

Aus der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie

des Universitätsklinikums Düsseldorf

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

**Prognostische Bedeutung von Thrombozytosen
bei myelodysplastischen Syndromen und
myelodysplastisch - myeloproliferativen Neoplasien**

Dissertation

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

Düsseldorf

vorgelegt von

Miriam Christin Ortkemper

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

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Georg Pongratz

Ich habe gelernt, dass der Weg des Fortschrittes
weder kurz noch unbeschwerlich ist.

-

Marie Curie

(1876 – 1934)

Zusammenfassung

Myelodysplastische Syndrome (MDS) und myelodysplastisch-myeloproliferative Neoplasien (MDS/MPN) sind heterogene Gruppen erworbener Stammzellerkrankungen.

Es ist bekannt, dass eine Thrombozytopenie mit einem schlechteren *Outcome* für die Patienten assoziiert ist. Patienten mit weniger als 100.000 Thrombozyten / μl Blut erleben häufiger einen Progress in eine akute myeloische Leukämie (AML) und sterben früher, als andere Patienten. Ob eine Thrombozytose mit einem gegenteiligen Effekt einhergeht wurde bisher nicht gesondert betrachtet.

Für die Beantwortung dieser Fragestellung wurden Daten aus dem Düsseldorfer MDS-Register von 4.253 Patienten und Patientinnen aufbereitet und neben deskriptiver Statistik Überlebenszeitberechnungen mittels Kaplan-Meier-Berechnungen, multivariate Cox-Regressionen, Korrelationsberechnungen nach Spearman und Mittelwertvergleiche mittels einfaktorieller Varianzanalyse und Mann-Whitney-U-Testungen durchgeführt. Die Gesamtkohorte wurde in drei Gruppen aufgeteilt. 268 aller Patienten wiesen zum Diagnosezeitpunkt eine Thrombozytose auf.

In allen Berechnungen wird deutlich, dass die Thrombozytenzahl einen relevanten Einfluss auf das Überleben und den Krankheitsprogress in eine AML hat. Bei Mittelwertvergleichen zeigt sich, dass Patienten mit Thrombozytopenie im Mittel 27 Monate leben, Patienten mit normwertigen Thrombozyten 43 Monate und Patienten mit Thrombozytose 47 Monate. Auch in der Krankheitsdauer bis zu einem Progress in eine AML gibt es Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen. Es zeigt sich jedoch in fast allen Berechnungen, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit normwertigen Thrombozyten und Thrombozytose besteht. Die Unterschiede decken sich mit den bisher bekannten Daten. Eine Thrombozytopenie geht mit einer schlechteren Gesamtprognose einher. Der einzige MDS-Subtyp, bei dem eine Thrombozytose mit einem signifikant längeren Überleben assoziiert ist, ist MDS-EB1. Ein Erklärungsansatz könnte sein, dass Patienten mit einer Thrombozytose eher weniger parallel betroffene Zelllinien aufweisen und dadurch klinisch stabiler für standardisierte Therapieregime sind. Dieser Unterschied lässt sich nicht auf MDS-EB2 und die AML übertragen, was vor allem mit dem schnellen Progress bzw. der anhaltend hohen Mortalität der AML erklärt werden kann.

Abschließend lässt sich sagen, dass die Thrombozytose bei Erstdiagnose für die Prognose gleichwertig mit normwertigen Thrombozyten einzuordnen ist. Der gezeigte Überlebensunterschied bezieht sich lediglich auf den direkten Vergleich mit einer Thrombozytopenie.

Summary

Myelodysplastic syndromes (MDS) and myelodysplastic myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) are heterogeneous groups of acquired stem cell diseases.

It is known that thrombocytopenia is associated with a worse outcome for patients. Patients with less than 100,000 platelets / μl blood have a progress in acute myeloid leukemia (AML) more often and die sooner than other patients. Until today, however, it is not known if a thrombocytosis has the opposite effect.

To answer this question, data of 4,253 patients from the MDS registry Düsseldorf were taken and completed through a follow-up process. The data was used for descriptive statistical analysis, Kaplan-Meier survival analysis, multivariate Cox regression, correlation analysis and Mann-Whitney-U testing. The group of 4,253 was divided into three subgroups. 268 of these patients have shown a thrombocytosis on the date of their first MDS- or MDS/MPN diagnosis.

The analysis shows that the number of platelets has a relevant impact on survival and progress into AML. The comparison of means shows that patients with thrombocytopenia have a mean survival of 27 months, patients with normal levels of platelets survive 43 months and patients with thrombocytosis survive 47 months. There also is a difference of time until a progress into AML for all groups. But the data shows as well that in nearly all aspects there is no significant difference between patients with normal level of platelets and thrombocytosis. In fact, the data underlines what is known so far - a thrombocytopenia is associated with a worse outcome. The only subtype of MDS in which a thrombocytosis is associated with a longer survival is MDS-EB1. One possible explanation is that patients with thrombocytosis have less dysplasia and cytopenia in the remaining cell lines and are clinically more stable for treatment. This difference in survival is not seen in MDS-EB2 and AML, which can be explained through the still high mortality associated with AML.

The data leads to the conclusion that a thrombocytosis is of the same prognostic value than a normal platelet count. The shown survival benefit only exists in direct comparison with thrombocytopenia.

Abkürzungsverzeichnis

AML	Akute myeloische Leukämie
CMML	Chronische myelomonozytäre Leukämie
DNMT3A	DNA-Methyltransferase 3 alpha
EK	Erythrozytenkonzentrat
EPO	Erythropoetin
g / dl	Gramm pro Deziliter
IPSS	<i>International Prognostic Scoring System</i>
IPSS-R	<i>Revised International Prognostic Scoring System</i>
KI	Konfidenzintervall
LAE	Lungenarterienembolie
LDH	Laktatdehydrogenase
Mdn	Median
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MDS-del(5q)	Myelodysplastisches Syndrom mit isoliert Deletion des kurzen Armes von Chromosom 5
MDS-EB	Myelodysplastisches Syndrom mit Blastenexzess
MDS-MLD	Myelodysplastisches Syndrom mit Mehr-Linien-Dysplasie
MDS-RS-SLD	Myelodysplastisches Syndrom mit Ringsideroblasten und Ein-Linien-Dysplasie
MDS-RS-MLD	Myelodysplastisches Syndrom mit Ringsideroblasten und Mehr-Linien-Dysplasie
MDS-SLD	Myelodysplastisches Syndrom mit Ein-Linien-Dysplasie
MDS-U	nicht näher klassifizierbares myelodysplastisches Syndrom
MDS/MPN	Myelodysplastisch-myeloproliferative Neoplasien
MDS/MPN-RS-T	Myelodysplastisch-myeloproliferative Neoplasie mit Ringsideroblasten und Thrombozytose
MDS/MPN-U	nicht näher klassifizierbare myelodysplastisch-myeloproliferative Neoplasie
µl	Mikroliter

/ µl	pro Mikroliter
n.s.	nicht signifikant
RA	Refraktäre Anämie (nach WHO-Klassifikation 2008)
RAEB	Refraktäre Anämie mit Blastenexzess (nach WHO-Klassifikation 2008)
RARS	Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (nach WHO-Klassifikation 2008)
RCMD	Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie (nach WHO-Klassifikation 2008)
RSCMD	Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie und Ringsideroblasten (nach WHO-Klassifikation 2008)
SF3B1	<i>splicing factor 3B subunit 1</i>
TET2	Tet-Methylcytosin-Dioxygenase 2
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
TK	Thrombozytenkonzentrat
TPO	Thrombopoetin-Rezeptor-Antagonist
TVT	Tiefe Venenthrombose
U	Units
U / l	Units pro Liter
WHO	<i>World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)</i>
WPSS	<i>World Health Organization Classification based prognostic scoring system</i>

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Ätiologie, Inzidenzen, standardisierte Diagnosekriterien.....	1
1.2	Myelodysplastische Syndrome – MDS	5
1.2.1	MDS mit Einlinien-Dysplasien (MDS-SLD) bzw. MDS mit Mehrlinien-Dysplasien (MDS-MLD).....	5
1.2.2	MDS mit Ringsideroblasten (MDS-RS-SLD/MLD).....	6
1.2.3	MDS mit Blastenexzess (MDS-EB).....	7
1.2.4	MDS mit isolierter 5q-Deletion (MDS del(5q)).....	8
1.2.5	MDS- <i>unclassifiable</i> (MDS-U)	8
1.3	Myelodysplastisch-myeloproliferative Neoplasien MDS/MPN.....	9
1.3.1	Chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML).....	9
1.3.2	MDS/MPN mit Ringsideroblasten und Thrombozytose (MDS/MPN-RS-T).....	10
1.3.3	MDS/MPN- <i>unclassifiable</i> (MDS/MPN-U)	11
1.4	Prognose- <i>Scores</i>	12
1.4.1	IPSS-R (<i>Revised International Prognostic Scoring System</i>)	12
1.4.2	WPSS (<i>WHO Classification based Prognostic Scoring System</i>).....	13
1.4.3	Düsseldorf- <i>Score</i>	15
1.5	Thrombozyten.....	16
1.6	Klinische Symptome	19
1.7	Zielsetzung der Arbeit.....	21
2	Material und Methoden	22
3	Ergebnisse	24
3.1	Demographie	24
3.1.1	Alters- und Geschlechtsverteilung.....	24
3.1.2	Subtypen.....	24
3.1.3	Primäre und sekundäre Erkrankungen	28
3.1.4	Prognose- <i>Scores</i>	29
3.2	Klinische und laborchemische Parameter.....	32

3.2.1	Thrombozytenzahl bei Erstdiagnose	32
3.2.2	Morphologie der Thrombozyten im peripheren Blut und Knochenmark.....	33
3.2.3	Thrombembolie und Blutungen bei Erstdiagnose	34
3.2.4	Anämie und Allgemeinzustand	37
3.3	Daten des klinischen Verlaufs – Thrombozytenzahlen, Transfusionspflichtigkeit, medikamentöse Stimulation	38
3.3.1	Thrombozytenzahlen im Verlauf.....	38
3.3.2	Transfusionspflichtigkeit – Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate.....	39
3.3.3	Medikamentöse Stimulation mittels EPO und TPO	41
3.3.4	Todesursachen	41
3.4	Progression der Erkrankung in eine AML	43
3.4.1	Kaplan-Meier-Berechnungen	43
3.5	Überlebenszeitberechnungen	45
3.5.1	Kaplan-Meier-Überlebenskurven.....	45
3.6	Multivariate Cox-Regressionen	53
3.7	Korrelationsberechnung	57
4	Diskussion.....	58
4.1	Zusammenfassung	58
4.2	Interpretation.....	59
4.2.1	Demographie und Risikoverteilung	59
4.2.2	Thrombozytenzahl bei Erstdiagnose.....	59
4.2.3	Blutungen und thrombembolische Ereignisse.....	60
4.2.4	Verlauf der Thrombozytenzahl	61
4.2.5	Progress in eine AML	61
4.2.6	Bewertung der Überlebenszeitberechnungen.....	62
4.2.7	Korrelationsberechnung	64
4.3	Limitationen	64
4.4	Zukunftsaussichten.....	64
5	Zusammenfassung.....	65

1 Einleitung

Myelodysplastische Syndrome (MDS) sowie myelodysplastisch-myeloproliferative Neoplasien (MDS/MPN) sind heterogene Gruppen erworbener hämatologischer Stammzellerkrankungen. Im Jahr 1900 wurden sie erstmals als „rapid verlaufende schwere Anämie mit gleichzeitiger leukämischer Veränderung des Blutbildes“ [1] beschrieben. Lange wurden MDS und MDS/MPN als „Präleukämien“ bezeichnet, da ein signifikant erhöhtes Risiko für den Progress in eine sekundäre akute myeloische Leukämie (AML) besteht [2]. Klinisch äußern sich die Erkrankungen durch die Folgen der hämatopoetischen Insuffizienz wie z. B. Anämie, Infekt- oder Blutungsneigung [3]. Neben der Depletion einer oder mehrerer Zelllinien kommt es zusätzlich zu Dysplasien, die ebenfalls Anteil an der fehlerhaften Zellfunktion haben [2].

Im Jahr 2001 wurde die erste MDS-Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) veröffentlicht. Bis zu diesem Zeitpunkt zählten MDS und MDS/MPN nicht zu den Krebserkrankungen [3]. Seitdem wird die Klassifikation stetig aktualisiert und liegt in ihrer aktuellen Form seit 2022 vor. Die Datenerhebung für diese Dissertationsschrift wurde 2019 beendet, daher bezieht sich die Klassifikation der Subtypen auf die zu dem Zeitpunkt gültige WHO-Klassifikation von 2016.

1.1 Ätiologie, Inzidenzen, standardisierte Diagnosekriterien

Ätiologisch lassen sich myelodysplastische Syndrome sowie myelodysplastisch-myeloproliferative Neoplasien in primäre und sekundäre Erkrankungen aufteilen. Primäres oder de novo MDS entstand ohne Exposition gegenüber Chemo- oder Strahlentherapie. Zu den anamnestisch relevanten Risikofaktoren zählen sowohl die Exposition gegenüber Benzolen und Chemikalien der Landwirtschaft, Zigarettenrauch als auch eine positive Familienanamnese bezüglich hämatologischer Neoplasien. Die sekundäre Form ist abhängig von vorangegangener Chemo- oder Strahlentherapie [2].

Man kann myelodysplastische Syndrome auch anhand der Anzahl der dysplastischen Zellreihen einteilen und so Ein- von Mehrlinien-Dysplasien unterscheiden. Neben den qualitativen und quantitativen Blutbildveränderungen fließen außerdem morphologische Auffälligkeiten und genetische Mutationen in die Diagnose mit ein [4].

Neukirchen et al. publizierten 2011 epidemiologische Daten aus dem Düsseldorfer MDS-Register [5]. Die Gesamtinzidenz von MDS lag bei 4,15/100.000 Personenjahren, die Punktprävalenz bei 7/100.000 Personen. Sowohl Inzidenz als auch Prävalenz waren bei

Männern höher als bei Frauen und stiegen mit zunehmendem Alter weiter an. Das mittlere Erkrankungsalter betrug 71 Jahre für Männer und 75 Jahre für Frauen. Im Falle eines sekundären MDS, nach vorheriger Chemotherapie oder Bestrahlung, erkrankten Patienten circa 20 Jahre früher. Hier zeigte sich eine höhere Erkrankungsrate bei Frauen.

Am häufigsten wurde ein MDS mit multilineären Dysplasien (MDS-MLD) diagnostiziert. Männer wiesen hingegen doppelt so oft wie Frauen Hochrisiko-Subtypen auf. Frauen erkranken häufiger an Subtypen mit besseren Prognosen hinsichtlich besserem Langzeit-Überleben und geringeren Progress-Raten in eine AML.

Grundlegendes Diagnosekriterium für MDS ist die Zellzahldepletion mindestens einer Zellreihe. Diese Zytopenie wird unter anderem durch eine erhöhte Apoptoserate der betroffenen Vorläuferzellen verursacht. Auch kann eine gestörte Reifung der Zellen die Zytopenie verursachen bzw. verstärken. Die WHO empfiehlt folgende geschlechtsunabhängige unteren Grenzwerte (siehe Tabelle 1), die auch im *International Prognostic Scoring System* (IPSS) aufgeführt sind [2].

Tabelle 1: Laborparametrische untere Grenzwerte nach WHO

Laborparameter	Unterer Grenzwert
Hämoglobin-Konzentration	< 10 g / dl
Thrombozyten	< 100.000 / μ l
Neutrophile Granulozyten	< 1.800 / μ l

Sollten diese Grenzwerte nicht unterschritten werden, ist die Diagnose dennoch bei morphologischen sowie zytogenetischen Veränderungen möglich. Bei persistenter Neutrophilie, Monozytose, erhöhter Erythrozytenzahl oder Thrombozytose (> 450.000 / μ l) sollte von einer MDS/MPN ausgegangen werden.

Mögliche genetische Veränderungen, die mit einer Thrombozytose einhergehen, sind die Deletion des langen Arms von Chromosom 5 [del(5q)], die Inversion am langen Arm von Chromosom 3 [inv(3)(q21.3q26.2)] sowie eine Translokation am langen Arm von Chromosom 3 [t(3;3)(q21.3;q26.2)].

Neben der typischen Zytopenie kann es zu einer erhöhten Myeloblastenzahl im peripheren Blut oder Knochenmark kommen. Bei Blasten handelt es sich um unreife hämatopoetische Vorläuferzellen. Die Blastenzahl ist nicht nur zur Beurteilung des Subtyps wichtig, sondern gibt Aufschluss über die Aggressivität der Erkrankung. Die Grenze zwischen myelodysplastischem Syndrom mit Blastenexzess (MDS-EB) und AML liegt bei 20 % Blastenanteil [2].

Ein Progress in eine AML ist im Verlauf der Erkrankung nicht selten. Das Risiko variiert zwischen den einzelnen Subtypen jedoch zum Teil erheblich. Neben dem prozentualen Anteil der Blasten ist auch das Ausmaß der Dysplasie für die Unterteilung in Subtypen, aber auch für die Prognosestellung relevant.

Die WHO hat Kriterien festgelegt, um eine einheitliche Diagnose zu ermöglichen. Dysplasiekriterien wurden für jede einzelne Zellreihe definiert. Dysplasien können unabhängig von der Zellzahl vorliegen. Eine Aussage über das Ausmaß der Dysplasie ist sowohl von der Probenqualität als auch vom Untersucher abhängig. Damit eine Zellreihe als dysplastisch gewertet werden kann, sollten mindestens 10 % der in der Mikroskopie bewerteten Zellen morphologisch auffällig sein.

Erythrozyten gelten unter anderem als dysplastisch, wenn es zu sog. *budding* – zytoplasmatischen Ansammlungen an reifen Erythrozyten oder Mehrkernigkeit – kommt. Zudem ist das gehäufte Auftreten von Ringsideroblasten – kernhaltigen erythropoetischen, mit Eisen beladenen Vorstufen – im peripheren Blut ein Dysplasiemerkmal [6]. Ringsideroblasten sind Hinweis für eine ineffektive Erythropoese und eine Eisenüberladung [7].

Granulozyten – eine Subgruppe weißer Blutzellen – werden in unreifem Zustand als stabkernige, im reifen Zustand als segmentkernige Zellen beschrieben und beziehen sich damit auf die Morphologie des Kerns. Bei Dysplasie kann es sowohl zu Hypo- (als sog. Pseudo-Pelger-Zellen) als auch zu Hypersegmentierungen kommen. Ferner wurden Hypogranulationen beobachtet. Zudem können Auerstäbchen gesehen werden. Diese sind Granula im Zytoplasma von Myeloblasten und beweisend für ein MDS mit Blastenexzess (MDS-EB), unabhängig der gemessenen Zahl an Blasten [2].

Um die Dysplasie von Thrombozyten zu beurteilen, werden die Vorläuferzellen – Megakaryozyten – betrachtet. Zu den Dysplasiemerkmalen zählen neben Mikromegakaryozyten nichtgeteilte Kerne sowie Vielkernigkeit. Außerdem kann es dazu kommen, dass die Kerne weit voneinander separiert vorliegen. Dies ist für MDS jedoch erst dann von Relevanz, wenn die Kerne abgerundet und ungefähr von gleicher Größe sind. Um eine sichere Aussage treffen zu können, sollten mindestens 30 Megakaryozyten im Knochenmark bewertet werden. Vor allem Mikromegakaryozyten sind ein häufiges Dysplasiezeichen. Um die Dysplasie von Thrombozyten bzw. ihren Vorläuferzellen adäquat beschreiben zu können, wird in der WHO-Klassifikation von 2016 ein Grenzwert von 30 – 40 % dysplastischer Zellen diskutiert [2].

Wie bereits zuvor beschrieben, ist die Blastenzahl von klinischer und therapeutischer Relevanz. Die Blastenzahl kann sowohl im Knochenmark als auch im peripheren Blut bestimmt werden. Nach WHO-Empfehlung sollten mindestens 200 Leukozyten aus dem peripheren Blut differenziert und anhand dieser ein prozentualer Anteil der Blasten festgelegt werden. Bei der Mikroskopie aus Knochenmark sollten mindestens 500 aller kernhaltigen Zellen betrachtet werden [2].

1.2 Myelodysplastische Syndrome – MDS

1.2.1 MDS mit Einlinien-Dysplasien (MDS-SLD) bzw. MDS mit Mehrlinien-Dysplasien (MDS-MLD)

Myelodysplastische Syndrome mit Einlinien-Dysplasie weisen Dysplasien in einer Zellreihe, häufig in Erythrozyten, auf. Zudem liegt meist eine Zytopenie mindestens einer Zellreihe vor [8].

Epidemiologisch wird bei 7 – 20 % der MDS-Patienten die Diagnose eines MDS-SLD gestellt. Das mediane Patientenalter bei Diagnosestellung ist 65 – 70 Jahre. Das Geschlecht hat keinen signifikanten Einfluss auf die Epidemiologie. Es zeigt sich, dass ca. 90 – 95 % der Patienten mit MDS-SLD ein geringes oder niedrig-intermediäres Risiko nach IPSS haben. 85 % der Patienten haben ein gutes oder sehr gutes zytogenetisches Risikoprofil. Das mediane Überleben nach Diagnosestellung beträgt ungefähr 66 Monate. Eine Progression in eine AML innerhalb von 5 Jahren betrifft 10 % der Erkrankten [8].

Präsentieren sich mehrere Zellreihen dysplastisch, wird die Diagnose eines MDS-MLD gestellt. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 67 – 70 Jahren, Männer erkranken tendenziell häufiger an MDS-MLD. Insgesamt macht dieser Subtyp ca. 30 % der Diagnosen aus. Ungefähr 40 % der Patienten haben ein geringes Risiko nach IPSS. Das mediane Überleben beträgt 36 Monaten. Das Risiko, innerhalb von 5 Jahren einen Progress in eine AML zu erleiden beträgt ca. 28 % [9].

Das Vorliegen von 1 % Blasten im peripheren Blut schließt die Diagnose eines MDS-SLD bzw. -MLD aus. Es sollte MDS-*unclassifiable* (MDS-U) diagnostiziert werden. Zu dieser Kategorie zählen unter anderem auch die Einlinien-Dysplasie mit gleichzeitigem Vorliegen einer Panzytopenie – also dem Unterschreiten der Grenzwerte aller drei Zellreihen [8, 9].

Sollten die Kriterien für MDS-SLD bzw. -MLD erfüllt sein, aber zwischen 2 – 4 % Blasten im peripheren Blut ohne das Vorliegen von Auerstäbchen nachweisbar sein, sollte MDS mit Blastenexzess 1 (MDS-EB1) diagnostiziert werden – auch, wenn keine 5 % Blasten im Knochenmark gesehen werden konnten. Fälle mit 5 – 19 % Blasten im peripheren Blut oder dem Nachweis von Auerstäbchen sollten als MDS mit Blastenexzess 2 (MDS-EB2) diagnostiziert werden [2, 8, 10].

