den entscheidenden dominanten Wachstumsvorteil gegenüber der gesunden Hämatopoese entwickelt (Will et al., 2012; Sallman et al., 2019). Diese sich sequenziell, oft schleichend und stufenweise entwickelnden Veränderungen auch der Tumorzellumgebung führen zu der natürlichen Selektion des malignen Klons. Durch diese Dominanz kommt es schlussendlich zur Verdrängung der gesunden Hämatopoese mit fehlerhafter Ausreifung der betroffenen Zellen. Im weiteren Verlauf führen eine weitere Akquisition spezifischer Veränderungen sowie eine klonale Evolution zu einer weiteren Entdifferenzierung, an deren Ende die leukämische Transformation durch Anreicherung von pathologischen Blasten steht (Sperling et al., 2017; Menssen et al., 2020).

In über 90 % der Fälle handelt es sich um ein primäres oder idiopathisches MDS (De-Novo-MDS). Hier lässt sich anamnestisch kein sicherer Auslöser finden. Sekundäre oder therapieassoziierte Formen (s-MDS/t-MDS) entstehen auf dem Boden vorbestehender Knochenmarkerkrankungen oder als Folge von genetischen Schädigungen durch eine vorangegangene zytotoxische Chemotherapie (Candelaria et al., 2015), Radiotherapie (Kaplan et al., 2011) oder Radiojodtherapie. Ein t-MDS zeichnet sich häufiger durch das Auftreten komplexer chromosomaler Veränderungen aus und ist seltener nur mit Einzelgenmutationen assoziiert als das primäre MDS. Die Prognose ist bedeutsam schlechter (de Roos et al., 2007) mit einer durchschnittlichen Überlebensdauer von etwa 11 Monaten. Die Latenzzeit bis zum Auftreten der Zweitneoplasie beträgt oftmals nur wenige Jahre. Dieser meist kurze Zeitraum bis zur Entwicklung eines t-MDS stellt einen wesentlichen Unterschied zu den MDS-Fällen dar, in denen ein Zusammenhang mit der Exposition mit Noxen im Rahmen einer Berufserkrankung vorliegt. Hier liegt der Zeitraum zwischen Exposition und Auftreten der Erkrankung bei durchschnittlich 10 bis 20 Jahren. Als anerkannte Berufserkrankung gilt auszugsweise die Exposition gegenüber benzolhaltigen Stoffen (Galbraith et al., 2010), organischen Lösungsmitteln und Pestiziden.

Die klinischen Befunde der MDS-Patienten sind sehr heterogen und maßgeblich von Ausmaß, Anzahl und Dynamik der Zytopenien geprägt. Oftmals entwickeln sich Symptome schleichend. Im Kontext der heute häufig durchgeführten Routineuntersuchungen oder im Rahmen anderweitig indizierter Blutbildkontrollen ist auch die Detektion einer Zytopenie als Zufallsbefund beim asymptomatischen Patienten nicht ungewöhnlich. Die bei weitem häufigste Zytopenie ist in 90 % der Fälle eine Anämie, oftmals assoziiert mit relevanter Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Giesinger et al, 2021). Für viele der bereits älteren und kardiopulmonal vorbelasteten Patienten führen oftmals schon Hämoglobinwerte <10 g/dl zu bemerkbaren und den Alltag einschränkenden subjektiven Anämiesymptomen wie Fatigue, Konzentrationsschwäche und Belastungsdyspnoe. In etwa 50 % der Fälle findet sich eine Panzytopenie oder Bizytopenie (Foran und Shammo, 2012). Eine Verringerung von funktionsfähigen Leukozyten - insbesondere neutrophiler Granulozyten - erhöht das Infektionsrisiko vor allem für wiederkehrende Infektionen der Haut oder des Bronchialsystems. Die Thrombozytopenie kann sich durch das Auftreten von Blutungszeichen wie petechiale Einblutungen, Schleimhautblutungen, oder spontane Hämatomentwicklung (Neukirchen et al., 2009) klinisch manifestieren. Lymphadenopathie oder Splenomegalie sind seltener assoziiert als bei myeloproliferativen oder lymphatischen Erkrankungen. Häufiger finden sich unspezifische Beschwerden wie gastrointestinale Symptome und Inappetenz.

1.2 Sicherung der Diagnose und Untersuchungsmethoden

Im Folgenden sollen der im klinischen Alltag oftmals typische diagnostische Algorithmus sowie der Stellenwert und die Bedeutung, aber auch die Limitationen der einzelnen Untersuchungen zur Diagnosefindung MDS kurz erläutert und zusammengefasst werden.

Wie oben bereits erwähnt, ist das Vorhandensein von drei Basiskriterien für die Diagnose eines MDS erforderlich (Montalban-Bravo und Garcia-Manero, 2018)

1.) der Nachweis einer **persistierenden Zytopenie**

    definiert als Hämoglobin <10 g/dl, Thrombozyten <100000/µl oder ANC <1800/µl nach Ausschluss anderer hämatologischer und nicht hämatopoetischer Erkrankungen

2.) der Nachweis der **dysplastischen Hämatopoese**

    in mind. 10 % der Zellen der Erythropoese u/o. Myelopoese u./o. Thrombopoese im Knochenmark oder peripheren Blut, mind. 15 % Ringsideroblasten der roten Vorstufen oder mind. 5 % bei Vorhandensein einer SF3B1-Mutation, Blastenzahl <20 % im Knochenmark oder peripheren Blut

3.) der Nachweis der **klonalen Hämatopoese** (typische chromosomale Veränderungen im Karyotyp oder FISH).

Die meisten Patienten werden daher wegen einer peripheren Zytopenie einer weiteren Diagnostik zugeführt. Insbesondere im typischen Erkrankungsalter sollte nach Ausschluss anderweitiger Differentialdiagnosen wie ein Substratmangel oder eine Hämolyse eine nicht plausibel erklärbare Zytopenie immer an die Diagnose MDS denken lassen. Eine orientierende Anamnese auf mögliche toxische Einwirkungen auf die Hämatopoese in der Vergangenheit (Medikamente, medizinische Anamnese, Berufsanamnese) ist essenziell. Vorerkrankungen und Performance Status wirken möglicherweise therapielimitierend und sollten daher früh evaluiert werden. Die körperliche Untersuchung kann objektivierbare Hinweise auf klinische Zeichen einer Zytopenie geben. Eine Basisdiagnostik inkludiert eine erweiterte Labordiagnostik mit Bestimmung von LDH, Retikulozyten, Parametern des Eisenstoffwechsels, Hämolyseparameter, Folsäure, Erythropoetin, Vitamin B12 und Coombs-Test, auch um mannigfaltige hämatologische und nicht hämatologische Differentialdiagnosen abzugrenzen. Entscheidend ist das Anfertigen eines Blutausstrichs zur Beurteilung der Einzelzellmorphologie. Es ist nicht ungewöhnlich, dass sich die namensgebenden Dysplasien der Blutzellen bereits im peripheren Blut auffinden lassen. Beispielhaft können als Zeichen einer Dyserythropoese megaloblastoide Kernveränderungen und dimorphe Erythrozytenpopulationen gefunden werden. Typisch ist auch eine Anisozytose oder eine

Poikilozytose. Die Anämie ist häufig makrozytär (MCV >97 fl, häufig >100 fl). Anzeichen einer dysplastischen Granulopoese sind beispielsweise hypo- oder hypergranulierte Formen oder Pseudo-Pelger-Zellen. In 25 % der Fälle finden sich bereits im peripheren Blut blastäre Zellen, diese stellen die undifferenziertesten Zellen der Granulopoese dar und korrelieren mit einem fortgeschrittenen MDS. Hinweisend auf eine Dysthrombopoese können Riesenplättchen und Thrombozyten mit Riesengranula auftreten, oftmals scheint aber zunächst nur die verringerte Anzahl an Thrombozyten auffällig. Erhärtet sich der Verdacht auf ein MDS, so ist eine Knochenmarkpunktion essenziell.

In Anlehnung an die Europäischen Leitlinien der ELN von 2013 (Malcovati et al., 2013) sind für die korrekte Diagnosestellung vier Untersuchungsmethoden obligat. Eine Übersicht zeigt die folgende Tabelle:

Tabelle 1: Diagnostik der myelodysplastischen Syndrome (Malcovati et al., 2013)

Methode	Diagnose/Bedeutung	Priorität
Ausstrich peripheres Blut	Dysplasiezeichen der einzelnen Zelllinien (1-3) Evaluierung des Blastenanteils	obligat
Knochenmark Aspirat	Dysplasiezeichen der einzelnen Zelllinien (1-3) Evaluierung Blastenanteil (0-19 %)	obligat
Knochenmark Biopsie	Zellularität, Fibrose, CD 34+ Zellen, Differentialdiagnosen	obligat
Bänderungszytogenetik	Nachweis klonaler Chromosomenaberrationen Diagnostische (WHO 2016) und prognostische Einschätzung (IPSS, IPSS-R)	obligat
FISH	Gezielte Detektion von Chromosomenaberrationen als Interphase-FISH, z.B. bei insuffizienter Chromosomenanalyse	empfehlenswert
Immunphänotypisierung	Beitrag zur Diagnose durch Nachweis irregulärer Antigenexpressionsmuster, vermehrter Anteil Progenitorantigene CD 34	empfehlenswert
Mutationsanalyse bestimmter Kandidatengene	Detektion somatischer Mutationen, diagnostische und prognostische Einschätzung	empfehlenswert
SNP-Array	Detektion chromosomaler Defekte an Metaphasenchromosomen in hoher Auflösung	empfehlenswert

FISH: Fluoreszenz-in-situ- Hybridisierung; SNP-Array: single nucleotide polymorphism-Array

Zytomorphologische und histologische Untersuchungen des Knochenmarks sind die entscheidenden Methoden, um ein MDS diagnostizieren zu können. Während sich im peripheren Blut typischerweise eine Zytopenie entwickelt, erscheint die Proliferation der Hämatopoese hierzu diskrepant, dies ist aber Kennzeichen der ineffektiven Hämatopoese. Bei etwa der Hälfte der Patienten (46 %) kommt es zu einer sichtbaren Hyperzellularität im Knochenmark, in etwa 44 % der Fälle zeigt sich ein normozelluläres Knochenmark, in wenigen Fällen (2-7 %) zeigt sich eine altersadaptierte Hypozellularität. Diese ist oft mit einem hypoplastischen MDS assoziiert und erschwert im klinischen Alltag eine klare Abgrenzung von einer Aplastischen Anämie (AA).

Die Histologie erlaubt deutlich besser eine Aussage über Texturstörungen wie eine Knochenmarkfibrose, den Nachweis einer Plasmozytose oder lymphozytärer Infiltrate. Dennoch ist die zytomorphologische Untersuchung des Knochenmarks die immer noch maßgebliche Untersuchung für die morphologische Einteilung in die MDS-Subgruppen nach WHO. Gefordert wird eine Untersuchung von mindestens 200, nach WHO sogar 500 kernhaltigen Zellen des Knochenmarks sowie 20 Megakaryozyten. Neben der Standardfärbung ist in allen Fällen eine Eisenfärbung erforderlich, idealerweise ergänzt um eine Peroxidasereaktion sowie eine Esterasefärbung. Den größten Stellenwert in der morphologischen Beurteilung des Knochenmarks haben die quantitative Einschätzung des medullären Blastenanteils, die Anzahl der dysplastischen Zellreihen (0-3) sowie der prozentuale Nachweis von Ringsideroblasten. Einige Befunde haben neben ihrer Bedeutung für die morphologische Einteilung des MDS nach WHO auch einen Stellenwert für die individuelle Therapieempfehlung und sind in Einzelfällen zulassungsrelevant.

Damit eine zelluläre Dysplasie im Sinne eines MDS überhaupt diagnostische Anerkennung findet, müssen mindestens 10 % der Zellen einer oder mehrerer Zellreihen Dysplasien aufweisen (Vardiman et al., 2009). Die Diagnose eines MDS sollte dennoch auch rein zytologisch nur mit Vorsicht gestellt werden, da andere benigne Erkrankungen, aber auch reaktive Veränderungen des Knochenmarks ebenfalls mit Reifungsstörungen einhergehen können. Kein Dysplasiezeichen ist pathognomisch für die Diagnose MDS. Die Differentialdiagnosen sind vielfältig und reichen von nutritiven und toxischen Schäden über angeborene oder klonale Erkrankungen wie einer PNH bis hin zu chronischen Infektionen wie HIV, EBV und CMV. Oftmals ist daher ohne den sicheren Nachweis der klonalen Hämatopoese eine Verlaufsuntersuchung des Knochenmarks sinnvoll und auch notwendig, um die Diagnose später zu sichern oder zu widerlegen. Der Nachweis chromosomaler Veränderungen und/oder somatischer Mutationen als Abgrenzung zu den genannten Differentialdiagnosen hat daher eine wichtige und zunehmend entscheidende Rolle, auch um das Vollbild eines MDS von anderen Entitäten und Vorstufen wie *CHIP* oder *ICUS* (Valent et al., 2019) eindeutig abgrenzen zu können (Steensma et al., 2015).

Als Goldstandard zur Diagnostik ist neben der morphologischen Untersuchung des Knochenmarks die Durchführung einer Chromosomenanalyse verpflichtend. Optimalerweise erfolgt die Chromosomenanalyse aus vitalen Knochenmarkzellen. Eine gezielte Untersuchung auf die häufigsten Aberrationen ist heute prinzipiell auch als Interphase FISH aus dem peripheren Blut möglich, auch wenn diese formal keinen gleichwertigen Ersatz für ein Karyogramm - zumindest für den Zeitpunkt der Erstdiagnose - darstellt. FISH ist als diagnostisches Instrument aber dann im Vorteil, wenn der bekannte aberrante Klon quantifiziert werden soll und kann zur Überwachung des Krankheitsverlaufs und eines Therapieansprechens auch an Nativmaterial durchgeführt werden.

Für ein valides Ergebnis einer konventionellen Chromosomenanalyse sollten mindestens 20-26 Metaphasen analysiert werden. Finden sich genetische Aberrationen in der Stammzelle, so beweisen diese das Vorhandensein einer klonalen Hämatopoese (Germing et al., 2013). Bei etwa 50 % der Patienten mit einem primären MDS können solche genetischen Aberrationen gefunden werden, wobei sich beim frühen bzw. LR-MDS (MDS-RS, MDS-SLD) bei weniger Patienten (10-25 %) Karyotyp-Veränderungen auffinden lassen als in den fortgeschrittenen Formen (MDS-MLD, MDS-EB). In diesem Patientenkollektiv finden sich zytogenetische Aberrationen in 30-50 % der Fälle. Bei Patienten mit einem t-MDS finden sich genetische Veränderungen bei einer deutlichen Mehrzahl der Patienten (80 %), überdurchschnittlich häufig auch ein komplex aberranter Karyotyp. Anders als bei der primären AML finden sich typischerweise sogenannte unbalancierte Rearrangements, die zu einem Verlust, Hinzugewinn oder einer Neuanordnung von Chromosomenmaterial führen. Die häufigsten Anomalien sind die komplexen Aberrationen (15 %), danach folgen mit einer Häufigkeit von etwa 10 % die Monosomie 7, del(5q) und Trisomie 8 (Schanz et al., 2012). Balancierte Aberrationen, die über Translokationen oder Inversionen zu Leukämie-spezifischen Fusionsgenen führen, sind beim reinen MDS im Gegensatz zur primären AML selten. Grundsätzlich sind die genetischen wie die klinischen und morphologischen Befunde sehr heterogen. Eine Übersicht gibt die folgende Tabelle:

Tabelle 2: Auswahl chromosomaler Aberrationen bei MDS-Patienten (Schanz et al., 2012)

chromosomale Aberration	Alle Subtypen MDS	nur t-MDS
Unbalancierte Aberrationen		
Trisomie 8	10 %	
-7 oder del(7q)	10 %	50 %
del(5q)	10 %	40 %
del(20q)	5-7 %	
-Y	5 %	
i(17q) oder t(17p)	3-5%	25-30 %
Monosomie 13 oder del(13q)	3 %	
del(11q)	3 %	
del(12p) oder t(12p)	3 %	
Del(9q)	1-2 %	
Idic (X)(q13)	1-2 %	
Balancierte Aberrationen		
t (11;16) (q23.3; p13.3)		3 %
t (3;21) (q26.2; q22.1)		2 %
t (1;3) (p36.3; q21.2)	1 %	
t (2;11) (p21; q23.3)	1 %	

t-MDS: therapieassoziiertes MDS; Del: Deletion; i: Isochromosom

Die Ergebnisse der Zytogenetik sind essenzieller Bestandteil der Risikostratifizierung nach den gängigen Prognosescores und haben sich als wichtigster Prädiktor für den weiteren Krankheitsverlauf etabliert. Erwähnenswert ist auch, dass allein durch den Nachweis bestimmter zytogenetischer Aberrationen - verbunden mit einer persistierenden Zytopenie - auch ohne Dysplasiezeichen oder erhöhtem Blastenanteil die Diagnose eines MDS nach WHO 2016 (MDS nicht klassifizierbar auf Grund bestimmter zytogenetischer Abnormalitäten) gestellt werden kann.

Die Einteilung erfolgt in 5 zytogenetische (,,sehr günstig“, ,,günstig“, ,,intermediär“, ungünstig“, ,,sehr ungünstig“) Prognosegruppen (Schanz et al., 2012).

Tabelle 3: Karyotyp nach IPSS-R (Schanz et al., 2012)

Karyotyp nach IPSS-R	Häufigkeit	Medianes Überleben
Sehr günstig Isoliert, -y, del(11q)	2,9 %	60,8 Monate
Günstig Normaler Karyotyp Isoliert: (del(5q), del (12p), del (20q) Doppelanomalie: mit del (5q)	65,7 %	48,6 Monate
Intermediär Isoliert (del (7q), +8, i(17q), +19 Andere unabhängige Klone Doppelanomalie: andere	19,2 %	26 Monate
Ungünstig Isoliert inv (3), t(3q), del (3q), -7 Doppelanomalie: mit -7, del (7q) Komplex: 3 Anomalien	5,4 %	15,8 Monate
Sehr ungünstig Komplex > 4 Anomalien	6,8 %	5,9 Monate

HR: Hazard Ratio; Inv: Inversion; del: Deletion

Für einen Teil der möglichen Karyotyp Veränderungen ist die prognostische Relevanz für den weiteren Krankheitsverlauf mittlerweile gut verstanden. Für viele seltene Anomalien sowie Kombinationen von Anomalien, die durchaus bei einer beträchtlichen Anzahl von Patienten vorliegen und die Komplexität und Variabilität der zytogenetischen Befunde widerspiegeln, ist die Bedeutung für die Prognose aber weiterhin unklar. Alle Anomalien, die weder eindeutig als „günstig“ oder „ungünstig“ gelten, werden in einer ,,intermediären“ Risikogruppe zusammengefasst. In diese zytogenetische Risikogruppe fallen fast 20 % der MDS-Patienten. Damit stellt diese die zweitgrößte Risikogruppe nach der ,,günstigen“ dar. Das mediane Überleben zwischen diesen beiden Gruppen ist mit 23 Monaten Unterschied (49 vs. 26 Monate) bereits deutlich divergent. Ein normaler Karyotyp ist beim MDS mit einer per se günstigeren Prognose assoziiert, während komplexe (mindestens 3 Anomalien) oder hochkomplexe (mindestens 4 Anomalien) Karyotyp-Veränderungen, die sich bei etwa 14 % der Patienten finden lassen, die Prognose per se entscheidend verschlechtern. So sind besonders günstige Veränderungen wie -Y oder eine del(11q) mit einem geringen Progressionsrisiko in eine AML und einem medianen Überleben von über 5 Jahren verknüpft. Dagegen weisen Patienten mit besonders ungünstigen Veränderungen (hochkomplexer Karyotyp) ein deutlich erhöhtes Progressionsrisiko in eine AML (HR 4,9) und ein medianes

Überleben von nur 6 Monaten auf (Schanz et. al., 2012). Eine klonale Evolution ist nicht ungewöhnlich und mit einer Verschlechterung der Prognose assoziiert (Neukirchen et al., 2017).

Eine Flow-Zytometrie kann die Einschätzung des Blastenanteils ergänzen oder im Falle einer Punctio sicca ersetzen (Bellos und Kern, 2015). Der Nachweis typischer irregulärer Antigenexpressionsmuster auf den Zellen der Erythropoese, Granulopoese und Monozytopoese, aber auch auf myeloischen Progenitorzellen kann die Diagnose eines MDS stützen.

Zunehmende Bedeutung in der Diagnostik gewinnt der Nachweis molekulargenetischer Mutationen mittels Next-Generation-Sequencing (NGS), auch wenn eine standardisierte molekulare Charakterisierung im Alltag noch nicht für jeden Patienten erfolgt. Bei etwa 80 % der Patienten lassen sich mit den üblichen Verfahren solche Mutationen nachweisen und können daher im Falle eines unauffälligen Karyotyps das Vorliegen einer klonalen Hämatopoese erst sicher beweisen. Neuere sensitivere Methoden zeigen, dass bei Einbeziehung aller Kopiezahlvariationen und Screening auf alle proteinkodierenden Gene eigentlich alle MDS-Patienten mindestens eine Mutation aufweisen. Diese gelten neben den chromosomalen Veränderungen als treibende Kraft hinter der Differenzierungsstörung und der Leukämie-Entwicklung. Typisch für das MDS sind Veränderungen in Genen der epigenetischen Regulation wie TET2, IDH1/2, ASXL1, EZH2 und DNMT3A oder in Transkriptionsfaktoren wie RUNX 1, BCOR, ETV 6, Splicingfaktoren wie SF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSR2 oder in Tumorsuppressorgenen (Haferlach et al., 2014). Wichtig für die Einschätzung der Pathogenität ist auch die Allelfrequenz. Auch wenn das Auffinden solcher Mutationen bis zur WHO-Klassifikation von 2016 nicht in die Prognose-Scores des MDS eingehen, ist für viele dieser Mutationen ein prognostischer Einfluss auf die Erkrankungsgruppe klar gezeigt. Die meisten Mutationen haben dabei einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben, eine Ausnahme bildet der Nachweis einer SF3B1 Mutation, die als prognostisch günstig gilt (Bejar et al., 2011; Bejar et al., 2015). Der Nachweis einer SF3B1-Mutation, die assoziiert ist mit dem Auftreten von Ringsideroblasten, kann zudem die therapeutische Option einer Behandlung mit Luspatercept ermöglichen. Das Auffinden bestimmter Mutationen (RUNX1, ANKRD25, CEBPDA, DDX42, ETV6 und GATA2) sollte insbesondere bei ungewöhnlich jung erkrankten Patienten oder positiver Familienanamnese auch an die seltenen hereditären MDS-Formen denken lassen.

Tabelle 4: mutierte Gene bei MDS, Auswahl, Häufigkeit >5 % (Bejar et al. 2011)

Gen	Signalweg	Häufigkeit	Einfluss auf Prognose
TET 2	DNA Methylierung	20-30 %	neutral, widersprüchlich
SF3B1	RNA-Splicing	20-30 %	günstig
ASXL-1	Histon-Modifizierung	15-20 %	ungünstig
SRSF2	RNA-Splicing	15 %	ungünstig
DNMT3A	DNA Methylierung	10 %	ungünstig
RUNX1	Transkriptionsfaktor	10 %	ungünstig
U2AF1	RNA Splicing	5-10 %	ungünstig
TP53	Tumorsuppressor	5-10 %	ungünstig
EZH2	Histon-Modifikation	5-10 %	ungünstig
ZRSR2	RNA-Splicing	5-10 %	neutral/widersprüchlich
IDH1/IDH2	DNA-Methylierung	5 %	neutral/widersprüchlich
NRAS	Transkriptionsfaktor	5 %	ungünstig

1.3 Klassifikation des MDS

Die Bezeichnung ,,Myelodysplastisches Syndrom“(MDS) wurde erstmals 1976 (Bennet et al., 1976) verwendet und grenzte das MDS erstmals als eigene Krankheitsentität klar sowohl von der akuten myeloischen Leukämie als auch von benignen Ursachen einer Anämie ab. Diese neue Begriffsdefinition stellte die Basis dar, auf der erstmals 1982 durch die FAB eine Klassifikation der Erkrankung erfolgte (Bennet et al., 1982). Diese diente der Vereinfachung und Standardisierung der Diagnostik, galt als sehr gut reproduzierbar und bot zudem eine gute Voraussagekraft für das Gesamtüberleben der einzelnen Subgruppen sowie für das Risiko einer Transformation in eine akute myeloische Leukämie (Kerkhofs et al., 1987). Maßgebliche Parameter für diese erste Klassifikation waren in erster Linie Befunde der Knochenmarkmorphologie, vereinzelt auch Blutzellwerte. So gingen der medulläre und periphere Blastenanteil, die absolute Monozytenzahl sowie das Vorhandensein und der prozentuale Anteil an Ringsideroblasten in die Klassifikation mit ein. Auch Auerstäbchen spielen als Einteilungskriterium eine Rolle. Diese strich- oder stäbchenförmigen Einlagerungen im Zytoplasma von Vorläuferzellen weisen auf eine Reifungsstörung der Zelle hin und stellen sich typischerweise in der Pappenheim-Färbung azurophil dar. Die genannten Einteilungskriterien führten zunächst zu einer Einordnung in lediglich fünf Subgruppen: *refraktäre Anämie (RA*), *refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS), refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss (RAEB), RAEB in Transformation (RAEB-T) und chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML).*

Tabelle 5: FAB-Klassifikation der MDS (Bennett et al., 1982)

Subtyp	Blastenanteil Blut	Blastenanteil Knochenmark	Weitere Kriterien Blut	Weitere Kriterien Knochenmark
RA	≤1 %	<5 %	Granulo-/TZ-Penie	<15 % Ringsideroblasten
RARS	≤1 %	<5 %		>15 % Ringsideroblasten
RAEB	<5 %	5-19 %	Bi-oder Trizytopenie	
RAEB-T	<20 %	20-29%		Auerstäbchen möglich
CMML	<5 %	<20 %	Periphere Monozytose >1000/ul	

RA: Refraktäre Anämie; TZ: Thrombozyten; RARS: Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten; RAEB: Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss, RAEB-T: Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss in Transformation; CMML: Chronische myelomonozytäre Leukämie

Die FAB-Klassifikation diente mehr als 20 Jahre als Goldstandard für die Klassifikation des MDS und diente als Grundlage für die erstmals 2001 von der World Health Organisation entwickelte und publizierte WHO-Klassifikation (Vardiman et al., 2002). Hier vorgenommene Änderungen und weitere Verfeinerungen in den Subgruppen beruhten vor allem auf neuen Erkenntnissen darüber, dass sich auch andere morphologische Gesichtspunkte auf die Prognose der einzelnen Subgruppen auswirken und diese daher prognostisch noch heterogener sind. Beispielsweise wurde die Gruppe der refraktären Anämien mit Ringsideroblasten in eine rein dyserythropoetische und eine Subgruppe mit multilineären Dysplasiezeichen unterteilt (Balduini et al., 1998). Die Anforderungen an die zytologischen und histologischen Befunde stiegen damit weiter an (Germing et al., 2000).

Erstmals führten auch zytogenetische Befunde zu einer eigenständigen Subgruppen-einteilung, dem von van den Berghe erstmals 1974 beschriebenen 5q-minus-Syndrom (Lima et al., 2015). Damit wurde die Bedeutung der Zytogenetik in der Diagnostik des MDS als unverzichtbar für die Klassifizierung gestärkt. Die Subgruppe der MDS mit erhöhtem Blastenanteil (RAEB) wurde noch einmal in zwei Untergruppen aufgeteilt. Zudem ergab sich erstmals eine Gruppe mit unklassifizierbarem MDS (MDS-U). In diese fielen solche Entitäten, die nicht klar einer der anderen Subgruppen zugeordnet werden konnten. Zusätzlich wurde die CMML wegen ihrer myeloproliferativen Charakteristika in eine überlappende myeloproliferative/myelodysplastische Kategorie eingeordnet und damit vom reinen MDS abgegrenzt. Eine der entscheidendsten Korrekturen der WHO-Klassifikation im Gegensatz zur FAB-Klassifikation beruhte aber auf einer neuen Definition der akuten myeloischen Leukämie. Auf der Basis neuer Evidenzen reichte jetzt erstmals ein Blastenanteil von 20 % im Knochenmark und/oder peripheren Blut zur Diagnosestellung einer AML aus. Wesentlich war die Erkenntnis, dass Patienten mit dem Subtyp RAEB-T genauso gut auf standardisierte AML-

Protokolle ansprachen wie Patienten mit über 30 % Blasten (Bernstein et al., 1996). Die MDS-Subgruppe der RAEB-T entfiel damit gänzlich. Ergänzend wurden bestimmte zytogenetische Veränderungen wie die Translokation (15;17) oder die Inversion 16 auch ohne einen Blastenanteil von mindestens 20 % als AML definierend eingeordnet.

Tabelle 6: WHO 2001-Klassifikation (Vardiman et al., 2002)

Subtyp	Dysplasien	Blut	Knochenmark
RA	unilineäre erythropoetische Dysplasie	<1 % Blasten	<5 % Blasten <15 % Ringsideroblasten
RCMD	mindestens bilineäre Dysplasie	<1 % Blasten	<5 % Blasten <15 % Ringsideroblasten
RARS	unilineäre erythropoetische Dysplasie	<1 % Blasten	<5 % Blasten ≥15 % Ringsideroblasten
RCMD-RS	mindestens bilineäre Dysplasie	<1 % Blasten	<5 % Blasten ≥15 % Ringsideroblasten
RAEB-1	uni-, bi- oder trilineäre Dysplasie	<5 % Blasten	5-9 % Blasten
RAEB-2	uni-, bi- oder trilineäre Dysplasie	5-19 % Blasten	10-19 % Blasten
MDS-U	unklassifiziert	keine bis wenig Blasten	<5 % Blasten
5q-minus-Syndrom	isolierter 5q- Defekt	<5 % Blasten	<5 % Blasten

RA: Refraktäre Anämie; RCMD: Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie; RARS: Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten; RCMD-RS: Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie und Ringsideroblasten; RAEB: Refraktäre Anämie mit Blastenvermehrung; MDS-U: Myelodysplastisches Syndrom unklassifzierbar

Die Klassifikation von 2008 (Vardiman et al., 2009) ist der Klassifikation von 2001 im Grundsatz ähnlich, und die wesentlichen Einteilungskriterien wie Blastenanteil, Ausmaß der Dysplasien und zytogenetische Merkmale wurden beibehalten. Verfeinerungen betrafen vor allem die Erweiterung der neuen Gruppe der RCUD, die neben der vormals definierten Gruppe der refraktären Anämie (RA) jetzt auch die refraktäre Thrombozytopenie (RT) und refraktäre Neutropenie (RN) abgrenzte. Die Gruppe der RCMD wurde dahingegen wieder einheitlich in einer Gruppe zusammengefasst (Vardiman et al., 2009), da der Anteil der Ringsideroblasten nach der damaligen Studienlage eben keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben zeigte (Germing, 2000). Die Gruppen RAEB-1 und RAEB-2 wurden unverändert gelassen, die Kategorie des MDS-U wurde dahingegen neu definiert und ebenfalls erweitert.

Tabelle 7: WHO 2008- Klassifikation (Vardiman et al., 2009)

Subtyp	Knochenmarbefunde	Blut
RCUD RA, RN, RT	<5 %Blasten unilineäre Dysplasie <15 % Ringsideroblasten	<1 % Blasten
RARS	<5 % Blasten Dyserythropoese ≥15 % Ringsideroblasten	<1 % Blasten
RCMD	<5 % Blasten Dysplasien in ≥10 % der Zellen in 2-3 Linien keine Auerstäbchen ≥15% Ringsideroblasten	<1 % Blasten Zytopenie keine Auerstäbchen Monozyten < 1000/µL
MDS mit del(5q)	<5 % Blasten Normale oder vermehrte Megakaryozyten del(5q) zytogenetisch nachweisbar keine Auerstäbchen	<1 % Blasten Anämie Normale oder vermehrte Blutplättchen
RAEB-1	<10 % Blasten uni- oder multilineäre Dysplasien keine Auerstäbchen	<5 % Blasten Zytopenie(n) keine Auerstäbchen Monozyten < 1000/µL
RAEB-2	<20 % Blasten uni- oder multilineäre Dysplasien Auerstäbchen	<20 % Blasten Zytopenie(n) Auerstäbchen Monozyten <1000/µL
Unklassifiziertes MDS (MDS-U-pan, U-pb, U-nodys)	<5 % Blasten eindeutige Dysplasie in <10 % der Zellen einer oder mehrerer Zellreihen mit zytogenetisch typischem MDS-Befund	<1 % Blasten Zytopenien

RCUD: Refraktäre Zytopenie mit unilineären Dysplasien; RA: Refraktäre Anämie; RN: Refraktäre Neutropenie; RT: Refraktäre Thrombozytopenie; RCMD: Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie; RARS: Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten; RAEB: Refraktäre Anämie mit Blastenvermehrung; MDS-U: Myelodysplastisches Syndrom - unklassifzierbar

Die zum Zeitpunkt dieser Arbeit gültige WHO-Klassifikation von 2016 (Arber et al., 2016) enthielt wesentliche Neuerungen in der Nomenklatur. Neu eingeführt wurde zum einen die Bezeichnung *Myelodysplastisches Syndrom mit ein- oder multilineärer Dysplasie*, die die Gruppen der RCUD und RCMD ablöste. Damit wurde der Erkenntnis Rechnung getragen, dass die Anzahl der dysplastischen Reihen nicht immer mit der Anzahl der Zytopenien übereinstimmt. Die beiden Subgruppen mit Blastenvermehrung (RAEB-1 und RAEB-2) wurden vereinfacht in ein MDS-EB umbenannt (Arber et al., 2016). Erneut erfolgte zudem eine Unterteilung in eine MDS mit Ringsideroblasten, da Patienten mit Ringsideroblastose und/oder mit einer Mutation des Splicing Gens SF3B1 ein signifikant besseres Gesamtüberleben zeigten (Malcovati, 2015). Die Gruppe der MDS mit del(5q) erlaubt jetzt eine zusätzliche chromosomale Aberration, solange nicht Chromosom 7 beteiligt ist.

Tabelle 8: WHO 2016- Klassifikation (Arber et al., 2016)

Subtyp	Dysplasien	Zytopenien	Blasten KM/pB	Ringsideroblasten
MDS-SLD	1	1 oder 2	<5 %/<1 %	keine/<15%, bzw. bei SF3B1-Mutation <5 %
MDS-MLD	2	1-3	<5 %/<1 %	keine/<15 %, bzw. bei SF3B1-Mutation <5 %
MDS-RS-SLD	1	1 oder 2	<5 %/<1 %	keine/>15 %, bzw. bei SF3B1-Mutation >5 %
MDS-RS-MLD	2 oder 3	1-3	<5 %/<1 %	keine/>15 %, bzw. bei SF3B1-Mutation >5 %
MDS del(5q)	1-3	1-2	<5 %/<1 %	keine/ keine bis wenige
MDS-EB-1	0-3	1-3	5-9 %/ 2-4 %	keine/keine bis wenige
MDS-EB-2	0-3	1-3	10-19 %/5-19%	möglich/ keine bis wenige
MDS-U (MDS unklassifizierbar)	0-3	1-3	$\underline{\leq}$5/$\underline{\leq}$1 %	Keine bis wenige
mit 1% peripheren Blasten		1-3		keine/ keine
mit unilineärer Dysplasie und Panzytopenie	1	3	<5 %/<1 %	keine/keine
auf der Grundlage definierender zytogenetischer Veränderungen	0	1-3	<5 %/<1 %	keine/<15 %

KM: Knochenmark; pB: peripheres Blut; MDS-SLD: MDS mit unilineärer Dysplasie; MDS-MLD: MDS mit multilineärer Dysplasie; MDS-RS-SLD: MDS mit unilineärer Dysplasie und Ringsideroblasten; MDS-RS-MLD: MDS mit Mehrliniendysplasie und Ringsideroblasten; MDS-EB: MDS mit Blastenexzess; MDS-U: MDS unklassifizierbar

1.4 Prognosescores (IPSS, IPSS-R)

Der natürliche Krankheitsverlauf von MDS-Patienten ist sehr heterogen. Entscheidend ist es daher, dass für MDS-Patienten möglichst bereits mit dem Zeitpunkt der Erstdiagnose eine valide Voraussage darüber getroffen werden kann, wie hoch das individuelle Progressionsrisiko in eine AML sowie der Einfluss der Diagnose auf die zu erwartende Lebenszeit des Patienten sein wird. Ziel muss sein, für solche Patienten mit einem erwartbar indolenten und progressionsfreien Krankheitsverlauf eine oftmals risikoreiche und mit relevanter Mortalität assoziierte „Übertherapie“ zu vermeiden, während für andere Patienten aus prognostischen Gesichtspunkten die Indikation für intensive Therapiemaßnahmen wie eine allogene Stammzelltransplantation als einzige Therapieoption mit kurativem Potential frühzeitig und optimalerweise mit dem Zeitpunkt der Erstdiagnose geprüft werden muss (Malcovati et al., 2013; Platzbecker, 2019).

Seit der Einordnung als eigenständige Erkrankung im Jahr 1976 sind die international gültigen Klassifikationssysteme daher auch deshalb immer wieder neu revidiert worden, um möglichst gut und exakt solche Patientenkollektive und Subgruppen zusammenzufassen, die eine ähnliche Prognose aufweisen und von standardisierten Therapiealgorithmen profitieren. Beim MDS hängt die Gesamtprognose in entscheidendem Maße von krankheitsassoziierten Parametern wie medullärem Blastenanteil, Ausmaß der hämatopoetischen Insuffizienz sowie der Zytopenie und den vorhandenen genetischen Aberrationen ab. Diese Parameter sind die wesentlichen Prädiktoren für Langzeitüberleben und Progressionsrisiko in eine AML und gehen daher entscheidend in die gängigen Prognosescores IPSS und IPSS-R ein (Greenberg et al., 1997; Greenberg et al., 2012). Diese dienen als maßgebliche Entscheidungshilfe für eine Therapiestratifizierung.

Der IPSS diente seit 1997 über fast 2 Jahrzehnte als führendes Instrument zur Prognoseabschätzung. Er stützte sich initial auf die FAB-Klassifikation aus den 70er Jahren und inkludiert daher auch Patienten mit bis zu 30 % Blasten, wohingegen die WHO-Klassifikation ab 2001 den Cutpoint der Blastenzahl zur Diskriminierung zwischen MDS und AML von ehemals ≥30 % auf ≥20 % reduzierte und damit den vormals bestehenden Subtyp einer RAEB-T mit 21-30 % Blasten annullierte. Untersuchungen zeigten, dass sich die mediane Überlebenszeit von MDS-Patienten mit 20-29 % Blasten mit 16 Monaten nicht von dem medianen Überleben von MDS-Patienten mit nur 11-19 % Blasten unterscheidet, aber besser ist (p=0,045) als von primären AML-Patienten (mOS 13,5 Monate) mit mindestens 30 % Blasten (Di Nardo et al., 2016). Für die Prognosescores wurde daher grundsätzlich die Möglichkeit beibehalten, einen medullären Blastenanteil bis 30 % zu inkludieren.

Der IPSS unterscheidet den Prozentsatz an medullären Blasten, die Anzahl der Zytopenien und zytogenetische Befunde und führt dann durch einen Summenscore von zugeordneten Risikopunkten zu einer Einteilung in vier Risikogruppen: *low, intermediate-1 und -2* (*INT-1 und INT-2*) sowie *high risk*. Diese Subgruppen unterscheiden sich in ihrer Prognose und ihrem Transformationsrisiko in eine AML signifikant. So beträgt der Zeitraum, in dem 25 % der Patienten eine AML-Progression entwickeln, für die oben genannten vier Gruppen *low risk* 9,4 Jahre, *intermediate-1*-risk 3,3 Jahre, *intermediate-2-risk* 1,2 Jahre und *high risk* 0,4 Jahre (Greenberg et al., 1997). Der IPSS ist einfach zu verwenden, gut reproduzierbar und dient als wesentliches Fundament für das weitere therapeutische Vorgehen, da er zuallererst eine substanzielle Unterscheidung in eine LR-MDS und HR-MDS Gruppe vornimmt. LR-MDS inkludiert IPSS *low* und *INT-1*. Die Gruppe der Hochsrisiko Patienten umfasst die IPSS *INT-2* und *high-risk* Patienten.

