

Aus der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

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

Supportive Therapien und deren Einfluss auf die Prognose von Patient:innen
mit myelodysplastischen Syndromen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Katharina Anna Rauhe

2025

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. Heiner Fangerau

Für diejenigen, die an mich glaubten, als ich es selbst nicht tat.

Teile dieser Arbeit wurden als Abstract im Rahmen der *Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie 2024* veröffentlicht und auf diesem als freier Vortrag präsentiert:

K. A. Rauhe, A. Kasprzak, F. I. Schulz, K. Nachtkamp, C. Strupp, A. Kündgen, S. Dietrich, K. Mayer, K. Götze, W.-K. Hofmann, A. Giagounidis, N. Gattermann, U. Germing, "Supportive Therapies and their Impact on the Prognosis of Patients (pts) with Myelodysplastic Syndromes (MDS)", *Oncology Research and Treatment*, Vol. 47, Suppl. 2, 2024

Zusammenfassung

Die einzige kurative Therapie für Patient:innen mit myelodysplastischen Syndromen (MDS) ist die allogene Stammzelltransplantation (SCT). Unter bestimmten Bedingungen ist diese nicht immer möglich oder notwendig, sodass man sich für rein supportive Therapien (BSC) entscheiden kann. Beispiele hierfür sind Erythrozytenkonzentrate (EK), Eisen-Chelatoren (FeC), Erythropoietin (EPO), Antithymozytenglobulin (ATG) und Lenalidomid (LENA). Während die Effektivität dieser Therapien bei der Normalisierung von Blutparametern gezeigt werden konnte, ist ihr Nutzen in der Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens (OS) und des Überlebens ohne Entwicklung einer akuten myeloischen Leukämie (AML) im klinischen Alltag noch nicht erwiesen.

Unter Nutzung der *Matching*-Parameter Alter, Geschlecht, *Revised International Prognostic Scoring System* (IPSS-R), *Chronic Myelomonocytic Leukaemia Specific Prognostic Scoring System* (CPSS) und Hämoglobin, haben wir einen Fall-Kontroll-Abgleich zwischen Patient:innen durchgeführt, die nur EKs erhielten und solchen, die zusätzlich eines der anderen aufgeführten Supportiva erhielten. Wir nutzten die Daten von 336 Patient:innen und stellten diese Patient:innen des Düsseldorfer MDS-Registers gegenüber. Zum Zeitpunkt der Datenabfrage umfasste dieses 8.635 Patient:innen, die jedoch zum größten Teil invasivere oder wechselnde Therapien erhielten. 61,5% der Patient:innen, die ausschließlich EKs erhielten, wurden vor 2000 diagnostiziert, im Vergleich zu 8,9% derer mit zusätzlichen Supportiva.

In der FeC-Gruppe (n=85) lag das OS bei 70 Monaten, während es in der EK-Gruppe 21 Monate betrug ($p<0,001$). Die kumulative AML-Wahrscheinlichkeit nach zwei Jahren lag bei 1,2% verglichen zu 27% in der Kontroll-Gruppe und 3,5% bzw. 28,2% nach fünf Jahren ($p<0,001$). In der EPO-Gruppe (n=210) lag das OS bei 63 Monaten, während es in der EK-Gruppe 24 Monate betrug ($p<0,001$). Die kumulative AML-Wahrscheinlichkeit nach zwei Jahren lag bei 2,9% verglichen zu 16,2% in der Kontroll-Gruppe und 5,7% bzw. 19% nach fünf Jahren ($p<0,001$). In der ATG-Gruppe (n=11) lag das OS bei 79 Monaten, während es in der EK-Gruppe 64 Monate betrug ($p=n.s.$). Die kumulative AML-Wahrscheinlichkeit nach zwei und fünf Jahren lag in der Kontroll-Gruppe bei 18,2%, während in der ATG-Gruppe niemand eine AML entwickelte ($p=n.s.$). In der LENA-Gruppe (n=30) lag das OS bei 92 Monaten, während es in der EK-Gruppe 57 Monate betrug ($p=0,049$). Die kumulative AML-Wahrscheinlichkeit nach zwei Jahren lag in der Kontroll-Gruppe bei 10% und nach fünf Jahren bei 16,7%, während in der LENA-Gruppe niemand eine AML entwickelte ($p=0,024$). Eine multivariate Analyse mit den Variablen Therapie-Kategorie, IPSS-R und Diagnose-Zeitpunkt zeigte eine Signifikanz der Therapie-Kategorie ($p<0,001$) und des IPSS-R ($p=0,007$, bzw. $p<0,001$), nicht des Diagnose-Zeitpunktes ($p=n.s.$) auf das OS, bzw. den AML-Übergang.

Wir konnten einen signifikanten Nutzen für das OS und das AML-freie Überleben bei Patient:innen, die zusätzlich zu EKs FeC, EPO oder LENA erhielten, feststellen. Der Effekt von ATG war bei kleiner Stichprobe nicht signifikant. Die Ergebnisse eines Fall-Kontroll-Abgleiches haben nicht die gleiche statistische Aussagekraft wie die einer randomisierten kontrollierten Studie und können durch *Matching*-Kriterien und Selektion verzerrt werden wie z.B. unterschiedlichen Diagnose-Zeitpunkte. Wobei die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Berechnungen keinen Hinweis auf einen signifikanten Effekt dieser auf OS und AML-Übergang liefern.

Abstract

The only curative therapy for patients with a myelodysplastic syndrome (MDS) is an allogenic stem cell transplant (SCT). Due to certain conditions, this is not always possible or necessary, so best supportive care (BSC) only may be chosen. Examples of supportive therapies include red blood cell concentrates (RBCC), iron chelation (FeC), erythropoietin (EPO), antithymoglobulin (ATG) and lenalidomide (LENA). While these therapies effectively normalise blood parameters, their benefit in prolonging median overall survival (OS) and survival without development of acute myeloid leukaemia (AML) has not been shown in real life.

Using the matching parameters age, gender, the revised international prognostic scoring system (IPSS-R) and the chronic myelomonocytic leukaemia specific prognostic scoring system (CPSS), and haemoglobin we performed a matched-pairs analysis between patients receiving RBCC and one of the supportive therapies and patients receiving RBCC only. We used the data of 336 cases and for each one matched control of the Düsseldorf MDS registry. At the time of the data query the registry consisted of 8,635 patients mostly receiving a more invasive therapy or multiple therapies over time. 61.5% of the ones who received RBCC only were diagnosed before 2000, compared to 8.9% in the additional supportive therapy group.

In the FeC group (n=85), the OS time was 70 months, while in the matched RBCC group it was 21 months ($p<0.001$). The cumulative probability of AML evolution at 2 years was 1.2% compared to 27% in the control group and at 5 years 3.5% compared to 28.2% ($p<0.001$). In the EPO group (n=210), the OS was 63 months, while in the matched RBCC group it was 24 months ($p<0.001$). The cumulative probability of AML evolution at 2 years was 2.9% compared to 16.2% in the control group and at 5 years 5.7% compared to 19% ($p=0.007$). In the ATG group (n=11), the OS was 79 months, while in the matched RBCC group it was 64 months ($p=n.s.$). In the control group the cumulative probability of AML evolution at 2 years was 18.2% and at 5 years still 18.2% while none of the patients who received ATG developed an AML ($p=n.s.$). In the LENA group (n=30), the OS was 92 months, while in the matched RBCC group it was 57 months ($p=0.049$). In the control group the cumulative probability of AML evolution at 2 years was 10% and at 5 years 16.7% while none of the patients who received LENA developed an AML ($p=0.024$). A multivariate analysis with the variables treatment category, IPSS-R and time of diagnosis showed a significance of the treatment category ($p<0.001$) and the IPSS-R ($p=0,007$, or $p<0,001$), but not of the time of diagnosis ($p=n.s.$) on the OS or the AML transition.

We observed a significant benefit in OS and AML-free survival in patients receiving FeC, EPO or LENA additionally to RBCC. The effect of ATG was not significant in a small sample. A matched-pair analysis has not the same quality as a randomised controlled trial and can be biased due to matching criteria and selection, primarily due to the different years of diagnosis. Although the calculations carried out as part of this work provide no indication of a significant effect on OS and AML transition.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AML	akute myeloische Leukämie
AML-MRC	<i>AML with myelodysplasia-related changes</i>
ANC	<i>absolute neutrophil count</i>
ATG	Antithymozytenglobulin
BSC	<i>best supportive care</i>
CMML	chronische myelomonozytäre Leukämie
CPSS	<i>CMML-specific Prognostic Scoring System</i>
del(5q)	Deletion am langen Arm von Chromosom 5
ED	Erstdiagnose
EK	Erythrozytenkonzentrat
EPO	Erythropoietin
FeC	Eisen-Chelatoren/ <i>iron chelation</i>
Hb	Hämoglobingehalt des peripheren Blutes
HLA	humanes Leukozytenantigen
HMA	hypomethylierendes Agens
HR	<i>hazard ratio</i>
IPSS-M	<i>International Prognostic Scoring System - Molecular</i>
IPSS-R	<i>International Prognostic Scoring System - Revised</i>
KI	Konfidenzintervall
KM	Knochenmark
LENA	Lenalidomid
LDH	Laktatdehydrogenase
MDS	myelodysplastisches Syndrom
MDS-CI	<i>MDS-specific Comorbidity Index</i>
MDS EB	<i>MDS with excess of blasts</i>
MDS MLD	<i>MDS with multi lineage dysplasia</i>
MDS/MPN-RS-T	<i>MDS/MPN with ring sideroblasts and thrombocytosis</i>
MDS RS MLD	<i>MDS with ring sideroblasts and multi lineage dysplasia</i>
MDS RS SLD	<i>MDS with ring sideroblasts and single lineage dysplasia</i>
MDS SLD	<i>MDS with single lineage dysplasia</i>
MDS U	<i>MDS unclassified</i>
MPN	myeloproliferative Neoplasie
OS	medianes Gesamtüberleben/ <i>median overall survival</i>
PLT	Thrombozyten/ <i>platelets</i>
RBCC	<i>red blood cell concentrates</i>
SCT	Stammzelltransplantation/ <i>stem cell transplant</i>
SF3B1	<i>splicing factor 3b subunit 1</i>
Tab.	Tabelle
TP53	Gen, das für Tumorsuppressor-Protein 53 kodiert
TK	Thrombozytenkonzentrat
vs.	versus
WHO	<i>World Health Organization</i>

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Epidemiologie	1
1.2	Pathogenese	1
1.3	Diagnostik	2
1.4	Therapie.....	4
1.5	Problemstellung.....	5
1.6	Ziele der Arbeit	5
2	Material und Methoden.....	6
2.1	Patient:innen	6
2.2	Ethikvotum.....	7
2.3	Statistik	8
3	Ergebnisse	9
3.1	Univariate Analyse	9
3.2	Multivariate Analyse	12
3.3	Fall-Kontroll-Abgleich	14
3.3.1	Eisen-Chelatoren.....	14
3.3.2	Erythropoietin.....	18
3.3.3	Antithymozytenglobulin	22
3.3.4	Lenalidomid	24
3.4	Unterschiedliche Diagnose-Zeitpunkte	28
4	Diskussion.....	29
4.1	Bezug zur Fragestellung.....	29
4.1.1	Eisen-Chelatoren.....	29
4.1.2	Erythropoietin.....	29
4.1.3	Antithymozytenglobulin	30
4.1.4	Lenalidomid	30
4.2	Schlussfolgerungen.....	31
5	Literatur- und Quellenverzeichnis.....	33

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Bei myelodysplastischen Syndromen (MDS) handelt es sich um eine Gruppe von Erkrankungen, die mit Dysplasien myeloischer Vorläuferzellen des Knochenmarkes (KM) einhergehen. Dabei können eine oder mehrere Zellreihen betroffen sein, eine Blastenvermehrung kann vorliegen und im peripheren Blut können eine oder mehrere Zytopenien und zum Teil unreife Vorläuferzellen nachweisbar sein. Die Heterogenität der Erkrankungen ist auch der Grund für die zum Teil sehr variierende Symptomatik der Betroffenen. Die Verläufe reichen von völlig asymptomatisch bis hin zu schweren Anämien, hämorrhagischen Ereignissen durch Thrombozytopenien und Infekten bis zur Sepsis wegen ausgeprägter Leukozytopenien. Neben den symptomatischen Zytopenien haben MDS zudem das Potential in eine akute myeloische Leukämie (AML) überzugehen.

Eine andere Gruppe von Erkrankungen, die mit Veränderungen des blutbildenden KM einhergehen sind die myeloproliferativen Neoplasien (MPN) mit den klassischen Vertretern Polycythaemia vera, essentieller Thrombozytämie, primärer Myelofibrose und chronischer myeloischer Leukämie. Bei diesen Erkrankungen kommt es durch zum Teil spezifische Mutationen zur Vermehrung reifer Zellen im peripheren Blut. Eine Sonderstellung nehmen die chronisch myelomonozytären Leukämien (CMML) ein, die sowohl mit MDS-typischen Dysplasien im KM, als auch mit Zellvermehrung in der Peripherie in Form einer Monozytose einhergehen.

Grundsätzlich steigt das Risiko an MDS oder CMML zu erkranken mit höherem Lebensalter, wobei das mediane Diagnose-Alter bei 70 Jahren liegt [1]. Darüber hinaus kann eine Exposition gegenüber myelotoxischer Substanzen wie Benzol oder ionisierender Strahlung durch Schädigung der myeloischen Zellreihe die Krankheitsentstehung fördern, sodass Berufe mit entsprechender Exposition oder eine vorausgegangene Chemotherapie oder Bestrahlung Risikofaktoren darstellen [1]. Mit dem ablaufenden demographischen Wandel [2] nehmen Erkrankungen, die mit dem Alter assoziiert sind, eine größer werdende Rolle in der Versorgung von Patient:innen ein.

1.2 Pathogenese

Bezüglich der Ätiologie der MDS wird vermutet, dass es im Laufe der Lebenszeit eines Menschen, begünstigt durch bestimmte Noxen wie Benzole, Zytostatika und ionisierende Strahlung, zu einer Anhäufung von Mutationen in den hämatopoetischen Stammzellen des KM kommt. Je nach Lokalisation und Art der Mutationen verlaufen diese still, können aber auch die protektiven Eigenschaften von Tumorsuppressorgenen inaktivieren oder Onkogene aktivieren. Diese Veränderungen führen zu morphologisch feststellbaren Dysplasien in hämatopoetischen Zellen,

die je nach Mutationsprofil, ein höheres oder niedrigeres Potential zur ungehemmten Proliferation und Verdrängung der verbliebenen Hämatopoese aufweisen. Im Laufe der vergangenen Jahre konnten sowohl auf zytogenetischer als auch auf molekulargenetischer Ebene Aberrationen in den dysplastischen Zellen identifiziert werden, die den Verlauf der Erkrankung positiv oder negativ beeinflussen und Einfluss auf das Auftreten eines Progresses nehmen [3].

1.3 Diagnostik

Je nach Ausprägung und zeitlichem Verlauf bestehender Zytopenien können entsprechende Symptome auftreten. Eine Anämie kann, wenn sie langsam entsteht, lange unerkannt bleiben oder erst in Routine-Kontrollen beim Hausarzt oder im Rahmen anderer Konsultationen auffallen. Mögliche Symptome wären Müdigkeit, Blässe, reduzierte Belastbarkeit und eine Verstärkung peptanginöser Beschwerden. Unter Neutropenie oder Lymphozytopenie kann es zu vermehrten bakteriellen oder viralen Infektionen kommen, wie auch zu Infektionen mit fakultativen Erregern, die bei kompetentem Immunsystem klassischerweise nicht auftreten würden. Unter Thrombozytopenie kann es zu petechialen Einblutungen, vermehrtem Zahnfleischbluten, Epistaxis oder einer Hämatomneigung oder größeren hämorrhagischen Ereignissen kommen. Bei dem Kardinalsymptom Anämie sind zunächst andere Anämie-Ursachen auszuschließen, wie die Eisenmangelanämie, die megaloblastäre Anämie bei Vitamin-B12- oder Folsäure-Mangel, die renale Anämie, Anämie bei chronischer Erkrankung oder hämolytische Anämien, um einige Beispiele zu nennen. Bei isolierter Thrombozytopenie, kommt unter anderem eine Autoimmunthrombozytopenie oder eine reduzierte Synthese-Leistung (Thrombopoetin) der Leber in Betracht. Lymphozytopenien können beispielsweise durch virale Infekte hervorgerufen werden.

Sollten andere Ursachen ausgeschlossen, Blasten im peripheren Blut nachweisbar sein oder kombinierte oder schwere Zytopenien vorliegen, muss der Verdacht auf eine hämatologische Erkrankung geäußert werden. Um eine definitive Diagnose stellen zu können, wird eine Knochenmarkpunktion durchgeführt und das entsprechende Aspirat und ggf. eine Knochenmarkstanze zytomorphologisch, histologisch, zytogenetisch und molekulargenetisch untersucht. So lassen sich bei einem MDS typische Dysplasiezeichen, Ringsideroblasten, eine mögliche Monozytenvermehrung, ggf. eine Blastenvermehrung, der Fibrosegrad, die Zellularität und prognose- und therapierelevante Mutationen feststellen. Mit Blick auf mögliche Therapie-Optionen sollten eine Bestimmung des Erythropoietin-Spiegels, des Ferritinspiegels, der Blutgruppe und der humanen Leukozytenantigene (HLA) durchgeführt werden [1].

Für die Therapie-Planung ist es relevant, den wahrscheinlichen Verlauf der Erkrankung abzuschätzen. Zu diesem Zweck gibt es verschiedene *Scores* wie das *Revised International Prognostic Scoring System* (IPSS-R) oder das neuere *Molecular International Prognostic Scoring*

System (IPSS-M). In den IPSS-R fließen aus dem peripheren Blut die Parameter Hämoglobin (Hb), Thrombozytenzahl (*platelets* = PLT) und absolute Neutrophilenzahl (*absolute neutrophil count* = ANC) und aus der Untersuchung des KM der Blastenanteil an den kernhaltigen Zellen und zytogenetische Befunde mit ein. Jedem der Parameter wird je nach Ausprägung ein Punktwert zugeordnet, die Punkte addiert und anhand der Summe das MDS als *very low*, *low*, *intermediate*, *high* oder *very high risk* klassifiziert [4]. Der IPSS-M berücksichtigt zusätzlich das Alter des:r Patient:innen und molekulargenetische Aberrationen und unterteilt in sechs Risikogruppen [5]. Ein erheblicher Teil der Daten, die zur Anfertigung dieser Dissertation ausgewertet wurden, stammen aus den 80er und 90er Jahren des vergangenen Jahrhunderts, sodass sich retrospektiv keine molekulargenetischen Daten ermitteln ließen und zur Einteilung in Prognose-Gruppen auf den IPSS-R und nicht den aktuelleren IPSS-M zurückgegriffen wurde. Für die CMML als MDS-MPN-Mischform wird das *CMML-specific Prognostic Scoring System* (CPSS) angewandt. Es unterteilt die Patient:innen anhand des CMML-Typs, der Leukozytenzahl, genetischer Aberrationen und dem Transfusionsbedarf in die Risikogruppen *low*, *intermediate-1*, *intermediate-2* und *high*, wobei sich dadurch wieder eine Prognose für das mediane Gesamtüberleben (*median overall survival* = OS) und den Progress zu einer AML abschätzen lässt [6].

