

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I  
Professor Dr. Stephan Schmitz

**Transfusionsbedarf bei Patienten mit  
Niedrigrisiko Myelodysplastischem Syndrom in  
der Regelversorgung in Deutschland**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Joanna Toczek-Thiel  
aus Oswiecim in Polen

promoviert am 25. November 2022

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2022

**Dekan:**                      Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter:                  Professor Dr. med. S. Schmitz
2. Gutachter:                  Professor Dr. med. P. Borchmann

### Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.


Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden ohne meine Mitarbeit in 90 hämatologischen und onkologischen Zentren in Deutschland erfasst und von diesen in das Patienten-Register eingepflegt. Eine Plausibilitätsprüfung ggfls. mit Rückfragen an die Zentren erfolgte einerseits durch mich, andererseits durch die Studien-Assistentinnen des MVZ für Hämatologie und Onkologie Köln Am Sachsenring, Frau Roia Aludin und Frau Melanie Heinz.

Die Krankengeschichten wurden von mir selbst ausgewertet. Die Planung der Auswertung erfolgte mit der Unterstützung von Herrn Dr. Tilman Steinmetz. Zu der Planung der statistischen Auswertung fanden Beratungsgespräche mit Herrn Prof. Dr. rer. medic. Martin Hellmich statt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 20.04.2022

Unterschrift: 

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Schmitz und Herrn Dr. Steinmetz für die Betreuung meiner Arbeit herzlich bedanken.

Ich danke Frau Melanie Heinz und Frau Roia Aludin für die gute Zusammenarbeit und die eine oder andere angenehme Kaffeepause.

Ich danke meinem Vater Janusz Toczec, meiner Schwiegermutter Marianne Thiel sowie meinen Geschwistern Aleksandra Lisak und Marcin Toczec für die tatkräftige und emotionale Unterstützung.

Ein besonderer Dank gilt meinem Mann Moritz Thiel für die Begleitung, Trost und Unterstützung bei allen großen und kleinen Hürden.

Ich danke ebenfalls meinen lieben Kindern Hania und Florian Thiel, trotz aber vor allem dank deren Unterstützung diese Arbeit entstehen konnte.

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>9</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>11</b>
<b>2. EINLEITUNG</b>	<b>12</b>
2.1 Myelodysplastische Syndrome:	12
2.1.1 Definition, Historie und Epidemiologie	12
2.1.2 Symptome und Diagnostik	13
2.1.3 Klassifikation	14
2.1.4 Werkzeuge zur Bestimmung der Prognose	16
Düsseldorf-Score	16
International Prognostic Score System (IPSS)	16
WHO classification-based prognostic scoring system (WPSS)	18
Revised international prognostic score system (IPSS-R)	18
2.2 Therapiemöglichkeiten bei Niedrigrisiko-MDS-Patienten	19
2.2.1 Supportive Therapie	20
2.2.2 Eisenchelatoren	21
2.2.3 Hämatopoetische Wachstumsfaktoren	21
2.2.4 Spezifische Therapie	23
2.3 MDS -Register	24
2.3.1 Register als wichtigstes Werkzeug in Datenerhebung	24
2.3.2 Düsseldorfer MDS-Register	24
2.3.3 Register zur Darstellung der Behandlungsrealität und der Therapiemodalitäten beim Myelodysplastischen Syndrom in Deutschland	24
2.4 Zielsetzung	26
<b>3 MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>27</b>
3.1 Registerprotokoll und Protokollkomitee	27
3.2 Technische Umsetzung	27
3.3 Ethikvotum und Datenschutz	27
3.4 Rekrutierung der Studienzentren	28

<b>3.5</b>	<b>Einschlusskriterien für das Register</b>	<b>29</b>
<b>3.6</b>	<b>Ausschlusskriterien für die Auswertung</b>	<b>29</b>
<b>3.7</b>	<b>Registeraufbau und erfasste Parameter</b>	<b>30</b>
<b>3.7.1</b>	<b>Erstdiagnose</b>	<b>30</b>
	Registrierung	30
	Begleiterkrankungen	31
	Anamnese- Primärdiagnose	31
	Anamnese- Periphere Blutdiagnostik	32
	Anamnese- Knochenmark: Zytologie und Histologie	35
	Anamnese- Knochenmark: Zytogenetik und Sonstiges	36
<b>3.7.2</b>	<b>Dokumentation des Verlaufs der Erkrankung</b>	<b>36</b>
<b>3.7.3</b>	<b>Dokumentation der Therapie</b>	<b>37</b>
<b>3.7.4</b>	<b>Abschlussdokumentation</b>	<b>39</b>
<b>3.8</b>	<b>Methoden der Datenprüfung und Umgang mit fehlenden oder fehlerhaften Angaben</b>	<b>40</b>
<b>3.8.1</b>	<b>Kontrolle der Angaben</b>	<b>40</b>
<b>3.8.2</b>	<b>Vorbereitung der Daten in SPSS</b>	<b>40</b>
<b>3.8.3</b>	<b>IPSS Ermittlung</b>	<b>41</b>
<b>3.9</b>	<b>Methoden der statistischen Auswertung</b>	<b>42</b>
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>44</b>
<b>4.1</b>	<b>Patientencharakteristika</b>	<b>44</b>
<b>4.2</b>	<b>Fehlende Daten bei Erstdiagnose</b>	<b>46</b>
<b>4.3</b>	<b>Blut- und Knochenmarksparameter bei Erstdiagnose</b>	<b>47</b>
<b>4.3.1</b>	<b>Laborchemische Parameter</b>	<b>47</b>
	Hämoglobin	47
	Thrombozyten, Leukozyten und Neutrophile Granulozyten	50
	Erythropoetin	52
	Ferritin	52
	Retikulozyten, Folsäure, Vitamin B12, LDH und CRP	54
<b>4.3.2</b>	<b>Ergebnisse der Knochenmarkpunktion</b>	<b>55</b>
<b>4.3.3</b>	<b>Verteilung der mit MDS-assoziierten genetischen Aberrationen</b>	<b>55</b>
<b>4.4</b>	<b>Transfusionsbedürftigkeit</b>	<b>56</b>
<b>4.4.1</b>	<b>Transfusionsbedürftigkeit bei der Erstdiagnose</b>	<b>56</b>
<b>4.4.2</b>	<b>Erythrozyten-Transfusionsbedürftigkeit im Verlauf</b>	<b>57</b>

4.4.3	Einfluss der Transfusionsbedürftigkeit an Erythrozytenkonzentraten auf die Prognose	64
4.4.4	Einfluss der Dauer der Transfusionsfreiheit auf das Überleben.	65
4.4.5	Potenzielle prognostische Parameter in Bezug auf Transfusionsbedürftigkeit bei der Erstdiagnose	67
4.4.6	Therapie mit Erythropoetin-stimulierenden Faktoren	69
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>70</b>
5.1	Diskussion der Ergebnisse und Hypothesen	70
5.1.1	Allgemeines	70
5.1.2	Diskussion der Ergebnisse der deskriptiven Statistik in Bezug auf Patientencharakteristika	71
5.1.3	Diskussion der Ergebnisse der relevanten Laborparameter bei der Erstdiagnose	74
	Hämoglobin	75
	Thrombozyten	75
	Neutrophile Granulozyten und Leukozyten	76
	Erythropoetin	76
	Ferritin	77
5.1.4	Diskussion der deskriptiven Statistik der EK-Transfusions-bedürftigkeit, deren Einfluss auf die Prognose als auch der möglichen prognostischen Parameter	77
5.2	Einschränkung der Studie	81
5.2.1	Patientenkollektiv	81
5.2.2	Registeraufbau	82
5.2.3	Dokumentation	83
5.3	Stärken der Studie	83
5.3.1	Beschreibung der Regelversorgung	83
5.3.2	Untersuchung der Transfusionsbedürftigkeit	84
5.3.3	Großes Patientenkollektiv	84
5.3.4	Langzeitbeobachtung	84
5.4	Zukunftsperspektiven	84
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS:</b>	<b>86</b>
<b>7</b>	<b>ANHANG</b>	<b>93</b>
7.1	Abbildungsverzeichnis	93
7.2	Tabellenverzeichnis	95





## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
19+	Trisomie 19
5q-	Fünf Q Minus Syndrom
8+	Trisomie 8
ANC	Absolute Neutrophil Count
ALG	Antilymphoztenglobulin
ATG	Antithymozytenglobulin
CBL	Casitas B-lineage Lymphoma
CMML	chronische myelomonozytäre Leukämie
CMML-I	Chronische myelomonozytäre Leukämie Typ I
CMML-II	Chronische myelomonozytäre Leukämie Typ II
CRP	C-Reaktives Protein
CSA	Ciclosporin A
del	Deletion
ED	Erstdiagnose
EK	Erythrozytenkonzentrat
EPI	erster Patienten Einschluss
EPO	Erythropoetin
ESA	Erythropoiesis-Stimulating Agent
FAB	French-American-British Cooperative Group
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G-CSF	Granulozyten-Kolonie Stimulierender Faktor
HAM	high-dose cytarabine and mitoxantrone
Hb	Hämoglobin
i	Isochromosom
ICE	Idarubicin-Cytarabin-Etoposid
inv	Inversion
IPSS	international prognostic scoring system
IPSS-R	revised international prognostic scoring system
JAK-2	Janus-Kinase 2
k.A.	keine Angaben
KI	Konfidenzintervall
KIT	Tyrosinkinase
KM	Knochenmark
LDH	Laktatdehydrogenase
LPI	letzter Patienten Einschluss (last patient in)
m/f ratio	male/female ratio
MCV	Mittleres corpuskuläres Volumen Erythrozytenvolumen
MDS	myelodysplastische Syndrome
MDS mit isoliertem del(5q)	Myelodysplastisches Syndrom mit isolierter Deletion 5q
MDS-U	Myelodysplastisches Syndrom, unklassifiziert
Mögl.	möglich

N	Probandenzahl
NMR	Nuklear Magnetic Resonanz (= Kernspintomographie z.B. zur nicht invasiven Lebereisenmessung)
p	Signifikanz
PDGF	Platelet-derived growth factor
RA	Refraktäre Anämie
RAEB	Refraktäre Anämie mit Blastenexzess
RAEB-T	Refraktäre Anämie mit Blastenexzess in Transformation
RARS	Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten
RAS	Rat Sarcoma Protein
RCMD	refraktäre Zytopenie mit multilinearer Dysplasie
RCUD RA/RN/ RT	refraktäre Zytopenie mit unilinearer Dysplasie: refraktäre Anämie/ refraktäre Neutropenie/ refraktäre Thrombozytopenie
refr	refraktär
SD	Standard Deviation, Standardabweichung
SF3B1	Splicing factor 3B subunit 1
t	Translokation
TAD	6-Thioguanine, Cytarabine, Daunorubicin
TET-2	Ten-eleven translocation 2
TGF- $\beta$	Transforming growth factor beta
TX	Transfusion
WHO	World Health Organisation
WPSS	WHO-classification-based prognostic scoring system
Y-	Y-Chromosom Verlust

## 1 Zusammenfassung

Das Myelodysplastische Syndrom (MDS) zählt in Deutschland zu den häufigsten hämato-onkologischen Entitäten. Die Verdachtsdiagnose entsteht meist durch eine Anämie und die Diagnosesicherung erfolgt mittels Blutanalyse und Knochenmarkpunktion.

Weltweit existieren mehrere Register für das MDS, welche Patienten über große Zentren registrieren und longitudinal beobachten. Wegen des vornehmlich chronischen Verlaufes des MDS werden die meisten Patienten im ambulanten Bereich behandelt. Ziel dieser Arbeit ist es, die Patienten der ambulanten Regelversorgung studienunabhängig mittels eines MDS Registers zu beschreiben. Insgesamt wurden 2447 Patienten für das Register rekrutiert, von denen 1240 als MDS mit niedrigem Risiko klassifiziert wurden und in diese Auswertung miteingeschlossen wurden. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 30,9 Monate.

Insgesamt zeigt sich eine große Übereinstimmung der Charakteristika der Patienten mit vorangegangenen Ergebnissen. Bei Patienten der Niedrigrisiko IPSS-Gruppen stellt die „watch and wait“ Therapie das Vorgehen der Wahl dar. Die am häufigsten angewendete supportive Therapie ist die Erythrozytenkonzentrat -Transfusion, welche jedoch einen negativen Einfluss auf das weitere Überleben hat.

Folgende Parameter zeigten in monovarianten Analysen einen signifikanten Einfluss auf den Zeitpunkt der ersten Transfusionsbedürftigkeit: höheres Alter, niedriger Hb-Wert, Retikulozyten außerhalb des Normbereichs, erhöhter EPO- Spiegel, erhöhter Ferritinwert und Vorhandensein einer Knochenmarkfibrose, sowie zwei genetische Aberrationen: Deletion 5q und Trisomie 8. Mittels Cox Regression konnte der Hb-Wert und der EPO Spiegel als unabhängige prädiktive Parameter auf den Zeitpunkt der ersten Transfusionsbedürftigkeit identifiziert werden.