Tabelle 9 : IPSS (**Greenberg et al., 1997)**

Punkte	**0**	**0,5**	**1**	**1,5**	**2**
medulläre Blasten	<5 %	5-10 %		11-20 %	21-30 %
Zahl der Zytopenien[1]	0-1	2-3			
Karyotyp[2]	günstig	intermediär	ungünstig		
[1] Zytopenien [2] Karyotyp	Hämoglobin<10 g/dl, Thrombozyten <100.000/ul Neutrophile <1800/ul günstig: normal, -Y, del(5q), del(20q) intermediär: andere Anomalien schlecht: komplexe Aberrationen (≥3) Aberrationen von Chromosom 7				
Risikogruppe	Punktzahl				
low risk	0				
intermediate-1 risk	0,5-1				
intermediate-2 risk	1,5-2				
high risk	≥ 2,5				

Eine wesentliche Limitation der Prognosescores ist der Umstand, dass diese ihre beste prognostische Aussagekraft zum Erstdiagnosezeitpunkt beim unbehandelten Patienten aufweisen und die Wertigkeit der Risikoanalyse zu weiteren Krankheitszeitpunkten nachlässt. Auch Patienten mit einem sekundären MDS, die überdurchschnittlich häufig auch hochkomplexe Karyotypen aufweisen, sind durch den IPSS schlechter repräsentiert (Germing et al., 2013). Im Kontext der über die Jahre neu hinzugewonnenen und erweiterten Erkenntnisse über die Heterogenität der zytogenetischen Befunde beim MDS (Haase et al., 2007) sowie der breiteren Verfügbarkeit von Chromosomenanalysen erfolgte im Jahr 2012 mit der Veröffentlichung des IPSS-R eine Überarbeitung des alten IPSS. Die entscheidenden Neuerungen umfassen dabei eine Neudefinition der Risikogruppen in Abhängigkeit vom medullären Blastenanteil in jetzt vier Gruppen, eine viel genauere Berücksichtigung des Ausmaßes der Zytopenie in den drei Reihen der Hämatopoese, die jetzt separat gewichtet

wurden, sowie die Herausarbeitung von fünf statt bislang nur drei zytogenetischen Risikokategorien (Schanz et al., 2012). Hierdurch entstehen jetzt fünf anstelle von vormals nur vier Risikogruppen. Die Lebenserwartung zwischen der niedrigsten und der höchsten Risikogruppe unterscheidet sich um 8 Jahre (8,8 vs.0,8 Jahre). Dies bedeutet, dass sich die statistische Lebenserwartung für die Patienten der niedrigsten IPSS-R Kategorie kaum von derjenigen einer gesunden altersentsprechenden Vergleichsgruppe unterscheidet, sich für die Patienten in der höchsten Risikokategorie aber eine signifikante Verschlechterung der Lebenserwartung ergibt. Wie auch der IPSS verliert auch der IPSS-R an prognostischer Aussagekraft (Pfeilstöcker et al., 2016).

Patientenspezifische Faktoren gehen in IPSS und IPSS-R nicht ein. Alter bei Erstdiagnose, Performance Status (Buckstein et al., 2016), LDH (Germing et al.,2005), Komorbiditäten (Della Porta et al., 2011) und Transfusionsbedarf (Della Porta et al., 2015) haben ebenfalls einen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Auch weitere Einzelgenmutationen wie beispielsweise im RUNX1-, EZH2- oder ASXL-1 Gen sind mit einer adversen Prognose assoziiert (Bejar et al., 2015). Diese Erkenntnis führte bis dato zu der Empfehlung, insbesondere bei jüngeren und grundsätzlich intensiv behandelbaren Patienten bei Vorliegen von besonders ungünstigen Einzelgenmutationen im IPSS-R eine Zuordnung in die nächstungünstige Risikogruppe vorzunehmen, um Patienten gegebenenfalls frühzeitiger für eine allogene Stammzelltransplantation zu evaluieren (Nazha et al., 2016). Lediglich für die alleinige SF3B1-Mutation konnte bislang eindeutig eine Verbesserung der Prognose gezeigt werden (Malcovati et al., 2015).

Tabelle 10: IPSS-R (International Prognostic Scoring System - Revised) (Greenberg et al., 2012)

Punkte	**0**	**0,5**	**1**	**1,5**	**2**	**3**	**4**
Blasten im Knochenmark (%)	≤2 %	>2 5 %		-	5-10 %	>10 %	
Karyotyp[1]	A		B	-	C	D	E
Hb -Wert (g/dl)	≥10		8-<10	<8			
Thrombozyten (/ul)	≥100.000	50.000-<100.000	<50.000				
Neutrophile (/ul)	≥800	<800					
[1] Karyotyp	A: sehr günstig: -Y, del(11q) B: günstig: normal, del(5q), del(20q), del(12p), Doppel-Klon mit del (5q), ausgenommen: Chromosom 7 C: intermediär: +8 oder +19, del(7q) D: ungünstig: -7, inv (3) /t(3q) /del(3q), Doppel-Klon inklusive -7/del(7q), oder 3 Aberrationen (komplex) E: sehr ungünstig: (komplex: >3 Aberrationen)						
Risiko- Score	**Punktzahl**						
very low risk	≤1,5						
low risk	>1,5-3						
Intermediate risk	>3-4,5						
high risk	>4,5-6						
very high risk	>6						

Hb: Hämoglobin

In dem 2022 von Bernard et al. neu publizierten Prognosescore IPSS-M (Molecular International Prognosis Scoring System) wird erstmals der Erkenntnis Rechnung getragen, dass molekulare Mutationen oftmals für die individuelle Gesamtprognose des Patienten eine entscheidende Rolle spielen und in vielen Fällen das individuelle Progressionsrisiko in eine AML deutlich erhöhen können (Papaemmanuil et al., 2013; Haferlach, 2014). Insbesondere für Patienten mit einer TP53-Mutation wurde ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben gezeigt (Haase et al.,2019). Der IPSS-M hat nach Analyse von 156 Treibergenen auf ihren Einfluss auf Leukämierisiko, leukämiefreies Überleben und Gesamtüberleben 31 Gene inkludiert und wird zukünftig als neuer internationaler Standard für die individuelle Risikoeinschätzung dienen. 46% der Patienten müssen so restratifiziert werden. Neu ist auch die Inklusion des Patientenalters. Vorteile gegenüber IPSS und IPSS-R bestehen auch in einer besseren Vorhersagekraft für therapieassoziierte und sekundäre MDS-Formen sowie die sehr heterogene Gruppe der IPSS-R mit *intermediate risk (*Benton et al., 2018).

1.5 Grundsätze der Therapiestrategie

Die Therapiestratifizierung von MDS-Patienten beruht zunächst im Wesentlichen auf der Einschätzung, ob analog der etablierten Prognosescores (IPSS/IPSS-R) ein Niedrigrisiko-MDS (LR-MDS) oder Hochrisiko-MDS (HR-MDS) vorliegt. LR-MDS inkludiert IPSS l*ow* oder INT-1 sowie IPSS-R *very low, low* oder *intermediate* bis zu einer Punktzahl von 3,5 Punkten. Die Gruppe der Hochsrisiko Patienten umfasst die IPSS *INT-2* oder *high*, sowie IPSS-R *intermediate* (>3.5 Punkte), *high* oder *very high*. Für LR-MDS-Patienten ist im Kontext der meist günstigen Prognose mit einem medianen Gesamtüberleben von bis zu einem Jahrzehnt (Greenberg et al., 1997; Greenberg et al., 2012) in der Mehrheit der Fälle keine krankheitsspezifische Therapiemaßnahme indiziert und in Abwägung zwischen Nutzen und Risiken intensivere Therapiemaßnahmen selten zu rechtfertigen. In der Mehrheit der Fälle stellt ein *watchful waiting* ein ausreichendes Therapiekonzept dar. Grundpfeiler jeder Therapie ist dabei eine symptomorientierte supportive Therapie, die insbesondere die Behandlung der klinisch relevanten Zytopenien und damit am häufigsten die Bemühung um die Anämiesymptome darstellt (Malcovati, et al., 2013). Vorrangiges Therapieziel ist eine Verbesserung der Lebensqualität. Vice versa steht für HR-MDS Patienten, die häufig einen aggressiven Krankheitsverlauf ähnlich einer neu diagnostizierten AML mit einer medianen Lebenserwartung von wenigen Monaten aufweisen, eine Verbesserung der Prognose im Focus der Behandlung. Daher sollte jeder für eine intensive Therapie in Betracht kommende Patient bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in einem Transplantationszentrum vorgestellt werden, da sich aus Krankheitssicht die Indikation für eine allogene Stammzelltransplantation als einzigem potenziell kurativen Therapieansatz ergibt (Platzbecker et al., 2019). Für solche Patienten, die aufgrund von Alter, Komorbiditäten, Spenderverfügbarkeit oder Patientenwunsch keiner allogenen Transplantation zugeführt werden können, stellen HMA weiterhin die Standardbehandlung dar, aber nur wenige Patienten erreichen langanhaltende Remissionen. Für Patienten, die nicht auf HMA respondieren oder im Verlauf refraktär werden, ist die Prognose schlecht und beträgt im Median weniger als ein halbes Jahr (Prebet et al., 2011). Die Induktionschemotherapie verbleibt eine potenzielle Option für bestimmte Subgruppen, stellt aber keine universelle Standardtherapie für nicht transplantable Patienten mehr dar (de Witte et al., 2017). Das Therapieansprechen wird üblicherweise nach den IWG-Kriterien (*International Working Group*) beurteilt (Cheson et al., 2006). In den folgenden Abschnitten werden die in dieser Arbeit miteinander verglichenen Therapieansätze erläutert.

1.6 Charakterisierung und Beschreibung der unterschiedlichen Therapieformen

1.6.1 *best supportive care* (BSC)

Als supportive Therapie wird in der Onkologie die bestmögliche unterstützende Begleitbehandlung eines Krebspatienten bezeichnet. Ziel ist die Symptomlinderung und keine direkte Modifikation der Krankheit an sich. Sie stellt den Grundstein jeder Therapie dar.

Der Terminus ,,BSC“ wird üblicherweise dann verwendet, wenn ausschließlich supportive Therapiemaßnahmen zum Einsatz kommen und dient damit häufig im Kontext einer palliativen Therapiesituation begrifflich als Abgrenzung zur Durchführung von spezifischen Behandlungsmaßnahmen wie Chemotherapie oder Radiotherapie.

Symptomkontrolle bedeutet für MDS-Patienten in besonderem Maße Linderung und Behandlung der Zytopenie und deren klinischen Folgen wie Anämiesymptome, Blutungen und Infektionen mit dem Ziel einer Verbesserung an Lebensqualität (*QoL*). Die häufigste klinisch relevante Zytopenie ist die Anämie. Sie führt im Krankheitsverlauf bei bis zu 70-80 % der Patienten zu einer Transfusionsabhängigkeit, die mit entscheidenden Einbußen an Lebensqualität einhergeht (Brechignac et al., 2004; Platzbecker et al.,2012) und auch prognostisch ungünstig ist (Hiwase et. al., 2017; de Swart et al., 2020). Die klinische Entscheidung zur Transfusion sollte optimalerweise orientiert an klinischen Beschwerden und Komorbiditäten und weniger starr abhängig ab einem absoluten Schwellenwert erfolgen.

Obwohl ein Mangel an Wachstumsfaktoren ätiologisch für die Entwicklung der Anämie beim MDS keine Bedeutung hat, kann der hochdosierte Einsatz von Erythropoese-stimulierenden Faktoren (ESA) bei einigen MDS-Patienten zu einer Verbesserung der Erythropoese und zu einer Transfusionsfreiheit führen.

Eine skandinavische Arbeitsgruppe hat als Entscheidungshilfe für den klinischen Einsatz von ESA den ,,Nordic Score“ entwickelt, der den möglichen individuellen Behandlungserfolg bezogen auf das hämatologische Ansprechen und eine mögliche Transfusionsfreiheit vorhersagt (Hellström-Lindberg et al., 1997). In Anlehnung an diesen Score, in den als wesentlicher Prädiktor für ein Therapieansprechen der endogene Erythropoetin-Spiegel im Serum sowie der Transfusionsbedarf eingeht, kann durch eine Therapie mit ESA die Transfusionsabhängigkeit bei bis zu 75 % der ausgewählten Niedrigrisiko-Patienten vermieden werden. Für definierte Subgruppen mit ringsideroblastischer Anämie bietet der 2020 zugelassene Erythrozyten-Reife-Aktivator Luspatercept eine zusätzliche Therapieoption (Fenaux et al., 2020).

Für polytransfundierte Patienten ist die sich hieraus entwickelnde sekundäre Eisenüberladung prognostisch und klinisch ungünstig (Gattermann et al., 2012). Daher sollte für diese

Patientengruppe mit einem hohen Transfusionsbedarf über 20 Erythrozytenkonzentrate und einem Serumferritinspiegel >1000 ng/ml eine Eisenchelationstherapie mit Deferasirox oder Desferoxamin erwogen werden. Neben einer Prävention kardialer Komplikationen wird auch die transplantationsassoziierte Morbidität gesenkt (Angelucci et al., 2020).

Bezüglich der Gabe von Thrombozytenkonzentraten ist eine restriktive Transfusionsstrategie zu empfehlen. Klinisch signifikante Blutungen sind erst ab einem Schwellenwert von <10.000/µl zu erwarten. Transfusionsbedingte Folgen wie eine Alloimmunisierung sind insbesondere bei möglichen Transplantationskandidaten von Nachteil.

Thrombopoetische Wachstumsfaktoren wie Romiplostim und Eltrombopag zeigen positive Studiendaten in Phase II/III Studien (Oliva et al., 2017) und bieten für LR-MDS-Patienten die Möglichkeit, das Ausmaß der Thrombozytopenie zu verbessern.

Als weitere sinnvolle supportive Maßnahme gilt ein früher Einsatz von Antibiotika im Falle von Infektionen. Für eine breite GCS-F-Therapie zur Primärprophylaxe bei neutropenen Patienten existieren keine ausreichend rechtfertigenden Daten aus randomisierten Studien, ein Einsatz kann aber bei neutropenen Patienten mit relevanten Infektionen erwogen werden. Zudem sollten MDS-Patienten gemäß den STIKO-Empfehlungen ausreichenden Impfschutz gegen Pneumokokken, Influenza, SARS-CoV-2 und Zoster aufweisen.

1.6.2 Hypomethylierende Substanzen (HMA)

HMA haben das therapeutische Spektrum insbesondere für nicht transplantable HR-MDS-Patienten entscheidend verändert (Garcia-Manero und Fenaux, 2011) und repräsentieren die einzige zugelassene spezifische Therapieoption für dieses Patientenkollektiv. Die Substanzgruppe wird im Wesentlichen durch Azacitidin (chemisch 5-Azacytidin) und Decitabine repräsentiert, für die es keine randomisierten prospektiven Vergleichsstudien gibt und eine unterschiedliche Zulassung in den USA und Europa besteht. Beide Substanzen hemmen DNA-Methyltransferasen, die über eine Hypermethylierung von Genen deren Transkriptionsaktivität beeinflussen (Herman und Baylin, 2003). Insbesondere für das HR-MDS konnte gezeigt werden, dass diese Hypermethylierung von Genen der Zellzykluskontrolle und Apoptose (Khan et al., 2008) eine wesentliche Bedeutung für die Pathogenese und Progression der Erkrankung haben. Im Gegensatz zu genetischen Aberrationen ist dieses Abschalten von Genen potenziell reversibel und kann daher durch HMA annulliert werden (Stresemann et al., 2008). Das Prinzip einer medikamentösen Einwirkung auf Aktivität und Funktion von Genen wird als epigenetische Therapie bezeichnet (Garcia-Manero, 2007; Garcia-Manero, 2011).

Azacitidin (Aza) wurde 2004 durch die FDA für alle MDS-Krankheitsstadien und nachfolgend im Dezember 2009 auch in Europa für die Behandlung des HR-MDS (*INT-2* oder *high* nach IPSS) sowie der CMML mit 10-29 % Blasten und der AML unter dem Handelsnamen Vidaza® zugelassen. Die Substanz ist ein synthetisches Analogon des Nukleosids Cytidin und wird anstelle von Cystosin in DNS eingebaut.

Entscheidend für die Zulassung der Substanz waren die Daten aus zwei randomisierten Phase III Studien. Zunächst konnte in einem Phase III *Trial* der *Cancer and Leukemia Group* B (Silverman et al., 2002) durch Azacitidin (in einer Dosierung von 75 mg/m^2 über 7 Tage, Wiederholung alle 28 Tage) eine signifikante Verbesserung der Ansprechraten (ORR: 60 % versus 5 %; p=<0,01), eine signifikante Risikoreduktion einer leukämischen Transformation (21 vs. 12 Monate, p=0,07) sowie eine signifikante Verbesserung in Lebensqualität und Knochenmarkfunktion von MDS-Patienten im Vergleich mit BSC allein gezeigt werden. Der Nachweis einer signifikanten Verbesserung im Gesamtüberleben blieb in dieser Studie noch aus, auch da ein komparativer Gegenspieler noch gefehlt hatte.

Im AZA001 Trial (Fenaux et al., 2009) wurden 358 HR-MDS-Patienten randomisiert und erhielten entweder Azacitidin oder eine der damals üblichen konventionellen Standardtherapien (CCR) wie BSC, LDAC oder intensive Chemotherapie. Azacitidin verbesserte das Gesamtüberleben um 9,5 Monate (24,5 vs. 15 Monate) und verdoppelte nahezu den Anteil der Patienten, die nach 2 Jahren noch lebten (50,8 % vs 26,2 %, p=0,0001). Ein Vorteil im Gesamtüberleben zeigte sich in allen zytogenetischen Subgruppen. Bezogen auf die Subgruppenanalysen zeigte sich ein signifikanter Vorteil gegenüber LDAC und BSC (9,6 Monate, p=0,0045 und 9,2 Monate, p= 0,0006), nicht aber im IC-Arm (9,3 Monate, p= 0,51).

Auch die mediane Zeit bis zur AML-Transformation wurde signifikant verlängert und betrug 17,8 Monate in der Aza-Gruppe verglichen mit 11,5 Monaten im konventionellen Behandlungsarm (HR 0.50; p=0,0001).

Ein Vorteil für Azacitidin zeigte sich auch in einer Verlängerung des hämatologischen Ansprechens (13,2 vs. 5,2 Monate, p= 0,0002), einer höheren Rate an Transfusionsfreiheit (45 % vs. 11,8 %) sowie einer Verbesserung an Lebensqualität (Kornblith et al., 2002).

Die Substanz ist im Allgemeinen auch für ältere Patienten gut verträglich und die Therapie ambulant durchführbar. Relevanteste Nebenwirkung ist die Hämatotoxizität (Götze et al., 2010; VIDAZA®). Etwa 50 % der Patienten zeigen nach etwa drei Behandlungszyklen ein Ansprechen, das über eine Therapiefortsetzung bis zur Krankheitsprogression stabilisiert werden sollte. Klare krankheitsbiologische Prädiktoren für ein Ansprechen gibt es nicht. Auch für Mutationen in Genen wie TET2 oder DNMT3A, die an der epigenetischen Regulation

beteiligt sind, wird ein Vorteil im Ansprechen kontrovers diskutiert (Itzykson et al.,2011; Bejar et al., 2014; Wang et al., 2018). Die Dauer des medianen Therapieansprechens beträgt 12 Monate und verkürzt sich für Subgruppen mit prognostisch ungünstiger Zytogenetik (Itzykson et al., 2011).

CR-Raten um 10 – 20 % konnten mehrfach reproduziert werden (Silverman et al., 2011). Neuere Daten aus einem Review (Garcia et al., 2021) zeigen ein medianes OS von etwa 18,6 Monaten unter einer Behandlung mit Azacitidin.

Decitabine wurde 2006 durch die FDA als *orphan drug* für die Therapie myelodysplastischer Syndrome unabhängig vom Krankheitsstatus unter dem Handelsnamen Dacogen® zugelassen. Ausschlaggebend für die Zulassung waren positive Studiendaten aus einer randomisierten Phase III Studie (Kantarjian et al., 2007), in der Decitabine (15mg/m^2 i.v. alle 8 Stunden über 3 Tage) gegen BSC an 170 Patienten getestet wurde. Es zeigte sich im Decitabine-Arm ein signifikant höheres Gesamtansprechen mit einer ORR von 17 %, inkl. 9 % CR gegenüber 0 % im BSC-Arm ($p<0,01$). Ein hämatologisches Ansprechen zeigten 13 % der Patienten, oftmals assoziiert mit Transfusionsfreiheit. Die Progressionsrate zur AML oder der Zeitpunkt bis zum Tod wurde verlängert (12,1 vs. 7,8 Monate, $p=0,16$), auch wenn sich kein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben zeigte. Weitere Dosisfindungsstudien zeigten einen Vorteil für eine Dosierung von 20 mg/m^2 über 5 Tage. Eine europäische Studie (Lübbert et al., 2011) zeigte keinen Vorteil im Gesamtüberleben für ältere Patienten mit HR-MDS. In Europa besteht durch die EMA nur eine Zulassung für eine neu diagnostizierte AML, nicht aber für das MDS allein. Für Patienten mit einer TP53-Mutation scheint eine Decitabine-Therapie gegenüber Azacitidin von Vorteil zu sein (Welch et al., 2016).

1.6.3 Induktionschemotherapie (IC)

Eine Induktionschemotherapie (IC) bezeichnet eine Form der Chemotherapie, die zunächst zu einer Verkleinerung der Tumorzellzahl, also der Eliminierung der leukämischen Blasten und Debulking des Tumorvolumens führen soll. Im Allgemeinen handelt es sich um Polychemotherapien, die hochdosiertes Cytarabin und Anthracyclin basiert sind, ggf. ergänzt um weitere Substanzen, die aber prognostisch keinen Vorteil gezeigt haben (Beran et al., 2001).

Die vier in Düsseldorf am häufigsten verwendeten Protokolle sind das TAD (Büchner et al., 1982), das HAM (Verbeek et al., 1997), das ICE (Hofmann et al., 2004) sowie das IA-Protokoll (Berman et al.,1991).

Tabelle 11: Protokolle einer Induktionschemotherapie

Protokoll	Wirkstoffe	Dosierungsschema
TAD	Thioguanin Cytarabin (Ara-C) Daunorubicin	2x 100 mg/m^2 p.o.Tag 3-9 100 mg/m^{2}Tag 1+2 /24h 2x 100 mg/m^2 als KI d3-d8
HAM	Cytarabin (Ara-C) Mitoxantron	2x 3 g/m^2 i.v. /3h d1-d3 10 mg/m^2 /1h d3-d5
ICE	Idarubicin Cytarabin (Ara-C) Etoposid	12 m/m^2 i.v. d1,3,5 100 mg/m^2 d1-d7 /24h 100 mg/m^2 i.v. d1-3
IA	Idarubicin Cytarabin (Ara-C)	12 mg/m^{2}30 min d1-d3 200 mg/m^2 d1-d5 /24h

i.v.: intravenös; d: day

Bis zur Zulassung der epigenetischen Substanzen oder deren Verfügbarkeit in klinischen Studien erfolgten Induktionstherapien bei Patienten mit einem HR-MDS analog einer AML-Behandlung bei etwa 10 % der Patienten (Wattel et al., 1997) - häufig auch als sequenzielle Therapiestrategie vor allogener Stammzelltransplantation (de Witte et al., 2001). Viele Studien zeigen aber, dass die Rate an kompletten Remissionen lediglich etwa 40-50 % beträgt (de Witte et al., 2001; Kantarjian et al., 2006; Schuler et al., 2018) und damit schlechter ist als bei der primären AML. Insbesondere ohne konsolidierende allogene Stammzelltransplantation bietet die intensive Chemotherapie daher keinen statistisch relevanten Überlebensvorteil (de Witte et al., 2017).

Eine Metanalyse von 299 Patienten (Schuler et al., 2018) ergab eine CR-Rate von 50 % nach erster Induktion. Insgesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben für intensiv behandelte Patienten, obwohl nur eine geringe Frühsterblichkeit (6 %) vorlag, die Patienten eher jung und gesund waren und zu 76,7 % ein LR-MDS vorlag. Patienten, die im Verlauf allogen transplantiert wurden, wurden zensiert. Das Rezidivrisiko betrug 63 %, die Dauer des Ansprechens war kurz und betrug im Median 9,9 (1-51) Monate. Das mediane Überleben nach Rezidiv betrug 7,6 (0,4-201,6) Monate. In der *matchend pair* Analyse gab es keinen signifikanten Überlebensvorteil für intensiv versus nicht intensiv behandelte Patienten (12,7 vs. 7,3 Monate; p= 0,381). Patienten mit ungünstigem Karyotyp nach IPSS-R überlebten nur halb so lange wie Patienten mit günstigerem Karyotyp (14,7 Monate). Die Autoren folgern, dass in Anbetracht des relevant hohen Rückfallrisikos sowie des kurzen Gesamtüberlebens eine IC keine substanzielle Prognoseverbesserung für Patienten mit einem HR-MDS darstellt. Die

gleiche Studiengruppe hatte zuvor bereits gezeigt, dass IC nicht für Patienten >60 Jahre mit ungünstigem Karyotyp empfohlen werden sollte (Knipp et al., 2007). In dieser Subgruppe ist IC nicht besser als BSC (OS 21 vs. 14 Monate; p=0,36). Beim MDS und sekundärer AML führt eine Induktion zu prolongierter Myelosuppression und verlängerter Aplasiezeit sowie erhöhter Hospitalisierungsrate. Die Rate an kompletten Remissionen ist im Vergleich mit Aza zwar höher (36 % vs. 17 %), bedeutsamer Nachteil ist aber eine relevante therapieassoziierte Frühmortalität. Diese betrug in einer retrospektiven Analyse von 998 AML- und HR-MDS-Patienten 29 % in den ersten 8 Wochen (Kantarjian et al., 2006). Negative Prädiktoren für alle 3 primären Endpunkte in dieser Analyse (CR-Rate, Therapiemortalität und Überleben) waren Alter >75 Jahre, ungünstiger Karyotyp (meist komplex), schlechter Perfomance-Status und vorbestehende hämatologische Störung mit einer Dauer von mindestens 6 Monaten.

Auf der Basis einer Vielzahl an Studiendaten handelt es sich heute bei der intensiven Chemotherapie um keine etablierte definitive Erstlinientherapie mehr. Im Einzelfall (jüngere Patienten <60 Jahre, medullärer Blastenanteil >10 %, Fehlen eines ungünstigen Karyotyps) kann sie aber zur Remissionsinduktion vor geplanter allogener Stammzelltransplantation (de Witte et al., 2017; Strati et al., 2019) in Betracht gezogen werden.

1.6.4 Immunmodulatorische Substanzen (IMiDs)

Basierend auf der Erkenntnis, dass Immunvorgänge insbesondere in der Pathophysiologie des LR-MDS relevant sind, wurden neben einer konventionellen immunsuppressiven Therapie mit ATG (Passweg et al., 2011) und dem monoklonalen Antikörper Alentuzumab (Sloand et al., 2010) auch immunmodulatorische Substanzen wie Thalidomid und dessen Derivate Lenalidomid und Pomalidomid wiederholt in der Behandlung des MDS eingesetzt.

Die Substanz Lenalidomid wurde 2013 für transfusionsabhängige Patienten mit einem MDS del(5q) und IPSS *low*- und *INT-1* zugelassen und führte in einer der zulassungsrelevanten Phase II Studien (List et al., 2006) bei 67 % der Patienten zu einer Transfusionsfreiheit. Die Remissionsdauer betrug im Median 2,2 Jahre. Neben einem hämatologischen Ansprechen konnte bei mehr als zwei Drittel der Patienten zusätzlich eine zytogenetische Remission erreicht werden.

Nachfolgend konnte in einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie (Fenaux et al., 2011) ein hämatologisches Ansprechen bei 56 % der Patienten versus 6 % im Placebo- Arm sowie

ein signifikanter Unterschied im zytogenetischen Ansprechen mit 41 % der Patienten im Lenalidomid Arm versus 0 % der Patienten im Placebo-Arm dokumentiert werden. Diese guten Daten konnten mehrfach reproduziert werden (Schuler et al., 2016). Ein Ansprechen tritt häufig bereits nach einem Zyklus auf, die übliche Dosierung beträgt 10 mg/d über 3 Wochen mit einer anschließenden Einnahmepause von 7 Tagen. Für Patienten ohne Veränderungen an Chromosom 5 ist die Substanz weniger effektiv mit Ansprechraten um 26 % (Raza et al., 2007). Ein wesentliches Wirkprinzip besteht in einer direkten zytotoxischen und antiproliferativen Auswirkung auf den del(5q) Klon, aber auch eine kostimulatorische Aktivierung von T-Lymphozyten sowie antiinflammatorische Wirkungsmechanismen wurden nachgewiesen (Pellagatti et al., 2007).

Bereits vor der Zulassung von Lenalidomid konnte für die Substanz Thalidomid in Einzelfällen eine therapeutische Wirkung bei MDS-Patienten gezeigt werden (Strupp et al., 2002). So konnte in einer kleinen, aber sehr heterogenen Kohorte von 34 Patienten, die sowohl LR-MDS- als auch HR-MDS-Patienten, CMML-Patienten und AML-Patienten einschloss, in 50 % der Fälle ein hämatologisches Ansprechen und eine partielle Remission in 9 Fällen dokumentiert werden. Relevante Nebenwirkungen der Substanz in wirksamen Dosierungen wie Neuropathie, Hämatotoxizität und Fatigue limitieren aber eine breite klinische Anwendung und führten auch in dieser Studie gehäuft zu Therapieabbrüchen (Tamburini et al., 2009). Der exakte Wirkmechanismus von Thalidomid ist nicht in Gänze verstanden. Diskutiert wird eine inhibitorische Wirkung auf die Angiogenese, ein stimulierender Effekt auf T-Lymphoyzten und eine Suppression der TNF-alpha Synthese (Invernizzi et al., 2005). Thalidomid führt ebenfalls in erster Linie zu einem Ansprechen der Erythropoese und dies hauptsächlich bei Patienten ohne Blastenexzess. Anders als bei der Substanz Lenalidomid scheint das hämatologische Ansprechen aber weniger abhängig vom Vorhandensein einer Deletion 5q zu sein. Die Substanz wurde daher auch in Kombination mit anderen Medikamenten wie Aza und Arsentrioxid bei HR-MDS Patienten getestet (Raza et al., 2004).

Die Substanz Pomalidomid wird regelhaft in der Behandlung des Multiplen Myeloms eingesetzt, vermehrt aber auch in myeloischen Neoplasien im Rahmen von Studien auf ihre Wirksamkeit getestet und konnte auch bei neu diagnostizierter AML und im HR-MDS- Setting in Einzelfällen ein Ansprechen zeigen (Zeidner et al., 2020).

1.6.5 *low-dose ARA-C* (LDAC)

Cytarabin (ARA-C) wird als Zytostatikum hochdosiert (>100 mg/m$^{2)}$ vor allem in der Behandlung der akuten myeloischen Leukämie eingesetzt. Die Substanz ist ein Isomer des Nukleotids Cytidin und wird nach Phosphorylierung als falscher Baustein in die DNA eingebaut. Sie wirkt zytotoxisch, blockiert aber auch DNA-Reparaturmechanismen. LDAC (üblicherweise in einer Dosierung von 10-20 mg/m^2) wurde insbesondere vor Zulassung der HMA für die Behandlung des HR-MDS für nicht intensiv behandelbare Patienten weitverbreitet eingesetzt, insbesondere da sich eine Verbesserung in Ansprechen und Gesamtüberleben gegenüber einer alleinigen Therapie mit Hydroxyurea nachweisen ließ (Heyll et al., 1987; Cheson et al., 2006; Burnett et al., 2007). Remissionsraten (CR, PR, HI) betrugen 10-32 % (Miller, 1992; Hellstrom-Lindberg et al., 1992; Burnett et al., 2007), das mediane Ansprechen beträgt 5,9-9 Monate. Ein Vorteil im Gesamtüberleben gegenüber BSC konnte in einer randomisierten Studie nicht gezeigt werden (Miller et al., 1992), allerdings wurde in dieser Studie nur ein Therapiezyklus LDAC verabreicht. Andere Studien zeigen dagegen nach mehr Behandlungszyklen in einer älteren Patientenkohorte mit AML/HR-MDS einen Vorteil gegenüber BSC und Hydroxyurea, allerdings nicht in der Subgruppe mit ungünstiger Zytogenetik.

Die AZA-001 Studie zeigte eine eindeutige Unterlegenheit von LDAC gegenüber Azacitidin bezogen auf Gesamtansprechen (CR 8 % vs. 17 %, PR 4 % vs. 12 %, HI 37 % vs. 84 %,) und Gesamtüberleben (15,3 Monate vs. 24,5 Monate, p=0,006). Die Unterlegenheit im Gesamtüberleben fiel dabei in den Subgruppen mit ungünstiger Zytogenetik (2,9 Monate vs. 24,5 Monate) und erhöhtem Blastenanteil (15 Monate vs. 34,7 Monate) besonders deutlich aus (Fenaux et al., 2009). Neben der Verbesserung der Ansprechraten kam es im Azacitidin-Arm zu geringerer Hämatotoxizität.

1.6.6 HDAC-Inhibitoren/Valproinsäure/all-trans-Retinsäure

Auch Histon-Deacetylasen (HDAC)-Inhibitoren gehören zu den epigenetisch wirksamen Arzneimitteln. Histon-Deacetylasen spielen eine wichtige Rolle in der Regulation von Gen-Transkription. Für maligne Zellen konnte mehrfach eine aberrante Aktivität von Histon-Deacetylasen nachgewiesen werden, die unter anderem zu einer Stilllegung von Tumorsuppressorgenen führen kann (Marks et al., 2001). HDAC-Inhibitoren können daher zu einer Depression von Tumorsuppressorgenen führen, daneben begünstigen sie eine Apoptose maligner Zellen (Göttlicher et al., 2001). Diese Wirkung von HDAC-Inhibitoren kann in Einzelfällen durch den Wirkstoff all-trans-Retinsäure (ATRA) synergistisch verstärkt werden. Da der Vorgang der DNA-Methylierung und der Histon-Modifizierung eine kooperierende Rolle

bei der Genexpression spielt, schien die Kombination aus beiden Substanzgruppen eine vielversprechende und aussichtsreiche Kombination darzustellen.

Nachdem bereits vor der Zulassung der HMA der HDAC-Inhibitor Valproat (Valproinsäure) einen therapeutischen Benefit als Monotherapie bei MDS (Kündgen et al., 2004) zeigen konnte, wurde diese Substanz in späteren Studien als Kombinationspartner für Aza verwendet (Kündgen et al., 2011), in einigen Studien zusätzlich ergänzt um ATRA als weiteren Kombinationspartner (Kündgen et al., 2011; Soriano et al., 2007). Das Gesamtansprechen lag in den Studien zwischen 26 % und 40 %, wobei ein Ansprechen im Wesentlichen bei LR-MDS-Patienten ohne Blastenexzess nachgewiesen werden konnte (Kündgen et al., 2007). Wegen Nichtüberlegenheit der Kombinationstherapie im Vergleich mit einer Monotherapie mit Aza, aber verstärkter Toxizität fanden die genannten Therapiekombinationen keinen Eingang in die klinische Praxis.

1.6.7 Zytoreduktion

Als zytoreduktive Therapiemaßnahme wird im Allgemeinen eine medikamentöse Behandlung mit solchen Substanzen bezeichnet, die die Produktion von Blutzellen senken soll. Ein hierfür bewährtes Medikament ist die Substanz Hydroxyurea (auch Hydroxyharnstoff), die die Teilung von Zellen im Knochenmark durch die Hemmung des Enzyms Ribonukleotidreduktase supprimiert. Die Substanz wird heute zur Zytoreduktion insbesondere bei myeloproliferativen Neoplasien eingesetzt, in früheren Zeiten aber auch bei typischerweise älteren MDS/MPN-Patienten in Ergänzung zu rein supportiven Therapiemaßnahmen (Burnett et al.,2007), um die Anzahl der peripheren weißen Blutzellen zu kontrollieren - insbesondere dann, wenn keine intensiveren Therapiemaßnahmen erfolgen konnten.

Auch die Substanz Melphalan wirkt myelosuppressiv und wird als Zytostatikum hochdosiert zum Beispiel in der Therapie des Multiplen Myeloms eingesetzt. Niedrigdosiert (Tagesdosis 2 mg) kann es in oraler Form ebenfalls zur Zytoreduktion bei myeloischen Neoplasien eingesetzt werden, der Einsatzbereich ist aber als historisch einzuordnen.

1.6.8 Tipifarnib

Tipifarnib ist ein Farnesyltransferase-Inhibitor und besitzt antileukämische Aktivität, indem die Substanz die Funktion von Ras-Genen inhibieren kann, die bei der Entstehung von Tumorzellen eine mitentscheidende Rolle spielen (Fenaux et al., 2007). Sie wurde versuchsweise bei Patienten mit myeloischen Neoplasien und soliden Tumoren eingesetzt,

zeigte aber in Phase III- Studien keinen Benefit gegenüber BSC und Hydroxyurea bei älteren AML-Patienten.

1.6.9 Allogene Stammzelltransplantation (alloatrapla)

Die allogene Stammzelltransplantation (alloatrapla) verbleibt auch weiterhin die einzig kurativ intendierte Behandlungsmöglichkeit des MDS (Nachtkamp et al, 2009; Passweg et al., 2013; de Witte et al., 2017). Auch unter optimalen Voraussetzungen gelingt eine Heilung dennoch nur bei etwa der Hälfte der Patienten. Dieses relevante Rezidivrisiko in Kombination mit einer substanziellen *non relapse mortality* (NRM) von etwa 15-30 % (Brand et al., 2013) stellt auch weiterhin die wesentliche Herausforderung und Limitation einer allogenen Stammzelltransplantation dar und erfordert für jeden Patienten eine strenge individualisierte Einschätzung von Nutzen und Risiken. Aus krankheitsspezifischer Sicht ergibt sich die Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation im Wesentlichen aus dem Vorliegen eines HR-MDS mit ungünstiger Prognose (IPSS>1,5 P, *INT-2/high*; IPSS-R >5 P, *high/very high*). Grundsätzlich sollte daher jeder für diese Therapiemaßnahme geeignete Patient mit HR-MDS bereits zum Diagnosezeitpunkt in einem Transplantationszentrum vorgestellt werden (Platzbecker et al., 2013; Hofmann et al., 2022). Dahingegen zeigt sich für Patienten mit einem LR-MDS in der Mehrzahl der Fälle in Abwägung zwischen oftmals günstiger Prognose auf der einen und transplantationsbedingten Risiken auf der anderen Seite in der Regel kein Überlebensvorteil durch eine frühe Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation (Cutler et al., 2004; Robin et al., 2017). In Einzelfällen wie dem Vorliegen prognostisch sehr ungünstiger Einzelgenmutationen, profunden Zytopenien mit einhergehenden relevanten klinischen Problemen wie hohem Transfusionsbedarf oder rekurrenten Infekten kann aber auch für LR -MDS-Patienten eine frühzeitige allogene Stammzelltransplantation prognostisch sinnvoll sein (de Witte et al., 2017; Garcia-Manero et al., 2020). Für diese Patienten den optimalen Zeitpunkt zur Transplantation zu finden, bleibt weiterhin eine klinische Herausforderung (Saber et al., 2016; Platzbecker et al., 2019).

Während in den Anfangsjahren Knochenmark von HLA-identischen Geschwisterspendern die vornehmlich einzige Stammzellquelle darstellte (Runde et al., 1998; Sierra et al., 2002), konnte durch die deutliche Ausweitung des möglichen Spenderpools auf alternative Stammzellquellen wie unverwandte Fremdspender, haploidente Familienspender und Nabelschnurblut-Spender die Anzahl der Patienten, für die sich geeignete Spender finden lassen, deutlich erhöht werden. Daneben ermöglichte insbesondere die Etablierung dosisreduzierter (RIC) und nicht myeloablativer (NMA) Konditionierungsprotokolle als Alternative zu myeloablativen (MA) Standardregimen (Shimoni et al., 2005; Kröger et al., 2017) eine deutliche Anhebung der Altersgrenze transplantabler Patienten im Vergleich zu den Anfangsjahren der allogenen

Stammzelltransplantation von damals etwa 40 Jahren (Appelbaum et al., 1984; Appelbaum, 1990, Kröger et al., 2021) auf mittlerweile etwa 70-75 Jahre.

Die Optimierung supportiver Therapiemaßnahmen zur Infektionsprophylaxe sowie Vermeidung und Behandlung der akuten oder chronischen Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (*Graft-versus-Host Disease: GvHD*) – beispielsweise durch den Einsatz von Cyclophosphamid nach Transplantation (Al-Homsi et al., 2015) - konnte zu einer signifikanten Verbesserung der Gesamtüberlebensraten beitragen.

Entscheidend für Outcome und NRM sind neben biologischem Alter und Performance Status des Patienten vorrangig die existierenden Komorbiditäten (Zipperer et al., 2014), die üblicherweise nach dem HCT-CI (Sorror et al., 2007) gewichtet werden. Dies ist der entscheidende Grund, warum im Kontext des meist älteren und typischerweise komorbiden Patientenkollektivs eine allogene Stammzelltransplantation auch weiterhin nur für wenige Patienten eine realisierbare Therapieoption darstellt (Stauder, 2012).