Es hat sich etabliert, die verschiedenen Phänotypen der MDS anhand der Klassifikation der *World Health Organization* (WHO) zu unterteilen, wobei in dieser Dissertation die Klassifikation in der Version von 2016 genutzt wurde. Sie basiert auf der KM-Zytologie und -Histologie, sowie der Zytogenetik und dem Blastenanteil im KM und Differential-Blutbild [7]. So werden MDS mit einer oder mehreren dysplastischen Zellreihen (*single lineage dysplasia* = SLD / *multilineage dysplasia* = MLD), mit oder ohne vermehrten (*cut off* 15%) Nachweis von Ringsideroblasten (RS) und mit oder ohne unterschiedlich stark ausgeprägtem Blastenexzess (EB; 0-4% vs. 5-9% vs. 10-19%) unterschieden [7]. Darüber hinaus werden verschiedene Ausprägungen von CMML, die AML *with myelodysplasia-related changes* (AML-MRC ab 20% Blasten im KM) und das 5q-Syndrom aufgeführt. Beim letztgenannten handelt es sich um ein MDS mit einer Deletion am langen Arm des Chromosoms 5, ohne Blastenvermehrung. Es darf begleitend noch eine beliebige andere genetische Aberration vorliegen, jedoch keine Monosomie 7 oder Deletion am langen Arm von Chromosom 7 [7].

Ein Instrument, um das Risiko eines MDS-unabhängigen Todes abschätzen zu können, ist der *MDS-specific Comorbidity Index* (MDS-CI) [8]. In ihn fließen Informationen über verschiedene Komorbiditäten des Herzens, der Leber, der Nieren und der Lunge sowie solide Tumore ein. Die Patient:innen werden anhand des Scores in die Risikogruppen *low*, *intermediate* und *high* unterteilt [9].

1.4 Therapie

Je nach Subtyp, Risikoklassifizierung, dem Alter und dem sonstigen Gesundheitszustand der Patient:innen stehen verschiedene Therapie-Optionen zur Verfügung. Die einzige kurative Therapie stellt bei den MDS und den CMML die allogene Stammzelltransplantation (*stem cell transplant* = SCT) dar [1]. Da diese Therapie sehr ressourcenaufwendig ist und die assoziierte Aplasie mit einem hohen Komplikations-Risiko einhergeht, kommt sie vornehmlich für Patient:innen mit einem hohen Progressionsrisiko und einem möglichst guten sonstigen Gesundheitszustand in Betracht. Zwar werden zunehmend auch Patient:innen mit einem kalendarischen Alter von mehr als 70 Jahren transplantiert [10], jedoch kann diese Therapie, wenn kein:e Spender:in mit passenden HLA-Merkmalen gefunden wird oder bei ausgeprägten internistischen Vorerkrankungen, die ebenfalls mit einem höheren Lebensalter assoziiert sind, nicht angewandt werden.

Als Erkrankung des höheren Lebensalters hinterlässt dies eine große Gruppe von Patient:innen, denen ausschließlich palliative Therapien angeboten werden können. Bei Patient:innen, die ein MDS mit hohem Progressionsrisiko aufweisen, hat sich die Gabe von hypomethylierenden Agenzien (HMA) etabliert [1]. Besonders für 5-Azacitidin konnte gezeigt werden, dass es das OS von Hoch-Risiko-MDS-Patient:innen gegenüber reiner supportiver Therapie (*best supportive care* = BSC) verlängern kann [11].

Bei MDS mit einem niedrigen Progressionsrisiko, älteren und multimorbiden Patient:innen und begleitend zu allen anderen Therapie-Zweigen können supportive Maßnahmen angewandt werden. Sollten keine Symptome und keine Transfusionsbedürftigkeit bestehen, kann primär beobachtet und beim Auftreten von Zytopenien reagiert werden [1]. Neben der Infekt- und Blutungsprophylaxe kommt der Behandlung einer Anämie eine große Bedeutung zu. Als basale Maßnahme kann auf das Transfundieren von Blutprodukten wie Erythrozytenkonzentraten (EK) zurückgegriffen werden. Bei langfristig hohem Transfusionsbedarf tritt als eine der Nebenwirkungen, neben dem Risiko von Transfusions-Zwischenfällen, eine Eisenüberladung der Betroffenen auf, die als iatrogene Hämochromatose mit Myokardschädigungen einhergehen kann [12]. Es konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Eisen-Chelatoren (FeC) wie Deferoxamin und Deferasirox der Eisen-Überladung bei hoher Transfusionsbedürftigkeit entgegenwirkt und die Prognose verbessert [13]. Da eine hohe Transfusions-Bedürftigkeit für den Verlauf der Erkrankung einen prognostisch ungünstigen Faktor darstellt [14], besteht die Möglichkeit, sofern kein erhöhter endogener EPO-Spiegel vorliegt, über EPO-Gaben die Erythropoiese zu stimulieren und den Transfusions-Bedarf zu senken [15]. Bei Patient:innen, bei denen eine Vermehrung von Ringsideroblasten oder eine Mutation vom *splicing factor 3b subunit 1* (SF3B1) in den

dysplastischen Zellen nachweisbar ist und die nicht auf EPO-Gaben ansprechen oder erhöhte endogene EPO-Spiegel aufweisen, besteht die Möglichkeit die Erythropoiese über Luspatercept zu steigern [16]. Bei 5q⁻-Syndrom steht seit 2007 mit Lenalidomid (LENA) ein wirkungsvolles Mittel zur Reduktion des Transfusions-Bedarfes und z.T. zum Erreichen einer zytogenetischen Remission zur Verfügung [17]. Bei dem Auftreten von hämorrhagischen Ereignissen unter Thrombozytopenie besteht die Option der Transfusion von Thrombozytenkonzentraten (TK). Da sich TK wegen geringer Verfügbarkeit und kurzer Lebenszeit der Thrombozyten nur begrenzt zur Blutungsprophylaxe eignen, stellen Thrombopoetinaloga wie Romiplostim und Eltrombopag, die die Thrombopoese signifikant steigern können [18] [19], Therapie-Optionen bei chronischer Thrombozytopenie dar. Bei MDS mit hypoplastischem Knochenmark und einem geringen Progressionsrisiko haben erste Zahlen eine Reduktion des EK-Bedarfs unter der Gabe von Antithymozytenglobulin (ATG) gezeigt [20].

1.5 Problemstellung

Während, wie bereits beschrieben, die Wirksamkeit der einzelnen Therapie-Ansätze auf die Reduktion der Transfusionsbedürftigkeit bzw. die Eisen-Überladung in mehreren Studien gezeigt wurde, sind bisher wenige Daten dazu veröffentlicht, wie sich das OS und die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer sekundären AML unter den verschiedenen Therapie-Regimen verhalten.

1.6 Ziele der Arbeit

Ziel dieser Dissertation ist es, den Einfluss von FeC, EPO, ATG und LENA auf den Verlauf von MDS und das OS der Patient:innen zu untersuchen, die keiner kurativen Therapie in Form einer allogenen SCT zugeführt werden können. Es soll herausgefunden werden, ob die angewandten Therapeutika, die primär zur Symptomkontrolle eingesetzt werden, auch das OS und die Prognose der Patient:innen beeinflussen. Die Nullhypothese, die dieser Arbeit zugrunde liegt, ist die, dass Patient:innen, die FeC, EPO, ATG oder LENA erhielten, kein verändertes OS zu solchen aufweisen, die als einzige Therapie Transfusionen von Blutprodukten erhalten haben. Zudem wird untersucht, ob die angewandten Therapeutika einen Einfluss auf die Progressionswahrscheinlichkeit der Erkrankung hin zu einer AML haben. Weiteres Ziel ist es, auf Grundlage der Ergebnisse, entsprechende Behandlungsempfehlungen aussprechen zu können. Während im Bereich der Hoch-Risiko-MDS und der AML die intensiven Chemotherapien und allogene SCT in spezialisierten Zentren durchgeführt werden, werden Niedrig-Risiko-MDS häufig im ambulanten Sektor behandelt, sodass Leitlinien mit möglichst konkreten Behandlungsalgorithmen für eine einheitliche Qualität der Patient:innen-Versorgung wichtig sind.

2 Material und Methoden

2.1 Patient:innen

Für die Anfertigung der vorliegenden Dissertation wurde auf Patient:innen aus dem in Düsseldorf geführten Deutschen MDS-Register zurückgegriffen. Dabei wurden Patient:innen eingeschlossen, bei denen ein MDS oder eine CMML diagnostiziert wurde. Die abgerufenen Informationen wurden daraufhin durch retrospektiv ermittelte Daten aus dem klinikinternen Dokumentationssystem Medico, Patient:innen-Akten der hämatologischen Ambulanzen und Stationen und Informationen, die durch kooperierende Kliniken und Praxen zur Verfügung gestellt wurden, ergänzt. Der gesamte betrachtete Zeitraum erstreckt sich von der ersten eingetragenen Diagnose 1982 bis 2023. Die erhobenen Daten beziehen sich vor Allem auf Blut- und KM-Parameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, eingesetzte Therapeutika, Komorbiditäten und die Endpunkte AML-Übergang und Tod.

Insgesamt wurden 3.850 Patient:innen, 55,7% (n=2.144) männlichen und 44,3% (n=1.706) weiblichen Geschlechts, in die Datenverarbeitung eingeschlossen. Bei 98,5% (n=3.794) konnte das konkrete Erstdiagnose-Datum und somit das Erkrankungsalter ermittelt werden, welches im Median bei 71 Jahren (18-104 Jahre) lag. Das OS nach Diagnosestellung lag bei 23 Monaten (0-477 Monate). Um Unterschiede in Therapie und Outcome im zeitlichen Verlauf beurteilen zu können, wurde auf Patient:innen zurückgegriffen, die in unterschiedlichen Dekaden diagnostiziert wurden. So lag der Diagnose-Zeitpunkt in 15,6% (n=599) der Fälle vor den 1990er Jahren, bei 18,3% (n=704) in den 1990ern, bei 31,5% (n=1.214) in den 2000ern, bei 29,1% (n=1.121) in den 2010ern, bei 4,1% (n=156) wurde die Diagnose seit 2020 gestellt und bei 1,5% (n=56) war kein genauer Diagnose-Zeitpunkt ermittelbar. Bei 12,5% (n=481) der Patient:innen hat sich im Median nach 14 Monaten (0-229 Monate) sekundär eine AML gebildet. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren 67,2% (n=2.586) der Patient:innen verstorben, 28,3% (n=1.090) lebten und bei 4,3% (n=164) war der aktuelle Status nicht eruierbar, sodass sie als *lost to follow up* gelistet wurden.

Bei 91,7% (n=3.530) lag der Hb bei Erstdiagnose (ED) vor, der im Median bei 9,1 g/dl (2,2-17,3 g/dl) lag. In 91,5% (n=3.521) der Fälle konnte die PLT bei ED ermittelt werden, mit einem Median bei 126.000 n/μl (1.000-2.224.000 n/μl). Bei 85,2% (n=3.281) der Patient:innen lag der ANC bei ED vor, der den Median bei 2.190 n/μl (0-228.864 n/μl) bildete. In 98,4% (n=3.787) der Fälle konnte der Anteil der Blasten an den kernhaltigen Zellen bei Knochenmarksausstrichen zum Zeitpunkt der ED ermittelt werden, der im Median bei 3% (0-29%) lag.

Der WHO-Klassifikation von 2016 folgend konnten 3.734 (97%) der Patient:innen einer der Subgruppen zugeordnet werden:

MDS SLD (n=293 [7,6%]), MDS MLD (n=1.084 [28,2%]), MDS del(5q) (n=186 [4,8%]), MDS RS SLD (n=234 [6,1%]), MDS RS MLD (n=344 [8,9%]), MDS EB1 (n=436 [11,3%]), MDS EB2 (n=288 [7,5%]), AML-MRC (n=316 [8,2%]), CMML 0 (n=172 [4,5%]), CMML I (n=174 [4,5%]), CMML II (n=91 [2,4%]), *MDS unclassified* (MDS U, n=49 [1,3%]) und *MDS/MPN with ring sideroblasts and thrombocytosis* (MDS/MPN-RS-T, n=67 [1,7%])

Zur Abschätzung der MDS-unabhängigen Prognose konnten 77,6% (n=2.987) der Patient:innen anhand des MDS-CI einer Risikogruppe zugeordnet werden. Dabei entfielen 39,7% (n=1.529) auf die *low risk*, 27% (n=1.040) auf die *intermediate risk* und 10,9% (n=418) auf die *high risk*-Gruppe. Die 3.097 Patient:innen, die bei ED ein MDS aufwiesen, erhielten eine MDS-spezifische Prognose-Einteilung anhand des IPSS-R. Bei 1.771 (57,2%) der Patient:innen lagen nicht alle Parameter vor, um diesen zu berechnen. 3,8% (n=118) wurden als *very low risk*, 19,1% (n=591) als *low risk*, 12,9% (n=399) als *intermediate risk*, 5,4% (n=168) als *high risk* und 1,6% (n=50) als *very high risk* klassifiziert. Die 437 Patient:innen mit initial diagnostizierter CMML wurden anhand des CPSS eingeteilt. Bei 247 (56,5%) Individuen waren nicht alle Parameter zur Berechnung der Prognose vorhanden. 8,5% (n=37) wurden als *low risk*, 14,6% (n=64) als *intermediate-1 risk*, 19,9% (n=87) als *intermediate-2 risk* und 0,5% (n=2) als *high risk* eingeschätzt.

Das Hauptaugenmerk wird im Rahmen dieser Arbeit auf Patient:innen liegen, die ausschließlich BSC erhielten (n=2.221 [57,7%]). Zudem sind Patient:innen erfasst worden, die eine zytoreduktive Therapie in Form von Cytarabin oder Hydroxyurea (n=69 [1,8%]), HMA wie Azacitidin oder Decitabin (n=169 [4,4%]), Hochdosischemotherapie (n=227 [5,9%]) oder eine allogene SCT (n=206 [5,4%]) als maximale Therapieeskalation erhielten. Bei 24,9% (n=958) der Patient:innen wurden im beobachteten Zeitraum keine MDS-spezifischen Therapien dokumentiert. Innerhalb der BSC-Gruppe erhielten 73,4% (n=1.630) ausschließlich Transfusionen, 3,9% (n=87) zusätzlich FeC, 10,2% (n=226) zusätzlich EPO, 0,5% (n=12) zusätzlich ATG, 1,6% (n=35) zusätzlich LENA und 10,4% (n=231) Luspatercept und/oder G-CSF und/oder Kombinationen der zuvor genannten Therapeutika.

2.2 Ethikvotum

Das „Projekt Deutsches MDS-Register“, in dessen Rahmen diese Dissertation entstand, erhielt von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf die Studiennummer 3973. Die Durchführung der im Zusammenhang mit dem MDS-Register durchgeführten Studien wurde von jener genehmigt.

2.3 Statistik

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit dem Statistik-Programm *IBM SPSS Statistics* in der Version 29.0. Um Parameter mit Einfluss auf den Verlauf der MDS und das OS der Patient:innen zu identifizieren, wurde auf den Pearson- χ^2 -Test auf Unabhängigkeit zweier kategorialer Variablen, der Mediantest auf Unabhängigkeit von k-Stichproben und die multivariate schrittweise Vorwärts-Analyse mittels Cox-Regression zurückgegriffen. Wegen des retrospektiven Charakters der Daten wurde die Funktion des Fall-Kontroll-Abgleichs genutzt. Als Fälle wurden hierbei Patient:innen verwendet, die neben Transfusionen ein bestimmtes Medikament erhielten (FeC, EPO, ATG oder LENA) und solchen gegenübergestellt, die ausschließlich EK und ggf. TK erhielten und somit als Kontrollgruppe dienen. Das *Matchen* der Patient:innen erfolgte anhand der zuvor ermittelten Variablen mit Einfluss auf das *Outcome* (IPSS-R/CPSS, Alter, Geschlecht, Hb). Um die Gleichheit der Fall- und der Kontroll-Gruppen zu untersuchen wurde für die kategorialen Variablen wiederum auf Kreuztabellen und den Pearson- χ^2 -Test und für kontinuierliche Variablen auf Student's t-Test zur Untersuchung der Gleichheit zweier Konfidenzintervalle zurückgegriffen. Bei allen aufgeführten statistischen Verfahren wurde das Signifikanzniveau mit $\alpha=5\%$ gewählt. Um Unterschiede im OS und des AML-Überganges zwischen den jeweiligen Fällen und Kontrollen zu vergleichen, wurde die Kaplan-Meier-Methode verwendet.

Als Nullhypothese diente jeweils die Annahme, dass die untersuchten Variablen keinen Einfluss auf das Erreichen der Endpunkte AML-Übergang und Tod haben und sich die Prognose der Patient:innen zwischen den Fall- und Kontroll-Gruppen nicht unterscheidet.