Als wichtigstes Ergebnis dieser Analyse konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass die Prognose eines Niedrigrisiko MDS Patienten umso schlechter ist, je früher es im Verlauf seiner Erkrankung zur Transfusionspflicht kommt. Je länger also die Zeitspanne von der Diagnose bis zum Beginn der Transfusionspflicht ist, desto länger leben die Patienten nach Beginn der Transfusionspflicht.

Dementsprechend wären prospektive Untersuchungen sinnvoll, mit der eine lebensverlängernde Wirksamkeit von Medikamenten, die eine Verzögerung der Transfusionspflicht zur Folge hat (z.B. ESA oder Luspaterzept), bewiesen werden könnte.

## 2 Einleitung

### 2.1 Myelodysplastische Syndrome:

#### 2.1.1 Definition, Historie und Epidemiologie

Die Myelodysplastischen Syndrome (MDS) gehören zu den häufigsten hämato-onkologischen Krankheiten <sup>1</sup>.

Als Myelodysplastische Syndrome wird eine Gruppe an heterogenen, erworbenen, klonalen Knochenmarkerkrankungen bezeichnet. Sie werden durch eine insuffiziente Hämatopoese aufgrund krankhaft veränderter Stammzellen charakterisiert. Es liegen Dysplasiezeichen einer oder mehrerer Zelllinien vor <sup>2</sup>.

In der Zeit des Zweiten Weltkrieges wurden in Fachkreisen Anämien, die sich nicht durch eine Substitution therapieren ließen, erstmalig als eigenständige Krankheitsgruppe, die sogenannten refraktären Anämien, definiert <sup>3</sup>. In den 1950er Jahren wurde ein neuer Krankheitszustand definiert. Charakterisiert wurde dieser dadurch, dass er in der Endphase immer zu einer akuten Leukämie führt. Daher wurde er als Präleukämie bezeichnet <sup>4</sup>. Auch die zuvor als refraktäre Anämie bezeichneten Anämien wurden von nun an als Präleukämie eingestuft. Im Jahr 1976 etablierte die FAB den Begriff „Myelodysplastische Syndrome“<sup>5</sup>, der den Begriff Präleukämie ablöste. Mit dem wachsenden Wissensgewinn wurden Klassifikationen der verschiedenen Formen des MDS sowie Scores zur Abschätzung der Prognosen entwickelt. Erst jetzt wurde die Vielzahl dieser Erkrankungen einzeln definiert.

Die Entwicklung der Scores wird unter 1.1.3 Klassifikation sowie 1.1.4 Werkzeuge zur Bestimmung der Prognose näher beschrieben.

Zwischen 1998 und 2005 führte Neukirchen et al. eine Gesamtbetrachtung der Bevölkerung in Düsseldorf durch, mit dem Ziel, die Epidemiologie der MDS in Deutschland zu ermitteln. Es zeigte sich, dass die allgemeine Inzidenz in Deutschland bei 4/100.000 liegt. Ab einem Alter von über siebenzig Jahren stieg diese jedoch nochmals deutlich an. Dabei war zudem zu beobachten, dass der Anstieg der Inzidenz bei Männern im höheren Alter deutlich ausgeprägter ausfiel als bei Frauen <sup>6</sup>. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen liegt bei über 90% der Fälle ein primäres MDS vor <sup>1</sup>. Diese werden dadurch charakterisiert, dass kein kausaler Zusammenhang zwischen der Erkrankung und einer Exposition gegenüber bekannten Noxen nachgewiesen werden kann <sup>7,8</sup>. Zu den bekannten Noxen zählen: eine vorangegangene Chemo- oder

Strahlentherapie, Strahlenbelastung, sowie Kontakt mit Radiojod oder Benzol<sup>9</sup>. Kann ein solcher Zusammenhang nachgewiesen werden, handelt es sich um sekundäre MDS. Diese kommen deutlich seltener als primäre MDS vor. Möglicherweise werden viele MDS-Krankheiten jedoch als primär diagnostiziert, obwohl eine Noxenexposition vorliegt, diese aber nicht als solche identifiziert wurde. Nagata et al. zeigte beispielweise, dass selbst ein persönlicher und häuslicher Gebrauch von Haarfarben mit einer erhöhten MDS-Inzidenz verbunden ist, was darauf hinweisen könnte, dass eine sekundäre Form der Erkrankung häufiger vorliegt als allgemein angenommen<sup>10</sup>.

Haase et al. zeigten darüber hinaus, dass über 50% der MDS-Patienten eine genetische Aberration tragen, wobei diese jedoch extrem heterogen sind<sup>11</sup>. Die Bestimmung der jeweiligen Aberrationen erwies sich in weiteren Untersuchungen als ein guter prognostischer Marker, sodass diese in beinahe alle prognostischen Scoring Systeme für MDS Einzug fanden<sup>12-16</sup>.

### **2.1.2 Symptome und Diagnostik**

Die Symptome der MDS sind sehr unspezifisch, da sie durch die Zytopenien der jeweiligen Zelllinie ausgelöst sind. So kann es durch eine Anämie zu Müdigkeit, Blässe, Schwäche, Dyspnoe oder Tachykardie, bei einer Leukozytopenie zur Infektneigung und bei einer Thrombozytopenie zu erhöhter Blutungsneigung kommen. Nicht selten wird die Verdachtsdiagnose aufgrund eines Zufallsbefundes in der Labordiagnostik des Blutes gestellt. Am häufigsten führt eine Anämie, die nicht auf eine entsprechende Substitutionstherapie anspricht (so genannte refraktäre Anämie) zur Einleitung weiterführender Diagnostik<sup>2,17,18</sup>.

Um die Verdachtsdiagnose zu bestätigen, sollte eine periphere Blutdiagnostik und eine Knochenmarkpunktion erfolgen. Folgende Parameter im peripheren Blut sollten nach der aktuellen Leitlinie bestimmt werden: Blutbild mit Differenzierung der einzelnen Zellen, Retikulozyten, LDH, Ferritin, Erythropoetin, Folsäure sowie Vitamin B12.

Im Knochenmark sollten nach den aktuellen Leitlinien folgende Untersuchungen durchgeführt werden: Zytologie mit Eisen- und Esterasefärbung, Zytogenetik mit FISH (Chromosomen 5,7,8), Histologie, Immunphänotypisierung und Untersuchung auf mögliche weitere genetische Mutationen wie SF3B1, JAK-2, Calreticulin, TET-2, CBL, KIT D816. Einen besonderen Stellenwert nehmen zudem die Parameter ein, die in prognostische Scores wie den IPSS oder den IPSS-R einfließen<sup>12,13,19</sup>.

### 2.1.3 Klassifikation

Da es sich bei den Myelodysplastischen Syndromen um eine sehr heterogene Gruppe von Krankheiten handelt, ist eine Klassifikation in Subtypen unabdingbar.

Die erste Klassifikation dieser Erkrankungsgruppe erfolgte im Jahr 1982 und wurde durch die French-American-British Cooperative Group (FAB) veröffentlicht. Es wurden 5 Subtypen anhand der Blastenzahl im peripheren Blut und im Knochenmark sowie zusätzlich besonderen Merkmalen gebildet<sup>20</sup>. Diese Einteilungskriterien sowie die Klassifikation werden in der folgenden Tabelle dargestellt.

Subtyp	Blastenanteil		Besondere Merkmale
	Blut	Knochenmark	
Refraktäre Anämie (RA)	<1%	<5%	
Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS)	<1%	<5%	>15% Ringsideroblasten
Refraktäre Anämie mit Blastenexzess (RAEB)	<5%	5-20%	
Chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML)	<5%	<20%	Periphere Monozytose (>1000/ $\mu$ l)
RAEB in Transformation (RAEB-T)	$\geq$ 5%	21-30%	Auer-Stäbchen möglich

**Tabelle 1. FAB-Klassifikation aus dem Jahr 1982 nach Bennet et al.**

Zwölf Jahre nach Veröffentlichung der FAB-Klassifikation ergänzte die World Health Organisation (WHO) 1999 diese um zytogenetische Kriterien und unterteilte die unterschiedlichen MDS in 8 Subgruppen<sup>21,22</sup>. „Im Jahr 2008 erfolgte eine Weiterentwicklung dieser WHO Klassifikation<sup>7,23</sup>, die zur Dokumentation im NIHO-Register verwendet wurde (Tabelle 3).

Kategorie	Abkürzung	periphere Blasten	sonstige Blutbefunde	KM-Blasten	sonstige KM-Befunde	sonst. Befunde
Refraktäre Zytopenie mit Unilinearen Dysplasien	RCUD	<1%	Uni- oder Bizytopenie	<5%	Unilineare Dysplasien, >10% der Zellen einer Zellreihe, <15% Ringsideroblasten	kein del(5q)
• Refr Anämie	RA	<1%	Uni- oder Bizytopenie	<5%	Unilineare Dysplasien, >10% der Zellen einer Zellreihe, <15% Ringsideroblasten	kein del(5q)
• Refr-Thrombozytopenie	RT	<1%	Uni- oder Bizytopenie	<5%	Unilineare Dysplasien, >10% der Zellen einer Zellreihe, <15% Ringsideroblasten	kein del(5q)
• Refr Neutropenie	RN	<1%	Uni- oder Bizytopenie	<5%	Unilineare Dysplasien, >10% der Zellen einer Zellreihe, <15% Ringsideroblasten	kein del(5q)
Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten	RARS	0%	Uni- oder Bizytopenie	<5%	Dyserythropoiese, >15% Ringsideroblasten	kein del(5q)
Refraktäre Zytopenie mit Multilinearen Dysplasien	RCMD	<1%	Zytopenie, keine Auerstäbchen, Monozyten <1000/μl	<5%	Dysplasien >10% der Zellen in 2-3 Linien, keine Auerstäbchen, + 15% Ringsideroblasten	
MDS mit del(5q)	MDS del(5q)	<1%	Uni- oder Bizytopenie, oft Thrombozytose	<5%	Normale oder vermehrte Megakaryozyten, keine Auerstäbchen	isolierte del(5q)
Refraktäre Anämie mit Blastenexzess I	RAEB I	<5%	Zytopenie, keine Auerstäbchen, Monozyten <1000/μl	<10%	Uni- oder Multilineare Dysplasien, keine Auerstäbchen	
Refraktäre Anämie mit Blastenexzess II	RAEB II	<20%	Zytopenie, Auerstäbchen mögl., Monozyten <1000/μl	<20%	Uni- oder Multilineare Dysplasien, Auerstäbchen möglich	
Unklassifizierte MDS	MDS-U	<1%	Monozyten <1000/μl	<5%	RCUD oder RCMD mit 1% peripheren Blasten	kein del(5q)
Chronische myelomonozytäre Leukämie I	CMML I	<5%	persistierend Monozyten >1000/μl	<10%	Dysplasien in mind. 1 Zellreihe, oder zytogenetisch oder molekularer Klonalitätsbefund, kein BCR-ABL1, kein PDGFRα oder β Rearrangement	
Chronische myelomonozytäre Leukämie II	CMML II	<20%	persistierend Monozyten >1000/μl	<20%	Dysplasien in mind. 1 Zellreihe, oder zytogenetisch oder molekularer Klonalitätsbefund, kein BCR-ABL1, kein PDGFRα oder β Rearrangement	
Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten und Thrombozytose	RARS-T	0%	Thrombozytose >450000/μl	<5%	>15% Ringsideroblasten	kein del(5q)

**Tabelle 2. WHO Klassifikation der MDS aus dem Jahr 2008.**



Seit 2016 existiert zudem eine neue WHO-Klassifikation <sup>24</sup>.

#### 2.1.4 Werkzeuge zur Bestimmung der Prognose

Im Laufe der Zeit wurden mehrere Scores entwickelt, die es ermöglichen die Prognose des Patienten bei Diagnosestellung abzuschätzen, um eine möglichst adäquate Therapiesteuerung zu erreichen. Im Folgenden werden einige gängige Scores näher erläutert. Dabei wird in chronologischer Reihenfolge anhand des Entstehungsjahres vorgegangen.

##### Düsseldorf-Score

Der Düsseldorf Score ermöglicht die Ermittlung der Prognose anhand der Basis-Diagnostik. Der Score wurde 1992 von Aul et al. anhand des Düsseldorfer MDS-Registers entwickelt <sup>25,26</sup> und basiert lediglich auf peripheren Blutparametern und dem Blastenanteil im Knochenmark, da diese zum Entwicklungszeitpunkt die einzigen gängigen diagnostischen Möglichkeiten waren. Heutzutage wird er angewendet falls eine Durchführung einer zytologischen Analyse nicht möglich ist, oder aus technischen Gründen nicht erfolgreich war <sup>2</sup>.