Eine Annäherung zur Einschätzung des individuellen Outcomes nach Transplantation kann mit Risikoscores gelingen (Gagelmann et al., 2019), in die viele der oben genannten patienten- und krankheitsassoziierten Faktoren, aber auch mit der Transplantation assoziierte Parameter wie Spendertyp und CMV-Status des Spenders eingehen. Prognostisch sehr ungünstige Aberrationen wie komplexer Karyotyp, Veränderungen mit Beteiligung von Chromosom 7 (van der Straaten et al., 2005) oder Hochrisikomutationen wie eine TP53- Mutation (Lindsley et al., 2017; Falconi, 2019) korrelieren mit einer unter Standardtherapie schlechten Prognose, zeigen aber auch nach allogener Stammzelltransplantation statistisch die geringste Chance auf Heilung und krankheitsfreies Langzeitüberleben. Strategien zur Reduktion des Rückfallrisikos sind gerade deshalb für solche Patienten substanziell und beinhalten beispielsweise die frühe Gabe von Spenderlymphozyten (DLI) zur Verstärkung des adaptiven Immunsystems (Krishnamurthy et al., 2013). DLI können auch mit Azacitidin (Schroeder et al., 2015) kombiniert werden. Daneben gibt es die Möglichkeit einer Erhaltungstherapie mit oralem Azacitidin (de Lima et al., 2010) oder MRD basierte frühzeitige Rezidivtherapien.

Kontrovers diskutiert wird auch weiterhin der Stellenwert einer zytoreduktiven oder epigenetischen Vortherapie vor allogener Stammzelltransplantation (Voso et al., 2017; de Witte et al., 2017). Studiendaten suggerieren zumindest keine Unterlegenheit einer *upfront* Transplantations-Strategie versus epigenetischer oder zytostatischer Vortherapie mit vergleichbarem *Outcome* für beide Patientengruppen (Damajet al., 2014; Schroeder et al., 2019). Klar scheint, dass ein unzureichendes Ansprechen auf eine Chemotherapie oder epigenetische Vortherapie ein negativer Prädiktor für das Behandlungsergebnis nach Transplantation ist (Yahng et al., 2017). Dennoch versterben Patienten im Kontext der epigenetischen Vorbehandlung an therapieassoziierten Infektionen oder an den Folgen einer

Krankheitsprogression, bevor sie einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt werden können (Kröger et al., 2021). Daher gilt eine frühzeitige Transplantation nach dokumentiertem Ansprechen als sinnvoll. Eine epigenetische Vortherapie birgt das Risiko einer klonalen Selektion und Resistenzentwicklung mit der möglichen Folge einer reduzierten Ansprechrate auf eine Rezidivtherapie nach allogener Stammzelltransplantation (Schroeder et al. 2019). Sie kann aber als *Bridging*-Therapie zum Beispiel im Kontext eines längeren Zeitraums bis zur Transplantation wegen Spendersuche sinnvoll und unvermeidlich sein (Field et al., 2010).

Nach heutigem Kenntnisstand wird eine Reduktion der Tumorlast nur noch für junge und klinisch fitte HR-MDS-Patienten mit >10 % Knochenmarkblasten und günstiger Zytogenetik ohne klare Präferenz für IC oder HMA eindeutig empfohlen (de Witte et al., 2017; Hofmann et al., 2022).

1.7 Ziele der Arbeit

Etwa 20 % der MDS-Patienten sind entsprechend der WHO-Klassifikation von 2016 bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in die Kategorie eines MDS mit Blastenexzess (EB1/EB-2) einzuordnen. Ein fortgeschrittenes MDS mit Blastenexzess ist per se mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Als Standardtherapie zugelassen (Europäische Union) ist für diese Patientengruppe im Wesentlichen die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation (Brand et al., 2013) sowie für Patienten, die keine allogene Stammzelltransplantation erhalten können, eine epigenetische Therapie mit Azacitidin (Fenaux et al., 2009). In Anbetracht des meist zum Diagnosezeitpunkt bereits älteren Patientenkollektivs sowie begleitender therapielimitierender Komorbiditäten sind generell nur etwa 10 % der Patienten überhaupt für die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation als einzig potenziell kurativem Therapieansatz geeignet. Seit den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts wurden daher verschiedene Therapiestrategien (zytoreduktive Therapie, LDAC, Einsatz von Zytokinen, Induktionstherapien analog vorhandener Leukämieprotokolle, autologe Stammzelltransplantation) mit unterschiedlichen Erfolgsraten angewandt, wobei es unklar ist, ob von diesen Therapiestrategien überhaupt welche zu einer substanziellen Prognoseverbesserung geführt haben.

Vor dem Hintergrund dieser Situation ist daher Ziel dieser Arbeit, den Krankheitsverlauf einer großen Anzahl von Patienten mit einem Blastenexzess von 1982 bis Ende 2021 minutiös zu dokumentieren (Krankheitsprogress mit Übergang in eine AML, ggf. Todeszeitpunkt, Verlauf und Auswahl der therapeutischen Interventionen) und in Abhängigkeit der angewandten Therapiestrategien mögliche Einflussfaktoren auf den weiteren Krankheitsverlauf herauszuarbeiten. Des Weiteren sollen Patientenkollektive verglichen werden, welche entweder rein

supportiv behandelt wurden oder eine spezifische Therapie erhalten haben. Basierend auf den Daten von 432 Patienten mit einem MDS- EB-1 oder EB-2 nach WHO 2016 war es möglich, Prädiktoren für den weiteren natürlichen Krankheitsverlauf der Patienten zu bestimmen.

Dabei lag ein besonderer Schwerpunkt auf der Art der durchgeführten Therapiestrategie und deren Einfluss auf medianes Gesamtüberleben und natürlichem Krankheitsverlauf.

Im Mittelpunkt steht dabei die Beantwortung folgender Fragen:

- Hat sich die Prognose der Patienten mit einem MDS mit Blastenexzess (EB-1 und EB -2 nach WHO 2016), die lediglich eine Supportivtherapie erhalten haben, in diesem Zeitraum substanziell verbessert?

- Welche spezifischen Therapieoptionen sind den Patienten konkret in diesem Zeitraum angeboten worden?

- Wieviele Patienten sind in Ermangelung standardisierter Therapieprotokolle in klinischen Studien behandelt worden?

- Hatten die verschiedenen Interventionen eine Auswirkung auf den natürlichen Krankheitsverlauf beziehungsweise den Krankheitsprogress?

- Ist die Zulassung von Azacitidin im Kontext der erhobenen Resultate gerechtfertigt und sind die Daten aus den Zulassungsstudien reproduzierbar?

2. Material und Methoden

2.1 Patientengut und Datenakquise

Für die retrospektive Analyse dieser Arbeit wurden Daten des MDS-Registers der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf genutzt. Hierbei handelt es sich um ein computergestütztes Archiv, in dem seit 1982 diagnostische und klinische Daten der MDS-Patienten sowohl zum Zeitpunkt der Erstdiagnose als auch im weiteren Krankheitsverlauf inklusive Leukämieevolution und Überlebenszeiten von über 7000 Patienten mit MDS registriert werden. Im MDS-Register wurde zunächst systematisch nach solchen Patienten gesucht, die das für die vorliegende Arbeit relevante Eingangskriterium erfüllen – das Vorliegen eines MDS mit einem erhöhten Blastenanteil. Alle Patienten wurden neu nach der zum Zeitpunkt der Auswertung gültigen WHO-Klassifikation (WHO 2016) klassifiziert und nur solche Patienten eingeschlossen, die nach dieser Klassifikation in die Kategorie eines MDS-EB-1 oder MDS-EB-2 einzuordnen sind. Folglich wurden auch Patienten mit einem ehemaligen Subtyp MDS-RAEB-T von dieser Auswertung ausgeschlossen. Es erfolgte eine ausführliche Datensammlung der einzelnen Patienten bezogen auf epidemiologische, hämatologische, zytogenetische und krankheitsassoziierte Parameter. Fehlende Daten und Befunde aus dem *Follow-up* wurden aus dem Dokumentationssystem des Universitätsklinikums oder durch Kontakt mit weiterbehandelnden externen Ärzten und Krankenhäusern ermittelt. Alle vorhandenen Daten wurden in ein selbst entwickeltes Datenblatt mit einem minimalen Dataset eingetragen. Alle bis zum AML-Übergang oder Tod des Patienten durchgeführten therapeutischen Verfahren wurden detailliert dokumentiert und die Patienten bis zum 31. Dezember 2021 oder bis zum Zeitpunkt ihres Todes nachbeobachtet.

Von den initial 880 Patienten, die diesem Kriterium entsprachen, konnten von insgesamt 432 Patienten ausreichend valide und ausführliche Daten vom Zeitpunkt der Erstdiagnose, des weiteren Krankheitsverlaufs (Übergang AML ja/nein), definitiven Schicksals (lebend/ verstorben) und zur gewählten Therapiestrategie erhoben werden. Folgende Faktoren wurden dabei im Hinblick auf die Fragestellung besonders beachtet:

1.) Geschlecht
2.) Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose
3.) Zeitpunkt der Erstdiagnose
4.) Laborparameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose: Hb, TZ, LZ, ANC
5.) Prozentzahl an Blasten im peripheren Blut und Knochenmark zum Zeitpunkt der Erstdiagnose
6.) Zytogenetische Aberrationen, klassifiziert als sehr günstig, günstig, intermediär, ungünstig, sehr ungünstig angelehnt an die IPSS-R Klassifikation (Schanz et al. 2012)

7.) IPSS und IPSS-R Score zum Zeitpunkt der Erstdiagnose
8.) Art der durchgeführten Therapiestrategie, Zeitpunkt des Therapiebeginns
9.) Transformation in eine AML, Zeitpunkt des AML-Übergangs
10.) Zeitpunkt des Todes, Datum des letzten *Follow-up*

2.2. Methoden

Für die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde im Anschluss das Programm *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) Version 24 von IBM für Windows verwendet. Deskriptive Daten wurden mit Hilfe der absoluten und relativen Häufigkeit sowie ggf. Mittelwert, Median, Minimum und Maximum (*Range*) dargestellt.

Das progressionsfreie Überleben wurde als Zeitpunkt zwischen Erstdiagnose und dem Übergang in eine AML definiert, also ein Überschreiten des Blastenanteils von 19 %. Zur weiteren Darstellung der AML-Progression wurde eine Eins-Minus-Überlebensfunktion berechnet. Patienten, die nach Ablauf des Beobachtungszeitraumes noch gelebt haben, wurden zensiert. Die Nachbeobachtung erfolgte bis zum 31.12.2021.

Mittels Kaplan-Meier-Methode wurde das mediane Gesamtüberleben grafisch dargestellt und geschätzt. Die Validierung der Überlebenswahrscheinlichkeiten erfolgte mittels *Log Rank-, Breslow-* und *Tarone-Ware-Test*. Zur Schätzung des Einflusses unabhängiger Variablen auf die Überlebenszeit wurde das *Cox Proportional-Hazard Model* als deskriptives Maß eingesetzt. Durch eine schrittweise Regression konnten die unabhängigen Variablen erarbeitet werden. Mittels Kreuztabellen wurden die Häufigkeiten von Kombinationen zweier kategorialer Variablen ausgewertet. Die Überprüfung der Unabhängigkeit zwischen den Variablen erfolgte mit dem χ^{2}-Test. Bei erwarteten Häufigkeiten <5 in einer Zelle und bei Stichproben n<30 wurde stattdessen der *Fisher Exact Test* durchgeführt. Definiert wurde für alle Untersuchungen ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$. Mittels *Kruskal-Wallis-Test* (H-Test) wurde im Rahmen einer Varianzanalyse getestet, ob für ordinalskalierte Variablen in verschiedenen Gruppen eine Unterschiedlichkeit in der Verteilung bestand.

In einer multivariaten Analyse wurden nachfolgend die in den univariaten Analysen als signifikant getesteten und somit prognostisch relevanten Parameter untersucht.

In einer systematischen Literaturanalyse wurden die relevanten Publikationen über die Therapieverfahren untersucht. *„PubMed*“ und medizinische Nachschlagewerke dienten als wesentliche Datenquellen. Ein positives Ethikvotum zur Akquise und Nutzung der MDS-Daten liegt unter der Nummer 3973 vor.

3. Ergebnisse

Sofern nicht anders gekennzeichnet, geben die nachfolgenden Werte jeweils den Median an. Da nicht immer alle Parameter/Variablen für alle Patienten der Gesamtkohorte vorlagen, beziehen sich die Prozentsätze gegebenenfalls auf die Zahl der vorhandenen Datensätze (angeglichene Prozente).

3.1 Patientencharakteristika der Gesamtkohorte

Insgesamt erfolgte eine retrospektive Datenanalyse von 432 MDS-Patienten mit einem MDS EB-1 oder EB-2 nach WHO 2016.

Die Datenanalyse ergab zunächst folgende übergeordnete Ergebnisse:

261 (60,4%) von diesen 432 Patienten waren männlich und 171 (39,6 %) weiblich. Das mediane Erkrankungsalter lag bei 67 (22-93) Jahren.

Das Jahr der Erstdiagnose lag zwischen 1969 und 2016. In einem Drittel der Fälle erfolgte die Erstdiagnose vor dem Jahr 2000, bei zwei Drittel der Patienten ab dem Jahr 2000 oder später. Der Anteil der Knochenmarkblasten lag im Median bei 10 %. Häufigste Zytopenie war eine Anämie. Der Hämoglobin-Wert lag im Median bei 9,3 (4,3-15,0) g/dl, die Leukozyten lagen im Median bei 2,8 (0,7-42) x 1000/µl) und die Thrombozyten bei 79 (2-1000) x 1000/µl. Bei 87 % der Patienten lag ein primäres MDS vor, bei 9 % ein sekundäres oder therapieassoziiertes MDS, in 3,9 % der Fälle konnte in der Kategorie MDS-Ätiologie keine exakte Zuordnung erfolgen.

42,1 % der Patienten wurden als EB-1 und 57,9 % als EB-2 klassifiziert. Die Verteilung nach IPSS war wie folgt: 29,2 % *intermediate-1*, 47,4 % *intermediate-2*, 23,4 % *high-risk*. Die Verteilung nach IPSS-R war wie folgt: 2 % *low*, 26,3 % *intermediate*, 38 % *high* und 33,7 % *very high.* Eine Krankheitsprogression in eine AML trat in 43,1 % der Fälle auf, in 56,9 % der Fälle wurde kein AML-Übergang dokumentiert. Bezogen auf die Subgruppen EB-1 und EB-22 kam es in 36,8 % beziehungsweise in 47,6 % der Fälle zu einem Übergang in eine AML. Zum Erhebungszeitpunkt waren 83,3 % der Patienten bereits verstorben, 16,7 % der Patienten lebten noch. Das mediane Gesamtüberleben der Kohorte betrug 22 (1-357) Monate. Das mediane Überleben der Subgruppe EB-1 betrug 26 (1-313) Monate, Patienten der Subgruppe EB-2 lebten im Median noch 18 (1-357) Monate.

Tabelle 12: Patientencharakteristika der Gesamtkohorte (n=432)

Parameter/Variable	Gesamtkohorte	
	Median (Min-Max)	
Alter bei ED	67 (23-93)	
Hb, g/dl	9,3 (4,3-15,0)	
TZ, x 1000/µl	79,0 (2-1000)	
ANC, x 1000/µl	1,03 (0,0009-21,90)	
Blasten KM (%)	10 % (5-19 %)	
	Häufigkeit	**Prozent**
Geschlecht		
Männlich	261	60,4 %
Weiblich	171	39,6 %
MDS-Ätiologie		
Primär	376	87,0 %
Sekundär	39	10,0 %
Unbekannt	17	3,9 %
Jahr der ED		
1969-1979	6	1,4 %
1980-1989	68	15,7 %
1990-1999	70	16,2 %
2000-2009	156	36,1 %
2010-2019	132	30,6 %
WHO 2016		
EB-1	182	42.1 %
EB-2	250	57,9 %
IPSS		
low risk	0	0 %
INT-1	91	21,1 %
INT-2	148	34,3 %
high risk	73	16,9 %
Nicht erhoben	120	27,7 %
IPSS-R		
very low risk	0	0 %
low risk	6	1,4 %
intermediate risk	82	19,0 %
high risk	119	27,5 %
very high risk	105	24,3 %
Nicht erhoben	120	27,8 %
Karyotyp nach IPSS-R		
Sehr günstig	6	1,4 %
Günstig	176	40,7 %
Intermediär	45	10,4 %
Ungünstig	38	8,8 %
Sehr ungünstig	52	12,1 %
Nicht erhoben	115	26,6 %
AML-Übergang		
JA	186	43,1 %
Nein	246	56,9 %
Definitives Schicksal		
Verstorben	360	83,3 %
Lebend	72	16,7 %
	Median (Min-Max)	
OS (Monate)	22 (1-357)	

g/dl: Gramm/Deziliter; KM: Knochenmark; INT-1: Intermediate-1 risk , INT-2: Intermediate-2 risk; ED: Erstdiagnose; Hb: Hämoglobin; TZ: Thrombozyten; ANC: Absolute Neutrophilenzahl

3.1.1 Morphologische Charakteristika

Tabelle 13 veranschaulicht die prozentuale Verteilung der Knochenmarkblasten in der Gesamtkohorte. Von 13 Patienten war keine Angabe über den medullären Blastenanteil vorhanden, die Einordnung nach WHO 2016 erfolgte dementsprechend nach dem Anteil der Blasten im peripheren Blut. Im Median lag eine medulläre Blastenzahl von 10 % (5-19 %) vor, was gerade einem Übergang in ein MDS-EB-2 entspricht.

Tabelle 13: prozentualer Anteil der Knochenmarkblasten

Blasten im Knochenmark (%)	Häufigkeit	Prozent
5.0-5,9	20	4.6 %
6,0-6,9	27	6.3 %
7,0-7,9	37	8,6 %
8,0-8,9	48	11,1 %
9,0-9,9	56	13,0 %
10,0-10,9	23	5,3 %
11,0-11,9	19	4,4 %
12,0-12,9	38	8,8 %
13,0-13,9	17	3,9 %
14,0-14,9	19	4,4 %
15,0-15,9	47	10,9 %
16,0-16,9	12	2,8 %
17,0-17,9	13	3,0 %
18,0-18,9	20	4,6 %
19,0-19,9	23	5,3 %
Gesamt	419	97,0 %
Nicht erhoben	13	3,0 %
Gesamt	432	100 %

3.1.2 IPSS und IPSS-R, Karyotyp nach IPSS-R

Tabelle 14 zeigt die Verteilung der Gesamtkohorte bezogen auf den IPSS-Prognosescore. Von 312 Patienten (72,2 %) konnte ein gültiger IPSS-Prognosescore berechnet werden. Bei 120 (27,8 %) der Patienten ist im Kontext fehlender zytogenetischer Befunde und/oder fehlender Erfassung von Laborparametern zum Zeitpunkt der Erstdiagnose keine valide Berechnung eines IPSS Punktescores möglich gewesen. Ein LR-MDS (IPSS *low/INT-1)* lag bei weniger als einem Drittel (29,2 %) der Patienten vor. Demnach entfallen 70,8 % der Patienten in die Kategorie eines HR-MDS (IPSS *INT-2/high*).

Tabelle 14: Verteilung des IPSS in der Gesamtkohorte

IPSS	Häufigkeit	Prozent
low risk	0	0 %
intermediate-1 risk	91	21,1 %
intermediate-2 risk	148	34,3 %
high risk	73	16,9 %
Gesamt	312	72,2 %
Nicht erhoben	120	27,8 %
Gesamt	432	100 %

Tabelle 15 veranschaulicht die Verteilung des IPSS-R in der Gesamtkohorte. Von 312 der 432 Patienten (72,2 %) konnte ein valider IPSS-R Prognosescore erhoben werden, bei 120 Patienten (27,8 %) ist dies im Kontext fehlender Variablen (keine Karyotyp-Bestimmung oder keine ausreichende Dokumentation von Labordaten zum Diagnosezeitpunkt) nicht möglich gewesen. Mehr als 70 % der Patienten fielen in die Kategorie eines HR-MDS. Dies ist plausibel, da der medulläre Blastenanteil in der Gesamtkohorte im Kontext unserer Fragestellung mindestens 5 % betragen musste und damit mindestens 2 Punkte für den medullären Blastenanteil angerechnet werden mussten. Einem LR-MDS entsprachen insgesamt 28,2 % der Patienten. Diese Patienten mussten zwangsläufig einen prognostisch günstigen Karyotyp (,,sehr günstig“ oder ,,günstig“) aufweisen.

Tabelle 15: Verteilung des IPSS-R in der Gesamtkohorte

IPSS-R	Häufigkeit	Prozent
very low risk	0	0 %
low risk	6	1,4 %
intermediate risk	82	19,0 %
High risk	119	27,5 %
Very high risk	105	24,3 %
Gesamt	312	72,2 %
Nicht erhoben	120	27,8 %
Gesamt	432	100 %

Tabelle 16 zeigt die Verteilung der zytogenetischen Risikokategorie nach IPSS-R (Schanz et al., 2012) in der Gesamtkohorte. Von 73,4 % der Patienten waren Ergebnisse einer Chromosomenanalyse verfügbar. Daher konnte der Karyotyp einer zytogenetischen Risikokategorie, wie sie auch in den IPSS-R eingeht, zugeordnet werden. 40 % der Patienten entfielen in die Kategorie ,,günstig‘‘. Nur 6 von 432 Patienten (1,4%) entfielen in die Kategorie ,,sehr günstig‘‘. 45 Patienten (10,4%) wiesen einen prognostisch als ,,intermediär‘‘ einzustufenden Karyotyp, 38 (8,8 %) einen ,,ungünstigen‘‘ und 52 (12,0 %) einen ,,sehr ungünstigen‘‘ Karyotyp auf.

Tabelle 16: Karyotyp nach IPSS-R (Schanz et al., 2012), Verteilung in der Gesamtkohorte

Karyotyp (IPSS-R)	Häufigkeit	Prozent
Sehr günstig [1]	6	1,4 %
Günstig [2]	176	40,7 %
Intermediär [3]	45	10,4 %
Ungünstig [4]	38	8,8 %
Sehr ungünstig [5]	52	12,1 %
Gesamt	317	73,4 %
Nicht erhoben	115	26,6 %

[1] sehr günstig isoliert, -y, del (11q)

[2] günstig: (normal, isoliert (del(5q), del (12p), del (20q), Doppelanomalie: mit del (5q)

[3] intermediär: isoliert (del(7q), +8, i(17q), +19, andere unabhängige Klone, Doppelanomalie: andere)

[4] ungünstig: isoliert inv (3), t(3q), -7, Doppelanomalie: mit -7, del (7q), Komplex: 3 Anomalien

[5] sehr ungünstig: Komplex > 4 Anomalien

3.1.3 Subgruppenvergleich WHO Typ EB-1 und EB-2

Tabelle 17 vergleicht die Patientencharakteristika der Subgruppen EB-1 und EB-2. Patienten der Subgruppe EB-2 nach WHO 2016 waren im Median 2,2 Jahre jünger als die Patienten der Subgruppe EB-1 (65,3 vs. 67,5 Jahre). Das Geschlechterverhältnis männlich zu weiblich betrug 58,8 % zu 41,2 % in der EB-2 Gruppe und war damit etwas ausgeglichener als in der EB-1 Population, in der 62,6 % der Patienten ein männliches Geschlecht aufwiesen. In der EB-2 Gruppe wurde etwas häufiger ein primäres MDS (88,8 % vs. 84,6 %) nachgewiesen. Das Ausmaß der Zytopenie war in der EB-2 Gruppe etwas höher. Da der medulläre Blastenanteil als eigenständiger Parameter in die Prognosescores IPSS und IPSS-R eingeht, musste sich hier die Verteilung für die MDS EB-1 und EB-2 Gruppe deutlich unterscheiden. In der MDS-EB-1 Subgruppe war die IPSS-Verteilung wie folgt: 0 % *low,* 40,1 % *INT*-1 30,8 % *INT-2* und 2,7 % *high.* In 26,4 % der Fälle wurde kein IPSS erhoben. In der EB-2 Subgruppe zeigte sich folgende Verteilung bezogen auf den IPSS: 0 % *low*, 7,2 % *INT1, 36,8 % INT-2* und 27,2 % *high*. In 28,8 % der Fälle wurde kein IPSS in der Subgruppe EB-2 erhoben.

Die Verteilung bezogen auf den IPSS-R war für die EB-1 Subgruppe wie folgt: 0 % *very low,* 3,3 % *low,* 27,5 % *intermediate*, 26,9 % *high und 15,9 % very high*. In 26,4 % der Fälle wurde kein IPSS-R erhoben.

In der Subgruppe EB-2 zeigte sich die folgende Verteilung: 0 % *very low*, 0,4 % *low,* 14 % i*ntermediate,* 29,6 % *high* und 27,2 % *very high.* In 28,8 % der Fälle wurde kein IPSS-R erhoben.

Bezüglich der zytogenetischen Risikokategorie war in beiden Gruppen die Kategorie ,,günstig‘‘ am häufigsten vertreten. Zu einer Krankheitsprogression in eine AML kam es in der EB-1-Subgruppe in 36,8 % der Fälle, in der EB-2 Gruppe lag der Anteil mit 52,4 % deutlich höher. Bezogen auf die Kategorie definitives Schicksal (lebend/verstorben) wichen beide Subgruppen um 2,2 % Prozentpunkte voneinander ab, so waren zum Erhebungszeitpunkt in der EB-1 Gruppe 84,6 % und in der EB-2 Gruppe 82,4 % der Patienten bereits verstorben.

Das mediane Gesamtüberleben betrug für Patienten der EB-1 Kohorte im Median 26 (1-313) Monate und für die EB-2 Kohorte 18 Monate (1-23).

Tabelle 17: Patientencharakteristika der Subgruppen EB-1 und EB-2

Parameter/Variable	MDS EB-1 (n=182)		MDS-EB-2 (n=250)	
	Median (Min-Max)		**Median (Min-Max)**	
Alter bei ED	65,3 (25-93)		67,5 (22-92)	
Hb, g/dl	9,4(4,3-14,5)		9,2(4,8-15)	
TZ, x1000/µl	82 (2-1000)		73 (3-809)	
ANC, x1000/µl	1,1 (0,09-16)		0,9 (0,04-22)	
Blasten KM (%)	8 (5-9)		14 (5-19)	
	Häufigkeit	**Prozent**	**Häufigkeit**	**Prozent**
Geschlecht				
Männlich	114	62,5 %	147	58,8 %
Weiblich	68	37,5 %	103	41,2 %
MDS-Ätiologie				
Primär	154	84,6 %	222	88,8 %
Sekundär	21	11,5 %	18	7,2 %
Nicht erhoben	7	3,9 %	10	4,0 %
IPSS				
low risk	0	0 %	0	0 %
intermediate-1 risk	73	40,1 %	18	7,2 %
intermediate-2 risk	56	30,8 %	92	36,8 %
hiigh risk	5	2,7 %	68	27,2 %
Nicht erhoben	48	26,4 %	72	28,8 %
IPSS-R				
very low risk	0	0 %	0	0 %
low risk	6	3,3 %	1	0,4 %
intermediate risk	50	27,5 %	35	14,0 %
high risk	49	26,9 %	74	29,6 %
very high risk	29	15,9 %	68	27,2 %
Nicht erhoben	48	26,4 %	72	28,8 %
Karyotyp nach IPSS-R				
Sehr günstig	1	0,6 %	5	2,0 %
Günstig	77	42,3 %	99	39,6 %
Intermediär	19	10,4 %	26	10,4 %
Ungünstig	20	11,0 %	18	7,2 %
Sehr ungünstig	20	11,0 %	32	12,8 %
Nicht erhoben	45	24,7 %	70	28,0 %
AML-Übergang				
JA	67	36,8 %	119	47,6 %
Nein	115	63,2 %	131	52,4 %
Definitives Schicksal				
Lebend	28	15,4 %	44	17,6 %
Verstorben	154	84,6 %	206	82,4 %
	Median (Min-Max)		**Median (Min-Max)**	
OS (Monate)	26 (1-313)		18 (1-357)	

ED: Erstdiagnose; Hb: Hämoglobin; TZ: Thrombozyten; ANC: Absolute Neutrophilenzahl, INT-1: intermediate-1-risk, INT-2: intermediate-2 risk

Tabelle 18 zeigt die Verteilung der Knochenmarkblasten der Subgruppe MDS-EB-1

Tabelle 18: prozentualer Anteil der Knochenmarkblasten (Subgruppe MDS-EB-1)

Knochenmarkblasten (%)	Häufigkeit	Prozent
5,0-5,9	19	10,4 %
6,0-6,9	23	12,7 %
7,0-7,9	33	18,1 %
8,0-8,9	54	29,7 %
9,0-9,9	53	29,1 %

Tabelle 19 zeigt die Verteilung der Knochenmarkblasten der Subgruppe MDS-EB-2. In Einzelfällen waren Patienten wegen einer Blastenzahl von 5-19% im peripheren Blut oder dem Nachweis von Auerstäbchen der Subgruppe MDS-EB-2 zuzuordnen, entsprechend der WHO-Klassifikation.

Tabelle 19: prozentualer Anteil der Knochenmarkblasten (Subgruppe MDS-EB-2)

Knochenmarkblasten (%)	Häufigkeit	Prozent
5,0-5,9	1	0,4 %
6,0-6,9	4	1,6 %
7,0-7,9	4	1,6 %
8,0-8,9	4	1,6 %
9,0-9,9	3	1,2 %
10,0-10,9	18	7,2 %
11,0-11,9	18	7,2 %
12,0-12,9	38	15,2 %
13,0-13,9	17	6,8 %
14,0-14,9	19	7,6 %
15,0-15,9	46	18,4 %
16,0-16,9	12	4,8 %
17,0-17,9	13	5,2 %
18,0-18,9	19	7,6 %
19,0-19,9	23	9,2 %
Gesamt	239	95,6 %
Nicht erhoben	11	4,4 %
Gesamt	25	100 %

3.1.4 Therapiemaßnahmen und Therapiekategorien

Tabelle 20 demonstriert die durchgeführten Therapiemaßnahmen. Von den 432 Patienten wurde jeweils 1 Patient (0,2 %) mit Melphalan und 1 Patient (0,2 %) mit Tipifarnib behandelt. 2 Patienten (0,5 %) erhielten Hydroxycarbamid (0,5 %), 3 Patienten (0,7 %) Lenalidomid. 6 Patienten (1,4 %) erhielten Decitabine, 9 Patienten (2,1 %) ATRA/Valproat. 13 Patienten (3 %) wurden mit Thalidomid behandelt, 20 Patienten (4,6 %) mit LDAC. 26 Patienten (6 %) erhielten eine Induktionschemotherapie, 72 Patienten (16,7 %) Azacitidin. 95 Patienten (22 %) erhielten eine allogene Stammzelltransplantation. Die am häufigsten durchgeführte Therapiestrategie beinhaltete lediglich eine rein supportive Therapie (*BSC*). Diese Therapieform erhielten 184 der Patienten (42,6 %).

Tabelle 20: Therapiemaßnahmen der Gesamtkohorte

Therapiemaßnahme	Häufigkeit	Prozent
BSC	184	42,6 %
Melphalan	1	0,2 %
Hydroxycarbamid	2	0,5 %
ATRA/ Valproat	9	2,1 %
LDAC	20	4,6 %
Azacitidin	72	16,0 %
Induktionschemotherapie (+/- autologe SZT)	26	6,0 %
Allogene Stammzelltransplantation (alloatrapla)	95	22,0 %
Decitabine	6	1,4 %
Tipifarnib	1	0,2 %
Lenalidomid	3	0,7 %
Thalidomid	13	3,0 %

Die genannten Therapiemaßnahmen wurden dann entsprechend ihres therapeutischen Wirkprinzips und der Therapieintensität in unterschiedliche Behandlungskategorien zusammengefasst:

1.) rein supportive Therapie als *best supportive care* (BSC)

2.) eine Therapie mit *low-dose ARA-C* (LDAC)

3.) Melphalan und Hydroxycarbamid als zytoreduktive Therapie

4.) Valproat/ATRA

5.) Lenalidomid, Thalidomid und Tipifarnib in die übergeordnete Kategorie immunmodulatorische Substanzen (IMiDs)

6.) Decitabine und Azacitidin in die Kategorie hypomethylierende Substanzen (HMA)

7.) Induktionschemotherapie (IC)

8.) allogene Stammzelltransplantation (alloatrapla)

Fast die Hälfte aller Patienten (42,6%) wurde rein supportiv behandelt. Danach folgten in absteigender Reihenfolge die allogene Stammzelltransplantation (22 %), HMA (18,1 %) Induktionschemotherapie (6 %); LDAC (4,6 %), IMiDs (3,9 %), ATRA/Valproat (2,1%) und zytoreduktive Behandlung (0,7 %). Für die weitere Auswertung und Berechnung des Einflusses der Variable ,,Behandlungskategorie" wurden die oben beschriebenen therapeutischen Ansätze wie folgt nach ihrer Intensität gewichtet: BSC < zytoreduktive Therapie < LDAC < IMiDs < HMA < IC < alloatrapla. BSC entsprach damit der Kategorie mit der niedrigsten und die allogene Stammzelltransplantation der mit der höchsten Therapieintensität. Patienten wurden im Falle einer Sequenztherapie für die finale Auswertung der Daten in die intensivste Therapiekategorie eingeordnet. Tabelle 21 veranschaulicht die Untergruppen bezogen auf die intensivste Therapiekategorie.

Tabelle 21: Behandlungskategorie/ intensivste Therapie

Behandlungskategorie	Häufigkeit	Prozent
BSC	184	42,6 %
Zytoreduktive Therapie	3	0,7 %
IMiDs	17	3,9 %
ATRA Valproat	9	2,1 %
LDAC	20	4,6 %
HMA	78	18,1 %
Induktionschemotherapie	26	6,0 %
Allogene Stammzelltransplantation	95	22,0 %
Gesamt	432	100 %

BSC: best supportive care; IMiDs: immunmodulatorische Substanzen; HMA: hypomethylierende Substanzen LDAC: low-dose ARA-C, alloatrapla: allogene Stammzelltransplantation

3.1.5 Gegenüberstellung der Patientencharakteristika in den verschiedenen Therapiekategorien

Tabelle 22 veranschaulicht im Rahmen einer Gegenüberstellung die Patientencharakteristika in den Behandlungskategorien zytoreduktive Therapie, Atra/Valproat, LDAC und immunmodulatorische Substanzen.

Tabelle 23 zeigt die Patientencharakteristika in den vier wichtigsten Behandlungskategorien *best supportive care* (BSC), hypomethylierende Substanzen (HMA), Induktionschemotherapie (IC) und allogene Stammzelltransplantation (alloatrapla). Patienten, die allogen stammzelltransplantiert wurden, waren mit einem medianen Alter von 55,83 Jahren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose jünger als die Patienten der drei anderen Behandlungskategorien. In allen vier Kategorien überwog der Anteil der männlichen Patienten, das Vorliegen eines primären MDS sowie der Anteil der Patienten mit einem MDS-EB-2. Bezogen auf die IPSS-Risikokategorie lag in allen vier Behandlungskategorien ein IPSS *intermediate-2 risk* am häufigsten vor. Betrachtet man die Verteilung für den IPSS-R, so stellte die Subgruppe der Patienten mit einem IPSS-R *high* die größte Untergruppe dar. Falls das Ergebnis einer Chromosomenanalyse vorlag, so wiesen die meisten Patienten einen ,,günstigen‘‘ Karyotyp nach IPSS-R auf, was in den allermeisten Fällen mit einem normalen Karyotyp ohne genetische Aberrationen korrelierte.

Auffällig ist, dass in der Subgruppe der rein supportiv behandelten Patienten bei 42,9 % der Patienten kein Karyotyp erhoben wurde, in der Gruppe der allogen stammzelltransplantierten Patienten galt dies dahingegen nur für 4 % der Patienten.

Patienten, die mit HMA behandelt wurden, zeigten in exakt der Hälfte der Fälle einen AML-Übergang, Patienten aus der BSC-Gruppe entwickelten in 49,5 % der Fälle eine AML. Im Gegensatz hierzu überwog sowohl in der Gruppe IC und alloatrapla der Anteil der Patienten, die keine AML-Progression entwickelten, deutlich (61,5 % bzw. 73,7 %). Bezogen auf das definitive Schicksal waren in der Gruppe der rein supportiv behandelten Patienten 95,7 % der Patienten zum Auswertungszeitpunkt verstorben. Lediglich in der Gruppe der allogen transplantierten Patienten war mehr als die Hälfte der Patienten nicht verstorben (55,8 %). Für diese Therapiekategorie wurde der Median durch einen Todesfall so gerade erreicht.