Sollten die Kriterien für MDS-SLD bzw. -MLD erfüllt sein, eine Dysplasie der Erythrozyten vorliegen und $\geq 15\%$ Ringsideroblasten bzw. $\geq 5\%$ Ringsideroblasten bei bekannter SF3B1-Mutation (*splicing factor 3B subunit 1*) nachweisbar sein, muss ein MDS-RS-SLD bzw. MDS-RS-MLD diagnostiziert werden [8, 9, 11].

1.2.2 MDS mit Ringsideroblasten (MDS-RS-SLD/MLD)

Werden die diagnostischen Kriterien für ein MDS-SLD bzw. -MLD erfüllt, gleichzeitig lassen sich jedoch Ringsideroblasten nachweisen, sind eigenständige Subtypen zu diagnostizieren. Klinisch zeigen die Patienten häufig Symptome einer Anämie, insbesondere Fatigue und reduzierte körperliche Belastbarkeit. Bei MDS-RS-SLD ist in der Regel die Zellreihe der Erythrozyten von Dysplasien betroffen – es kommt unter anderem zu Kernsegmentierung oder megaloblastoiden Veränderungen. Bei zusätzlichem Nachweis von mehr als 10 % dysplastischer Veränderung von Leukozyten bzw. Thrombozyten und ihren Vorstufen soll MDS-RS-MLD diagnostiziert werden [11].

MDS-RS-SLD wird in ca. 3 – 11 % der Fälle diagnostiziert. Ein MDS-RS-MLD scheint häufiger aufzutreten und wird in ca. 13 % aller MDS-Fälle diagnostiziert. Das mediane Alter zum Diagnosezeitpunkt beträgt 60 – 73 Jahre. Männer und Frauen sind gleichhäufig betroffen. 64 % der Patienten mit einem MDS-RS-SLD gehören laut IPSS zu der niedrigen Risikogruppe, 34 % der Patienten mit einem MDS-RS-SLD fallen in die Risikogruppe eines sehr niedrigen Risikos. Im Vergleich dazu werden Patienten mit einem MDS-RS-MLD eher höheren Risikogruppen zugeordnet [11].

Wichtig ist, vor Diagnosestellung sicherzustellen, dass die Ringsideroblasten durch die hämatologische Erkrankung und nicht durch andere Ursachen, wie z. B. Alkohol, Toxine oder Medikamente aufgetreten sind.

Da zusätzlich zu den Dysplasien auch das genetische Profil eine Rolle für die Prognose und den Verlauf der Erkrankung spielt, ist besonders hervorzuheben, dass eine Mutation des SF3B1 mit dem Auftreten von Ringsideroblasten assoziiert ist. Die WHO gewichtet diesen Fakt besonders, in dem bei Vorliegen einer SF3B1-Mutation die Menge der für die Diagnose benötigten Ringsideroblasten von $\geq 15\%$ auf $\geq 5\%$ herabgesetzt wurde [11]. Diese Mutation tritt in ca. 80 – 90 % der Fälle einer MDS-RS-SLD Diagnose auf und zeigt sich in ca. 30 – 70 % der MDS-RS-MLD Fälle. Patienten mit MDS-RS-MLD zeigen häufiger zusätzliche Mutationen z. B. mit TET2 oder DNMT3A-Gen. SF3B1-Mutationen zeigen sich auch im Krankheitsverlauf meist stabil in Bezug auf die Allellast. Klonale, chromosomale Veränderungen zeigen sich in ca. 5 – 20 % der MDS-RS-SLD Fälle und betreffen häufig nur ein Chromosom. Patienten mit MDS-RS-MLD zeigen in ca. 50 % der Fälle zytogenetische Auffälligkeiten und weisen öfter Hochrisiko-Veränderungen auf. Diese Hochrisiko-Veränderungen können unter anderem den Verlust des Chromosoms beinhalten.

Die Transmissionsrate von MDS-RS-SLD in eine AML ist mit 1 – 2 % gering. Das mediane Überleben beträgt zwischen 69 und 108 Monaten. Bei Patienten mit MDS-RS-MLD beträgt es hingegen ca. 28 Monate und zeigt sich ähnlich zu dem Überleben von Patienten mit MDS-MLD. Die Transmissionsrate in eine AML beträgt ca. 8 % [11].

1.2.3 MDS mit Blastenexzess (MDS-EB)

Wie in Abschnitt 1.2.1 beschrieben schließt der Nachweis von Blasten im peripheren Blut die Diagnose eines MDS-SLD und MDS-MLD aus. Myelodysplastische Syndrome mit Blastenexzess lassen sich in zwei Gruppen subklassifizieren.

Sollten 2 – 4 % Blasten im peripheren Blut sowie 5 – 9 % Blasten im Knochenmark nachweisbar sein, sollte ein MDS-EB1 diagnostiziert werden. Beträgt der Blastenanteil im peripheren Blut 5 – 19 %, der Anteil im Knochenmark 10 – 19 % sollte ein MDS-EB2 diagnostiziert werden. Kommt es zum Nachweis von ≥ 20 % Blasten im peripheren Blut oder im Knochenmark wird eine AML diagnostiziert. Die Unterscheidung in die Subtypen EB1 und EB2 hat klinische Relevanz. Ein erhöhter Blastenanteil von > 5 % geht mit einer ungünstigeren Prognose einher [4]. Das mediane Überleben für Patienten mit EB1 beträgt ungefähr 16 Monate, 25 % der Patienten erleiden einen Progress in eine AML. Patienten mit EB2 überleben im Median 9 Monate und haben eine 33 % Wahrscheinlichkeit für einen Progress in eine AML [10]. Der Progress in eine AML gilt als ungünstiger Prognosefaktor für den Verlauf der AML [12].

MDS-EB1 und -EB2 machen ca. 40 % aller MDS-Diagnosen aus. MDS-EB1 und -EB2 weisen in ca. 30 – 50 % der Fälle klonale zytogenetische Veränderungen bis hin zu komplexen Karyotypen auf. Die genaue Ätiologie ist nicht geklärt. Es zeigt sich jedoch gehäuft die Exposition gegenüber Umwelteinflüssen, inklusive Pestiziden, Schwermetallen und Zigarettenrauch.

Eine weitere Subklasse des MDS mit Blastenexzess besteht bei zusätzlicher Fibrose. Diese ist ein eigener, unabhängiger Prognoseparameter in MDS und wird mittels Immunhistochemie bestätigt. Besonderes Augenmerk wird auf CD34 gelegt. MDS-EB-F zeigt häufig eine erhöhte Anzahl an Megakaryozyten – Vorläufern der Thrombozyten – mit aberranter CD34-Expression [10].

1.2.4 MDS mit isolierter 5q-Deletion (MDS del(5q))

Dieser Subtyp ist charakterisiert durch den Verlust des kurzen Armes von Chromosom 5 und Anämie – mit oder ohne Nachweis weiterer Zytopenien oder Thrombozytose. Es kann zum isolierten Verlust von 5q kommen oder eine Kombination mit einer weiteren genetischen Auffälligkeit geben. Davon exkludiert sind Monosomie 7 und der Verlust des kurzen Armes von Chromosom 7, del(7q) [13].

Das mediane Erkrankungsalter beträgt 67 Jahre, Frauen sind häufiger betroffen als Männer. MDS del(5q) ist mit einem medianen Überleben von 66 – 145 Monaten und einer Progression in eine AML von < 10 % der Fälle assoziiert. Komplexe chromosomale Veränderungen sind von dieser Prognose ausgenommen [13].

1.2.5 MDS-*unclassifiable* (MDS-U)

Die exakte Inzidenz ist nicht bekannt. Insgesamt machen laut WHO 6,3 % der Fälle diesen Subtypen aus. In diese Kategorie fallen MDS-Erkrankungen jeglichen Subtyps mit 1 % peripheren Blasten sowie MDS-Erkrankungen mit Panzytopenie mit Ausnahme von MDS-MLD und MDS-RS-MLD. Eine dritte Entität sind Patienten mit persistierender Zytopenie, < 2 % Blasten im peripheren Blut, < 5 % Blasten im Knochenmark und ohne signifikanten Anteil dysplastischer Zellen (< 10 %). Ein MDS-U kann im Erkrankungsverlauf in einen anderen Subtypen übergehen [14].

Patienten mit 1 % Blasten im peripheren Blut haben ein ähnliches medianes Überleben wie Patienten mit MDS-MLD von ca. 35 Monaten und ein 14 % Risiko für einen Progress in eine AML innerhalb von 5 Jahren. Patienten mit Panzytopenie weisen ein medianes Überleben von 30 Monaten und ein Risiko von 18 % innerhalb von 5 Jahren einen Progress in eine AML zu erleiden [14].

1.3 Myelodysplastisch-myeloproliferative Neoplasien MDS/MPN

Hierbei handelt es sich um so genannte Überlappungssyndrome. Diese weisen sowohl myelodysplastische, als auch -proliferative Veränderungen auf. Zu ihnen zählen unter anderem die chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML), und Neoplasien, die mit Ringsideroblasten und Thrombozytose (MDS/MPN-RS-T) einhergehen.

1.3.1 Chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML)

Die chronische myelomonozytäre Leukämie definiert sich über eine persistierende Monozytose mit mind. 1.000 Monozyten/ μ l peripheres Blut und einem prozentualen Anteil von mind. 10 % an allen Leukozyten [15]. Zudem muss der Blastenanteil < 20 % betragen. Andere myeloproliferative Erkrankungen wie z. B. die primäre Myelofibrose, Polycythaemia vera und die essentielle Thrombozythämie müssen ausgeschlossen werden [16].

Die Thrombozytenzahl kann variieren. Meist präsentieren sich Patienten mit einer leichten Thrombozytopenie. Morphologisch fallen häufig große Thrombozyten auf. Das Knochenmark ist in ca. 75 % der Fälle hyper-, in ca. 5 % der Fälle hypozellulär.

Abhängig von der Blastenzahl im peripheren Blut und Knochenmark lässt sich die CMML in drei Subgruppen einteilen (CMML-0, CMML-1 und CMML-2). Blasten und Promonozyten machen in der Regel < 5 % der Zellen des peripheren Blutes bzw. < 10 % der kernhaltigen Knochenmarkzellen aus. Sollten diese Anteile größer ausfallen, ist dies mit einer schlechteren Prognose und einem häufigeren Progress in eine AML assoziiert.

Das mediane Erkrankungsalter beträgt 65 – 75 Jahre mit einer höheren Inzidenz für Männer von 1,5 – 3 : 1. Es zeigten sich in mehreren Studien altersabhängig gestaffelte Inzidenzen mit einer höchsten Inzidenz bei Patienten > 80 Jahre. Das mediane Überleben beträgt zwischen 20 – 40 Monaten, ein Progress in eine AML zeigt sich in 15 – 30 % der Fälle [15, 16].

1.3.2 MDS/MPN mit Ringsideroblasten und Thrombozytose (MDS/MPN-RS-T)

Als einziger Subtyp, welcher mit einer Thrombozytose als obligates Diagnosekriterium einhergeht, stellt MDS/MPN-RS-T einen Sonderfall dar. Neben der persistierenden Thrombozytose sind zusätzlich eine Anämie mit Dysplasie der Erythrozyten sowie der Nachweis von Ringsideroblasten obligat. Die Thrombozytenzahl steigt in der Regel im Verlauf der Erkrankung progressiv an [17]. Sollte keine SF3B1-Mutation nachweisbar sein, muss sichergestellt werden, dass es bisher zu keiner zytotoxischen Therapie bzw. Therapie mit Wachstumsfaktoren gekommen ist [18].

Trotz Anämie weisen die Patienten in der Regel höhere Hämoglobin-, Leukozyten- und Thrombozytenwerte auf, als Patienten mit MDS-RS-SLD/MLD.

Im Mittel sind Patienten bei Diagnosestellung 74 Jahre alt und damit älter als bei anderen myeloproliferativen Erkrankungen. 40 % der Patienten weisen eine Splenomegalie auf, ebenso kann eine Hepatomegalie auftreten. Thrombozyten präsentieren sich in der Mikroskopie häufig mit Anisozytose – inhomogener Zellgröße. Im Knochenmark zeigt sich eine durch ineffektive Proliferation der Erythrozyten ausgelöste gesteigerte Erythropoese mit vielen unreifen Vorläufern. Das mediane Überleben beträgt zwischen 76 – 128 Monaten und damit länger als das Überleben der Patienten mit MDS-RS-SLD/MLD [7]. Eine SF3B1-Mutation ist mit signifikant längerem Überleben assoziiert (6,9 Jahre mit Mutation vs. 3,3 Jahre ohne Mutation) [19]. 2017 führten Patnaik et al. auf, dass eine SF3B1-Mutation bei Thrombozytose das Auftreten thrombembolischer Ereignisse begünstigen könne [7].

Bis zur Überarbeitung der Klassifikation 2016 war MDS/MPN-RS-T als provisorischer Subtyp gedacht. Es zeigten sich jedoch prognostisch relevante Unterschiede zu anderen Subtypen, sodass MDS/MPN-RS-T 2016 als eigener Subtyp in die Kategorie der myelodysplastisch-myeloproliferativen Erkrankungen übernommen wurde [20].

Es gibt kein festgelegtes Therapieregime für Patienten mit MDS/MPN-RS-T. Meist wird, abhängig vom klinischen Erscheinungsbild, ein individuelles Regime aus der bekannten Therapie von MDS oder MPN, adaptiert [18]. Unter anderem Patnaik et al. empfehlen bei *low risk* MDS/MPN-RS-T-Patienten (in diesem Fall Patienten < 60 Jahren und ohne thrombembolisches Ereignis) eine *low dose*-Aspirintherapie mit bis zu 100 mg Aspirin einmal täglich [7]. Auch Broseus et al. sprachen sich bereits 2012 bei erhöhtem Thrombembolie-Risiko für eine plättchenhemmende Therapie aus [21]. Je nach Zellzahl sollte auch eine eventuelle zytoreduktive Therapie (z.B. mit Hydroxyurea) reevaluiert werden. Häufige Nebenwirkung ist dann jedoch ein Voranschreiten der Anämie [7].

1.3.3 MDS/MPN-unclassifiable (MDS/MPN-U)

Diese Kategorie umfasst die Gruppe von Patienten, welche die allgemeinen Diagnosekriterien für MDS/MPN, jedoch nicht alle Kriterien für die oben genannten Subtypen erfüllen. Insgesamt ist die Erkrankung charakterisiert durch ineffektive oder dysplastische Proliferation mindestens einer Zellreihe bei gleichzeitiger effektiver Proliferation einer anderen Zellreihe. Meist ist diese effektive Proliferation durch eine Thrombozytose oder eine Leukozytose gekennzeichnet [22].

Die Prognose betreffend gibt es aufgrund der Seltenheit nur eingeschränkte Informationen. Das mediane Überleben beträgt 21,8 Monate, das Leukämie-freie Überleben ca. 18,9 Monate [22].

1.4 Prognose-Scores

Sowohl für die betroffenen Patienten, ihre Familien als auch die behandelnden Ärzte ist eine Prognose über den Krankheitsverlauf von elementarer Bedeutung. Relevante Fragestellungen sind vor allem das Risiko eines Krankheitsprogresses in eine AML sowie die Überlebenszeit. Um den Verlauf einschätzen zu können, wurden Prognose-Scores entwickelt, welche auf verschiedene Parameter Bezug nehmen und mit den Jahren überprüft, erweitert oder ergänzt wurden.

1.4.1 IPSS-R (*Revised International Prognostic Scoring System*)

Greenberg et al. überarbeiteten 2012 den bis dahin gültigen IPSS (*International Prognostic Scoring System*). Wurden für den IPSS die Daten von 816 Patientinnen und Patienten mit MDS und MDS/MPN betrachtet, wurden für die Überarbeitung Datensätze von 7.012 Patienten genutzt [23]. Kriterien zur Festlegung des Scores sind der prozentuale Blastenanteil im Knochenmark, die zytogenetische Risikogruppe, der Hämoglobingehalt in g / dl, Thrombozytenwerte sowie die absolute Neutrophilenzahl (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Bepunktung des IPSS-R

Score	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Blasten im Knochenmark [%]	< 2		> 2 – < 5		5 – 10	> 10	
Zytogenetische Risikogruppe	sehr gut		gut		intermediär	schlecht	sehr schlecht
Hämoglobin [g / dl]	> 10		8 – < 10	< 8			
Thrombozyten [x 1.000 / µl]	> 100	50 – < 100	< 50				
absolute Neutrophilenzahl [x 1.000 / µl]	> 0,8	< 0,8					

Die zytogenetischen Risikogruppen wurden für den IPSS-R erneut betrachtet und weiter subklassifiziert. Im Vorgänger, dem IPSS gab es lediglich drei zytogenetische Risikogruppen, die in der überarbeiteten Version auch aufgrund der besseren Datenlage engmaschiger definiert werden konnten (siehe Tabelle 3) [23].

Tabelle 3: Zytogenetische Risikogruppen nach IPSS-R

zytogenetische Risikogruppe	Aberration
sehr gut	del(11q), -Y
gut	normaler Karyotyp, del(5q), Doppelaberrationen mit del(5q), del(20q)
intermediär	+8, del(7q), + 10, sowie jede andere einfache oder doppelte Aberration
schlecht	-7, inv(3), t(3q), del(3q) sowie Doppelaberrationen mit -7 bzw. del(7q) und Veränderungen mit drei Aberrationen
sehr schlecht	> drei Aberrationen

Abhängig von den erreichten Punkten lässt sich anhand des IPSS-R ein medianes Überleben in Jahren sowie die Wahrscheinlichkeit für einen AML-Progress abschätzen (siehe Tabelle 4) [4].

Tabelle 4: Gesamtrisiko nach IPSS-R

Score	Risikogruppe	medianes Überleben in Jahren	mediane Zeit bis 25% AML-Progress in Jahren
0 – 1,5	<i>very low</i>	8,8	nicht erreicht
1,5 – 3	<i>low</i>	5,3	10,8
>3 – 4,5	<i>intermediate</i>	3,0	3,2
4,5 – 6	<i>high</i>	1,6	1,4
> 6	<i>very high</i>	0,8	0,73

1.4.2 WPSS (*WHO Classification based Prognostic Scoring System*)

Basierend auf der WHO-Klassifikation wurde der WPSS als prognostisches Mittel entwickelt. In den Score fließen der Subtyp, die Transfusionspflichtigkeit von Erythrozytenkonzentraten (siehe Tabelle 5) sowie die zytogenetische Risikogruppe (siehe Tabelle 6) ein.

Tabelle 5: Prognostic Scoring System nach WHO-Klassifikation

Score	0	1	2	3
WHO-Typ ¹	RA/RARS/5q-	RCMD/RSCMD	RAEB I	RAEB II
zytogenetische Risikogruppe	<i>low</i>	<i>intermediate</i>	<i>high</i>	
Transfusionspflichtigkeit ²	keine	regelmäßig		

¹ nach WHO-Klassifikation 2008

² Transfusionspflichtigkeit: mindestens eine Erythrozytenkonzentrat-Transfusion alle 8 Wochen innerhalb von 12 Wochen nach Diagnose

Tabelle 6: Zytogenetische Risikogruppen nach WPSS

zytogenetische Risikogruppe	Karyotyp
<i>low risk</i>	normaler Karyotyp, del(5q), del(20q), -Y
<i>intermediate risk</i>	alle anderen Karyotypen
<i>high risk</i>	komplexe Karyotypen ≥ 3 Anomalien, alle Anomalien Chromosom 7 betreffend

Abhängig von den dann ermittelten Punktwerten ergibt sich die Risikogruppe (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Gesamtrisiko nach WPSS

Score	Risikogruppe
0	<i>very low risk</i>
1	<i>low risk</i>
2	<i>intermediate risk</i>
3 – 4	<i>high risk</i>
5 – 6	<i>very high risk</i>

2015 wurde der WPSS durch Della Porta et al. mithilfe des IPSS-R validiert [24]. Es zeigte sich eine große Übereinstimmung der Risikoklassifizierung durch den WPSS und IPSS-R. Unterschiede fielen vor allem bei Patienten mit geringem Risiko auf, da die Anzahl der dysplastischen Zellreihen nicht ausreichend die Schwere der Zytopenie und / oder den erhöhten Blastenanteils im Knochenmark widerspiegelte.

Da die Überarbeitung des IPSS durch den WPSS angestoßen wurde, sprach sich 2015 Platzbecker dafür aus, den WPSS und den IPSS-R für die Risikoeinschätzung zu nutzen [25].

1.4.3 Düsseldorf-Score

Ein weiterer 1992 vorgeschlagener und 1994 reevaluierter Score ist der Düsseldorf-Score. Er nutzt zur Prognose den Hämoglobingehalt, die Thrombozytopenie, eine erhöhte Serumkonzentration der Laktatdehydrogenase (LDH) sowie den prozentualen Blastenanteil im Knochenmark (siehe Tabelle 8). Jeder Parameter wird mit einem Punkt bewertet. Daraus ergeben sich drei Risikogruppen (siehe Tabelle 9) [26].

Tabelle 8: Parameter zur Bestimmung des Düsseldorf-Scores

Parameter	Grenzwert
Hämoglobin	< 9 g / dl
Thrombozyten	< 100.000 / μ l
LDH	> 240 U / l
Blastenanteil Knochenmark	> 5 %

Tabelle 8: Parameter mit festgelegten Grenzwerten zur Bepunktung bei Zutreffen mit jeweils einem Punkt

Tabelle 9: Gesamtrisiko nach Düsseldorf-Score

Score	Risikogruppe
niedriges Risiko	0
intermediäres Risiko	1-2
hohes Risiko	3-4

Aul et al. konnten bereits 1994 zeigen, dass anhand der von ihnen gewählten Parameter sowohl signifikante Überlebensunterschiede als auch unterschiedliche Progressraten in eine AML prognostizierbar waren. Das Zwei-Jahres-Überleben betrug 86 % vs. 57 % vs. 14 %. Das Fünf-Jahres-Überleben betrug 53 % vs. 26 % vs. 0 % ($p < 0,00005$). Das kumulative Risiko, nach 2 Jahren eine AML entwickelt zu haben betrug für die einzelnen Gruppen 3 % vs. 12 % vs. 41 %.

Zudem konnten Germing et al. 2005 aufzeigen, dass eine erhöhte LDH-Aktivität im Serum mit einem schlechteren Gesamtüberleben und einer höheren Progressionsrate in eine AML einhergeht. [27]

1.5 Thrombozyten

In Blut finden sich drei Zellreihen: Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten. Erythrozyten sind für den Sauerstofftransport im Körper verantwortlich. Leukozyten dienen dem Immunsystem und reagieren z.B. auf Infektionen mit Veränderung der Zellzahl. Thrombozyten sind maßgeblich für die Blutgerinnung verantwortlich [28].

Thrombozyten werden im Knochenmark aus ihren Vorstufen – den Megakaryozyten – abgespalten. Diese entstehen wie alle hämatologischen Zellen aus Stammzellen. Aus diesen entwickeln sich zunächst Megakaryoblasten, welche zu Promegakaryoblasten und schließlich zu Megakaryozyten reifen. Aus ihnen werden Thrombozyten abgespalten. 2017 konnten Stegner et al. zeigen, dass sich Megakaryozyten im Knochenmark vornehmlich direkt in der vaskulären Nische, nahe der Gefäße, befinden und eine Freisetzung ins Blut damit erleichtert wird [29]. Thrombozyten können ungefähr fünf bis zwölf Tage ihre hämostatische Funktion ausreichend ausführen und werden am Ende ihres Lebenszyklus in der Milz gefiltert und abgebaut. Daher kann eine Splenektomie mit einer Thrombozytose im Verlauf einhergehen.