Folgende Tabelle zeigt den Düsseldorf Score.

Punktevergabe	
Hämoglobin <9 g/dl	1
Thrombozyten < 100x10 <sup>9</sup> /l	1
Blastenanteil im Knochenmark >5%	1
LDH erhöht	1
Risikogruppen	
Niedrigrisiko	0-1
Intermediärrisiko	2
Hochrisiko	3-4

**Tabelle 3. Düsseldorf-Score nach Aul et al.**

##### International Prognostic Score System (IPSS)

Als nächstes wurde das IPSS (International Prognostic Score System) im Jahr 1997 von Greenberg et al. erstellt <sup>12</sup>.

Das International Prognostic Scoring System (IPSS) generiert einen Score, der anhand von 3 Faktoren (Blastenanteil im Knochenmark, Anzahl der Zytopenien, sowie Karyotyp) die Wahrscheinlichkeit des Todes oder eines Übergangs in eine AML prognostizieren soll

<sup>12</sup>. Um diesen zu ermitteln, bedarf es einerseits einer peripheren Blutuntersuchung, andererseits einer Knochenmarkpunktion mit einer zytogenetischen Befundung, die zum Zeitpunkt der Entwicklung dieses Scores Einzug in die Routinediagnostik fand. Die folgenden Tabellen zeigen die Zuordnung dieser Werte gemäß dem IPSS nach Greenberg.

	IPSS Punkte				
	0	0,5	1	1,5	2
<b>Blasten im Knochenmark (%)</b>	<5	5-<10		>=10- <20	>=20- 30
<b>Karyotyp</b>	<u>gut</u> (normal, -Y,del(5q), del(20q))	<u>mittel</u> (alle anderen)	<u>schlecht</u> (>=3 Anomalien, Veränderungen Chromosoms 7)		
<b>Zahl der Zytopenien (Hb&lt;10mg/dl; Thrombos &lt;100x10<sup>9</sup>/l; ANC&lt;1,8x10<sup>9</sup>/l)</b>	0/1	2/3			

**Tabelle 4 IPSS Punktwerte**

Risiko-Gruppe	Summe der Punkte
low risk	0
intermediate 1 risk	0,5-1
intermediate 2 risk	1,5-2
high risk	≥2,5

**Tabelle 5. Risikogruppen nach IPSS**

Die nach dem IPSS klassifizierten Gruppen „low risk“ und „intermediate-I-risk“ werden allgemein als Niedrigrisiko-MDS (lower-risk-MDS) zusammengefasst. Die Gruppen „intermediate-II-risk“ und „high-risk“ werden dagegen als Hochrisiko-MDS (higher-risk-MDS) bezeichnet <sup>8</sup>.

In diesem Scoring System finden die genetischen Aberrationen auf molekularer Ebene keine Berücksichtigung <sup>16,27</sup>, da diese zum Zeitpunkt der Entstehung im Gegensatz zur Karyotypisierung nicht regelhaft bestimmt werden konnten. Zudem wird nur das Vorhandensein von Zytopenien gewertet, nicht jedoch deren Ausprägung <sup>2</sup>. Da heutzutage angestrebt wird, genetische Aberrationen bei jedem Patienten mit MDS zu bestimmen, spielt der IPSS ebenfalls eine untergeordnete Rolle.

### WHO classification-based prognostic scoring system (WPSS)

Im Jahr 2007 entwickelte Malcovati et al. einen weiteren Score, der sich unter anderem auf die WHO-Subtypen (die ihrerseits durch den Blastenanteil definiert sind), den Karyotypen sowie den Transfusionsbedarf stützt <sup>15</sup>. Der Vorteil dieses Scores ist die Einbeziehung des klinischen Befundes in Form der Transfusionsbedürftigkeit. Dadurch entsteht die Möglichkeit, den Score nach der klinischen Situation zu reevaluieren, ohne erneute aufwändige und zum Teil invasive Diagnostik durchzuführen. Der WPSS wird jedoch in der Praxis sehr selten benutzt, da dieser auf die WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2001 basiert, welche inzwischen durch zwei neuere Fassungen ersetzt wurde.

Folgende Tabelle zeigt die Klassierung anhand des WPSS.

Score	0	1	2	3
WHO-Kategorie	RA, RARS, 5q-	RCMD, RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2
Karyotyp	<u>gut</u> (normal, -Y, del(5q), del(20q))	<u>mittel</u> (alle anderen)	<u>schlecht</u> (>=3 Anomalien, Veränderungen Chromosom 7)	
Transfusionsbedarf	keiner	regelmäßiger		
Risikogruppen				
sehr niedriges Risiko		0 Punkte		
niedriges Risiko		1 Punkt		
intermediäres Risiko		2 Punkte		
hohes Risiko		3-4 Punkte		
sehr hohes Risiko		5 Punkte		

**Tabelle 6. WHO-classification-based prognostic scoring system (WPSS) nach Malcovati et al. 2007.**

### Revised international prognostic score system (IPSS-R)

Im Jahr 2012 veröffentlichte Greenberg et al. ein neues prognostisches Score System, das „revised international prognostic score system“ (IPSS-R) <sup>13</sup>. Dieses basiert auf einer neuen prognostischen Aufteilung der zytogenetischen Befunde, die sich auf die Auswertung einer Datenbank durch Schanz et al. stützt <sup>16</sup>. Der IPSS-R wurde international sehr schnell positiv angenommen und fand so Einzug in die klinische Routine <sup>28</sup>. Die heute regelhaft durchgeführte und unabdingbare zytogenetische Diagnostik wurde zu Beginn der Aufzeichnung dieses Registers nur in Rahmen von Studien durchgeführt.

Voso et al. wies auf die Überlegenheit dieses Scores gegenüber dem IPSS und dem WPSS hin <sup>27</sup>. Zwei große Vorteile dieses Scores sind zudem die bessere Gewichtung der genetischen Aberrationen, sowie die Beurteilung der Ausprägung der Zytopenien <sup>2</sup>.

prognostischer Parameter	Punkte						
	0	0,5	1	1,5	2	3	4
<b>Karyotyp*</b>	sehr günstig		günstig		Intermediär	schlecht	sehr schlecht
<b>Blastenanteil im Knochenmark</b>	≤2%		>2- <5%		5-10%	>10%	
<b>Hämoglobin [g/dl]</b>	≥10		8-<10	<8			
<b>Granulozytenzahl [10<sup>9</sup>/l]</b>	≥0,8	<0,8					
<b>Thrombozyten [10<sup>9</sup>/l]</b>	≥100	50-<100	<50				
Risikogruppen:							
sehr günstig ≤1,5	Günstig >1,5-3		Intermediär >3-4,5		Schlecht <4,5-6		sehr schlecht >6

<b>*Zytogenetische Gruppen nach Schanz et al. <sup>16</sup>:</b>		
sehr günstig: del(11q), -Y	günstig: normal, del(20q), del(5q)-auch als Doppelanomalie, del(12p)	intermediär: del(7q), +8, +19, i(17q), Einzel- und Doppelanomalie nicht spezifiziert in anderer Gruppe
schlecht: -7, inv(3), t(3q), del(3q), Doppelanomalien mit Chromosom 7-Aberrationen, Komplex mit 3 Anomalien		sehr schlecht: Komplex (>3 Anomalien)

**Tabelle 7. IPSS-R Kriterien nach Greenberg et al. <sup>13</sup>**

## 2.2 Therapiemöglichkeiten bei Niedrigrisiko-MDS-Patienten

Vor der Therapieplanung eines MDS steht die sorgfältige Diagnostik. Diese sollte sich an die aktuell geltenden Leitlinien halten und die Parameter erfüllen, die eine Einstufung in einen aktuell gültigen Score ermöglichen. Die Therapien des MDS werden immer individuell geplant. Hierbei wird neben der oben beschriebenen individuellen Prognoseabschätzung mittels Scores und Zytogenetik, das individuelle Krankheitsstadium, das Alter des Patienten, dessen Begleiterkrankungen, die klinische Manifestation der MDS und die lokalen Möglichkeiten berücksichtigt, sowie nicht zuletzt die Wünsche bzgl. des Therapieziels und soziale Situation des Patienten, wie z.B. die häusliche Versorgung.

Nach aktuellem Wissensstand kann eine MDS-Erkrankung ausschließlich durch eine allogene Knochenmarktransplantation kurativ behandelt werden. Cutler et al. zeigte zudem, dass sich bei Niedrigrisiko-Patienten eine spätere Transplantation, die jedoch noch vor dem Übergang in die AML erfolgt, besonders günstig auf das Gesamtüberleben auswirkt. Insgesamt wird eine Stammzelltransplantation jedoch erst ab IPSS intermediate I Risiko empfohlen <sup>29</sup>.

Ist aufgrund der abgeschätzten Prognose eine Knochenmarktransplantation und damit eine kurative Therapie vorerst nicht angestrebt, können die im folgenden genannten Therapieregime erwogen werden.

Bei den meisten Patienten der Niedrigrisiko-Gruppe wird zunächst, solange die oben genannte Kriterien dies zulassen, eine passive Therapie mit häufigen Kontrollen der Befunde, eine so genannte „watch and wait“ Strategie angewendet <sup>19</sup>.

Besteht die Notwendigkeit einer aktiven Therapie, so können diese in supportive und spezifische Therapien unterteilt werden.

### **2.2.1 Supportive Therapie**

Sehr häufig führen die Anämie und deren Symptome dazu, dass eine aktive Therapie begonnen wird. Als eine erste therapeutische Maßnahme können Erythrozytenkonzentrate transfundiert werden. Die Erythrozytenkonzentratgabe stellt insgesamt auch die häufigste supportive Therapie dar <sup>30</sup>. Empfehlungen zur Indikationsstellung dieser Therapie gibt die Bundesärztekammer in Form der „Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten- Gesamtnovelle 2020“ vor <sup>31</sup>. Die Entscheidung wird jedoch individuell durch den behandelnden Arzt abhängig von mehreren Faktoren getroffen. Malcovati et al. sprach in einer Publikation aus dem Jahr 2013 die Empfehlung aus, dass die Indikation zur Transfusion immer bei einem Hämoglobinwert von unter 8g/dl oder bei symptomatischen Patienten unabhängig vom absoluten Hämoglobinwert in Betracht gezogen werden <sup>32</sup>. Die deutsche Leitlinie empfiehlt dagegen die Entscheidung für eine EK-Gabe ausschließlich in Abhängigkeit von dem klinischen Zustand des Patienten <sup>19</sup>. Eine Ausnahme stellen Patienten mit schweren Koronarerkrankung dar; bei diesen sollte stets ein Hb-Wert von über 10 g/dl angestrebt werden <sup>31</sup>.

Es wurde bereits mehrmals bewiesen, dass eine Transfusionsbedürftigkeit die Prognose der MDS auf mehrere Weisen negativ beeinflusst. Zum einen konnte ein direkter

negativer Einfluss auf die Mortalität nachgewiesen werden. Zudem erhöht die Transfusionsbedürftigkeit die Wahrscheinlichkeit für eine Progression in eine AML. Nicht zuletzt fördern die Transfusionen die Komorbiditäten (wie zum Beispiel gehäufte Infektionen), die dann zu vermehrter Hospitalisierung führen<sup>32,33</sup>. Eine Ursache für dieses Phänomen ist nicht bekannt. Diskutiert wird, ob sich diese Tatsache dadurch erklären lässt, dass die Transfusionspflichtigen Patienten meistens ein ausgeprägteres Krankheitsbild mit niedrigeren Hb-Werten oder Begleiterkrankungen aufweisen. Malcovati et al. zeigte zudem mittels einer Cox Regression, dass Hämoglobinwerte von unter 9 g/dl bei Männern und 8 g/dl bei Frauen mit einer schlechteren Prognose und einem Tod, der nicht auf eine AML zurückzuführen ist, unabhängig in Verbindung stehen<sup>34</sup>. Die Eisenüberladung als Folge der Transfusionen, wird ebenfalls als eine weitere Erklärungsmöglichkeit für die schlechte Prognose diskutiert<sup>35,36</sup>. Es konnte jedoch mittels Cox-Regression ein von der Eisenüberladung unabhängiger negativer Einfluss der Transfusion auf das Überleben gezeigt werden<sup>37</sup>.

Thrombozyten-Konzentrate werden erst bei ausgeprägter Blutungsneigung oder Thrombozytopenien von  $<10\,000/\mu\text{l}$  als Ultima Ratio eingesetzt, um die Gefahr einer Alloimmunisierung zu minimieren. Alternativ können thrombopoetische Wachstumsfaktoren angewendet werden<sup>8</sup>.