Tabelle 22: Patientencharakteristika, Gegenüberstellung der vier Behandlungskategorien Zytoreduktion, Atra/Valproat, LDAC, IMiDs

Parameter/Variable	Zytoreduktion (n=3)		Atra/Valproat (n=9)		LDAC (n=20)		IMiDs (n=17)	
	Median (Min-Max)		**Median (Min-Max)**		**Median (Min-Max)**		**Median (Min-Max)**	
Alter bei ED	77 (60-80)		69 (41-81)		69 (58-85)		71 (49-81)	
Hb, g/dl	8,7 (8,5-8,9)		8,0 (6,7-13,1)		7,9 (4,3-13,3)		9,5 (6,9-14,5)	
TZ, x1000/ul	146 (21-210)		77 (15-267)		115 (3-322)		81 (15-346)	
ANC, x1000/ul	0,76		0,9 (0,002-3,6)		0,7 (0,0006-4,1)		1,5 (0,003-1,1)	
Blasten KM (%)	9 (8-10)		9 (5-11)		12 (6-19)		9 (5-18)	
	Häufigkeit	**Prozent**	**Häufigkeit**	**Prozent**	**Häufigkeit**	**Prozent**	**Häufigkeit**	**Prozent**
Geschlecht								
Männlich	2	66,7 %	6	66,7%	9	45,0 %	10	58,8 %
Weiblich	1	33,3 %	3	33,3%	11	55,0 %	7	41,2 %
MDS-Ätiologie								
Primär	3	100 %	9	100 %	20	100 %	16	94,1 %
Sekundär	0	0 %	0	0 %	0	0 %	1	5,9 %
Jahr der ED								
1969-1979	0	0 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %
1980-1989	0	0 %	0	0 %	15	75,0 %	0	0 %
1990-1999	0	0 %	0	0 %	0	0 %	3	17,6 %
2000-2009	3	100 %	9	100 %	4	20,0 %	12	70,6 %
2010-2019	0	0 %	0	0 %	1	5,0 %	2	11,8 %
WHO 2016								
EB-1	1	33,3 %	8	88,9 %	6	30,0 %	9	52,9 %
EB-2	2	66,6 %	1	11,1 %	14	70,0 %	8	47,1 %
IPSS								
low risk	0	0 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %
internediate-1 risk	1	33,3 %	5	55,6 %	2	10,0 %	6	35,3 %
intermediate- 2risk	0	0 %	1	11,1 %	1	5,0 %	9	52,9 %
high risk	0	0 %	0	0 %	2	10,0 %	2	11,8 %
Nicht erhoben	2	66,7 %	3	33,3 %	15	75,0 %	0	0 %
IPSS-R								
very low risk	0	0 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %
low risk	0	0 %	0	0 %	0	0 %	6	35,3 %
intermediate risk	1	33,3 %	2	22,2 %	2	10,0 %	6	35,3 %
high risk	0	0 %	3	3,3 %	1	5,0 %	4	23.5 %
very high risk	0	0 %	1	11,1 %	2	10,0 %	1	5,9 %
Nicht erhoben	2	66,7 %	3	33,3 %	15	75,0 %	0	0 %

Tabelle 22: (Fortsetzung): Patientencharakteristika**, Gegenüberstellung der vier Behandlungskategorien Zytoreduktion, Atra/Valproat, LDAC, IMiDs**

Parameter/Variable	**Zytoreduktion (n=3)**		**Atra/Valproat (n=9)**		**LDAC (n=20)**		**IMiDs (n=17)**	
Karyotyp nach IPSS-R								
Sehr günstig	1	33,3 %	0	0 %	0	0 %	1	5,8 %
Günstig	2	66,6 %	2	22,2 %	5	25,0 %	6	35,3 %
Intermediär	0	0 %	4	44,4 %	0	0 %	4	23,5 %
Ungünstig	0	0 %	0	0 %	1	5,0 %	2	11,8 %
Sehr ungünstig	0	0 %	0	0 %	2	10,0 %	2	11.8 %
Nicht erhoben	0	0 %	3	33,3 %	12	60,0 %	2	11.8 %
AML-Übergang								
JA	1	33,3 %	3	33,3 %	8	40,0 %	9	52,2 %
Nein	2	6,7 %	6	66,7 %	12	60,0 %	8	47,2 %
Definitives Schicksal								
Lebend	0	0 %	0	0 %	0	0 %	1	5,9 %
Verstorben	3	0 %	9	100,0 %	20	100 %	16	94,1 %
	Median (95 % CI)		**Median (95 % CI)**		**Median (95 % CI)**		**Median (95 % CI)**	
OS (Monate)	25 (22-26)		20 (14-26)		9 (4-16)		38 (27-49)	

ED: Erstdiagnose; Hb: Hämoglobin; TZ: Thrombozyten; ANC: Absolute Neutrophilenzahl;

Tabelle 23: Patientencharakteristika, Gegenüberstellung der vier Behandlungskategorien BSC, HMA, IC, alloatrapla

Parameter/Variable	BSC (n=184)		HMA (n=78)		IC (n=26)		alloatrapla (n=95)	
	Median (Min-Max)		**Median (Min-Max)**		**Median (Min-Max)**		**Median (Min-Max)**	
Alter bei ED	69,2 (35-93)		71,2 (51-87)		60,5 (37-72)		55,8 (23-76)	
Hb, g/dl	9,05 (4,4-14,1)		9,90 (5,6-15,0)		8,5 (4,4-13,2)		9,40 (4,7-14,5)	
TZ, x1000/ul	80,0 (2-1000)		76,5 (20-524)		77 (14-446)		72,0 (5-551)	
ANC, x1000/ul	1,1 (0,0009-20,6)		0,96 (0,0017-5,2)		1,4 (0,1-17,6)		0,8 (0,0015-22)	
Blasten KM (%)	10,00 (5-19)		11,00 (5-19)		10,00 (5-19)		11,00 (5-19)	
	Häufigkeit	**Prozent**	**Häufigkeit**	**Prozent**	**Häufigkeit**	**Prozent**	**Häufigkeit**	**Prozent**
Geschlecht								
Männlich	115	62,5 %	52	66,7 %	17	65,4 %	50	52,6 %
Weiblich	69	37,5 %	26	33,3 %	9	34,6 %	45	47,4 %
MDS-Ätiologie								
Primär	171	93,0 %	62	79,5 %	24	92,3 %	70	73,7 %
Sekundär	9	4,9 %	9	11,6 %	2	7,7 %	19	20,0 %
Nicht erhoben	4	2,1 %	7	8,9 %	0	0 %	6	6,3 %
Jahr der ED								
1969-1979	6	3,3 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %
1980-1989	53	28,8 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %
1990-1999	42	22.8 %	0	0 %	15	57,7 %	10	10,5 %
2000-2009	57	31,0 %	38	48,7 %	11	42,3 %	21	22,1 %
2010-2019	26	14,1 %	40	51,3 %	0	0 %	64	67,4 %
WHO 2016								
EB-1	77	41,8 %	29	37,7 %	11	42,3 %	40	42,1 %
EB-2	107	58,2 %	49	62,8 %	15	57,7 %	55	57,9 %
IPSS								
low risk	0	0 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %
internediate-1 risk	32	17,4 %	16	20,5 %	10	38,5 %	20	21,0 %
intermediate-2 risk	45	24,5 %	31	39,7 %	10	38,5 %	51	53,7 %
high risk	24	13,0 %	19	24,4 %	4	15,4 %	22	23,2 %
Nicht erhoben	83	45,1 %	12	15,4 %	2	7,7 %	2	2,1 %

Tabelle 23 (Fortsetzung): Patientencharakteristika, Gegenüberstellung der vier Behandlungskategorien BSC, HMA, IC, alloatrapla

Parameter/Variable	BSC (n=184)		HMA (n=78)		IC (n=26)		alloatrapla (n=95)	
	Häufigkeit	**Prozent**	**Häufigkeit**	**Prozent**	**Häufigkeit**	**Prozent**	**Häufigkeit**	**Prozent**
IPSS-R								
very low risk	0	0 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %
low risk	3	1,6 %	2	2,6 %	1	3,8 %	1	1,1 %
intermediate risk	33	17,9 %	18	23,1 %	6	23,1 %	18	18,9 %
high risk	37	20,1 %	24	30,8 %	9	34,6 %	42	44,2 %
very high risk	28	15,2 %	22	28,2 %	8	30,8 %	32	33,7 %
NIcht erhoben	83	45,1 %	12	15,4 %	2	7,7 %	2	2,1 %
Karyotyp nach IPSS-R								
Sehr günstig	2	1,1 %	2	2,6 %	0	0 %	1	1,1 %
Günstig	57	31,0 %	39	50,0 %	14	53,9 %	50	52,6 %
Intermediär	13	7,1 %	8	10,3 %	7	26,9 %	13	13,7 %
Ungünstig	10	5,4 %	7	9,0 %	2	7,7 %	15	15,8 %
Sehr ungünstig	23	12,5 %	13	16,7 %	1	3,8 %	12	12,6 %
Nicht erhoben	79	42,9 %	9	11,5 %	2	7,7 %	4	4,2 %
AML-Übergang								
JA	91	49,5 %	39	50,0 %	10	38,5 %	25	26,3 %
Nein	93	50,5 %	39	50,0 %	16	61,5 %	70	73,7 %
Definitives Schicksal								
Lebend	8	4,3 %	9	11,5 %	1	3,8 %	53	55,8 %
Verstorben	176	95,7 %	69	88,5 %	25	96,2 %	42	44,2 %
	Median (95 % CI)		**Median (95 % CI)**		**Median (95 % CI)**		**Median (95 % CI)**	
OS (Monate)	13 (11-15)		26 (21-31)		21 (7-35)		131 (7-131)	

BSC: best supportiv care; HMA: Hypomethylierende Substanzen; IC: Intensive Chemotherapie; allo-SCT: allogene Stammzelltransplantation; ED: Erstdiagnose; Hb: Hämoglobin; TZ: Thrombozyten; ANC: Absolute Neutrophilenzahl

3.2 Kreuztabellen

In den vier Behandlungskategorien BSC, HMA, IC und allogener Stammzelltransplantation (alloatrapla) wurden insgesamt 383 Patienten behandelt. Da bezogen auf wichtige kategoriale Variablen keine *matched-pair* Analyse durchgeführt wurde, erfolgte ein Vergleich der Verteilung der wichtigsten kategorialen Variablen *Geschlecht, WHO 2016, IPSS, IPSS-R, Karyotyp nach IPSS-R, AML-Übergang* und *definitives Schicksal* mithilfe von Kreuztabellen und der Pearson χ^2 Testmethode.

3.2.1 Therapiekategorie * Geschlecht

Tabelle 24: Kreuztabelle I: Therapiekategorie * Geschlecht (n=383)

Therapiekategorie		männlich	weiblich	gesamt
BSC	Anzahl	115	69	184
	% der BSC-Gruppe	62,5 %	37,5 %	100 %
	% von Geschlecht	49,1 %	46,3 %	48 %
HMA	Anzahl	52	26	78
	% der HMA-Gruppe	66,7 %	33,3 %	100 %
	% von Geschlecht	22,2 %	17,4 %	20,4 %
IC	Anzahl	17	9	26
	% der Induktionsgruppe	65,4 %	34,6 %	100 %
	% von Geschlecht	7,3%	6,0 %	6,8 %
alloatrapla	Anzahl	50	45	95
	% der alloatrapla Gruppe	52,6 %	47,4 %	100 %
	% von Geschlecht	21,4 %	30,2 %	24,8 %
Gesamt	Anzahl	234	149	383
	% aller vier Behandlungskategorien	61,1 %	38,9 %	100 %
	% von Geschlecht	100 %	100 %	100 %

	Wert	asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Pearson-χ^2	4,236	0,237

In den 4 Behandlungskategorien BSC, HMA, IC und alloatrapla wurden insgesamt 383 der 432 (88,7 %) Patienten behandelt. Davon waren 61% der Patienten männlich und 38,9 % weiblich. In allen Behandlungskategorien überwog der Anteil der männlichen Patienten, dieser betrug in der BSC-Kohorte 62,5 % der Patienten, in der HMA-Gruppe 66,7 %, in der IC-Gruppe 65,4 % und in der Gruppe allo-SCT lag der Anteil der männlichen Patienten bei 52,4 %. Damit ergab sich bezogen auf die Variable **Geschlecht** kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,237) in diesen vier Kategorien.

3.2.2 Therapiekategorie * WHO 2016

Tabelle 25: Kreuztabelle II: Therapiekategorie * WHO 2016 (n=383)

Therapiekategorie		EB-1	EB-2	gesamt
BSC	Anzahl	77	107	184
	% der BSC-Gruppe	41,8 %	58,2 %	100 %
	% von WHO 2016	49,0 %	47,3 %	48,0 %
HMA	Anzahl	29	49	78
	% der HMA-Gruppe	37,2 %	62,8 %	100 %
	% von WHO 2016	18,5 %	21,7 %	20,4 %
IC	Anzahl	11	15	26
	% der Induktionsgruppe	42,3 %	57,7 %	100 %
	% von WHO 2016	7,0%	6,6 %	6,8 %
alloatrapla	Anzahl	40	55	95
	% der alloatrapla Gruppe	42,1 %	57,9	100 %
	% von WHO 2016	25,5 %	24,3 %	24,8 %
Gesamt	Anzahl	157	226	383
	% aller vier Behandlungskategorien	41,0 %	59,0 %	100 %
	% von WHO 2016	100 %	100 %	100 %

	Wert	asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Pearson-χ^2	0,592	0,898

Bezogen auf die vier Behandlungskategorien BSC, HMA, IC, alloatrapla überwog sowohl in der Gesamtauswertung aller 383 Patienten als auch in den einzelnen Therapiegruppen die Patientengruppe mit einem Blastenexzess -2 (EB-2) nach WHO 2016. Insgesamt zeigte sich in den vier Gruppen kein signifikanter Unterschied (p= 0,89) bezogen auf die Kategorie **WHO 2016.**

3.2.3 Therapiekategorie *IPSS

Tabelle 26: Kreuztabelle III: Therapiekategorie * IPSS (n=284)

		IPSS			
Therapiekategorie		**Int-1**	**Int-2**	**High**	**gesamt**
BSC	Anzahl	32	45	24	101
	% der BSC-Gruppe	31,7 %	44,6 %	23,8 %	100 %
	% von IPSS	41,0 %	32,8 %	34,8 %	35,6 %
HMA	Anzahl	16	31	19	66
	% der HMA-Gruppe	24,2 %	47 %	28,8 %	100 %
	% von IPSS	20,5 %	22,6 %	27,5 %	23,2 %
IC	Anzahl	10	10	4	24
	% der Induktionsgruppe	41,7 %	41,7 %	16,7 %	100 %
	% von IPSS	12,8 %	7,3 %	5,8 %	8,5 %
alloatrapla	Anzahl	20	51	22	93
	% der alloatrapla Gruppe	21,5 %	54,8 %	23,7 %	100 %
	% von IPSS	25,6 %	37,2%	31,9 %	32,7 %
Gesamt	Anzahl	78	137	69	284
	% aller Behandlungskategorien	27,5 %	48,2 %	24,3 %	100 %
	% von IPSS	100 %	100 %	100 %	100 %

	Wert	**asymptotische Signifikanz (zweiseitig)**
Pearson-χ^2	6,381	0,382

Insgesamt konnte von 284 der 383 behandelten Patienten ein Prognosescore nach dem IPSS berechnet werden Die Kategorie INT-2 nach IPSS lag am häufigsten vor. Insgesamt ergab sich bezogen auf die Variable **IPSS-Risikokategorie** in den vier Behandlungskategorien kein signifikanter Unterschied (p=0,382)

3.2.4 Therapiekategorie * IPSS-R

Tabelle 27: Kreuztabelle IV: Therapiekategorie * IPSS-R (n=284)

		IPSS-R				
Therapiekategorie		**Low**	**INT**	**High**	**Very High**	**gesamt**
BSC	Anzahl	3	33	37	28	101
	% der BSC-Gruppe	3,0 %	32,7 %	36,6 %	27,7 %	100 %
	% von IPSS-R	42,9 %	44,0 %	33,0 %	31,1 %	35,6 %
HMA	Anzahl	2	18	24	22	66
	% der HMA-Gruppe	3,0 %	27,3 %	36,4 %	33,3 %	100 %
	% von IPSS-R	28,6 %	24,0 %	21,4 %	24,4 %	23,2 %
IC	Anzahl	1	6	9	8	24
	% der Induktionsgruppe	4,2 %	25,0 %	37,5 %	33,3 %	100 %
	% von IPSS-R	14,3 %	8,0 %	8,0 %	8,9 %	8,5 %
alloatrapla	Anzahl	1	18	42	32	93
	% der alloatrapla Gruppe	1,1 %	19,4 %	45,2 %	34,4 %	100 %
	% von IPSS-R	14,3 %	24,0 %	37,5 %	35,6 %	32,7 %
Gesamt	Anzahl	7	75	112	90	284
	% aller Behandlungskategorien	2,5 %	26,4 %	39,4 %	31,7 %	100 %
	% von IPSS-R	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %

	Wert	**asymptotische Signifikanz (zweiseitig)**
Pearson-χ^2	6,441	0,659

Insgesamt konnte von 284 der 383 behandelten Patienten ein Prognosescore nach dem IPSS-R berechnet werden. Dabei überwog in allen 4 Behandlungskategorien die Kategorie *high risk* nach IPSS-R. Insgesamt ergab sich bezogen auf die Variable **IPSS-R** damit in den vier Behandlungskategorien kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,695)

3.2.5 Therapiekategorie * Karyotyp (nach IPSS-R

Tabelle 28: Kreuztabelle V: Therapiekategorie * Karyotyp (nach IPSS-R) (n=289)

		Karyotyp nach IPSS-R					
Therapiekategorie		sg	g	INT	u	su	gesamt
BSC	Anzahl	2	57	13	10	23	105
	% der BSC-Gruppe	1,9 %	54,3 %	12,4 %	9,5 %	21,9 %	100 %
	% von Karyotyp nach IPSS-R	40,0 %	35,6 %	31,7 %	29,4 %	46,9 %	36,3 %
HMA	Anzahl	2	39	8	7	13	69
	% der HMA-Gruppe	2,9 %	56,5 %	11,6 %	10,1 %	18,8 %	100 %
	% von Karyotyp nach IPSS-R	40 %	24,4 %	19,5 %	20,6 %	26,5 %	23,9 %
IC	Anzahl	0	14	7	2	1	24
	% der Induktionsgruppe	0 %	58,3 %	29,2 %	8,3 %	4,2 %	100 %
	% von Karyotyp nach IPSS-R	0 %	8,8 %	17,1 %	5,9 %	2,0 %	8,3 %
alloatrapla	Anzahl	1	50	13	15	12	91
	% der alloatrapla Gruppe	1,1 %	54,9 %	14,3 %	16,5 %	13,2 %	100 %
	% von Karyotyp nach IPSS-R	20,0 %	31,3 %	31,7 %	44,1 %	24,5 %	31,5 %
Gesamt	Anzahl	5	160	41	34	49	289
	% aller Behandlungskategorien	1,7 %	55,4 %	14,2 %	11,8 %	17,0 %	100 %
	% von Karyotyp nach IPSS-R	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %

Sg: sehr günstig; g: günstig; INT: Intermediär; u: ungünstig, su: sehr ungünstig

	Wert	**asymptotische Signifikanz (zweiseitig)**
Pearson-χ^2	12,936	0,374

Insgesamt war von 289 der 383 behandelten Patienten das Ergebnis einer Chromosomenanalyse vorhanden, so dass eine Einordnung in eine der zytogenetischen Risikogruppen analog IPSS-R erfolgen konnte. Am häufigsten wurden in allen Behandlungskategorien Patienten mit einer ,,günstigen“ genetischen Risikokategorie behandelt. Ein signifikanter Unterschied bezogen auf die Variable **Karyotyp nach IPSS-R** ergab sich nicht (p=0,374).

3.2.6 WHO2016 * Karyotyp (nach IPSS-R

Tabelle 29: Kreuztabelle VI: WHO2016 * Karyotyp (nach IPSS-R) (n=317)

Karyotyp nach IPSS-R		EB-1	EB-2	gesamt
Sehr günstig	Anzahl	1	5	6
	% Karyotyp (nach IPSS-R)	16,7 %	83,5 %	100 %
	% von WHO 2016	0,7 %	2,8 %	1,9 %
Günstig	Anzahl	77	99	176
	% Karyotyp (nach IPSS-R)	43,8 %	56,3 %	100 %
	% von WHO 2016	56,2 %	55 %	55,5 %
Intermediär	Anzahl	19	26	45
	% Karyotyp (nach IPSS-R)	42,2 %	57,8 %	100 %
	% von WHO 2016	13,9 %	14,4 %	14,2 %
Ungünstig	Anzahl	20	18	38
	% Karyotyp (nach IPSS-R)	52,6 %	47,4 %	100 %
	% von WHO 2016	14,6 %	10,0 %	12,0 %
Sehr ungünstig	Anzahl	20	32	52
	% Karyotyp (nach IPSS-R)	38,5 %	61,5 %	100 %
	% von WHO 2016	14,6 %	17,8 %	16,4 %
Gesamt	Anzahl	137	180	317
	% Karyotyp (nach IPSS-R)	43,2 %	56,8 %	100 %
	% von WHO 2016	100 %	100 %	100%

	Wert	asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Pearson-χ^2	3,614	0,461

In den beiden WHO Subgruppen EB-1 und EB-2 ergab sich damit kein signifikanter Unterschied (p=0,461) für die Variable Karyotyp nach IPSS-R.

3.2.7 Therapiekategorie * AML Übergang

Tabelle 30: Kreuztabelle VII: Therapiekategorie * AML Übergang (n=383)

Therapiekategorie		AML nein	AML ja	gesamt
BSC	Anzahl	93	91	184
	% der BSC-Gruppe	50,5 %	49,5 %	100 %
	% von AML-Übergang ja	42,7 %	55,2 %	48 %
HMA	Anzahl	39	39	78
	% der HMA-Gruppe	50,0 %	50,0 %	100 %
	% von AML-Übergang ja	17,9 %	23,6 %	20,4 %
IC	Anzahl	16	10	26
	% der Induktionsgruppe	61,5 %	38,5 %	100
	% AML Übergang ja	7,3 %	6,1 %	6,8 %
alloatrapla	Anzahl	70	25	95
	% der alloatrapla Gruppe	73,7 %	26,3 %	100 %
	% von AML-Übergang ja	32,1 %	15,2 %	24,8 %
Gesamt	Anzahl	218	165	383
	% aller Behandlungskategorien	56,9 %	43,1 %	100 %
	% von Geschlecht	100 %	100 %	100 %

	Wert	asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Pearson-χ^2	15,688	0,001

Insgesamt entwickelten 43 % der 383 Patienten eine Krankheitsprogression in eine akute myeloische Leukämie. In der rein supportiv behandelten Kohorte zeigte sich die Verteilung der beiden Gruppen AML ja/nein mit 49,5 % zu 50,5 % fast ausgeglichen. In der Gruppe der mit HMA behandelten Patienten kam es in genau jedem zweiten Fall zu einer AML-Entwicklung. In der Kohorte mit Induktionschemotherapie kam es in 61,5 % der Fälle nicht zu einer AML-Transformation, 38,5 % der Patienten entwickelten eine AML. In der Kohorte mit allogener Stammzelltransplantation (alloatrapla) blieb bei der deutlichen Mehrheit der Patienten (73,7 %) die Progression in die akute Leukämie aus. Damit ergab sich bezogen auf die Variable **AML-Progression** ein hochsignifikanter *(*p=0,001) Unterschied in den einzelnen Behandlungskategorien.

3.2.8 Therapiekategorie *definitives Schicksal

Tabelle 31: Kreuztabelle VIII: Therapiekategorie * definitives Schicksal (n=383)

Therapiekategorie		lebend	verstorben	gesamt
BSC	Anzahl	8	176	184
	% der BSC-Gruppe	4,3 %	95,7 %	100 %
	% von definitivem Schicksal	11,3 %	56,4 %	48,0 %
HMA	Anzahl	9	69	78
	% der HMA-Gruppe	11,5 %	88,5 %	100 %
	% von definitivem Schicksal	12,7 %	22,1 %	20,4 %
IC	Anzahl	1	25	26
	% der Induktionsgruppe	3,8 %	96,2 %	100,0 %
	% von definitivem Schicksal	1,4 %	8,0 %	6,8 %
alloatrapla	Anzahl	53	42	95
	% der alloatrapla Gruppe	55,8 %	44,2 %	100 %
	% von definitivem Schicksal	74,6 %	13,5 %	24,8 %
Gesamt	Anzahl	71	312	383
	% aller vier Behandlungskategorien	18,5 %	81,5 %	100 %
	% von definitivem Schicksal	100 %	100 %	100 %

	Wert	asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Pearson-χ^2	118,078	<0,0005

312 (81,5 %) der 383 Patienten waren zum Auswertungszeitpunkt verstorben, 71 (18,5 %) lebten zum Zeitpunkt der Datenauswertung noch. Bezogen auf die einzelnen Subgruppen zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied (p=0,0001) bezogen auf die Variable **definitives Schicksal.** So waren in der rein supportiv behandelten Patientengruppe 95,7 % der Patienten bereits verstorben, in der Gruppe alloatrapla lebten noch mehr als die Hälfte der Patienten (55,8 %). 74 % aller noch lebenden Patienten erhielten eine allogene Stammzelltransplantation.

3.3 Nicht parameterische Tests, Subgruppenvergleich (BSC, HMA, IC, alloatrapla)

3.3.1 Absolute Neutrophilenzahl (ANC)

Nullhypothese	Test	Signifikanz
Die Verteilung der Neutrophilen (ANC) ist über die Behandlungskategorien (BSC, HMA, IC, alloatrapla) identisch	Kruskal-Wallis-Test bei unabhängigen Stichproben	0,501

Von 311 Patienten aus den vier Behandlungskategorien (BSC, HMA, IC, alloatrapla) ist der Wert der absoluten Neutrophilenzahl zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (ED) bekannt gewesen. Der Mittelwert lag bei 1,77 (0,0009-21,90) x 1000/ul. Bezogen auf die vier Behandlungskategorien lag kein signifikanter Unterschied in der Kategorie **ANC** vor (p=0,501).

3.3.2 Hämoglobin-Werte

Nullhypothese	Test	Signifikanz
Die Verteilung der Hämoglobin-Werte (Hb) ist über die vier Behandlungskategorien (BSC, HMA, IC, alloatrapla) identisch	Kruskal-Wallis-Test bei unabhängigen Stichproben	0,002

Von 369 Patienten ist der Hämoglobin Wert zum Zeitpunkt der ED bekannt gewesen. Dieser lag im statistischen Durchschnitt bei 9,3 (4,4-15,0) g/dl. Bezogen auf die vier Behandlungskategorien lag zwar ein signifikanter Unterschied in der Kategorie **Hb** vor (p=0,002), der jedoch klinisch irrelevant war (HB 9,05 g/dl vs. 9,90 g/dl vs. 8,50 g/dl vs. 9,40 g/dl).

3.3.3 Thrombozyten-Werte

Nullhypothese	Test	Signifikanz
Die Verteilung der Thrombozyten-Werte (TZ) ist über die vier Behandlungskategorien (BSC, HMA, IC, alloatrapla) identisch	Kruskal-Wallis-Test bei unabhängigen Stichproben	0,309

Von 370 der Patienten aus den vier Behandlungskategorien (BSC, HMA, IC, alloatrapla) ist der Wert der Thrombozyten zum Zeitpunkt der ED bekannt gewesen. Der Mittelwert lag bei 115.000 (2.000-10000000) /ul. Bezogen auf die vier Behandlungskategorien lag kein signifikanter Unterschied in der Kategorie **TZ** vor (p=0,309).

3.3.4 Leukozyten-Werte

Nullhypothese	Test	Signifikanz
Die Verteilung der Leukozyten-Werte (LZ) ist über die vier Behandlungskategorien (BSC, HMA, IC, alloatrapla) identisch	Kruskal-Wallis-Test bei unabhängigen Stichproben	0,231

Von 369 Patienten ist der Wert der Leukozyten zum Zeitpunkt der ED bekannt gewesen. Der Mittelwert lag bei 4130 (0.70-42000) /ul. Bezogen auf die vier Behandlungskategorien lag kein signifikanter Unterschied in der Kategorie **LZ** vor *(*p=0,231).

3.3.5 Knochenmarkblasten

Nullhypothese	Test	Signifikanz
Die Verteilung des Anteils der Knochenmarkblasten ist über die vier Behandlungskategorien (BSC, HMA, IC, allo-SCT) identisch	Kruskal-Wallis-Test bei unabhängigen Stichproben	0,878

Von 370 Patienten aus den vier Behandlungskategorien (BSC, HMA, IC, alloatrapla) ist der Wert der Knochenmarkblasten zum Zeitpunkt der ED bekannt gewesen. Der Mittelwert lag bei 11,3 (5-19) %. Bezogen auf die vier Behandlungskategorien lag kein signifikanter Unterschied in der Kategorie des prozentualen Anteils der Knochenmarkblasten vor (p=0,878).

3.4 Kaplan-Meier-Kurven

3.4.1 Mediane Überlebenszeiten bezogen auf die Therapiekategorie

Abbildung 1 zeigt die Überlebenskurven der analysierten MDS-Patienten kategorisiert nach der intensivsten Therapiekategorie. Das mediane Überleben aller 432 Patienten betrug 22 (1-357) Monate. Patienten, die rein supportiv behandelt wurden (42,6 %), wiesen ein medianes Überleben von 13 Monaten auf. Patienten, die eine Therapie mit HMA erhalten haben (18 %), zeigten eine mediane Lebenserwartung von 26 Monaten, was signifikant besser war als eine rein supportive Therapie (p=0,002). Patienten, die eine Induktionschemotherapie (IC) erhielten (6 %), zeigten ein medianes Überleben von 21 Monaten. Eine Therapie mit LDAC führte zu einem medianen Überleben von nur 9 Monaten. Patienten mit einer immunmodulatorischen Therapie zeigten ein medianes Gesamtüberleben von 38 Monaten. Patienten, die mit Atra/Valproat behandelt wurden, wiesen ein medianes Überleben von 20 Monaten auf, die 3 zytoreduktiv behandelten Patienten lebten 22, 25 und 28 Monate.

Das längste kumulative Überleben wurde durch die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation erreicht. Für diese Patientengruppe lag das mediane Überleben bei 131 Monaten.

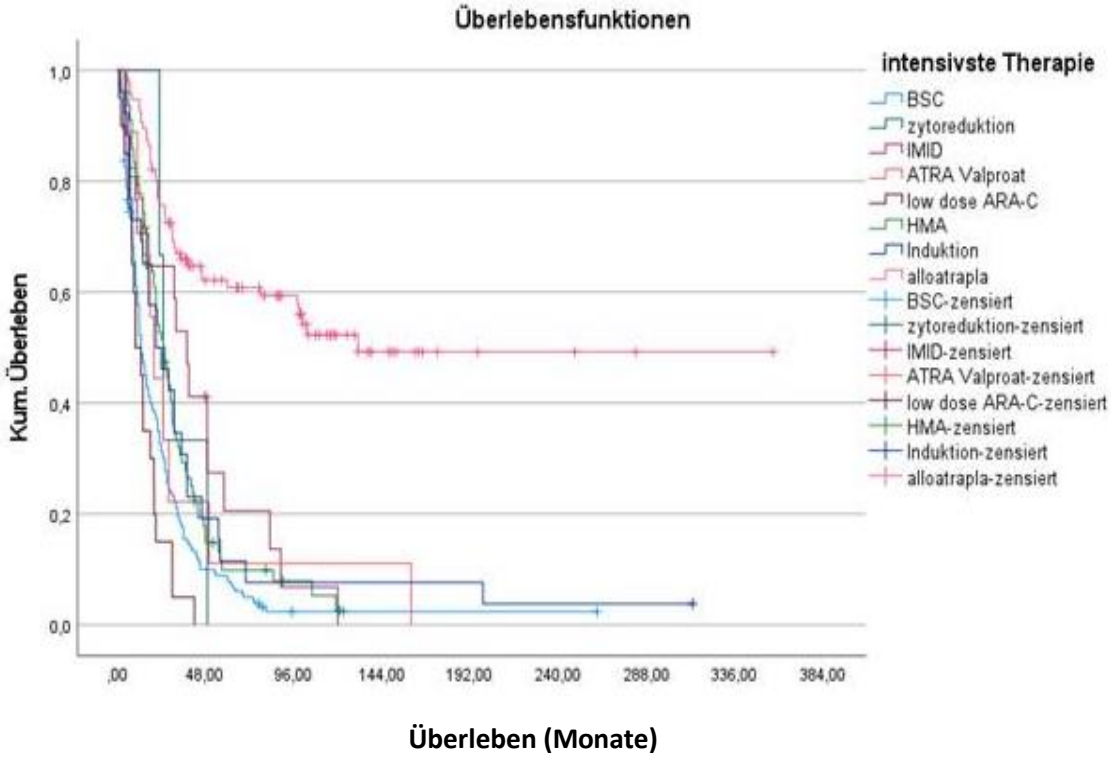

Abb.1: Medianes Überleben in Abhängigkeit von der Therapiekategorie, p=0,00005 (n=432), BSC*: best supportive care*, IMID: immunmodulatorische Substanzen, low-dose-ARA-C: LDAC; Induktion: Induktionschemotherapie, HMA: Hypomethylierende Substanzen, alloatrapla: allogene Stammzelltransplantation

	Median		95 %- Konfidenzintervall	
Intensivste Therapie	Schätzer	Standardfehler	Untergrenze	Obergrenze
BSC	13,010	1,166	10,725	15,295
Zytoreduktive Therapie	25,035	1,663	21,775	28,295
IMID	37,947	5,522	27,124	48,769
ATRA/Valproat	19,975	3,037	14,024	25,927
LDAC	9,088	2,939	4,228	15,747
HMA	26,021	2,667	20,793	31,248
Induktion	20,994	6,973	7,326	34,661
Alloatrapla	131,023	-	-	-
Gesamt	22,012	1,547	18,979	25,045

3.4.2 Patienten mit IPSS *INT-2* oder *high*

In einer Subgruppenanalyse nur für Patienten mit IPSS *INT-2* oder *high risk* ergaben sich die in Abbildung 2 dargestellten Überlebenskurven. Das mediane Überleben dieser 221 Patienten betrug 22 Monate. Für alle Patienten mit IPSS *INT-2* betrug das mediane Überleben 30 Monate, was doppelt so hoch war, wie das mediane Überleben der Patienten mit IPSS *high*. Bezogen auf die durchgeführte Therapiekategorie ergaben sich folgende Überlebenszeiten: eine rein supportive Therapie (31,2 %) führte zu einem medianen Überleben von 12 Monaten, eine Therapie mit LDAC (1,4 %) von nur 6 Monaten. Patienten, die eine Therapie mit hypomethylierenden Substanzen erhalten haben (22,6 %), zeigten eine durchschnittliche Lebenserwartung von 21 Monaten, Patienten mit Induktionschemotherapie (6,3 %) ein medianes Überleben von 17 Monaten, was schlechter war als eine Therapie mit HMA. Eine Therapie mit immunmodulatorischen Substanzen (5 %) führte zu einem medianen Überleben von 32 Monaten.

Die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation (33,5 %) führte in diesem Kollektiv zu einem medianen Gesamtüberleben von 131 Monaten.

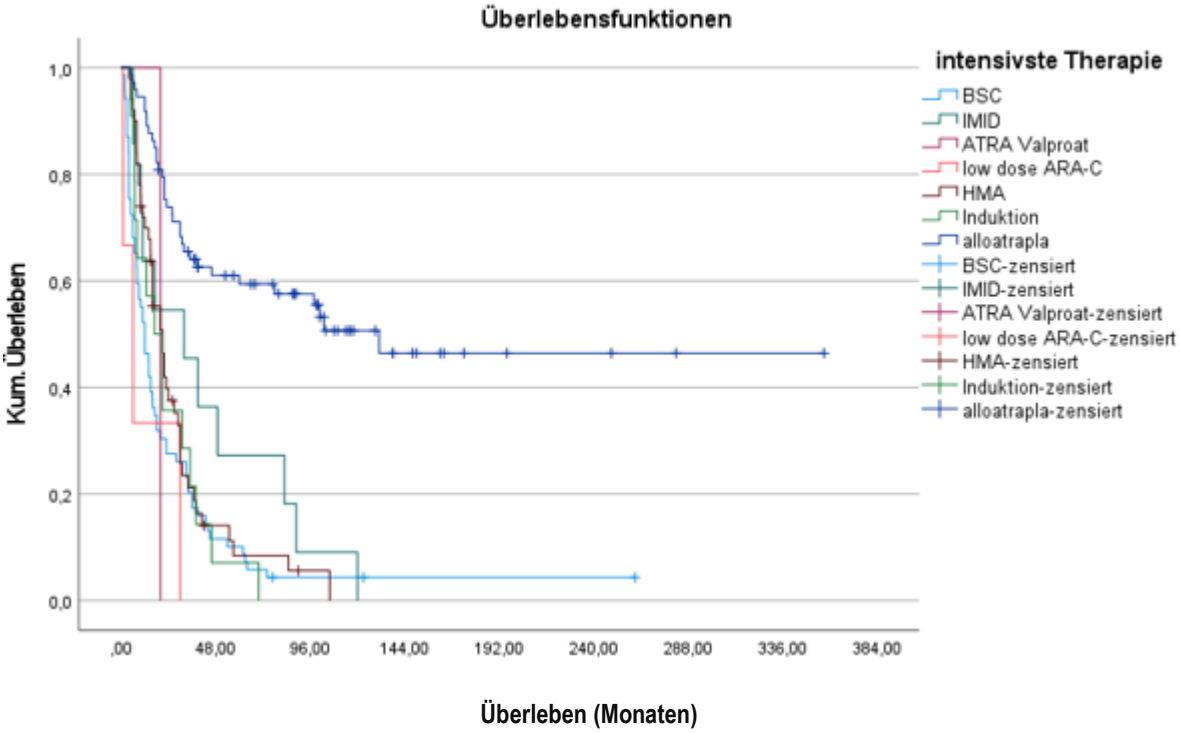

Abb. 2: Medianes Überleben in Abhängigkeit von der Therapiekategorie, nur Patienten mit IPSS *INT-2* oder *high*, p<0,001 (n=221), BSC*: best supportive care*, IMID: immunmodulatorische Substanzen, low-dose-ARA-C: LDAC; Induktion: Induktionschemotherapie, HMA: Hypomethylierende Substanzen, alloatrapla: allogene Stammzelltransplantation

		Median		
			95 %- Konfidenzintervall	
IPSS	Schätzer	Standardfehler	Untergrenze	Obergrenze
intermediate-2	30,029	4,124	21,946	38,111
high risk	15,014	2,877	9,375	20,653
Gesamt	22,012	3,038	16,059	27,966

		Median		
			95 %- Konfidenzintervall	
Intensivste Therapie	Schätzer	Standardfehler	Untergrenze	Obergrenze
BSC	11,992	2,358	7,369	16,614
IMID	32,000	15,445	1,728	62,272
ATRA Valprorat	19,975	-	-	-
LDAC	5,979	4,051	0,000	13,919
HMA	21,060	3,867	13,480	28,640
IC	16,953	7,468	2,316	31,590
Alloatrapla	131,023	-	-	-
Gesamt	22,012	3,038	16,059	27,966

3.4.3 Patienten mit ,,ungünstigem"/,,sehr ungünstigem" Karyotyp n. IPSS-R

Die 90 Patienten, die entsprechend der IPSS-R Kategorie einen ,,sehr ungünstigen‘‘ oder ,,ungünstigen Karyotyp‘‘ aufwiesen, zeigten ein medianes Überleben von nur 14 Monaten. Für Patienten, die lediglich BSC erhalten haben (36,7 %) betrug das mediane Überleben 8 Monate. Patienten, die eine Therapie mit hypomethylierenden Substanzen erhielten (22,2 %), zeigten eine durchschnittliche Lebenserwartung von 14 Monaten. Patienten mit Induktions-chemotherapie (3,3 %) erreichten wie die rein supportiv behandelten Patienten ein medianes Überleben von 8 Monaten. Eine Therapie mit LDAC (3,3 %) führte zu einem medianen Überleben von 1 Monat. Patienten mit einer immunmodulatorischen Therapie (4,4 %) zeigten ein medianes Gesamtüberleben von 7 Monaten. Die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation (30 %) führte zu einem medianen Gesamtüberleben von 32 Monaten. In dieser Kohorte lebten zum Zeitpunkt der Datenauswertung noch fast ein Drittel der Patienten (29,6 %).

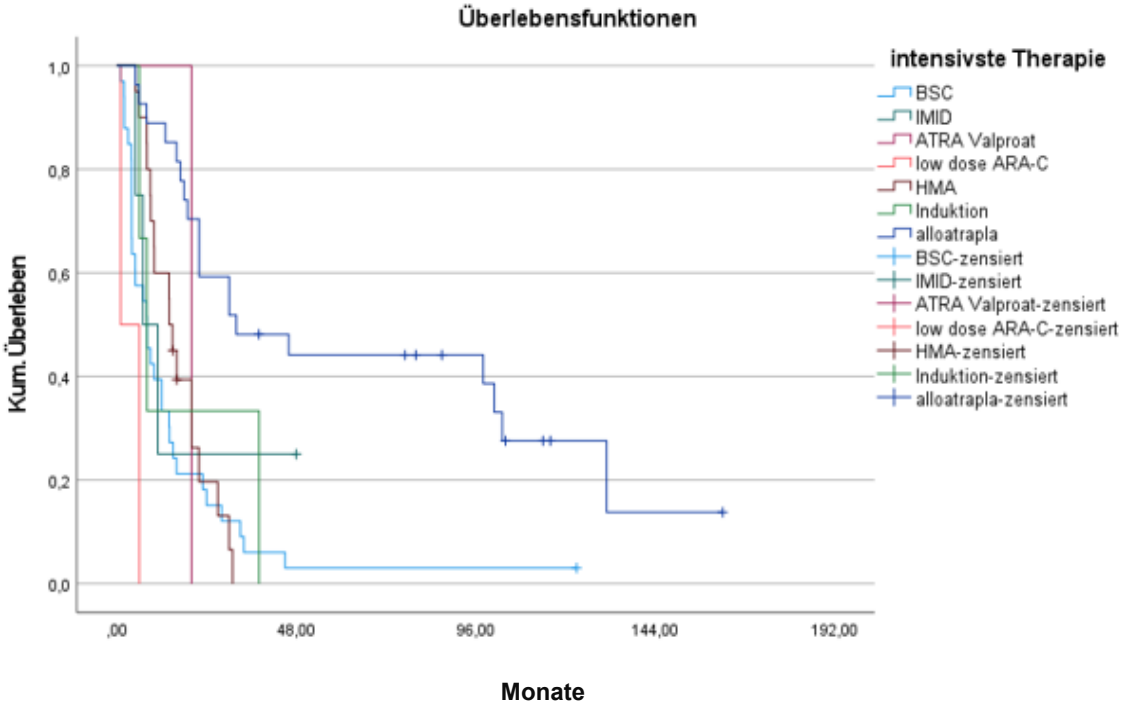

Abb.3: Medianes Überleben in Abhängigkeit von der Therapiekategorie, nur Patienten mit ,,ungünstigem" oder ,,sehr ungünstigem" Karyotyp nach IPSS-R, p<0,005 (n=90), BSC*: best supportive care*, IMID: immunmodulatorische Substanzen, low-dose-ARA-C: LDAC; Induktion: Induktionschemotherapie, HMA: Hypomethylierende Substanzen, alloatrapla: allogene Stammzelltransplantation

		Median	95 %- Konfidenzintervall	
Intensivste Therapie	Schätzer	Standardfehler	Untergrenze	Obergrenze
BSC	8,049	2,312	3,518	12,580
IMID	6,965	2,973	1,137	12,793
ATRA Valprorat	19,975	-	-	-
LDAC	1,018	-	-	-
HMA	13,996	1,065	11,908	16,084
IC	8,049	1,636	4,842	11,257
Alloatrapla	31,967	15,229	2,119	61,815
Gesamt	14,062	1,884	10,369	17,754

3.4.4 Patienten mit ,,sehr günstigem"/,,günstigem" Karyotyp nach IPSS-R

Abbildung 4 zeigt die Überlebenskurven für Patienten mit ,,sehr günstigem" oder ,,günstigem" Karyotyp nach IPSS-R. Das mediane Gesamtüberleben dieser Patienten (n=182) betrug 34 Monate. Patienten, die lediglich *best supportive care* erhalten haben (32,4 %) zeigten ein medianes Überleben von 24 Monaten. Patienten, die eine Therapie mit hypomethylierenden Substanzen erhalten (22,5 %) haben, zeigten eine durchschnittliche Lebenserwartung von 30

Monaten. Patienten mit intensiver Chemotherapie (7,7 %) zeigten ein medianes Überleben von 24 Monaten. Eine Therapie mit LDAC (2,8 %) führte zu einem medianen Überleben von 30 Monaten, eine zytoreduktive Therapie (1,7 %) zu einem medianen Überleben von 23 Monaten. Patienten mit einer immunmodulatorischen Therapie (3,9 %) erreichten ein medianes Gesamtüberleben von 49 Monaten. In der Kohorte mit allogener Stammzelltransplantation (28 %) wurde das mediane Überleben nicht erreicht, 68 % dieser Patienten waren zum Erhebungszeitpunkt noch am Leben.