3 Ergebnisse

3.1 Univariate Analyse

Zunächst wurden, um die Variablen (untersuchte Variablen: Geschlecht [männlich versus {vs.} weiblich], Diagnose-Zeit [vor 1990 vs. 1990er vs. 2000er vs. 2010er vs. 2020er], Alter [18-62 vs. 63-70 vs. 71-77 vs. 78-104 Jahre], WHO2016-Suptyp [MDS SLD vs. MDS MLD vs. MDS del(5q) vs. MDS RS SLD vs. MDS RS MLD v. MDS EB1 vs. MDS EB2 vs. AML-MRC vs. CMML0 vs. CMML1 vs. CMML2 vs. MDS U vs. MDS/MPN-RS-T], MDS-CI [*low* vs. *intermediate* vs. *high risk*], IPSS-R [*very low* vs. *low* vs. *intermediate* vs. *high* vs. *very high risk*], CPSS [*low* vs. *intermediate-1* vs. *intermediate-2* vs. *high risk*], Karyotyp nach IPSS-R [*very good* vs. *good* vs. *intermediate* vs. *poor* vs. *very poor*], KM-Fibrose [ja vs. nein], KM-Zellularität [hypo- vs. normo- vs. hyperzellulär], KM-Blasten [$\leq 4\%$ vs. $>4\%$], Hb [$<9\text{g/dl}$ vs. $\geq 9\text{g/dl}$], ANC [$<800/\mu\text{l}$ vs. $\geq 800/\mu\text{l}$], PLT [$<100.000/\mu\text{l}$ vs. $\geq 100.000/\mu\text{l}$], LDH [$\leq 250\text{U/l}$ vs. $>250\text{U/l}$], Therapiegruppe [BSC vs. *low dose* Chemotherapie vs. HMA vs. *high dose* Chemotherapie vs. allogene SCT], Therapiestart [<2 vs. >2 Monate nach Diagnose], wobei sich alle Parameter bis auf die Therapiekategorie auf den Zeitpunkt der Diagnosestellung beziehen) zu identifizieren, die Einfluss auf das OS oder die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer sekundären AML haben, Kreuztabellen angefertigt und Pearson- χ^2 -Test auf Unabhängigkeit zweier kategorialer Variablen, bzw. Mediantests zur Unabhängigkeit zweier Stichproben durchgeführt. Die Ergebnisse der Berechnungen sind in Tabelle (Tab.) 1 und Tab. 1 (Fortsetzung) zusammengefasst. Bei der univariaten Analyse ist die Annahme der Unabhängigkeit des OS von den untersuchten Einzel-Variablen (Diagnose-Zeitpunkt [$p < 0,001$], Altersgruppe [$p < 0,001$], WHO2016-Subtyp [$p < 0,001$], MDS-CI [$p < 0,001$], IPSS-R [$p < 0,001$], CPSS [$p < 0,001$, bzw. $p = 0,005$], Karyotyp [$p < 0,001$], KM-Fibrose [$p = 0,002$, bzw. $p = 0,023$], KM-Zellularität [$p < 0,001$], KM-Blastenanteil [$p < 0,001$], ANC [$p < 0,001$], Hb [$p < 0,001$], PLT [$p < 0,001$], Serum-Laktatdehydrogenase [LDH] [$p < 0,001$], Therapiegruppe [$p < 0,001$] und Zeit zwischen Diagnose und Therapiestart [$p < 0,001$]) abzulehnen. Nach Pearson- χ^2 -Test nimmt das Geschlecht ($p < 0,001$) ebenfalls signifikant Einfluss auf das OS, nach Mediantest nicht ($p = 0,384$). Anhand der Daten lässt sich die Annahme, dass das Geschlecht ($p = 0,176$), der MDS-CI ($p = 0,091$), die KM-Fibrose ($p = 0,629$), die KM-Zellularität ($p = 0,066$) und der Hb ($p = 0,059$) keinen Einfluss auf den Übergang des MDS zu einer AML haben nicht ablehnen, während dies bei den anderen untersuchten Variablen der Fall ist (Diagnose-Zeitpunkt [$p = 0,013$], Altersgruppe [$p < 0,001$], WHO2016-Subtyp [$p < 0,001$], IPSS-R [$p < 0,001$], CPSS [$p = 0,006$], Karyotyp [$p = 0,019$], KM-Blastenanteil [$p < 0,001$], ANC [$p < 0,001$], PLT [$p < 0,001$], LDH [$p = 0,031$], Therapiegruppe [$p < 0,001$] und Zeit zwischen Diagnose und Therapiestart [$p = 0,003$]).

Variable	insgesamt absolut relativ	nicht beobachtet				AML-Übergang				Status nach 60 Monaten				Überleben			
		abs.	rel.	erste 2 Jahre	p	abs.	rel.	erste 5 Jahre	p	abs.	rel.	abs.	rel.	χ ²	p	Median [Monate]	p
insgesamt	3850	100%	2419	63%	312	8%	417	11%		912	24%	2045	53%			23	
Geschlecht	2144 1706	56% 44%	1327 1092	62% 64%	168 144	8% 8%	235 182	11% 11%	3,5	463 449	22% 26%	1184 861	55% 50%	13,0		22 24	0,384
Diagnose-Zeit	599 704	16% 18%	384 487	64% 69%	55 89	9% 13%	71 108	12% 15%		130 189	22% 27%	451 475	75% 67%			18 21	
	1214 1121	32% 29%	916 561	75% 50%	95 61	8% 5%	135 90	11% 8%	19,4	372 221	31% 20%	661 437	54% 39%	45,9		32 24	<0,001
	156	4%	58	37%	11	7%	12	8%							1		
Alter	947	25%	541	57%	106	11%	141	15%		360	38%	373	39%			38	
	918	24%	571	62%	76	8%	110	12%	54,6	240	26%	495	54%	203,2		27	<0,001
	984	26%	637	65%	86	9%	114	12%		204	21%	584	59%		22		
	945	25%	657	70%	44	5%	52	6%		108	11%	593	63%		11		
WHO2016	293	8%	187	64%	14	5%	21	7%		94	32%	111	38%			29	
	1084	28%	833	77%	52	5%	72	7%		280	26%	532	49%			25	
	186	5%	125	67%	5	3%	13	7%		90	48%	62	33%			59	
	234	6%	193	82%	5	2%	7	3%		97	41%	99	42%			50	
	344	9%	260	76%	18	5%	30	9%		99	29%	187	54%			32	
	436	11%	251	58%	82	19%	102	23%		66	15%	266	61%			20	
	288	8%	142	49%	75	26%	89	31%	265,9	34	12%	197	68%	262,2		12	<0,001
AML-MRC	316	8%								22	7%	247	78%			7	
CMML0	172	5%	119	69%	14	8%	18	10%		36	21%	87	51%			21	
CMML1	174	5%	128	74%	23	13%	33	19%		37	21%	125	72%			19	
CMML2	91	2%	61	67%	17	19%	21	23%		8	9%	70	77%			12,5	
MDS U	49	1%	27	55%	2	4%	4	8%		11	22%	18	37%			30	
MDS/MPN-RS-T	67	2%	56	84%	2	3%	4	6%		28	42%	26	39%			53	
MDS-CI	1529	40%	1105	72%	142	9%	190	12%		462	30%	896	59%			29	
	1040	27%	680	65%	105	10%	136	13%	8,0	231	22%	644	62%	22,9		21	<0,001
	418	11%	297	71%	25	6%	34	8%		85	20%	255	61%			19	
IPSS-R	118	3%	96	81%	1	1%	5	4%		54	46%	36	31%			56	
	591	15%	442	75%	21	4%	40	7%		246	42%	218	37%			50	
	399	10%	242	61%	57	14%	78	20%	101,0	106	27%	213	53%	128,6		28	<0,001
	168	4%	88	52%	35	21%	48	29%		36	21%	94	56%			25	
	50	1%	24	48%	12	24%	14	28%		6	12%	36	72%			17	

Tab. 1: Einfluss verschiedener Variablen auf das Erreichen der Endpunkte (univariat)

Variable	insgesamt		nicht beobachtet						AML-Übergang						Status nach 60 Monaten						Überleben	
	absolut	relativ	abs.	rel.	abs.	rel.	abs.	rel.	abs.	rel.	abs.	rel.	abs.	rel.	abs.	rel.	abs.	rel.	abs.	rel.	Median	p
CPSS	37	1%	30	81%	4	11%	4	11%	4	11%	4	11%	17	46%	14	38%	15	23%	37	58%	30,5	0,005
intermediate-1	64	2%	43	67%	6	9%	10	16%	18,0	0,006	13	15%	64	74%	24,3	<0,001	18					
intermediate-2	87	2%	51	59%	22	25%	26	30%			0	0%	2	100%			0	0%	2	100%		
high	2	0,1%	0	0%	2	100%	2	100%			68	72%	4	4%	7	7%	28	29%	45	47%	28,5	
very good	95	3%	872	59%	133	9%	189	13%			154	56%	38	14%	55	20%	68	25%	147	53%	30	<0,001
good	1472	38%	12	41%	5	17%	6	21%	21,3	0,019	3	19%	1	6%	1	6%	0	0%	10	63%	16	
intermediate	276	7%	43	44%	9	9%	16	16%			53	58%	13	14%	17	18%	18	18%	42	43%	26	
poor	29	1%	53	58%	13	14%	17	18%	0,9	0,629	125	58%	26	12%	41	19%	16	17%	57	62%	29	0,023
very poor	16	0,4%	161	75%	23	11%	30	14%			64	30%	125	58%	108	50%	79	37%	108	50%	37	
unknown	98	3%	457	78%	42	7%	62	11%	8,8	0,066	196	33%	316	54%	15,5	<0,001	199	24%	519	63%	33,5	
ja	92	2%	577	70%	92	11%	125	15%			740	30%	1128	46%	186,3	<0,001	167	13%	910	69%	13	
nein	216	6%	1816	73%	112	5%	168	7%	220,7	<0,001	586	45%	198	15%	247	19%	581	31%	913	49%	33	<0,001
hypozellulär	214	6%	586	45%	198	15%	247	19%			260	16%	1055	64%			260	16%	1055	64%	15	
normozellulär	588	15%	1276	68%	155	8%	219	12%	5,70	0,059	722	26%	1520	55%	31,7	<0,001	81	16%	353	68%	26	
hyperzellulär	830	22%	1046	63%	142	9%	175	11%			605	29%	1067	51%	78,2	<0,001	605	29%	1067	51%	31	<0,001
nein	2475	64%	1965	71%	202	7%	281	10%	41,2	<0,001	233	16%	898	63%			233	16%	898	63%	14	
ja	1312	34%	277	53%	73	14%	86	17%			583	28%	1128	55%	<0,001		175	17%	654	63%	28	<0,001
nein	1869	49%	1471	70%	144	7%	202	10%	26,7	<0,001	1455	66%	135	6%	173	8%	475	21%	1262	57%	20	
ja	1661	43%	838	59%	154	11%	193	14%			16	23%	39	57%			16	23%	39	57%	22	
nein	2760	72%	1444	70%	166	8%	231	11%	7,0	0,031	51	30%	27	16%	41	24%	21	12%	102	60%	22	<0,001
ja	521	14%	617	60%	99	10%	122	12%			74	33%	71	31%	95	42%	44	19%	174	77%	24	
nein	2095	54%	1444	70%	166	8%	231	11%			87	42%	42	20%	57	28%	98	48%	54	26%	55	
ja	1426	37%	1455	66%	135	6%	173	8%			156	17%	585	65%	101,4	<0,001	156	17%	585	65%	16	<0,001
nein	2059	54%	617	60%	99	10%	122	12%			309	40%	358	46%			309	40%	358	46%	46	
supportive care	2221	58%	1455	66%	135	6%	173	8%														
low dose Chemo	69	2%	36	52%	6	9%	10	14%														
Azacitidin	169	4%	51	30%	27	16%	41	24%	322,1	<0,001												
high dose Chemo	227	6%	74	33%	71	31%	95	42%														
allogene SCT	206	5%	87	42%	42	20%	57	28%														
nach <2 Monaten	896	23%	512	57%	110	12%	131	15%	11,5	0,003												
nach >2 Monaten	777	20%	443	57%	91	12%	135	17%														

Tab. 1 (Fortsetzung): Einfluss verschiedener Variablen auf das Erreichen der Endpunkte (univariat)

3.2 Multivariate Analyse

Daraufhin wurden mit den gleichen Variablen (Geschlecht [männlich vs. weiblich], Diagnose-Zeit [vor 1990 vs. 1990er vs. 2000er vs. 2010er vs. 2020er], Alter [18-62 vs. 63-70 vs. 71-77 vs. 78-104 Jahre], WHO2016-Suptyp [MDS SLD vs. MDS MLD vs. MDS del(5q) vs. MDS RS SLD vs. MDS RS MLD v. MDS EB1 vs. MDS EB2 vs. AML-MRC vs. CMML0 vs. CMML1 vs. CMML2 vs. MDS U vs. MDS/MPN-RS-T], MDS-CI [*low* vs. *intermediate* vs. *high risk*], IPSS-R [*very low* vs. *low* vs. *intermediate* vs. *high* vs. *very high risk*], CPSS [*low* vs. *intermediate-1* vs. *intermediate-2* vs. *high risk*], Karyotyp nach IPSS-R [*very good* vs. *good* vs. *intermediate* vs. *poor* vs. *very poor*], KM-Fibrose [ja vs. nein], KM-Zellularität [hypo- vs. normo- vs. hyperzellulär], KM-Blasten [$\leq 4\%$ vs. $>4\%$], Hb [$<9\text{g/dl}$ vs. $\geq 9\text{g/dl}$], ANC [$<800/\mu\text{l}$ vs. $\geq 800/\mu\text{l}$], PLT [$<100.000/\mu\text{l}$ vs. $\geq 100.000/\mu\text{l}$], LDH [$\leq 250\text{U/l}$ vs. $>250\text{U/l}$], Therapiegruppe [BSC vs. *low dose* Chemotherapie vs. HMA vs. *high dose* Chemotherapie vs. allogene SCT], Therapiestart [<2 vs. >2 Monate nach Diagnose], wobei sich alle Parameter bis auf die Therapiekategorie auf den Zeitpunkt der Diagnosestellung beziehen) multivariate Analysen mittels Cox-Regression durchgeführt. Für die MDS-Patient:innen ergab sich in der multivariaten Analyse eine Abhängigkeit des OS von den Variablen IPSS-R (*hazard ratio* [HR] 1,434; 95%-Konfidenzintervall [KI] [1,312;1,569]), Geschlecht (HR 0,710; KI [0,603;0,836]), Alter (HR 1,474; KI [1,358;1,599]) und Therapiekategorie (HR 0,930; KI [0,876;0,987]) (s. Tab. 2). Die anderen Variablen sind Teil des IPSS-R oder führten in der schrittweisen Analyse zu keinem signifikanten Unterschied mehr.

		Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
						Untere	Obere
Schritt 1	Altersgruppe bei Diagnose	93,732	1	<,001	1,462	1,354	1,579
Schritt 2	IPSS-R bei ED	59,195	1	<,001	1,406	1,289	1,534
	Altersgruppe bei Diagnose	114,165	1	<,001	1,524	1,410	1,646
Schritt 3	IPSS-R bei ED	56,345	1	<,001	1,391	1,276	1,516
	Geschlecht	16,643	1	<,001	,712	,605	,838
	Altersgruppe bei Diagnose	112,536	1	<,001	1,523	1,409	1,646
Schritt 4	IPSS-R bei ED	62,449	1	<,001	1,434	1,312	1,569
	Geschlecht	16,906	1	<,001	,710	,603	,836
	Altersgruppe bei Diagnose	86,712	1	<,001	1,474	1,358	1,599
	Therapiekategorie	5,747	1	,017	,930	,876	,987

Tab. 2: Mehrstufige Cox-Regression zu OS bei MDS (n=856)

Bei dem Endpunkt AML-Übergang ergaben sich ähnliche Ergebnisse (s. Tab. 3), jedoch zeigten sowohl das Geschlecht, als auch das Alter keinen signifikanten Einfluss auf den Übergang eines MDS in eine AML, sodass die Therapiekategorie (HR 1,465; KI [1,383;1,553]) und der IPSS-R (HR 1,1; KI [1,063;1,137]) als aussagekräftigste Parameter blieben.

		Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
						Untere	Obere
Schritt 1	Therapiekategorie	141,565	1	<,001	1,397	1,322	1,476
Schritt 2	Therapiekategorie	167,159	1	<,001	1,465	1,383	1,553
	IPSS-R bei ED	30,589	1	<,001	1,100	1,063	1,137

Tab. 3: **Mehrstufige Cox-Regression zu AML-Übergang bei MDS (n=856)**

Bei den Patient:innen mit CMML zeigten sich der CPSS (HR 1,592; KI [1,106;2,292]), die Therapiekategorie (HR 0,747; KI [0,639;0,872]) und der Hb (HR 1,734; KI [1,090;2,757]) als signifikant für das OS (s. Tab. 4).

		Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
						Untere	Obere
Schritt 1	Hb bei ED <9g/dl	9,818	1	,002	2,047	1,308	3,205
Schritt 2	Therapiekategorie	8,867	1	,003	,809	,703	,930
	Hb bei ED <9g/dl	8,993	1	,003	2,000	1,272	3,147
Schritt 3	CPSS bei ED	6,266	1	,012	1,592	1,106	2,292
	Therapiekategorie	13,630	1	<,001	,747	,639	,872
	Hb bei ED <9g/dl	5,410	1	,020	1,734	1,090	2,757

Tab. 4: **Mehrstufige Cox-Regression zu OS bei CMML (n=109)**

Bezogen auf den AML-Übergang aus einer CMML nehmen, nach Auswertung der multivariaten Analyse, der CPSS (HR 1,684; KI [1,051;2,699]) und die Therapiekategorie (HR 1,260; KI [1,021;1,555]) signifikant Einfluss auf das Erreichen des Endpunktes (s. Tab. 5).

		Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
						Untere	Obere
Schritt 1	Therapiekategorie	7,123	1	,008	1,319	1,076	1,616
Schritt 2	CPSS bei ED	4,698	1	,030	1,684	1,051	2,699
	Therapiekategorie	4,629	1	,031	1,260	1,021	1,555

Tab. 5: **Mehrstufige Cox-Regression zu AML-Übergang bei CMML (n=109)**

Aus den Ergebnissen der multivariaten Analyse lassen sich die Variablen ableiten, in denen die Patient:innen übereinstimmen sollten, um im Rahmen des Fall-Kontroll-Abgleiches nach *Confoundern* angepasste Paare aus Fällen und Kontrollen zu erhalten. Insgesamt wurden 336 Patient:innen als Fälle identifiziert, die über ihren gesamten Krankheitsverlauf ausschließlich Blutprodukte und ein weiteres Therapeutikum (FeC, EPO, ATG oder LENA) erhielten, und 336 Kontrollen gegenübergestellt, die ausschließlich Blutprodukte erhielten. Die Unterschiede in der Therapie-Entscheidung lassen sich zu einem großen Teil dadurch erklären, dass auf Patient:innen-Daten aus einem großen Zeitraum zurückgegriffen wurde. So wurden 61,5% (n=207) der Kontrollen noch vor 2000 diagnostiziert und therapiert, während der Anteil bei den Fällen 8,9% (n=30) beträgt.