Ebenfalls unumstritten ist im Fall einer Infektion eine situationsadäquate Antibiotikagabe. Bei unbekanntem Erreger wird eine empirische Therapie empfohlen<sup>8,19</sup>.

### **2.2.2 Eisenchelatoren**

Gegebenenfalls können zur Behandlung der Eisenüberladung durch die wiederholten Transfusionen zusätzlich Eisenchelate verabreicht werden. Dies wird in den MDS-Leitlinien besonders für die Patienten empfohlen, die insgesamt mindestens 20 Erythrozytenkonzentrate empfangen haben, einen Serum-Ferritin-Spiegel von über 1000ng/ml haben und eine Lebenserwartung von über zwei Jahren aufweisen<sup>19,38</sup>. Bei Niedrigrisiko-MDS führt eine konsequente Eisenchelation zu einem Überlebensvorteil<sup>39,40</sup>.

### **2.2.3 Hämatopoetische Wachstumsfaktoren**

Neben der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten stellen die „Erythropoiesis-Stimulating Agents“ (kurz ESAs; Deutsch Erythropoese stimulierende Faktoren oder Agentien)

nach der Zulassung im Jahr 2017 eine weitere Therapiemöglichkeit der Anämie und deren Folgen dar.

1997 wurde ein so genannter Nordic Score entwickelt, der das Ansprechen der Patienten auf ESA prädiktiv ermitteln sollte <sup>41</sup>. Der Nordic Score wurde im weiteren Verlauf basierend auf den Erkenntnissen aus einer weiteren Studie, die sich ausschließlich mit ESA-Gabe bei niedrig-Risiko-Patienten befasste, ergänzt <sup>42</sup>. Folgende Tabelle zeigt den Nordic Score wie er in die deutsche Leitlinie eingeflossen ist <sup>19</sup>.

prädiktive Faktoren		Punkten
endogener Erythropoetin-Spiegel in Serum [U/l]	<100	+2
	100-500	+1
	>500	-3
Transfusionen	<2/Monat	+2
	≥2/Monat	-2
Ansprechen		
Score >+1	gutes Ansprechen, ca.74%	
Score -1 bis +1	mittleres Ansprechen, ca.23%	
Score <-1	schlechtes Ansprechen, ca. 7%	

**Tabelle 8. Modifizierter Nordic Score für Patienten der Niedrigrisiko Gruppen.**

Bei mangelhaftem Ansprechen auf die ESA-Therapie kann als erster Schritt eine Dosis-Erhöhung erwogen werden. Sollte nach acht Wochen kein Therapieerfolg eintreten, so kann eine Begleittherapie mit G-CSF eingeleitet werden <sup>32</sup>. Bei ausbleibendem Ansprechen unter sechsmonatiger Gabe von ESA, sollte die Therapie aufgrund eines schlechten Nutzen-Risiko-Verhältnisses beendet werden <sup>19</sup>.

Der Nutzen der Therapie mit ESAs konnte zuvor bereits durch mehrere Studien gezeigt werden <sup>43,44</sup>.

Die ESA-Therapie bei lower risk Patienten wurde erst im April 2017 in Deutschland zugelassen <sup>45</sup>. Die Zulassungsstudie basierte auf den Ergebnissen einer großen, doppelt verblindeten, randomisierten, multizentrischen Studie unter der Führung von Fenaux, die erstmals auf dem 21. Kongress der Europäischen Hämatologie Assoziation im Jahr 2016 vorgestellt wurden <sup>46,47</sup>.

Studien zeigen, dass sowohl die Patienten, die sich bereits primär nicht für eine EPO-Therapie qualifizieren als auch circa 70% der mit EPO-behandelten Patienten im Verlauf der Behandlung eine EPO-Resistenz entwickeln<sup>48</sup>. Um diese Therapielücke zu schließen und ggf. eine Transfusionsbedürftigkeit hinauszuzögern wurde in den letzten Jahren ein neues Medikament, Luspatercept entwickelt<sup>49</sup>. Bei Luspatercept handelt es sich um ein Fusionsprotein aus Aktivin Rezeptor Typ IIb und IgG, das durch die Bindung an TGF- $\beta$  den SMAD-Signalweg unterbindet<sup>50</sup>. Dadurch kommt es zu einer Stimulation der Erythrozyten-Reifung und einer vermehrten Differenzierung der Normoblasten<sup>51</sup>.

Im Oktober 2020 erteilte die European Medicines Agency die Zulassung für Luspatercept (unter dem Handelsnamen Reblozyl) für die Behandlung der Anämie in Rahmen der MDS sowie der  $\beta$ -Thalassämie<sup>51</sup>.

Analog dazu ist eine Gabe von Granulozyten-Kolonie-Stimulierenden Faktoren bei einer Neutropenie möglich. Da kein prognostischer Vorteil bewiesen werden konnte, empfiehlt die deutsche MDS Leitlinie diese Therapie ausschließlich bei wiederholten lebensbedrohlichen Infektionen, unter Neutropenie oder als Begleittherapie bei mangelhaftem ESA-Ansprechen<sup>19,32</sup>.

#### **2.2.4 Spezifische Therapie**

Die Patienten, die durch junges Alter (<60), hypozelluläres Knochenmark, Niedrigrisiko-MDS mit einem Blastenanteil im Knochenmark von <5% und normaler Zytogenetik, sowie geringe Transfusionsbedürftigkeit charakterisiert sind, könnten zudem eine immunsuppressive Therapie erhalten<sup>19,32,52</sup>. Studien zeigten, dass bei 30% der Patienten der Niedrigrisiko-MDS durch Immunsuppression eine Transfusionsfreiheit und ein Anstieg der Thrombozyten erreicht werden konnte<sup>52</sup>.

Bei Patienten, die eine Deletion 5q tragen, wurde im Juni 2013 die Therapie mit Lenalidomid- einer immunmodulatorischen Substanz- zugelassen. Die Therapie führt bei ca. 60% dieser Patienten zu einer dauerhaften Transfusionsfreiheit<sup>53,54</sup>. Häufig kommt es zudem zur Normalisierung des Karyotyps<sup>55</sup>. Dies ist auf die Wirkungsweise dieses Medikamentes zurückzuführen- Immunmodulation, Verhinderung einer Gefäßbildung sowie direkte proapoptotische Wirkung auf die pathologischen Zellen im Knochenmark<sup>8</sup>. Die häufigsten Nebenwirkungen der Lenalidomid-Gabe sind Neutropenie, Thrombozytopenie, sowie tiefe Venenthrombosen<sup>53,55</sup>.



## **2.3 MDS -Register**

### **2.3.1 Register als wichtigstes Werkzeug in Datenerhebung**

Ein bewährtes Werkzeug, um Informationen über Verläufe der MDS-Krankheiten zu sammeln, stellt ein Register dar, welches sich sehr gut als spätere Grundlage der Untersuchung der Epidemiologie, Prognose oder der Therapie eignet. Diese Form der Datensammlung wird durch die reine Beobachtung und Dokumentation über längere Zeit charakterisiert. Im Gegensatz zu einer Studie werden bei Registern keinerlei Vorgaben zur erforderlichen Diagnostik oder Therapie der betroffenen Patienten gemacht. Es handelt sich also um eine rein retrospektive Beobachtung ohne Einfluss auf die Art der Behandlung durch die teilnehmenden Ärzte.

Zurzeit existieren zahlreiche Länder-spezifische und sogar internationale MDS-Register. Im Folgenden werden die MDS-Register Deutschlands vorgestellt.

### **2.3.2 Düsseldorfer MDS-Register**

Das Düsseldorfer-MDS-Register entstand bereits im Jahr 1982 als wichtiger Bestandteil der Düsseldorf-MDS-Arbeitsgruppe unter der Leitung von Herrn Prof. Aul. Die erhobene Datenbank diente als Grundlage für viele weitere Studien sowie prognostische Scores<sup>1,12,26</sup>. Durch die enge Zusammenarbeit mit der Göttinger MDS-Arbeitsgruppe, die im Jahr 1993 entstand, konnte ein weiterer wichtiger Schwerpunkt- Zytogenetik der MDS verfolgt werden<sup>26</sup>. Die gewonnenen Erkenntnisse dienten unter anderem als Grundlage für die Publikationen wie Schanz et al. und den darauf basierenden IPSS-Revised<sup>13,14</sup>.

Es gelang, die meisten universitären Zentren Deutschlands für das Düsseldorfer-MDS-Register zu rekrutieren. Aufgrund des durch die Forschung bedingten Therapiefortschritts und der Entwicklung der spezialisierten Praxen für Hämatologie und Onkologie in Deutschland kam es im Verlauf dazu, dass vermehrt jüngere Patienten, die nicht selten durch Knochenmarkstransplantation therapiert werden, in diesem Register erfasst wurden, da diese stationär behandelt werden.

### **2.3.3 Register zur Darstellung der Behandlungsrealität und der Therapiemodalitäten beim Myelodysplastischen Syndrom in Deutschland**

Die Idee des Registers, das dieser Arbeit zugrunde liegt, entstand 2007. Die Entstehung vieler niedergelassener Zentren für Hämatologie und Onkologie sowie der eher milde

und chronische Verlauf der MDS, sowie der Wissenszuwachs durch verschiedene Studien führten dazu, dass sich die Primärbehandlung der MDS Patienten in Deutschland in den ambulanten Bereich des Gesundheitssystems verlagerte. Um festzustellen, inwieweit die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten in der Regelversorgung angewendet werden, entschlossen sich Herr Dr. Steinmetz und Herr Prof. Dr. Schmitz im Jahr 2007, ein neues Register zu gründen. Um im Verlauf „Matched-Pair-Analysen“ mit den durch das Düsseldorfer MDS-Register erfassten Patienten zu ermöglichen, wurden die beide Register in der Struktur und Datenerfassung aufeinander abgestimmt. Dies wurde durch die Unterstützung und Beratung durch die Leiter der Düsseldorfer Arbeitsgruppe, vor allem Herr Prof. Dr. Gattermann und Herr Prof. Dr. Germing, ermöglicht.

Das Register war zu keinem Zeitpunkt Studien gebunden konzipiert. Das bedeutet, dass die Beobachtung einen rein retrospektiven Charakter aufwies, ohne dass Vorschriften für die erforderliche Diagnostik und Therapie geäußert wurden und somit lediglich das übliche Vorgehen in den Zentren erfasst wurde. Die primäre Fragestellung war, wie sich die ambulante Regelversorgung von der universitätsgebundenen Versorgung unterscheidet. Von besonderem Interesse war zuerst der nähere Blick auf die Bereitschaft der niedergelassenen Onkologen, moderne Diagnostik und Therapieregime anzuwenden. Des Weiteren sollte der daraus resultierende Therapieerfolg untersucht werden.

Die Auswertung dieses Registers erbrachte diverse neue wissenschaftliche Erkenntnisse, die in Form von Postern und Vorträgen auf zahlreichen hämato-onkologischen Kongressen vorgestellt wurden. So konnte ein deutlicher Zuwachs der Bereitschaft, die spezielle Diagnostik durchzuführen, nachgewiesen werden. Zudem zeigte sich, dass die MDS-Subgruppen in der ambulanten Regelversorgung und in akademischen Zentren ähnlich verteilt sind. Unterschiede zeigten sich lediglich in der Häufigkeit der Alters- und Risikoverteilung. Die im Jahr 2017 in „Leukemia und Lymphoma“ publizierte Auswertung zeigte, dass die Patienten in der Regelversorgung im Durchschnitt 6 Jahre älter sind als die Patienten, die in akademischen Zentren behandelt wurden. Zudem konnte hohes Alter als ein IPSS-unabhängiger Risikofaktor identifiziert werden. Des Weiteren war die Überlebenszeit der erfassten Patienten doppelt so lang, wie in der Greenberg et al. Publikation, die das erste Mal den IPSS vorstellte. Daraufhin wurde die Beobachtungszeit dieses Registers verlängert <sup>12,56</sup>.

Die Verlängerung der Beobachtungszeit bot zudem die Möglichkeit, weitere Fragestellungen zu beantworten; deshalb erfolgte 2012 eine grundlegende Überarbeitung des Registers.

## **2.4 Zielsetzung**

Das primäre Ziel der Arbeit ist es, die Charakteristika, die Diagnostik, die Therapie und den längerfristigen Verlauf von Patienten mit Niedrigrisiko MDS in der Regelversorgung in Deutschland zu beschreiben.