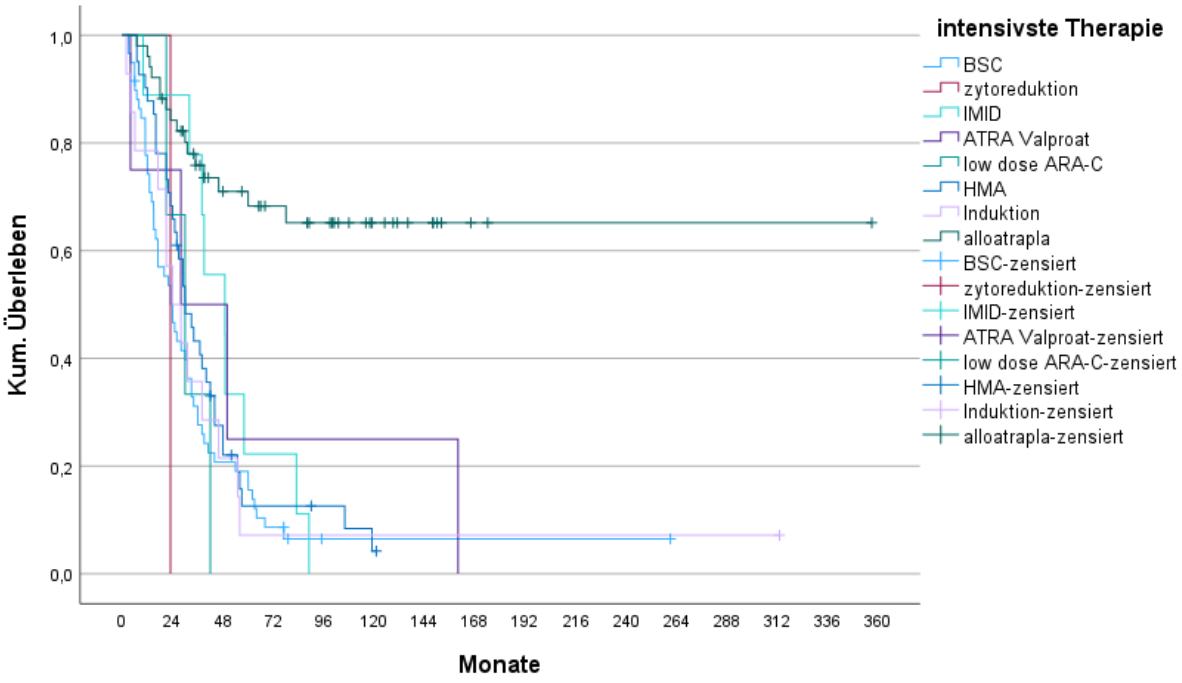

Abb.4: Überlebenskurven in Abhängigkeit von der Therapiekategorie, Patienten mit „sehr günstigem" oder „günstigem" Karyotyp nach IPSS-R, p=0,0005 (n=182), BSC: *best supportive care*, IMID: immunmodulatorische Substanzen, low-dose-ARA-C: LDAC; Induktion: Induktionschemotherapie, HMA: Hypomethylierende Substanzen, alloatrapla: allogene Stammzelltransplantation

	Median		95 %- Konfidenzintervall	
Intensivste Therapie	Schätzer	Standardfehler	Untergrenze	Obergrenze
BSC	24,016	3,178	17,788	30,245
Zytoreduktion	22,998	-	-	-
IMID	48,920	14,742	20,026	77,814
ATRA VAlproat	27,959	23,014	0,000	73,067
LDAC	29,963	7,323	15,609	44,317
HMA	30,062	3,175	23,839	36,284
IC	23,984	6,546	11,153	36,814
Alloatrapla	-	-	-	-
Gesamt	34,070	2,747	28,685	39,455

3.4.5 Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Karyotyp nach IPSS-R

Abbildung 5 demonstriert die Überlebenskurven aller Patienten in Abhängigkeit vom Karyotyp nach IPSS-R. 317 Patienten konnten einer zytogenetischen Risikokategorie nach IPSS-R zugeordnet werden. 78,2 % dieser Patienten waren zum Auswertungszeitpunkt verstorben. Bezogen auf die fünf vorhandenen zytogenetischen Risikokategorien („sehr günstig“, „günstig“, „intermediär“, „ungünstig“, „sehr ungünstig“) ergab sich, dass 16,7 %, 25,6 %, 24,4 %, 18,4 % und 9,6 % der Patienten noch lebten. Patienten mit einem als „sehr günstig“ einzustufenden Karyotyp lebten im Median noch 48 Monate, Patienten mit einem Karyotyp der Kategorie „günstig“ noch 33 Monate. Patienten mit einem „intermediären“ Karyotyp nach IPSS-R zeigten ein medianes Überleben von 31 Monaten, Patienten mit „ungünstigem“ Karyotyp noch 22 Monate. Patienten mit „sehr ungünstigem“ Karyotyp hatten ein medianes Überleben von nur 9 Monaten und lebten damit im Median über 3 Jahre kürzer als Patienten mit der günstigsten Kategorie. Der Karyotyp nach IPSS-R stellte damit den wichtigsten unabhängigen krankheitsassoziierten Parameter dar (p=0,0005).

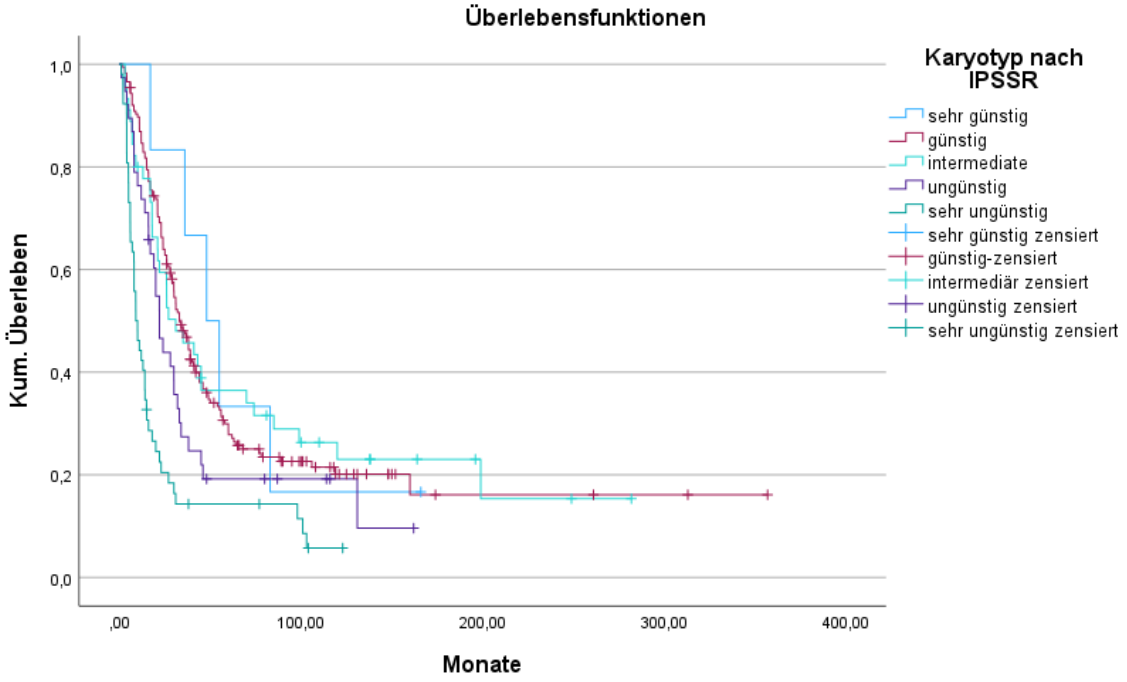

Abb. 5: Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Karyotyp nach IPSS-R, p=0,0005 (n=317)

		Median	95%- Konfidenzintervall	
Karyotyp nach IPSS-R	Schätzer	Standardfehler	Untergrenze	Obergrenze
Sehr günstig	48,00	11,609	25,247	70,753
Günstig	32,986	2,687	27,720	38,251
Intermediär	30,982	8,297	14,720	47,243
Ungünstig	22,012	2,501	17,110	26,915
Sehr ungünstig	9,035	1,757	5,591	12,479
Gesamt	27,992	2,032	24,009	31,975

3.4.6 Allogen stammzelltransplantierte Patienten

Abbildung 6 demonstriert die Überlebenskurven nur für Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation kategorisiert nach dem Karyotyp nach IPSS-R Die größte Untergruppe (52,6 %) bestand aus Patienten mit ,,günstigem“ Karyotyp. In die Kategorie eines ,,sehr günstigen“ Karyotyps entfielen nur 1,1 % der Patienten, einen als ,,intermediär“ einzuordnenden Karyotyp zeigten 13,7 % der Patienten, einen ,,ungünstigen“ 15,8 %, einen ,,sehr ungünstigen“ Karyotyp 12,6 % der Patienten. Von 4,2 % der 91 Patienten wurde kein Karyotyp zum Erstdiagnosezeitpunkt erhoben.

Die Überlebenszeit der Patienten unterschied sich in Abhängigkeit vom Karyotyp signifikant (p=0,001*).* Für die Gruppe mit ,,sehr günstigem“, ,,günstigem“ oder ,,intermediärem“ Karyotyp wurde das mediane Überleben nicht erreicht.

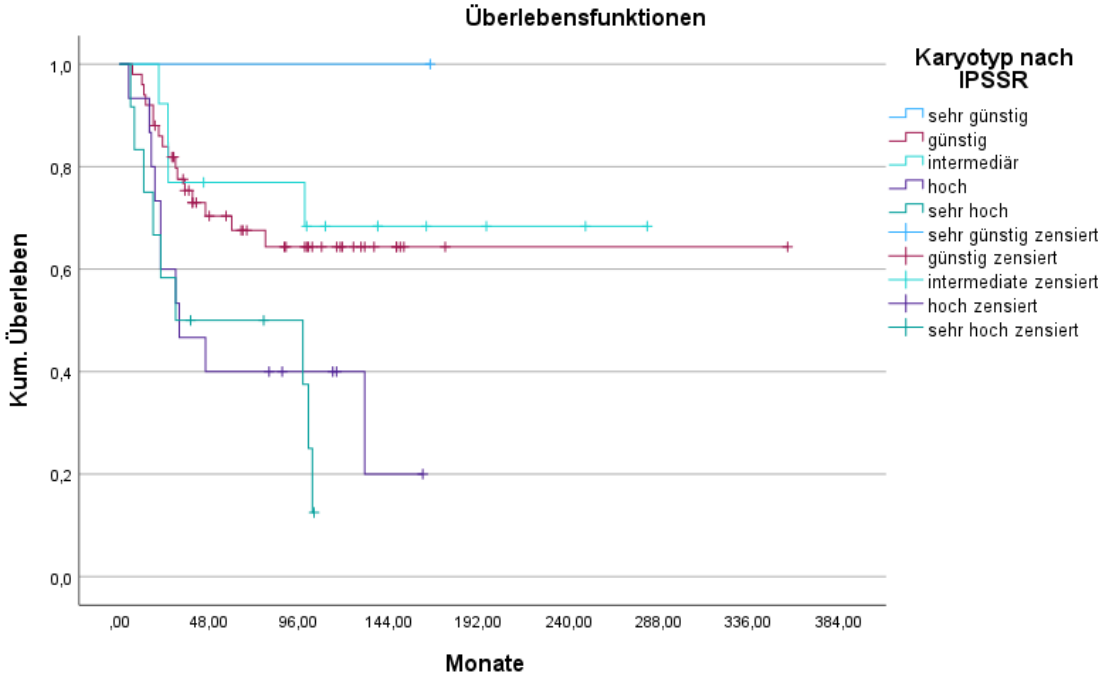

Abb. 6: Überlebenskurven für Patienten mit allogener Stammzelltransplantation in Abhängigkeit vom Karyotyp nach IPSS-R, p=0,001 (n=91)

3.4.7 Hypomethylierende Substanzen

Abbildung 7 zeigt die Überlebenskurven der Patienten, die als intensivste Therapiemaßnahme eine Therapie mit HMA erhielten, kategorisiert nach dem Karyotyp entsprechend der Einordnung nach dem IPSS-R. Von 69 der 78 mit HMA behandelten Patienten ist ein Karyotyp nach IPSS-R erhoben worden. 2,6 % der Patienten wiesen einen ,,sehr günstigen“ Karyotyp, 50 % einen ,,günstigen“, 10,3 % einen ,, intermediären“, 9 % einen ,,ungünstigen“ und 16,7 % der Patienten einen ,,sehr ungünstigen“ Karyotyp auf, bei 11,5 % der Patienten wurde der Karyotyp nicht erhoben. Das mediane Überleben bezogen auf den Karyotyp nach IPSS-R unterschied sich statistisch signifikant (p<0,0005). So lebten die Patienten mit ,,sehr günstigem“ Karyotyp noch 48 Monate im Median, Patienten mit einem ,,günstigen“ Karyotyp 30 Monate, Patienten mit einem ,,intermediären“ Karyotyp noch 21 Monate, Patienten mit ,,ungünstigem“ Karyotyp noch 20 Monate und die Patienten mit ,,sehr ungünstigem“ Karyotyp nur 10 Monate. Das mediane Überleben der 69 Patienten betrug 25 Monate.

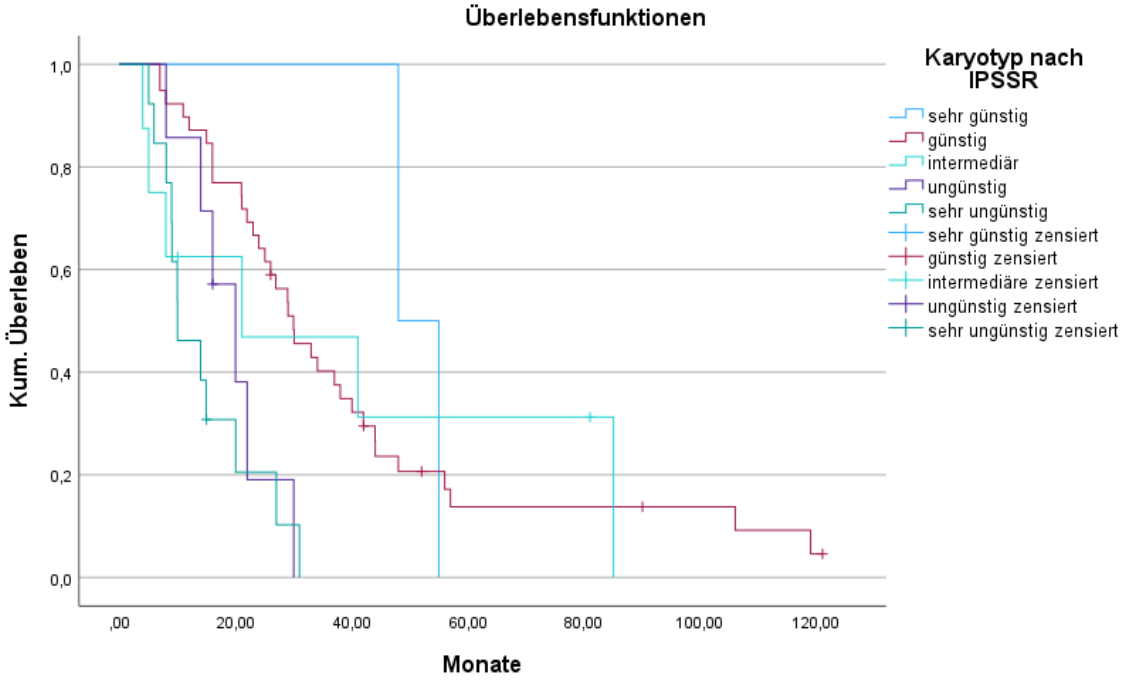

Abb. 7: Überlebenskurven für Patienten der Therapiekategorie HMA in Abhängigkeit vom Karyotyp nach IPSS-R, p<0,0005 (n=69)

		Median		
			95 %- Konfidenzintervall	
Karyotyp nach IPSS-R	Schätzer	Standardfehler	Untergrenze	Obergrenze
Sehr günstig	48,00	-	-	-
Günstig	29,963	3,657	22,795	37,131
Intermediär	21,092	19,727	0,000	59,758
Ungünstig	19,975	4,126	11,888	28,062
Sehr ungünstig	9,988	2,953	4,200	15,775
Gesamt	25,035	2,845	19,458	30,612

3.4.8 Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Erstdiagnose

Für Patienten, die ihre Erstdiagnose vor dem Jahr 2005 erhielten (50,2 %) betrug das mediane Gesamtüberleben 17 Monate. Für die Patienten, die ihre Erstdiagnose ab dem Jahr 2005 erhielten (49,8 %), betrug das mediane Gesamtüberlebe 30 Monate. Das Gesamtüberleben für beide Gruppen war damit signifikant unterschiedlich (p<0,0005).

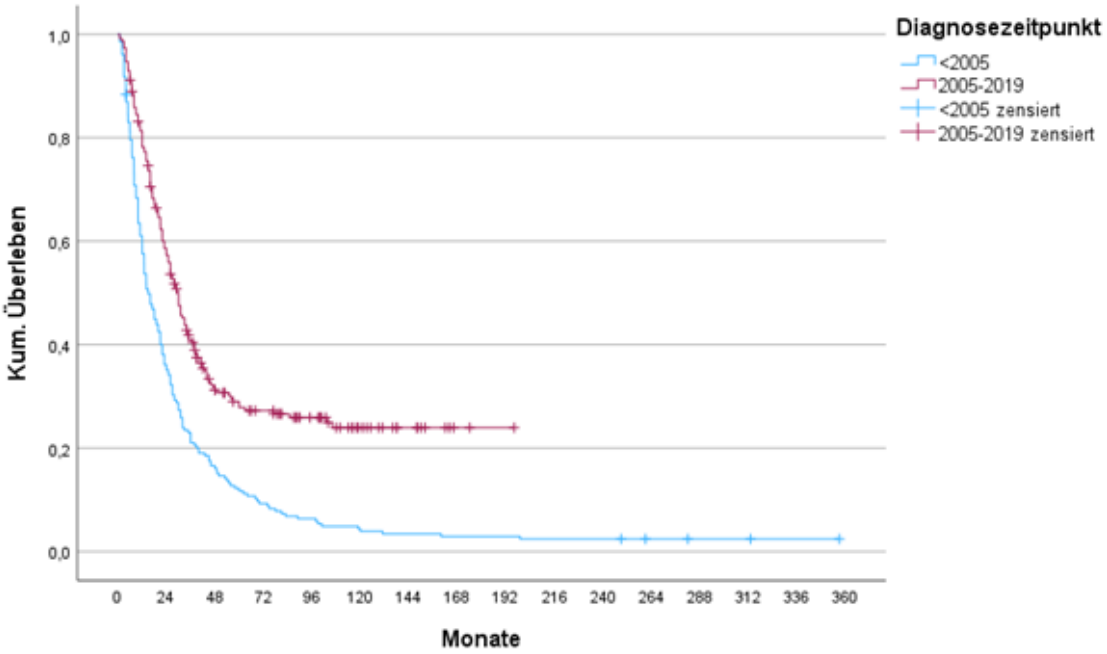

Abb. 8: Überlebenskurven der Patienten in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Erstdiagnose, p<0,0005 (n=432)

			Median 95 %- Konfidenzintervall	
Zeitpunkt der Erstdiagnose	Schätzer	Standardfehler	Untergrenze	Obergrenze
<2005	16,953	1,930	13,170	20,736
ab 2005	29,963	2,059	25,928	33,998
Gesamt	22,012	1,547	18,979	25,045

3.5 Multivariate Einflussfaktoren auf das mediane Gesamtüberleben der Gesamtkohorte

Tabelle 32 : multivariate Analyse von Prognoseparametern

Variable	χ^2	Asymptotische Signifikanz
Hb <10g/dl vs. ≥10g/dl	12,490	0,003
TZ <100.000/ul vs. ≥100.000/ul	3,182	0,051
ANC<900/ul vs. ≥800/ul	0,685	0,408
WHO 2016 (EB-1/EB-2)	1,614	0,204
Geschlecht (w/m)	0,832	0,362
Intensivste Therapiekategorie	71,386	0,00005
BSC	65,917	<0,0005
LDAC	20,118	<0,0005
IMID	12,065	<0,0005
HMA	46,301	<0,0005
IC	34,974	<0,0005
alloatrapla		
Karyotyp nach IPSS-R	33,242	0,0005
Günstig	6,876	0,009
Intermediär	30,166	0,0005
Ungünstig	14,130	0,0005
Sehr ungünstig	3,300	0,069

Folgende Variablen wurden dem Coxschen Regressionsmodell angeboten: Hb <10 g/dl vs. ≥10 g/dl, TZ <100.000/ul vs. ≥100.000/ul, ANC< 800/ul vs. ≥800/ul, intensivste Therapiekategorie, WHO 2016 (EB-1/EB-2), Geschlecht und der Karyotyp nach IPSS-R. Dabei lag für 306 der 432 Patienten eine Angabe für alle genannten Variablen vor, so dass diese Patienten in die Regressionsanalyse eingingen.

Dabei zeigte sich nur für die Variablen Hb <10 g/dl <vs.≥10 g/dl (p=0,003), intensivste Therapiekategorie (p=0,00005) sowie die Einordnung des Karyotyps nach IPSS-R (p=0,0005) ein unabhängiger Einfluss auf das Gesamtüberleben, wobei die Variable intensivste Therapiekategorie den statistisch signifikantesten Einfluss auf das Gesamtüberleben aufwies. Die anderen genannten Variablen (TZ <100.000/ul vs. ≥100.000/ul (p=0,51), ANC < 800/ul vs. ≥800/ul (p=0,408), WHO 2016 (p=0,204) und Geschlecht (p=0,362) zeigten keinen für sich unabhängigen Einfluss auf das Gesamtüberleben.

3.6 Beantwortung der Fragen:

3.6.1 Hat sich die Prognose der Patienten mit einem MDS mit Blastenexzess (EB-1 und EB-2 nach WHO 2016), die lediglich eine Supportivtherapie erhalten haben, in diesem Zeitraum substanziell verbessert?

184 der 432 Patienten wurden rein supportiv behandelt. Von diesen Patienten erhielten 129 (70,1 %) die Erstdiagnose des MDS in den Jahren 1969 bis 2004, 55 Patienten (29,9 %) in den Jahren 2005 bis 2019. Dabei zeigte sich in diesem Zeitraum für rein supportiv behandelte Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,08) im Überleben. Daher konnten Patienten, die nur supportiv behandelt wurden, als stabiler komparativer Partner den anderen Therapielinien gegenübergestellt werden.

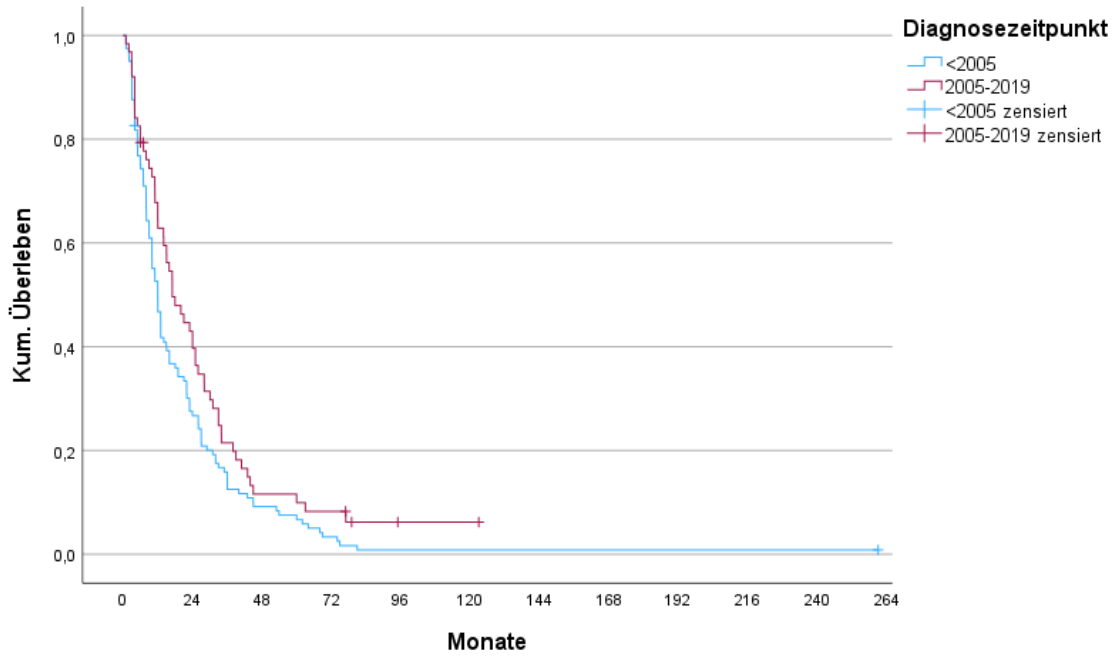

Abb. 9: Überlebenskurven der rein supportiv behandelten Patienten in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Erstdiagnose, p=0,08 (n=184)

3.6.2 Welche spezifischen Therapieoptionen sind den Patienten konkret in diesem Zeitraum angeboten worden?

Die retrospektive Datenanalyse ergab, dass folgende Therapiemaßnahmen zur Anwendung kamen:

1 Patient (0,2 %) erhielt eine zytoreduktive Therapie mit Melphalan, 2 Patienten (0,5 %) eine zytoreduktive Therapie mit Hydroxycarbamid. 1 Patient (0,2 %) bekam eine Therapie mit Tipifarnib. 3 Patienten (0,7 %) erhielten die Substanz Lenalidomid, 13 Patienten (3%) bekamen eine Therapie mit Thalidomid. 20 Patienten (4,6 %) wurden mit LDAC behandelt. 9 Patienten (2,1 %) erhielten eine Therapie mit ATRA/Valproat. 6 Patienten (1,4 %) erhielten Decitabine. 72 Patienten (16,7 %) erhielten eine epigenetische Therapie mit Azacitidin, 26 Patienten (6,0 %) erhielten eine Induktionschemotherapie (1 Patient mit nachfolgend konsolidierender autologer Stammzelltransplantation). 95 Patienten (22 %) erhielten eine allogene Stammzelltransplantation. 184 Patienten (42,6 %) erhielten eine rein supportive Therapie (BSC).

Eine supportive Therapie erlaubte eine Transfusionstherapie von Erythrozyten und Thrombozytenkonzentraten, eine Eisenchelationstherapie, die Gabe von Erythropoietinen, eine antiinfektive Therapie sowie die Gabe von GCS-F. Bezogen auf die Therapiekategorien zeigte sich folgende Verteilung: Eine rein supportive Therapie (BSC) war die am häufigsten durchgeführte Therapiemaßnahme. Danach folgen in absteigender Reihenfolge die allogene Stammzelltransplantation (22 %), eine Behandlung mit HMA (18,1 %) eine Induktionschemotherapie (6 %), LDAC (4,6 %), IMiDs (3,9 %), ATRA/Valproat (2,1 %) und zytoreduktive Behandlung (0,7 %).

3.6.3 Wieviele Patienten sind in Ermangelung standardisierter Therapieprotokolle in klinischen Studien behandelt worden?

Tabelle 33 gibt eine Übersicht über die Patienten, die im Kontext von Studien behandelt wurden. Insgesamt waren dies 19,2 % der 432 Patienten.

Tabelle 33: im Kontext von Studien behandelte Patienten

Studiensubstanz	Anzahl Patienten	Behandlungszeitraum
Thalidomid	14	1993-2002
Tipifarnib	1	2003
Valproinsäure +All-trans-Retinsäure (VATRA) +/- Azacitidin (AzaVatra-Studie)	9	2000-2004
Low-dose ARA-C (LDAC)	17	1984-1989
Azacitidin + Lenalidomid (AZALE Studie)	1	Ab 2009
Azacitidin (+/- allogene Stammzelltransplantation) (VIDAZALLO)	5	2013-2015
Romidepsin + Azacitidin ROMDS Studie	1	2014
IC +/- allogene Stammzelltransplantation (allotrapla Studie)	16	1996-2011
Induktion mit TAD +/- autologe SZT (Induktion bei MDS <60Jahre)	5	1993-1997
Induktionschemotherapie +/- autologe SZT oder alloatrapla (Studie)	4	1994-1997
Azacitidin vs. konventionelle Standardtherapien (AZA 001-Studie)	6	2004-2009
Decitabine (EORTC-Studie)	3	2003-2004
Lenalidomid	1	2004

IC: Induktionschemotherapie, TAD: Thioguanin, Cytarabin, Daunorubicin, SZT: Stammzelltransplantation

Insgesamt 14 Patienten erhielten die Substanz Thalidomid im Rahmen der Studie *‘‘Thalidomid for the treatment of patients with myelodysplastic syndromes‘‘ (*Strupp et al., 2002).

1 Patient erhielt den Wirkstoff Tipifarnib im Jahr 2003 im Rahmen der Studie ‘‘*A multicenter phase 2 study oft the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in intermediate-to high-risk mylodysplastic syndrome* ‘‘ (Fenaux et al., 2007).

9 Patienten erhielten im Rahmen der Düsseldorfer AzaVatra-Studie die Substanzen Valproinsäure, All-trans-Retinsäure (ATRA) und Azacitidin (Kündgen et al.,2011).

17 Patienten wurden im Rahmen der Studie ‘‘*Low dose Cytosine Arabinosinoide in Patients with Acute Myeolblastic Leukemia and Myelodysplastic Syndrome*‘‘ (Heyll et al., 1987) mit LDAC behandelt.

1 Patient wurde ab 2009 in Rahmen der AZALE Studie behandelt. Dieser Patient erhielt eine Kombination aus Azacitidin und Lendalidomid.

Im Rahmen der ‘‘VIDAZAALLO-Studie*:’’Comparison between 5-azacitdine treatment and 5-azacitidine followed by allogeneic stem cell transplantation in elderly patients with advanced MDS according to donor availability*’’ (Kröger et al., 2021) wurden 5 Patienten behandelt. Grundgerüst war eine Therapie mit Azacitidin über 5 Behandlungszyklen. Im Falle einer Spenderverfügbarkeit erfolgte anschließend die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation. Alle 5 Patienten erhielten Azacitidin, 3 Patienten wurden protokollgerecht allogen stammzelltransplantiert. 1 Patient verstarb vor Durchführung der Transplantation, 1 Patient entwickelte vor Transplantation eine AML.

1 Patient erhielt im Rahmen der Studie’*’A phase I study of romidepsin additional to 5-azacitidine in higher risk MDS after insufficient response to 5-azacitidine monotherapie* ‘’ eine Therapie mit dem HDAC Inhibitor Romidepsin (ROMDS Studie). Falls die Therapie mit Azacitidin kombiniert wurde, erfolgte die Einordnung des Patienten in die Therapiekategorie HMA.

16 Patienten wurden im Rahmen der ,,allotrapla-Studie‘‘ behandelt. 15 Patienten wurden gemäß Protokoll behandelt und erhielten zunächst eine Induktionschemotherapie, anschließend eine allogene Stammzelltransplantation. 1 Patient entwickelte vor Stammzelltransplantation eine Krankheitsprogression in die AML.

5 Patienten wurden im Kontext der ,,Induktion bei MDS <60 Jahre‘‘-Studie behandelt. Diese beinhaltete eine Induktionschemotherapie mit TAD, einer dieser Patienten erhielt im Anschluss eine autologe Stammzelltransplantation.

4 Patienten wurden im Rahmen der CRIANT Studie ‘’*Intensive chemotherapy followed by allogeneic or autologous stem cell transplantation for patients with myelodysplastic syndromes (MDSs) and acute myeloid leukemia following MDS*’’ (de Witte et al., 2001) behandelt. Die Patienten erhielten eine Induktionschemotherapie mit ICE (Idarubicin, Cytarabine und Etoposid) und einen Zyklus einer Konsolidierungstherapie nach dem IDEA-Protokoll. Im Falle einer Spenderverfügbarkeit erfolgte danach eine allogene Stammzelltransplantation, die alle 4 Patienten erhielten.

7 Patienten wurden im Rahmen der AZA-001 Studie (Fenaux et al., 2009) behandelt. 6 dieser Patienten wurden in den Azacitidin Arm randomisiert, 1 Patient erhielt eine Induktionschemotherapie.

Decitabine erhielten 3 Patienten im Rahmen der Studie ‘’*Low-Dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group* “(Lübbert et al., 2011).

1 Patient erhielt im Rahmen einer Studie die Substanz Lenalidomid als Monotherapie. Der Karyotyp wies eine Deletion 5q auf.

3.6.4. Wieviele der Patienten entwickelten im weiteren Verlauf eine AML? Hatten die verschiedenen Interventionen eine Auswirkung auf den natürlichen Krankheitsverlauf beziehungsweise den Krankheitsprogress?

Dabei sollten insbesondere die folgenden Interventionen miteinander verglichen werden:

a) *best supportive care* b) Therapie mit hypomethylierenden Substanzen c) Induktionschemotherapie d) allogene Stammzelltransplantation

186 (42%) Patienten entwickelten eine Transformation zur AML. Die mediane Transformationszeit bis zum AML-Übergang betrug 11 Monate. Abbildung 10 zeigt das kumulative AML-Risiko der Gesamtkohorte über die Zeit.

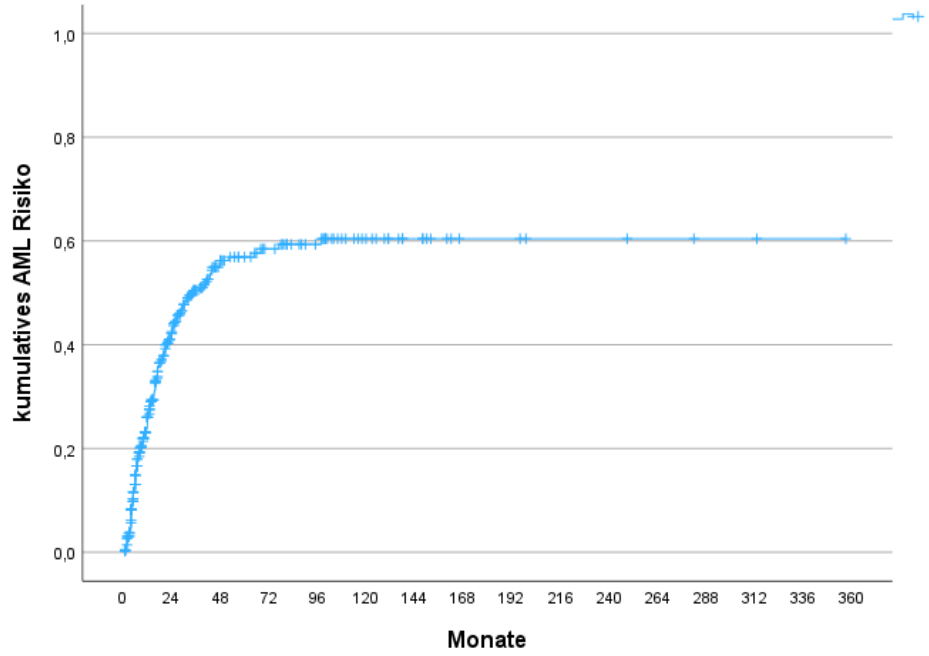

Abb. 10: Kumulatives AML-Risiko aller Patienten (n=432)

Abbildung 11 zeigt das kumulative AML-Risiko bezogen auf den WHO-Subtyp. 36,8 % der Patienten aus der Subgruppe EB-1 nach WHO 2016 und 47,3 % der Patienten der Subgruppe EB-2 nach WHO 2016 entwickelten im weiteren Krankheitsverlauf eine AML. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (p=0,001). Auch die Zeit bis zur AML-Progression (*time*

to progression) unterschied sich dabei statistisch signifikant. So betrug der Zeitraum bis zum AML-Übergang für Patienten mit WHO Typ EB-1 im Median 12 Monate, für Patienten mit WHO Typ EB-2 10 Monate (p = 0,001). Dahingegen zeigte sich kein signifikanter Unterschied (p=0,204) im medianen Gesamtüberleben der beiden Gruppen. Dieses betrug für Patienten der Subgruppe MDS-EB-1 26 Monate, Patienten mit einem MDS-EB-2 lebten im Median noch 18 Monate.

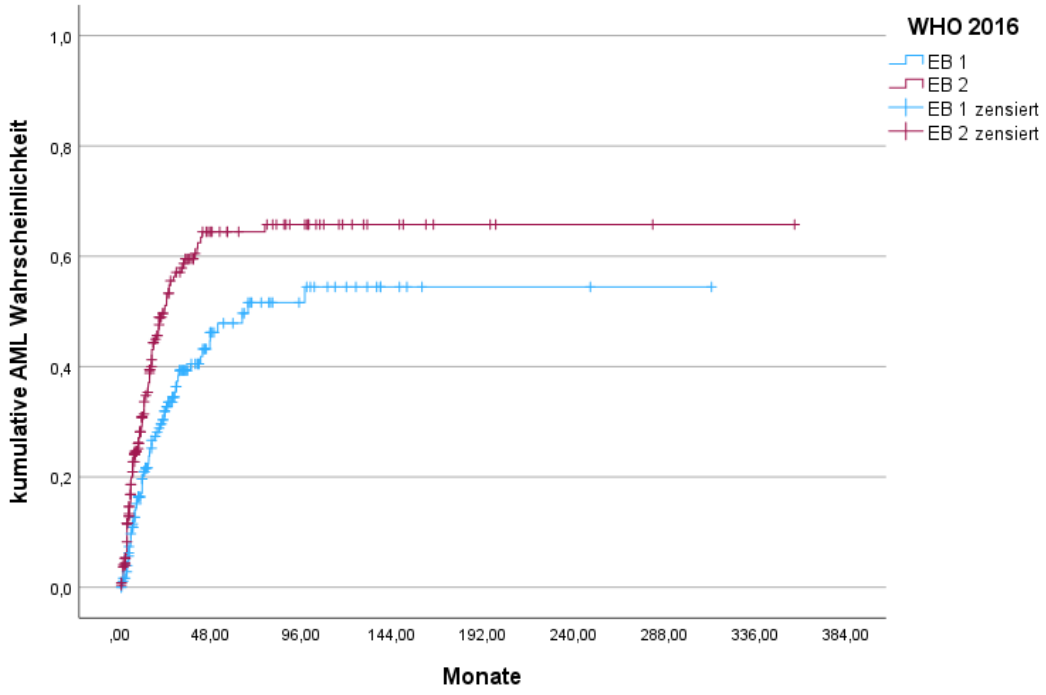

Abb. 11: Kumulatives AML-Risiko bezogen auf den WHO-Subtyp (EB-1/EB-2), p=0,001 (n=432)

Abbildung 12 zeigt das Risiko für eine AML-Progression in Abhängigkeit von der intensivsten Therapiekategorie. In der rein supportiv behandelten Kohorte kam es in 49,5 % der Fälle zu einem AML-Übergang, mit HMA behandelte Patienten entwickelten in genau der Hälfte der Fälle eine Krankheitsprogression in eine AML. In der Kohorte der Patienten, die mit einer Induktionschemotherapie behandelt wurden, kam es dagegen in der Mehrheit der Fälle (61,5 %) nicht zu einer Krankheitsprogression in eine AML. Auch Patienten mit allogener Stammzelltransplantation zeigten mehrheitlich (73,7 %) ein leukämiefreies Überleben. Damit ergab sich bezogen auf das AML-freie Überleben ein hochsignifikanter (p=0,001) Unterschied in den vier genannten Behandlungskategorien

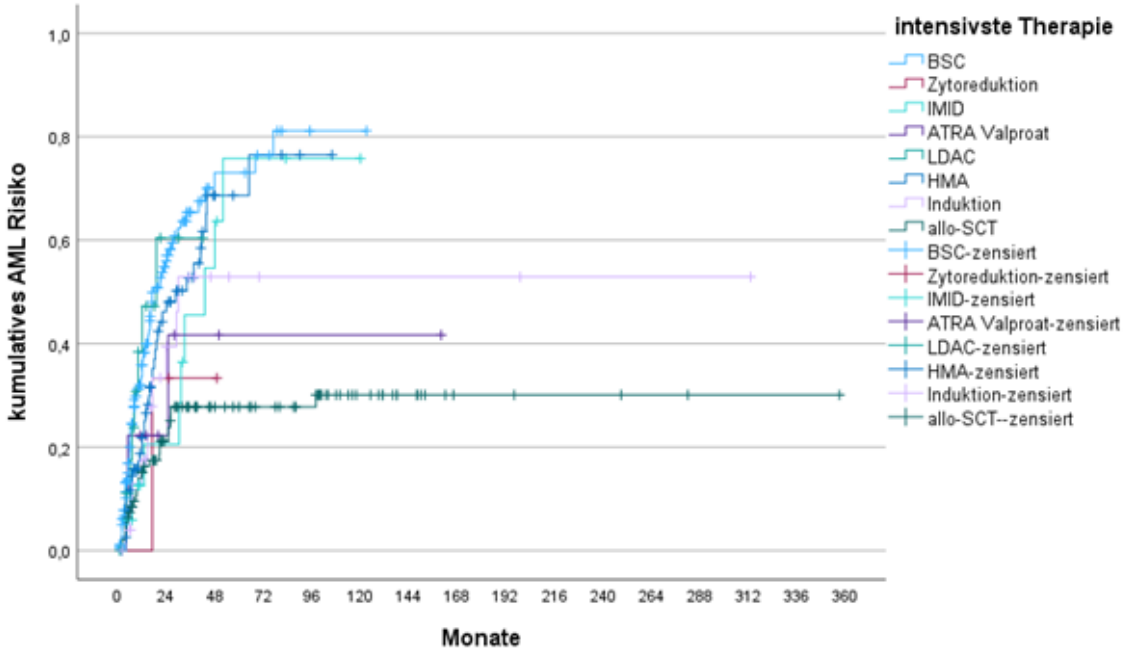

Abb.12: Kumulatives AML-Risiko in Abhängigkeit von der Therapiekategorie, p=0,001 (n=432) BSC: *best supportive care*, IMID: immunmodulatorische Substanzen, low-dose-ARA-C: LDAC, Induktion: Induktionschemotherapie, HMA: Hypomethylierende Substanzen, allo-SCT: allogene Stammzelltransplantation

Abbildung 13 zeigt das Risiko für eine AML-Transformation nur für Patienten, die entweder rein supportiv oder mit HMA behandelt wurden. Insgesamt 131 der 262 mit BSC oder HMA behandelten Patienten entwickelten eine Krankheitsprogression in eine AML. In beiden Behandlungskategorien entwickelten etwa die Hälfte der Patienten (49,5 % der BSC-Gruppe; 50 % der HMA-Gruppe) eine AML. Damit zeigte sich für das AML-freie Überleben in diesen beiden Behandlungskategorien kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,89).