Während Megakaryozyten einen polyploiden Chromosomensatz aufweisen, bestehen Thrombozyten aus kernlosen, jedoch Granula-haltigen Zytoplasmaanteilen. Die Thrombopoese wird durch Thrombopoetin (TPO) stimuliert, in dem es zu einer vermehrten Reifung von Vorläufern zu Megakaryozyten führt. Thrombopoetin wird normalerweise in der Leber synthetisiert. Insgesamt dauert die Heranreifung von Thrombozyten ca. fünf bis zehn Tage. Bei Patienten mit MDS kommt es zu einer reduzierten Serumexpression unter anderem von Thrombopoetin [30].

Wie in den vorherigen Kapiteln beschrieben, sind unter anderem morphologische Veränderungen der Megakaryozyten für die Diagnosestellung relevant.

Schaut man sich die klinische Relevanz der Thrombozytenzahl für Patienten mit MDS an, finden sich multiple Publikationen und Studien. So untersuchten Neukirchen et al. 2009 den Zusammenhang von Thrombozytenzahl und hämorrhagischen Diathesen, wie z. B. gastrointestinalen Blutungen oder Epistaxis bei Patienten mit MDS. [31] Sie kamen in ihrer Untersuchung zu dem Fazit, dass eine Thrombozytopenie ein starker Prediktor für ein kurzes Überleben sei, welches jedoch nicht zwangsläufig mit einer hämorrhagischen Komplikation einhergehe. Diese Feststellung konnte 2016 durch Li et al. untermauert werden [32]. Sie beschrieben, dass Blutungskomplikationen einen hohen Einfluss auf Morbidität und Mortalität bei MDS-Patienten haben. Zudem konnte gezeigt werden, dass fehlreguliertes Thrombopoetin sowie eine erhöhte Apoptose-Rate beobachtet werden können.

Chemotherapeutische Ansätze, wie z. B. mit Lenalidomid oder Azacytidine können eine Thrombozytopenie ebenfalls verstärken. Dem entgegen steht der Einsatz von TPO-Rezeptoragonisten, wie z. B. Eltrombopag. Dieses zeigt neben dem thrombopoetischen Effekt ebenfalls einen inhibierenden Einfluss auf leukämische Zellen.

Itzykson et al. beschäftigten sich 2018 damit, dass Veränderungen der Thrombozytenzahl zu Beginn einer MDS-Erkrankung einen relevanten klinischen Einfluss auf Patienten mit *low risk* MDS haben [33]. Ein Absinken der Thrombozytenzahl um > 25 % im Vergleich zum Beginn der Erkrankung sagt ein kürzeres Gesamtüberleben voraus. Das Fünfjahres-Gesamtüberleben lag bei Patienten mit einem Thrombozytenverlust > 25 % bei 21,9 %, während es bei Patienten mit einem Verlust < 25 % bei 48,6 % lag. Strapatsas et al. konnten 2021 aus Daten des Düsseldorfer MDS-Registers zeigen, dass sowohl das Ausmaß der Thrombozytopenie zum Zeitpunkt der Diagnose als auch der unmittelbare Verlauf einen Einfluss auf AML-Progression und Gesamtüberleben haben [34].

Im Gegensatz dazu finden sich kaum Daten über den Einfluss einer Thrombozytose auf den Krankheitsverlauf. Thrombozytosen können verschiedene Ursachen zugrunde liegen. Wichtig ist die Unterscheidung einer reaktiven Thrombozytose von einer essentiellen Thrombozythämie. Häufig liegen chronischen Erhöhungen myeloproliferative Erkrankungen zugrunde.

Wie klinisch mit einer Thrombozytose – unabhängig von myelodysplastischen und myeloproliferativen Erkrankungen – umzugehen ist, ist weiterhin nicht einheitlich geklärt. Während bei unfallchirurgischen Patienten nach großen Traumata reaktive Thrombozytosen mit Zahlen über 1 Millionen Thrombozyten / μ l Blut beobachtet werden konnten, herrscht keine Einigkeit darüber, ob aufgrund der hohen Zellzahl Antikoagulanzen eingesetzt werden sollen. Saadi et al. beschäftigten sich aufgrund dieser Fragestellung mit Daten des *Los Angeles County Medical Center* Traumaregisters [35]. Sie untersuchten Daten von 6.985 Patienten, 95 (1,4 %) der Traumapatienten entwickelten eine extreme Thrombozytose (definiert als > 1 Millionen Thrombozyten / μ l Blut). Von diesen 95 Patienten wurden 41 (43 %) mit Aspirin – einem Thrombozytenaggregationshemmer – behandelt, während die Kontrollgruppe von 54 Patienten (57 %) keine gerinnungshemmende Therapie erhielt. Unterschiede in den Gruppen bezüglich Demographie oder Verletzungsmuster bestanden nicht. Es wurde sogar auf eine ähnliche Splenektomierate in beiden Gruppen geachtet, um diese als Störvariable auszuschließen. Die Untersuchung konnte keine Unterschiede bezüglich Mortalität, Komplikationen oder Dauer des Krankenhausaufenthaltes zeigen.

Die Forschungsgruppe um Harrison et al. veröffentlichten 2010 im *British Journal of Haematology* eine Leitlinie, welche Untersuchungen und Maßnahmen im Falle einer

Thrombozytose bei Erwachsenen und Kindern notwendig seien [36]. Einer der führenden Punkte war die Notwendigkeit der Unterscheidung reaktiver Thrombozytosen von essentiellen Thrombozythämie sowie MDS und MDS/MPN. Thrombozytosen lassen sich nicht nur in akut oder chronisch, sondern ähnlich wie MDS und MDS/MPN in primäre und sekundäre Erkrankungen aufteilen. Während es sich bei der essentiellen Thrombozythämie sowie bei Polycythaemia vera und Myelodysplasien mit Thrombozytose um primäre Ursachen handelt, werden Thrombozytosen im Rahmen von Infektionen, nach Splenektomie oder Operationen sowie nach Blutungen oder durch Eisenmangel als sekundär verursacht gewertet. Nicht zu vergessen sind auch iatrogen verursachte Thrombozytosen z. B. im Rahmen von Corticosteroid-Therapie oder Thrombopoetin-Applikation.

1.6 Klinische Symptome

Diese Arbeit setzt sich unter anderem mit der klinischen Relevanz der Thrombozytenzahl im Allgemeinen und einer Thrombozytose im Besonderen bei MDS und MDS/MPN auseinander. Neben den Symptomen sollen mögliche Therapieansätze hervorgehoben werden.

Sekeres et al. verfassten 2022 eine Übersichtsarbeit über Diagnostik und Therapie bei MDS [37]. In dieser Arbeit trugen sie unter anderem häufige Symptome bei Erstdiagnose zusammen. Es zeigte sich, dass sich Patienten häufig mit unspezifischer Allgemeinsymptomatik, inklusive Fatigue und reduziertem Appetit sowie einer normochromen, normozytären Anämie präsentierten. Gelegentlich zeigten sich zudem hämorrhagische Diathesen wie z.B. Zahnfleisch- oder Nasenbluten sowie Hämatome nach Bagateltraumen [4]. Diese sind meist durch Thrombozytopenien (mit-)verursacht. Es zeigte sich sogar, dass 40 % der 7.012 Patienten, welche in dieser Übersichtsarbeit betrachtet wurden, weniger als 100.000 Thrombozyten / μl Blut aufwiesen. 52 % der Patienten hatten einen Hämoglobinwert $< 10 \text{ g / dl}$. Ungefähr einem Drittel der Patienten wurden Erythrozytenkonzentrate zum Zeitpunkt der Erstdiagnose transfundiert.

Warum ist die Betrachtung dieser Symptome wichtig? Neben der Therapie der malignen Grunderkrankung geht es darum, für die Patienten möglichst gute Grundvoraussetzungen zu schaffen. Das beinhaltet neben eventueller Chemotherapie oder Stammzelltransplantationen die symptomatische Therapie [4].

Chronische Fatigue ist häufig ein Symptom der Anämie und sollte nicht mit dem chronischen Müdigkeitssyndrom (*chronic fatigue syndrome*) verwechselt werden [38]. Die WHO schlug zur Diagnose einer Anämie 2017 verschiedene Hämoglobin-Grenzwerte für Gesunde vor. Für erwachsene Männer gilt ein Hämoglobin-Gehalt von $\geq 13 \text{ g / dl}$ als normwertig. Für Frauen gibt es zwei unterschiedliche Werte, Schwangere sollten einen Wert $\geq 11 \text{ g / dl}$, Nicht-Schwangere einen Wert $\geq 12 \text{ g / dl}$ aufweisen [39]. Betrachten wir nun Hämoglobin etwas genauer. Hämoglobin besteht aus Globinen, also Proteinen, in denen ein Häm-Molekül gebunden ist und Häm, einer Komplexverbindung, die Eisen enthält. Aufgabe des Häms ist Sauerstoffbindung und über die Erythrozyten der Transport dessen in die Peripherie und Organe des Körpers. Eine geringe Hämoglobin-Konzentration kann durch verschiedene Ursachen bedingt sein. Zum einen können z. B. ein möglicherweise nutritiver Eisenmangel dazu beitragen, dass nicht genug Häm in Erythrozyten verbaut wird. Zum anderen können erhöhte Zellumsätze dazu beitragen, dass nicht genügend Erythrozyten vorhanden sind und daher die Gesamtkonzentration an Hämoglobin unzureichend ist. Daher reicht es nicht aus, lediglich die Hämoglobin-Konzentration zu betrachten – auch Anzahl und Morphe der Erythrozyten zu untersuchen.

Betrachtet man die Erythrozytenzahl, so zeigt sich, dass MDS-Patienten häufig eine geringere Zellzahl als gesunde Kontrollgruppen aufweisen [2]. Dies ist darin begründet, dass die dysplastischen Zellreihen einen Verdrängungseffekt auf gesunde Zellreihen ausüben und zusätzlich einen gesteigerten Zellumsatz aufweisen. Aufgrund dieser zwei Mechanismen sind Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten eine gute supportive Therapie der Anämie und mindern die unspezifische Allgemeinsymptomatik.

Eine weitere Therapieoption für die supportive Behandlung der Anämie ist die Stimulation der Erythropoese mittels Erythropoetins (EPO). Erythropoetin wird bei gesunden Menschen in der Niere synthetisiert und gelangt über die Blutbahn in das Knochenmark. Dort bindet es an Rezeptoren auf der Oberfläche von Erythroblasten – unreifen Vorläuferzellen und führt so zur Teilung und Reifung der Zellen in Erythrozyten. Ein natürlicher Reiz zur Erythropoetin-Bildung ist Hypoxie, vor allem in den Nierenarterien. Dies nutzen Spitzensportler vor Wettkämpfen bei der Durchführung von Höhentraining aus [40]. Von exogenem Erythropoetin profitieren Patienten mit hämatologischen Erkrankungen, Frühgeborene sowie Patienten mit Niereninsuffizienz. Bei Patienten mit MDS oder MDS/MPN ist in der Regel nicht die Erythropoetin-Synthese gestört. Es kommt jedoch aufgrund des dominierenden insuffizienten Klon zu einer geringeren Syntheserate an Erythrozyten oder, aufgrund von Dysplasie zur Produktion nicht vollständig funktionsfähiger Erythrozyten. Außerdem kann es zu einer erhöhten Apoptoserate – sprich einem erhöhten Abbau der Erythrozyten – kommen, welche die Anämie wiederum verstärkt [41].

Auch wenn Blutungskomplikationen deutlich seltener auftreten als eine Anämie [37], kann auch hier eine Transfusion von Thrombozyten oder die Stimulation durch Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten, z. B. Eltrombopag oder Romiplostim, supportiv eingesetzt werden [42]. Während Transfusionen von Thrombozytenkonzentraten eher kurzfristige Verbesserung bringen, ist die Applikation von Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten eine Möglichkeit, die endogene Thrombopoese anzuregen. Anhand der Daten des Düsseldorfer MDS-Registers konnten Strapatsas et al. 2021 zeigen, dass Blutungen bei Patienten mit Thrombozytopenie die dritthäufigste Todesursache sind. Aus diesem Grund ist eine Normalisierung der Thrombozytenzahl über ein supportives Maß hinaus erstrebenswert [34].

Meng et al. zeigten in einer Metaanalyse von acht randomisierten, kontrollierten Studien, dass gerade in Bezug auf *low risk* MDS das Risiko für Blutungskomplikationen durch Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten gesenkt werden konnte. Dieser Effekt ließ sich jedoch nicht auf *high risk* MDS übertragen. Ein Überlebensvorteil für Patienten, die mit Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten behandelt wurden, konnte ebenfalls nicht aufgezeigt werden [43]. Daher handelt es sich um eine wirksame, aber rein symptomatisch-supportive Therapie.

1.7 Zielsetzung der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit soll die Bedeutung der Thrombozytenzahl, insbesondere der Thrombozytose bei Erstdiagnose eines MDS bzw. einer MDS/MPN bezüglich klinischer Symptomatik, Therapie und Prognose untersucht werden.

Meist stellen Patienten sich bei Erstdiagnose mit hämatopoetischer Insuffizienz und damit einhergehenden klinischen Symptomen der Anämie vor. Seltener präsentieren sich die Patienten klinisch mit Infektanfälligkeit aufgrund einer Leukopenie oder Blutungen aufgrund einer Thrombozytopenie. In einigen Fällen liegt eine Zytopenie aller drei Zellreihen vor. Eine Vielzahl der Patienten bedarf Transfusionen von Erythrozyten-, teilweise auch von Thrombozytenkonzentraten. Organvergrößerungen von Milz und Leber sind zu beobachten [1, 2].

Eine kleine Patientenkohorte weist bei Erstdiagnose eine Thrombozytenzahl ≥ 450.000 Zellen/ μl Blut auf, während die weiteren Zellreihen weiterhin durch eine Zytopenie unterschiedlichsten Ausmaßes betroffen sein können. Gelegentlich kommt es auch erst im Verlauf oder intermittierend zum Anstieg der Thrombozyten über den oben genannten Grenzwert.

In der Literatur ist bekannt, dass MDS-Patienten mit einer Deletion am langen Arm des Chromosoms 5 eine Thrombozytose aufweisen können. Darüber hinaus gibt es die Entität der MDS/MPN-RS-T, bei der das Vorhandensein einer Thrombozytose als Diagnosekriterium obligat ist [13, 18].

Diese Arbeit untersucht, welchen Einfluss die Blutbildveränderungen auf die klinische Symptomatik und Komplikationsrate haben. Als weitreichendere Fragestellung beschäftigt sich diese Arbeit damit, ob die Thrombozytose als Prädiktor für den Erkrankungsprogress sowie die mögliche Transformation in eine AML dienen kann. Zu guter Letzt wird überprüft, ob die Überlebenszeit durch diese Blutbildveränderung beeinflusst wird.

2 Material und Methoden

Grundlage dieser Arbeit sind die Daten von Patienten aus dem Düsseldorfer MDS-Register. Dieses wurde 1982 ins Leben gerufen und sammelt seitdem die Daten von MDS-Patienten in Düsseldorf und Umgebung. Ziel des Registers ist es, durch eine umfassende Dokumentation von Daten wie Alter, Geschlecht und morphologischen Veränderungen im Blutbild und Knochenmark sowie dem klinischen Verlauf Prognosen über Überleben sowie Progression in eine AML stellen zu können. So ist es unter anderem dazu gekommen, dass das MDS-Register Düsseldorf bei der Entwicklung des Düsseldorf-Scores, des *IPSS* sowie der WHO-Klassifikation über myelodysplastische Syndrome selbst maßgeblich beteiligt war.

Einschlusskriterien:

In die Patientenkohorte wurden Patienten eingeschlossen, welche älter als 18 Jahre waren und eine Thrombozytose mit einer Thrombozytenzahl > 450.000 Zellen / μl Blut bei der Erstdiagnose der Erkrankung aufwiesen.

Die Vergleichsgruppe stellten die Patienten dar, welche ebenfalls älter als 18 Jahre waren und zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine normwertige Thrombozytenzahl oder eine Thrombozytopenie aufwiesen.

Ein Ausschluss von Subtypen hat bis auf die juvenile myelomonozytäre Leukämie (JMML), die Kinder und Jugendliche betrifft, nicht stattgefunden.

Die Datenerhebung erfolgt aus der Grundlage des MDS-Registers Düsseldorf, welches als *Microsoft Access*-Datenbank betrieben und gepflegt wird. Um den Verlauf der Patienten möglichst gut nachvollziehen zu können wurden fehlende Informationen in einem *follow up*-Prozess bei mitbehandelnden Ärzten sowie zum Teil auch bei Standesämtern erfragt.

Als allgemeine Parameter wurden erhoben: Alter, Geschlecht, Datum der Erstdiagnose sowie, falls vorhanden, ein Todesdatum. Des Weiteren wurden die Daten zum diagnostizierten Subtyp nach WHO-Klassifikation 2008 erfasst und – aufgrund der 2016 erschienen Neuerung – in diese Klassifikation übertragen. Zudem wurden bekannte Risikofaktoren der Patienten erfragt und Blutbildveränderungen sowie morphologische und zytogenetische Veränderungen erfasst. Weitere Daten wurden in Bezug auf die initial beobachtete Thrombozytose über die generelle Notwendigkeit von Transfusionen aber auch die Zeit bis zur ersten Transfusion und die anschließende Häufigkeit dokumentiert.

Die Datenerfassung selbst erfolgte zunächst mittels *Microsoft Excel* 2016. Die statistische Auswertung wurde mit dem Statistikprogramm *SPSS* Version 25 und 27 der *IBM*

Corporation durchgeführt. Die in dieser Arbeit gezeigten Diagramme entstanden durch SPSS Version 27.

Zur statistischen Auswertung der Daten wurden neben deskriptiver Statistik zur Beschreibung der Studienpopulation vor allem Überlebenszeitberechnungen mittels Kaplan-Meier-Überlebenskurven und multivariate Cox-Regressionen angefertigt. Zur Korrelationsberechnung wurden bivariate Korrelationen nach Spearman berechnet. Um auf die statistische Signifikanz möglicher Unterschiede zu testen, wurden Mittelwertvergleiche durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde vorab auf $p < 5\%$ festgelegt. Das Konfidenzintervall liegt bei 95%. Zuvor wurden regelmäßig Tests auf Normalverteilung durchgeführt.

Vor Beginn der Arbeit wurde überprüft, dass die Daten des MDS-Registers sowie die Verarbeitung dieser Daten durch ein positives Votum der Ethikkommission genehmigt wurde. Die relevanten Ethikvoten finden sich unter den Nummern: 3008, 3768 und 3973.

3 Ergebnisse

Auf den folgenden Seiten werden Tabellen genutzt, um die untersuchte Kohorte genauer darzustellen. Die Tabellen sind alle nach dem gleichen Schema aufgebaut. Es sind natürliche Zahlen und ein bis zwei Prozentwerte aufgeführt. Die natürliche Zahl stellt die Stichprobengröße dar. Der obere Prozentwert bezieht sich immer auf die jeweilige Spalte, der untere Prozentwert auf die jeweilige Zeile. Ist nur ein Prozentwert angegeben, bezieht er sich auf die Spalte.

3.1 Demographie

Insgesamt wurden 4.253 Patienten in die Untersuchungskohorte eingeschlossen.

3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Die Kohorte setzte sich zu 56,2 % aus Männern ($n = 2.392$) und zu 43,8 % aus Frauen ($n = 1.861$) zusammen. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung betrug 68 Jahre. 59,8 % der Patienten ($n = 2.544$) war zum Diagnosezeitpunkt älter, 40,2 % ($n = 1.709$) jünger als 67 Jahre.

Das mittlere Überleben lag bei 37 Monaten, wohingegen sich hier ein geschlechtsspezifischer Unterschied zeigte. Männer überlebten im Durchschnitt 33 Monate, während Frauen 41 Monate überlebten

3.1.2 Subtypen

Wie bereits in der WHO-Klassifikation vermerkt, ist auch in den Daten des Düsseldorfer MDS-Registers der Subtyp MDS-MLD mit 35,3 % der Fälle ($n = 1.500$) der am häufigsten diagnostizierte Subtyp. Darauf folgten mit 14,4 % ($n = 611$) und 11,5 % ($n = 487$) MDS-EB2 und MDS-EB1.

Bezüglich geschlechtsspezifischer Unterschiede ist zu erwähnen, dass Frauen in der Regel an risikoärmeren Subtyp erkranken. Beispielsweise wurde die Diagnose eines MDS-del5(q) bei Frauen in 4,7 % ($n = 87$) der Fälle gestellt. Bei Männern lag der Anteil lediglich bei 1,9 % ($n = 45$). Auch liegt der Anteil von Subtypen mit einer Thrombozytose (wie z. B. MDS/MPN-RS-T) bei Frauen mit 3 % ($n = 55$) höher als bei Männern mit 1,8 % ($n = 44$). Auch ein MDS mit Einliniendysplasie (MDS-SLD) wird bei Frauen (7,4 %, $n = 138$) häufiger diagnostiziert als bei Männern (6,1 %, $n = 146$; siehe Tabelle 10). Ergänzend lässt sich jedoch sagen, dass beispielsweise die Kohorte der Patienten mit MDS-SLD im Düsseldorfer MDS-Register zu 51,4 % aus Männern, zu 48,6 % aus Frauen besteht.

Tabelle 10: Häufigkeiten der diagnostizierten Subtypen im Düsseldorfer MDS-Register

	Gesamtkohorte	Männer	Frauen
MDS-SLD	284 6,7 %	146 6,1 %	138 7,4 %
		51,4 %*	48,6 %*
MDS-MLD	1.500 35,3 %	857 35,8 %	643 34,6 %
		57,1 %*	42,9 %*
MDS-del(5q)	132 3,1 %	45 1,9 %	87 4,7 %
		34,0 %*	66,0 %*
MDS-RS-SLD	232 5,5 %	109 4,6 %	123 6,6 %
		47,0 %*	53,0 %*
MDS-RS-MLD	27 0,6 %	14 0,6 %	13 0,7 %
		51,9 %*	48,1 %*
MDS-EB1	487 11,5 %	283 11,8 %	204 11,0 %
		58,1 %*	41,9 %*
MDS-EB2	611 14,4 %	354 14,8 %	257 13,8 %
		57,9 %*	42,1 %*
AML	361 8,5 %	202 8,4 %	159 8,5 %
		56,0 %*	44,0 %*
CMML-0	211 5,0 %	141 5,9 %	70 3,8 %
		66,8 %*	33,2 %*
CMML-I	174 4,1 %	112 4,7 %	62 3,3 %
		64,4 %*	35,6 %*
CMML-II	103 2,4 %	64 2,7 %	39 2,1 %
		62,1 %*	37,9 %*
MDS-U	25 0,6 %	17 0,7 %	8 0,4 %
		68,0 %*	32,0 %*
MDS/MPN-RS-T	99 2,3 %	44 1,8 %	55 3,0 %
		44,4 %*	55,6 %*
MDS/MPN-U	7 0,2 %	4 0,2 %	3 0,2 %
		57,1 %*	42,9 %*
Gesamt	4.253 100 %	2.392 100 %	1.861 100 %
		56,2 %*	43,8 %*

Tabelle 10: Häufigkeiten der diagnostizierten Subtypen nach Geschlecht obere Prozentwerte gelten spaltenweise; * kennzeichnet die Prozentwerte für den jeweiligen Subtypen zeilenweise

Tabelle 11 zeigt die Verteilung der diagnostizierten Subtypen nach Thrombozytenzahl. Leitliniengemäß wird bei Vorliegen von Ringsideroblasten und Thrombozytose ein MDS/MPN-RS-T diagnostiziert. Dadurch ergibt sich, dass bei Patienten mit Thrombozytose anders als in der Gesamtkohorte die drei am häufigsten diagnostizierten Subtypen MDS/MPN-RS-T, MDS-MLD und MDS-del(5q) sind. Während MDS-MLD bei Patienten mit Thrombozytose der zweithäufigste Subtyp ist, stellen diese Patienten lediglich 4,2 % der Patienten mit MDS-MLD dar. Die meisten Patienten mit MDS-MLD weisen normwertige Thrombozytenzahlen auf (56,8 %), gefolgt von Thrombozytopenie (39,0 %).