Darüber hinaus wurden die folgenden sekundären Ziele im Hinblick auf EK-Transfusion als Therapiemöglichkeit untersucht:

- Beschreibung der Charakteristika der Patienten beim Erreichen der Transfusionsbedürftigkeit im Krankheitsverlauf
- Ableiten möglicher prädiktiver Faktoren für das Eintreten einer Transfusionsbedürftigkeit
- Einfluss der „Zeit bis zum Beginn der Transfusionsnotwendigkeit“ auf das Gesamtüberleben

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Registerprotokoll und Protokollkomitee**

Das Protokollkomitee setzte sich wie folgt zusammen: die Urheber Herr Prof. Dr. Schmitz und Herr Dr. Steinmetz sowie Prof. Dr. Gattermann und Prof. Dr. Germing, die Leiter des Düsseldorfer Registers.

Der mit dem Register verbundene finanzielle Aufwand wurde durch eine Projektförderung der Firma Celgene, München (2009-2020) und Firma Novartis, Nürnberg (2015-2017) gedeckt.

Das Register richtete sich an alle interessierten Zentren für Hämatologie und Onkologie, also sowohl Praxen als auch Krankenhausambulanzen, die eine ambulante Therapie der MDS-Patienten anbieten.

### **3.2 Technische Umsetzung**

Der Aufbau und die Organisation des Registers, die Rekrutierung, Betreuung und Honorierung der teilnehmenden Zentren, die Datenpflege und Plausibilitätskontrollen wurden von der Firma „X-Med“ übernommen.

Die Dokumentationsbögen wurden auf der Internet-Plattform „ioStudy office edc“ der Firma „ioMEDICO“ AG Freiburg programmiert.

### **3.3 Ethikvotum und Datenschutz**

Zum Entstehungszeitpunkt dieses Registers gab es keine Möglichkeit der Prüfung durch die Ethikkommission, da die Prüfung ausschließlich für Interventionsstudien vorgesehen war. Ein entsprechendes Verfahren für reine Beobachtungsstudien, wozu auch die Gründung und Führung eines Registers zählt, existierte nicht. Es wurde jedoch ein juristisches Gutachten erstellt, was besagte, dass die Durchführung dieses Registers aus folgenden Gründen aus ethischer Sicht vertretbar sei:

- Dem Register zugrunde lag kein Prüfplan, der auf einer prospektiven Fragestellung oder Nullhypothese basierte.
- Die Dokumentation war ausschließlich retrospektiv.

- Es gab keinerlei Vorschriften zu erforderlicher Diagnostik oder Therapie der Patienten, vielmehr sollte der „Ist-Zustand“ erfasst werden.
- Allen Personen, die an der Auswertung des Registers gearbeitet haben, lagen ausschließlich die pseudonymisierten Daten der Patienten vor.

Ein Ethikantrag wurde zu Beginn der Auswertung der dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten an die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln gestellt. Da die Auswertungen jedoch rein retrospektiv sind, urteilte die Ethikkommission nach Prüfung mit der Nummer 19-1464, dass von Seiten der Ethik-Kommission keine Notwendigkeit der Beratung besteht und keine Bedenken gegen die Arbeit bestehen.

Die Patienten willigten schriftlich der Datenerhebung ein. Dabei wurden sie auf die Anonymisierung der Daten hingewiesen. Die pseudonymisierte Dokumentation erfolgte durch eine individuelle Nummer die jeder Patient im Register erhält und unter welcher die Daten dokumentiert werden. Diese Nummer setzt sich aus 2 Teilen zusammen und hat 2 x 3 Stellen (xxx-yyy), die mit einem Bindestrich getrennt werden. Die ersten 3 Stellen (xxx) sind die sogenannte Praxisnummer - eine fest zugeordnete Nummer, die jede Praxis vor Beginn der Dokumentation erhielt und alle erhobenen Patienten aus der Praxis erhalten. Die zweiten 3 Stellen der Nummer (yyy) ist eine fortlaufende Nummerierung, die das Dokumentationssystem automatisch jedem neuen Patienten eines Zentrums zugeordnet hat. Die Patientenlisten, auf denen personenbezogenen Daten gemeinsam mit der individuell vergebenen Nummer des Patienten notiert sind, verbleiben in der jeweiligen Praxis. Dadurch kann der Auswerter der Studie zu keinem Zeitpunkt Rückschlüsse auf die Identität der Patienten ziehen, hat aber die Möglichkeit, Rückfragen an die Praxis zu stellen, die den Patienten dokumentiert hat.

### **3.4 Rekrutierung der Studienzentren**

Die Zentren wurden mittels Informationsbroschüren, Flyern sowie Vorträgen auf der Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie und durch die Außendienstmitarbeiter der Firma „Celgene“ auf das Register aufmerksam gemacht. Bei bestehendem Interesse wendeten sich die Zentren via E-Mail an die Firma „X-Med“. Die konkrete Ausarbeitung des Durchführungsvertrages wurde dann zwischen der Firma „X-Med“ und der teilnehmenden Praxis durchgeführt. Im Vertrag verpflichteten sich die

Praxen, den vereinbarten Datenschutz und die Verschlüsselung einzuhalten. Die Patienten wurden im Register mittels einer Zahl pseudonymisiert. Die erste drei Zahlen gaben zwar einen Hinweis auf das dokumentierende Zentrum, bei der Auswertung war aber kein Rückschluss auf den Datensatz zugrunde liegenden Patienten möglich.

Die technische Voraussetzung für die Teilnahme an dem Register war ein Computer mit Internetzugang.

Der Dokumentationsaufwand wurde nach den Plausibilitätskontrollen finanziell entschädigt.

### **3.5 Einschlusskriterien für das Register**

Die Voraussetzung für die Teilnahme der Patienten am Register war eine neu diagnostizierte MDS- und ab dem Jahr 2014 auch eine AML, die mittels Knochenmarkpunktion gesichert sein musste. Zu Beginn der Aufzeichnung war es zudem möglich, die Patienten, die bis zu 6 Monaten zuvor diagnostiziert wurden, nachträglich einzuschließen. Des Weiteren war eine vom Patienten eigenhändig unterschriebene Einverständniserklärung zur pseudonymisierten Dokumentation für das Register erforderlich.

### **3.6 Ausschlusskriterien für die Auswertung**

Die dokumentierten Patienten, bei denen keine ausreichende Kodierung im Sinne der Anonymisierung beziehungsweise keine Angaben zum Patienteneinverständnis, Geschlecht, Geburtsdatum sowie keine Knochenmarkpunktion erfolgte, wurden aus der Auswertung ausgeschlossen. Einige Patienten entzogen im Verlauf das Einverständnis für die Teilnahme am Register oder wurden im Nachhinein als fehldiagnostiziert eingestuft. Ferner gab es einige so genannte Null-Dokumentation-Datensätze, also Patientendatensätze, die zwar formell alle Einschlusskriterien erfüllten, bei denen jedoch keine weiteren Angaben dokumentiert wurden. Auch diese Datensätze wurden nicht in der Auswertung berücksichtigt. Da sich diese Arbeit lediglich mit den low risk und intermediate risk I Fällen befasst, wurden die Patienten der restlichen Gruppen („intermediate II“ und „high risk“), AML-Patienten wie auch die Patienten, bei denen kein IPSS-Wert angegeben wurde und dieser auch nicht anhand der Dokumentation ermittelt werden konnte, ausgeschlossen. Es kam vor, dass bei den Patienten ein Blasten-Anteil von über 20% im Knochenmark dokumentiert wurde, was in den Niedrigrisiko-Gruppen nicht

plausibel erscheint. Bereits ein Blasten-Anteil von über 10% ist nicht mehr mit der Zugehörigkeit zu den lower-risk Gruppen vereinbar. Patienten mit einem Blastenanteil von über 20% wurden deshalb ebenfalls nicht berücksichtigt. Kleine Diskrepanzen bei IPSS-Werten wurden toleriert, sodass die Patienten mit einem Blasten-Anteil zwischen 10%-20% auch in die Auswertung mit einfließen (siehe 2.7.3. IPSS-Ermittlung).

### 3.7 Registeraufbau und erfasste Parameter

Die gesamte Dokumentation des Krankheitsverlaufes kann in vier große Untergruppen gegliedert werden, die jeweils weitere Unterteilungen haben: Erstdiagnose, Verlaufskontrollen, Therapie und Abschluss.

#### 3.7.1 Erstdiagnose

Einen sehr großen und bedeutsamen Teil des Registers stellt die Dokumentation der Erstdiagnose dar. Diese wird im Register in sechs aufeinander folgenden Fenstern erfragt, die in den nächsten Abschnitten beschrieben und dargestellt werden.

#### Registrierung

Das Fenster enthält alle Informationen, die einerseits der Ermittlung der Auswertbarkeit (Einwilligungsdatum, Geburtsdatum, Geschlecht), aber auch der Randomisierung der Patienten diene (praxisinterne Patientenummer).

The image shows a screenshot of a software window titled "Patientendaten" (Patient Data). The window has a light yellow background and a thin border. It contains several input fields and radio buttons:

- Patientennummer**: A text input field.
- Praxisinterne Patientenummer**: A text input field.
- Geburtsdatum**: A date input field.
- Datum der Einwilligung**: A date input field.
- Geschlecht**: Two radio buttons labeled "weiblich" (female) and "männlich" (male).

Abbildung 1. Fenster "Registrierung"

## Begleiterkrankungen

Im zweiten Fenster werden die Nebendiagnosen erfasst; dabei kommt den nach Charlson-Index<sup>57</sup> relevanten Nebendiagnosen ein besonderer Stellenwert zu.

Begleiterkrankungen

Existierten bei Diagnosestellung relevante Begleiterkrankungen?  nein  ja Hilfe

<input type="checkbox"/> Herzinfarkt	<input type="checkbox"/> Herzinsuffizienz
<input type="checkbox"/> Hypertonie	<input type="checkbox"/> Periphere arterielle Verschlusskrankheit
<input type="checkbox"/> Cerebrovaskuläre Erkrankungen	<input type="checkbox"/> Demenz
<input type="checkbox"/> Hemiplegie	<input type="checkbox"/> Polyneuropathie
<input type="checkbox"/> Leichte Lebererkrankung	<input type="checkbox"/> Mäßig schwere und schwere Lebererkrankung
<input type="checkbox"/> Diabetes mellitus (ohne Endorganschäden)	<input type="checkbox"/> Diabetes mellitus (mit Endorganschäden)
<input type="checkbox"/> Ulkuserkrankung	<input type="checkbox"/> Chronische Magen- und Darmerkrankungen
<input type="checkbox"/> Mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung	<input type="checkbox"/> Leukämie
<input type="checkbox"/> Chronische Lungenerkrankung	<input type="checkbox"/> Lymphom
<input type="checkbox"/> Kollagenose	<input type="checkbox"/> Metastasierter solider Tumor
<input type="checkbox"/> AIDS	<input type="checkbox"/> Sonstige Tumorerkrankung
<input type="checkbox"/> Sonstige	

bitte spezifizieren

Abbildung 2. Fenster "Begleiterkrankung".

## Anamnese- Primärdiagnose

Im Fenster namens „Primärdiagnose“ kann die Diagnose als primäres oder sekundäres MDS definiert werden. Ab der Dritterfassung aus 2014 besteht zudem die Möglichkeit AML als Diagnose auszuwählen.

Als Datum der Primärdiagnose wird das Datum der Knochenmarkpunktion definiert.



**Anamnese - Primärdiagnose**

Datum der Primärdiagnose (Punktion des Knochenmarks)

Details  Primäres MDS  
 Sekundäres MDS

Risikofaktoren / eventuelle Noxen

<input type="checkbox"/> Chemotherapie	seit (Jahr)	<input type="text"/>	bis (Jahr)	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Strahlenbelastung	seit (Jahr)	<input type="text"/>	bis (Jahr)	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Strahlentherapie	seit (Jahr)	<input type="text"/>	bis (Jahr)	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Radiojod	seit (Jahr)	<input type="text"/>	bis (Jahr)	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Benzol	seit (Jahr)	<input type="text"/>	bis (Jahr)	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Sonstige	bitte spezifizieren <input type="text"/>			

Verwandte 1. Grades mit einer hämatologischen Erkrankung?  nein  ja  unbekannt

Bestand zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Transfusionsbedürftigkeit?  nein  ja  unbekannt

Transfusion von Erythrozyten

Transfusion von Thrombozyten

**Abbildung 3. Fenster “ Anamnese-Primärdiagnose”. Die Möglichkeit der Differenzierung zwischen Transfusionsarten bestand seit der Neufassung 2012. Ab 2014 konnte zudem die Anzahl von Konserven angegeben werden.**

### **Anamnese- Periphere Blutdiagnostik**

Die folgende Tabelle stellt die abgefragten Parameter dar sowie die Veränderungen, die 2012 vorgenommen wurden. Diese werden ebenfalls durch die folgenden Abbildungen veranschaulicht. In der Erstfassung konnten einige Angaben wie Hämoglobin, Thrombozyten, Leukozyten, und Neutrophile lediglich klassiert eingegeben werden. In der Neufassung konnten diese Werte dann in einer vom Verfasser gewählten Einheit quantitativ eingetragen werden. Die quantitativen Angaben, die ab der Neufassung eingetragen worden sind, wurden nachträglich für die Auswertung in die zuvor definierten Gruppen klassiert, um einen Vergleich aller Patienten zu ermöglichen.