3.3 Fall-Kontroll-Abgleich

3.3.1 Eisen-Chelatoren

Anhand der Variablen Alter, Geschlecht, IPSS-R bzw. Alter, Geschlecht, CPSS und Hb, wobei beim Alter eine Abweichung von bis zu fünf Jahren und beim Hb eine Abweichung um 2g/dl toleriert wurden, konnten bei 87 Fällen 85 Paare kombiniert werden (97,6%). Es wurden hierbei immer solche Patient:innen als Fälle gehandhabt, die neben Transfusionen die FeC Deferoxamin oder Deferasirox als Supportiva erhielten und jeweils einer Kontrolle zugeordnet, der lediglich EKs transfundiert wurden. Bei der Analyse der *Matching*-Parameter mittels Pearson- χ^2 bzw. Student's t konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Fall- und der Kontroll-Gruppe festgestellt werden (Alter: Fall-Gruppe im Durchschnitt 66 Jahre, in der Kontroll-Gruppe 67 Jahre [mittlere Differenz -1,118 KI [-3,981;1,746]], Hb: in der Fall-Gruppe im Mittel bei 8,7 g/dl und in der Kontroll-Gruppe bei 9,2 g/dl [mittlere Differenz -0,4729; KI [-1,1151;0,1693]], Geschlecht: jeweils 44 männliche und 41 weibliche Fälle und Kontrollen, IPSS-R: jeweils 7 *very low*, 23 *low*, 16 *intermediate* und 3 *high risk* Fälle und Kontrollen, CPSS: jeweils ein Fall und eine Kontrolle mit *intermediate-2 risk*). Nach Anwendung der Kaplan-Meier-Methode ergibt sich für die Fall-Gruppe (49 Ereignisse, 36 Zensierungen) ein OS von 70 Monaten, KI [57,664;82,336], für die Kontroll-Gruppe (76 Ereignisse, 9 Zensierungen) von 21 Monaten, KI [16,607;25,393]. Der Log-Rank-Test auf Gleichheit der Überlebenskurven der beiden Gruppen ergibt $\chi^2(1)=14,726$, $p<0,001$ (s. Abbildung [Abb.] 1). Kumulativ haben 1,2% (n=1) der Fälle in den ersten zwei Jahren nach MDS-Diagnose eine AML entwickelt, während es bei den Kontrollen 27% (n=23) waren. Nach fünf Jahren hatten 3,5% (n=3) der Fälle und 28,2% (n=24) der Kontrollen eine AML. Hier ergibt der Log-Rank-Test auf Gleichheit der AML-Kurven $\chi^2(1)=15,229$, $p<0,001$ (s. Abb. 2).

Somit ergibt sich für die untersuchte Stichprobe sowohl ein signifikant längeres OS, als auch ein geringeres Risiko der Entwicklung einer AML der Patient:innen, die neben Transfusionen FeC erhalten haben, gegenüber denen, die ausschließlich transfundiert wurden.

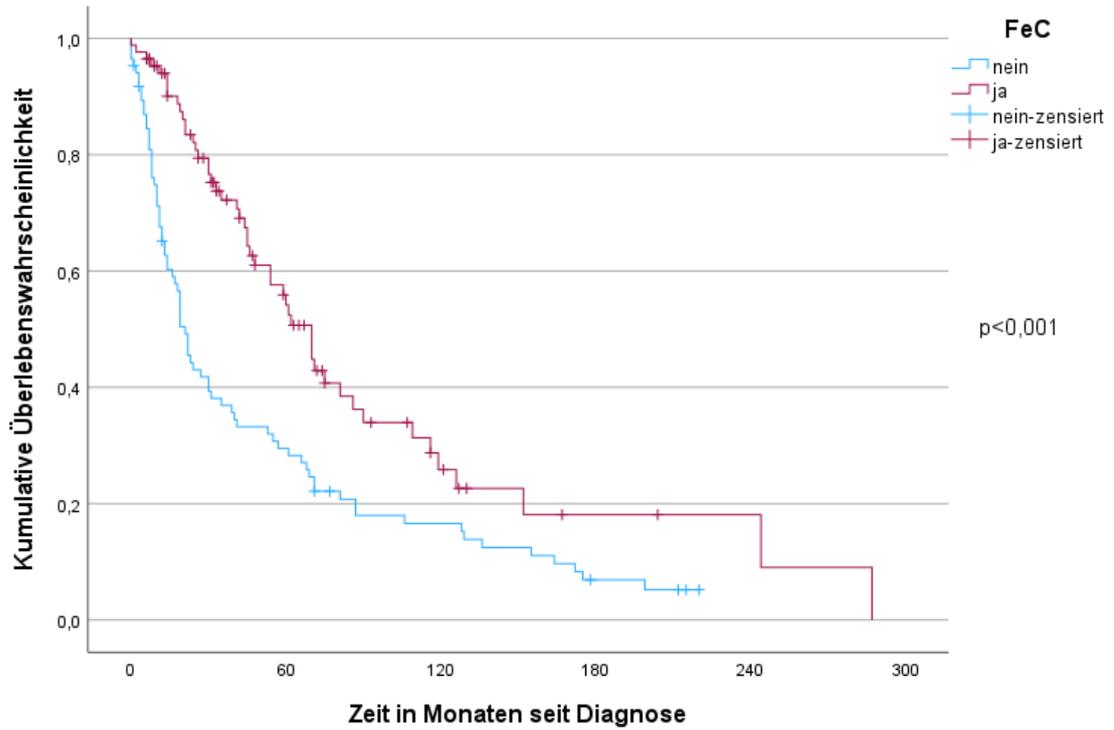


Abb. 1: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit von Patient:innen mit bzw. ohne FeC über die Zeit

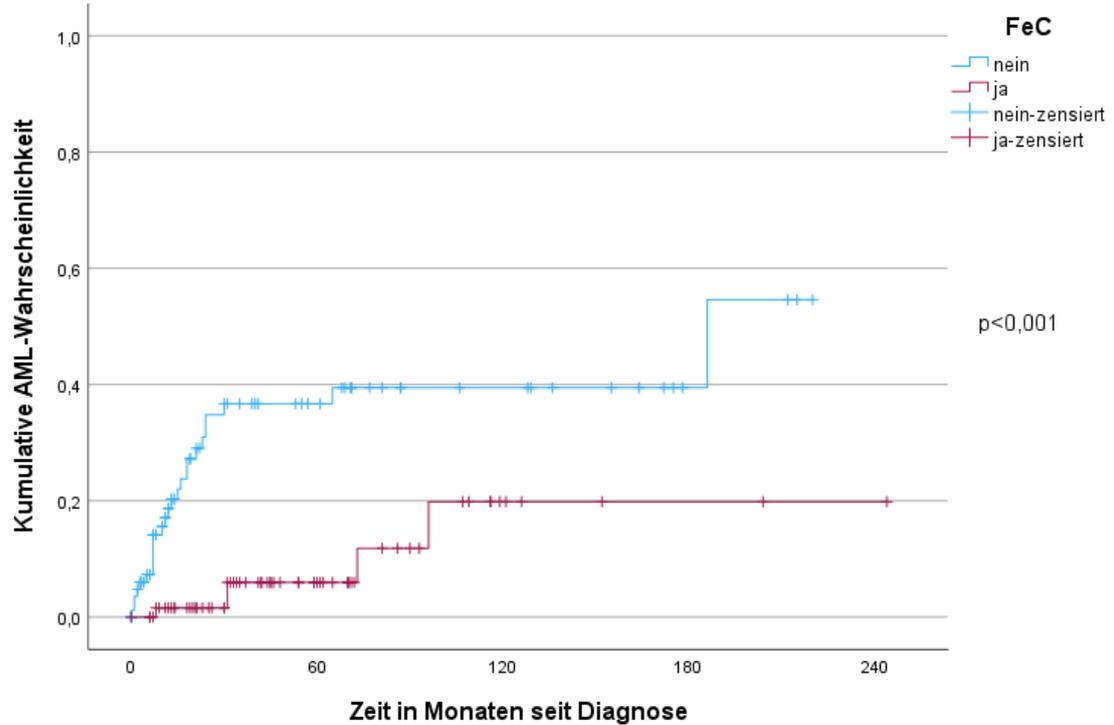


Abb. 2: Kumulative AML-Wahrscheinlichkeit von Patient:innen mit bzw. ohne FeC über die Zeit

Nachfolgend kann man die Patient:innen mit bzw. ohne FeC-Therapie nach ihrem MDS-CI in weitere Subgruppen aufteilen (*low*, *intermediate* und *high risk*) und eine Überlebensanalyse mittels Kaplan-Meier durchführen. In der MDS-CI-*low risk*-Gruppe ergibt sich für die Fall-Gruppe (24 Ereignisse, 13 Zensierungen) ein OS von 70 Monaten, KI [25,335;114,665], für die Kontroll-Gruppe (42 Ereignisse, 6 Zensierungen) von 19 Monaten, KI [15,102;22,898]. Der Log-Rank-Test auf Gleichheit der Überlebenskurven der beiden Gruppen ergibt $\chi^2(1)=6,219$, $p=0,013$ (s. Abb. 3). In der MDS-CI-*intermediate risk*-Gruppe ergibt sich für die Fall-Gruppe (15 Ereignisse, 5 Zensierungen) ein OS von 61 Monaten, KI [47,932;74,086], für die Kontroll-Gruppe (25 Ereignisse, 1 Zensierung) von 23 Monaten, KI [6,680;39,32]. Der Log-Rank-Test auf Gleichheit der Überlebenskurven der beiden Gruppen ergibt bei schneidenden Kurven und entsprechend eingeschränkter Aussagekraft $\chi^2(1)=3,788$, $p=0,052$, Breslow $\chi^2(1)=7,459$, $p=0,006$ und Tarone-Ware $\chi^2(1)=5,753$, $p=0,016$ (s. Abb. 4). In der MDS-CI-*high risk*-Gruppe ergibt sich für die Fall-Gruppe (8 Ereignisse, 4 Zensierungen) ein OS von 48 Monaten, KI [28,505;67,495], für die Kontroll-Gruppe (9 Ereignisse, keine Zensierungen) von 53 Monaten, KI [0;152,341]. Der Log-Rank-Test auf Gleichheit der Überlebenskurven der beiden Gruppen ergibt bei schneidenden Kurven $\chi^2(1)=0,078$, $p=0,78$, Breslow $\chi^2(1)=0,61$, $p=0,435$ und Tarone-Ware $\chi^2(1)=0,25$, $p=0,617$ (s. Abb. 5).

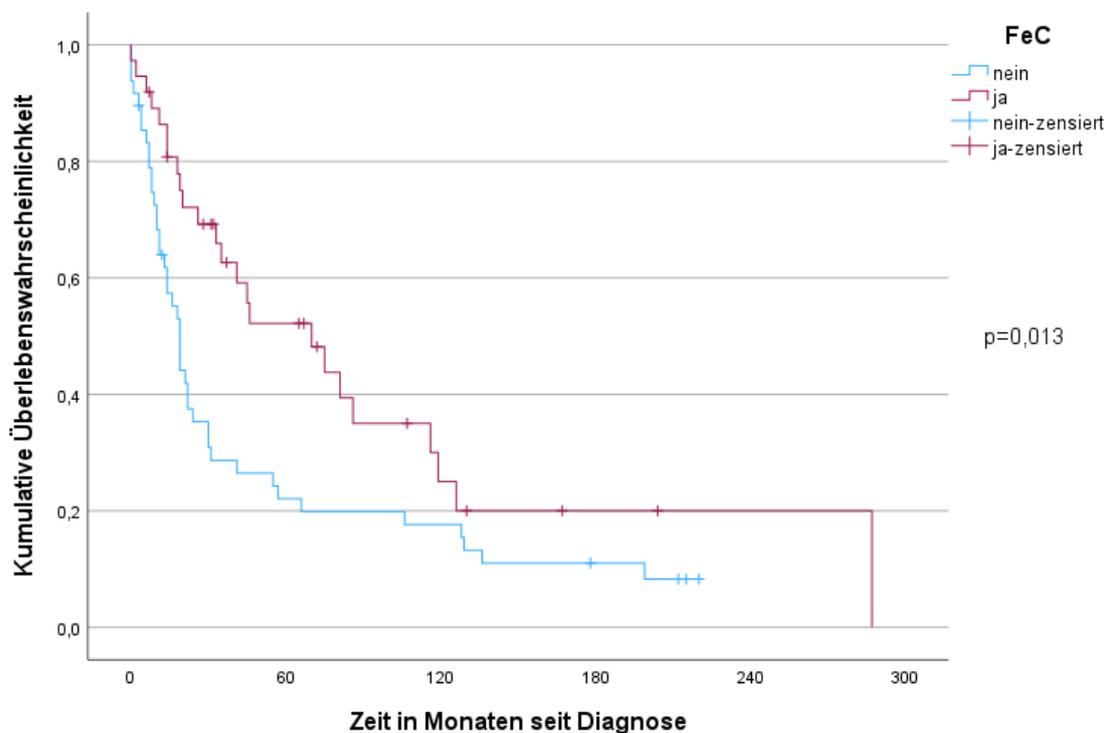


Abb. 3: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit von *low risk* Patient:innen nach MDS-CI mit bzw. ohne FeC über die Zeit

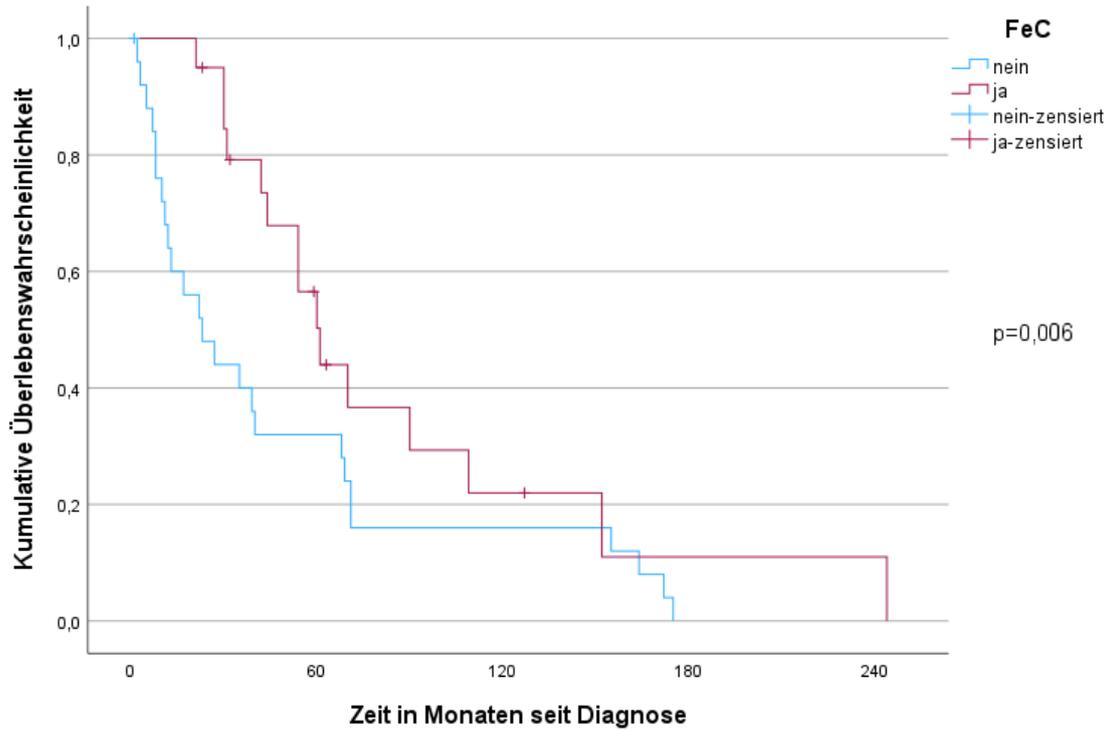


Abb. 4: Kumulative Überlebenschance von *intermediate risk* Patient:innen nach MDS-CI mit bzw. ohne FeC über die Zeit

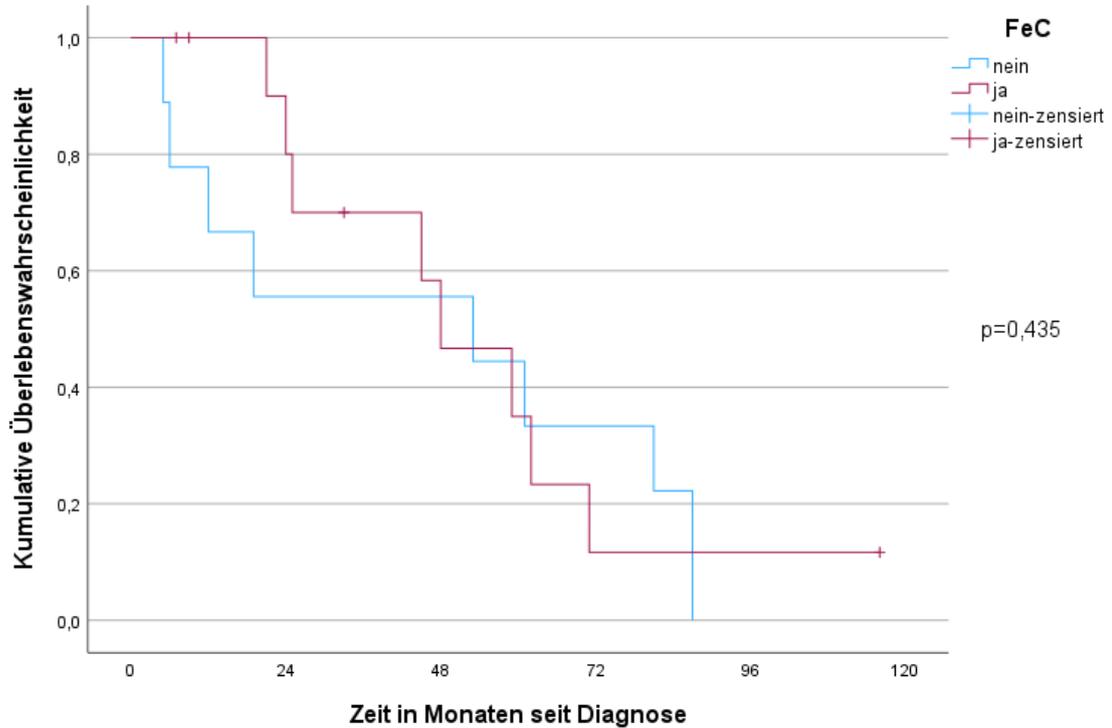


Abb. 5: Kumulative Überlebenschance von *high risk* Patient:innen nach MDS-CI mit bzw. ohne FeC über die Zeit

3.3.2 Erythropoietin

Anhand der Variablen Alter, Geschlecht, IPSS-R bzw. Alter, Geschlecht, CPSS und Hb, wobei beim Alter eine Abweichung von bis zu fünf Jahren und beim Hb eine Abweichung um 2g/dl toleriert wurden, konnten bei 226 Fällen 210 Paare kombiniert werden (92,9%). Es wurden hierbei immer solche Patient:innen als Fälle gehandhabt, die neben Transfusionen EPO erhielten und jeweils einer Kontrolle zugeordnet, der lediglich EKs transfundiert wurden. Bei der Analyse der *Matching*-Parameter mittels Pearson- χ^2 bzw. Student's t konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Fall- und der Kontroll-Gruppe festgestellt werden (Alter: Fall-Gruppe im Durchschnitt 72,2 Jahre, in der Kontroll-Gruppe 71,5 Jahre [mittlere Differenz 0,748 KI [-1,135;2,631]], Hb: in der Fall-Gruppe im Mittel bei 9,3 g/dl und in der Kontroll-Gruppe 9,1 g/dl [mittlere Differenz 0,1916; KI [-0,1681;0,5514]], Geschlecht: jeweils 121 männliche und 89 weibliche Fälle und Kontrollen, IPSS-R: jeweils 18 *very low*, 66 *low*, 37 *intermediate* und 9 *high risk* Fälle und Kontrollen, CPSS: jeweils 4 *intermediate-1* und 2 *intermediate-2 risk* Fälle und Kontrollen). Nach Anwendung der Kaplan-Meier-Methode ergibt sich für die Fall-Gruppe (107 Ereignisse, 103 Zensierungen) ein OS von 63 Monaten, KI [52,533;73,467], für die Kontroll-Gruppe (186 Ereignisse, 24 Zensierungen) von 24 Monaten, KI [17,164;30,836]. Der Log-Rank-Test auf Gleichheit der Überlebenskurven der beiden Gruppen ergibt $\chi^2(1)=23,761$, $p<0,001$ (s. Abb. 6). Kumulativ haben 2,9% (n=6) der Fälle in den ersten zwei Jahren nach MDS-Diagnose eine AML entwickelt, während es bei den Kontrollen 16,2% (n=34) waren. Nach fünf Jahren hatten 5,7% (n=12) der Fälle und 19% (n=40) der Kontrollen eine AML. Hier ergibt der Log-Rank-Test auf Gleichheit der beiden AML-Kurven $\chi^2(1)=7,362$, $p=0,007$ (s. Abb. 7).