Tabelle 11: Häufigkeiten der diagnostizierten Subtypen im Düsseldorfer MDS-Register, nach Thrombozytenzahl aufgeschlüsselt

	Thrombozytopenie		normwertige Thrombozyten		Thrombozytose	
MDS-SLD	107	5,9 %	169	7,8 %	8	3,0 %
n = 284	37,7 %*		59,5 %*		2,8 %*	
MDS-MLD	585	32,3 %	852	39,2 %	63	23,5 %
n = 1.500	39,0 %*		56,8 %*		4,2 %*	
MDS-del(5q)	16	0,9 %	88	4,0 %	28	10,4 %
n = 132	12,1 %*		66,7 %*		21,2 %*	
MDS-RS-SLD	17	0,9 %	215	9,9 %		
n = 232	7,3 %*		92,7 %*			
MDS-RS-MLD	7	0,4 %	20	0,9 %		
n = 27	25,9 %*		74,1 %*			
MDS-EB1	255	14,1 %	215	9,9 %	17	6,3 %
n = 487	52,4 %*		44,1 %*		3,5 %*	
MDS-EB2	363	20,1 %	235	10,8 %	13	4,9 %
n = 611	59,4 %*		38,5 %*		2,1 %*	
AML	224	12,4 %	131	6,0 %	6	2,2 %
n = 361	62,1 %*		36,3 %*		1,6 %*	
CMML-0	81	4,5 %	119	5,5 %	11	4,1 %
n = 211	38,4 %*		56,4 %*		5,2 %*	
CMML-I	86	4,8 %	75	3,4 %	13	4,9 %
n = 174	49,4 %*		43,1 %*		7,5 %*	
CMML-II	58	3,2 %	40	1,8 %	5	1,9 %
n = 103	56,3 %*		38,8 %*		4,9 %*	
MDS-U	8	0,4 %	16	0,7 %	1	0,4 %
n = 25	32,0 %*		64,0 %*		4,0 %*	
MDS/MPN-RS-T					99	100 %
n = 99					100 %*	
MDS/MPN-U	2	0,1 %	1	0,0 %	4	1,5 %
n = 7	28,6 %*		14,3 %*		57,1 %*	
Gesamt	1.809	100 %	2.176	100 %	268	100 %
n = 4.253	42,5 %*		51,2 %*		6,3 %*	

Tabelle 11: Häufigkeiten der diagnostizierten Subtypen nach Thrombozytenzahl Prozentwerte in Bezug auf jeweiligen Subtypen, * kennzeichnet die Prozentwerte für den jeweiligen Subtypen zeilenweise

3.1.3 Primäre und sekundäre Erkrankungen

Bei der Differenzierung zwischen primären und sekundärem MDS liegt ebenfalls ein geschlechtsspezifischer Unterschied vor. Während in der Gesamtpopulation sekundäres MDS in lediglich 4,3 % (n = 184) der Fälle auftrat, zeigte sich, dass Männer in der Regel seltener an einem sekundären MDS erkranken. Hier zeigte sich eine Erkrankungshäufigkeit von lediglich 3 % (n = 71), wohingegen die Häufigkeit bei Frauen 6,1 % (n = 113) betrug.

Betrachtet man, wie viele der Patienten eine MDS-Diagnose bei vorbekannter hämatologischer Erkrankung erhielten, zeigt sich ein Anteil von 3,1 % (n = 131) in der gesamten Kohorte. Frauen sind mit 2,4 % (n = 45) jedoch weniger häufig betroffen als Männer mit 3,6 % (n = 86; siehe Tabelle 12). Dies zeigt sich auch, wenn man betrachtet, wie die Geschlechterverteilung bei sekundärem MDS ist. Von 184 Patienten mit sekundärem MDS sind 38,6 % Männer, 61,4 % Frauen. Dem entsprechend erkranken Männer häufiger an primärem MDS. Sie stellen außerdem im Düsseldorfer MDS-Register die größere Kohorte von MDS-Erkrankungen nach hämatologischer Vorerkrankung dar (65,6 % vs. 34,4 %)

Tabelle 12: Häufigkeiten des primären und sekundären MDS

	Gesamtkohorte	Männer	Frauen
primäres MDS	3.938 92,6 %	2.235 93,4 %	1.703 91,5 %
		56,8 %*	43,2 %*
sekundäres MDS	184 4,3 %	71 3,0 %	113 6,1 %
		38,6 %*	61,4 %*
bei hämatologischer Erkrankung	131 3,1 %	86 3,6 %	45 2,4 %
		65,6 %*	34,4 %*
Gesamt	4.253 100 %	2.392 100 %	1.861 100 %
		56,2 %*	43,8 %*

Tabelle 12: Häufigkeiten von primärem und sekundärem MDS nach Geschlecht, * kennzeichnet die Prozentwerte für die jeweilige Erkrankungsform zeilenweise

3.1.4 Prognose-Scores

Aus den Daten des Düsseldorfer MDS-Registers ließ sich für 1.802 Patienten das Risiko nach IPSS-R bestimmen. Für den Großteil der Kohorte war dies aufgrund der Datenqualität nicht möglich. Das Risiko im IPSS-R lässt sich in fünf Untergruppen von *very low* bis *very high* aufteilen. Die größte Gruppe mit 29,7 % (n = 536) weist ein *low risk* auf. Nachfolgend wurde in absteigender Reihenfolge ein *intermediate risk* bei 22,9 % (n = 412) Patienten, ein *high risk* bei 19,8 % (n = 357) und ein *very high risk* bei 16,8 % (n = 302) festgestellt. Am seltensten wurden Patienten der Gruppe *very low risk* in 10,8 % der Fälle (n = 195) zugeordnet.

Diese Reihenfolge lässt sich auch darstellen, wenn man sich den IPSS-R nach Geschlechtern getrennt sortiert ansieht. Auffällig ist jedoch, dass bei Männern tendenziell etwas öfter ein *intermediate risk* festgestellt wird (23,4 %, n = 254) als bei Frauen (22,0 %, n = 158). Bei Frauen ist die mit Abstand größte Risikogruppe *low risk* (31,5 %, n = 226). Bei Männern ist diese ebenfalls die größte Gruppe, stellt jedoch nur 28,6 % (n = 310) der männlichen Studienkohorte dar. Dafür wird Männern etwas häufiger ein *very low risk* bescheinigt (11,2 %, n = 121) als Frauen (10,3 %, n = 74).

Während die geschlechtsspezifischen Unterschiede bereits bekannt sind, geht es im folgenden Abschnitt um den Einfluss der Thrombozytenzahl. Eine Thrombozytopenie fließt in die Bepunktung des IPSS-R ein. Es stellt sich nun also die Frage, ob Patienten mit einer Thrombozytose aufgrund der Zellzahl ein niedrigeres Risiko haben als die Vergleichsgruppen oder ob es keine Unterschiede gibt. Während Patienten mit Thrombozytopenie in 11,7 % ein hohes und in 12,9 % ein sehr hohes Risiko haben, weisen Patienten mit Thrombozytose zum Zeitpunkt der Erstdiagnose meist ein niedriges Risiko auf (22,0 %, n = 59; siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Häufigkeiten der IPSS-R-Risikogruppen nach Thrombozytenzahl

Risiko	Thrombozytopenie		normwertige Thrombozyten		Thrombozytose	
very low	44	2,4 %	134	6,2 %	17	15,3 %
n = 195	22,6 %*		68,7 %*		8,7 %*	
low	132	7,3 %	345	15,9 %	59	22,0 %
n = 536	24,6 %*		64,4 %*		11,0 %*	
intermediate	222	12,3 %	176	8,1 %	14	5,2 %
n = 412	53,9 %*		42,7 %*		3,4 %*	
high	211	11,7 %	130	6,0 %	16	6,0 %
n = 357	59,1 %*		36,4 %*		4,5 %*	
very high	233	12,9 %	64	2,9 %	5	1,9 %
n = 302	77,2 %*		21,2 %*		1,6 %*	
Gesamt	842	100 %	849	100 %	111	100 %
n = 1.802	46,7 %*		47,1 %*		6,2 %*	

Tabelle 13: Häufigkeiten der IPSS-R-Risikogruppen nach Thrombozytenzahl, * kennzeichnet die Prozentwerte für die jeweilige Risikogruppe zeilenweise

Betrachtet man den Düsseldorf-Score, sind deutlich mehr Daten im Register vorhanden. Der Score teilt sich in drei Risikogruppen – *low*, *intermediate* und *high* – auf. Sowohl in der Gesamtpopulation, als auch bei Männern und Frauen getrennt, ist die *intermediate*-Gruppe die Größte (62,9 % der Gesamt- sowie Einzelkohorten, n = 2.364 vs. 1.325 (Männer) vs. 1.039 (Frauen)). Die darauffolgende Gruppe der Patienten mit einem *high* risk stellt 20,9 % (n = 784) der Gesamtpopulation mit einem tendenziell häufigeren Vorkommen bei Männern (21,2 %, n = 446) im Vergleich zu Frauen (20,4 %, n = 338). Die kleinste Gruppe stellen die Patienten mit einem niedrigen Risiko dar. Diese Gruppe macht 16,3 % (n = 611) der Gesamtkohorte aus. Frauen werden tendenziell häufiger dieser Gruppe zugeordnet (16,7 %, n = 276) als Männer (15,9 %, n = 335).

Ähnlich wie in den IPSS-R fließt auch die Thrombozytenzahl in die Bepunktung des Düsseldorf-Scores ein. Eine Thrombozytopenie < 100.000 / µl Blut wird mit einem Punkt bewertet. Es zeigt sich, dass in der Patientengruppe mit Thrombozytopenie kein niedriges Risiko prognostiziert wurde. In allen drei Gruppen ist die Gruppe mit intermediärem Risiko am höchsten – auch in der Gruppe mit Thrombozytose (70,4 %, n = 164; siehe Tabelle 14). Und auch hier zeigt sich, dass Patienten mit Thrombozytose – obwohl *intermediate risk* die größte Risikogruppe für diese Patienten darstellt – nur einen sehr kleinen Anteil an der gesamten Risikogruppe ausmachen. In Zahlen bedeutet das: 70,4 % der Patienten mit Thrombozytose bekamen ein *intermediate risk* bescheinigt. Die 164 Patienten dieser Gruppe machen jedoch nur 6,9 % aller *intermediate risk* Patienten aus.

Tabelle 14: Häufigkeiten der Risikogruppen des Düsseldorf-Scores nach Thrombozytenzahl

Risiko	Thrombozytopenie		normwertige Thrombozytenzahl		Thrombozytose	
low			549	28,8 %	62	26,6 %
n = 611			89,9 %*		10,1 %*	
intermediate	949	58,5 %	1.251	65,7 %	164	70,4 %
n = 2.364	40,1 %*		53,0 %*		6,9 %*	
high	672	41,5 %	105	5,5 %	7	3,0 %
n = 784	85,7 %*		13,4 %*		0,9 %*	
Gesamt	1.621	100 %	1.905	100 %	233	100 %
n = 3.759	43,1 %*		50,7 %*		6,2 %*	

Tabelle 14: Häufigkeiten der Risikogruppen des Düsseldorf-Scores nach Thrombozytenzahl; * kennzeichnet die Prozentwerte für die jeweilige Risikogruppe zeilenweise

3.2 Klinische und laborchemische Parameter

3.2.1 Thrombozytenzahl bei Erstdiagnose

Zum Diagnosezeitpunkt wiesen 6,3 % (n = 268) der Patienten aus dem Düsseldorfer MDS-Register eine Thrombozytose auf. 51,2% der Patienten (n = 2.176) hatten zum Diagnosezeitpunkt eine normwertige Thrombozytenzahl. 42,5 % (n = 1.809) wiesen eine Thrombozytopenie auf (siehe Tabelle 15.)

Tabelle 15: Verteilung der Thrombozytenwerte nach Geschlecht

	Gesamtkohorte	Männer	Frauen
Thrombozytopenie	1.809 42,5 %	1.083 45,3 %	726 39,0 %
		59,9 %*	40,1 %*
normwertige Thrombozyten	2.176 51,2 %	1.180 49,3 %	996 53,5 %
		54,2 %*	45,8 %*
Thrombozytose	268 6,3 %	129 5,4 %	139 7,5 %
		48,1 %*	51,9 %*
Gesamt	4.253 100 %	2.392 100 %	1.861 100 %
		56,2 %*	43,8 %*

Tabelle 15: Verteilung der Thrombozytenwerte nach Geschlecht, * kennzeichnet die Prozentwerte für die jeweilige Thrombozytengruppe zeilenweise

Sowohl Männer als auch Frauen haben zum Zeitpunkt der Erstdiagnose meist normwertige Thrombozyten. Frauen weisen häufiger als Männer eine Thrombozytose auf (51,9 % vs. 48,1 %) und seltener einer Thrombozytopenie (40,1 % vs. 59,9 %), siehe Vergleich Tabelle 14.

Berechnet man nun die Mediane und Mittelwerte für die Gesamtkohorte und nach Geschlecht getrennt, zeigt sich auch hier eine im Mittel höhere Thrombozytenzahl bei Frauen (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Mediane und Mittelwerte der Thrombozytenwerte nach Geschlecht

	Gesamtkohorte	Männer	Frauen
Median	119.000 / μ l	111.000 / μ l	134.000 / μ l
Mittelwert	173.000 / μ l	161.000 / μ l	187.000 / μ l

3.2.2 Morphologie der Thrombozyten im peripheren Blut und Knochenmark

Im Register werden auch die mikroskopischen Befunde von peripherem Blut und Knochenmark gesammelt.

In histologischen Befunden wurde in allen drei Gruppen eine Dysmegakaryopoese gesehen. Bei Patienten mit Thrombozytose trat diese in 69,6 % (n = 71) der dokumentierten Fälle auf. Patienten mit normwertigen Thrombozyten wiesen diese in 67,6 % der Fälle (n = 605) auf, Patienten mit Thrombozytopenie in 75,7 % der Fälle (n = 564).

In Bezug auf die Gesamt-Zellularität wurde das Knochenmark von Patienten mit Thrombozytopenie sowie mit normwertigen Thrombozyten histologisch führend als hyperzellulär bewertet (47,5 %, n = 475 bei Thrombozytopenie; 45,6 %, n = 533 bei normwertigen Thrombozyten). Im Vergleich dazu wurde das Knochenmark von Patienten mit Thrombozytose in 53,8 % (n = 35) als hypozellulär, 21,5 % (n = 14) als normozellulär und in 24,6 % (n = 16) als hyperzellulär bewertet. Betrachtet man die Zellularität der Megakaryozyten alleine, zeigt sich jedoch, dass führend eine Hyperzellularität vorliegt (75,3 %, n = 67). Danach wurde die Zellularität in absteigender Reihenfolge als normozellulär (20,2 %, n = 18) und hypozellulär (4,5 %, n = 4) gewertet (siehe Tabelle 17.)

Tabelle 17: Histologische Bewertung der Knochenmarkzellularität bei Thrombozytose

	hypozellulär		normozellulär		hyperzellulär		Gesamt
Gesamtes Knochenmark	35	53,8 %	14	21,5 %	16	24,6 %	65
Megakaryopoese	4	4,5 %	18	20,2 %	68	75,3 %	89

Die oben beschriebene Dysmegakaryopoese wurde auch in mikroskopischen Untersuchungen durch Hämatologen gesehen. Zudem bestand auch eine Übereinstimmung mit dem histologischen Befund in Bezug auf die Zellularität. Patienten mit Thrombozytose weisen ein in Bezug auf die Megakaryozyten hyperzelluläres Knochenmark auf.

Neben Proben aus Knochenmark wurden auch periphere Blutproben mikroskopiert. Eine Anisozytose der Thrombozyten lag in allen drei Patientengruppen meist nicht vor. Ebenso lagen nur bei den wenigen Patienten Mikro- und Megathrombozyten, Mikromegakaryozyten sowie eine Hypersegmentierung der Megakaryozyten vor.

In der Gruppe der Patienten mit Thrombozytose wurden jedoch relativ gesehen häufiger mononukleäre Megakaryozyten gesehen (53,4 %, n = 126), im Vergleich zu den

Kontrollgruppen (37,4 %, n = 700 für normwertige Thrombozyten; 38,6 %, n = 571 für Thrombozytopenie).

3.2.3 Thrombembolie und Blutungen bei Erstdiagnose

Das Hauptaugenmerk dieser Arbeit liegt auf dem Einfluss der Thrombozytose auf den Krankheitsverlauf und das Überleben der Patienten. Neben den reinen Laborparametern gibt es auch Komplikationen, die mit veränderten Zellzahlen einhergehen können.

Im Düsseldorfer MDS-Register wurden von 1.143 Patienten Informationen zu thrombembolischen Ereignissen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erfasst. Diese Ereignisse umfassen unter anderem die tiefe Venenthrombose (TVT), Lungenarterienembolie (LAE), den cerebralen ischämischen Insult sowie transitorisch ischämische Attacken (TIA). Zudem wurden periphere Durchblutungsstörungen und eine arterielle Verschlusskrankheit erfasst. Weitere thrombembolische Ereignisse wurden unter „sonstige“ zusammengefasst. Der Großteil der Patienten, nämlich 91,1 % (n = 1041), hatte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose kein thrombembolisches Ereignis (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Thrombembolische Ereignisse bei Erstdiagnose

Thrombembolisches Ereignis		
Tiefe Venenthrombose	28	27,5 %
Lungenarterienembolie	20	19,6 %
Schlaganfall / ischämischer Insult	17	16,7 %
TIA	5	4,9 %
arterielle Verschlusskrankheit	15	14,7 %
periphere Durchblutungsstörung	3	2,9 %
sonstige Ereignisse	14	13,7 %
Gesamt	102	100 %

Tabelle 18: Thrombembolische Ereignisse bei Erstdiagnose in der Gesamtkohorte

Für Patienten mit Thrombozytose fanden sich im Register 154 Datenpunkte. 89,6 % (n = 138) der Patienten hatten sicher kein thrombembolisches Ereignis. So ergibt sich, dass lediglich 16 der 102 (15,7 %) thrombembolischen Ereignisse bei Patienten mit Thrombozytose auftraten. 37,5 % (n = 6) waren ischämische Schlaganfälle, 31 % (n = 5) tiefe Venenthrombosen und 31 % (n = 5) arterielle Verschlusskrankheiten.

Bei Patienten mit normwertigen Thrombozyten traten 38 der 102 thrombembolischen Ereignisse auf (37,3 %; siehe Tabelle 19). Die meisten Ereignisse traten bei Patienten mit Thrombozytopenie auf, insgesamt 47 % der Ereignisse (n = 48).

Tabelle 19: Auftreten thrombembolischer Ereignisse nach Thrombozytenzahl

	Thrombozytopenie	normwertige Thrombozyten	Thrombozytose
Thrombembolische Ereignisse n = 102	48 47,0 %	38 37,3 %	16 15,7 %

Im MDS-Register finden sich auch vereinzelt Daten zu thrombembolischen Ereignissen im Verlauf der Erkrankung. Es liegen insgesamt 15 Datenpunkte vor, 60 % (n = 9) der Patienten hatten im Verlauf sicher kein thrombembolisches Ereignis. 33,3 % (n = 5) erlitten im Verlauf einen ischämischen Insult / Schlaganfall, 6,7 % (n = 1) litt unter einer tiefen Venenthrombose.

Auch das Auftreten von Blutungen zum Diagnosezeitpunkt und im Verlauf ist von klinischer Relevanz. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wurden 1.912 Datenpunkte erfasst. Bei 84,4 % (n = 1.614) der Patienten lag sicher keine hämorrhagische Diathese oder Blutung vor. Von den 298 dokumentierten Blutungsereignissen fielen 61,7 % (n = 184) auf Petechien – Hautunterblutungen – zurück. 16,5 % (n = 49) der Ereignisse waren gastrointestinale Blutungen auf. 12,4 % (n = 37) der 298 Ereignisse waren als Blutungen der Nasen- und Mundschleimhaut dokumentiert. Deutlich seltener traten eine Hämaturie (7,4 %, n = 22) und Retinalblutungen (2,0 %, n = 6) auf (siehe Vergleich Tabelle 20).

Tabelle 20: Auftreten hämorrhagischer Diathesen bei Erstdiagnose

hämorrhagische Diathese	
Petechien	184 61,7 %
gastrointestinale Blutungen	49 16,5 %
Blutung d. Nasen- und Mundschleimhaut	37 12,4 %
Hämaturie	22 7,4 %
Retinalblutungen	6 2,0 %
Gesamt	298 100 %

Tabelle 20: Auftreten hämorrhagischer Diathesen bei Erstdiagnose in der Gesamtkohorte

Für den Verlauf wurden 473 Datenpunkte erhoben. Bei 97,3 % (n = 460) der Patienten traten keine Blutungsereignisse auf. Bei 2,7 % (n = 13) kam es zu nicht spezifizierten hämorrhagischen Diathesen.

Ähnlich wie zuvor bei den thrombembolischen Ereignissen zeigte sich bei Patienten mit Thrombozytopenie ein gehäuftes Auftreten von Blutungskomplikationen. Von den 298 Blutungsereignissen konnten 71,1 % (n = 212) Patienten mit Thrombozytopenie zugeordnet werden. Patienten mit normwertigen Thrombozyten wiesen in 25,8 % (n = 77) der Fälle ein Blutungsereignis auf. Patienten mit Thrombozytose erlitten in 3,0 % (n = 9) hämorrhagische Ereignisse (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: Auftreten hämorrhagischer Diathesen nach Thrombozytenzahl

	Thrombozytopenie	normwertige Thrombozyten	Thrombozytose
hämorrhagische Diathese n = 298	212 71,2 %	77 25,8 %	9 3,0 %

3.2.4 Anämie und Allgemeinzustand

Neben Blutungen und thrombembolischen Ereignissen kann es auch zu unspezifischer Allgemeinsymptomatik kommen. Nicht selten ist die reduzierte Belastbarkeit, anhaltende Müdigkeit oder Blässe initialer Vorstellungsgrund der Patienten. Diese Symptomatik kann auf eine Anämie hindeuten. Im Düsseldorfer MDS-Register liegen von insg. 1.987 Patienten Informationen bezüglich Anämiesymptomatik vor. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wiesen 67,8 % (n = 1348) der Patienten eine klinisch relevante Anämie auf. Lediglich 32,2 % (n = 639) gaben Beschwerdefreiheit an.