Parameter	Dokumentation 07/09 – 06/12	Dokumentation 07/12 – 12/16
Hämoglobin	>12g/dL 10-12g/dL 8-10g/dL <8g/dL	quantitativ
Thrombozyten	<100.000/μl ≥100.000/μl	quantitativ
Leukozyten	<10.000/μl ≥10.000/μl	quantitativ
Neutrophile	<1.800/μl ≥1.800/μl	quantitativ
Differentialblut: Neutrophile, Monozyten, Lymphozyten, Blasten	Prozentuelle Angaben	
Ferritin	erhöht normal erniedrigt	quantitativ
MCV	erhöht normal erniedrigt	
Folsäure	erhöht normal erniedrigt	
Vitamin B12	erhöht normal erniedrigt	
LDH	erhöht normal	
CRP	-----	erhöht normal
Retikulozyten	erhöht normal erniedrigt (normal als zwischen 7-15% definiert)	
Erythropoetin	erhöht normal erniedrigt (Unterteilung „erhöht“ in: „100-<500“ & „>500“)	
Auerstäbchen	vorhanden nicht vorhanden	
Dysplasiezeichen der Leukozyten	ja nein unbekannt	
Lebereisenmessung mittels NMR?	-----	ja nein unbekannt

Tabelle 9. Die periphere Blutdiagnostik Parameter, die bei der Erstdiagnose erfasst wurden.

Anamnese - Periphere Blutdiagnostik

Hämoglobin-Wert  > 12 g/dL  10 - 12 g/dL  8 - < 10 g/dL  < 8 g/dL

Thrombozytenzahl  > = 100.000 /...  < 100.000 /µL

Leukozytenzahl  > = 10.000 /µL  < 10.000 /µL

Neutrophile  > = 1.800 /µL  < 1.800 /µL

Differentialblutbild

Neutrophile  %  unbekannt

Monozyten  %  unbekannt

Lymphozyten  %  unbekannt

Blasten  %

erhöht normal erniedrigt unbekannt

MCV

Ferritin

Folsäure

Vitamin B12

LDH

Retikulozyten  erhöht  normal (7-15%)  erniedrigt  unbekannt

Erythropoietin- Spiegel  erhöht  normal  erniedrigt  unbekannt

<500 mU/mL  100<500 mU/mL  >500 mU/mL

Auerstäbchen  vorhanden  nicht vorhanden

Dysplasiezeichen der Leukozyten?  nein  ja  unbekannt

Abbildung 4. Ausschnitt aus dem MDS-Register, Erstausgabe, Fenster "Anamnese-Periphere Blutdiagnostik"

Anamnese - Periphere Blutdiagnostik

Hämoglobin-Wert  Einheit   unbekannt

Thrombozytenzahl  Einheit   unbekannt

Leukozytenzahl  Einheit   unbekannt

Neutrophile  Einheit   unbekannt

Differentialblutbild

Neutrophile  %  unbekannt

Monozyten  %  unbekannt

Lymphozyten  %  unbekannt

Blasten  %

Ferritin  Einheit   unbekannt

erhöht normal erniedrigt unbekannt

MCV

Folsäure

Vitamin B12

LDH

CRP

Retikulozyten  erhöht  normal (7-15%)  erniedrigt  unbekannt

Erythropoietin- Spiegel  erhöht  normal  erniedrigt  unbekannt

<500 mU/mL  100<500 mU/mL  >500 mU/mL

Auerstäbchen  vorhanden  nicht vorhanden

Dysplasiezeichen der Leukozyten?  nein  ja  unbekannt

Wurde eine Lebereisenmessung mittels NMR durchgeführt?  nein  ja  unbekannt

Abbildung 5. Ausschnitt aus dem MDS-Register, Zweitausgabe (ab 1.07.2012), Fenster "Anamnese- Periphere Blutdiagnostik"

## Anamnese- Knochenmark: Zytologie und Histologie

Anamnese - Knochenmark: Zytologie					
Anteil der Blasten	<input type="radio"/> < 5 %	<input type="radio"/> 5 - 9 %	<input type="radio"/> 10 - 19 %	<input type="radio"/> 20 - 30 %	<input type="radio"/> unbekannt
Zellularität	<input type="radio"/> erhöht	<input type="radio"/> normal	<input type="radio"/> vermindert	<input type="radio"/> unbekannt	
Dysplasiezeichen der Leukozyten?	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> unbekannt		
Dysplasiezeichen der Erythrozyten?	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> unbekannt		
Dysplasiezeichen der Thrombozyten?	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> unbekannt		
Ringsideroblasten	<input type="radio"/> vorhanden	<input type="radio"/> nicht vorhanden			
	<input type="radio"/> < 15 %	<input type="radio"/> >= 15 %			
Auerstäbchen	<input type="radio"/> vorhanden	<input type="radio"/> nicht vorhanden			
WHO-Subtyp	<input type="button" value="Definition"/>	<input type="radio"/> RCUd	<input type="radio"/> RARS	<input type="radio"/> MDS-U	<input type="radio"/> RAEB-1
	<input type="checkbox"/> RT	<input type="checkbox"/> RCMD	<input type="checkbox"/> MDS mit isoliertem del(5q)	<input type="checkbox"/> RAEB-2	
	<input type="checkbox"/> RN	<input type="checkbox"/> CMML-I	<input type="checkbox"/> CMML-II	<input type="checkbox"/> RARS-T	
	<input type="checkbox"/> RA				

Anamnese - Knochenmark: Histologie					
Anteil der Blasten	<input type="radio"/> < 5 %	<input type="radio"/> 5 - 9 %	<input type="radio"/> 10 - 19 %	<input type="radio"/> 20 - 30 %	<input type="radio"/> unbekannt
Zellularität	<input type="radio"/> erhöht	<input type="radio"/> normal	<input type="radio"/> vermindert	<input type="radio"/> unbekannt	
Dysplasiezeichen der Leukozyten?	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> unbekannt		
Dysplasiezeichen der Erythrozyten?	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> unbekannt		
Dysplasiezeichen der Thrombozyten?	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> unbekannt		
Ringsideroblasten	<input type="radio"/> vorhanden	<input type="radio"/> nicht vorhanden			
	<input type="radio"/> < 15 %	<input type="radio"/> >= 15 %			
Auerstäbchen	<input type="radio"/> vorhanden	<input type="radio"/> nicht vorhanden			
Fibrose	<input type="radio"/> vorhanden	<input type="radio"/> nicht vorhanden			

**Abbildung 6. Ausschnitt aus dem MDS-Register, Zweitausgabe (ab 1.07.2012), Fenster "Anamnese- Knochenmark: Zytologie und Histologie.**

Ab der Neuerfassung im Jahr 2014 konnte im 6. Fenster der Blastenanteil weiter in „<2%“ und „2-5%“ unterschieden werden, um die Angaben an den neu verfassten IPSS- Revised anzupassen <sup>13</sup>.

## Anamnese- Knochenmark: Zytogenetik und Sonstiges

Im Anschluss werden Angaben zur Zytogenetik gemacht.

The screenshot shows a form titled "Anamnese - Knochenmark: Zytogenetik und Sonstiges". It contains the following fields and options:

- Anzahl analysierter Metaphasen:   unbekannt
- davon pathologische Metaphasen:   unbekannt
- Wurden Klonalitätsanalysen:  nein  ja  unbekannt
- Wurde eine Immunophänotypisierung durchgeführt?:  nein  ja  unbekannt
- Anteil der CD 34 positiv-Zellen:  %  unbekannt
- Liegen genetische Aberrationen vor?:  nein  ja  unbekannt
- Genetic aberrations (checkboxes):
  - Verlust des Y-Chromosoms
  - del(5q)
  - del(20q)
  - Sonstige, bitte spezifizieren:
  - del(7q)
  - Monosomie 7
  - komplexer
  - Monosomie 5
  - Trisomie 8
  - JAK-2-Mutation
  - RAS-Mutation
  - PDGFR beta
- IPSS:  low risk  intermediate risk I  high risk  intermediate risk II  unbekannt
- IPSS - Revised:  very low  good  high  very high  intermediate  unbekannt

A "Definition" button is located to the right of the IPSS options.

**Abbildung 7. Ausschnitt aus dem MDS-Register, Zweitausgabe (ab 1.07.2012), Fenster "Anamnese- Knochenmark: Zytologie und Histologie".**

Die Abfrage des IPSS-R war ab 01.07.2012 möglich. Allerdings wurde die Auswahl der genetischen Aberrationen erst in der Drittfassung um die IPSS-R relevante Aberrationen ergänzt. In dieser dritten Fassung war es zudem möglich, die AML-Spezifische Aberrationen auszuwählen.

Die Auswahlmöglichkeit „komplexe Mutation“ wird hier als Vorhandensein von mindestens drei genetischen Aberrationen definiert.

### 3.7.2 Dokumentation des Verlaufs der Erkrankung

Es ist vorgesehen, dass die Kontrollvisiten alle drei Monate durchgeführt und dokumentiert werden, wobei eine Verschiebung von +/-30 Tagen toleriert wird. Es wird dennoch angestrebt, dass Verschiebungen ausgeglichen werden, sodass Folgeuntersuchungen der Erstdiagnose alle zwölf Monate an einem weitgehend gleichen Datum folgen. Sollte keine Visite stattgefunden haben, gibt es die Möglichkeit dies zu vermerken.

**Verlauf der Erkrankung**

Monat / Jahr der Verlaufskontrolle    nicht durchgeführt

Hämoglobin-Wert  Einheit   unbekannt Bitte das Blutbild mit dem niedrigsten Hb-Wert aus den letzten 3 Monaten eintragen.

Thrombozytenzahl  Einheit   unbekannt

Leukozytenzahl  Einheit   unbekannt

Neutrophile  Einheit   unbekannt

Ferritin  Einheit   unbekannt Bitte höchsten Ferritinwert aus den letzten 3 Monaten eintragen.

Anteil der Blasten, Blutbild  < = 1 %  > 1 - < 5 %  5 - 19 %  20 - 30 %  unbekannt

Wurde das Knochenmark punktiert?  nein  ja  unbekannt

Anteil der Blasten, Knochenmark  < 5 %  5 - 9 %  10 - 19 %  20 - 30 %  unbekannt

zytologisch  histologisch

Stadium der Erkrankung  RUCD  RARS  MDS-U  RAEB-1   RAEB-2

RT  RCMD  MDS mit isoliertem del(5q)  RAEB-2

RN  CMML-I  CMML-II  RARS-T

RA  Übergang in sekundäre akute Leukämie

Sind Komplikationen aufgetreten?  nein  ja  unbekannt

Blutung

Infektionen

Harnwegsinfekt  Bronchitis / Laryngitis / Pharyngitis

Pneumonie  Fieber unklarer Herkunft (FUO)

Sepsis  Zytomegalie

Sonstige, bitte spezifizieren

Sonstige Komplikationen, bitte spezifizieren

Hatte der Patient in den letzten drei Monaten einen Krankenhausaufenthalt?  nein  ja  unbekannt

War dieser Krankenhausaufenthalt krankheitsassoziiert?  nein  ja  unbekannt

Wurden in den letzten drei Monaten Erythrozyten transfundiert?  nein  ja  unbekannt Anzahl der Konzentrate   unbekannt

Wurden in den letzten drei Monaten Thrombozyten transfundiert?  nein  ja  unbekannt Anzahl der Konzentrate   unbekannt

Wie hat sich die onkologische Situation in den letzten drei Monaten verändert?  verbessert  unverändert  verschlechtert

**Abbildung 8. Ausschnitt aus dem MDS-Register, Zweitausgabe (ab 1.07.2012), Fenster "Verlauf der Erkrankung".**

Die Parameter des peripheren Blutes im Verlauf werden erst seit der Neuerfassung 2012 abgefragt.

### 3.7.3 Dokumentation der Therapie

In drei weiteren visitenübergreifenden Fenstern wird die angewendete Therapie dokumentiert. Die Angaben der Therapie sind auf folgende drei Untergruppen aufgeteilt: „MDS-spezifische Therapie“, „Therapie mit Wachstumsfaktoren“, sowie „Therapie zur Eisenentleerung“. Innerhalb dieser Untergruppen kann unter vorgegebenen Therapiearten sowie den entsprechenden Substanzen, die mit dem Verabreichungszeitraum angegeben werden, ausgewählt werden. Falls keine Therapie verwendet wurde, ist dies als "watch and wait" zu dokumentieren.

Folgende Tabellen zeigen die möglichen Optionen zur Angabe MDS-spezifischer und das Zellwachstum stimulierender Therapien.