Die Progressionszeit bis zum AML-Übergang war dagegen statistisch signifikant unterschiedlich (p=0,008). Diese betrug im rein supportiv behandelten Patientenkollektiv etwa 8 Monate, für die mit HMA behandelten Patienten 14 Monate.

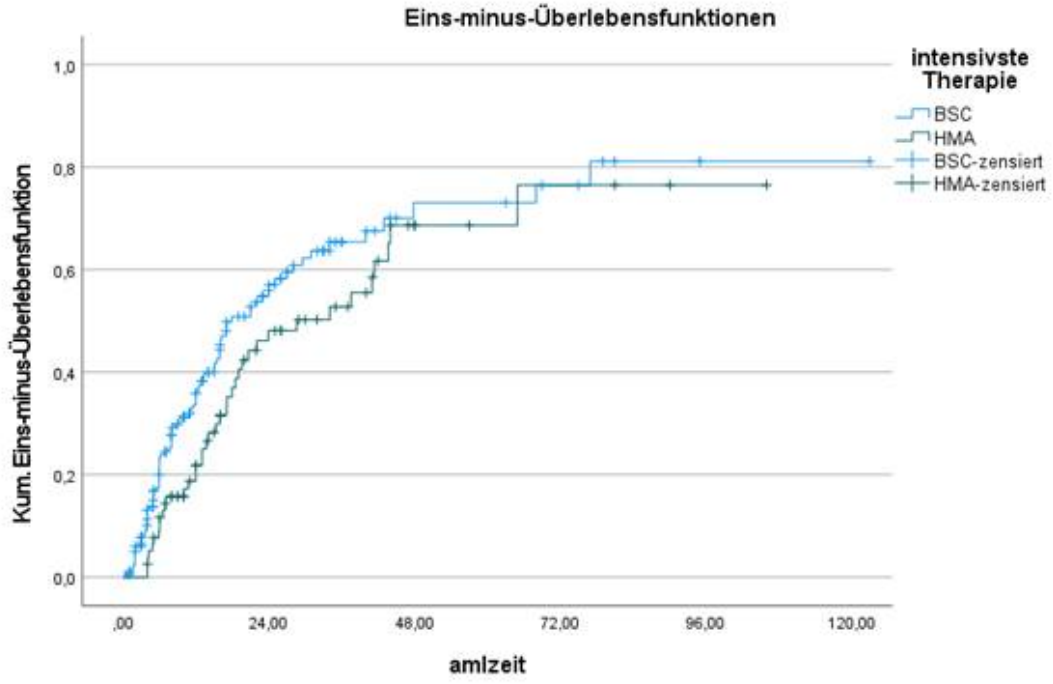

Abb. 13: Kumulatives AML-Risiko, nur Therapiekategorie HMA oder BSC, p=0,008 (n=262)

3.6.5 Ist die Zulassung der Substanz Azacitidin im Kontext der erhobenen Resultate gerechtfertigt und sind die Daten aus den Zulassungsstudien reproduzierbar?

Die Wirksamkeit von Azacitidin (Vidaza®) konnte maßgeblich in der internationalen Phase III Zulassungsstudie AZA-001 gezeigt werden (Fenaux et al., 2009), in der zwischen 2004 und 2006 insgesamt 358 HR-MDS Patienten randomisiert entweder mit konventioneller Standardtherapie (CCR) oder Azacitidin (in einer Dosierung von von 75 mg/m^2 über 7 Tage, Wiederholung alle 28 Tage) behandelt wurden. Azacitidin verbesserte in dieser Studie das mediane Gesamtüberleben statistisch signifikant um 9,4 Monate (24,4 vs. 15 Monate, p= 0,0001) und führte nahezu zu einer Verdoppelung der 2-Jahres-Überlebensrate von 26,2 % auf 50,8 % (p<0.0001). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 21,1 Monaten betrug die mediane Gesamtüberlebenszeit 24,5 Monate in der Azacitidin-Gruppe, im Kontrollarm lag diese bei nur 15,0 Monaten. Bezogen auf die Subgruppenanalysen zeigte sich ein signifikanter Vorteil gegenüber BSC und LDAC (9,6 Monate, p=0,0045 und 9,2 Monate, p= 0.0006). Auch die mediane Zeit bis zur AML-Transformation wurde signifikant verlängert und betrug 17,8 Monate in der Aza-Gruppe verglichen mit 11,5 Monaten im Vergleichsarm (p=0,0001). Neben einer höheren Rate an Remissionen erhöhte Azacitidin auch die Wahrscheinlichkeit für ein hämatologisches Gesamtansprechen im Vergleich zu CCR. Das Erreichen eines hämatologischen Ansprechens führte ebenfalls zu einer Verbesserung der Überlebenschancen. Die Dauer des hämatologischen Ansprechens betrug im Median 13,6

Monate. 45 % der zuvor transfusionsabhängigen Patienten im Aza-Arm wurden transfusionsfrei verglichen mit 11,4 % im CCR-Arm.

Zuvor hatte bereits eine andere Studie (Silverman et al., 2002) gezeigt, dass eine Therapie mit Aza zu einer signifikanten Verbesserung der Ansprechraten (ORR: 60 % versus 5 %; p<0,01), einer signifikanten Risikoreduktion einer leukämischen Transformation (21 vs. 12 Monate, p=0,001) und einer signifikanten Verbesserung von Lebensqualität und Knochenmarkfunktion von MDS-Patienten im Vergleich mit BSC allein führen kann. Der Nachweis einer signifikanten Verbesserung im Gesamtüberleben blieb in dieser Studie noch aus, auch da ein komparativer Gegenspieler noch gefehlt hatte.

In unserer Auswertung wurden insgesamt 78 Patienten mit HMA behandelt, 72 Patienten erhielten die Substanz Azacitidin und 6 Patienten Decitabine. Eine Therapie mit HMA führte zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich mit BSC (26 vs. 13 Monate p=0,002, Abbildung 14). In unserer Arbeit wurde allerdings das mediane Überleben vom Zeitpunkt der Erstdiagnose berechnet, die Therapie mit HMA wurde nach einem Median von 5 Monaten (1-48) nach der Erstdiagnose initiiert. Nicht für alle Studien ist der Zeitpunkt bis zum Therapiebeginn nach bestätigter Diagnose des MDS klar benannt, so dass nicht immer eine korrekte Vergleichbarkeit der angegebenen Überlebenszeiten gegeben ist.

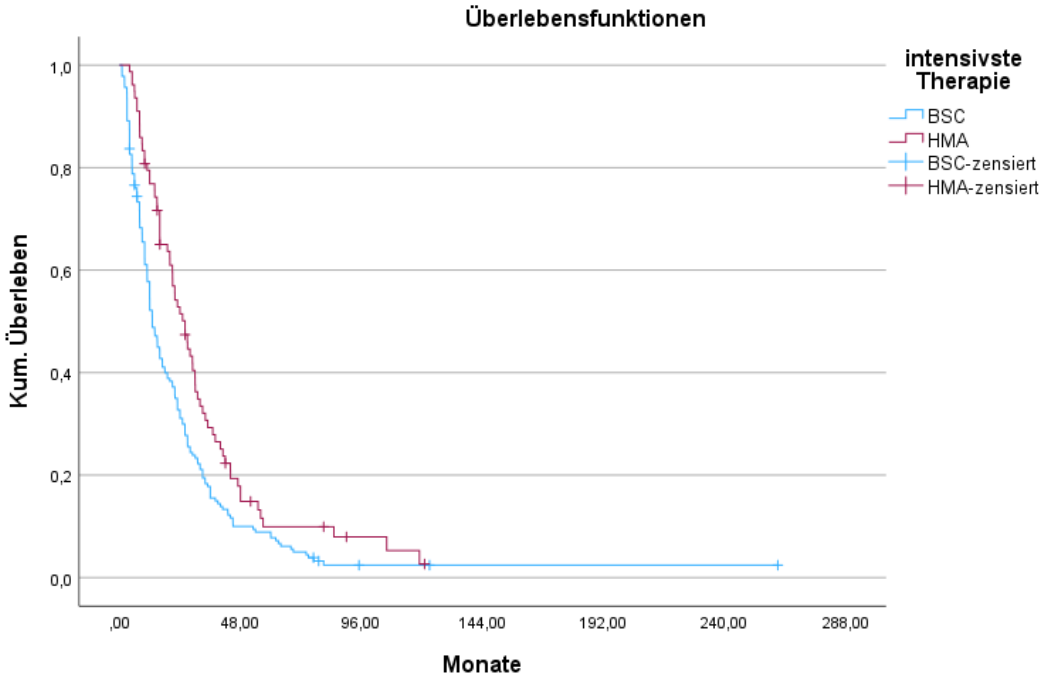

Abb.14 Überlebenskurven für Patienten der Therapiekategorie HMA oder BSC, p=0,002 (n=262), BSC: *best supportive care*, HMA: hypomethylierende Substanzen

In der Arbeit von Fenaux (Fenaux et al., 2009) betrug der Unterschied im Gesamtüberleben zwischen HMA und BSC in der Subgruppenanalyse 9,6 Monate (24,5 vs. 15 Monate p= 0.0045), was ebenfalls statistisch signifikant war. Unsere Daten sind daher vergleichbar mit den Zulassungsdaten aus der Fenaux Studie und bestätigen die Wirksamkeit von Azacitidin im Vergleich mit rein supportiver Therapie in einem Kollektiv von Patienten mit HR-MDS. Nur 15 Patienten erhielten dabei Azacitidin im Rahmen einer Studie, daher kann hier durchaus von repräsentativen ,,*real-world*‘‘ Daten ausgegangen werden. In beiden Behandlungskategorien entwickelten die Hälfte der Patienten eine AML, allerdings unterschied sich der Zeitpunkt bis zur Progression in eine AML signifikant. So lag dieser in der mit HMA behandelten Kohorte im Median bei 14 Monaten, in der rein supportiv behandelten Gruppe bei nur 8 Monaten (p=0,008). Auch diese Daten sind vergleichbar mit den Daten aus dem AZA-001-Trial (17,8 vs. 11,5 Monate) sowie den Daten einer Auswertung von Kota (Kota et al., 2022), der in einer Auswertung von >800 HR-MDS Patienten zudem zeigen konnte, dass eine Krankheitsprogression in eine AML innerhalb eines Jahres nach Therapiebeginn die Überlebenschancen signifikant verschlechterte.

Im Gegensatz zu unseren Daten gibt es aber auch viele ,,*real-world*‘‘ -Daten, die ein deutlich kürzeres Überleben für mit Azacitidin behandelte Patienten zeigen als im AZA-001 Trial. Kritikpunkt an der Studie war immer wieder, dass durch den Einschluss nur fitter Patienten (ECOG 0-2, Ausschluss sekundärer MDS-Formen) die untersuchte Kohorte nicht repräsentativ genug für ein typisches MDS-Patientenkollektiv ist. Auch der Anteil der Patienten mit ,,ungünstigem‘‘ Karyotyp nach IPSS lag in der Kohorte nur bei 28 %.

Eine spanische Arbeitsgruppe (Bernal et al., 2015) publizierte nach einer Auswertung von 821 HR-MDS Patienten nur ein medianes Gesamtüberleben von 13,4 Monaten für die mit HMA behandelte Kohorte. Im Vergleichsarm (CCR) lag das mediane Überleben bei 12,2 Monaten, so dass sich kein statistisch signifikanter Unterschied in beiden Behandlungsarmen fand. Die Autoren folgerten, dass trotz breiter Anwendung von HMA keine Verbesserung des Gesamtüberlebens nachzuweisen gewesen ist (p=0,41). Allerdings wurden in dieser Arbeit Patienten mit allogener Stammzelltransplantation aus der Gesamtbewertung ausgeschlossen, die Patienten waren im Median älter als in unserer Kohorte sowie in der Zulassungsstudie. Dazu wiesen die Patienten aus der spanischen Studie häufiger prognostisch per se ungünstige krankheitsbiologische Merkmale auf, wie das Vorliegen eines sMDS in 14 % der Fälle. Dazu wurden im Median nur 6 Zyklen verabreicht. Alle diese Faktoren können die kurzen Überlebenszeiten in beiden Vergleichsarmen mit erklären.

Auch andere Studien zeigen aber ein im Trend kürzeres Überleben als in unserer Kohorte und der Zulassungsstudie. So betrug in einer Meta-Analyse von insgesamt 237 Studien über eine

Therapie mit Azacitidin das mediane OS 18,6 Monate (Garcia et al., 2021). Auch in dieser Analyse ist allerdings nicht eindeutig benannt, in welchem Zeitraum nach Erstdiagnose des MDS mit einer Therapie gestartet wurde. Die Autoren konnten interessanterweise ebenfalls zeigen, wie wenig das Erreichen einer kompletten Remission (CR) mit dem Gesamtüberleben korreliert. Das mediane progressionsfreie Überleben nach 6 Monaten (6M-PFS) zeigte dahingegen deutlich stärker einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben. Die Autoren sehen daher insbesondere für zukünftige Studien einen klaren Optimierungsbedarf dafür, auch andere Endpunkte wie 6M-PFS und medianes PFS als nur reine Remissionsraten exakt zu erfassen und möglicherweise Therapieziele neu zu definieren und zu priorisieren.

Schuck et al. publizierten 2017 eine Auswertung von 77 Patienten, die mit Aza behandelt wurden. In dieser Auswertung betrug das mediane Überleben nach Therapiebeginn 17 (1-103) Monate, das mediane Überleben nach Erstdiagnose 26 (1-156) Monate.

Auch unsere Daten konnten beispielsweise zeigen, dass die Variable ,,leukämiefreies Überleben‘‘ kein entscheidendes Kriterium für eine Verbesserung der Gesamtprognose darstellt, sondern die Verzögerung der Krankheitsprogression über die Zeit. In der Arbeit von Fenaux betrug die Dauer des hämatologischen Ansprechens fast 14 Monate, die Dauer einer erreichten tiefen Remission war dahingegen sehr kurz und lag unter 4 Monaten.

Gerade in dem Kontext fehlender zugelassener Therapiealternativen für nicht transplantable Patienten halten wir zusammenfassend einen Einsatz von HMA aber anhand unserer Daten für berechtigt. Wiederholt konnte zudem gezeigt werden, dass die Substanz auch das Potential hat, bei einem relevanten Anteil der Patienten zu einem hämatologischen Ansprechen zu führen. Dieses führt sehr häufig zu einer Verbesserung der Lebensqualität, einer Risikoreduktion für auch vital bedrohliche Blutungen und Infektionen sowie zu einer Verbesserung der Prognose.

3.7 Zusammenfassung der wesentlichen Befunde der Datenauswertung

1.) 312 (81,5 %) der 432 Patienten waren zum Auswertungszeitpunkt verstorben, 71 (18,5 %) lebten zum Zeitpunkt der Datenauswertung noch. Bezogen auf die einzelnen Subgruppen zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied (p=0,0001) bezogen auf die Variable definitives Schicksal. So waren in der rein supportiv behandelten Patientengruppe 95,7 % der Patienten bereits verstorben, in der Gruppe alloatrapla lebten noch mehr als die Hälfte der Patienten (55,8 %). 74% aller noch lebenden Patienten erhielten eine allogene Stammzelltransplantation.

2.) Die Lebenserwartung betrug im Median über alle Therapieformen nach Erstdiagnose 22 Monate. In unserem Kollektiv erhielten fast die Hälfte der Patienten (42,6 %) lediglich eine rein supportive Therapie (BSC), was mit einem medianen Überleben von 13 Monaten assoziiert war.

3.) Etwa jeder 5. Patient (18,1 %) erhielt eine Therapie mit hypomethylierenden Substanzen. Dabei verbesserte der Einsatz epigenetischer Therapien das mediane Gesamtüberleben im Vergleich zu BSC signifikant um 13 Monate und betrug 26 Monate. In unserem Patientenkollektiv erhielten 22 % der Patienten eine allogene Stammzelltransplantation. Die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation führte zu einem medianen Überleben von 131 Monaten. Mehr als die Hälfte der allogen transplantierten Patienten (55 %) waren zum Zeitpunkt der Auswertung noch am Leben. Die Durchführung einer intensiven Chemotherapie (IC) führte zu einem medianen Gesamtüberleben von 21 Monaten, was schlechter war als eine Therapie mit HMA. Eine Therapie mit LDAC war mit dem schlechtesten medianen Gesamtüberleben assoziiert. Dieses betrug in der LDAC-Gruppe nur 9 Monate, was sogar schlechter war als mit einer rein supportiven Therapie (BSC).

4.) In unserer Datenauswertung stellte damit die Therapiekategorie den entscheidendsten unabhängigen Parameter für das mediane Überleben des Patienten mit fortgeschrittenem MDS dar ($p<0,00005$).

5.) Für Patienten mit ,,ungünstigem‘‘ Karyotyp nach IPSS-R (,,ungünstig‘‘, ,,sehr ungünstig‘‘) betrug das mediane Gesamtüberleben 14 Monate. Für rein supportiv behandelte Patienten mit ungünstigem Karyotyp betrug das mediane Gesamtüberleben 8 Monate, für mit LDAC behandelte Patienten 1 Monat, für mit IMiD behandelte Patienten 7 Monate, für mit HMA behandelte Patienten 14 Monate. Bei Patienten, die mit intensiver Chemotherapie behandelt wurden, betrug das mediane Gesamtüberleben wie für rein supportiv behandelte Patienten 8 Monate. Patienten mit allogener Stammzelltransplantation zeigten ein medianes Überleben von 32 Monaten.

6.) Das mediane Gesamtüberleben aller Patienten mit ,,sehr günstigem‘‘ oder ,,günstigem‘‘ Karyotyp nach IPSS-R betrug 34 Monate. Patienten, die lediglich BSC erhielten (n=59), zeigten ein medianes Überleben von 24 Monaten. Patienten, die eine Therapie mit hypomethylierenden Substanzen erhalten (n=41) haben, erreichten eine durchschnittliche Lebenserwartung von 30 Monaten. Patienten, die eine intensive Chemotherapie (IC) erhielten (n=14), zeigten ein medianes Überleben von 24 Monaten. Eine Therapie mit LDAC (n=4) führte zu einem medianen Überleben von 30 Monaten, eine zytoreduktive Therapie (n=3) zu einem medianen Überleben von 23 Monaten. Patienten mit einer immunmodulatorischen Therapie

(n=7) hatten ein medianes Gesamtüberleben von 49 Monaten. In der Kohorte mit allogener Stammzelltransplantation (n=51) wurde das mediane Überleben nicht erreicht, 68 % dieser Patienten waren zum Erhebungszeitpunkt noch am Leben.

7.) Den prognostisch wichtigsten unabhängigen krankheitsassoziierten Parameter stellte der Karyotyp nach IPSS-R dar *(*p=0,0005). Hier betrug der Unterschied im medianen Gesamtüberleben zwischen Patienten mit einem sehr günstigen Karyotyp (mOS :48 Monate) und einem sehr ungünstigen Karyotyp nach IPSS-R (mOS: 9 Monate) 39 Monate und damit über 3 Jahre. Lediglich für die Variable Hb (</≥10 g/dl (p=0,003) zeigte sich ebenfalls ein unabhängiger Einfluss auf das mediane Gesamtüberleben. Die Variablen TZ (</≥100.000/ul (p=0,51) ANC (</≥800/ul (p=0,408), WHO 2016 (p=0,204) und Geschlecht (p=0,362) zeigten keinen unabhängigen Einfluss auf das Gesamtüberleben.

8.) In der Kohorte der Patienten mit einer ED vor dem Jahr 2000 (n=144) wurden 101 Patienten (70 %) der Patienten rein supportiv behandelt, in der Kohorte der Patienten mit einer Erstdiagnose ab dem Jahr 2000 (n= 288) erfolgte eine rein supportive Therapie bei 29 % der Patienten (n=83). Betrachtet man nur die Patienten mit einer Erstdiagnose ab dem Jahr 2010, so ist der Anteil der rein supportiv behandelten Patienten nochmals kleiner, hier lag der Anteil nur noch bei 19 %. 30 % der Patienten mit einer ED ab 2010 (n=132) erhielten ab diesem Zeitraum eine Therapie mit HMA, fast 50% der Patienten (n= 64) wurden allogen stammzelltransplantiert.

10.) Für Patienten, die ihre Erstdiagnose vor dem Jahr 2005 erhielten (n=217), betrug das mediane Gesamtüberleben 35 Monate. Für Patienten mit einer Erstdiagnose ab dem Jahr 2005 betrug das mediane Gesamtüberleben 62 Monate. Das Gesamtüberleben für beide Gruppen war damit signifikant unterschiedlich (p<0005). In einer Subgruppenanalyse für rein supportiv behandelte Patienten blieb dieser Überlebensvorteil aber aus (p=0,08).

11.) Eine Krankheitsprogression in eine AML war für Patienten mit einer EB-1 mit einem negativen Einfluss auf das mediane Gesamtüberleben (p=<0,05) assoziiert, während dieser Einfluss für Patienten, die bereits ein MDS-EB-2 zum Diagnosezeitpunkt aufwiesen, nicht mehr statistisch signifikant war (p=0,12). Auch in einer Subgruppenanalyse für Patienten, die entweder rein supportiv oder mit HMA behandelt wurden, stellte eine Krankheitsprogression in eine AML in den ersten 24 Monaten nach Diagnose einen negativen Prädiktor für das Gesamtüberleben dar (p<0,05).

4. Diskussion

4.1. Diskussion der Ergebnisse

Ungeachtet eines in den letzten Jahren stetig wachsenden Verständnisses über Vorstufen und Frühformen (Arber et al., 2022) sowie die der Erkrankung zugrundeliegenden heterogenen Mutationsprofile (Haferlach et al, 2014), verbleibt das therapeutische Spektrum für Patienten mit einem Hochrisiko-MDS (HR-MDS) bislang weiterhin stark limitiert. Von einer personalisierten und individuellen Therapie, die der Heterogenität der Erkrankung gerecht wird und wie sie mittlerweile bei vielen de-novo Leukämien oder soliden Tumorerkrankungen zunehmend möglich ist, ist die Behandlung des MDS-Patienten zum aktuellen Zeitpunkt noch weit entfernt.

Insbesondere für nicht transplantable Patienten ist die Prognose schlecht. Seit der Zulassung der hypomethylierenden Substanz Azacitidin (Aza) vor etwa 15 Jahren (Fenaux et al., 2009) ist keine neue die Prognose verbessernde Substanz mehr für diese Patientengruppe zugelassen worden. Nur für eine Therapie mit hypomethylierenden Substanzen konnte bislang außerhalb des Transplantationssettings eine Verbesserung der Prognose im Vergleich zu rein supportiver Therapie gezeigt werden. Modifikationen intensiver Therapiestrategien - auch in Kombination mit autologer Stammzelltransplantation - konnten die Prognose nicht allogen transplantfähiger Patienten ebenfalls nicht verbessern (Oosterveld et al., 2015). Daher verbleibt auch weiterhin eine Therapie mit Azacitidin für diese Patientengruppe die einzig zugelassene spezifische Therapieoption (Germing et al, 2019). Dennoch spricht nur etwa die Hälfte der behandelten Patienten auf die Therapie an und die Dauer des Ansprechens beträgt Monate bis bestenfalls wenige Jahre. Ein Therapieansprechen kann zudem erst im Mittel nach 3-6 Behandlungszyklen valide beurteilt werden. Im klinischen Alltag gibt es bislang keine etablierten Prädiktoren für ein Therapieansprechen (Kuendgen et al., 2018), wobei die Erkenntnisse über Gene mit potenziellem Einfluss auf ein Ansprechen auf Aza zunehmen (Le Pannérer et al., 2022). Nach primärem oder sekundärem Therapieversagen ist die Prognose sehr schlecht (Prebet et al., 2011).

Die vorliegende Arbeit untersuchte den Krankheitsverlauf von Patienten mit einem fortgeschrittenen MDS. Basierend auf den Daten von 432 Patienten mit einem MDS-EB-1 oder EB-2 nach WHO 2016 war es möglich, Prädiktoren für den weiteren natürlichen Krankheitsverlauf der Patienten zu bestimmen.
Dabei lag ein besonderer Schwerpunkt auf der Art der durchgeführten Therapiestrategie und deren Einfluss auf medianes Gesamtüberleben und natürlichen Krankheitsverlauf.
Unsere Daten konnten bestätigen, dass die Diagnose eines fortgeschrittenen MDS für viele Patienten einen bedeutsamen negativen Einfluss auf Prognose und Lebenserwartung haben wird. So lag das mediane Gesamtüberleben für die Gesamtkohorte unter 2 Jahren (22

Monate). 43 % der Patienten aus unserem Kollektiv entwickelten eine Krankheitsprogression in eine AML. Diese Daten sind vergleichbar mit einer Auswertung von >800 HR-MDS Patienten (Kota et al., 2022). Für Patienten mit einer EB-2 war die Transformation in eine AML in unserer Auswertung dabei nicht per se mit einer signifikanten Verschlechterung des Gesamtüberlebens (p>0,05) assoziiert.

In unserem Kollektiv wurden einige der Patienten erst mit Übergang in eine AML spezifisch behandelt. So wurde mehr als ein Viertel der zuvor rein supportiv behandelten 93 Patienten mit Übergang in die AML einer Therapieintensivierung zugeführt und erhielt erst dann eine Therapie mit HMA oder intensive Chemotherapie. Insgesamt 12 dieser Patienten erhielten im weiteren Verlauf noch eine allogene Stammzelltransplantation.

Die Auswertung zeigt ebenfalls, dass viele der häufig älteren und komorbiden Patienten keiner intensiven Therapie zugeführt werden können und rein supportiv behandelt werden (Saber et al., 2016). So waren dies bis zur Jahrtausendwende etwa 70 % der Patienten. Ab dem Jahr 2010 lag der Anteil nur noch bei etwa 20 % der Patienten, wobei neben der dann zugelassenen Therapie mit Aza, die 30 % der Patienten erhielten, auch der Anteil der transplantierten Patienten deutlich anstieg und bei annähernd 50 % lag. Durch wesentliche Fortschritte wie die Ausweitung des Spenderpools auf haploidente Spender sowie dosisreduzierte Konditionierungsprotokolle stellt die allogene Stammzelltransplantation mittlerweile eine Therapieoption für deutlich mehr MDS-Patienten dar (Kobbe et al., 2018).
Für rein supportiv behandelte Patienten hat sich in unserer Auswertung die Prognose für Patienten mit einer Erstdiagnose vor oder nach dem Jahr 2005 dabei nicht substanziell verändert (p=0,08), so dass eine rein supportive Therapie über alle Jahre hinweg als stabiler komparativer Vergleichsarm zu den anderen Therapiestrategien gewertet werden kann. Diese Ergebnisse decken sich auch mit früher publizierten Daten (Nachtkamp et al., 2009).

Eine Therapie mit HMA führte in unserer Kohorte zu einer signifikanten Verbesserung der Prognose im Vergleich mit supportiver Therapie allein (p=0,0002), was vergleichbar ist mit den Daten aus den Zulassungsstudien (Fenaux et al., 2009). Es gibt allerdings auch andere Studien, die keinen Benefit durch eine Therapie mit HMA im Vergleich mit BSC allein zeigen (Bernal et al., 2015).
Bezogen auf das leukämiefreie Überleben ergab sich in unserem Patientenkollektiv kein Unterschied in der HMA und BSC-Gruppe. In beiden Gruppen entwickelten im Beobachtungszeitraum 50 % der Patienten eine AML. Die Dauer bis zum AML-Übergang war allerdings statistisch signifikant unterschiedlich (p=0,008). Patienten, die mit HMA behandelt wurden, entwickelten im Median erst 6 Monate später (14 vs. 8 Monate) die AML-Transformation. Diese war in den ersten 24 Monaten nach Erstdiagnose mit einer signifikanten Verschlechterung des Überlebens assoziiert. Danach wurden bereits zu viele Patienten

zensiert. Nach 24 Monaten kam es in der BSC-Gruppe nur noch zu 10 AML-Übergängen (von insgesamt 91) und nach 13 Monaten war bereits die Hälfte der Patienten verstorben.

Ähnliche Daten wurden 2023 durch Kota et al. publiziert. Auch hier zeigte sich ein negativer Einfluss einer AML-Transformation auf das mediane Gesamtüberleben für mit HMA behandelte Patienten nach 1 Jahr (p=0,0001) und 2 Jahren.

Wir konnten ebenso zeigen, dass ein kurativer Therapieansatz mit einer realistischen Chance auf ein Langzeitüberleben nur mit der Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation erreicht werden kann. In unserem Patientenkollektiv erhielt etwa jeder 5. Patient (22 %) eine allogene Stammzelltransplantation. Für diese Patientengruppe betrug das mediane Überleben über 10 Jahre (131 Monate). Mehr als die Hälfte (55 %) der allogen stammzelltransplantierten Patienten war zum Zeitpunkt der Auswertung noch am Leben. Alle anderen Therapieansätze sind klar als palliativ zu werten.

Die Durchführung einer Induktionschemotherapie führte zu einem medianen Gesamtüberleben von 21 Monaten und war damit einer Therapie mit HMA nicht überlegen und dies, obwohl 21 der 26 induzierten Patienten einen ,,günstigen‘‘ Karyotyp nach IPSS-R (,,sehr günstig‘‘, ,,günstig‘‘ oder ,,intermediate‘‘) aufwiesen. In der Subgruppe der intensiv behandelten Patienten mit ,,ungünstigem‘‘ Karyotyp betrug das mediane Überleben nur 8 Monate, was exakt dem medianen Überleben des rein supportiv behandelten Patientenkollektivs mit ,,ungünstigem‘‘ Karyotyp entsprach. Die Gruppe der mit IC behandelten Patienten und ,,ungünstigem‘‘ Karyotyp ist allerdings zu klein (3 Patienten), um hier valide Aussagen zu treffen. Dennoch bestätigen unsere Daten den Trend vorbekannter Studiendaten (Knipp et al., 2007; Schuler et al., 2018.). Eine Induktionschemotherapie hat daher aus unserer Sicht in der Behandlung der MDS- Patienten nur noch in Einzelfällen eine Berechtigung und sollte keine universelle Therapiestrategie mehr darstellen. In unserer Kohorte wurde kein Patient mit einer Erstdiagnose nach 2010 mehr mit intensiver Chemotherapie außer im Kontext einer konsolidierenden allogenen Stammzelltransplantation behandelt.

Bis zur Zulassung der HMA stellte eine Therapie mit LDAC eine konventionelle Standardtherapie für MDS-Patienten dar. Diese wurde daher auch in der AZA-001 Studie (Fenaux et al., 2009) neben einer rein supportiven Therapie und einer Induktions-chemotherapie als Vergleichsarm mit einer Aza-Therapie herangezogen und war dieser klar - bezogen auf den primären Endpunkt Gesamtüberleben (15,3 Monate vs. 24,5 Monate, p=0,006) - auch in weiteren Vergleichen unterlegen (Fenaux et al., 2010). Auch andere Studien konnten zeigten, dass eine Behandlung mit LDAC die Prognose im Vergleich mit BSC nicht verbessern kann (Miller et al., 1992). Auch in unserem Kollektiv zeigte sich LDAC

gegenüber einer BSC-Therapie unterlegen (mOS 9 vs. 13 Monate) und war von allen durchgeführten Therapieansätzen mit dem schlechtesten Gesamtüberleben assoziiert.
Die Therapiekategorie stellte in einer Cox-Regressionsanalyse die bedeutendste Variable für das Gesamtüberleben dar *(*p=0,00005). Die präsentierten Daten unterstützen daher die Forderung, dass für jeden Patienten mit einer Erstdiagnose eines MDS die Indikation zur Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation als einzig potenziell kurativem Therapieansatz sorgfältig nach den aktuellen Prognosescores validiert und die individuelle Transplantationsfähigkeit des Patienten evaluiert werden sollte (Saber et al., 2016).

In unserer Population zeigte sich - bezogen auf alle Therapiekategorien im Gegensatz zur rein supportiv behandelten Kohorte - ein signifikant besseres Gesamtüberleben für die Patienten, die ab dem Jahr 2005 erstdiagnostiziert wurden (17 vs. 30 Monate, p<0,0005). Auch eine andere Studie (Neukirchen et al., 2015) hatte bereits eine Verbesserung des Gesamtüberlebens über die letzten 30 Jahre für HR-MDS-Patienten gezeigt (19 vs. 13 Monate, p=0,001). Verglichen wurden hier Patienten mit einer Erstdiagnose vor oder ab dem Jahr 2002. Die Autoren konnten damals keinen klaren Grund für die Verbesserung der Prognose ausmachen, diskutierten aber auch eine Optimierung supportiver Maßnahmen als mögliche Ursache, da sich in der später behandelten Kohorte signifikant weniger Todesfälle durch Blutungen oder Infektionen nachweisen ließen. Eine Datenauswertung aus Spanien (Bernal et al., 2015) konnte wiederum keine Verbesserung im Gesamtüberleben für HR-MDS Patienten ausmachen. Verglichen wurden Patienten in einem Behandlungszeitraum zwischen 2000 und 2013. Die Autoren folgerten insbesondere, dass eine breite Anwendung von HMA nicht zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Prognose für HR-MDS Patienten im Vergleich zu konventionellen Therapieansätzen geführt hat. Allerdings betrug der Anteil der Patienten mit einem sekundären/therapieassoziierten MDS 12 % und bei 40 % der Patienten lag ein ,,ungünstiger“ Karyotyp nach IPSS-R vor. Damit unterschied sich die Kohorte bezogen auf prognostisch ungünstige krankheitsbiologische Aspekte sowohl von unserer Kohorte als auch von der der Zulassungsstudie (Fenaux et al., 2009). Außerdem wurden in dieser Studie Patienten, die im Verlauf transplantiert wurden, ausgeschlossen. In unserer Kohorte wurden mehr als 50% der Patienten mit einer Erstdiagnose nach 2010 transplantiert. Die von uns errechnete deutliche Verbesserung der Gesamtprognose seit 2005 erscheint daher mutmaßlich eher durch den relevant steigenden Anteil transplantierbarer Patienten erklärbar als an der Verfügbarkeit von HMA.

Über lange Zeit lag im klinischen Alltag der größere Schwerpunkt auf Verlaufskontrollen bezüglich Blutbildparametern und medullärem Blastenanteil. Auch weiterhin gehen morphologische Krankheitsaspekte sowie Ausmaß und Anzahl der Zytopenien als

entscheidende Variablen in die Prognose Scores ein. Dennoch hat sich in den letzten Jahren die Gewichtung der einzelnen Parameter verschoben und genetische Aberrationen gehen deutlich stärker in die Gewichtung der Prognose ein. Breiter verfügbare NGS und molekulargenetische Analysen erlauben eine noch bessere Einschätzung der individuellen Prognose. In unserer Arbeit stellte die Einordnung nach WHO keine für sich unabhängige Variable für das Gesamtüberleben dar *(*p=0,204). Vor breit verfügbaren genetischen Analysen diskriminierte die morphologische Einteilung nach WHO dahingegen deutlich stärker die Prognose der Patienten (Malcovati et al., 2005; Malcovati et al., 2007). Von den untersuchten Blutwerten zeigt sich nur für die Variable Hb (</≥10g/dl (p=0,003) ein unabhängiger Einfluss auf das Gesamtüberleben. Die Variablen TZ (</≥100.000/ul (p=0,51) und ANC (</≥ 800/ul haben in unserer Kohorte dahingegen keinen statistisch signifikanten unabhängigen Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Dahingegen stützen unsere Daten die wesentliche Bedeutung der zytogenetischen Befunde für den weiteren Krankheitsverlauf. Diese stellten den bedeutsamsten krankheitsbiologischen Parameter *(*p<0.0005) für die Prognose der Patienten dar. Der Unterschied im Gesamtüberleben zwischen der Kategorie Karyotyp ,,sehr günstig'' vs.,,sehr ungünstig'' nach IPSS-R betrug 39 Monate, was etwas weniger war, als in einer deutlich größeren Kohorte 2012 publiziert (Schanz et al., 2012). Da MDS-Patienten dem Risiko einer klonalen Evolution (Neukirchen et al., 2017) unterliegen können, kann sich die individuelle Prognose daher im Verlauf der Erkrankung entscheidend auch kurzfristig verändern. Folglich sollte insbesondere bei jüngeren und grundsätzlich intensiv therapierbaren Patienten eine regelmäßige Wiederholung der Chromosomenanalyse erfolgen mit der Intention, das Auftreten einer klonalen Evolution nicht zu verpassen und eine initial festgelegte Therapiestrategie frühzeitig zu reevaluieren. Diese Überlegung hat auch die Leitlinienkommission der DGHO in die offiziellen Empfehlungen zum Verlaufsmonitoring mit aufgenommen (Hofmann et al., 2022).
Der neue 2022 veröffentliche webbasierte Prognosescore IPSS-M (Bernard et al., 2022) inkludiert erstmals molekulargenetische Informationen zu 31 Genen in einen Prognosescore, nachdem große Studien (Bejar et al., 2011, Papaemmanuil et al., 2013, Haferlach et al., 2014) zeigen konnten, wie entscheidend bestimmte somatische Mutationen für die individuelle Prognose sind. Morphologische Aspekte rücken zugunsten der genetischen Analysen auch hier für die Gesamtkalkulation der Prognose weiter in den Hintergrund. Der IPSS-M ist nach Auswertung der hier analysierten Daten erschienen.
Während es also gelingt, die individuelle Prognose des einzelnen MDS-Patienten immer besser abzuschätzen, so bleiben die fehlenden therapeutischen Optionen für nicht kurativ behandelbare Patienten weiterhin die größte Herausforderung. Hier besteht ein klarer ,,*unmet medical need"* (Germing et al., 2019; Platzbecker et al., 2021) für die Entwicklung weiterer

Behandlungsmöglichkeiten mit dem Ziel, Überleben zu verlängern und Lebensqualität zu verbessern. Bislang verbleibt daher für nicht transplantable Patienten, die nicht mit HMA behandelt werden können oder nach einer Vortherapie mit HMA ein Therapieversagen entwickeln, bis auf eine rein supportive Therapie nur die Teilnahme an klinischen Studien (Garcia-Manero et al., 2020; Hofmann et al., 2022). In unserem Kollektiv wurden 19 % der Patienten in klinische Studien eingeschlossen, wobei hiervon der größte Anteil auf den Zeitraum vor Zulassung der HMA fiel. Sehr problematisch ist, dass immer weniger Patienten insbesondere mit HR-MDS durch zu eng gefasste Studienkriterien überhaupt die Möglichkeit haben, an klinischen Studien teilzunehmen. Dies betrifft insbesondere Studien der pharmazeutischen Industrie (Nachtkamp et al., 2021).

Viele in Studien erprobte Medikamente haben in der Vergangenheit oftmals schon in frühen Phasen einer klinischen Studie entweder die Prognose nicht substanziell verbessern können wie die Kombination aus Azacitidin und Histon-Deacetylase-Inhibitoren (Garcia-Manero et al., 2007) oder wurden wegen relevanter Toxizität aufgegeben. Für viele der Substanzen gibt es daher auch keine Phase-III Studien. Einige Substanzen werden oder wurden aber in neuen Kombinationen auf ihre Wirksamkeit neu untersucht (Rahmé und Ades 2019). Von den in unserem Kollektiv im Rahmen von Studien angewendeten spezifischen Substanzen hat es nur für Azacitidin nachfolgend eine Zulassung gegeben, aber nicht alle Patienten können mit Aza behandelt werden (Germing et al., 2019).

HMA stellen daher oftmals auch das Rückgrat für untersuchte Kombinationstherapien dar. Am aussichtsreichsten erscheint aktuell eine Kombinationstherapie aus Azacitidin und dem BCL-2-Inhibitor Venetoclax, für die es in der Behandlung der AML bei unfitten Patienten seit 2021 eine Zulassung gibt und für die auch in der Behandlung des MDS bereits belastbare Daten vorliegen (DiNardo et al.,2018; Zeidan et al., 2023). Mit der Kombinationstherapie werden tiefere und schnellere Remissionen als mit HMA allein erreicht. Daher kann auch die unbefriedigende Situation verbessert werden, dass ein Ansprechen auf Aza erst nach 3-6 Monaten Behandlung ausreichend sicher beurteilt werden kann und etwa die Hälfte der behandelten Patienten über Monate den Nebenwirkungen einer frustranen Therapie ausgesetzt ist. Ein kurativ Potential stellt aber auch diese Therapie nicht dar.