Einige Patienten stellen sich auch mit Infektanfälligkeit vor. Dies kann hinweisend auf eine Leukozytopenie sein. Es liegen in Bezug auf Infektanfälligkeit Daten von 1.721 Patienten vor. 74,4 % (n = 1285) der Patienten gaben an, nicht verstärkt infektanfällig zu sein. Von den 436 Patienten, die ein gehäuftes Auftreten von Infekten berichteten, fielen 63,1 % (n = 275) auf respiratorische Infekte, 12,6 % (n = 55) auf Infektionen der Harnwege und 24,3 % (n = 106) auf sonstige Infekte zurück.

Im Verlauf wurden lediglich 482 Datenpunkte über die Infektanfälligkeit erhoben. 91,1 % der Patienten (n = 439) gaben an, keine nennenswerte Anfälligkeit zu verspüren. 8,9 % der Patienten (n = 43) berichteten von einer Infektanfälligkeit.

Fasst man diese und weitere Symptome zusammen, kann der Allgemeinzustand der Patienten bewerten. Im MDS-Register finden sich von 2.268 Patienten Informationen zum Allgemeinzustand bei Erstdiagnose. Der Großteil – 46,7 % der Patienten (n = 1.060) – hatte zum Diagnosezeitpunkt einen ausreichenden Allgemeinzustand. 37,8 % (n = 857) wiesen einen reduzierten Allgemeinzustand auf. 11,3 % (n = 257) der Patienten zeigten sich in gutem Allgemeinzustand und 4,1 % (n = 94) präsentierten sich in deutlich reduziertem Allgemeinzustand.

3.3 Daten des klinischen Verlaufs – Thrombozytenzahlen, Transfusionspflichtigkeit, medikamentöse Stimulation

3.3.1 Thrombozytenzahlen im Verlauf

Trotz intensiver *follow up*-Bemühungen ist es nur bei einigen Patienten des Düsseldorfer MDS-Registers möglich gewesen, Folgedaten zu erheben.

Für den Verlauf der Thrombozytenzahl wurde der Fokus auf die 268 Patienten mit Thrombozytose gelegt. Von diesen Patienten ließ sich für ungefähr die Hälfte (n = 123) ein Verlauf darstellen. Als relevanter Grenzwert wurden erneut 450.000 Thrombozyten / μl Blut festgelegt.

Es zeigt sich, dass 17,1 % (n = 21) keine Reduktion der Thrombozytenzahl aufwiesen. 16,3 % (n = 20) erlitten eine Thrombozytenreduktion um mindestens eine Millionen Thrombozyten / μl Blut, verblieben jedoch weiterhin über dem festgelegten Grenzwert. Der Großteil der Patienten (56,1 %, n = 69) sank im Verlauf mit der Thrombozytenzahl unter den Grenzwert, verblieb jedoch im Normbereich. Einige wenige Patienten hatten einen Thrombozytenabfall unter 100.000 Zellen / μl Blut (3,3 %, n = 4), unter 50.000 Zellen / μl Blut (4,9 %, n = 6) und sogar unter 10.000 Zellen / μl Blut (2,4 %, n = 3), siehe Tabelle 22. Im Mittel dauerte es ca. 17 Monate bis zum Abfall der Thrombozyten. Die Streuung ist jedoch sehr groß und liegt zwischen 0 und 156 Monaten.

Tabelle 22: Art eines möglichen Thrombozytenabfalls im Verlauf

Art des Thrombozytenabfalls		
kein Abfall	21	17,1 %
mind. Reduktion um eine Millionen Zellen, weiterhin > 450.000 / μl	20	16,3 %
< 450.000 / μl	69	56,1 %
< 100.000 / μl	4	3,3 %
< 50.000 / μl	6	4,9 %
< 10.000 / μl	3	2,4 %
Gesamt	123	100 %

Über einen Anstieg der Thrombozytenzahl finden sich für 106 Patienten Informationen. 50,9 % (n = 54) der Patienten zeigten keinen Anstieg der Thrombozytenzahl im Verlauf. 13,2 % (n = 14) wiesen leichte Anstiege (um weniger als 100.000 Thrombozyten / μl Blut) auf. 24,5 % (n = 26) zeigten einen Anstieg um mindestens 100.000 Thrombozyten / μl Blut, verbleiben mit der Zellzahl jedoch unter 1.000.000 Thrombozyten / μl Blut, wohingegen

11,3 % (n = 12) sogar über 1.000.000 Thrombozyten / μl Blut anstiegen (siehe Tabelle 23). Die Zeit bis zum Anstieg betrug im Mittel 14,37 Monate und verteilte sich über eine Zeit von 0 bis 78 Monaten.

Tabelle 23: Art eines möglichen Thrombozytenanstiegs im Verlauf

Art des Thrombozytenanstiegs		
kein Anstieg	54	50,9%
geringer Anstieg	14	13,2 %
Anstieg mind. + 100.000, insg. < 1.000.000 / μl	26	24,5 %
Anstieg > 1.000.000 / μl	12	11,3 %
Gesamt	106	100 %

3.3.2 Transfusionspflichtigkeit – Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate

Neben der Thrombozytenzahl an sich liefern auch Daten zur Transfusionspflichtigkeit Aufschluss über den klinischen Verlauf eines MDS bzw. einer MDS/MPN.

Zum Zeitpunkt der Diagnose wiesen 24,5 % (n = 1.044) der Patienten im Düsseldorfer MDS-Register Transfusionsbedarf auf. Es wurde zunächst nicht unterschieden, ob Erythrozytenkonzentrate (EK) bei Anämie oder Thrombozytenkonzentrate (TK) bei Blutungsereignissen transfundiert wurden. 23,2 % (n = 988) wiesen sicher keinen Transfusionsbedarf auf. Bei 52,2 % (n = 2.221) der Patienten ließen sich keine sicheren Informationen generieren. Transfusionsbedarf im Verlauf bestand bei 31,5 % (n = 1.338) der Patienten, wohingegen 3,6 % (n = 152) sicher keinen Transfusionsbedarf aufwiesen und für 65,0 % (n = 3.187) keine Informationen vorlagen.

Im Folgenden (siehe Tabelle 24) soll nun der Transfusionsbedarf für Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate gesondert betrachtet werden. Die hier genannten Daten beziehen sich auf den gesamten Erkrankungsverlauf. 49,6 % (n = 2.110) der Patienten erhielten Erythrozytenkonzentrate. 17,0 % (n = 721) hatten sicher keinen Transfusionsbedarf. Thrombozytenkonzentrate erhielten 12,5 % (n = 532) der Patienten, kein Transfusionsbedarf bestand bei 12,6 % (n = 534).

Tabelle 24: Transfusionspflichtigkeit über den gesamten Krankheitsverlauf

Transfusionspflichtigkeit	Erythrozytenkonzentrate	Thrombozytenkonzentrate
ja	2.110 49,6 %	532 12,5 %
nein	721 17,0 %	534 12,6 %
unbekannt	1.422 33,4 %	3.187 74,9 %
Gesamt	4.253 100 %	

Da Therapien auch Einfluss auf den Transfusionsbedarf haben können, wurden auch dazu Daten im Düsseldorfer MDS-Register erhoben. Insgesamt lagen 231 Daten vor. Das entspricht 5,4 % der Gesamtkohorte. Es zeigte sich bei 40,2 % (n = 93) ein gleichbleibender Transfusionsbedarf. 24,7 % (n = 57) der Patienten wiesen einen ansteigenden Transfusionsbedarf auf, während 13,4 % (n = 31) einen geringeren Transfusionsbedarf zeigten. 14,7 % (n = 34) der Patienten wurden unter Therapie transfusionsfrei. Bei 6,9 % (n = 16) wurde intermittierende Transfusionsfreiheit erreicht (siehe Tabelle 25).

Tabelle 25: Transfusionsbedarf unter Therapie

Transfusionsbedarf unter Therapie		gültige Prozent für Patienten mit sicherem Transfusionsbedarf
gleichbleibend	93 2,2 %	40,2 %
zunehmend	57 1,3 %	24,7 %
transfusionsfrei	34 0,8 %	14,7 %
abnehmend	31 0,7 %	13,4 %
intermittierend transfusionsfrei	16 0,4 %	6,9 %
unbekannt	4.022 94,6 %	
Gesamt	4.253 100 %	231

Betrachtet man nun den Transfusionsbedarf für Patienten mit Thrombozytose, wiesen 30,2 % (n = 81) einen allgemeinen Transfusionsbedarf bei Erstdiagnose auf. 26,1 % (n = 70) zeigten keinen Transfusionsbedarf. 53 % (n = 142) der Patienten erhielten im gesamten Krankheitsverlauf Erythrozytenkonzentrate, 4,9 % (n = 13) der Patienten erhielten Thrombozytenkonzentrate (siehe Tabelle 26). Im Verlauf der Erkrankung entwickelten 41 % (n = 110) der Patienten einen Transfusionsbedarf.

Tabelle 26: Transfusionsbedarf von Patienten mit Thrombozytose

Transfusionsbedarf	Erythrozytenkonzentrate	Thrombozytenkonzentrate
ja	142 53,0 %	13 4,9 %
nein	19 7,1 %	120 44,8 %
unbekannt	107 39,9 %	135 50,4 %
Gesamt	268 100 %	

Für 55 Patienten mit Thrombozytose lässt sich der Transfusionsbedarf unter Therapie sicher darstellen. 50,9 % (n = 28) wiesen einen gleichbleibenden Transfusionsbedarf auf, 18,2 % (n = 10) wurden durch die Therapie transfusionsfrei. 16,4 % (n = 9) der Patienten wurden intermittierend transfusionsfrei, 12,7 % (n = 7) der Patienten wiesen einen ansteigenden Transfusionsbedarf auf (siehe Tabelle 27).

Tabelle 27: Transfusionsbedarf von Patienten mit Thrombozytose unter Therapie

Transfusionsbedarf unter Therapie		gültige Prozent für Patienten mit sicherem Transfusionsbedarf
gleichbleibend	28 10,4 %	50,9 %
transfusionsfrei	10 3,7 %	18,2 %
intermittierend transfusionsfrei	9 3,4 %	16,4 %
zunehmend	7 2,6 %	12,7 %
abnehmend	1 0,4 %	1,8 %
unbekannt	213 79,5 %	
Gesamt	268 100 %	55

3.3.3 Medikamentöse Stimulation mittels EPO und TPO

Neben Transfusionen kann auch eine medikamentöse Stimulation mittels Erythropoetin (EPO) gegen Anämie bzw. Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten (TPO) gegen Thrombozytopenie eingesetzt werden. Erythropoetin erhielten 6,8 % (n = 289) der Patienten, TPO erhielten 0,1 % (n = 5) der Patienten. Aufgrund der wenigen vorhandenen Daten lässt sich keine weiterführende Statistik durchführen.

3.3.4 Todesursachen

Im Großteil der Fälle wurde die Todesursache als unklar angegeben. Zur übersichtlicheren Darstellung siehe Tabelle 28.

Patienten mit Thrombozytopenie starben in 22,9 % (n = 303) der Fälle an einer AML. Zweithäufigste Todesursache mit 18,8 % (n = 249) waren Infektionen, die dritthäufigste Todesursache waren Blutungen mit 8,5 % (n = 112). Zu weiteren Todesursachen zählten therapierefraktäre Herzinsuffizienz (2,3 %, n = 30), krankheitsunabhängige Todesursache (5,1 %, n = 67) und sonstige krankheitsabhängige Todesursachen (2,6 %, n = 35).

Für Patienten mit normwertigen Thrombozyten stellen Blutungen mit 5,0 % (n = 75) die vierthäufigste Todesursache dar. Führende Todesursachen sind Infektionen (17,9 %, n = 267), Übergänge in eine AML (16,0 %, n = 238) und krankheitsunabhängige Todesursachen (7,5 %, n = 112). Seltener traten therapierefraktäre Herzinsuffizienz (3,1 %, n = 46) und sonstige krankheitsabhängige Todesursachen (2,4 %, n = 36) auf.

Eine ähnliche Verteilung zeigt sich bei Patienten mit Thrombozytose. Auch hier stellen Blutungen mit 2,3 % (n = 4) die vierthäufigste Todesursache nach Infektionen (13,1 %, n = 23), AML (10,3 %, n = 18) und krankheitsunabhängigen Todesursachen (9,1 %, n = 16) dar.

Tabelle 28: Todesursachen, aufgeteilt nach Thrombozytenzahl

Todesursache	Thrombozytopenie		normwertige Thrombozyten		Thrombozytose	
Infektionen	249	18,8 %	267	17,9 %	23	13,1 %
n = 539	46,2 %*		49,5 %*		4,3 %*	
AML	303	22,9 %	238	16,0 %	18	10,3 %
n = 559	54,2 %*		42,6 %*		3,2 %*	
Blutung	112	8,5 %	75	5,0 %	4	2,3 %
n = 191	58,6 %*		39,3 %*		2,1 %*	
krankheitsunabhängige Todesursachen	67	5,1 %	112	7,5 %	16	9,1 %
n = 195	34,4 %*		57,4 %*		8,2 %*	
therapierefraktäre Herzinsuffizienz	30	2,3 %	46	3,1 %	4	2,3 %
n = 80	37,5 %*		57,5 %*		5 %*	
sonstige krankheitsabhängige Todesursachen	35	2,6 %	36	2,4 %	3	1,7 %
n = 74	47,3 %*		48,6 %*		4,1 %*	
unklare Todesursache	527	39,8 %	718	48,1 %	107	61,1 %
n = 1.352	39,0 %*		53,1 %*		7,9 %*	
Gesamt	1.323	100 %	1.492	100 %	175	100 %
n = 2.990	44,2 %*		49,9 %*		5,9 %*	

Tabelle 28: Häufigkeiten der Todesursachen nach Thrombozytenwert aufgeteilt
* kennzeichnet die Prozentwerte für die jeweilige Todesursache zeilenweise

3.4 Progression der Erkrankung in eine AML

3.4.1 Kaplan-Meier-Berechnungen

Aus den Daten des MDS-Registers geht hervor, dass Patienten mit einer Thrombozytopenie häufiger einen Krankheitsprogress in eine AML haben. Außerdem ist in den Kaplan-Meier-Berechnungen ein Unterschied zwischen Patienten mit normwertigen Thrombozyten und Thrombozytose darstellbar (siehe Abb. 1).

Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Progress in eine AML

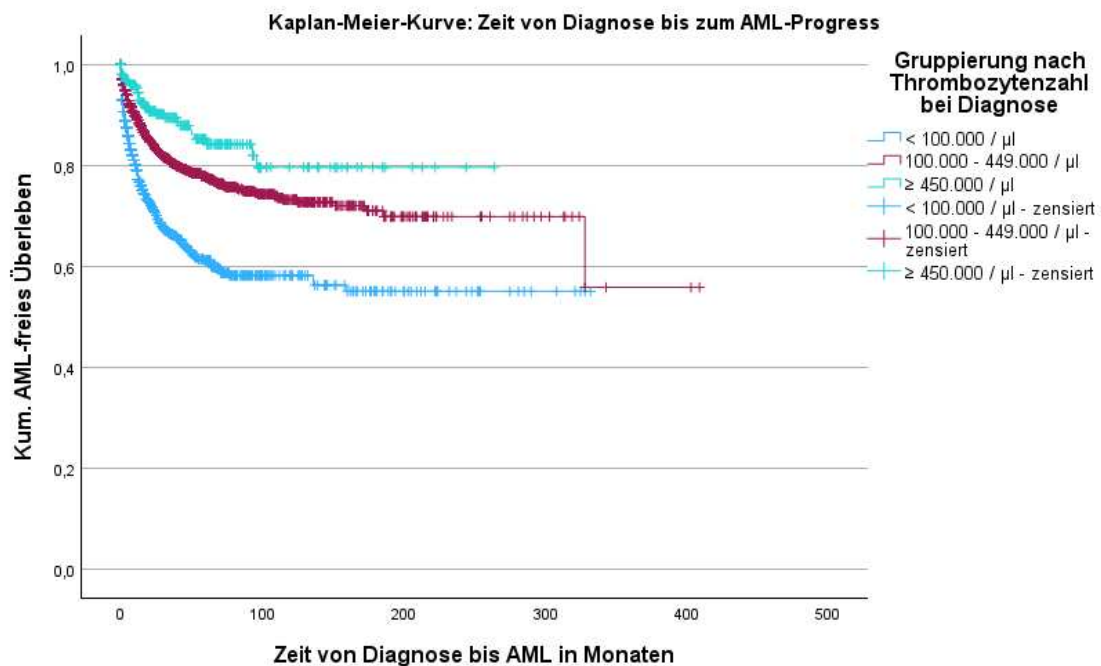


Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurve für das AML-freie Überleben bzw. die Zeit bis zum Progress in eine AML, aufgeteilt nach Thrombozytenwerten

Betrachtet man die rechnerischen Mittelwerte, so ergibt sich für Patienten mit Thrombozytopenie eine Zeit von 24 Monaten bis zum Progress in eine AML. Für Patienten mit normwertigen Thrombozyten liegt der Mittelwert bei 41 Monaten und für Patienten mit Thrombozytose bei 47 Monaten (siehe Abb. 2). Der Mittelwertvergleich zeigt, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit Thrombozytopenie und Patienten der beiden anderen Gruppen gibt ($p < 0,001$). Dieser Unterschied besteht jedoch nicht zwischen Patienten mit normwertigen Thrombozyten und Thrombozytose ($p = 0,255$ n. *Bonferroni*-Korrektur).

Abb. 2: Mittelwertvergleiche der Zeit bis zum Progress in eine AML

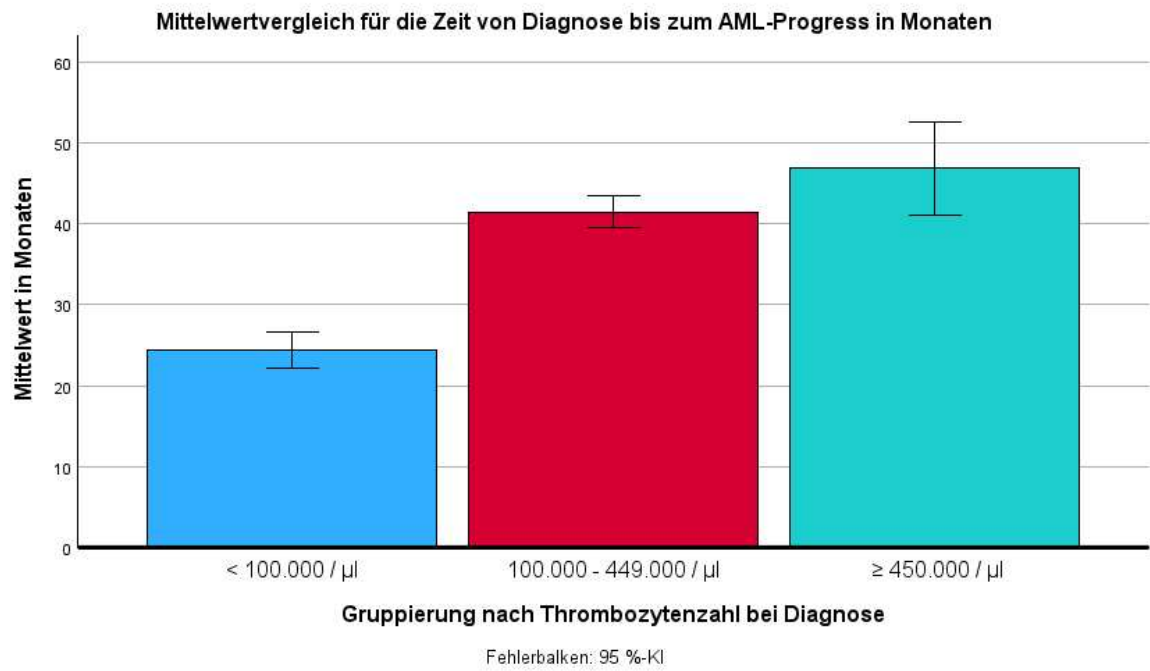


Abb. 2: Mittelwertvergleiche der Zeit bis zum Progress in eine AML, aufgeteilt nach Thrombozytenwerten

3.5 Überlebenszeitberechnungen

3.5.1 Kaplan-Meier-Überlebenskurven

Zur Berechnung des Überlebens wurden mehrere Kaplan-Meier-Kurven angefertigt. Abb. 3 zeigt ein längeres Überleben für Patienten mit Thrombozytose als für Patienten mit normwertigen Thrombozyten und Thrombozytopenie.

Abb. 3: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben

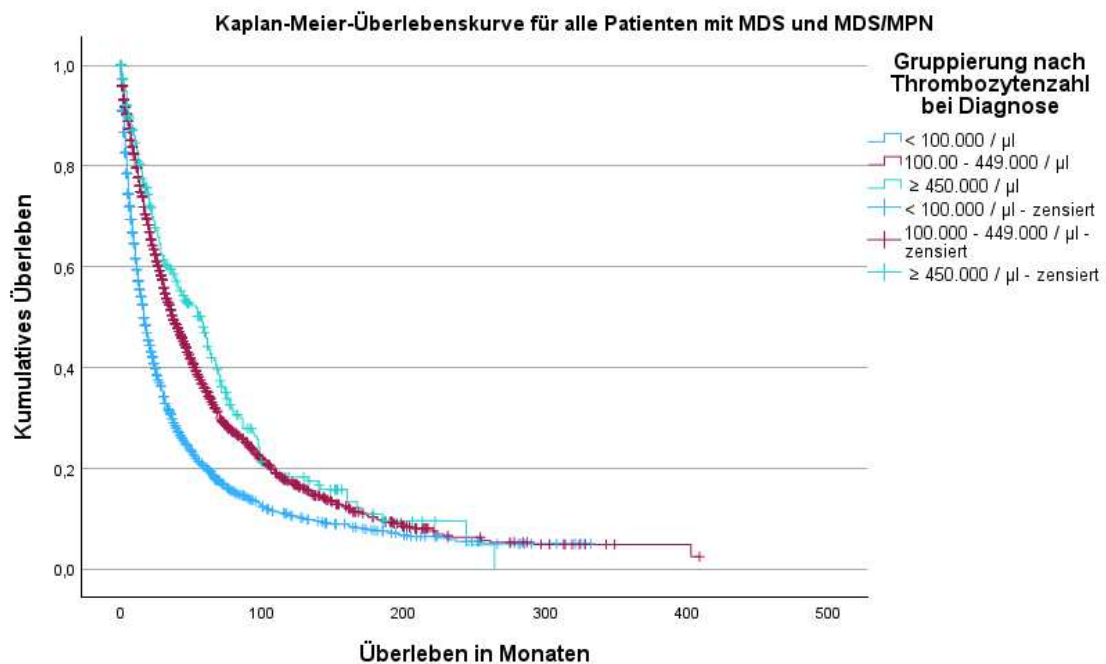


Abb. 3: Kaplan-Meier-Kurve über das Gesamtüberleben, aufgeteilt nach Thrombozytenwerten

Patienten mit Thrombozytose zeigten ein medianes Überleben von 57 Monaten (95 %-KI [45,6; 68,4]) im Vergleich zu Patienten mit normwertigen Thrombozyten (Mdn = 37, 95 %-KI [33,9; 40]) und Patienten mit Thrombozytopenie (Mdn = 16, 95 %-KI [14,4; 17,5]). In Bezug auf das mediane Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Überlebensunterschied zwischen den einzelnen Gruppen ($p < 0,001$).