So ergibt sich für die Patient:innen der untersuchten Stichprobe, die neben Transfusionen EPO erhielten, ein signifikant längeres OS und AML-freies Überleben gegenüber den Patient:innen, die ausschließlich EKs erhielten.

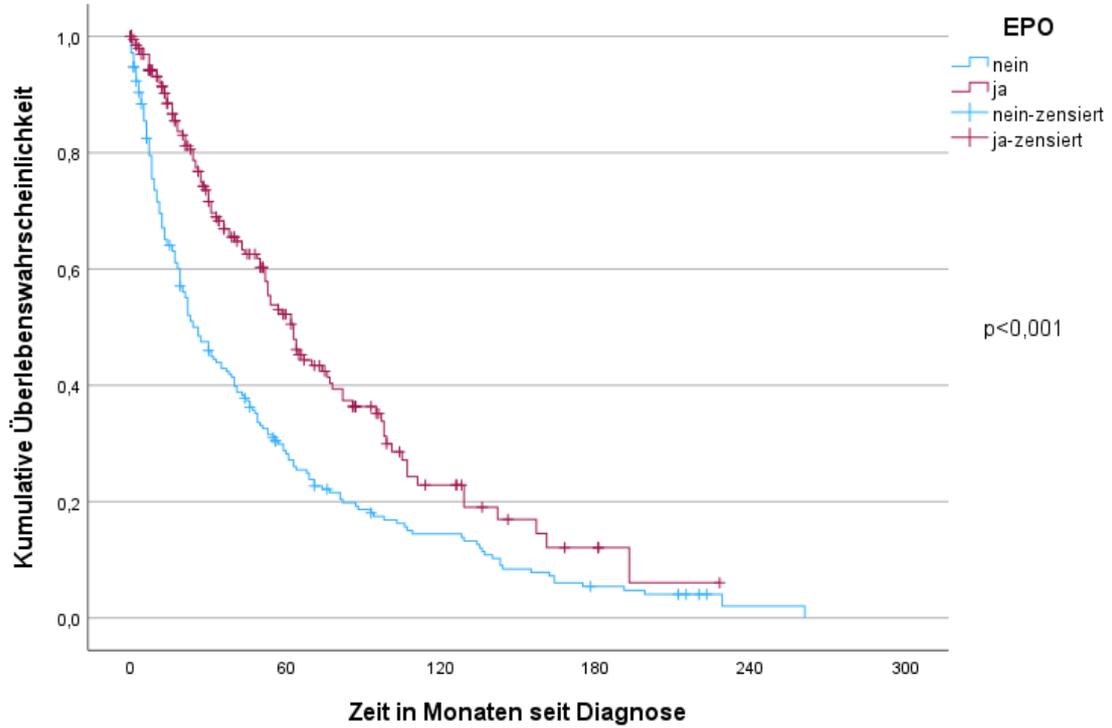


Abb. 6: Kumulative Überlebendwahrscheinlichkeit von Patient:innen mit bzw. ohne EPO über die Zeit

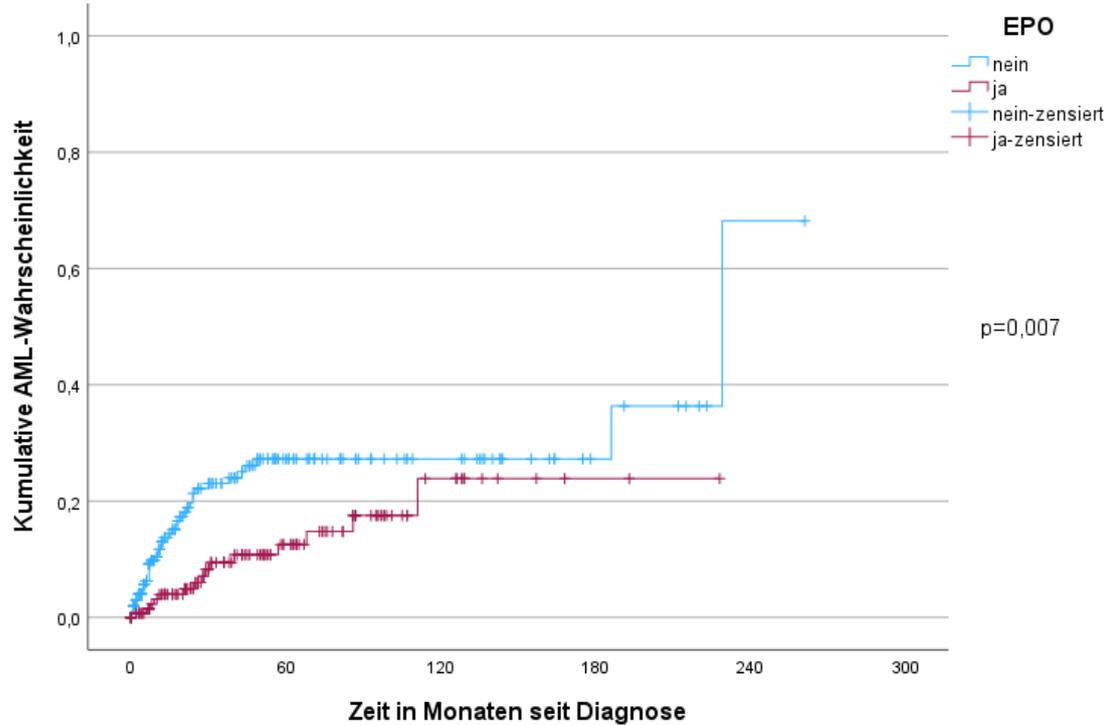


Abb. 7: Kumulative AML-Wahrscheinlichkeit von Patient:innen mit bzw. ohne EPO über die Zeit

Nachfolgend kann man die Patient:innen mit bzw. ohne EPO-Therapie nach ihrem MDS-CI in weitere Subgruppen aufteilen (*low*, *intermediate* und *high risk*) und eine Überlebensanalyse mittels Kaplan-Meier durchführen. In der MDS-CI-*low risk*-Gruppe ergibt sich für die Fall-Gruppe (30 Ereignisse, 16 Zensierungen) ein OS von 95 Monaten, KI [55,236;134,764], für die Kontroll-Gruppe (101 Ereignisse, 9 Zensierungen) von 24 Monaten, KI [14,673;33,327]. Der Log-Rank-Test auf Gleichheit der Überlebenskurven der beiden Gruppen ergibt bei schneidenden Kurven und entsprechend eingeschränkter Aussagekraft $\chi^2(1)=6,789$, $p=0,009$, Breslow $\chi^2(1)=13,391$, $p<0,001$ und Tarone-Ware $\chi^2(1)=11,155$, $p<0,001$ (s. Abb. 8). In der MDS-CI-*intermediate risk*-Gruppe ergibt sich für die Fall-Gruppe (39 Ereignisse, 28 Zensierungen) ein OS von 52 Monaten, KI [36,357;67,643], für die Kontroll-Gruppe (59 Ereignisse, 5 Zensierung) von 17 Monaten, KI [7,486;26,514]. Der Log-Rank-Test auf Gleichheit der Überlebenskurven der beiden Gruppen ergibt bei schneidenden Kurven $\chi^2(1)=5,341$, $p=0,021$, Breslow $\chi^2(1)=14,796$, $p<0,001$ und Tarone-Ware $\chi^2(1)=10,882$, $p<0,001$ (s. Abb. 9). In der MDS-CI-*high risk*-Gruppe ergibt sich für die Fall-Gruppe (24 Ereignisse, 13 Zensierungen) ein OS von 50 Monaten, KI [25,611;74,389], für die Kontroll-Gruppe (21 Ereignisse, 2 Zensierungen) von 26 Monaten, KI [11,123;40,877]. Der Log-Rank-Test auf Gleichheit der Überlebenskurven der beiden Gruppen ergibt $\chi^2(1)=4,186$, $p=0,041$, Breslow $\chi^2(1)=3,39$, $p=0,066$ und Tarone-Ware $\chi^2(1)=3,787$, $p=0,052$ (s. Abb. 10).

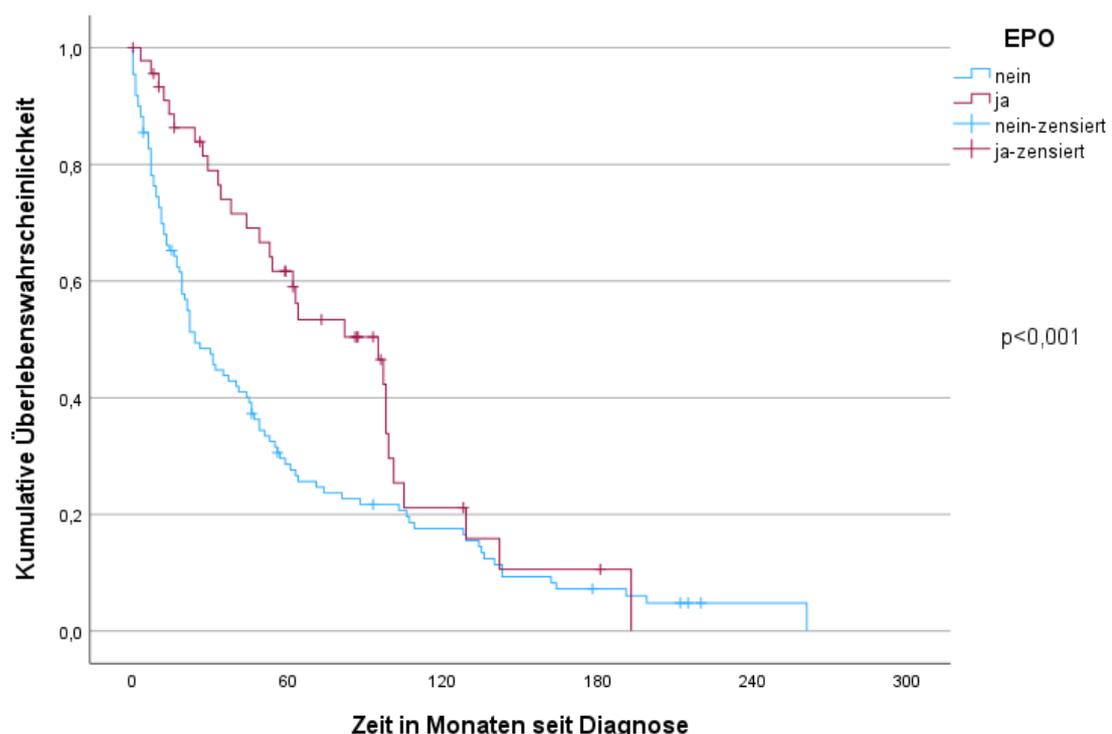


Abb. 8: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit von *low risk* Patient:innen nach MDS-CI mit bzw. ohne EPO über die Zeit

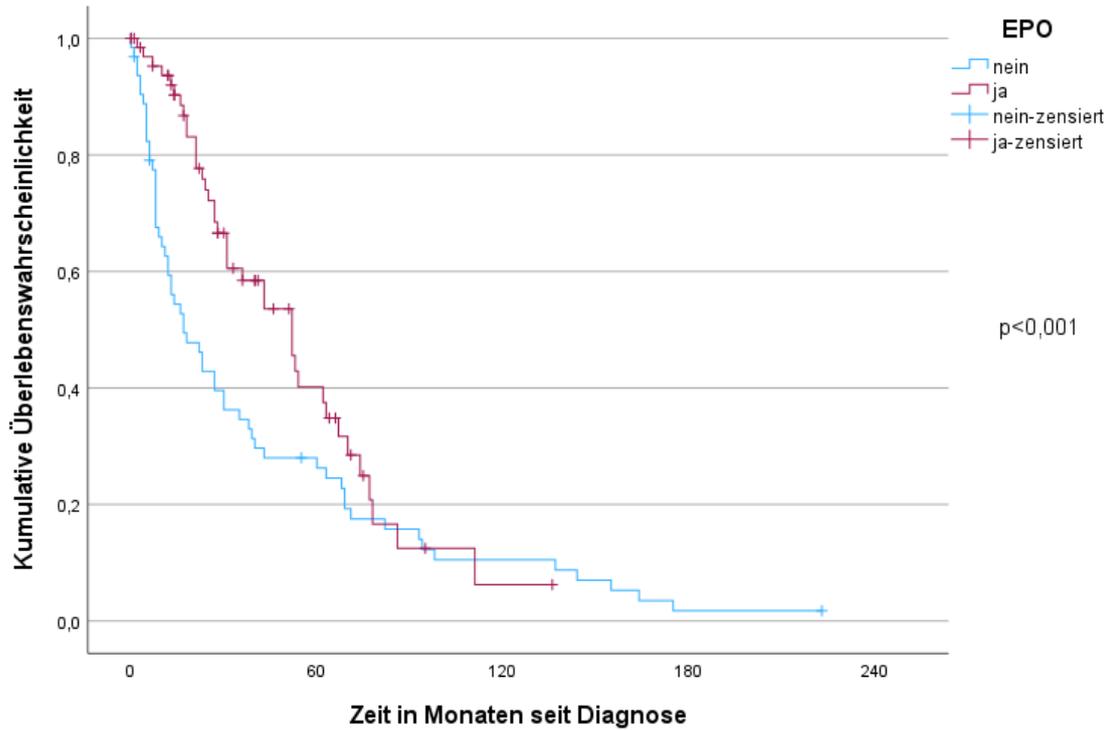


Abb. 9: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit von *intermediate risk* Patient:innen nach MDS-CI mit bzw. ohne EPO über die Zeit

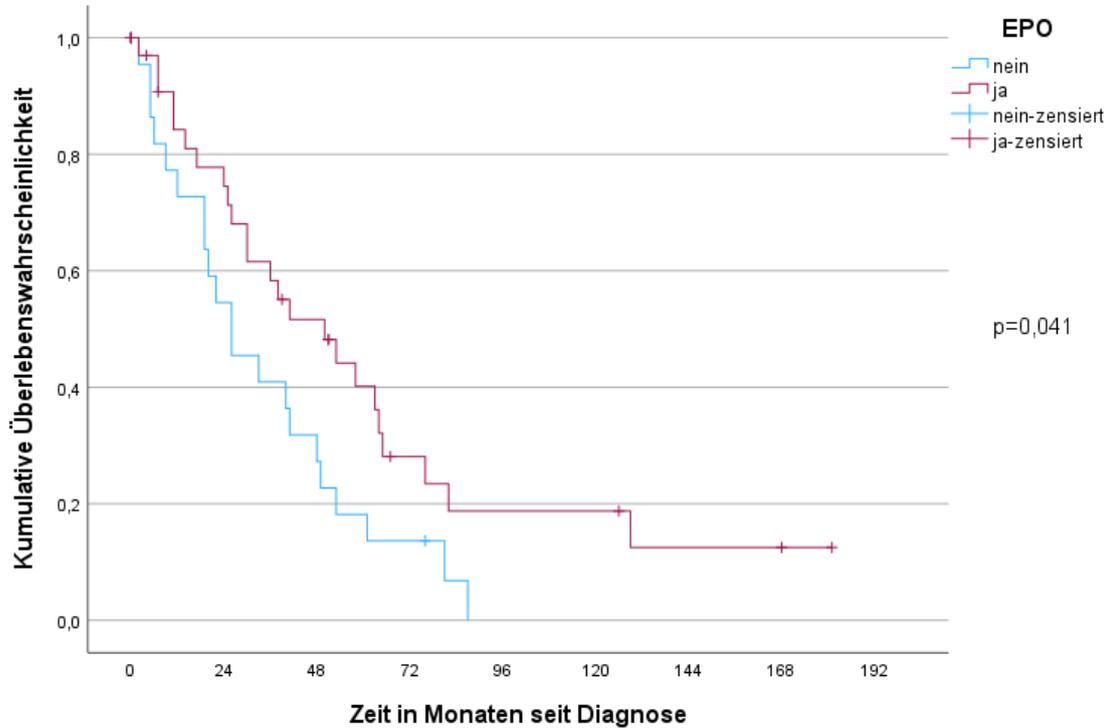


Abb. 10: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit von *high risk* Patient:innen nach MDS-CI mit bzw. ohne EPO über die Zeit

3.3.3 Antithymozytenglobulin

Anhand der Variablen Alter, Geschlecht und IPSS-R, wobei beim Alter eine Abweichung von bis zu fünf Jahren toleriert wurde, konnten bei 12 Fällen 11 Paare kombiniert werden (91,7%). Es wurden hierbei immer solche Patient:innen als Fälle gehandhabt, die neben Transfusionen ATG erhielten und mit jeweils einer Kontrolle zugeordnet, der lediglich EKs transfundiert wurden. Bei der Analyse der *Matching*-Parameter mittels Pearson- χ^2 bzw. Student's t konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Fall- und der Kontroll-Gruppe festgestellt werden (Alter: Fall-Gruppe im Durchschnitt 61 Jahre, in der Kontroll-Gruppe 61,9 Jahre [mittlere Differenz -0,909 KI [-8,225;6,406]], Geschlecht: jeweils 7 männliche und 4 weibliche Fälle und Kontrollen, IPSS-R: jeweils 1 *very low*, 6 *low* und 1 *intermediate risk* Fälle und Kontrollen). Nach Anwendung der Kaplan-Meier-Methode ergibt sich für die Fall-Gruppe (8 Ereignisse, 3 Zensierungen) ein OS von 79 Monaten, KI [0;166,357], für die Kontroll-Gruppe (9 Ereignisse, 2 Zensierungen) von 64 Monaten, KI [18,047;109,953]. Der Log-Rank-Test auf Gleichheit der Überlebenskurven der beiden Gruppen ergibt $\chi^2(1)=0,272$, $p=0,602$ (Breslow: $\chi^2(1)=0,162$, $p=0,687$; Tarone-Ware: $\chi^2(1)=0,186$, $p=0,666$) (s. Abb. 11). Innerhalb der ersten zwei Jahre entwickelten 18,2% (n=3) der Kontrollen eine AML. Dieser Wert blieb in einem Beobachtungszeitraum von fünf Jahren stabil, während bei keinem Fall eine AML diagnostiziert wurde. Hier ergibt der Log-Rank-Test auf Gleichheit der beiden AML-Kurven $\chi^2(1)=3,098$, $p=0,078$ (s. Abb. 12).