<b>Art der Therapie</b>	<b>Substanz</b>
watch and wait	-
Induktionstherapie:	ICE
	TAD
IMIDE:	HAM
	Sonstige
	Thalidomid
	Revlimid
Immunsuppressiva:	ATG
	ALG
	CSA
Epigenetische Therapie:	5-Azacytidine
	Decitabine
Farnesyltransferase-Inhibitoren:	Lonafamid
	Tipifarnib
Zytoreduktive Therapie:	Cytosinarabinosid (Ara C)
	Cyclophosphamid
	Daunorubicin
	Litalir, Syrea, Hydroxyurea
	Mitoxantron
	Thioguanin
Differenzierungsinduktion	Valproinsäure
Knochenmarkstransplantation:	RIC-Transplantation (allogene Stammzelltransplantation mit reduzierter Konditionierungsintensität)
	Konventionelle allogene Transplantation
Sonstige	

**Tabelle 10. Auswahl an MDS-spezifischer Therapie**

Art der Therapie	Substanz
Erythropoietinapplikation:	alpha
	beta
	delta
	zeta
G-CSF-Applikation:	Darbepoetin
	Filgrastim
	Lenograstim
	Pegfilgrastim

**Tabelle 11. Auswahl der Therapie mit Wachstumsfaktoren**

### 3.7.4 Abschlussdokumentation

Das letzte Fenster befasste sich mit der Abschlussdokumentation. Datum des Abschlusses wurde als Todesdatum oder Datum der letzten Visite definiert.

**Abschlussdokumentation**

Datum des Abschlusses

Abschlussgrund  Abschluss nach fünf Jahren Dokumentation Rückgängig

Lost-To-Follow-Up

Tod

Sonstige Abschlussgründe

bitte spezifizieren

Todesdatum

Todesursache  MDS-Erkrankung

AML

Blutung

Infektion

Begleiterkrankung

Toxizität der Therapie

dem Onkologen unbekannt

andere

bitte spezifizieren

**Abbildung 9. Fenster "Abschlussdokumentation"**



## **3.8 Methoden der Datenprüfung und Umgang mit fehlenden oder fehlerhaften Angaben**

### **3.8.1 Kontrolle der Angaben**

Alle angegebenen Daten wurden durch Mitarbeiter der Firma „X-Med“ auf Plausibilität überprüft. Das MDS-Register verfügte über die Möglichkeit, eine Nachricht an die Dokumentare der Zentren zu verfassen. Auf diese Art und Weise ist es möglich, sogenannte Queries (Rückfragen) zu stellen und diese an einer passenden Stelle in dem Register anzuhängen. Bei systematischen Fehlern ist es möglich, telefonischen Kontakt mit den teilnehmenden Zentren aufzunehmen.

### **3.8.2 Vorbereitung der Daten in SPSS**

Da die Auswertung der Angaben mittels SPSS erfolgen sollte, war es notwendig, die angegebenen Daten zunächst vorzubereiten. So mussten verschiedene Zeichenfolgen in numerische Variablen umcodiert werden. Des Weiteren waren die angegebenen Parameter in SI- beziehungsweise gängige Einheiten zu vereinheitlichen, da diese bei den Angaben variierten. Zunächst war bei einigen Parametern lediglich die Zuordnung zu einer Gruppe möglich (bis zum 01.07.2012). Später jedoch wurden einige Parameter wegen der Veränderungen in dem Register mit Angabe eines konkreten Wertes dokumentiert (ab dem 01.07.2012). Um alle Datensätze der Patienten berücksichtigen zu können, wurden die nach der Neufassung erhobenen Werte nachträglich ebenfalls den zuvor definierten Gruppen zugeordnet.

Des Weiteren erfolgte eine erneute Kontrolle der Ausreißer, diesmal mittels SPSS-Statistics. Auffällige Werte, die so ermittelt werden konnten, wurden nochmals telefonisch bzw. anhand von Queries hinterfragt und gegebenenfalls nach Angabe des behandelten Onkologen korrigiert.

Es war dennoch nicht in allen Fällen möglich, fragwürdigen Angaben auf den Grund zu gehen. Zudem fehlten teilweise Angaben zu einzelnen Parametern, sodass diese als sogenannte „Missings“ definiert worden sind, um die korrekte Durchführung der deskriptiven statistischen Analyse zu ermöglichen.

### 3.8.3 IPSS Ermittlung

Die Fragestellung dieser Arbeit bezieht sich ausschließlich auf Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der low- oder intermediate 1-risk Gruppe nach IPSS zugeordnet wurden. Aus diesem Grund wurden Patienten, auf die diese Voraussetzung nicht zutraf, für die weiteren Untersuchungen der Arbeit nicht berücksichtigt. Bei einigen Patienten fehlte der IPSS-Wert. Da jedoch alle einfließenden Faktoren des Scores separat abgefragt werden, konnte der Score nachträglich errechnet werden. Wenn eine Diskrepanz zwischen dem histologisch und dem zytologisch ermittelten prozentuellen Blasten-Anteil vorlag, wurde der höhere Wert in der Rechnung berücksichtigt. Auf Grundlage der Berechnung ergab sich deshalb, neben dem von den Dokumentaren angegebenen auch der nachträglich kalkulierte IPSS-Wert.

Bei manchen Patienten zeigten sich dadurch 2 unterschiedliche IPSS-Werte. Für den Ausschluss der Patienten der Gruppen mit höherem Risiko, musste ein valider IPSS-Wert festgelegt werden. War nur einer der beiden Werten vorhanden, da kein IPSS-Wert angegeben worden war oder die nötigen Angaben, um ihn nachträglich zu errechnen fehlten, wurde der vorhandene als der endgültige IPSS-Wert festgelegt. Lagen jedoch beide (der kalkulierte und dokumentierte Wert) vor, kam es nicht selten zu einer Diskrepanz zwischen den beiden IPSS-Werten. Im Rahmen einer Analyse anhand dieses Registers, die für einen Vortrag im Rahmen eines MDS-Register Workshops in München im Jahr 2016 durchgeführt wurde, konnte gezeigt werden, dass bei 11,8% der Patienten der dokumentierte IPSS-Wert niedriger als der kalkulierte Wert war, während dies bei 10% der Patienten umgekehrt war (dokumentierter Wert höher als der nachträglich kalkulierte Wert) (N=480)<sup>58</sup>. Da die Abweichungen in beide Richtungen etwa genauso häufig auftraten, wurde bei kleinen Diskrepanzen innerhalb zwei benachbarter Gruppen der dokumentierte IPSS-Wert berücksichtigt, da sich eine wissenschaftliche Auswertung eines Registers auf die Angaben der Dokumentare stützen sollte. War die Diskrepanz größer (z.B. low risk und intermediate 2 risk), so erfolgte eine Nachfrage mittels Queries und bei fehlender Beantwortung die telefonische Klärung und anschließende Korrektur der Angabe des IPSS-Werten nach Maßgabe des behandelnden Arztes.

Folgende Tabelle soll das Verfahren zur Ermittlung des endgültigen IPSS-Wertes veranschaulichen.

Vom Zentrum angegebene IPSS-Wert (dokumentierter IPSS)	kalkulierter IPSS -Wert	Diskrepanz zwischen Werten	endgültiger Wert
vorhanden	fehlt	-----	dokumentierter IPSS-Wert
fehlt	vorhanden	-----	kalkulierter IPSS-Wert
vorhanden	vorhanden	Keine	dokumentierter IPSS-Wert
vorhanden	vorhanden	innerhalb benachbarten Gruppens	dokumentierter IPSS-Wert
vorhanden	vorhanden	mindestens 2 Gruppen-Unterschied	Queries, ggf. telefonische Abklärung

**Tabelle 12. Vorgehen bei der Ermittlung des endgültigen IPSS-Wertes.**

### 3.9 Methoden der statistischen Auswertung

Die Ausgabe der in das Register eingegebenen Daten erfolgte in durch SPSS lesbare Tabellen. Die weitere Auswertung erfolgte mithilfe von Statistical Package for the Social Sciences (kurz SPSS) Version 24 und 25.

Zu Beginn erfolgte eine Beschreibung des Patientenkollektives und der einzelnen Untergruppen mithilfe der deskriptiven Statistik, wobei die metrischen Merkmale anhand von Mittelwerten (mit Standardabweichung) und Median (mit minimalen und maximalen Werten) sowie die nominalen und ordinalen Merkmale durch prozentuale Angaben beschrieben wurden. Um manche Fragestellungen besser beantworten zu können, wurden die Patienten teilweise in Cluster aufgeteilt, indem die metrischen Merkmale klassiert wurden. Die Unabhängigkeit der nominalen und ordinalen Merkmale wurde mittels Pearson-Chi-Quadrat-Test ermittelt. Wegen der großen Teilnehmerzahl und der bei manchen Parametern fehlenden Standardverteilung wurde bei metrischen Merkmalen der Mann-Whitney-U-Test benutzt. Bei geringer Anzahl der Angaben wurde der exakte Test nach Fisher durchgeführt.

Um den Eintritt eines Ereignisses im Verlauf darzustellen, wurde die Kaplan Meier-Überlebenskurve verwendet. Sollten dabei mehrere Patientengruppen verglichen werden,

wurde der Log Rank Test angewendet. Um die Signifikanz bei dem Verlauf der Mittelwerte der pro Quartal angewendeten Erythrozytenkonzentrate in Bezug auf die Zeit zu überprüfen, wurde die lineare Regression angewendet.

Eine Cox-Regression wurde durchgeführt, um den möglichen Einfluss der zuvor mittels Kaplan-Meier und Log-Rank-Test als „möglich von prognostischer Relevanz“ identifizierten Parameter näher zu untersuchen.

Das Signifikanz-Niveau wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientencharakteristika

Innerhalb von 94 Monaten (01.07.2009 - 31.12.2016) konnten 2447 Patienten aus 90 Praxen bzw. Zentren rekrutiert werden. Der erste Patienteneinschluss (EPI) erfolgte am 01.07.2009 und der letzte Patienteneinschluss für MDS Patienten (LPI) am 30.12.2016, wobei der Data Cut für die folgende Auswertung am 31.03.2017 erfolgte

In Abbildung 9 ist beschrieben, welche Patienten aus dem MDS-Register in diese Auswertung eingeschlossen worden sind.

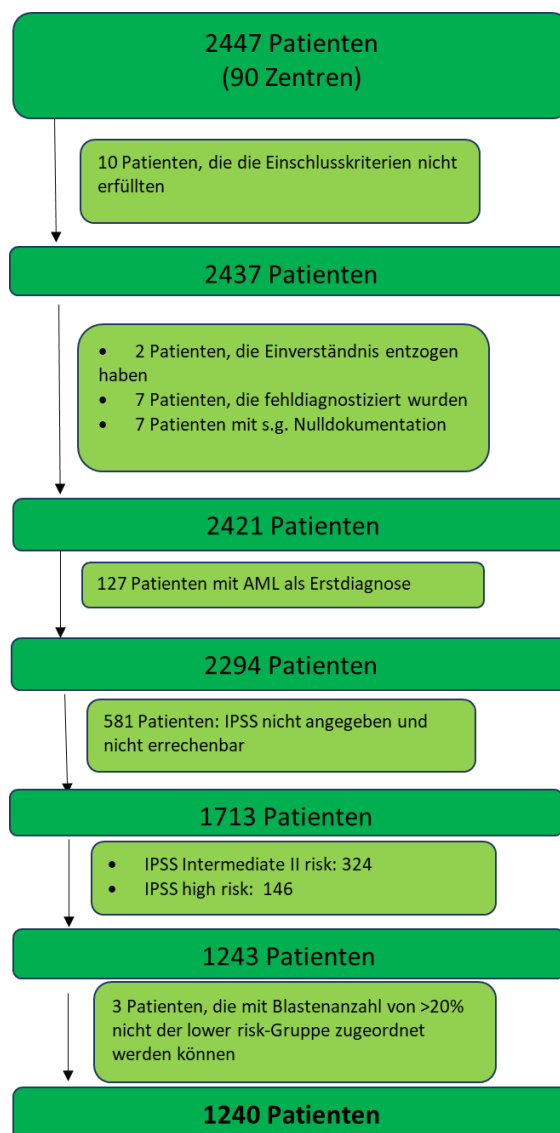


Abbildung 10. Graphische Darstellung des Ausschlussprozesses der Patienten, die die Einschlusskriterien nicht erfüllten.