Dieser Überlebensunterschied stellt sich auch dar, wenn man die Patienten mit normwertigen Thrombozyten und die Patienten mit Thrombozytose gemeinsam gegenüber den Patienten mit Thrombozytopenie stellt (siehe Abb. 4).

Abb. 4: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben für Patienten mit Thrombozytopenie

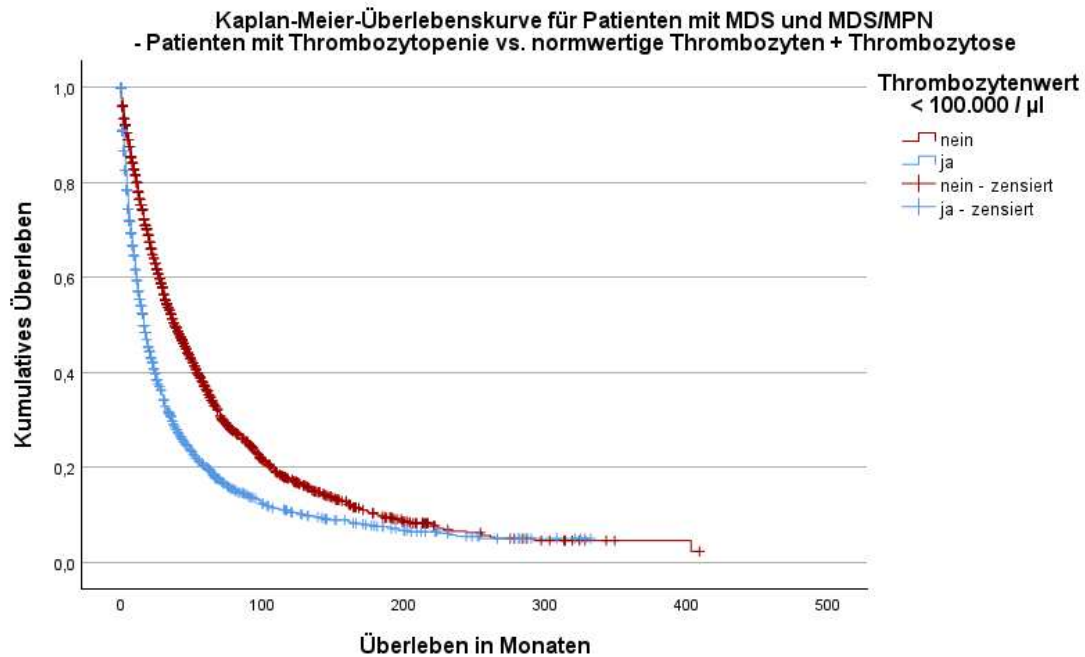


Abb. 4: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben für Patienten mit Thrombozytopenie vs. normwertige Thrombozyten und Thrombozytose

Für Patienten mit normwertigen Thrombozyten und Thrombozytose ergab sich ein medianes Überleben von 38 Monaten (95 %-KI [34,9; 41,1]) im Vergleich zu Patienten mit einer Thrombozytopenie (Mdn = 16, 95 %-KI [14,4;17,6]), $p < 0,001$.

Auch wenn man das Gesamtüberleben der Patienten mit Thrombozytose bei Erstdiagnose den restlichen Patienten gegenüberstellt, zeigt sich ein Unterschied (siehe Abb. 5).

Abb. 5: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben für Patienten mit Thrombozytose

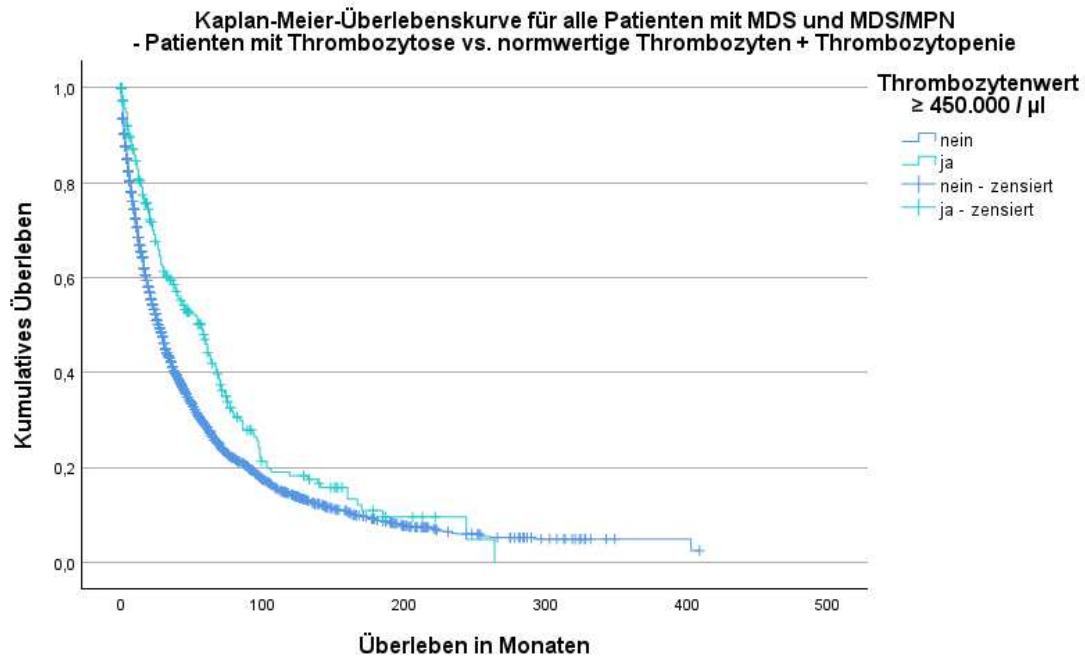


Abb. 5: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben für Patienten mit Thrombozytose vs. normwertigen Thrombozyten und Thrombozytopenie

Es zeigt sich ein medianes Überleben von 57 Monaten für Patienten mit Thrombozytose (95 %-KI [45,6; 68,3]) gegenüber Patienten mit normwertigen Thrombozyten und Thrombozytopenie (Mdn = 27, 95 %-KI [25,4; 28,6]), $p < 0,001$.

Das mittlere Gesamtüberleben beträgt 37 Monate. Patienten mit Thrombozytopenie überleben im Mittel 27 Monate, Patienten mit normwertigen Thrombozyten im Mittel 43 Monate. Patienten mit Thrombozytose überleben im Mittel 47 Monate. Zwischen Patienten mit Thrombozytopenie und den anderen beiden Patientengruppen konnten im Mittelwertvergleich signifikante Überlebensunterschiede ($p < 0,001$) gezeigt werden. Lediglich für Patienten mit Thrombozytose und normwertigen Thrombozyten gab es keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf das Überleben ($p = 0,52$), siehe Abb. 6.

Abb. 6: Mittelwertvergleiche des Gesamtüberlebens

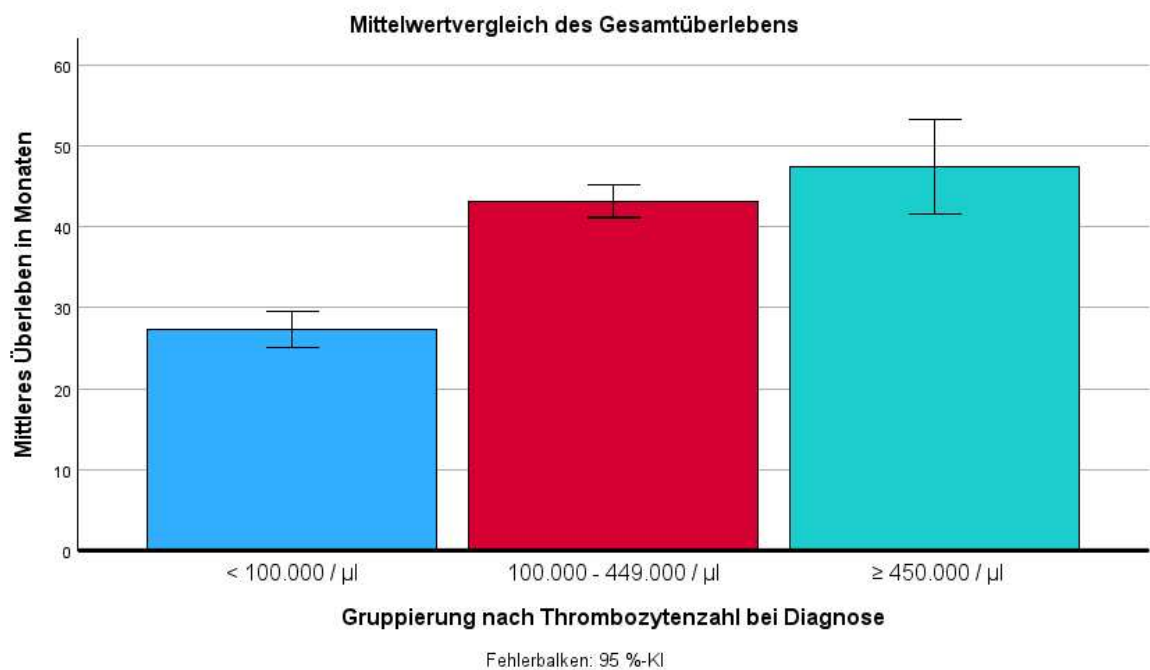


Abb. 6: Mittelwertvergleiche des Gesamtüberlebens in Monaten, aufgeteilt nach Thrombozytenwerten

Dieser Unterschied lässt sich auf einen Großteil der Subtypen übertragen. Jedoch stellen Patienten mit dem Subtyp MDS-EB1 eine Ausnahme dar. Gekennzeichnet durch einen erhöhten Blastenanteil zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zeigt sich hier ein signifikanter Überlebensunterschied für Patienten mit Thrombozytose (siehe Abb. 7).

Abb. 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für Patienten mit MDS-EB1

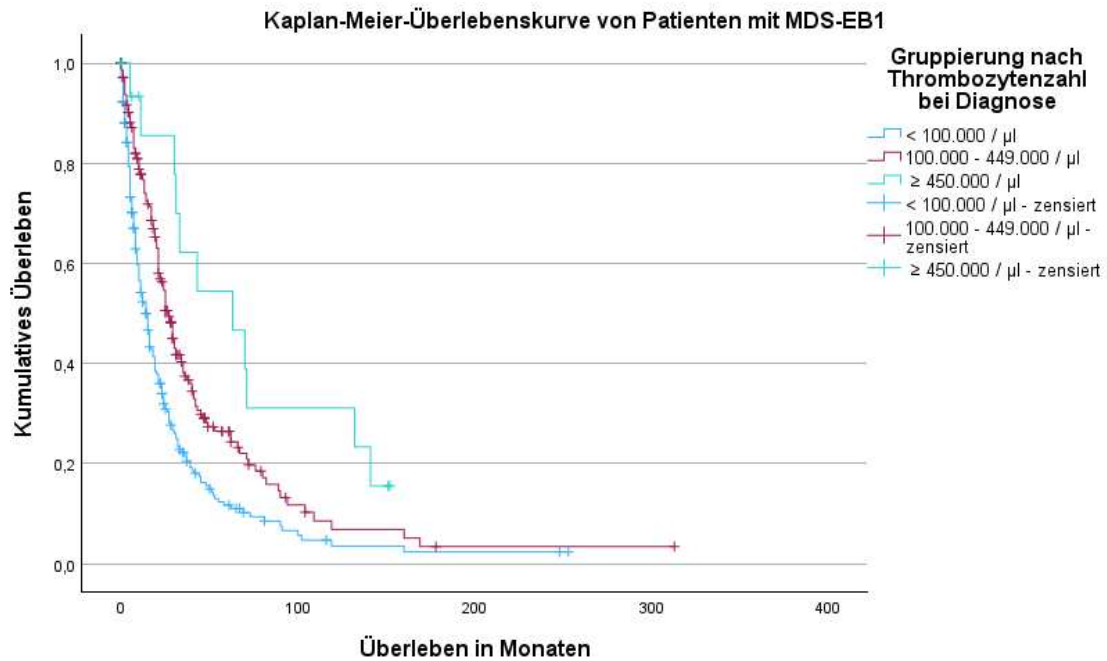


Abb. 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für Patienten mit MDS-EB1, aufgeteilt nach Thrombozytenwerten

Das mediane Überleben für Patienten mit Thrombozytose und dem Subtyp EB1 betrug 63 Monate (95 %-KI [20; 106]), im Vergleich zu Patienten mit normwertigen Thrombozyten (Mdn = 27, 95 %-KI [23; 30] und Patienten mit Thrombozytopenie (Mdn = 14, 95 %-KI [11; 16]).

Abb. 8: Mittelwertvergleich für das Gesamtüberleben von Patienten mit MDS-EB1

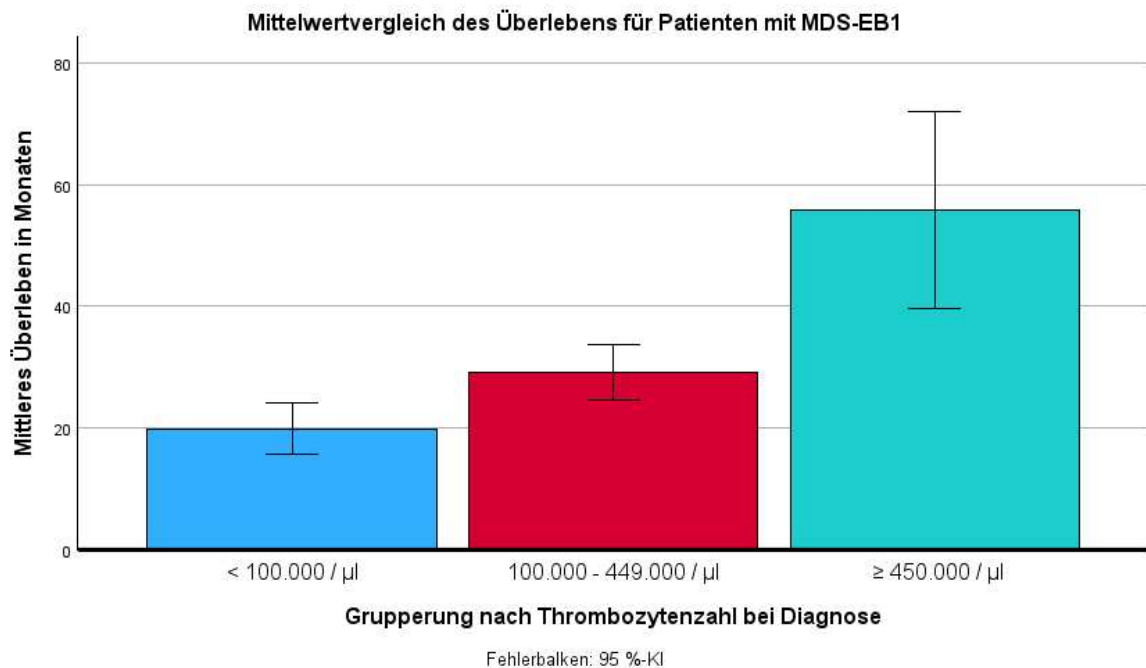


Abb. 8: Mittelwertvergleich für das Gesamtüberleben von Patienten mit MDS-EB1, aufgeteilt nach Thrombozytenzahl

Im Mittelwertvergleich (siehe Abb. 8) für MDS-EB1 zeigt sich ein mittleres Überleben von 56 Monaten für Patienten mit Thrombozytose vs. 29 Monaten für Patienten mit normwertigen Thrombozyten vs. 20 Monaten für Patienten mit Thrombozytopenie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Es besteht sowohl für das gesamte Testmodell ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$), als auch für den Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen. Der Unterschied zwischen Patienten mit Thrombozytopenie und Patienten mit normwertigen Thrombozyten ist zu $p = 0,01$ signifikant, der Unterschied zwischen Patienten mit Thrombozytopenie und Patienten mit Thrombozytose sogar zu $p < 0,001$. Auch der Unterschied zwischen Patienten mit normwertigen Thrombozyten und Patienten mit Thrombozytose (welcher bei den meisten anderen Subtypen keine Signifikanz aufwies) ist zu $p = 0,006$ signifikant.

Eine zweite Ausnahme stellt der Subtyp der AML dar.

Abb. 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für Patienten mit AML

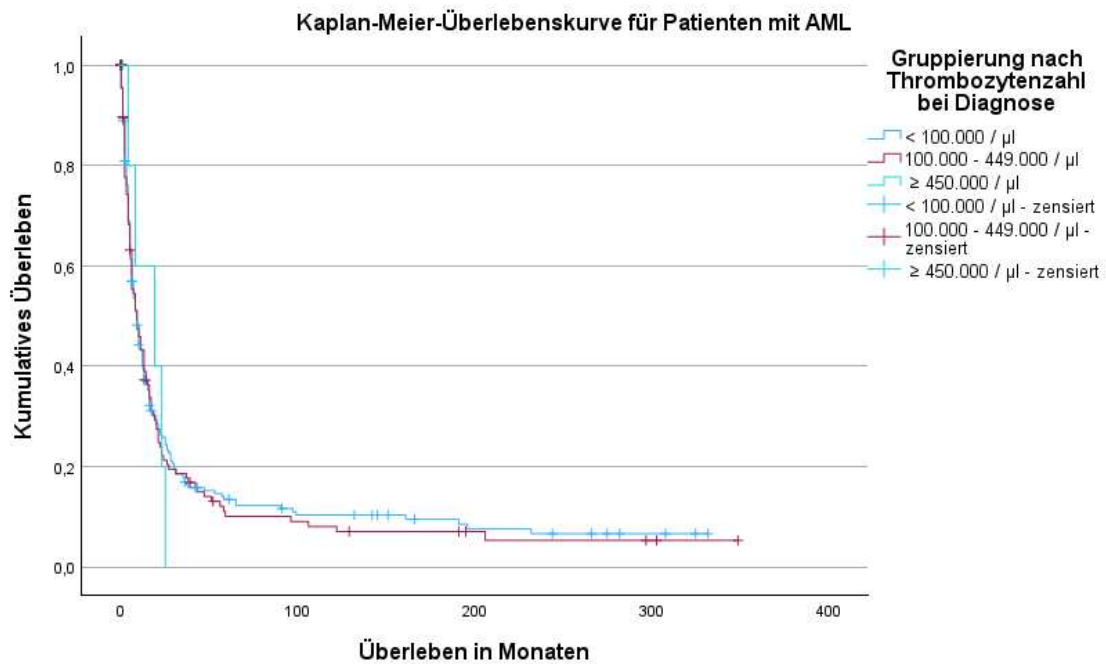


Abb. 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für Patienten mit AML, aufgeteilt nach Thrombozytenwerten

In der Kaplan-Meier-Kurve (siehe Abb. 9) zeigt sich ein längeres Überleben für Patienten mit Thrombozytose. Der Median beträgt 19 Monate (95 %-KI [0; 42]). Für Patienten mit Thrombozytopenie sowie normwertigen Thrombozyten beträgt der Median 9 Monate (95 %-KI; Patienten mit normwertigen Thrombozyten [5,3; 12,7], Patienten mit Thrombozytopenie [6,8, 11,1]).

Abb. 10: Mittelwertvergleich für das Überleben von Patienten mit AML

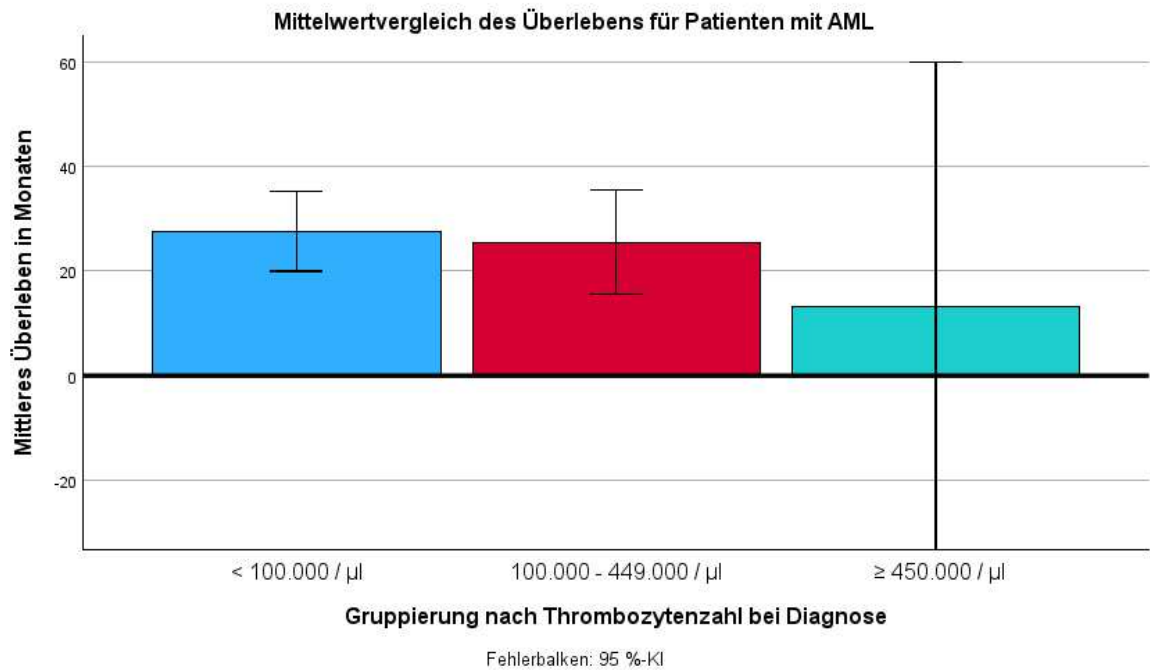


Abb. 10: Mittelwertvergleich für das Überleben von Patienten mit AML, aufgeteilt nach Thrombozytenwerten

Das berechnete mittlere Überleben für Patienten mit AML beträgt für Patienten mit Thrombozytopenie 28 Monate vs. 26 Monate für Patienten mit normwertigen Thrombozyten vs. 13 Monaten bei Thrombozytose. Bei diesen Unterschieden handelt es sich jedoch um nicht signifikante Unterschiede ($p = n.s.$).

3.6 Multivariate Cox-Regressionen

Um den Einfluss mehrerer Faktoren auf das Überleben zu betrachten, wurden zusätzlich multivariate Cox-Regressionen durchgeführt. Betrachtete Einflussfaktoren sind vor allem Laborparameter bei Erstdiagnose – hervorgehoben wurden die Thrombozytenzahl, der Hämoglobingehalt, die absolute Neutrophilenzahl sowie die Serumkonzentration der Laktatdehydrogenase und der Blastenanteil im Knochenmark. Um die Betrachtung zu vereinfachen, wurden die MDS-Subtypen in Gruppen aufgeteilt.