In der untersuchten Stichprobe konnte kein signifikanter Unterschied im OS oder der Entwicklung einer sekundären AML zwischen Patient:innen, die EKs mit oder ohne zusätzlichem ATG erhielten, nachgewiesen werden.

Eine nachfolgend durchgeführte Unterteilung der Stichprobe nach MDS-CI in Subgruppen ergibt sehr kleine Gruppengrößen (keine bis vier Patient:innen), sodass eine statistische Auswertung nicht zielführend erscheint. Die gemachten Berechnungen zum OS ergaben jeweils keinen signifikanten Unterschied innerhalb einer MDS-CI-Risikogruppe.

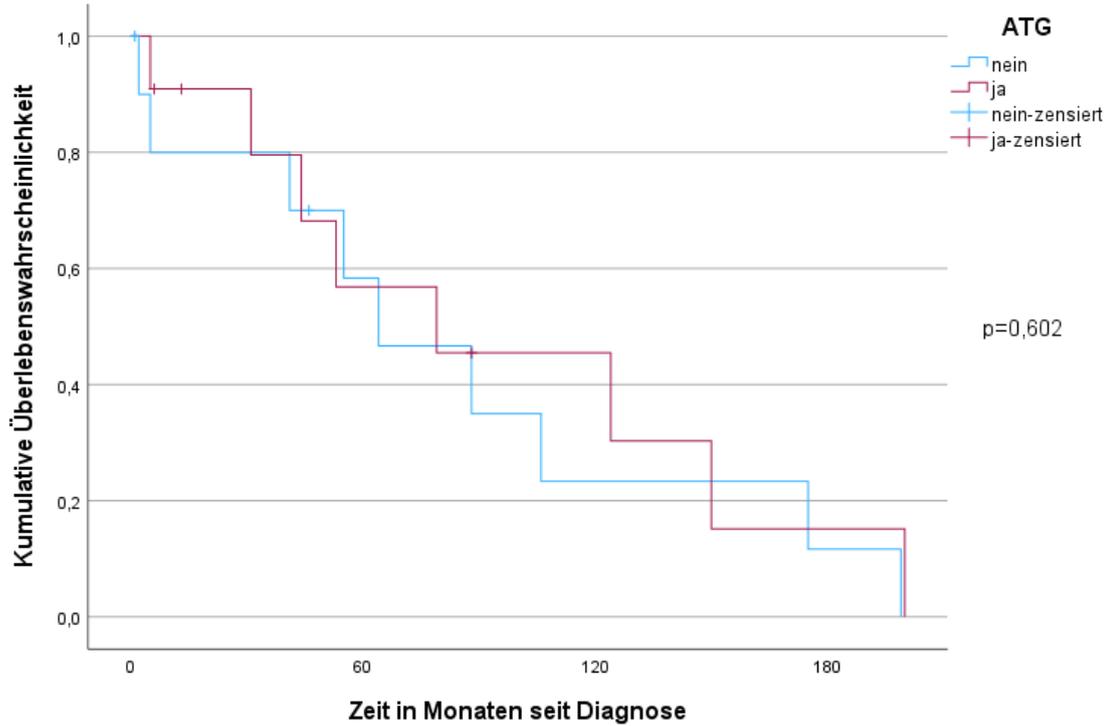


Abb. 11: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit von Patient:innen mit bzw. ohne ATG über die Zeit

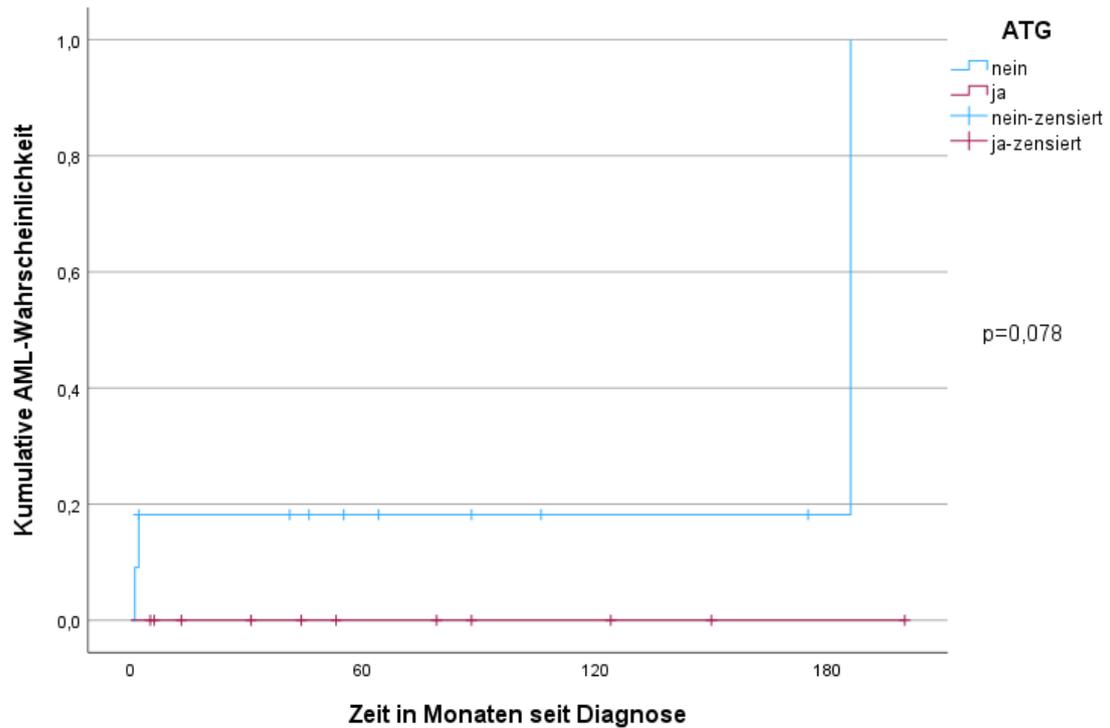


Abb. 12: Kumulative AML-Wahrscheinlichkeit von Patient:innen mit bzw. ohne ATG über die Zeit

3.3.4 Lenalidomid

Anhand der Variablen Alter, Geschlecht, IPSS-R und WHO2016-Subtyp, wobei beim Alter eine Abweichung von bis zu acht Jahren und beim IPSS-R eine Abweichung um eine Kategorie toleriert wurden, konnten bei 35 Fällen 30 Paare kombiniert werden (85,7%). Es wurden hierbei immer solche Patient:innen als Fälle gehandhabt, die neben Transfusionen LENA erhielten, und mit jeweils einer Kontrolle zugeordnet, der lediglich EKs transfundiert wurden. Bei der Analyse der *Matching*-Parameter mittels Pearson- χ^2 bzw. Student's t konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Fall- und der Kontroll-Gruppe festgestellt werden (Alter: Fall-Gruppe im Durchschnitt 68,6 Jahre, in der Kontroll-Gruppe 67,7 Jahre [mittlere Differenz 0,867 KI [-5,047;6,78]], Geschlecht: jeweils 12 männliche und 18 weibliche Fälle und Kontrollen, IPSS-R: 1 *very low*, 16 *low* und 7 *intermediate risk* Fälle und 1 *very low*, 13 *low* und 10 *intermediate risk* Kontrollen [$p = 0,657$], WHO2016-Subtyp: alle Fälle und Kontrollen: MDS del(5q)). Nach Anwendung der Kaplan-Meier-Methode ergibt sich für die Fall-Gruppe (16 Ereignisse, 14 Zensierungen) ein OS von 92 Monaten, KI [37,443;146,557], für die Kontroll-Gruppe (26 Ereignisse, 4 Zensierungen) von 57 Monaten, KI [18,927;95,073]. Der Log-Rank-Test auf Gleichheit der Überlebenskurven der beiden Gruppen ergibt $\chi^2(1)=3,862$, $p=0,049$ (Tarone-Ware: $\chi^2(1)=4,189$, $p=0,041$) (s. Abb. 13). Keiner der Fälle hat in den ersten zwei Jahren nach MDS-Diagnose eine AML entwickelt, während es bei den Kontrollen 10% ($n=3$) waren. Nach fünf Jahren hatte keiner der Fälle und 16,7% ($n=5$) der Kontrollen eine AML. Hier ergibt der Log-Rank-Test auf Gleichheit der beiden AML-Kurven $\chi^2(1)=5,062$, $p=0,024$ (s. Abb. 14).

Insgesamt zeigte sich ein signifikantes Abweichen der Kaplan-Meier-Kurven im OS und im AML-freien Überleben zwischen den Patient:innen der Stichprobe, die neben EKs noch LENA erhielten, gegenüber jenen, die ausschließlich transfundiert wurden.

Eine nachfolgend durchgeführte Unterteilung der Stichprobe nach MDS-CI in Subgruppen ergibt sehr kleine Gruppengrößen (drei bis acht Patient:innen), sodass eine statistische Auswertung nicht zielführend erscheint. Die gemachten Berechnungen zum OS ergaben jeweils keinen signifikanten Unterschied innerhalb einer MDS-CI-Risikogruppe.

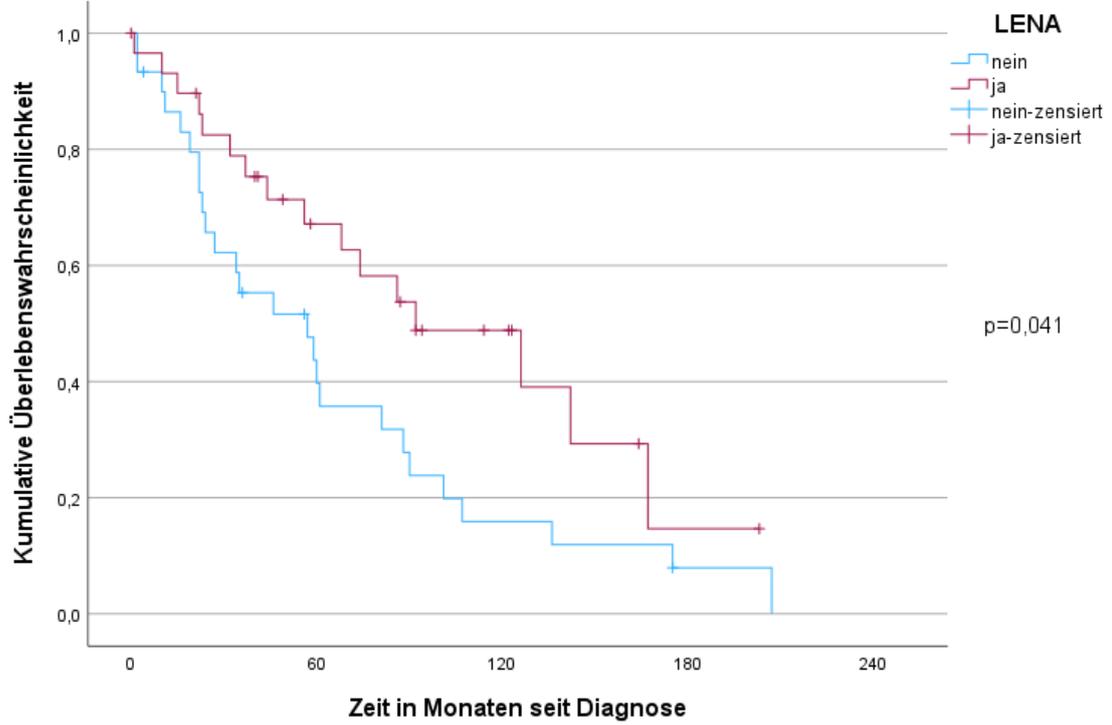


Abb. 13: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit von Patient:innen mit bzw. ohne LENA über die Zeit

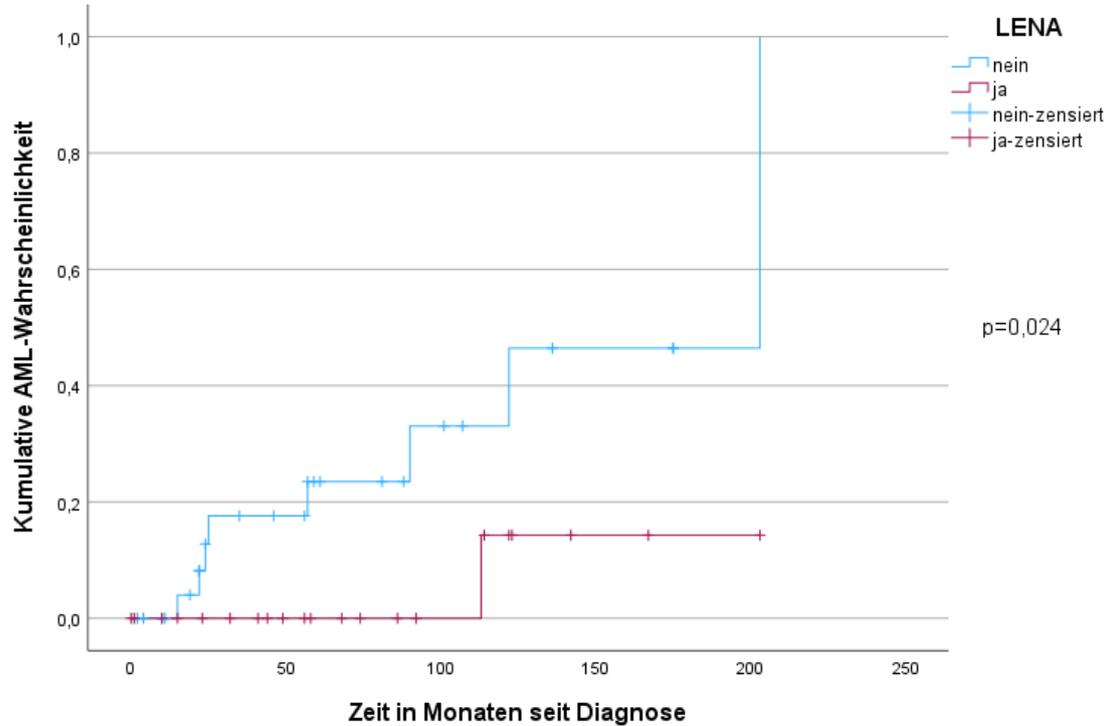


Abb. 14: Kumulative AML-Wahrscheinlichkeit von Patient:innen mit bzw. ohne LENA über die Zeit

Weiterführend kann man die Gruppe derjenigen, die LENA erhielten, in solche, die mit einer kompletten oder partiellen Remission auf LENA angesprochen haben (n=11), und solche, bei denen eine Remission ausblieb (n=19), unterteilen. Wendet man nachfolgend die Kaplan-Meier-Methode an, ergibt sich für die Gruppe mit Remission (6 Ereignisse, 5 Zensierungen) ein OS von 142 Monaten, KI [103,051;180,949], für die Gruppe ohne Remission (10 Ereignisse, 9 Zensierungen) von 56 Monaten, KI [22,475;89,525]. Der Log-Rank-Test auf Gleichheit der Überlebenskurven der beiden Gruppen ergibt $\chi^2(1)=5,19$, $p=0,023$ (s. Abb. 15).

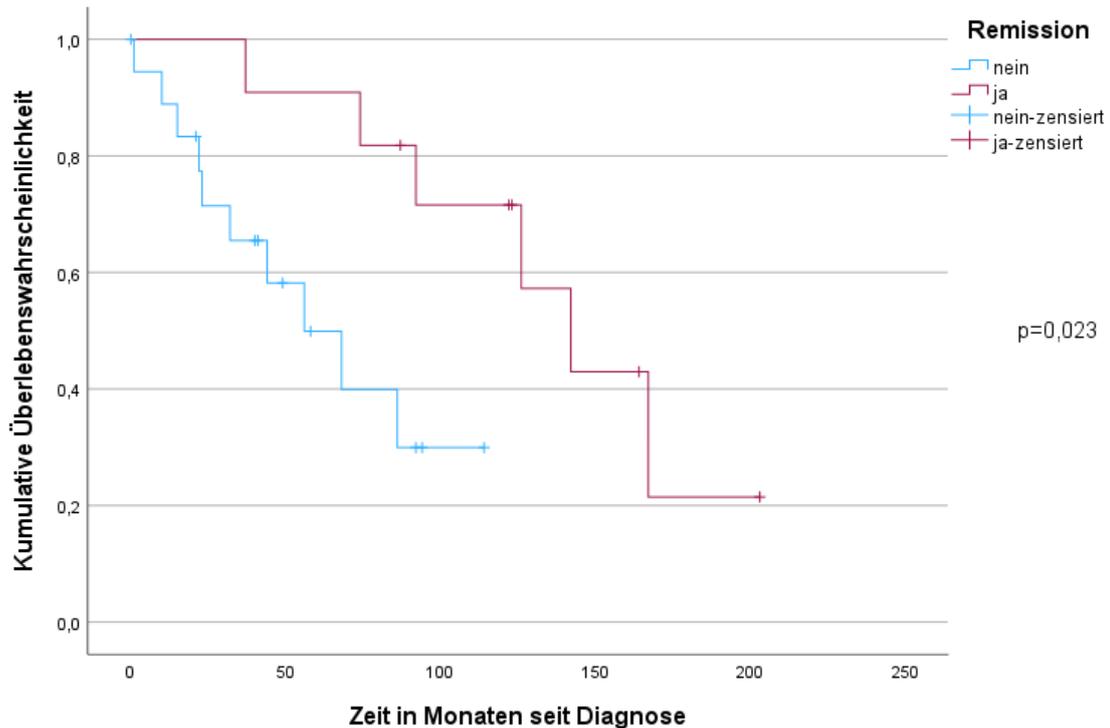


Abb. 15: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit von Patient:innen mit bzw. ohne Ansprechen auf LENA über die Zeit

Es zeigt sich ein Unterschied des OS je nach Ansprechen auf die Therapie mit LENA. Die Patient:innen, die LENA erhielten, bei denen jedoch keine Remission nachweisbar war, verhielten sich in der Überlebensanalyse ähnlich wie die Patient:innen, die kein LENA erhielten ($\chi^2(1)=0,215$, $p=0,643$). Gleichzeitig zeigte sich nach Log-Rank, Breslow und Tarone kein signifikantes Abweichen in der AML-Wahrscheinlichkeit zwischen den beiden Gruppen bei jeweils keiner AML nach zwei bzw. fünf Jahren ($\chi^2(1)=0,167$, $p=0,683$). Die Patient:innen, die eine Remission zeigten waren im Median jünger (63 vs. 73 Jahre, Mediantest mit $p=0,026$). Das Finden von Paaren, die sich in Alter, Geschlecht und IPSS-R gleichen, um einen Fall-Kontroll-Abgleich zwischen Patient:innen mit vs. ohne Remission durchzuführen, gelang bei zu großer Heterogenität der Patient:innen nur für einen Patienten, sodass dahingehend keine weiteren statistischen Auswertungen möglich waren.