Die Erkenntnisse über somatische Mutationen und Krankheitsentwicklung (Götze et al., 2018) bieten das Potential für neue medikamentöse Therapieansätze. Beispiele für Gene als mögliche Zielstruktur sind IDH 2 (Stein et al., 2017) und FLT3 (Daver et al., 2013) oder auch TP 53 (Salmann et al., 2021). Problematisch ist, dass anders als bei der primären AML somatische Mutationen und chromosomale Aberrationen häufig kombiniert vorliegen, keine Einzelgenmutation in mehr als einem Drittel der Patienten vorkommt und klonale Evolution oftmals maßgeblich zur Pathophysiologie der Erkrankung beiträgt. Ob in Zukunft auch die

wachsenden Erkenntnisse über die Krankheitsentwicklung über ICUS/CCUS/CHIP zu prophylaktischen Behandlungsstrategien führen werden, bleibt dahingegen noch unklar (Gillis et al., 2017).

Eine weitere wesentliche Herausforderung bleibt, die Prognose für Patienten mit ungünstiger Genetik weiter zu verbessern. Unsere Daten bestätigen, wie entscheidend sich ungünstige chromosomale Aberrationen auf die Prognose des Patienten auswirken. Selbst nach Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation lag das mediane Gesamtüberleben für Patienten mit ,,ungünstigem‘‘ oder ,,sehr ungünstigem‘‘ Karyotyp nach IPSS-R nicht einmal bei 3 Jahren (31 Monate) und damit deutlich unter den 131 Monaten medianes Gesamtüberleben für alle transplantierten Patienten. Ein universelles MRD-Monitoring verbleibt beim MDS-Patienten im Kontext der Heterogenität der genetischen Befunde zum aktuellen Zeitpunkt sehr schwierig und ist für prognostisch ungünstige somatische Mutationen bislang nicht etabliert (Shapiro und Kim, 2018).

Entscheidend wird daher sein, ob die gewonnenen Erkenntnisse über die zahlreichen äußerst heterogenen molekularen Muster auf der einen sowie die Krankheitsvorstufen auf der anderen Seite in Zukunft auch in neue Therapiekonzepte umgewandelt werden können. Für die große Mehrheit der MDS-Patienten, die nicht kurativ behandelt werden können, ist das meist unbefriedigende Ansprechen auf bislang zugelassenen Substanzen immer noch ein wesentliches Problem mit erheblich negativem Einfluss auf Prognose und Lebensqualität. Eine möglicherweise baldige Zulassung der Kombinationstherapie HMA + Venetoclax (Ball et al., 2020; Bazinet et al., 2021) mag das Therapiespektrum für HR-MDS Patienten sicher erweitern, bietet aber ebenfalls keinen kurativen Therapieansatz. Anspruch an den behandelnden Arzt muss zudem sein - auch mit dem Werkzeug immer exakter diskriminierender Prognose Scores wie dem IPSS-M -, für potenziell transplantable Patienten frühzeitig die Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation zu evaluieren, neben morphologischen Aspekten eine mögliche klonale Evolution mit prognostischer Bedeutung zu monitoren und über die Möglichkeit zu Studienteilnahmen die individuellen therapeutischen Behandlungsangebote zu erweitern. Hier wäre es sehr wünschenswert, wenn die Studiendesigns mehr Patienten die Teilnahme an klinischen Studien überhaupt ermöglichen würden (Nachtkamp et al., 2021).

Auf der anderen Seite erfordert auch der Einsatz bereits zugelassener Therapieoptionen wie HMA und allogener Stammzelltransplantation jeweils eine möglichst exakte individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung, um nach ausführlicher Aufklärung des einzelnen Patienten und unter dann auch maßgeblicher Berücksichtigung des Patientenwunsches möglicherweise frustrane und auch mit relevanter Toxizität assoziierte Therapien vermeiden zu können.

4.2 Kritische Wertung und Limitationen der Auswertung

Die Schlussfolgerungen dieser Arbeit sind maßgeblich durch die retrospektive Art der Analyse begrenzt. Da ein wesentlicher Teil der Datenerhebung vor Beginn der Datenauswertung stattgefunden hat, muss die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass für die Analyse störende Faktoren (*Confounders*) fehlen oder nur unzureichend dokumentiert sind. Bezogen auf die Vergleichbarkeit der verschiedenen Therapieansätze lag kein prospektiv randomisiertes Studiendesign mit kontrollierten Studienbedingungen vor. Auch der lange Zeitraum von über 30 Jahren, in denen Patientenverläufe miteinander verglichen wurden, und die sich hierdurch unweigerlich verändernden klinischen Rahmenbedingungen limitieren die Vergleichbarkeit von Patienten- und Krankheitsverläufen. Der unabhängige Einfluss der speziellen Therapiestrategien kann daher nicht prospektiv kontrolliert miteinander verglichen werden und Interaktionen mit anderen Charakteristika sind als stärker und bedeutender für die Auswertung anzunehmen, als dies in einer kontrollierten interventionellen prospektiven Studie normalerweise der Fall ist. Über den langen Zeitraum der Datenerfassung konnten nicht alle dokumentierten Daten erneut komplett überprüft werden. Eine empirische Evidenz kann somit nicht erstellt werden. Die Anzahl der analysierten Patienten betrug 432 und insbesondere für einzelne therapeutische Subgruppen ist die Anzahl der analysierten Patienten zu klein gewesen, um statistisch gut genug *gepowert* zu sein. Da bezogen auf wichtige kategoriale Variablen für die vier entscheidenden Behandlungskategorien (BSC, HMA, IC, alloatrapla) keine *matched-pair* Analyse durchgeführt wurde, erfolgte ein Vergleich auf die Verteilung der wichtigsten kategorialen Variablen (Geschlecht, WHO 2016, IPSS, IPSS-R, Karyotyp nach IPSS-R, AML-Übergang und definitives Schicksal) mithilfe von Kreuztabellen und der Pearson χ^2-Test Methode sowie für ordinalskalierte Variablen mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests (H-Test). Für prognostisch wichtige krankheitsbiologische Variablen (Geschlecht, WHO 2016, IPSS, IPSS-R, Karyotyp nach IPSS-R) ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied über die vier oben genannten Behandlungskategorien, daher halten wir einen Vergleich der Behandlungskategorien bezogen auf Endpunkte wie definitives Schicksal und AML-Übergang sowie medianes Gesamtüberleben für gerechtfertigt.

Ein weiteres Bias kann auch dadurch entstehen, dass durch unterschiedliche Zeitpunkte des Therapiebeginns nach Bestätigung des MDS die Prognose der Patienten nur scheinbar durch die Therapie verkürzt oder verlängert wird. Dieser Faktor eines oft verzögerten Therapiebeginns nach Diagnose ist aber grundsätzlich eher im LR-MDS Setting von Bedeutung, da hier oftmals zunächst ein beobachtendes Abwarten (*active surveillance*) zum Tragen kommt (Nachtkamp et al., 2008.)

Auch für die Wahl der durchgeführten Therapiestrategie bleibt limitierend zu sagen, dass allein dadurch eine klare Verzerrung entsteht, dass spezifische oder intensivere Therapiemaßnahmen eher ,,fitten‘‘ Patienten mit gutem *Performanc-Status* und ohne

limitierende Komorbiditäten vorbehalten sind. Da insbesondere in den frühen Jahren des MDS-Registers nur wenige Daten zu *Performance Status* und Komorbiditäten vorhanden waren, die neben dem biologischen Alter die wesentlichen Limitationen für die Durchführung einer intensiven Therapiemaßnahme darstellen, konnte hier keine ausreichende Gegenüberstellung und *matched-pair Analyse* bezogen auf die einzelnen Subgruppen durchgeführt werden.

5. Literaturverzeichnis

Al-Homsi AS, Roy TS, Cole K, Feng Y, Duffner U. (2015): Post-transplant high-dose cyclophosphamide for the prevention of graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant. Apr;21(4):604-11. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.08.014.

Angelucci E, Li J, Greenberg P, Wu D, Hou M, Montano Figueroa EH, Rodriguez MG, Dong X, Ghosh J, Izquierdo M, Garcia-Manero G; TELESTO Study Investigators. (2020): Iron Chelation in Transfusion-Dependent Patients with Low- to Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndromes: A Randomized Trial. Ann Intern Med. Apr 21;172(8):513-522. doi: 10.7326/M19-0916.

Appelbaum FR, Storb R, Ramberg RE, Shulman HM, Buckner CD, Clift RA, Deeg HJ, Fefer A, Sanders J, Stewart P et al. (1984): Allogeneic marrow transplantation in the treatment of preleukemia. Ann Intern Med. May;100(5):689-93. doi: 10.7326/0003-4819-100-5-689.

Appelbaum FR, Barrall J, Storb R, Fisher LD, Schoch G, Ramberg RE, Shulman H, Anasetti C, Bearman SJ, Beatty P, Bensinger WJ, Buckner CD, Clift RA, Hansen JA, Martin P, Petersen FB, Sanders JE, Singer J, Stewart P, Sullivan KM, Witherspoon R, Thomas ED. (1990): Bone marrow transplantation for patients with myelodysplasia. Annals of Internal Medicine. 1 12, 590 -599

Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. (2016): The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. May 19;127(20):2391-405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544.

Aul C, Gattermann N, Schneider W. (1992): Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. Br J Haematol. Oct;82(2):358-67. doi: 10.1111/j.1365-2141. 1992.tb06430. x.

Balduini CL, Guarnone R, Pecci A, Centenara E, Ascari E. (1998): Multilineage dysplasia without increased blasts identifies a poor prognosis subset of myelodysplastic syndromes. Leukemia. Oct;12(10):1655-6. doi: 10.1038/sj.leu.2401165.

Ball BJ, Famulare CA, Stein EM, Tallman MS, Derkach A, Roshal M, Gill SI, Manning BM, Koprivnikar J, McCloskey J, Testi R, Prebet T, Al Ali NH, Padron E, Sallman DA, Komrokji RS, Goldberg AD. (2020): Venetoclax and hypomethylating agents (HMAs) induce high response rates in MDS, including patients after HMA therapy failure. Blood Adv. Jul 14;4(13):2866-2870. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001482.

Bannon SA, DiNardo CD. (2016): Hereditary Predispositions to Myelodysplastic Syndrome. Int J Mol Sci. May 30;17(6):838. doi: 10.3390/ijms17060838.

Bazinet A, Jabbour EJ, Kantarjian H, Chien KS, DiNardo CD, Ohanian M, et al. (2021): A Phase I/II Study of Venetoclax in Combination with 5-Azacytidine in Treatment-Naive and Relapsed/Refractory high-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) or Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML). Blood. 138 (Supplement 1) 535. https//doi.org. /10.1182/blood-202-153086

Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, Galili N, Nilsson B, Garcia-Manero G, Kantarjian H, Raza A, Levine RL, Neuberg D, Ebert BL. (2011): Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. N Engl J Med. Jun 30;364(26):2496-506. doi: 10.1056/NEJMoa1013343.

Bejar R, Papaemmanuil E, Haferlach T, Garcia-Manero G, Maciejweski JP, Sekeres MA, Walter MJ, Graubert TA, Cazzola M, Malvcovat L, Ogawa S, Fenaux P et al. (2015): Somatic Mutations in MDS Patients Are Associated with Clinical Features and Predict Prognosis Independent of the IPSS-R: Analysis of Combined Datasets from the International Working Group for Prognosis in MDS-Molecular Committee. Blood. 126: 907.https//doi.org/10.1182/blood.V126.23.907.907.

Bernard E, Tuechler H, Greenberg PL, Hasserjian RP, Arango Ossa JE, Nannya Y, Devlin SM, Creignou M, Pinel P, Monnier L, Gundem G, Medina-Martinez JS, Domenico D, Jädersten M, Germing U, Sanz G, van de Loosdrecht AA, Kosmider O, Follo MY, Thol F, Zamora L, Pinheiro RF, Pellagatti A, Elias HK, Haase D, Ganster C, Ades L, Tobiasson M, Palomo L, Della Porta MG, Takaori-Kondo A, Ishikawa T, Chiba S, Kasahara S, Miyazaki Y, Viale A, Huberman K, Fenaux P, Belickova M, Savona MR, Klimek VM, Santos FPS, Boultwood J, Kotsianidis I, Santini V, Solé F, Platzbecker U, Heuser M, Valent P, Ohyashiki K, Finelli C, Voso MT, Shih LY, Fontenay M, Jansen JH, Cervera J, Gattermann N, Ebert BL, Bejar R, Malcovati L, Cazzola M, Ogawa S, Hellström-Lindberg E, Papaemmanuil E. (2022): Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. NEJM Evid. Jul;1(7):EVIDoa2200008. doi: 10.1056/EVIDoa2200008.

Bellos F, Kern W. (2017): Flow cytometry in the diagnosis of myelodysplastic syndromes and the value of myeloid nuclear differentiation antigen. Cytometry B Clin Cytom. May;92(3):200-206. doi: 10.1002/cyto.b.21190.

Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. (1976) Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. Br J Haematol. Aug;33(4):451-8. doi: 10.1111/j.1365-2141.1976.tb03563.x.

Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. (1982): Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. Br J Haematol, Jun;51(2):189-99.

Benton CB, Khan M, Sallman D, Nazha A, Nogueras González GM, Piao J, Ning J, Aung F, Al Ali N, Jabbour E, Kadia TM, Borthakur G, Ravandi F, Pierce S, Steensma D, DeZern A, Roboz G, Sekeres M, Andreeff M, Kantarjian H, Komrokji RS, Garcia-Manero G. (2018): Prognosis of patients with intermediate risk IPSS-R myelodysplastic syndrome indicates variable outcomes and need for models beyond IPSS-R. Am J Hematol. Oct;93(10):1245-1253. doi: 10.1002/ajh.25234

Beran M, Shen Y, Kantarjian H, O'Brien S, Koller CA, Giles FJ, Cortes J, Thomas DA, Faderl S, Despa S, Estey EH. (2001): High-dose chemotherapy in high-risk myelodysplastic syndrome: covariate-adjusted comparison of five regimens. Cancer. Oct 15;92(8):1999-2015. doi: 10.1002/1097-0142(20011015)92:8<1999:aid-cncr1538>3.0.co;2-b.

Berman E, Heller G, Santorsa J, McKenzie S, Gee T, Kempin S, Gulati S, Andreeff M, Kolitz J, Gabrilove J, et al. (1991): Results of a randomized trial comparing idarubicin and cytosine arabinoside with daunorubicin and cytosine arabinoside in adult patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia. Blood. Apr 15;77(8):1666-74.

Bernal T, Martínez-Camblor P, Sánchez-García J, de Paz R, Luño E, Nomdedeu B, Ardanaz MT, Pedro C, Amigo ML, Xicoy B, del Cañizo C, Tormo M, Bargay J, Valcárcel D, Brunet S, Benlloch L, Sanz G; Spanish Group on Myelodysplastic Syndromes; PETHEMA Foundation; Spanish Society of Hematology. (2015): Effectiveness of azacitidine in unselected high-risk myelodysplastic syndromes: results from the Spanish registry. Leukemia. Sep;29(9):1875-81. doi: 10.1038/leu.2015.115.

Bernard E Tuechler H, Greenberg PL, Hasserjian R, Ossa JA, Nannya Y, et al. (2022): Molecular International Prognosis Scoring System für Myelodysplastic Syndromes. NEJM Evid 1 (7) DOI:https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200008

Bernstein SH, Brunetto VL, Davey FR, Wurster-Hill D, Mayer RJ, Stone RM, Schiffer CA, Bloomfield CD. (1996): Acute myeloid leukemia-type chemotherapy for newly diagnosed patients without antecedent cytopenias having myelodysplastic syndrome as defined by French-American-British criteria: a Cancer and Leukemia Group B Study. J Clin Oncol. Sep;14(9):2486-94. doi: 10.1200/JCO.1996.14.9.2486.

Brand R, Putter H, van Biezen A, Niederwieser D, Martino R, Mufti G, Onida F, Symeonidis A, Schmid C, Garderet L, Robin M, van Gelder M, Finke J, Bornhäuser M, Kobbe G, Germing U, de Witte T, Kröger N. (2013): Comparison of allogeneic stem cell transplantation and non-transplant approaches in elderly patients with advanced myelodysplastic syndrome: optimal statistical approaches and a critical appraisal of clinical results using non-randomized data. PLoS One. Oct 7;8(10):e74368. doi: 10.1371/journal.pone.0074368.

Brechignac S, Hellstrom-Lindberg E, Bowen DT, DeWitte TM, Cazzola M, Fenaux P. (2004): Quality of Life and Economic Impact of Red Blood Cell (RBC) Transfusions on Patients with Myelodysplastic Syndromes (MDS). Blood. 104 (11): 4716.

Büchner T, Urbanitz D, Emmerich B, Fischer JT, Fülle HH, Heinecke A, Hossfeld DK, Koeppen KM, Labedzki L, Löffler H, Nowrousian MR, Pfreundschuh M, Pralle H, Rühl H, Wendt FC. (1982): Multicentre study on intensified remission induction therapy for acute myeloid leukemia. Leuk Res. 6(6):827-31. doi: 10.1016/0145-2126(82)90066-2.

Buckstein R, Wells RA, Zhu N, Leitch HA, Nevill TJ, Yee KW, Leber B, Sabloff M, St Hilaire E, Kumar R, Geddes M, Shamy A, Storring J, Kew A, Elemary M, Levitt M, Lenis M, Mamedov A, Zhang L, Rockwood K, Alibhai SM. (2016): Patient-related factors independently impact overall survival in patients with myelodysplastic syndromes: an MDS-CAN prospective study. Br J Haematol. Jul;174(1):88-101. doi: 10.1111/bjh.14033.

Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, Goldstone AH, McMullin MF, Hills RK, Wheatley K. (2007): A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. Cancer. Mar 15;109(6):1114-24. doi: 10.1002/cncr.22496.

Candelaria M, Dueñas-Gonzalez A. (2015): Therapy-related myelodysplastic syndrome. Expert Opin Drug Saf. May;14(5):655-65. doi: 10.1517/14740338.2015.1014340.

Cazzola M, Malcovati L. (2005): Myelodysplastic syndromes--coping with ineffective hematopoiesis. N Engl J Med. Feb 10;352(6):536-8. doi: 10.1056/NEJMp048266.

Chao MM, Thomay K, Goehring G, Wlodarski M, Pastor V, Schlegelberger B, Schindler D, Kratz CP, Niemeyer C. (2017): Mutational Spectrum of Fanconi Anemia Associated Myeloid Neoplasms. Klin Padiatr. Nov;229(6):329-334. English. doi: 10.1055/s-0043-117046.

Cheson BD. (1998): Standard and low-dose chemotherapy for the treatment of myelodysplastic syndromes. Leuk Res. May;22 Suppl 1:S17-21. doi: 10.1016/s0145-2126(98)00039-3

Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, Pinto A, Beran M, de Witte TM, Stone RM, Mittelman M, Sanz GF, Gore SD, Schiffer CA, Kantarjian H. (2006): Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. Blood. Jul 15;108(2):419-25. doi: 10.1182/blood-2005-10-4149.

Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, Deeg HJ, Pérez WS, Anasetti C, Bolwell BJ, Cairo MS, Gale RP, Klein JP, Lazarus HM, Liesveld JL, McCarthy PL, Milone GA, Rizzo JD, Schultz KR, Trigg ME, Keating A, Weisdorf DJ, Antin JH, Horowitz MM. (2004): A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. Blood. Jul 15;104(2):579-85. doi: 10.1182/blood-2004-01-0338.

Damaj G, Mohty M, Robin M, Michallet M, Chevallier P, Beguin Y, Nguyen S, Bories P, Blaise D, Maillard N, Rubio MT, Fegueux N, Cornillon J, Clavert A, Huynh A, Adès L, Thiébaut-Bertrand A, Hermine O, Vigouroux S, Fenaux P, Duhamel A, Yakoub-Agha I. (2014): Upfront allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity/ nonmyeloablative conditioning for patients with myelodysplastic syndrome: a study by the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. Biol Blood Marrow Transplant. Sep;20(9):1349-55. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.05.010.

Daver N, Strati P, Jabbour E, Kadia T, Luthra R, Wang S, Patel K, Ravandi F, Cortes J, Qin Dong X, Kantarjian H, Garcia-Manero G. (2013): FLT3 mutations in myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. Am J Hematol. Jan;88(1):56-9. doi: 10.1002/ajh.23345.

de Lima M, Giralt S, Thall PF, de Padua Silva L, Jones RB, Komanduri K, Braun TM, Nguyen HQ, Champlin R, Garcia-Manero G. (2010): Maintenance therapy with low-dose azacitidine after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for recurrent acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome: a dose and schedule finding study. Cancer. Dec 1;116(23):5420-31. doi: 10.1002/cncr.25500.

Della Porta MG, Malcovati L, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, Zipperer E, Travaglino E, Invernizzi R, Pascutto C, Lazzarino M, Germing U, Cazzola M. (2011): Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome. Haematologica. Mar;96(3):441-9. doi: 10.3324/haematol.2010.033506.

Della Porta MG; Tuechler H; Malcovati L; Schanz J; Sanz G; Garcia-Manero G; Solé F; Bennett JM; Bowen D; Fenaux P; Dreyfus F; Kantarjian H; Kuendgen A; Levis A; Cermak J; Fonatsch C; Le Beau MM; Slovak ML; Krieger O; Luebbert M; Maciejewski J; Magalhaes SM; Miyazaki Y; Pfeilstöcker M; Sekeres MA; Sperr WR; Stauder R; Tauro S; Valent P; Vallespi T; van de Loosdrecht AA; Germing U; Haase D; Greenberg PL; Cazzola M. Della Porta MG, Tuechler H, Malcovati L, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, Bennett JM, Bowen D, Fenaux P, Dreyfus F, Kantarjian H, Kuendgen A, Levis A, Cermak J, Fonatsch C, Le Beau MM, Slovak ML, Krieger O, Luebbert M, Maciejewski J, Magalhaes SM, Miyazaki Y, Pfeilstöcker M, Sekeres MA, Sperr WR, Stauder R, Tauro S, Valent P, Vallespi T, van de Loosdrecht AA, Germing U, Haase D, Greenberg PL, Cazzola M. (2015): Validation of WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS) for myelodysplastic syndromes and comparison with the revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R). A study of the International Working Group for Prognosis in Myelodysplasia (IWG-PM). Leukemia. Jul;29(7):1502-13. doi: 10.1038/leu.2015.55.

De Roos AJ, Deeg HJ, Davis S. (2007): A population-based study of survival in patients with secondary myelodysplastic syndromes (MDS): impact of type and treatment of primary cancers. Cancer Causes Control. Dec;18(10):1199-208. Doi: 10.1007 /s10552-007-9060-2.

de Swart L, Crouch S, Hoeks M, Smith A, Langemeijer S, Fenaux P, Symeonidis A, Cermâk J, Hellström-Lindberg E, Stauder R, Sanz G, Mittelman M, Holm MS, Malcovati L, Mądry K, Germing U, Tatic A, Savic A, Almeida AM, Gredelj-Simec N, Guerci-Bresler A, Beyne-Rauzy O, Culligan D, Kotsianidis I, Itzykson R, van Marrewijk C, Blijlevens N, Bowen D, de Witte T; EUMDS Registry Participants. (2020): Impact of red blood cell transfusion dose density on progression-free survival in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. Haematologica. Mar;105(3):632-639. doi: 10.3324/haematol.2018.212217.

de Witte T, Suciu S, Verhoef G, Labar B, Archimbaud E, Aul C, Selleslag D, Ferrant A, Wijermans P, Mandelli F, Amadori S, Jehn U, Muus P, Boogaerts M, Zittoun R, Gratwohl A, Zwierzina H, Hagemeijer A, Willemze R. (2001): Intensive chemotherapy followed by allogeneic or autologous stem cell transplantation for patients with myelodysplastic syndromes (MDSs) and acute myeloid leukemia following MDS. Blood. Oct 15;98(8):2326-31. doi: 10.1182/blood. v98.8.2326. Erratum in: Blood 2002 Mar 1;99(5):1535.

de Witte T, Bowen D, Robin M, Malcovati L, Niederwieser D, Yakoub-Agha I, Mufti GJ, Fenaux P, Sanz G, Martino R, Alessandrino EP, Onida F, Symeonidis A, Passweg J, Kobbe G, Ganser A, Platzbecker U, Finke J, van Gelder M, van de Loosdrecht AA, Ljungman P, Stauder R, Volin L, Deeg HJ, Cutler C, Saber W, Champlin R, Giralt S, Anasetti C, Kröger N. (2017): Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. Blood. Mar 30;129(13):1753-1762. doi: 10.1182/blood-2016-06-724500.

DiNardo CD, Garcia-Manero G, Pierce S, Nazha A, Bueso-Ramos C, Jabbour E, Ravandi F, Cortes J, Kantarjian H. (2016): Interactions and relevance of blast percentage and treatment strategy among younger and older patients with acute myeloid leukemia (AML) and myelodysplastic syndrome (MDS). Am J Hematol. Feb;91(2):227-32. doi: 10.1002/ajh.24252.

DiNardo CD, Rausch CR, Benton C, Kadia T, Jain N, Pemmaraju N, Daver N, Covert W, Marx KR, Mace M, Jabbour E, Cortes J, Garcia-Manero G, Ravandi F, Bhalla KN, Kantarjian H, Konopleva M. (2018): Clinical experience with the BCL2-inhibitor venetoclax in combination therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia and related myeloid malignancies. Am J Hematol. Mar;93(3):401-407. doi: 10.1002/ajh.25000.

Dokal I. (2000): Dyskeratosis congenita in all its forms. Br J Haematol. Sep;110(4):768-79. doi: 10.1046/j.1365-2141.2000.02109.x.

Fachinformation DACOGEN® (decitabine), for injection, for intravenous use, (package insert). (2021) Janssen-Cilag International NV, Beerse, Belgien, Zulassungsnummer EU/1/12/792/00

Fachinformation VIDAZA® (azacitidine for injection), for intracutaneous or intravenous use (package insert). (2018): Summit, NJ:Celgene Distribution, Utrecht, Netherlands

Falconi G, Fabiani E, Piciocchi A, Criscuolo M, Fianchi L, Lindfors Rossi EL, Finelli C, Cerqui E, Ottone T, Molteni A, Parma M, Santarone S, Candoni A, Sica S, Leone G, Lo-Coco F, Voso MT. (2019): Somatic mutations as markers of outcome after azacitidine and allogeneic stem cell transplantation in higher-risk myelodysplastic syndromes. Leukemia. Mar;33(3):785-790. doi: 10.1038/s41375-018-0284-9.

Fenaux P, Raza A, Mufti GJ, Aul C, Germing U, Kantarjian H, Cripe L, Kerstens R, De Porre P, Kurzrock R. (2007): A multicenter phase 2 study of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in intermediate to high-risk myelodysplastic syndrome. Blood. May 15;109(10):4158-63. doi: 10.1182/blood-2006-07-035725.

Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, Schoch R, Gattermann N, Sanz G, List A, Gore SD, Seymour JF, Bennett JM, Byrd J, Backstrom J, Zimmerman L, McKenzie D, Beach C, Silverman LR; International Vidaza High-Risk MDS Survival Study Group. (2009): Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. Lancet Oncol. Mar;10(3):223-32. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70003-8.

Fenaux P, Gattermann N, Seymour JF, Hellström-Lindberg E, Mufti GJ, Duehrsen U, Gore SD, Ramos F, Beyne-Rauzy O, List A, McKenzie D, Backstrom J, Beach CL. (2010): Prolonged survival with improved tolerability in higher-risk myelodysplastic syndromes: azacitidine compared with low dose ara-C. Br J Haematol. Apr;149(2):244-9. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08082.x.

Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Mufti G, Mittelman M, Muus P, Te Boekhorst P, Sanz G, Del Cañizo C, Guerci-Bresler A, Nilsson L, Platzbecker U, Lübbert M, Quesnel B, Cazzola M, Ganser A, Bowen D, Schlegelberger B, Aul C, Knight R, Francis J, Fu T, Hellström-Lindberg E; MDS-004 Lenalidomide del5q Study Group. (2011): A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. Blood. Oct 6;118(14):3765-76. doi: 10.1182/blood-2011-01-330126.

Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V, Díez-Campelo M, Finelli C, Cazzola M, Ilhan O, Sekeres MA, Falantes JF, Arrizabalaga B, Salvi F, Giai V, Vyas P, Bowen D, Selleslag D, DeZern AE, Jurcic JG, Germing U, Götze KS, Quesnel B, Beyne-Rauzy O, Cluzeau T, Voso MT, Mazure D, Vellenga E, Greenberg PL, Hellström-Lindberg E, Zeidan AM, Adès L, Verma A, Savona MR, Laadem A, Benzohra A, Zhang J, Rampersad A, Dunshee DR, Linde PG, Sherman ML, Komrokji RS, List AF. (2020): Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. N Engl J Med. Jan 9;382(2):140-151. doi: 10.1056/NEJMoa1908892.

Feurstein S, Churpek JE, Walsh T, Keel S, Hakkarainen M, Schroeder T, Germing U, Geyh S, Heuser M, Thol F, Pohlkamp C, Haferlach T, Gao J, Owen C, Goehring G, Schlegelberger B, Verma D, Krause DS, Gao G, Cronin T, Gulsuner S, Lee M, Pritchard CC, Subramanian HP, Del Gaudio D, Li Z, Das S, Kilpivaara O, Wartiovaara-Kautto U, Wang ES, Griffiths EA, Döhner K, Döhner H, King MC, Godley LA. (2021): Germline variants drive myelodysplastic syndrome in young adults. Leukemia. Aug;35(8):2439-2444. doi: 10.1038/s41375-021-01137-0.

Field T, Perkins J, Huang Y, Kharfan-Dabaja MA, Alsina M, Ayala E, Fernandez HF, Janssen W, Lancet J, Perez L, Sullivan D, List A, Anasetti C. (2010): 5-Azacitidine for myelodysplasia before allogeneic hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. Feb;45(2):255-60. doi: 10.1038/bmt.2009.134.

Foran JM, Shammo JM. (2012): Clinical presentation, diagnosis, and prognosis of myelodysplastic syndromes. Am J Med. Jul;125(7 Suppl):S6-13. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.04.015.

Gagelmann N, Eikema DJ, Stelljes M, Beelen D, de Wreede L, Mufti G, Knelange NS, Niederwieser D, Friis LS, Ehninger G, Nagler A, Yakoub-Agha I, Meijer E, Ljungman P, Maertens J, Kanz L, Lopez-Corral L, Brecht A, Craddock C, Finke J, Cornelissen JJ, Bernasconi P, Chevallier P, Sierra J, Robin M, Kröger N. (2019): Optimized EBMT transplant-specific risk score in myelodysplastic syndromes after allogeneic stem-cell transplantation. Haematologica. May;104(5):929-936. Doi: 10.3324/haematol.2018.200808.

Galbraith D, Gross SA, Paustenbach D. (2010): Benzene and human health: A historical review and appraisal of associations with various diseases. Crit Rev Toxicol. Nov;40 Suppl 2:1-46. doi: 10.3109/10408444.2010.508162.

Garcia JS, Swords RT, Roboz GJ, Jacoby MA, Garcia-Manero G, Hong WJ, Yang X, Zhou Y, Platzbecker U, Steensma DP, Wolff JE, Fenaux P. (2021): Corrigendum to "A systematic review of higher-risk myelodysplastic syndromes clinical trials to determine the benchmark of azacitidine and explore alternative endpoints for overall survival" [Leukemia Res. 104 March (2021)]. Leuk Res. Jun; 105:106581. doi: 10.1016/j.leukres.2021.106581. Epub 2021 Apr 23. Erratum for: Leuk Res. 2021 May; 104:106555.

Garcia-Manero G. (2007): Modifying the epigenome as a therapeutic strategy in myelodysplasia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 405-11. doi: 10.1182/asheducation-2007.1.405.

Garcia-Manero G, Fenaux P. (2011): Hypomethylating agents and other novel strategies in myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol. Feb 10;29(5):516-23. doi: 10.1200/ JCO.2010.31.0854.

Garcia-Manero G, Chien KS, Montalban-Bravo G. (2020): Myelodysplastic syndromes: 2021 update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol. Nov;95(11):1399-1420. doi: 10.1002/ajh.25950.

Gattermann N, Finelli C, Della Porta M, Fenaux P, Stadler M, Guerci-Bresler A, Schmid M, Taylor K, Vassilieff D, Habr D, Marcellari A, Roubert B, Rose C. (2012): Hematologic responses to deferasirox therapy in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. Haematologica. Sep;97(9):1364-71. Doi: 10.3324/ haematol.2011.048546.

Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, Lindberg J, Rose SA, Bakhoum SF, Chambert K, Mick E, Neale BM, Fromer M, Purcell SM, Svantesson O, Landén M, Höglund M, Lehmann S, Gabriel SB, Moran JL, Lander ES, Sullivan PF, Sklar P, Grönberg H, Hultman CM, McCarroll SA. (2014): Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. N Engl J Med. Dec 25;371(26):2477-87. doi: 10.1056/NEJMoa1409405.

Germing U, Gattermann N, Strupp C, Aivado M, Aul C. (2000): Validation of the WHO proposals for a new classification of primary myelodysplastic syndromes: a retrospective analysis of 1600 patients. Leuk Res. Dec;24(12):983-92. doi: 10.1016/s0145-2126(00)00088-6.

Germing, U.; Gattermann, N.; Strupp C. et al. (2001): Myelodysplastische Syndrome: Neue WHO-Klassifikation und Aspekte zur Pathogenese, Prognose und Therapie. Deutsches Ärzteblatt 98(36): A-2272-8

Germing U, Hildebrandt B, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Valent P, Fonatsch C, Lübbert M, Haase D, Steidl C, Krieger O, Stauder R, Giagounidis AA, Strupp C, Kündgen A, Mueller T, Haas R, Gattermann N, Aul C. (2005): Refinement of the international prognostic scoring system (IPSS) by including LDH as an additional prognostic variable to improve risk assessment in patients with primary myelodysplastic syndromes (MDS). Leukemia. Dec;19(12):2223-31. doi: 10.1038/sj.leu.2403963.

Germing U, Aul C, Niemeyer CM, Haas R, Bennett JM. (2008): Epidemiology, classification and prognosis of adults and children with myelodysplastic syndromes. Ann Hematol. Sep;87(9):691-9. doi: 10.1007/s00277-008-0499-3.

Germing U, G. Kobbe R. Haas and N. Gattermann. (2013): Myelodysplastic syndromes: diagnosis, prognosis, and treatment. Dtsch Arztebl Int. Nov 15;110(46):783-90. doi: 10.3238/arztebl.2013.0783

Germing U, Schroeder T, Kaivers J, Kündgen A, Kobbe G, Gattermann N. (2019): Novel therapies in low- and high-risk myelodysplastic syndrome. Expert Rev Hematol. Oct;12(10):893-908. doi: 10.1080/17474086.2019.1647778

Geyh S, Oz S, Cadeddu RP, Fröbel J, Brückner B, Kündgen A, Fenk R, Bruns I, Zilkens C, Hermsen D, Gattermann N, Kobbe G, Germing U, Lyko F, Haas R, Schroeder T. (2013): Insufficient stromal support in MDS results from molecular and functional deficits of mesenchymal stromal cells. Leukemia. Sep;27(9):1841-51. Doi: 10.1038/leu.2013.193.

Giesinger JM, La Nasa G, Sparano F, Angermeyer M, Morelli E, Mulas O, Efficace F, Caocci G. (2021): Health-Related Quality of Life Assessment in Patients with Myelodysplastic Syndromes: Evidence from Randomized Clinical Trials. Clin Pract Epidemiol Ment Health.Dec 31;17(1):307-314. doi: 10.2174/1745017902117010307.

Gillis NK, Ball M, Zhang Q, Ma Z, Zhao Y, Yoder SJ, Balasis ME, Mesa TE, Sallman DA, Lancet JE, Komrokji RS, List AF, McLeod HL, Alsina M, Baz R, Shain KH, Rollison DE, Padron E. (2017): Clonal haemopoiesis and therapy-related myeloid malignancies in elderly patients: a proof-of-concept, case-control study. Lancet Oncol. Jan;18(1):112-121. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30627-1.

Göttlicher M, Minucci S, Zhu P, Krämer OH, Schimpf A, Giavara S, Sleeman JP, Lo Coco F, Nervi C, Pelicci PG, Heinzel T. (2001): Valproic acid defines a novel class of HDAC inhibitors inducing differentiation of transformed cells. EMBO J. Dec 17;20(24):6969-78. doi: 10.1093/emboj/20.24.6969.

Götze K, Platzbecker U, Giagounidis A, Haase D, Lübbert M, Aul C, Ganser A, Germing U, Hofmann WK. (2010): Azacitidine for treatment of patients with myelodysplastic syndromes (MDS): practical recommendations of the German MDS Study Group. Ann Hematol. Sep;89(9):841-50. doi: 10.1007/s00277-010-1015-0.

Götze KS, Platzbecker U. (2018): Old Dogs, New Tricks: Revisiting Immune Modulatory Approaches for Myelodysplastic Syndromes. Hemasphere. Nov 29;2(6):e162. doi: 10.1097/HS9.0000000000000162.

Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, Sanz M, Vallespi T, Hamblin T, Oscier D, Ohyashiki K, Toyama K, Aul C, Mufti G, Bennett J. (1997): International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood. Mar 15;89(6):2079-88. Erratum in: Blood 1998 Feb 1;91(3):1100.

Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, Bennett JM, Bowen D, Fenaux P, Dreyfus F, Kantarjian H, Kuendgen A, Levis A, Malcovati L, Cazzola M, Cermak J, Fonatsch C, Le Beau MM, Slovak ML, Krieger O, Luebbert M, Maciejewski J, Magalhaes SM, Miyazaki Y, Pfeilstöcker M, Sekeres M, Sperr WR, Stauder R, Tauro S, Valent P, Vallespi T, van de Loosdrecht AA, Germing U, Haase D. (2012): Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood. Sep 20;120(12):2454-65. doi: 10.1182/blood-2012-03-420489.

Haase D, Germing U, Schanz J, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Hildebrandt B, Kundgen A, Lübbert M, Kunzmann R, Giagounidis AA, Aul C, Trümper L, Krieger O, Stauder R, Müller TH, Wimazal F, Valent P, Fonatsch C, Steidl C. (2007): New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. Blood. Dec 15;110(13):4385-95. doi: 10.1182/blood-2007-03-082404.

Haase D, Stevenson KE, Neuberg D, Maciejewski JP, Nazha A, Sekeres MA, Ebert BL, Garcia-Manero G, Haferlach C, Haferlach T, Kern W, Ogawa S, Nagata Y, Yoshida K, Graubert TA, Walter MJ, List AF, Komrokji RS, Padron E, Sallman D, Papaemmanuil E, Campbell PJ, Savona MR, Seegmiller A, Adès L, Fenaux P, Shih LY, Bowen D, Groves MJ, Tauro S, Fontenay M, Kosmider O, Bar-Natan M, Steensma D, Stone R, Heuser M, Thol F, Cazzola M, Malcovati L, Karsan A, Ganster C, Hellström-Lindberg E, Boultwood J, Pellagatti A, Santini V, Quek L, Vyas P, Tüchler H, Greenberg PL, Bejar R; International Working Group for MDS Molecular Prognostic Committee. (2019): TP53 mutation status divides myelodysplastic syndromes with complex karyotypes into distinct prognostic subgroups. Leukemia. Jul;33(7):1747-1758. doi: 10.1038/s41375-018-0351-2.

Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, Okuno Y, Bacher U, Nagae G, Schnittger S, Sanada M, Kon A, Alpermann T, Yoshida K, Roller A, Nadarajah N, Shiraishi Y, Shiozawa Y, Chiba K, Tanaka H, Koeffler HP, Klein HU, Dugas M, Aburatani H, Kohlmann A, Miyano S, Haferlach C, Kern W, Ogawa S. (2014): Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. Leukemia. Feb;28(2):241-7. doi: 10.1038/leu.2013.336.

Hellström-Lindberg E, Negrin R, Stein R, Krantz S, Lindberg G, Vardiman J, Ost A, Greenberg P. (1997): Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. Br J Haematol. Nov;99(2):344-51. doi: 10.1046/j.1365-2141.1997.4013211. x.

Herman JG, Baylin SB. (2003): Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. N Engl J Med. Nov 20;349(21):2042-54. doi: 10.1056/ NEJMra023075

Heyll A, Aul C, Heyll U, Schneider W. (1987): Low-dose cytosine arabinoside in patients with acute myeloblastic leukemia and myelodysplastic syndrome. Haematol Blood Transfus. 30:322-5. doi: 10.1007/978-3-642-71213-5_49.

Hiwase DK, Singhal D, Strupp C, Chhetri R, Kutyna MM, Wee LA, Harrison PB, Nath SV, Wickham N, Hui CH, Gray JX, Bardy P, Ross DM, Lewis ID, Reynolds J, To LB, Germing U. (2017): Dynamic assessment of RBC-transfusion dependency improves the prognostic value of the revised-IPSS in MDS patients. Am J Hematol. Jun;92(6):508-514. doi: 10.1002/ajh.24704.

Hofmann WK, Heil G, Zander C, Wiebe S, Ottmann OG, Bergmann L, Hoeffken K, Fischer JT, Knuth A, Kolbe K, Schmoll HJ, Langer W, Westerhausen M, Koelbel CB, Hoelzer D, Ganser A. (2004): Intensive chemotherapy with idarubicin, cytarabine, etoposide, and G-CSF priming in patients with advanced myelodysplastic syndrome and high-risk acute myeloid leukemia. Ann Hematol. Aug;83(8):498-503. doi: 10.1007/s00277-004-0889-0.