Betrachtet man diese Faktoren nun für Patienten mit *low risk*-MDS, zeigen die Thrombozytenzahl, der Hämoglobingehalt, die Blasten im Knochenmark und die absolute Neutrophilenzahl einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (siehe Tabelle 29).

Tabelle 29: Mittelwerte und Signifikanz der einzelnen Parameter für Patienten mit *low risk* MDS (MDS-SLD/MLD, MDS-del(5q))

Parameter	Mittelwert	Signifikanz	Wald	Exp(B)	χ^2 , df(5)
Hämoglobin* </> 10 g / dl	9,4 g / dl	< 0,001	61,753	0,859	102,084
Thrombozyten*, </> 100.000 / μl	183.000 / μl	< 0,001	22,564	0,999	
Blasten im Knochenmark* </> 5 %	2 %	< 0,001	11,325	1,047	
absolute Neutrophilenzahl* </> 800 / μ l	3.400 / μl	0,034	4,506	1,001	
LDH </> 240 U/l	242 U/l	0,231	1,433	1,000	

Tabelle 29: Mittelwerte und Signifikanz der einzelnen Parameter für Patienten mit *low risk* MDS sortiert nach absteigender Signifikanz, fettgedruckte und mit * markierte Werte zeigen einen signifikanten Einfluss
 χ^2 (Chi-Quadrat)-Angabe für das gesamte Testmodell, fünf Freiheitsgrade (df 5),
 Signifikanz < 0,001
 Exp(B) entspricht *Hazard ratio*

Wie in Tabelle 29 zu sehen, besteht nicht nur ein signifikanter Einfluss auf das Überleben, sondern zeigt sich auch, dass für Hämoglobin und Thrombozyten eine *Hazard ratio* < 1 vorliegt.

Patienten mit MDS mit Ringsideroblasten zeigen ein ähnliches Muster der signifikanten Überlebenseinflüsse. Tabelle 30 bezieht sich auf die Übersicht der Mittelwerte und einzelnen Signifikanzen.

Es zeigt sich, dass der Hämoglobin-Wert, die Laktatdehydrogenase und die Thrombozytenzahl einen signifikanten Einfluss auf das Überleben haben.

Tabelle 30: Mittelwerte und Signifikanz der einzelnen Parameter für Patienten mit MDS-RS-SLD und MDS-RS-MLD

Parameter	Mittelwert	Signifikanz	Wald	Exp(B)	χ^2 , df(5)
Hämoglobin* </> 10 g / dl	9,4 g / dl	< 0,001	12,709	0,844	32,516
LDH* </> 240 U / l	193 U / l	0,012	6,320	1,003	
Thrombozyten* </> 100.000 / μ l	244.000 / μl	0,022	5,265	0,998	
Blasten im Knochenmark </> 5 %	1,7 %	0,061	3,516	1,191	
absolute Neutrophilenzahl </> 800 / μ l	3.800 / μ l	0,499	0,457	1,013	

Tabelle 30: Mittelwerte und Signifikanz der einzelnen Parameter für Patienten mit MDS und Ringsideroblasten sortiert nach absteigender Signifikanz, fettgedruckte und mit * markierte Werte zeigen einen signifikanten Einfluss
 χ^2 (Chi-Quadrat)-Angabe für das gesamte Testmodell, fünf Freiheitsgrade (df 5),
 Signifikanz < 0,001
 Exp(B) entspricht *Hazard ratio*

Auch hier zeigt sich wie bereits in Tabelle 29 eine *Hazard ratio* < 1 für Hämoglobingehalt und Thrombozytenzahl.

Für Patienten mit MDS mit Blastenexzess und Patienten mit AML erweisen sich die Thrombozyten- und Hämoglobinwerte bei Erstdiagnose als signifikante Einflussfaktoren auf das Überleben der Patienten (siehe Tabelle 31).

Tabelle 31: Mittelwerte und Signifikanz der einzelnen Parameter für Patienten mit MDS-EB1, MDS-EB2 und AML

Parameter	Mittelwert	Signifikanz	Wald	Exp(B)	χ^2 , df(5)
Hämoglobin* </> 10 g / dl	9,1 g / dl	< 0,001	40,773	0,875	57,980
Thrombozyten* </> 100.000 / μ l	115.000 / μl	< 0,001	13,309	0,999	
absolute Neutrophilen- zahl </> 800 / μ l	4.500 / μ l	0,088	2,909	1,004	
Blasten im Knochen- mark </> 5 %	14,8 %	0,416	0,663	1,008	
LDH </> 240 U / l	274,6 U / l	0,770	0,085	1,000	

Tabelle 31: Mittelwerte und Signifikanz der einzelnen Parameter für Patienten mit MDS und Blastenexzess sowie AML sortiert nach absteigender Signifikanz, fettgedruckte und mit * markierte Werte zeigen einen signifikanten Einfluss
 χ^2 (Chi-Quadrat)-Angabe für das gesamte Testmodell, fünf Freiheitsgrade (df 5),
 Signifikanz < 0,001
 Exp(B) entspricht *Hazard ratio*

Wie in Tabelle 29 und 30 fällt auch hier eine *Hazard ratio* < 1 für Hämoglobingehalt und Thrombozytenwert auf.

Für Patienten mit MDS/MPN zeigten Thrombozyten, Hämoglobin- und Neutrophilenzahl zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Der Blastenanteil und die Serum-Konzentration der Laktatdehydrogenase zeigten keine signifikanten Einflüsse (siehe Tabelle 32).

Tabelle 32: Mittelwerte und Signifikanz der einzelnen Parameter für Patienten mit MDS/MPN

Parameter	Mittelwert	Signifikanz	Wald	Exp(B)	χ^2 , df(5)
Hämoglobin* < / > 10 g / dl	10,4 g / dl	< 0,001	49,445	0,855	62,225
absolute Neutrophilenzahl* < / > 800 / μ l	9.900 / μ l	0,003	8,800	1,012	
Thrombozyten* < / > 100.000 / μ l	244.000 / μ l	0,035	4,425	0,999	
LDH < / > 240 U / l	269 U / l	0,058	3,591	1,001	
Blasten im Knochenmark < / > 5 %	6,4 %	0,658	0,196	0,985	

Tabelle 32: Mittelwerte und Signifikanz der einzelnen Parameter für Patienten mit MDS und Blastenexzess sowie AML sortiert nach absteigender Signifikanz, fettgedruckte und mit * markierte Werte zeigen einen signifikanten Einfluss
 χ^2 (Chi-Quadrat)-Angabe für das gesamte Testmodell, fünf Freiheitsgrade (df 5),
 Signifikanz < 0,001
 Exp(B) entspricht *Hazard ratio*

Auch hier fällt für den Hämoglobingehalt und die Thrombozytenzahl eine *Hazard ratio* < 1 auf. Gerade in Bezug auf die Thrombozyten ist dieser Unterschied jedoch geringer ausgeprägt als bei den vorherigen Gruppen.

3.7 Korrelationsberechnung

Nach Durchführung der Cox-Regressionen wird im folgenden Abschnitt die Korrelation zwischen Thrombozytenzahl und weiteren laborchemischen Parametern untersucht. Als relevante Parameter wurden der Hämoglobingehalt, die Leukozyten- sowie Neutrophilenzahl, die Laktatdehydrogenase und der Blastenanteils im peripheren Blut sowie Knochenmark ausgewählt.

Es wurden bivariate Korrelationsberechnungen nach Spearman durchgeführt. Tabelle 33 soll einen Überblick über die Ergebnisse geben.

Tabelle 33: Korrelationsberechnung nach Spearman

		Hämoglobin [g / dl]	LDH [U / l]	absolute Neutrophilen- zahl [1.000 / μ l]	absolute Leukozy- tenzahl [1.000 / μ l]	Blasten im peri- pheren Blut [%]	Blasten im Kno- chen- mark [%]
Thrombo- zyten	Korre- lati- onsko- effi- zient r	-0,010	-0,127**	0,266**	0,271**	-0,134**	-0,278**
	Signi- fikanz (2-sei- tig)	0,525	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Tabelle 33: Korrelationsberechnung nach Spearman; ** signifikante Korrelationskoeffizienten zweiseitige Signifikanz jeweils < 0,001

Es ergibt sich für die Serumkonzentration der Laktatdehydrogenase, die absolute Neutrophilen- und Leukozytenzahl sowie die Blastenzahl im peripheren Blut und Knochenmark eine signifikante Korrelation. Lediglich die Thrombozytenzahl und der Hämoglobingehalt weisen keine Korrelation auf.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung

Myelodysplastische Syndrome und myelodysplastisch-myeloproliferative Neoplasien sind heterogene Gruppen erworbener hämatologischer Stammzellerkrankungen. Die betroffenen Patienten haben ein erhöhtes Risiko an einer AML zu erkranken. Neben Dysplasien bestehen häufig Zytopenien. In mehreren Arbeiten konnte nachgewiesen werden, dass eine Thrombozytopenie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine relevante Verschlechterung der Prognose hinsichtlich Überlebens und Progression in eine AML angeht [33, 34].

Im Verlauf der letzten Jahrzehnte wurden mehrere Prognosetools – wie zum Beispiel der IPSS-R – implementiert [23]. Dieser trägt dem erhöhten Risiko durch die Thrombozytopenie durch höhere Bepunktung je nach Ausmaß Rechnung. Es ist jedoch bis zum aktuellen Zeitpunkt nicht abschließend geklärt, ob eine Thrombozytose zum Zeitpunkt der Erstdiagnose entsprechend entgegengesetzt mit einem reduzierten Risiko einhergeht. Darauf liegt der Fokus dieser Dissertationsschrift.

Die meisten Patienten haben zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine Thrombozytopenie oder eine normwertige Thrombozytenzahl. Die Stichprobe für Patienten mit Thrombozytose ist dementsprechend klein. Frauen weisen häufiger eine Thrombozytose auf als Männer. Das allgemeine mittlere Überleben – unabhängig von Subtyp und Thrombozytenzahl – betrug für Patienten des Düsseldorfer MDS-Registers 37 Monate. Für Patienten mit Thrombozytose zeigte sich ein mittleres Überleben von 47 Monaten vs. 43 Monaten für Patienten mit normwertigen Thrombozyten vs. 27 Monaten für Patienten mit Thrombozytopenie.

Ein möglicher Progress in eine AML tritt bei Patienten mit Thrombozytopenie im Mittel nach 24 Monaten auf. Für Patienten mit normwertigen Thrombozyten beträgt diese Zeit 41 Monate, für Patienten mit Thrombozytose 47 Monate. Sowohl bezüglich des Überlebens als auch in Bezug auf einen Progress in eine AML besteht ein signifikanter Unterschied für Patienten mit Thrombozytopenie im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen. Zwischen Patienten mit Thrombozytose und normwertigen Thrombozyten zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Die Thrombozytenzahl ist nicht nur für das Überleben relevant, sondern auch hinsichtlich Komplikationen von klinischer Bedeutung. Eine Thrombozytopenie ist mit einer erhöhten Blutungsrate assoziiert. Es konnte gezeigt werden, dass Blutungen immer eine der häufigsten Todesursachen für MDS- und MDS/MPN-Patienten im Allgemeinen, im speziellen aber für Patienten mit Thrombozytopenie, darstellen.

4.2 Interpretation

4.2.1 Demographie und Risikoverteilung

Die Daten des Düsseldorfer MDS-Registers bestätigen die bekannten demographischen Daten. Männer erkranken häufiger als Frauen an MDS und MDS/MPN. Eine mögliche Erklärung liegt in der unterschiedlichen Verteilung der Risikofaktoren. Männer arbeiten auch aktuell noch häufiger in der chemischen Industrie, im Güter- und Personenverkehr und häufiger Vollzeit als Frauen und sind daher einem anderen Risiko ausgesetzt [44]. Zudem stellen Männer den Großteil der nachts arbeitenden Menschen in Deutschland dar. Nacht- und Schichtarbeit sind ebenfalls mit einem erhöhten Gesundheitsrisiko assoziiert [45, 46]. Frauen erkranken jedoch häufiger als Männer an einem sekundären MDS. Dies ist durch die hohe Fallzahl gynäkologischer Malignome, wie z. B. mit dem Mamma-Karzinom [47] und ihrer Therapie erklärbar. Frauen überleben im Schnitt länger als Männer. Dieser Unterschied ist unter anderem auf eine niedrigere Prävalenz von Vorerkrankungen zurückzuführen. Frauen sind in der Regel zum Zeitpunkt der Diagnosestellung weniger vorerkrankt als Männer, ein zu nennendes Beispiel ist die koronare Herzerkrankung [48]. Zudem erkranken Frauen häufiger an *low risk*-Subtypen wie z.B. MDS del5(q) oder MDS-SLD, die mit einer besseren Prognose und längerem Überleben einhergehen. Dies spiegelt sich auch in den Daten des IPSS-R und Düsseldorf-*Scores* wider. Frauen weisen im IPSS-R meist ein *low risk* auf, im Düsseldorf-*Score* meist ein intermediäres Risiko. Bei Männern besteht im IPSS-R ebenfalls meist ein *low risk*, die Patientengruppe ist insgesamt jedoch kleiner. Im Düsseldorf-*Score* wird Männern häufiger ein hohes Risiko attestiert. Diese Ergebnisse waren aufgrund der bekannten Daten ebenfalls erwartbar [2].

4.2.2 Thrombozytenzahl bei Erstdiagnose

Nur ein kleiner Anteil aller Patienten mit MDS sowie MDS/MPN weist zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine Thrombozytose auf. Bei Frauen ist diese jedoch häufiger als bei Männern, was unter anderem auf die Verteilung der einzelnen Subtypen zurückzuführen ist. Frauen erkranken häufiger als Männer am Subtyp MDS/MPN-RS-T, welcher obligat mit einer Thrombozytose als Diagnosekriterium einhergeht.

Auch in Bezug auf Thrombozytopenie zeigt sich ein geschlechtsspezifischer Unterschied. Frauen weisen weniger häufig eine Thrombozytopenie auf als Männer. Neben der bereits oben aufgeführten Verteilung der Subtypen könnte ein möglicher Erklärungsansatz sein, dass Frauen häufiger medizinische Vorsorgeangebote wahrnehmen als Männer und eher

gesundheitsorientiert leben [47, 48]. So kann es sein, dass eine MDS-Erkrankung bei Frauen aufgrund unspezifischer Allgemeinsymptomatik wie z. B. reduzierter Belastbarkeit oder Infektanfälligkeit früher diagnostiziert wird und es zu diesem Zeitpunkt noch nicht zu einer Thrombozytopenie gekommen ist.

4.2.3 Blutungen und thrombembolische Ereignisse

Es ist bekannt, dass Blutungen eine der häufigsten Todesursachen von Patienten mit MDS und MDS/MPN darstellen [34]. Dies zeigt sich auch in den hier zugrundeliegenden Berechnungen. Pathophysiologisch ist es nicht überraschend, dass Patienten mit Thrombozytopenie häufig Blutungskomplikationen erleiden. Dies ist unter anderem auf die geringe Zellzahl zurückzuführen. Warum es bei Patienten mit Thrombozytose zu Blutungen kommt, lässt sich nicht sicher beantworten. Es liegt die Vermutung nahe, dass es aufgrund der hohen Zellzahl zu Funktionsstörungen der Blutgerinnung kommen kann und so auch bei deutlich erhöhten Zellzahlen Blutungen auftreten können, z. B. im Rahmen eines erworbenen Von-Willebrand-Syndroms [7, 49]. Außerdem konnten Fröbel et al. 2013 zeigen, dass Patienten mit myelodysplastischen Syndromen Thrombozytenfunktionsstörungen unabhängig von der Thrombozytenzahl aufweisen. Dies lässt sich unter anderem dadurch erklären, dass Proteine, die für Signalwege der Thrombozytenaggregation benötigt werden, nicht ausreichend exprimiert werden [50] und es dadurch zu einer Aggregationsstörung kommt [51, 52].

Häufiger als Blutungen treten bei Patienten mit Thrombozytose thrombembolische Ereignisse auf. Erstaunlicherweise gehen die meisten thrombembolischen Ereignisse auf Patienten mit Thrombozytopenie zurück (siehe Tabelle 19). Eine mögliche Erklärung für thrombembolische Ereignisse bei Patienten mit Thrombozytose könnte unter anderem die starke Erhöhung der Zellzahl sein. Dadurch wird die Viskosität des Blutes erhöht und es kann zu Gerinnselbildung kommen. Zudem kann es zu einer gestörten Funktion der Thrombozyten kommen [53]. Wie in der Einleitung erwähnt, sprachen sich mehrere Forschungsgruppen für eine Plättchenhemmende Therapie, z. B. mit Aspirin, aus [7, 21].

Der Pathomechanismus für thrombembolische Ereignisse bei Thrombozytopenie ist noch nicht verstanden. Auch hier lässt sich am ehesten eine Thrombozytenfunktionsstörung vermuten.

4.2.4 Verlauf der Thrombozytenzahl

Die vergleichsweise kleine Stichprobengröße der Daten, die für den Verlauf der Thrombozytenzahlen erfasst werden konnten, erschwert die statistische Auswertung. In den meisten Fällen ist der Grund für die Veränderung nicht bekannt. Häufig ist jedoch die Therapie des MDS bzw. MDS/MPN, z.B. mit Hydroxyurea oder Chemotherapeutika wie Lenalidomid, ursächlich für die Reduktion der Zellzahl. Ebenso zeigte sich, dass die Progression der Erkrankung in eine AML ursächlich für die Veränderung sein kann. Aufgrund der geringen Stichprobengröße lässt sich nicht sicher sagen, ob eine erneute Normalisierung der Thrombozytenwerte einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf und das Überleben hätte.

Eine ähnlich eingeschränkte Aussagekraft findet sich in Bezug auf die Transfusionspflichtigkeit der Patienten wieder. 12,5 % der Patienten haben Thrombozytenkonzentrate erhalten. Die Frage, ob eine Normalisierung der Thrombozyten im frühen Erkrankungsstadium oder im Verlauf nicht nur supportiver Natur ist, sondern einen echten Einfluss auf das Outcome der Patienten hat, lässt sich aufgrund der geringen Stichprobe nicht beantworten. Aufgrund vorliegender Arbeiten lässt sich jedoch weiterhin vermuten, dass eine Stabilisierung der Thrombozytenwerte einen relevanten Einfluss auf das Überleben der Patienten hat [33, 34]. Schließlich stellen auch in den aktuellen Daten Blutungen immer noch eine der häufigsten Todesursachen dar und sind nicht selten auf eine Thrombozytopenie zurückzuführen (siehe Tabelle 28).

4.2.5 Progress in eine AML

Die Daten zeigen, dass Patienten mit einer Thrombozytopenie häufiger einen Progress in eine AML durchlaufen als die restlichen Patienten. Im Mittel beträgt die Zeit bis zur Progression in eine AML für Patienten mit Thrombozytopenie 27 Monate, für Patienten mit normwertigen Thrombozyten 41 Monate und für Patienten mit Thrombozytose 47 Monate. Ein statistisch signifikanter Unterschied besteht zwischen Patienten mit Thrombozytopenie und den Patienten der anderen beiden Gruppen. Dieser Unterschied besteht für Patienten mit Thrombozytose und normwertigen Thrombozyten nicht. Dies untermauert die bisherigen Daten und unterstützt die Bewertung der Thrombozytopenie im IPSS-R sowie im Düsseldorf-Score als eigenständigen Risikofaktor [26, 33, 34]. Die Thrombozytose hat keinen entgegengesetzten Effekt auf die Progressionsrate.

4.2.6 Bewertung der Überlebenszeitberechnungen

Es konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit einer Thrombozytose zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein längeres medianes Gesamtüberleben aufweisen als Patienten mit normwertigen Thrombozytenzahlen bzw. Thrombozytopenie (57 Monate vs. 37 Monate vs. 16 Monate). Bisher wurde in Studien das Augenmerk darauf gelegt, dass eine Thrombozytopenie mit einem geringeren Überleben verbunden ist [33, 34]. Itzykson et al. konnten 2018 zeigen, dass unabhängig von der IPSS-R Risikostratifizierung ein geringeres Gesamtüberleben mit einer Reduktion der Thrombozytenzahl in den ersten sechs Monaten der Erkrankung einhergeht. Bei Patienten, welche ohnehin schon eine Thrombozytopenie aufwiesen, fiel dieser Einfluss jedoch geringer aus als bei Patienten mit normwertigen Thrombozyten bzw. Thrombozytose. Ein gegenteiliger Effekt auf das Überleben durch die Thrombozytose bei Erstdiagnose konnte nicht gezeigt werden. Patienten mit Thrombozytose leben länger, jedoch statistisch nicht signifikant länger als Patienten mit normwertiger Thrombozytenzahl (siehe Abbildungen 3-6). Auch dies untermauert die bisher bekannten Daten. Sehr eindrücklich zeigt Abbildung 5 den Einfluss der Thrombozytopenie auf das Gesamtüberleben. Der Unterschied im Vergleich zu Patienten mit Thrombozytose ist so groß, dass nicht einmal die Vergrößerung der Vergleichsgruppe (Patienten mit Thrombozytopenie + normwertige Thrombozyten) den statistisch signifikanten Überlebensunterschied der Patienten mit Thrombozytose ausgleichen kann.

Das kürzere Überleben für Patienten mit Thrombozytopenie lässt sich unter anderem durch die aggressivere Erkrankung mit Beteiligung mehrerer Zellreihen [34] erklären. Allerdings könnte man bei Patienten mit Thrombozytose ebenfalls diskutieren, dass es aufgrund der hohen Zellzahl zu einer Affektierung der anderen Zellreihen kommen könnte, wie man es z. B. von anderen hämatologischen Erkrankungen kennt [54]. Sollte dies der Fall sein, scheint der Effekt jedoch weiterhin kleiner zu sein als der endogene Einfluss einer aggressiveren MDS- bzw. MDS/MPN-Erkrankung.

Als deutliche Ausnahme ist der Subtyp des MDS-EB1 hervorzuheben. Gekennzeichnet durch einen Blastenexzess < 10 % im peripheren Blut leben Patienten mit Thrombozytose signifikant länger als Patienten der anderen beiden Gruppen (63 Monate vs. 27 Monate vs. 14 Monate). Warum es bei diesem Subtypen zu signifikanten Unterschieden kommt, lässt sich zum aktuellen Zeitpunkt nicht sicher erklären. Eine mögliche Ursache könnten das Therapieregime und der allgemeine Verlauf der Erkrankung sein. Es lässt sich vermuten, dass Patienten mit Thrombozytose eher weniger betroffene Zelllinien aufweisen und dadurch klinisch stabiler für die Therapie, z. B. mit Hydroxyurea sind und von einer Therapiebedingten Zellzahlreduktion weniger Komplikationen erleiden.