LENA wurde erst 2007 in Deutschland zugelassen. Man kann, trotz zum Teil unbekannter Therapie-Regime in der Gesamtkohorte, die Patient:innen mit MDS del(5q) unabhängig von der Therapie, die sie erhielten, in zwei Gruppen einteilen, als *cut-off* das Datum der LENA-Zulassung wählen und beide Gruppen (Diagnose vor vs. nach LENA-Zulassung) anhand der Kaplan-Meier-Methode vergleichen (s. Abb. 10). Für die Prä-LENA-Gruppe (72 Ereignisse, 33 Zensierungen) ergibt sich ein OS von 88 Monaten, KI [63,779;112,221], für die Post-LENA-Gruppe (45 Ereignisse, 33 Zensierungen) von 60 Monaten, KI [46,463;73,537]. Der Log-Rank-Test auf Gleichheit der Überlebenskurven ergibt $\chi^2(1)=4,183$, $p=0,041$, wobei bei bestehender Überschneidung der Graphen dessen Gültigkeit eingeschränkt ist. Nach Breslow ($\chi^2(1)=2,607$, $p=0,106$) und Tarone-Ware ($\chi^2(1)=3,351$, $p=0,067$) liegt kein signifikanter Unterschied in den Überlebenskurven vor, sodass der unterschiedliche Diagnose-Zeitpunkt und damit einhergehende Veränderungen in der Gesamtversorgung der Patient:innen nicht das verlängerte OS im Fall-Kontroll-Abgleich der LENA-Gruppe erklären kann (s. Abb. 16).

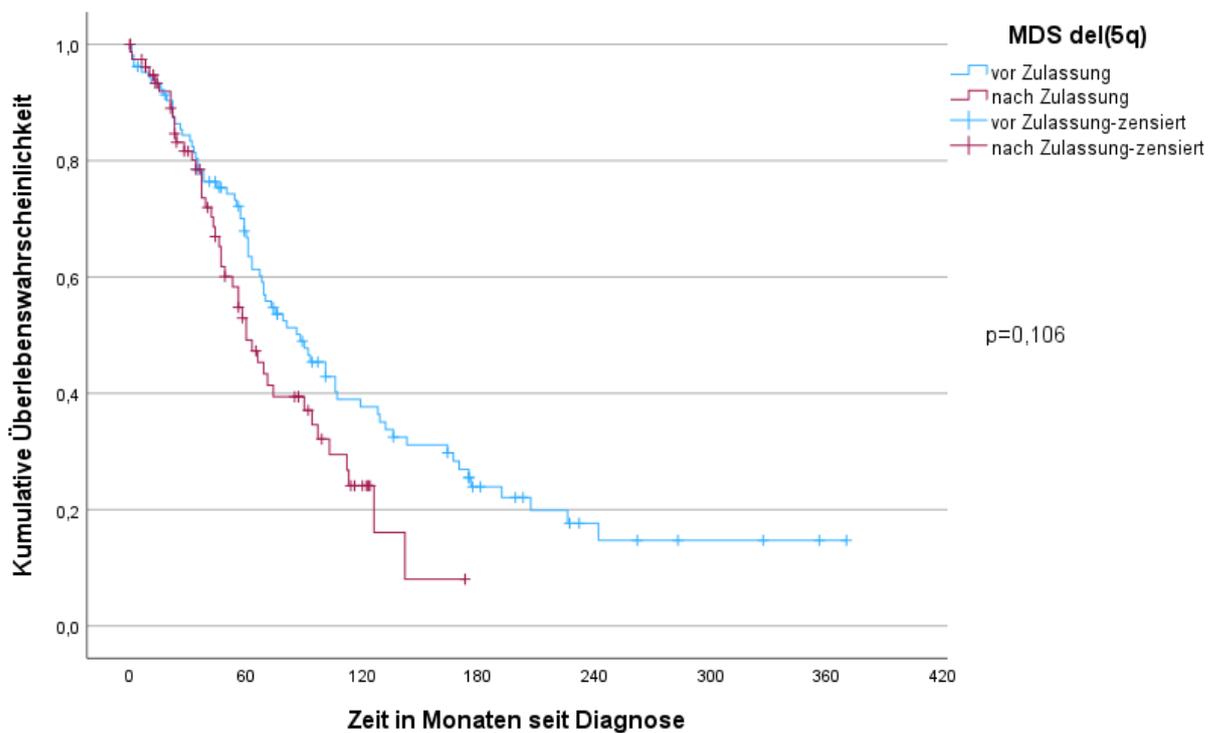


Abb. 16: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit von MDS del(5q)-Patient:innen über die Zeit vor bzw. nach LENA-Zulassung diagnostiziert

3.4 Unterschiedliche Diagnose-Zeitpunkte

Bei den Patient:innen, die ausschließlich transfundiert wurden, handelt es sich zum größten Teil um solche, die bis 2005 diagnostiziert wurden (78,6%; 21,4% seit 2005). Umgekehrt verhält es sich bei den Patient:innen, die ein zusätzliches Supportivum (FeC, EPO, ATG oder LENA) erhalten haben, die in der Mehrheit erst seit 2005 diagnostiziert wurden (78,9%; 21,1% bis 2005). Eine mehrstufige Cox-Regression mit den Variablen Therapie (nur EKs vs. EKs + FeC/EPO/ATG/LENA), IPSS-R (*very low* vs. *low* vs. *intermediate* vs. *high* vs. *very high risk*) und Diagnose-Zeitpunkt (vor 1990 vs. 1990er vs. 2000er vs. 2010er vs. 2020er) hat einen signifikanten Einfluss der Therapie ($p < 0,001$) und des IPSS-R ($p = 0,007$), nicht des Diagnose-Zeitpunktes ($p = 0,38$) auf das OS ergeben (s. Tab. 6). Für den Endpunkt AML-Übergang ergab die Cox-Regression unter Verwendung der gleichen Variablen ebenfalls einen signifikanten Einfluss von IPSS-R ($p < 0,001$) und der Therapie-Kategorie ($p < 0,001$), nicht des Diagnose-Zeitpunktes ($p = 0,979$) (s. Tab. 7).

		Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
						Untere	Obere
Schritt 1	IPSS-R bei ED	34,095	1	<,001	1,674	1,408	1,991
Schritt 2	Therapie	4,868	1	,027	,753	,585	,969
	IPSS-R bei ED	33,740	1	<,001	1,662	1,400	1,973

Tab. 6: Mehrstufige Cox-Regression zu OS (n=570)

		Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
						Untere	Obere
Schritt 1	IPSS-R bei ED	16,687	1	<,001	2,435	1,589	3,733
Schritt 2	Therapie	5,123	1	,024	,454	,229	,899
	IPSS-R bei ED	15,648	1	<,001	2,343	1,537	3,572

Tab. 7: Mehrstufige Cox-Regression zu AML-Übergang (n=474)

4 Diskussion

4.1 Bezug zur Fragestellung

Ziel dieser Dissertation war es, den Einfluss von FeC, EPO, ATG und LENA auf das OS und das Progressionsrisiko der MDS-Patient:innen im klinischen Alltag zu untersuchen, die keiner kurativen Therapie in Form einer allogenen SCT zugeführt werden können.

4.1.1 Eisen-Chelatoren

Bezogen auf die Anwendung von FeC hat die Auswertung der Stichprobe einen signifikanten Vorteil der Therapiegruppe gegenüber der Vergleichsgruppe sowohl für das OS als auch das Progressionsrisiko hin zu einer AML ergeben. Eine Subgruppen-Analyse nach MDS-CI ergab, dass Patient:innen mit geringer und mittlerer Belastung durch Komorbiditäten eher von der Therapie profitieren als solche mit hoher Zahl an Komorbiditäten. Vom verlängerten OS durch FeC wurde bereits in einer Arbeit von Neukirchen et al. 2012 [13] berichtet. Die häufigsten Symptome eines MDS sind auf eine bestehende Anämie zurückzuführen, sodass viele Patient:innen im Verlauf ihrer Erkrankung eine hohe Zahl von EKs erhalten. Dies kann mit der Zeit mit einer Eisenüberladung und Endorganschäden im Sinne einer iatrogenen Hämochromatose einhergehen [12]. Untersuchungen von Metzgeroth et al. (2008) konnten mittels T2*-gewichteter Sequenzen in der Magnetresonanztomographie eine signifikante Reduktion der hepatischen und kardialen Eisenkonzentration bei Patient:innen unter Therapie mit Deferasirox in einer Phase-II-Studie zeigen [21], womit ein besseres OS durch Reduktion des kardialen Risikos durch FeC erklärt werden kann. Im Maus-Modell gibt es Hinweise darauf, dass eine Eisenüberladung durch einen erhöhten oxidativen Stress und einer damit assoziierten Mutagenität mit einem erhöhten AML-Risiko einhergeht [22]. Da durch die Gabe von FeC auch die medulläre Eisenkonzentration reduziert wird [21], erscheint ein reduziertes Progressionsrisiko bei MDS-Patient:innen mit erhöhtem Speichereisen durch eine Therapie mit FeC insgesamt plausibel. Die Literaturrecherche erbrachte keine Phase-III-Studien zu dem Effekt von FeC auf OS und AML-freies Überleben.

4.1.2 Erythropoietin

Die Therapie mit EPO hat in der Stichprobe einen signifikanten positiven Effekt auf OS und AML-Progression gezeigt. Eine Subgruppen-Analyse nach MDS-CI ergab, dass Patient:innen mit geringer und mittlerer Belastung, aber auch solche mit vielen Komorbiditäten von EPO-Gaben profitieren können. Durch zugeführtes EPO kann die Hämatopoese bei endogen niedrigen EPO-Spiegeln gesteigert werden, sodass eine Transfusionsbedürftigkeit reduziert oder ganz vermieden werden kann [23] [24]. So kann einerseits die Gefahr von Transfusions-Zwischenfällen reduziert werden, andererseits kommt es so nicht zu einer behandlungsbedürftigen Eisenüberladung. Unter dem

Aspekt, dass Blutprodukte generell ein knappes Gut darstellen, ist die Therapie einer chronischen Anämie unter Schonung dieser Ressource im Rahmen eines *Patient Blood Management* [25] anzustreben, sodass die wenigen vorhandenen Transfusionen für Notfälle zur Verfügung stehen. Während die Verbesserung des OS durch EPO bereits bekannt ist [26], ist der Effekt durch welchen EPO-Gaben bei anämischen MDS-Patient:innen das AML-Risiko gegenüber solchen, die transfundiert werden, senkt noch nicht geklärt. Es könnte wie bei der Therapie mit FeC vermutet, durch Vermeiden der iatrogenen Hämochromatose zu diesem Effekt kommen. Phase-III-Studien zu dem Effekt von EPO auf OS und AML-freies Überleben wurden in der Literaturrecherche nicht gefunden.

4.1.3 Antithymozytenglobulin

In der hier untersuchten Stichprobe konnte kein signifikanter Unterschied im OS oder AML-Risiko zwischen Patient:innen, die ATG erhielten, zu solchen, die ausschließlich symptomatisch mit Transfusionen versorgt wurden, festgestellt werden. Zu bedenken ist, dass es sich hierbei um eine recht kleine Kohorte von jeweils 11 Fällen und Kontrollen handelt und so nur ein sehr großer Effekt hätte detektiert werden können. In der vorausgegangenen Arbeit von Nachtkamp et al. 2009 [27] wurde bereits ein Effekt von ATG auf das OS gezeigt, die Wahrscheinlichkeit einer AML-Progression wurde jedoch nicht beleuchtet. Aplastische Anämien werden bereits länger mit Immunsuppressiva wie ATG therapiert, sodass in der Annahme, dass auch bei den MDS zum Teil eine autoimmune Komponente zur Anämie führe, Studien zu immunsuppressiver Therapie bei MDS angestoßen wurden [28]. Es finden sich Studien, die zeigten, dass die Gabe von ATG vornehmlich in Kombination mit Cyclosporin A zu einer Remission und einer Transfusionsunabhängigkeit von MDS-Patient:innen führen kann [20] [29] [30]. Es lassen sich in der Literaturrecherche keine Phase-III-Studien zu OS und AML-freien Überleben finden. Eine Phase-II-Studie ergab ebenfalls Remissionen und Transfusionsunabhängigkeit unter ATG [31].

4.1.4 Lenalidomid

LENA hat in der untersuchten Stichprobe einen positiven Effekt auf das OS und das AML-freie Überleben von Patient:innen mit MDS del(5q) gezeigt. Die Ergebnisse decken sich mit vorangegangenen Untersuchungen im Rahmen einer Phase-III-Studie [17]. Untersuchungen von Kündgen et al. 2013 [32] ergaben nicht nur eine reduzierte Transfusionsbedürftigkeit der mit LENA behandelten Patient:innen mit einem MDS del(5q), sondern es konnte auch ein Ansprechen auf zytogenetischer Ebene mit reduzierter Nachweisbarkeit der del(5q)-Klone festgestellt werden. In der untersuchten Stichprobe ließ sich durch eine zu kleine Stichprobengröße und zu großer Heterogenität innerhalb der Gruppe der mit LENA therapierten Patient:innen keine nach

Confounder korrigierte Analyse des OS und der AML-Wahrscheinlichkeit zwischen Patient:innen mit oder ohne dokumentierter Remission durchführen.

Der Vergleich der MDS del(5q) Patient:innen untereinander vor bzw. nach Markteinführung von LENA ergab keinen signifikanten Unterschied im OS, sodass nicht davon auszugehen ist, dass die zeitliche Veränderung in der Gesamtversorgung der Patient:innen allein den Überlebensvorteil derer, die LENA erhielten, erklären kann. Es ist zu beachten, dass der Untersuchungszeitraum der Patient:innen, die vor der Zulassung diagnostiziert wurden viel größer ist, während die Untersuchungen an den Patient:innen nach der Zulassung 2007 erst beginnen konnten, sodass der Anteil der Zensierungen in der zweiten Gruppe größer ist (42,3% vs. 31,4%).

Analysen von Mossner et al. 2016 [33] haben ergeben, dass bei MDS del(5q) das Vorliegen von *loss of function* Mutationen in dem Gen, das für das Tumorsuppressor-Protein 53 (*TP53*) kodiert, mit einem signifikanten Einfluss auf OS und AML-freien Überleben einhergeht. Während weiterhin durch LENA die Transfusionsbedürftigkeit und die Nachweisbarkeit des del(5q)-Klones reduziert werden kann, so haben Patient:innen mit *TP53*-Mutation dennoch ein deutlich reduziertes OS und ein erhöhtes Risiko eine sekundäre AML zu entwickeln [33]. Es wurde festgestellt, dass LENA zu einer Ubiquitinierung der Casein-Kinase 1A1 führt, ein Protein, das durch ein Gen kodiert wird, welches im Bereich der del(5q) liegt [34]. Schneider et al. (2014) beschreiben weiterhin: Das Gen fungiere als Tumorsupressorgen, sodass eine bei del(5q) vorliegende Haploinsuffizienz zu einer gesteigerten Proliferation der mutierten Zellreihe führe. Die Ubiquitinierung der Kinase gehe mit der Inaktivierung dieser einher, sodass sie in den erkrankten Zellen keine Aktivität mehr aufweise und zur Apoptose dieser beitrüge.

4.2 Schlussfolgerungen

Zusammenfassend kann man sagen, dass Patient:innen mit einem MDS, die keiner kurativen Therapie im Sinne einer SCT zugeführt werden können oder wollen, von supportiven Therapien wie FeC, EPO und LENA sowohl in Hinblick auf OS als auch das Progressionsrisiko im klinischen Alltag profitieren. In der Stichprobe waren die Daten zu ATG bei kleiner Kohorte nicht aussagekräftig und verlangen nach einer Analyse größerer Stichproben. Um herauszufinden, welches Patient:innen-Kollektiv von den betrachteten Supportiva am meisten profitiert und in welchem Umfang Kombinationen sinnvoll sind, sollten weitere Subgruppen-Analysen folgen. Genauso wäre die Erforschung der genauen Pathomechanismen bezüglich der Reduktion des Progressionsrisikos auf Zellebene durch z.B. FeC oder EPO weiter zu verfolgen.

Es gibt aktuelle Daten über den Einfluss von somatischen Mutationen auf das Progressionsrisiko von Patient:innen mit MDS. So können durch die Anwendung des IPSS-M, der diese Mutationen

berücksichtigt, noch präzisere Aussagen über die Prognose der MDS-Patient:innen getroffen und die Therapie-Entscheidung bei einer *high risk* Konstellation hin zur *high dose* Chemotherapie oder der allogenen SCT unterstützt werden, bevor sich der Allgemeinzustand der Patient:innen ggf. verschlechtert und ein aggressives Vorgehen unmöglich wird [5] [35]. Andererseits können aber auch mit einer höheren Spezifität Patient:innen mit *low risk* Konstellation sicherer identifiziert, den supportiven Therapien zugeführt und eine Übertherapie und damit einhergehende Komplikationen vermieden werden [36]. Durch die Identifikation von Mutationen, die charakteristisch für eine AML sind, kann im Rahmen von Sequenzierungen von KM-Punktaten die Progression eines bestehenden MDS hin zu einer sekundären AML früher detektiert und entsprechend behandelt werden [37].