Hofmann WK, Platzbecker U, Götze K, Haase D, Thol R, Stauder J, Passweg, Germing U. (2024) Myelodysplastische Syndrome (MDS). Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie und Internistische Onkologie und der Schweizer Gesellschaft für Hämatologie. verfügbar unter: www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-syndrome-mds/@guideline/html/index.html (letzter Zugriff vom 15.04.2023)

Invernizzi R, Travaglino E, De Amici M, Brugnatelli S, Ramajoli I, Rovati B, Benatti C, Ascari E. (2005): Thalidomide treatment reduces apoptosis levels in bone marrow cells from patients with myelodysplastic syndromes. Leuk Res. Jun;29(6):641-7. doi: 10.1016/j.leukres.2004.11.008.

Issa JP. (2013): The myelodysplastic syndrome as a prototypical epigenetic disease. Blood. May 9;121(19):3811-7. doi: 10.1182/blood-2013-02-451757.

Itzykson R, Thépot S, Quesnel B, Dreyfus F, Beyne-Rauzy O, Turlure P, Vey N, Recher C, Dartigeas C, Legros L, Delaunay J, Salanoubat C, Visanica S, Stamatoullas A, Isnard F, Marfaing-Koka A, de Botton S, Chelghoum Y, Taksin AL, Plantier I, Ame S, Boehrer S, Gardin C, Beach CL, Adès L, Fenaux P; Groupe Francophone des Myelodysplasies(GFM). (2011): Prognostic factors for response and overall survival in 282 patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. Blood. Jan 13;117(2):403-11. doi: 10.1182/blood-2010-06-289280

Jaiswal S, Ebert BL. (2019): Clonal hematopoiesis in human aging and disease. Science. Nov 1;366(6465): eaan4673. doi: 10.1126/science. aan4673.

Kantarjian H, Beran M, Cortes J, O'Brien S, Giles F, Pierce S, Shan J, Plunkett W, Keating M, Estey E. (2006): Long-term follow-up results of the combination of topotecan and cytarabine and other intensive chemotherapy regimens in myelodysplastic syndrome. Cancer. Mar 1;106(5):1099-109. doi: 10.1002/cncr.21699

Kantarjian H, Oki Y, Garcia-Manero G, Huang X, O'Brien S, Cortes J, Faderl S, Bueso-RamosC, Ravandi F, Estrov Z, Ferrajoli A, Wierda W, Shan J, Davis J, Giles F, Saba HI, Issa JP. (2007): Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. Blood. Jan 1;109(1):52-7. doi: 10.1182/blood-2006-05-021162.

Kaplan HG, Malmgren JA, Atwood MK. (2011): Increased incidence of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia following breast cancer treatment with radiation alone or combined with chemotherapy: a registry cohort analysis 1990-2005. BMC-Cancer. Jun 21; 11:260. doi: 10.1186/1471-2407-11-260.

Kerkhofs H, Hermans J, Haak HL, Leeksma CH. (1987): Utility of the FAB classification for myelodysplastic syndromes: investigation of prognostic factors in 237 cases. Br J Haematol. Jan;65(1):73-81. doi: 10.1111/j.1365-2141.1987.tb06138.x.

Khan R, Schmidt-Mende J, Karimi M, Gogvadze V, Hassan M, Ekström TJ, Zhivotovsky B, Hellström-Lindberg E. (2008): Hypomethylation and apoptosis in 5-azacytidine-treated myeloid cells. Exp Hematol. Feb;36(2):149-57. Doi: 10.1016/ j.exphem.2007.10.002.

Knipp S, Hildebrand B, Kündgen A, Giagounidis A, Kobbe G, Haas R, Aul C, Gattermann N, Germing U. (2007): Intensive chemotherapy is not recommended for patients aged >60 years who have myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia with high-risk karyotypes. Cancer. Jul 15;110(2):345-52. doi: 10.1002/cncr.22779.

Kobbe G, Schroeder T, Haas R, Germing U. (2018): The current and future role of stem cells in myelodysplastic syndrome therapies. Expert Rev Hematol. May;11(5):411-422. doi: 10.1080/17474086.2018.1452611.

Kornblith AB, Herndon JE 2nd, Silverman LR, Demakos EP, Odchimar-Reissig R, Holland JF, Powell BL, DeCastro C, Ellerton J, Larson RA, Schiffer CA, Holland JC. (2002): Impact of azacytidine on the quality of life of patients with myelodysplastic syndrome treated in a randomized phase III trial: a Cancer and Leukemia Group B study. J Clin Oncol. May 15;20(10):2441-52. doi: 10.1200/JCO.2002.04.044.

Kota V, Ogbonnaya A, Farrelly E, Schroader BK, Raju A, Kristo F, Dalal M. (2002): Clinical impact of transformation to acute myeloid leukemia in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. Future Oncol. Nov;18(36):4017-4029. Doi: 10.2217/ fon-2022-0334.

Krishnamurthy P, Potter VT, Barber LD, Kulasekararaj AG, Lim ZY, Pearce RM, de Lavallade H, Kenyon M, Ireland RM, Marsh JC, Devereux S, Pagliuca A, Mufti GJ. (2013): Outcome of donor lymphocyte infusion after T cell-depleted allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndromes. Biol Blood Marrow Transplant. Apr;19(4):562-8. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.12.013.

Kröger N, Iacobelli S, Franke GN, Platzbecker U, Uddin R, Hübel K, Scheid C, Weber T, Robin M, Stelljes M, Afanasyev B, Heim D, Deliliers GL, Onida F, Dreger P, Pini M, Guidi S, Volin L, Günther A, Bethge W, Poiré X, Kobbe G, van Os M, Brand R, de Witte T. (2017): Dose-Reduced Versus Standard Conditioning Followed by Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Patients With Myelodysplastic Syndrome: A Prospective Randomized Phase III Study of the EBMT (RICMAC Trial). J Clin Oncol. Jul 1;35(19):2157-2164. doi: 10.1200/JCO.2016.70.7349.

Kröger N, Sockel K, Wolschke C, Bethge W, Schlenk RF, Wolf D, Stadler M, Kobbe G, Wulf G, Bug G, Schäfer-Eckart K, Scheid C, Nolte F, Krönke J, Stelljes M, Beelen D, Heinzelmann M, Haase D, Buchner H, Bleckert G, Giagounidis A, Platzbecker U. (2021): Comparison Between 5-Azacytidine Treatment and Allogeneic Stem-Cell Transplantation in Elderly Patients With Advanced MDS According to Donor Availability (VidazaAllo Study). J Clin Oncol. Oct 20;39(30):3318-3327. doi: 10.1200/JCO.20.02724.

Kuendgen A, Strupp C, Aivado M, Bernhardt A, Hildebrandt B, Haas R, Germing U, Gattermann N. (2004): Treatment of myelodysplastic syndromes with valproic acid alone or in combination with all-trans retinoic acid. Blood. Sep 1;104(5):1266-9. doi: 10.1182/blood-2003-12-4333.

Kuendgen A, Gattermann N. (2007): Valproic acid for the treatment of myeloid malignancies. Cancer. Sep 1;110(5):943-54. doi: 10.1002/cncr.22891.

Kuendgen A, Bug G, Ottmann OG, Haase D, Schanz J, Hildebrandt B, Nachtkamp K, Neukirchen J, Dienst A, Haas R, Germing U, Gattermann N. (2011): Treatment of poor-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia with a combination of 5-azacytidine and valproic acid. Clin Epigenetics. Aug;2(2):389-99. doi: 10.1007/s13148-011-0031-9.

Kuendgen A, Müller-Thomas C, Lauseker M, et al. (2018): Efficacy of azacitidine is independent of molecular and clinical characteristics—an analysis of 128 patients with myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia and a review of the literature. Oncotarget. 9:27882–27894.doi: 10.18632/oncotarget.25328

Lima DS, Costa PT, Matos DM. (2015): Van den Berghe's 5q- syndrome and myelodysplastic syndrome with isolated del(5q). Rev Bras Hematol Hemoter. Nov-Dec;37(6):420-2. doi: 10.1016/j.bjhh.2015.08.001.

Lindsley RC, Saber W, Mar BG, Redd R, Wang T, Haagenson MD, Grauman PV, Hu ZH, Spellman SR, Lee SJ, Verneris MR, Hsu K, Fleischhauer K, Cutler C, Antin JH, Neuberg D, Ebert BL. (2017): Prognostic Mutations in Myelodysplastic Syndrome after Stem-Cell Transplantation. N Engl J Med. Feb 9;376(6):536-547. doi: 10.1056/NEJMoa1611604.

List AF, Vardiman J, Issa JP, DeWitte TM. (2004): Myelodysplastic syndromes. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 297-317. doi: 10.1182/asheducation-2004.1.297.

List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, Powell B, Greenberg P, Thomas D, Stone R, Reeder C, Wride K, Patin J, Schmidt M, Zeldis J, Knight R. (2006): Myelodysplastic Syndrome-003 Study Investigators. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. N Engl J Med. Oct 5;355(14):1456-65. doi: 10.1056/NEJMoa061292.

Lübbert M, Suciu S, Baila L, Rüter BH, Platzbecker U, Giagounidis A, Selleslag D, Labar B, Germing U, Salih HR, Beeldens F, Muus P, Pflüger KH, Coens C, Hagemeijer A, Eckart Schaefer H, Ganser A, Aul C, de Witte T, Wijermans PW. (2011): Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. J Clin Oncol. May 20;29(15):1987-96. doi: 10.1200/JCO.2010.30.9245.

Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglino E, Passamonti F, Arcaini L, Maffioli M, Bernasconi P, Lazzarino M, Cazzola M. (2005): Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. J Clin Oncol. Oct 20;23(30):7594-603. doi: 10.1200/JCO.2005.01.7038.

Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Giagounidis A, Hildebrandt B, Bernasconi P, Knipp S, Strupp C, Lazzarino M, Aul C, Cazzola M. (2007): Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol. Aug 10;25(23):3503-10. doi: 10.1200/JCO.2006.08.5696.

Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, Adès L, Cermak J, Del Cañizo C, Della Porta MG, Fenaux P, Gattermann N, Germing U, Jansen JH, Mittelman M, Mufti G, Platzbecker U, Sanz GF, Selleslag D, Skov-Holm M, Stauder R, Symeonidis A, van de Loosdrecht AA, de Witte T, Cazzola M. (2013): European Leukemia Net. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. Blood. Oct 24;122(17):2943-64. doi: 10.1182/blood-2013-03-492884.

Malcovati L, Karimi M, Papaemmanuil E, Ambaglio I, Jädersten M, Jansson M, Elena C, Gallì A, Walldin G, Della Porta MG, Raaschou-Jensen K, Travaglino E, Kallenbach K, Pietra D, Ljungström V, Conte S, Boveri E, Invernizzi R, Rosenquist R, Campbell PJ, Cazzola M, Hellström Lindberg E. (2015): SF3B1 mutation identifies a distinct subset of myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts. Blood. 2015 Jul 9;126(2):233-41. doi: 10.1182/blood-2015-03-633537.

Marks P, Rifkind RA, Richon VM, Breslow R, Miller T, Kelly WK. (2001): Histone deacetylases and cancer: causes and therapies. Nat Rev Cancer. Dec;1(3):194-202. doi: 10.1038/35106079.

Menssen AJ, Walter MJ. (2020): Genetics of progression from MDS to secondary leukemia. Blood. Jul 2;136(1):50-60. doi: 10.1182/blood.2019000942.

Miller KB, Kim K, Morrison FS, Winter JN, Bennett JM, Neiman RS, Head DR, Cassileth PA, O'Connell MJ. (1992): The evaluation of low-dose cytarabine in the treatment of myelodysplastic syndromes: a phase-III intergroup study. Ann Hematol. Oct;65(4):162-8. doi: 10.1007/BF01703109. Erratum in: Ann Hematol 1993 Mar;66(3):164. Kyungmann K [corrected to Kim K].

Montalban-Bravo G, Garcia-Manero G. (2018): Myelodysplastic syndromes: 2018 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol. Jan;93(1):129-147. doi: 10.1002/ajh.24930.

Nachtkamp K, Kündgen A, Strupp C, Giagounidis A, Kobbe G, Gattermann N, Haas R, Germing U. Impact on survival of different treatments for myelodysplastic syndromes (MDS). Leuk Res. 2009 Aug;33(8):1024-8. doi: 10.1016/j.leukres.2008.12.019.

Nachtkamp K, Stark J, Kündgen A, Schroeder T, Strupp C, Strapatsas J, Schuler E, Kaivers J, Giagounidis A, Rautenberg C, Aul C, Runde V, Haas R, Kobbe G, Gattermann N, Germing U. (2021): Eligibility for clinical trials is unsatisfactory for patients with myelodysplastic syndromes, even at a tertiary referral center. Leuk Res. Sep; 108:106611. doi: 10.1016/j.leukres.2021.106611.

Nazha A, Narkhede M, Radivoyevitch T, Seastone DJ, Patel BJ, Gerds AT, Mukherjee S, Kalaycio M, Advani A, Przychodzen B, Carraway HE, Maciejewski JP, Sekeres MA. (2016): Incorporation of molecular data into the Revised International Prognostic Scoring System in treated patients with myelodysplastic syndromes. Leukemia. Nov;30(11):2214-2220. doi: 10.1038/leu.2016.138.

Neukirchen J, Blum S, Kuendgen A, Strupp C, Aivado M, Haas R, Aul C, Gattermann N, Germing U. (2009): Platelet counts and haemorrhagic diathesis in patients with myelodysplastic syndromes. Eur J Haematol. Nov;83(5):477-82. doi: 10.1111/j.1600-0609.2009.01299. x.

Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C, Gattermann N, Aul C, Haas R, Germing U. (2011): Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Düsseldorf MDS-registry. Leuk Res. Dec;35(12):1591-6. Doi: 10.1016/ j.leukres.2011.06.001.

Neukirchen J, Nachtkamp K, Schemenau J, Aul C, Giagounidis A, Strupp C, Kuendgen A, Kobbe G, Haas R, Germing U. (2015): Change of prognosis of patients with myelodysplastic syndromes during the last 30 years. Leuk Res. Jul;39(7):679-83. doi: 10.1016/j.leukres.2015.04.001.

Neukirchen J, Lauseker M, Hildebrandt B, Nolting AC, Kaivers J, Kobbe G, Gattermann N, Haas R, Germing U. (2017): Cytogenetic clonal evolution in myelodysplastic syndromes is associated with inferior prognosis. Cancer. Dec 1;123(23):4608-4616. doi: 10.1002/cncr.30917.

Oliva EN, Alati C, Santini V, Poloni A, Molteni A, Niscola P, Salvi F, Sanpaolo G, Balleari E, Germing U, Fenaux P, Stamatoullas A, Palumbo GA, Salutari P, Impera S, Avanzini P, Cortelezzi A, Liberati AM, Carluccio P, Buccisano F, Voso MT, Mancini S, Kulasekararaj A, Morabito F, Bocchia M, Cufari P, Spiriti MA, Santacaterina I, D'Errigo MG, Bova I, Zini G, Latagliata R. (2017): Eltrombopag versus placebo for low-risk myelodysplastic syndromes with thrombocytopenia (EQoL-MDS): phase 1 results of a single-blind, randomised, controlled, phase 2 superiority trial. Lancet Haematol. Mar;4(3):e127-e136. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30012-1.

Oosterveld M, Suciu S, Muus P, Germing U, Delforge M, Belhabri A, Aul C, Selleslag D, Ferrant A, Marie JP, Amadori S, Jehn U, Mandelli F, Hess U, Hellström-Lindberg E, Cakmak-Wollgast S, Vignetti M, Labar B, Willemze R, de Witte T. (2015): Specific scoring systems to predict survival of patients with high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) and de novo acute myeloid leukemia (AML) after intensive antileukemic treatment based on results of the EORTC-GIMEMA AML-10 and intergroup CRIANT studies. Ann Hematol. 2015 Jan;94(1):23-34. doi: 10.1007/s00277-014-2177-y.

Le Pannérer MM, Diesch J, Casquero R, Maher M, Garcia O, Haferlach T, Zuber J, Kündgen A, Götze KS, Buschbeck M. (2022): Different Gene Sets Are Associated With Azacitidine Response In Vitro Versus in Myelodysplastic Syndrome Patients. Hemasphere. 2022 Oct 25;6(11):e792. doi: 10.1097/HS9.0000000000000792.

Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, Tauro S, Gundem G, Van Loo P, Yoon CJ, Ellis P, Wedge DC, Pellagatti A, Shlien A, Groves MJ, Forbes SA, Raine K, Hinton J, Mudie LJ, McLaren S, Hardy C, Latimer C, Della Porta MG, O'Meara S, Ambaglio I, Galli A, Butler AP, Walldin G, Teague JW, Quek L, Sternberg A, Gambacorti-Passerini C, Cross NC, Green AR, Boultwood J, Vyas P, Hellstrom-Lindberg E, Bowen D, Cazzola M, Stratton MR, Campbell PJ. (2013): Chronic Myeloid Disorders Working Group of the International Cancer Genome Consortium. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. Blood. Nov 21;122(22):3616-27; quiz 3699. doi: 10.1182/blood-2013-08-518886.

Passweg JR, Giagounidis AA, Simcock M, Aul C, Dobbelstein C, Stadler M, Ossenkoppele G, Hofmann WK, Schilling K, Tichelli A, Ganser A. Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized multicenter phase III trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care--SAKK 33/99. J Clin Oncol. 2011 Jan 20;29(3):303-9. doi: 10.1200/JCO.2010.31.2686.

Passweg JR, Baldomero H, Bregni M, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Falkenburg JH, Kröger N, Farge-Bancel D, Gaspar HB, Marsh J, Mohty M, Peters C, Sureda A, Velardi A, Ruiz de Elvira C, Madrigal A; European Group for Blood and Marrow Transplantation. (2013): Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2011. Bone Marrow Transplant. Sep;48(9):1161-7. doi: 10.1038/bmt.2013.51.

Pellagatti A, Jädersten M, Forsblom AM, Cattan H, Christensson B, Emanuelsson EK, Merup M, Nilsson L, Samuelsson J, Sander B, Wainscoat JS, Boultwood J, Hellström-Lindberg E. (2007): Lenalidomide inhibits the malignant clone and up-regulates the SPARC gene mapping to the commonly deleted region in 5q- syndrome patients. Proc Natl Acad Sci U S A. Jul 3;104(27):11406-11. doi: 10.1073/pnas.0610477104.

Pfeilstöcker M, Tuechler H, Sanz G, Schanz J, Garcia-Manero G, Solé F, Bennett JM, Bowen D, Fenaux P, Dreyfus F, Kantarjian H, Kuendgen A, Malcovati L, Cazzola M, Cermak J, Fonatsch C, Le Beau MM, Slovak ML, Levis A, Luebbert M, Maciejewski J, Machherndl-Spandl S, Magalhaes SM, Miyazaki Y, Sekeres MA, Sperr WR, Stauder R, Tauro S, Valent P, Vallespi T, van de Loosdrecht AA, Germing U, Haase D, Greenberg PL. (2016): Time-dependent changes in mortality and transformation risk in MDS. Blood. Aug 18;128(7):902-10. doi: 10.1182/blood-2016-02-700054.

Platzbecker U, Hofbauer LC, Ehninger G, Hölig K. (2012): The clinical, quality of life, and economic consequences of chronic anemia and transfusion support in patients with myelodysplastic syndromes. Leuk Res. May;36(5):525-36. Doi: 10.1016/j.leukres.2012.01.006.

Platzbecker U, Mufti G. (2013): Allogeneic stem cell transplantation in MDS: how? When? Best Pract Res Clin Haematol. Dec;26(4):421-9. doi: 10.1016/j.beha.2013.09.008.

Platzbecker U. (2019): Treatment of MDS. Blood. Mar 7;133(10):1096-1107. doi: 10.1182/blood-2018-10-844696.

Platzbecker U, Kubasch AS, Homer-Bouthiette C, Prebet T. (2021): Current challenges and unmet medical needs in myelodysplastic syndromes. Leukemia. Aug;35(8):2182-2198. doi: 10.1038/s41375-021-01265-7.

Prébet T, Gore SD, Esterni B, Gardin C, Itzykson R, Thepot S, Dreyfus F, Rauzy OB, Recher C, Adès L, Quesnel B, Beach CL, Fenaux P, Vey N. (2011): Outcome of high-risk myelodysplastic syndrome after azacitidine treatment failure. J Clin Oncol. Aug 20;29(24):3322-7. doi: 10.1200/JCO.2011.35.8135.

Rahmé R, Adès L. (2019): An update on treatment of higher risk myelodysplastic syndromes. Expert Rev Hematol. Jan;12(1):61-70. doi: 10.1080/ 17474086.2018.1537777.

Raza A, Buonamici S, Lisak L, Tahir S, Li D, Imran M, Chaudary NI, Pervaiz H, Gallegos JA, Alvi MI, Mumtaz M, Gezer S, Venugopal P, Reddy P, Galili N, Candoni A, Singer J, Nucifora G. (2004): Arsenic trioxide and thalidomide combination produces multi-lineage hematological responses in myelodysplastic syndromes patients, particularly in those with high pre-therapy EVI1 expression. Leuk Res. Aug;28(8):791-803. doi: 10.1016/j.leukres.2003.11.018.

Raza A, Reeves JA, Feldman EJ, Dewald GW, Bennett JM, Deeg HJ, Dreisbach L, Schiffer CA, Stone RM, Greenberg PL, Curtin PT, Klimek VM, Shammo JM, Thomas D, Knight RD, Schmidt M, Wride K, Zeldis JB, List AF. (2008): Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. Blood. Jan 1;111(1):86-93. doi: 10.1182/blood-2007-01-068833.

Robin M, Porcher R, Zinke-Cerwenka W, van Biezen A, Volin L, Mufti G, Craddock C, Finke J, Richard C, Passweg J, Peniket A, Maertens J, Sucak G, Gedde-Dahl T, Vitek A, Nagler A, Blaise D, Beelen D, Maillard N, Schwerdtfeger R, de Witte T, Kroger N. (2017): Allogeneic haematopoietic stem cell transplant in patients with lower risk myelodysplastic syndrome: a retrospective analysis on behalf of the Chronic Malignancy Working Party of the EBMT. Bone Marrow Transplant. Feb;52(2):209-215. doi: 10.1038/bmt.2016.266.

Rollison DE, Howlader N, Smith MT, Strom SS, Merritt WD, Ries LA, Edwards BK, List AF. (2008): Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. Blood. Jul 1;112(1):45-52. doi: 10.1182/blood-2008-01-134858.

Runde V, de Witte T, Arnold R, Gratwohl A, Hermans J, van Biezen A, Niederwieser D, Labopin M, Walter-Noel MP, Bacigalupo A, Jacobsen N, Ljungman P, Carreras E, Kolb HJ, Aul C, Apperley J. (1998): Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as first-line treatment in patients with myelodysplastic syndromes: early transplantation is associated with improved outcome. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. Feb;21(3):255-61. doi: 10.1038/sj.bmt.1701084.

Saber W, Horowitz MM. (2016): Transplantation for myelodysplastic syndromes: who, when, and which conditioning regimens. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. Dec 2;2016(1):478-484. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.478.

Sallman DA, List A. (2019): The central role of inflammatory signaling in the pathogenesis of myelodysplastic syndromes. Blood. Mar 7;133(10):1039-1048. doi: 10.1182/ blood-2018-10-844654.

Sallman DA, DeZern AE, Garcia-Manero G, Steensma DP, Roboz GJ, Sekeres MA, Cluzeau T, Sweet KL, McLemore A, McGraw KL, Puskas J, Zhang L, Yao J, Mo Q, Nardelli L, Al Ali NH, Padron E, Korbel G, Attar EC, Kantarjian HM, Lancet JE, Fenaux P, List AF, Komrokji RS. (2021): Eprenetapopt (APR-246) and Azacitidine in TP53-Mutant Myelodysplastic Syndromes. J Clin Oncol. May 10;39(14):1584-1594. doi: 10.1200/JCO.20.02341.

Schanz J, Tüchler H, Solé F, Mallo M, Luño E, Cervera J, Granada I, Hildebrandt B, Slovak ML, Ohyashiki K, Steidl C, Fonatsch C, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Valent P, Giagounidis A, Aul C, Lübbert M, Stauder R, Krieger O, Garcia-Manero G, Faderl S, Pierce S, Le Beau MM, Bennett JM, Greenberg P, Germing U, Haase D. (2012): New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. J Clin Oncol. Mar 10;30(8):820-9. doi: 10.1200/JCO.2011.35.6394. Epub 2012 Feb 13.

Schroeder T, Rachlis E, Bug G, Stelljes M, Klein S, Steckel NK, Wolf D, Ringhoffer M, Czibere A, Nachtkamp K, Dienst A, Kondakci M, Stadler M, Platzbecker U, Uharek L, Luft T, Fenk R, Germing U, Bornhäuser M, Kröger N, Beelen DW, Haas R, Kobbe G. (2015): Treatment of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome relapse after allogeneic stem cell transplantation with azacitidine and donor lymphocyte infusions--a retrospective multicenter analysis from the German Cooperative Transplant Study Group. Biol Blood Marrow Transplant. Apr;21(4):653-60. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.12.016.

Schroeder T, Wegener N, Lauseker M, Rautenberg C, Nachtkamp K, Schuler E, Kondakci M, Haas R, Germing U, Kobbe G. (2019): Comparison between Upfront Transplantation and different Pretransplant Cytoreductive Treatment Approaches in Patients with High-Risk Myelodysplastic Syndrome and Secondary Acute Myelogenous Leukemia. Biol Blood Marrow Transplant. Aug;25(8):1550-1559. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.03.011.

Schuck A, Goette MC, Neukirchen J, Kuendgen A, Gattermann N, Schroeder T, Kobbe G, Germing U, Haas R. (2017): A retrospective study evaluating the impact of infectious complications during azacitidine treatment. Ann Hematol. Jul;96(7):1097-1104. doi: 10.1007/s00277-017-3001-2.

Schuler E, Giagounidis A, Haase D, Shirneshan K, Büsche G, Platzbecker U, Nolte F, Götze K, Schlenk RF, Ganser A, Letsch A, Braulke F, Lübbert M, Bug G, Schafhausen P, Bacher U, Gattermann N, Wulfert M, Haas R, Germing U. (2016): Results of a multicenter prospective phase II trial investigating the safety and efficacy of lenalidomide in patients with myelodysplastic syndromes with isolated del(5q) (LE-MON 5). Leukemia. Jul;30(7):1580-2. doi: 10.1038/leu.2015.340.

Schuler E, Zadrozny N, Blum S, Schroeder T, Strupp C, Hildebrandt B, Kündgen A, Gattermann N, Aul C, Kondakci M, Kobbe G, Haas R, Germing U. (2018): Long-term outcome of high risk patients with myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukemia receiving intensive chemotherapy. Ann Hematol. Dec;97(12):2325-2332. doi: 10.1007/s00277-018-3466-7.

Shapiro RM, Kim DDH. (2018): Next-Generation sequencing-based minimal residual disease monitoring in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. Curr Opin Hematol. Nov;25(6):425-432. doi: 10.1097/MOH.0000000000000464.

Shimoni A, Kröger N, Zabelina T, Ayuk F, Hardan I, Yeshurun M, Shem-Tov N, Avigdor A, Ben-Bassat I, Zander AR, Nagler A. (2005): Hematopoietic stem-cell transplantation from unrelated donors in elderly patients (age >55 years) with hematologic malignancies: older age is no longer a contraindication when using reduced intensity conditioning. Leukemia. Jan;19(1):7-12. doi: 10.1038/sj.leu.2403591.

Sierra J, Pérez WS, Rozman C, Carreras E, Klein JP, Rizzo JD, Davies SM, Lazarus HM, Bredeson CN, Marks DI, Canals C, Boogaerts MA, Goldman J, Champlin RE, Keating A, Weisdorf DJ, de Witte TM, Horowitz MM. (2002): Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia. Blood. 2002 Sep 15;100(6):1997-2004.

Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, Stone RM, Nelson D, Powell BL, DeCastro CM, Ellerton J, Larson RA, Schiffer CA, Holland JF. (2002): Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. J Clin Oncol. May 15;20(10):2429-40. doi: 10.1200/JCO.2002.04.117.

Sloand EM, Olnes MJ, Shenoy A, Weinstein B, Boss C, Loeliger K, Wu CO, More K, Barrett AJ, Scheinberg P, Young NS. (2010): Alemtuzumab treatment of intermediate-1 myelodysplasia patients is associated with sustained improvement in blood counts and cytogenetic remissions. J Clin Oncol. Dec 10;28(35):5166-73. doi: 10.1200/JCO.2010.29.7010.

Soriano AO, Yang H, Faderl S, Estrov Z, Giles F, Ravandi F, Cortes J, Wierda WG, Ouzounian S, Quezada A, Pierce S, Estey EH, Issa JP, Kantarjian HM, Garcia-Manero G. (2007): Safety and clinical activity of the combination of 5-azacytidine, valproic acid, and all-trans retinoic acid in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. Blood. Oct 1;110(7):2302-8. doi: 10.1182/blood-2007-03-078576

Sorror ML, Sandmaier BM, Storer BE, Maris MB, Baron F, Maloney DG, Scott BL, Deeg HJ, Appelbaum FR, Storb R. (2007): Comorbidity and disease status based risk stratification of outcomes among patients with acute myeloid leukemia or myelodysplasia receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation. J Clin Oncol. Sep 20;25(27):4246-54. doi: 10.1200/JCO.2006.09.7865.

Sperling AS, Gibson CJ, Ebert BL. (2017): The genetics of myelodysplastic syndrome: from clonal haematopoiesis to secondary leukaemia. Nat Rev Cancer. Jan;17(1):5-19. doi: 10

Stauder R. (2012): The challenge of individualised risk assessment and therapy planning in elderly high-risk myelodysplastic syndromes (MDS) patients. Ann Hematol. Sep;91(9):1333-43. doi: 10.1007/s00277-012-1472-8.

Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, Lindsley RC, Sekeres MA, Hasserjian RP, Ebert BL. (2015): Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. Blood. Jul 2;126(1):9-16. doi: 10.1182/blood-2015-03-631747.

Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, Fathi AT, Roboz GJ, Altman JK, Stone RM, DeAngelo DJ, Levine RL, Flinn IW, Kantarjian HM, Collins R, Patel MR, Frankel AE, Stein A, Sekeres MA, Swords RT, Medeiros BC, Willekens C, Vyas P, Tosolini A, Xu Q, Knight RD, Yen KE, Agresta S, de Botton S, Tallman MS. (2017): Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. Blood. Aug 10;130(6):722-731. doi: 10.1182/blood-2017-04-779405.

Strati P, Garcia-Manero G, Zhao C, Kadia T, Borthakur G, Konopleva M, Daver N, DiNardo CD, Short NJ, Yilmaz M, Naqvi K, Alvarado Y, Pierce SA, Cortes J, Bueso-Ramos C, Kantarjian H, Ravandi F. (2019): Intensive chemotherapy is more effective than hypomethylating agents for the treatment of younger patients with myelodysplastic syndrome and elevated bone marrow blasts. Am J Hematol. Jul;94(7):E188-E190. doi: 10.1002/ajh.25490.

Stresemann C, Lyko F. (2008): Modes of action of the DNA methyltransferase inhibitors azacytidine and decitabine. Int J Cancer. Jul 1;123(1):8-13. doi: 10.1002/ijc.23607.

Strupp C, Germing U, Aivado M, Misgeld E, Haas R, Gattermann N. Thalidomide for the treatment of patients with myelodysplastic syndromes. Leukemia. 2002 Jan;16(1):1-6. doi: 10.1038/sj.leu.2402330.

Tamburini J, Elie C, Park S, Beyne-Rauzy O, Gardembas M, Berthou C, Mahe B, Sanhes L, Stamatoullas A, Vey N, Aouba A, Slama B, Quesnel B, Vekhoff A, Sotto JJ, Vassilief D, Al-Nawakil C, Fenaux P, Dreyfus F, Bouscary D; Groupe Francophone des Myélodysplasies, GFM. (2009): Effectiveness and tolerance of low to very low dose thalidomide in low-risk myelodysplastic syndromes. Leuk Res. Apr;33(4):547-50. doi: 10.1016/j.leukres.2008.06.005.

Valent P. (2019): ICUS, IDUS, CHIP and CCUS: Diagnostic Criteria, Separation from MDS and Clinical Implications. Pathobiology. 86(1):30-38. doi: 10.1159/000489042.

van der Straaten HM, van Biezen A, Brand R, Schattenberg AV, Egeler RM, Barge RM, Cornelissen JJ, Schouten HC, Ossenkoppele GJ, Verdonck LF; Netherlands Stem Cell Transplant Registry "TYPHON". (2005): Allogeneic stem cell transplantation for patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome who have chromosome 5 and/or 7 abnormalities. Haematologica. Oct;90(10):1339-45.

Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. (2002): The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. Blood. Oct 1;100(7):2292-302.

Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellström-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD. (2009): The 2008 revision of the World HealthOrganization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood. Jul 30;114(5):937-51. doi: 10.1182/blood-2009-03-209262.

Verbeek W, Wörmann B, Koch P, Aul C, Hinrichs H, Balleisen L, Rowe JM, Bennett J, Büchner T, Hiddemann W. (1997): S-HAM induction chemotherapy with or without GM-CSF in patients with high-risk myelodysplastic syndromes. Ann Hematol. May;74(5):205-8. doi: 10.1007/s002770050285.

Visconte V, Tiu RV, Rogers HJ. (2014): Pathogenesis of myelodysplastic syndromes: an overview of molecular and non-molecular aspects of the disease. Blood Res. Dec;49(4):216-27. doi: 10.5045/br.2014.49.4.216.

Voso MT, Leone G, Piciocchi A, Fianchi L, Santarone S, Candoni A, Criscuolo M, Masciulli A, Cerqui E, Molteni A, Finelli C, Parma M, Poloni A, Carella AM, Spina F, Cortelezzi A, Salvi F, Alessandrino EP, Rambaldi A, Sica S. (2017): Feasibility of allogeneic stem-cell transplantation after azacitidine bridge in higher-risk myelodysplastic syndromes and low blast count acute myeloid leukemia: results of the BMT-AZA prospective study. Ann Oncol. Jul 1;28(7):1547-1553. doi: 10.1093/annonc/mdx154.

Walter MJ, Shen D, Ding L, Shao J, Koboldt DC, Chen K, Larson DE, McLellan MD, Dooling D, Abbott R, Fulton R, Magrini V, Schmidt H, Kalicki-Veizer J, O'Laughlin M, Fan X, Grillot M, Witowski S, Heath S, Frater JL, Eades W, Tomasson M, Westervelt P, DiPersio JF, Link DC, Mardis ER, Ley TJ, Wilson RK, Graubert TA. (2012): Clonal architecture of secondary acute myeloid leukemia. N Engl J Med. Mar 22;366(12):1090-8. doi: 10.1056/NEJMoa1106968.

Wang H, Li Y, Lv N, Li Y, Wang L, Yu L. (2018): Predictors of clinical responses to hypomethylating agents in acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes. Ann Hematol. Nov;97(11):2025-2038. doi: 10.1007/s00277-018-3464-9.

Wattel E, De Botton S, Luc Laï J, Preudhomme C, Lepelley P, Bauters F, Fenaux P. (1997): Long-term follow-up of de novo myelodysplastic syndromes treated with intensive chemotherapy: incidence of long-term survivors and outcome of partial responders. Br J Haematol. Sep;98(4):983-91. doi: 10.1046/j.1365-2141.1997.2973114.x.

Welch JS, Petti AA, Miller CA, Fronick CC, O'Laughlin M, Fulton RS, Wilson RK, Baty JD, Duncavage EJ, Tandon B, Lee YS, Wartman LD, Uy GL, Ghobadi A, Tomasson MH, Pusic I, Romee R, Fehniger TA, Stockerl-Goldstein KE, Vij R, Oh ST, Abboud CN, Cashen AF, Schroeder MA, Jacoby MA, Heath SE, Luber K, Janke MR, Hantel A, Khan N, Sukhanova MJ, Knoebel RW, Stock W, Graubert TA, Walter MJ, Westervelt P, Link DC, DiPersio JF, Ley TJ. (2016): TP53 and Decitabine in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. N Engl J Med. Nov 24;375(21):2023-2036. doi: 10.1056/NEJMoa1605949.

Will B, Zhou L, Vogler TO, Ben-Neriah S, Schinke C, Tamari R, Yu Y, Bhagat TD, Bhattacharyya S, Barreyro L, Heuck C, Mo Y, Parekh S, McMahon C, Pellagatti A, Boultwood J, Montagna C, Silverman L, Maciejewski J, Greally JM, Ye BH, List AF, Steidl C, Steidl U, Verma A. (2012): Stem and progenitor cells in myelodysplastic syndromes show aberrant stage-specific expansion and harbor genetic and epigenetic alterations. Blood. Sep 6;120(10):2076-86. doi: 10.1182/blood-2011-12-399683.

Woll PS, Kjällquist U, Chowdhury O, Doolittle H, Wedge DC, Thongjuea S, Erlandsson R, Ngara M, Anderson K, Deng Q, Mead AJ, Stenson L, Giustacchini A, Duarte S, Giannoulatou E, Taylor S, Karimi M, Scharenberg C, Mortera-Blanco T, Macaulay IC, Clark SA, Dybedal I, Josefsen D, Fenaux P, Hokland P, Holm MS, Cazzola M, Malcovati L, Tauro S, Bowen D, Boultwood J, Pellagatti A, Pimanda JE, Unnikrishnan A, Vyas P, Göhring G, Schlegelberger B, Tobiasson M, Kvalheim G, Constantinescu SN, Nerlov C, Nilsson L, Campbell PJ, Sandberg R, Papaemmanuil E, Hellström-Lindberg E, Linnarsson S, Jacobsen SE. (2014): Myelodysplastic syndromes are propagated by rare and distinct human cancer stem cells in vivo. Cancer Cell. Jun 16;25(6):794-808. doi: 10.1016/j.ccr.2014.03.036. Epub 2014 May 15. Erratum in: Cancer Cell. 2014 Jun 16;25(6):861. Erratum in: Cancer Cell. 2015 Apr 13;27(4):603-5.

Yahng SA, Kim M, Kim TM, Jeon YW, Yoon JH, Shin SH, Lee SE, Eom KS, Lee S, Min CK, Kim HJ, Kim DW, Lee JW, Min WS, Kim YJ. (2017): Better transplant outcome with pre-transplant marrow response after hypomethylating treatment in higher-risk MDS with excess blasts. Oncotarget. Feb 14;8(7):12342-12354. doi: 10.18632/ oncotarget.12511.

Zeidan AM, Borate U, Pollyea DA, Brunner AM, Roncolato F, Garcia JS, Filshie R, Odenike O, Watson AM, Krishnadasan R, Bajel A, Naqvi K, Zha J, Cheng WH, Zhou Y, Hoffman D, Harb JG, Potluri J, Garcia-Manero G. (2023): A phase 1b study of venetoclax and azacitidine combination in patients with relapsed or refractory myelodysplastic syndromes. Am J Hematol. Feb;98(2):272-281. doi: 10.1002/ ajh.26771.

Zeidner JF, Knaus HA, Zeidan AM, Blackford AL, Montiel-Esparza R, Hackl H, Prince GT, Gondek LP, Ghiaur G, Showel MM, DeZern AE, Pratz KW, Douglas Smith B, Levis MJ, Gore S, Coombs CC, Foster MC, Streicher H, Karp JE, Luznik L, Gojo I. (2020): Immunomodulation with pomalidomide at early lymphocyte recovery after induction chemotherapy in newly diagnosed AML and high-risk MDS. Leukemia. Jun;34(6):1563-1576. doi: 10.1038/s41375-019-0693-4.

Zipperer E, Tanha N, Strupp C, Kündgen A, Nachtkamp K, Neukirchen J, Hildebrandt B, Haas R, Gattermann N, Germing U. (2014): The myelodysplastic syndrome-comorbidity index provides additional prognostic information on patients stratified according to the revised international prognostic scoring system. Haematologica. Mar;99(3):e31-2. doi: 10.3324/haematol.2013.101055.

6. Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Germing meinen großen Dank aussprechen für die Überlassung des Themas und Förderung dieser Arbeit. Seine hervorragende Betreuung und immerwährende Unterstützung waren mir zu jeder Zeit eine außerordentliche Hilfe. Ich danke Herrn Prof. Dr. Germing auch besonders für die Möglichkeit zur Mitbetreuung so vieler MDS-Patienten unter seiner Anleitung.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen ehemaligen und aktuellen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des MDS-Teams und des MDS-Sekretariates der Uniklinik Düsseldorf, ohne deren jahrelange Vorarbeiten diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Mein besonderer Dank gilt meinem Ehemann Alexander und meinem Sohn Benjamin für die liebevolle Rücksichtnahme und Geduld, die sie während der Entstehung dieser Arbeit aufgebracht haben. Ohne die uneingeschränkte Unterstützung meiner gesamten Familie - vor allem bei der Betreuung unseres Sohnes Benjamin - hätte ich diese Dissertationsschrift nicht durchführen können. Euch allen sage ich herzlichen Dank für die auf vielfältige Weise erfahrene Hilfe.