Ein weiterer nennenswerter Subtyp ist die AML. Die Daten beziehen sich auf Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose an einer AML erkrankt waren. Es besteht kein signifikanter Überlebensunterschied zwischen den Gruppen. Auch eine Thrombozytopenie hat keinen negativen Einfluss auf das Überleben der Patienten. Das mediane Überleben betrug für Patienten mit Thrombozytose 19 Monate, für Patienten mit Thrombozytopenie und normwertigen Thrombozyten jeweils 9 Monate. Dies liegt an der weiterhin hohen Nebenwirkungsrate der Therapie sowie allgemein hohen Sterberaten bei AML. Deschler et al. konnten 2006 nachweisen, dass ältere Patienten mit einer AML ein schlechteres Gesamtüberleben haben als Jüngere, und konnten eine maximale alters-adjustierte Mortalitätsrate von 17,6 / 100.000 Personen für die Altersgruppe 80 – 84 Jahre aufweisen [55]. Zudem zitieren sie Daten aus dem *SEER Cancer Statistics Review 2005*, aus denen hervorgeht, dass sich das Gesamtüberleben einer AML für Patienten unter 55 Jahren verbessert hat, wohingegen für ältere Patienten bisher keine Überlebensverbesserung erzielt werden konnte [56].

Zur genaueren Betrachtung des Einflusses der Thrombozytenzahl auf den Krankheitsverlauf und das Überleben wurden multivariate Cox-Regressionen durchgeführt. Zur einfacheren Darstellung wurden die MDS-Subtypen nach Risiko eingeteilt. Für *low risk*-MDS-Patienten zeigt sich, dass Thrombozyten als einzelner Prognoseparameter genauso signifikant sind, wie z. B. die Hämoglobinkonzentration bei Erstdiagnose, die absolute Neutrophilenzahl oder die Blastenzahl im Knochenmark. Je höher die Thrombozytenzahl desto wahrscheinlicher das Langzeit-Überleben des Patienten. Auf MDS mit Ringsideroblasten (sowohl mit Einlinien- als auch Mehrlinien-Dysplasie) hat die Thrombozytenzahl ebenfalls einen Einfluss. Hier sind weitere signifikante Prognoseparameter die Konzentration der Laktatdehydrogenase und des Hämoglobins. Wie bereits erwähnt besteht auch bei Patienten mit Blastenexzess signifikanter Einfluss der Thrombozyten auf das Überleben. Bei diesem Patientengut ist als einziges zusätzliches signifikantes Kriterium die Hämoglobin-Konzentration zu nennen. Auch auf Patienten mit einem MDS/MPN hat die Thrombozytenzahl einen signifikanten Einfluss. Als Sonderstellung ist hier allerdings der Subtyp des MDS/MPN-RS-T erwähnenswert, der mit einer Thrombozytose als Diagnosekriterium einhergeht. Auch diese Ergebnisse decken sich mit den zuvor bekannten Daten. Die Thrombozytenzahl stellt einen signifikanten Einflussfaktor auf das Überleben der Patienten dar.

Für alle Gruppen zeigte sich in den multivariaten Cox-Regressionen eine *hazard ratio* < 1 für den Hämoglobingehalt und die Thrombozytenzahl. Eine höhere Thrombozytenzahl ist also deutlich mit längerem Überleben assoziiert.

4.2.7 Korrelationsberechnung

In der bivariaten Korrelationsberechnung konnte gezeigt werden, dass die Thrombozytenzahl mit der Konzentration der LDH, der Neutrophilen- und Leukozytenzahl sowie dem Blastenanteil im Knochenmark und peripheren Blut korreliert. Dies ist vor allem in Bezug auf die Risiko-Scores interessant, in die die unterschiedlichen laborchemischen Parameter einfließen, wie z.B. den IPSS-R. Durch die vorhandene Korrelation erschließt sich, dass die Thrombozytenzahl ein adäquater Prognoseparameter ist, ebenso wie die anderen Werte.

Lediglich für die Hämoglobin-Konzentration zeigt sich keine Korrelation. Dies deckt sich auch mit der klinischen Gegebenheit, dass der Anämie z.B. im IPSS-R weniger Punkte zuteilwerden als z. B. der Blastenzahl, diese also unterschiedlich gewichtet werden [23].

4.3 Limitationen

Eine der relevanten Limitationen dieser Dissertation stellt die Stichprobengröße dar. Von über 4.000 Patienten wiesen 268 eine Thrombozytose zum Zeitpunkt der Erstdiagnose auf. Wurden diese Patienten zusätzlich nach Subgruppen aufgeteilt, entstanden zum Teil sehr kleine Kohorten, sodass eine sichere Aussagekraft nicht immer gegeben ist.

Ebenso vermindern nicht zu vervollständigende Lücken in den medizinischen Daten die Aussagekraft der Berechnungen. Gerade in Bezug auf den Thrombozyten-Verlauf konnten die Daten oft nicht vollständig erhoben werden – was die Aussagekraft ebenfalls mindert. Für den einzelnen Patienten ist es jedoch von Relevanz, ob gegebenenfalls eine Normalisierung der Thrombozytenwerte im Verlauf der Erkrankung nicht nur supportive Zwecke erfüllt, sondern einen echten Einfluss auf das Outcome haben kann.

4.4 Zukunftsaussichten

Da bereits seit Langem bekannt ist, welchen Einfluss eine Thrombozytopenie auf das Überleben und den Krankheitsverlauf von Patienten mit MDS und MDS/MPN hat, der Einfluss der Thrombozytose aber lange nicht beachtet wurde, sollten die dieser Dissertation zugrunde liegenden Ergebnisse extern durch andere Forschungsgruppen evaluiert werden.

Außerdem sollte in Zukunft auf eine vollständigere Datenerhebung geachtet werden, um ggf. in einigen Jahren erneut den Einfluss der Thrombozytose bei Erstdiagnose zu untersuchen. Erst dann wird möglich es sein, eine sichere Aussage über den Vorteil von mindestens normwertigen Thrombozyten während des Erkrankungsverlaufs zu treffen.

5 Zusammenfassung

Myelodysplastische Syndrome (MDS) und myelodysplastisch-myeloproliferative Neoplasien (MDS/MPN) sind heterogene Gruppen erworbener Stammzellerkrankungen.

Es ist bekannt, dass eine Thrombozytopenie mit einem schlechteren *Outcome* für die Patienten assoziiert ist. Patienten mit weniger als 100.000 Thrombozyten / μ l Blut erleben häufiger einen Progress in eine akute myeloische Leukämie (AML) und sterben früher, als andere Patienten. Ob eine Thrombozytose mit einem gegenteiligen Effekt einhergeht wurde bisher nicht gesondert betrachtet.

Für die Beantwortung dieser Fragestellung wurden Daten aus dem Düsseldorfer MDS-Register von 4.253 Patienten und Patientinnen aufbereitet und neben deskriptiver Statistik Überlebenszeitberechnungen mittels Kaplan-Meier-Berechnungen, multivariate Cox-Regressionen, Korrelationsberechnungen nach Spearman und Mittelwertvergleiche mittels einfaktorieller Varianzanalyse und Mann-Whitney-U-Testungen durchgeführt. Die Gesamtkohorte wurde in drei Gruppen aufgeteilt. 268 aller Patienten wiesen zum Diagnosezeitpunkt eine Thrombozytose auf.

In allen Berechnungen wird deutlich, dass die Thrombozytenzahl einen relevanten Einfluss auf das Überleben und den Krankheitsprogress in eine AML hat. Bei Mittelwertvergleichen zeigt sich, dass Patienten mit Thrombozytopenie im Mittel 27 Monate leben, Patienten mit normwertigen Thrombozyten 43 Monate und Patienten mit Thrombozytose 47 Monate. Auch in der Krankheitsdauer bis zu einem Progress in eine AML gibt es Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen. Es zeigt sich jedoch in fast allen Berechnungen, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit normwertigen Thrombozyten und Thrombozytose besteht. Die Unterschiede decken sich mit den bisher bekannten Daten. Eine Thrombozytopenie geht mit einer schlechteren Gesamtprognose einher. Der einzige MDS-Subtyp, bei dem eine Thrombozytose mit einem signifikant längeren Überleben assoziiert ist, ist MDS-EB1. Ein Erklärungsansatz könnte sein, dass Patienten mit einer Thrombozytose eher weniger parallel betroffene Zelllinien aufweisen und dadurch klinisch stabiler für standardisierte Therapieregime sind. Dieser Unterschied lässt sich nicht auf MDS-EB2 und die AML übertragen, was vor allem mit dem schnellen Progress bzw. der anhaltend hohen Mortalität der AML erklärt werden kann.

Abschließend lässt sich sagen, dass die Thrombozytose bei Erstdiagnose für die Prognose gleichwertig mit normwertigen Thrombozyten einzuordnen ist. Der gezeigte Überlebensunterschied bezieht sich lediglich auf den direkten Vergleich mit einer Thrombozytopenie.

Literaturverzeichnis

1. Leube, W.v., *Rapid verlaufende schwere Anämie mit gleichzeitiger leukämischer Veränderung des Blutbildes*, in *Klinische Wochenschrift*. 1900. p. 851.
2. Hasserjian, R.P., et al., *Myelodysplastic syndromes: Overview*, in *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC Publications: Lyon, 2016. p. 98-106.
3. Zeidan, A.M., et al., *Epidemiology of myelodysplastic syndromes: Why characterizing the beast is a prerequisite to taming it*. *Blood Rev*, 2019. **34**: p. 1-15.
4. Nachtkamp, K., et al., *Myelodysplastic Syndromes: New Methods of Diagnosis, Prognostication, and Treatment*. *Dtsch Arztebl Int*, 2023. **120**(12): p. 203-210.
5. Neukirchen, J., et al., *Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Dusseldorf MDS-registry*. *Leuk Res*, 2011. **35**(12): p. 1591-6.
6. Germing, U. and C. Strupp, *Zytomorphologie der myelodysplastischen Syndrome*, in *Myelodysplastische Syndrome - Bilanz des aktuellen Wissens*. DUP (Düsseldorf University Press): Düsseldorf, 2009. p. 17-29.
7. Patnaik, M.M. and A. Tefferi, *Refractory anemia with ring sideroblasts (RARS) and RARS with thrombocytosis (RARS-T): 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management*. *Am J Hematol*, 2017. **92**(3): p. 297-310.
8. Brunning, R.D., et al., *Myelodysplastic syndromes with single lineage dysplasia*, in *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC Publications: Lyon, 2016. p. 106-109.
9. Brunning, R.D., et al., *Myelodysplastic syndromes with multilineage dysplasia*, in *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC Publications: Lyon, 2016. p. 111-113.
10. Orazi, A., et al., *Myelodysplastic syndromes with excess blasts*, in *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC Publications: Lyon, 2016. p. 113-114.
11. Hasserjian, R.P., et al., *Myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts*, in *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC Publications: Lyon, 2016. p. 109-111.
12. Newell, L.F. and R.J. Cook, *Advances in acute myeloid leukemia*. *British Medical Journal*, 2021. **375**: p. 2026.
13. Hasserjian, R.P., et al., *Myelodysplastic syndromes with isolated del(5q)*, in *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC Publications: Lyon, 2016. p. 115-116.
14. Orazi, A., et al., *Myelodysplastic syndrome, unclassifiable*, in *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC Publications: Lyon, 2016. p. 116.
15. Clara, J.A., D.A. Sallman, and E. Padron, *Clinical management of myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm overlap syndromes*. *Cancer Biol Med*, 2016. **13**(3): p. 360-372.
16. Orazi, A., et al., *Chronic myelomonocytic leukaemia*, in *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC Publications: Lyon, 2016. p. 82-86.
17. Malcovati, L. and M. Cazzola, *Refractory anemia with ring sideroblasts*. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2013. **26**(4): p. 377-85.
18. Orazi, A., et al., *Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms with ring sideroblasts and thrombocytosis*, in *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC Publications: Lyon, 2016. p. 93-94.
19. Broseus, J., et al., *Age, JAK2(V617F) and SF3B1 mutations are the main predicting factors for survival in refractory anaemia with ring sideroblasts and marked thrombocytosis*. *Leukemia*, 2013. **27**(9): p. 1826-31.

20. Kumar, A., et al., *Anemia with thrombocytosis in an elderly male: a case of myelodysplastic syndrome-myeloproliferative neoplasm with ringed sideroblasts and thrombocytosis*. *Hematol Transfus Cell Ther*, 2018. **40**(4): p. 385-388.
21. Broseus, J., et al., *Clinical features and course of refractory anemia with ring sideroblasts associated with marked thrombocytosis*. *Haematologica*, 2012. **97**(7): p. 1036-41.
22. Orazi, A., et al., *Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms, unclassifiable, in WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC Publications: Lyon, 2016. p. 95-96.
23. Greenberg, P.L., et al., *Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes*. *Blood*, 2012. **120**(12): p. 2454-65.
24. Della Porta, M.G., et al., *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*, 2015. **29**(7): p. 1502-13.
25. Platzbecker, U., *Which prognostic score in MDS? Both!* *Leukemia*, 2015. **29**(7): p. 1447-1447.
26. Aul, C., et al., *Risk assessment in primary myelodysplastic syndromes: validation of the Düsseldorf score*. *Leukemia*, 1994. **8**(11): p. 1906-13.
27. Germing, U., et al., *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*, 2005. **19**(12): p. 2223-2231.
28. Mumford, J., et al., *Hematologic Conditions: Platelet Disorders*. *FP Essent*, 2019. **485**: p. 32-43.
29. Stegner, D., et al., *Thrombopoiesis is spatially regulated by the bone marrow vasculature*. *Nature Communications*, 2017. **8**(1): p. 127.
30. Czibere, A., et al., *Massenspektrometrische Identifikation potentieller pathophysiologisch und diagnostisch relevanter Proteine aus dem Serum von Patienten mit MDS*, in *Myelodysplastische Syndrome - Bilanz des aktuellen Wissens*. 2009, DUP (Düsseldorf University Press): Düsseldorf, 2009. p. 85.
31. Neukirchen, J., et al., *Platelet counts and haemorrhagic diathesis in patients with myelodysplastic syndromes*. *Eur J Haematol*, 2009. **83**(5): p. 477-82.
32. Li, W., et al., *Thrombocytopenia in MDS: epidemiology, mechanisms, clinical consequences and novel therapeutic strategies*. *Leukemia*, 2016. **30**(3): p. 536-44.
33. Itzykson, R., et al., *Early platelet count kinetics has prognostic value in lower-risk myelodysplastic syndromes*. *Blood Adv*, 2018. **2**(16): p. 2079-2089.
34. Strapatsas, J., et al., *Influence of platelet count at diagnosis and during the course of disease on prognosis in MDS patients*. *Ann Hematol*, 2021. **100**(10): p. 2575-2584.
35. Saadi, Z., et al., *Extreme thrombocytosis in trauma patients: are antiplatelet agents the answer?* *Am Surg*, 2009. **75**(10): p. 1020-4.
36. Harrison, C.N., et al., *Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis*. *British Journal of Haematology*, 2010. **149**(3): p. 352-375.
37. Sekeres, M.A. and J. Taylor, *Diagnosis and Treatment of Myelodysplastic Syndromes: A Review*. *JAMA*, 2022. **328**(9): p. 872-880.
38. Yancey, J.R. and S.M. Thomas, *Chronic fatigue syndrome: diagnosis and treatment*. *Am Fam Physician*, 2012. **86**(8): p. 741-6.
39. Regil, M., et al., *Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity*, in *Vitamin and Mineral Nutrition Information System*. 2017, World Health Organization.
40. Jelkmann, W., *Erythropoietin*. *Front Horm Res*, 2016. **47**: p. 115-27.
41. Cazzola, M., *Ineffective erythropoiesis and its treatment*. *Blood*, 2022. **139**(16): p. 2460-2470.

42. Bazinet, A. and G.M. Bravo, *New Approaches to Myelodysplastic Syndrome Treatment*. Current Treatment Options in Oncology, 2022. **23**(5): p. 668-687.
43. Meng, F., et al., *Safety and Efficacy of Eltrombopag and Romiplostim in Myelodysplastic Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Frontiers in Oncology, 2020. **10**.
44. Kroll, L., et al., *Wahrnehmung gesundheitsgefährdender Arbeitsplatzbedingungen in Deutschland*, in *Journal of Health Monitoring*. 2017, Robert-Koch-Institut.
45. Lunde, L.K., et al., *Cardiovascular Health Effects of Shift Work with Long Working Hours and Night Shifts: Study Protocol for a Three-Year Prospective Follow-Up Study on Industrial Workers*. Int J Environ Res Public Health, 2020. **17**(2).
46. Deng, N., et al., *The Relationship Between Shift Work and Men's Health*. Sex Med Rev, 2018. **6**(3): p. 446-456.
47. Barnes, B., et al., *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*, in *Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. 2016, Robert-Koch-Institut.
48. Saß, A., et al., *Gesundheit in Deutschland*, in *Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. 2015, Robert-Koch-Institut.
49. Finazzi, G., U. Budde, and J.J. Michiels, *Bleeding time and platelet function in essential thrombocythemia and other myeloproliferative syndromes*. Leuk Lymphoma, 1996. **22 Suppl 1**: p. 71-8.
50. Frobel, J., et al., *Platelet proteome analysis reveals integrin-dependent aggregation defects in patients with myelodysplastic syndromes*. Mol Cell Proteomics, 2013. **12**(5): p. 1272-80.
51. Kvernberg, J., et al., *Platelet Function and Turnover in Essential Thrombocythemia: A Systematic Review*. Semin Thromb Hemost, 2021. **47**(1): p. 90-101.
52. Raman, B.K., et al., *Platelet function and structure in myeloproliferative disease, myelodysplastic syndrome, and secondary thrombocytosis*. Am J Clin Pathol, 1989. **91**(6): p. 647-55.
53. Vannucchi, A.M. and T. Barbui, *Thrombocytosis and thrombosis*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2007: p. 363-70.
54. Troup, S.B., S.N. Swisher, and L.E. Young, *The anemia of leukemia*. The American Journal of Medicine, 1960. **28**(5): p. 751-763.
55. Deschler, B. and M. Lübbert, *Acute myeloid leukemia: Epidemiology and etiology*. Cancer, 2006. **107**(9): p. 2099-2107.
56. Ries, L., *SEER Cancer Statistics Review 1975 - 2005, Section 13 - Leukaemia*, in *SEER Cancer Statistics Review*. 2005, National Cancer Institute.

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1:	Laborparametrische untere Grenzwerte nach WHO.....	2
Tabelle 2:	Bepunktung des IPSS-R.....	12
Tabelle 3:	Zytogenetische Risikogruppen nach IPSS-R.....	13
Tabelle 4:	Gesamtrisiko nach IPSS-R.....	13
Tabelle 5:	Prognostic Scoring System nach WHO-Klassifikation.....	14
Tabelle 6:	Zytogenetische Risikogruppen nach WPSS.....	14
Tabelle 7:	Gesamtrisiko nach WPSS.....	14
Tabelle 8:	Parameter zur Bestimmung des Düsseldorf-Scores.....	15
Tabelle 9:	Gesamtrisiko nach Düsseldorf-Score.....	15
Tabelle 10:	Häufigkeiten der diagnostizierten Subtypen im Düsseldorfer MDS-Register.....	25
Tabelle 11:	Häufigkeiten der diagnostizierten Subtypen im Düsseldorfer MDS-Register, nach Thrombozytenzahl aufgeschlüsselt.....	27
Tabelle 12:	Häufigkeiten des primären und sekundären MDS.....	28
Tabelle 13:	Häufigkeiten der IPSS-R Risikogruppen nach Thrombozytenzahl.....	30
Tabelle 14:	Häufigkeiten der Risikogruppen des Düsseldorf-Scores nach Thrombozytenzahl.....	31
Tabelle 15:	Verteilung der Thrombozytenwerte nach Geschlecht.....	32
Tabelle 16:	Mediane und Mittelwerte der Thrombozytenwerte nach Geschlecht.....	32
Tabelle 17:	Histologische Bewertung der Knochenmarkzellularität bei Thrombozytose.....	33
Tabelle 18:	Thrombembolische Ereignisse bei Erstdiagnose.....	34
Tabelle 19:	Auftreten thrombembolischer Ereignisse nach Thrombozytenzahl.....	35
Tabelle 20:	Auftreten hämorrhagischer Diathesen bei Erstdiagnose.....	35
Tabelle 21:	Auftreten hämorrhagischer Diathesen nach Thrombozytenzahl.....	36
Tabelle 22:	Art eines mögl. Thrombozytenabfalls im Verlauf.....	38
Tabelle 23:	Art eines möglichen Thrombozytenanstiegs im Verlauf.....	39
Tabelle 24:	Transfusionspflichtigkeit über den gesamten Krankheitsverlauf.....	40
Tabelle 25:	Transfusionsbedarf unter Therapie.....	40
Tabelle 26:	Transfusionsbedarf von Patienten mit Thrombozytose.....	41
Tabelle 27:	Transfusionsbedarf von Patienten mit Thrombozytose unter Therapie.....	41
Tabelle 28:	Todesursachen, aufgeteilt nach Thrombozytenzahl.....	42
Tabelle 29:	Mittelwerte und Signifikanz der einzelnen Parameter für Patienten mit <i>low risk</i> MDS (MDS-SLD/MLD, MDS-del(5q)).....	53
Tabelle 30:	Mittelwerte und Signifikanz der einzelnen Parameter für Patienten mit MDS-RS-SLD und MDS-RS-MLD.....	54

Tabelle 31:	Mittelwerte und Signifikanz der einzelnen Parameter für Patienten mit MDS-EB1, MDS-EB2 und AML	55
Tabelle 32:	Mittelwerte und Signifikanz der einzelnen Parameter für Patienten mit MDS/MPN	56
Tabelle 33:	Korrelationsberechnung nach Spearman.....	57

Abbildungsverzeichnis:

Abb. 1:	Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Progress in eine AML	43
Abb. 2:	Mittelwertvergleiche der Zeit bis zum Progress in eine AML	44
Abb. 3:	Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben.....	45
Abb. 4:	Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben für Patienten mit Thrombozytopenie	46
Abb. 5:	Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben für Patienten mit Thrombozytose	47
Abb. 6:	Mittelwertvergleiche des Gesamtüberlebens	48
Abb. 7:	Kaplan-Meier-Überlebenskurve für Patienten mit MDS-EB1	49
Abb. 8:	Mittelwertvergleich für das Gesamtüberleben von Patienten mit MDS- EB1	50
Abb. 9:	Kaplan-Meier-Überlebenskurve für Patienten mit AML.....	51
Abb. 10:	Mittelwertvergleich für das Überleben von Patienten mit AML	52

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich im Rahmen dieser Promotion unterstützt haben.

Ganz besonderer Dank gilt Prof. Dr. Ulrich Germing für seine Geduld und die beste Betreuung, die sich eine Promovendin wünschen kann.

Meinen Eltern, die mir ermöglicht haben, meine Träume zu verfolgen.

Meinen Freunden, die mir mit Rat, Kaffee und offenen Ohren zur Seite standen.

Und zu guter Letzt meinem Mann, der in all den Zeiten an mich geglaubt hat, wenn mir dieses Vorhaben doch etwas zu groß erschien.

Ohne Sie und Euch wäre diese Promotion eine noch größere Herausforderung geworden. Danke für alles.