Man kann abschließend sagen, dass die Behandlung von Patient:innen mit MDS in den letzten Jahrzehnten große Fortschritte gemacht hat und die Supportiva neben der kurativen Therapie eine wichtige Option darstellen, die den Patient:innen entsprechend empfohlen werden sollte. Es gibt Ansätze die Behandlung noch zielgerichteter zu gestalten und die Prognose der Patient:innen weiter zu verbessern.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

- [1] W.-K. Hofmann, U. Platzbecker, K. Götze, D. Haase, F. Thol, R. Stauder, J. Passweg und U. Germing, „Myelodysplastische Neoplasien (Myelodysplastische Syndrome, MDS),“ February 2023.
- [2] Statistisches Bundesamt (Destatis), *Bevölkerung im Wandel*, Wiesbaden, 2019.
- [3] A. Kündgen, J. Seidler, M. Lauseker, T. Haferlach, S. Schnittger, A. Kohlmann, B. Hildebrandt, C. Müller-Thomas, B. Betz, R. Haas, N. Gattermann, B. Royer-Pokora, K. Götze und U. Germing, „Prognostic Impact Of Molecular Mutations In 182 Patients With Myelodysplastic Syndromes,“ *Blood*, Nr. 122 (21), p. 2758, November 2013.
- [4] P. L. Greenberg, H. Tüchler, J. Schanz, G. Sanz, G. Garcia-Manero, F. Solé, J. M. Bennett, D. Bowen, P. Fenaux, D. Francois, H. Kantarjian, A. Kündgen, A. Levis, L. Malcovati, M. Cazzola, J. Cermak, C. Fonatsch, M. M. Le Beau, M. L. Slovak, O. Krieger, M. Luebbert, J. Mziejewski, S. M. M. Magalhaes, Y. Miyazaki, M. Pfeilstöcker, M. Sekeres, W. R. Sperr, R. Stauder, S. Tauro, P. Valent, T. Vallespi, A. A. van de Loodsrecht, U. Germing und D. Haase, „Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes,“ *Blood*, Nr. 120 (12), pp. 2454-2465, September 2012.
- [5] E. Bernard, H. Tüchler, P. L. Greenberg, R. P. Hasserjian, J. E. Arango Ossa, Y. Nannya, S. M. Devlin, M. Creignou, P. Pinel, L. Monnier, G. Gundem, J. S. Medina-Martinez, D. Domenico, M. Jädersten, U. Germing, G. Sanz, A. A. van de Loosdrecht, O. Kosmider, M. Y. Follo, F. Thol, L. Zamora, R. F. Pinheiro, A. Pellagatti, H. K. Elias, D. Haase, C. Ganster, L. Ades, M. Tobiasson, L. Palomo, A. Takaori-Kondo, T. Ishikawa, S. Chiba, S. Kasahara, Y. Miyasaki, A. Viale, K. Huberman, P. Fenaux, M. Belickova, M. R. Savona, V. M. Klimek, F. P. S. Santos, J. Boulwood, I. Kotsianidis, V. Santini, F. Solé, U. Platzbecker, M. Heuser, P. Valent, K. Ohyashiki, C. Finelli, M. T. Voso, M. G. Della Porta, L.-Y. Shih, M. Fontenay, J. H. Jansen, J. Cervera, N. Gattermann, B. L. Ebert, R. Bejar, L. Malcovati, M. Cazzola, S. Ogawa, E. Hellström-Lindberg und E. Papaemmanuil, „Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes,“ *New England Journal of Medicine Evidence*, Nr. 1 (7), June 2022.
- [6] E. Such, U. Germing, L. Malcovati, J. Cervera, A. Kündgen, M. G. Della Porta, B. Nomdedeu, L. Arenillas, E. Luno, B. Xicoy, M. L. Amigo, D. Valcarcel, K. Nachtkamp, I. Ambaglio, B. Hildebrandt, I. Lorenzo, M. Cazzola und G. Sanz, „Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia,“ *Blood*, Nr. 121 (15), pp. 3005-3015, April 2013.
- [7] D. A. Arber, A. Orazi, R. Hasserjian, J. Thiele, M. J. Borowitz, M. M. Le Beau, C. D. Bloomfield, M. Cazzola und J. W. Vardiman, „The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia,“ *Blood*, Nr. 127 (20), pp. 2391-2405, May 2016.
- [8] E. Zipperer, N. Tanha, C. Strupp, A. Kündgen, K. Nachtkamp, J. Neukirchen, B. Hildebrandt, R. Haas, N. Gattermann und U. Germing, „The myelodysplastic syndrome-comorbidity index

provides additional prognostic information on patients stratified according to the revised international prognostic scoring system," *Haematologica*, Nr. 99 (3), March 2014.

- [9] M. G. Della Porta, L. Malcovati, C. Strupp, I. Ambaglio, A. Kündgen, E. Zipperer, E. Travaglio, R. Invernizzi, C. Pascutto, M. Lazzarino, U. Germing und M. Cazzola, „Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome," *Haematologica*, Nr. 96 (3), pp. 441-449, March 2011.
- [10] S. Heidenreich, D. Ziagkos, d. W. L. C., A. van Biezen, J. Finke, U. Platzbecker, D. Niederwieser, H. Einsele, W. Bethge, M. Schleuning, D. W. Beelen, J. Tischer, A. Nagler, B. Glass, J. Maertens, L. Yáñez, Y. Beguin, H. Sill, C. Scheid, M. Stelljes, A. Ganser, P. Zachée, D. Selleslag, T. de Witte, M. Robin und N. Kröger, „Allogeneic Stem Cell Transplantation for Patients Age \geq 70 Years with Myelodysplastic Syndrome: A Retrospective Study of the MDS Subcommittee of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT," *Transplantation and Cellular Therapy*, Nr. 23 (1), pp. 44-52, January 2017.
- [11] P. Fenaux, G. J. Mufti, E. Hellstrom-Lindberg, V. Santini, C. Finelli, A. Giagounidis, R. Schoch, N. Gattermann, G. Sanz, A. List, S. D. Gore, J. F. Seymour, J. M. Bennett, J. Byrd, J. Backstrom, L. Zimmerman, D. McKenzie, C. L. Beach und L. R. Silverman, „Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study," *The Lancet Oncology*, Nr. 10 (3), pp. 223-232, March 2009.
- [12] M. Jäger, C. Aul, D. Söhngen, U. Germing und W. Schneider, „Sekundäre Hämochromatose bei polytransfundierten Patienten mit myelodysplastischen Syndromen," *Beiträge zur Infusionstherapie*, Nr. 30, pp. 464-468, 1992.
- [13] J. Neukirchen, F. Fox, A. Kündgen, K. Nachtkamp, C. Strupp, R. Haas, U. Germing und N. Gattermann, „Improved survival in MDS patients receiving iron chelation therapy - A matched pair analysis of 188 patients from the Düsseldorf MDS registry," *Leukemia Research*, Nr. 36 (8), pp. 1067-1070, August 2012.
- [14] L. de Swart, S. Crouch, M. Hoeks, A. Smith, S. Langemeijer, P. Fenaux, A. Symeonidis, J. Cermák, E. Hellström-Lindberg, R. Stauder, G. Sanz, M. Mittelman, M. Skov Holm, L. Malcovati, K. Madry, U. Germing, A. Tatic, A. Savic, A. Medina Almeida, N. Gredelj-Simec, A. Guerci-Bresler, O. Beyne-Rauzy, D. Culligan, I. Kotsianidis, R. Itzykson, C. van Marrewijk, N. Blijlevens, D. Bowen und T. de Witte, „Impact of red blood cell transfusion dose density on progression-free survival in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes," *Haematologica*, Nr. 105 (3), March 2020.
- [15] R. M. Stone, S. H. Bernstein, G. Demetri, D. P. Facklam, K. Arthur, J. Andersen, J. C. Aster und D. Kufe, „Therapy with recombinant human erythropoietin in patients with myelodysplastic syndromes," *Leukemia Research*, Nr. 18 (10), pp. 769-776, October 1994.
- [16] F. Schulz, K. Nachtkamp, A. Kasprzak, N. Gattermann, R. Haas und U. Germing, „Luspatercept as a therapy for myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts," *Expert Review of*

Hematology, Nr. 14 (6), pp. 509-516, 2021.

- [17] P. Fenaux, A. Giagounidis, D. Selleslag, O. Beyne-Rauzy, G. Mufti, M. Mittelman, P. Muus, P. te Boekhorst, G. Sanz, C. del Canizo, A. Guerci-Bresler, L. Nilsson, U. Platzbecker, M. Lübbert, B. Quesnel, M. Cazzola, A. Ganser, D. Bowen, B. Schlegelberger, C. Aul, R. Knight, J. Francis, T. Fu und E. Hellström-Lindberg, „A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q,“ *Blood*, Nr. 118 (14), pp. 3765-3776, October 2011.
- [18] P. Fenaux, P. Muus, H. Kantarjian, R. M. Lyons, R. A. Larson, M. A. Sekeres, P. S. Becker, A. Orejudos und J. Franklin, „Romiplostim monotherapy in thrombocytopenic patients with myelodysplastic syndromes: long-term safety and efficacy,“ *British Journal of Haematology*, Nr. 178 (6), pp. 906-913, September 2017.
- [19] E. N. Oliva, C. Alati, V. Santini, A. Poloni, A. Molteni, P. Niscola, F. Salvi, G. Sanpaolo, E. Balleari, U. Germing, P. Fenaux, A. Stamatoullas, G. A. Palumbo, P. Salutari, S. Impera, P. Avanzini, A. Cortelezzi, A. M. Liberati, P. Carluccio, F. Buccisano, M. T. Voso, S. Mancini, A. Kulasekararaj, F. Morabito, M. Bocchia, P. Cufari, M. A. A. Spiriti, I. Santacaterina, M. G. D'Errigo, I. Bova, G. Zini und R. Latagliata, „Eltrombopag versus placebo for low-risk myelodysplastic syndromes with thrombocytopenia (EQoL-MDS): phase 1 results of single-blind, randomised, controlled, phase 2 superiority trial,“ *The Lancet Haematology*, Nr. 4 (3), pp. 127-136, March 2017.
- [20] M. Stahl, M. DeVeaux, T. de Witte, J. Neukirchen, M. A. Sekeres, A. M. Brunner, G. J. Roboz, D. P. Steensma, V. R. Bhatt, U. Platzbecker, T. Cluzeau, P. H. Prata, R. Itzykson, P. Fenaux, A. T. Fathi, A. Smith, U. Germing, E. K. Ritchie, V. Verma, A. Nazha, J. P. Mciejewski, N. A. Podoltsev, T. Prebet, V. Santini, S. D. Gore, R. S. Komrokji und A. M. Zeidan, „The use of immunosuppressive therapy in MDS: clinical outcomes and their predictors in a large international patient cohort,“ *Blood Advances*, Nr. 2 (14), pp. 1765-1772, July 2018.
- [21] G. Metzgroth, D. Dinter, B. Schultheis, A. Dorn-Beineke, K. Lutz, O. Leismann, R. Hehlmann und J. Hastka, „Deferasirox in MDS patients with transfusion-caused iron overload - a phase-II study,“ *Annals of Hematology*, Nr. 88, pp. 301-310, August 2008.
- [22] L. S. A. Chan, L. C. Gu und R. A. Wells, „The effects of secondary iron overload and iron chelation on a radiation-induced acute myeloid leukemia mouse model,“ *BMC Cancer*, Nr. 21 (509), May 2021.
- [23] V. Moyo, P. Lefebvre, M. S. Duh, B. Yektashenas und S. Mundle, „Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes,“ *Annals of Hematology*, Nr. 87, pp. 527-536, July 2008.
- [24] U. Platzbecker, A. Symeonidis, E. N. Oliva, J. S. Goede, M. Delforge, J. Mayer, B. Slama, S. Badre, E. Gasal, B. Mehta und J. Franklin, „A phase 3 randomized placebo-controlled trial of darbepoetin alfa in patients with anemia and lower-risk myelodysplastic syndromes,“ *Leukemia*, Nr. 31(9), pp. 1944-1950, September 2017.

- [25] M. F. Murphy und L. T. Goodnough, „The scientific basis for patient blood management,“ *Transfusion Clinique et Biologique*, Nr. 22(3), pp. 90-96, August 2015.
- [26] U. Germing, E. N. Oliva, D. Hiwase und A. Almeida, „Treatment of Anemia in Transfusion-Dependent and Non-Transfusion-Dependent Lower-Risk MDS: Current and Emerging Strategies,“ *Hemasphere*, Nr. 3 (6), October 2019.
- [27] K. Nachtkamp, A. Kündgen, C. Strupp, A. Giagounidis, G. Kobbe, N. Gattermann, R. Haas und U. Germing, „Impact on survival of different treatments for myelodysplastic syndromes (MDS),“ *Leukemia Research*, Nr. 33 (8), pp. 1024-1028, August 2009.
- [28] A. R. Parikh, M. J. Olnes und A. J. Barrett, „Immunomodulatory treatment of myelodysplastic syndromes: antithymocyte globulin, cyclosporine, and alemtuzumab,“ *Seminars in Hematology*, Nr. 49 (4), pp. 304-311, October 2012.
- [29] S. Yazji, F. J. Giles, A.-M. Tsimberidou, E. H. Estey, H. M. Kantarjian, S. A. O'Brien und R. Kurzrock, „Antithymocyte globulin (ATG)-based therapy in patients with myelodysplastic syndromes,“ *Leukemia*, Nr. 17 (11), pp. 2101-2106, November 2003.
- [30] E. M. Sloand, C. O. Wu, P. Greenberg, N. Young und A. J. Barrett, „Factors Affecting Response and Survival in Patients With Myelodysplasia Treated With Immunosuppressive Therapy,“ *Journal of Clinical Oncology*, Nr. 26 (15), pp. 2505-2511, May 2008.
- [31] J. J. Molldrem, M. Caples, D. Mavroudis, M. Plante, N. Young und A. J. Barrett, „Antithymocyte globulin for patients with myelodysplastic syndrome,“ *British Journal of Haematology*, Nr. 99 (3), pp. 699-705, November 2003.
- [32] A. Kündgen, M. Lauseker, A. F. List, Fenaux, P., A. Giagounidis, N. A. Brandenburg, J. Backstrom, A. Glasmacher, J. Hasford und U. Germing, „Lenalidomide does not increase AML progression risk in RBC transfusion-dependent patients with Low- or Intermediate-1-risk MDS with del(5q): a comparative analysis,“ *Leukemia*, Nr. 27, pp. 1072-1079, May 2013.
- [33] M. Mossner, J.-C. Jann, D. Nowak, U. Platzbecker, A. Giagounidis, K. Götze, L. A. D. Haase, K. Shirneshan, F. Bräulke, R. F. Schlenk, T. Haferlach, P. Schafhausen, G. Bug, M. Lübbert, A. Ganser, G. Büsche, E. Schuler, V. Nowak, J. Pressler, J. Obländer, S. Fey, N. Müller, E. Lauinger-Lörsch, G. Metzgeroth, C. Weiß, W.-K. Hofmann, U. Germing und F. Nolte, „Prevalence, clonal dynamics and clinical impact of TP53 mutations in patients with myelodysplastic syndrome with isolated deletion (5q) treated with lenalidomide: results from a prospective multicenter study of the german MDS study group (GMDS),“ *Leukemia*, Nr. 30, pp. 1956-1959, May 2016.
- [34] R. K. Schneider, V. Ademà, D. Heckl, M. Järås, M. Mallo, A. M. Lord, L. P. Chu, M. E. McConkey, R. Kramann, A. Mullally, R. Bejar, F. Solé und B. L. Ebert, „Role of Casein Kinase 1A1 in the Biology and Targeted Therapy of del(5q) MDS,“ *Cancer Cell*, Nr. 26 (4), pp. 509-520, October 2014.
- [35] E. Sauta, M. Robin, M. Bersanelli, E. Travaglino, M. Meggendorfer, L.-P. Zhao, J. C. C. Berrocal, C. Sala, G. Maggioni, M. Bernardi, C. Di Grazia, L. Vago, G. Rivoli, L. Borin, C. A. Tentori, A.

Campagna, A. Russo, D. Mannina, L. Lanino, P. Chiusolo, L. Giaccone, M. T. Voso, M. Riva, E. N. Oliva, M. Zampini, E. Riva, O. Nibourel, M. Bicchieri, N. Bolli, A. Rambaldi, F. Passamonti, V. Savevski, A. Santoro, U. Germing, S. Kordasti, V. Santini, M. Diez-Campelo, G. Sanz, F. Sole, W. Kern, U. Platzbecker, L. Ades, P. Fenaux, T. Haferlach, G. Castellani und M. G. Della Porta, „Real-World Validation of Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes,“ *Journal of Clinical Oncology*, Nr. 41 (15), pp. 2827-2842, March 2023.

[36] K. Nachtkamp, G. Kobbe, N. Gattermann und U. Germing, „Myelodysplastic Syndromes - New Methods of Diagnosis, Prognostication, and Treatment,“ *Deutsches Ärzteblatt International*, Nr. 203 (10), December 2023.

[37] A. J. Mennsen und M. J. Walter, „Genetics of progression from MDS to secondary leukemia,“ *Blood*, Nr. 136 (1), pp. 50-60, July 2020.

Ohne die Unterstützung anderer hätte ich diese Dissertation nicht verfassen können. Dafür möchte ich mich an dieser Stelle bedanken.

Mein größter Dank gilt Prof. Dr. Ulrich Germing für seine Geduld, seine Ratschläge und sein stets offenes Ohr.

Ich danke Dr. Annika Kasprzak, Dr. Felicitas Schulz und Prof. Dr. Norbert Gattermann für die Korrekturen bei der Abstract-Erstellung.

Ich möchte mich bei den vielen Menschen bedanken, denen ich während der Arbeit, bei Famulaturen und im Praktischen Jahr begegnet bin. Ich habe viel von euch gelernt und euer Vertrauen in mich gab mir die Motivation, mein Bestes zu geben.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden, die gnadenlos ehrlich mit mir sind, mich zum Lachen und manchmal auch zum Verzweifeln bringen. Ihr erinnert mich daran, dass ich nicht alles allein schaffen muss und auch Pausen erlaubt sind.

Danke.