Nachdem die lower-risk Gruppe identifiziert wurde, fiel auf, dass bei 3 Patienten die Blastenzahl im Knochenmark von >20% bei der Erstdiagnose dokumentiert wurde. Da dies mit einem lower-risk MDS nicht vereinbar ist, die Zentren jedoch keine Korrektur bei Nachfrage durchgeführt haben, wurden diese Patienten nachträglich der Gruppe der AML Patienten zugeordnet. Des Weiteren fanden sich bei 24 Patienten (7 in low risk Gruppe und 17 in intermediate-I-risk Gruppe) eine Knochenmark-Blastenzahl von 10-19%, bei deren Angaben ebenfalls trotz Hinweisen auf fehlende Plausibilität keine Korrektur seitens der Zentren vorgenommen wurde. Diese Abweichung wurde im Rahmen der Charakteristik eines Registers toleriert.

Die folgende Auswertung wurde also mit 1240 Patienten durchgeführt, wobei 559 (45,1%) vor und 681 (54,9%) nach der Neufassung (01.07.2012) dokumentiert wurden.

Die mediane Beobachtungszeit lag bei 25 Monaten (0-92 Monaten) und die mittlere Beobachtungszeit bei 30,93 Monaten (SD=22,36). 378 Patienten (30,5%) verstarben während der Beobachtung, 207 (16,7%) waren lost to follow-up. Bei 22 (1,8%) Patienten wurde die Dokumentation bei Erreichen der angestrebten Beobachtungszeit beendet. 633 (51%) der Patienten wurden zum Zeitpunkt des Data Cut am 30.03.2017 weiter aktiv dokumentiert.

61,0% der Patienten (756) waren männlich, 39,0% (484) weiblich. Das mediane Alter der Patienten bei der Erstdiagnose lag bei 74 Jahren (26-94), das mittlere Alter hingegen bei 73,08 Jahren (Standardabweichung: 8,821). Alle Patienten wurden zusätzlich klassiert und in vier Altersgruppen unterteilt: <70 Jährige (N=342; entspricht 27,6%), 70-<75 Jährige (N=304; 24,5%), 75-<79 Jährige (N=308; 24,8%) und >=80 Jährige (N=286; 23,1%).

Bei den meisten Teilnehmern handelt es sich um eine primäre Form der MDS (N=1154, 93,1%), dagegen wurde nur bei 86 Patienten (6,9%) eine sekundäre Form, die als Folge von früheren Noxen-Exposition angenommen wird<sup>18</sup>, diagnostiziert. 612 Teilnehmer (49,35%) konnten der low risk und 628 (50,65%) der intermediate I nach IPSS-Score zugeordnet werden.

Folgende Tabelle zeigt zudem die Angaben zu MDS-Typen nach der WHO-Klassifikation von 2008<sup>7</sup>, welche bei der Erstdiagnose angegeben wurden.

<b>WHO-Subtypen</b>	<b>low risk N (%)</b>	<b>intermediate risk I N (%)</b>
RCUD RT	4 (0,7%)	4 (0,6%)
RCUD RN	2 (0,3%)	1 (0,2%)
RCUD RA	95 (15,7%)	45 (7,2%)
RARS	119 (19,6%)	46 (7,3%)
RARS-T	8 (1,3%)	2 (0,3%)
RCMD	229 (37,8%)	219 (35%)
RAEB-1	27 (4,5%)	194 (31%)
RAEB-2	9 (1,5%)	24 (3,8%)
MDS mit isoliertem del(5q)	43 (7,1%)	24 (3,8%)
MDS-U	32 (5,3%)	31 (5%)
CMML-I	34 (5,6%)	34 (5,4%)
CMML-II	4 (0,7%)	2 (0,3%)
N	606 (100%)	626 (100%)
<b>Angaben vorhanden</b>	606 (99%)	626 (99,7%)
<b>keine Angaben</b>	6 (1%)	2 (0,3%)
<b>N</b>	<b>612</b>	<b>628</b>

**Tabelle 13. Verteilung der Patienten nach WHO-Subtyp, aufgeteilt nach IPSS-Wert. Die Summe der prozentuellen Angaben weicht geringfügig von 100% ab. Dem liegen die Rundungen zu Grunde. Prozentwerte spaltenweise.**

#### **4.2 Fehlende Daten bei Erstdiagnose**

Es kam vor, dass einige geforderte Angaben im Register nicht dokumentiert wurden. Zum Teil wurde ein Wert wie zum Beispiel Hämoglobin nur als absoluter Wert oder einer Klasse (erhöht, normwertig, erniedrigt) zugeordnet angegeben. Vereinzelt kam es auch vor, dass ein Wert gar nicht eingetragen wurde; dem lagen verschiedene Ursachen zugrunde, auf die in der Diskussion näher eingegangen wird. Die folgende Tabelle stellt die prozentuelle Verteilung der angegebenen Daten den fehlenden Daten gegenüber. Die Zahlen beziehen sich auf die von den Dokumentaren angegebenen Daten. Einige der fehlenden Daten (IPSS-Wert oder Hämoglobin klassiert) konnten nachträglich ermittelt werden. Die nachträglich ermittelten Werte werden in dieser Tabelle nicht berücksichtigt.

Abgefragter Parameter		Angabe vorhanden	fehlende Angaben
Hämoglobin	klassiert*	559 (100%)	0 (0%)
	absolut**	675 (99,1%)	6 (0,9%)
	gesamt	1234 (99,5%)	6 (0,5%)
Thrombozyten	klassiert*	558 (99,8%)	1 (0,2%)
	absolut**	671 (98,5%)	10 (1,8%)
	gesamt	1229 (99,1%)	11 (0,9%)
Leukozyten	klassiert*	558 (99,8%)	1 (0,2%)
	absolut**	670 (98,4%)	11 (1,6%)
	gesamt	1228 (99%)	12 (1%)
Neutrophile	klassiert*	537 (96,1%)	22 (3,9%)
	absolut**	575 (84,4%)	106 (15,6%)
	gesamt	1112 (89,7%)	128 (10,3%)
Ferritin	klassiert*	357 (63,9%)	202 (36,1%)
	absolut**	446 (65,5%)	235 (34,5%)
	gesamt	803 (64,8%)	437 (35,2%)
Erythropoetin		410 (33,1%)	830 (66,9%)
Retikulozyten		657 (53%)	583 (47%)
Folsäure		715 (57,7%)	528 (42,3%)
Vitamin B12		746 (60,2%)	494 (39,8%)
LDH		1081 (87,2%)	159 (12,8%)
CRP		483 (39%)	757 (61%)
Blastenanteil in der Histologie		980 (79%)	260 (21%)
Blastenanteil in der Zytologie		1109 (89,4%)	131 (10,6%)
WHO-Klassifikation 2008		1232 (99,4%)	8 (0,6%)
IPSS-Wert		796 (64,2%)	444 (35,8%)
IPSS-R-Wert		356 (28,7%)	884 (71%)

**Tabelle 14. Vergleich der vorhandenen gegenüber fehlenden Angaben der Erstdiagnose. Die Summe der prozentuellen Angaben weicht geringfügig von 100% ab. Dem liegen die Rundungen zu Grunde. Prozentwerte zeilenweise. \*bis 30.06.2012 (N=559) \*\* ab 01.07.2012 (N=681). Gesamtzahl N=1240.**

### 4.3 Blut- und Knochenmarkparameter bei Erstdiagnose

#### 4.3.1 Laborchemische Parameter

##### Hämoglobin

Der Mittelwert des Hämoglobins (dokumentiert ab 1.07.2012) betrug in der low risk Gruppe (N=392) 10,51 g/dl (Standardabweichung=1,79), während der Median bei 10,39 g/dl (5-15,79 g/dl) lag. In der intermediate I Gruppe (n=363) betrug der Mittelwert 10,14



g/dl (Standardabweichung 2,04) und der Median 9,82 g/dl (4,83-17,98 g /dl). In Mann-Whitney-U-Test zeigte sich eine Signifikanz von  $p=0,002$ .

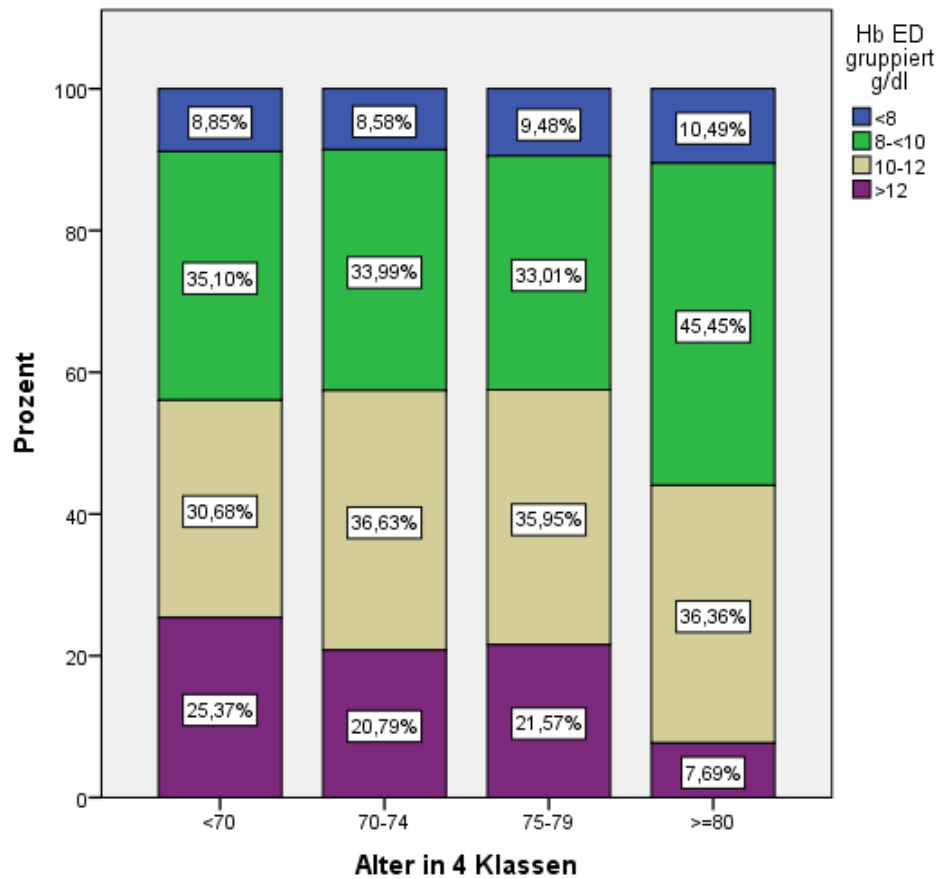
Folgende Tabelle zeigt die Verteilung des Hb-Werts auf die 4 Gruppen („>12g/dl“, „10-12 g/dl“, „8-10 g/dl“ oder „<8g/dl“) aufgeteilt nach IPSS (low risk: N=611; intermediate risk I: N=623; für 6 Patienten wurden keine Angaben gemacht).

Hämoglobin in g/dl	IPSS	
	low risk	intermediate risk I
<8	39 (6,4%)	76 (12,2%)
8-<10	206 (33,7%)	247 (39,6%)
10- 12	254 (41,6%)	175 (28,1%)
>12	112 (18,3%)	125 (20,1%)
N	611 (100%)	623 (100%)
Angaben vorhanden	611 (99,8%)	623 (99,2%)
k. A.	1 (0,2%)	5 (0,8%)
N	<b>612</b>	<b>628</b>

**Tabelle 15. Hämoglobinwert [g/dl] bei der Erstdiagnose klassiert. Die Summe der prozentuellen Angaben weicht geringfügig von 100% ab. Dem liegen die Rundungen zu Grunde. Prozentwerte spaltenweise. ( $p<0,001$ )**

Es zeigt sich, dass in der intermediate risk I Gruppe eine Zytopenie nach der für IPSS gültigen Definition ( $Hb<10$  g/dl) deutlich häufiger als in der low risk Gruppe auftritt (51,8% vs. 40,1%). Zudem verdoppelt sich beinahe die Häufigkeit der Anämie von unter 8 g/dl in der intermediate risk I Gruppe im Vergleich zur low risk Gruppe.

Die Ergebnisse wurden ebenso nach Altersgruppen aufgeteilt. Folgende Grafik zeigt die Zugehörigkeit zu einer Hb-Wert-Klasse in Abhängigkeit vom Alter und unabhängig vom IPSS-Wert.



**Abbildung 11. Verteilung des Hb-Wertes [g/dl] aufgeteilt nach Altersklassen (<70 Jahre: N=339, 70-<75 Jahre: N=303, 75-<80 Jahre: N=306, >=80 Jahre: N=268). Die Summe der prozentuellen Angaben weicht geringfügig von 100% ab. Dem liegen die Rundungen zu Grunde.**

## Thrombozyten, Leukozyten und Neutrophile Granulozyten

Folgende Tabellen zeigen die Ergebnisse der deskriptiven Statistik.

Deskriptive Statistik		Thrombozyten [N/ $\mu$ l]		Leukozytenzahl [ $10^3$ / $\mu$ l]		Neutrophilenzahl [ $10^3$ / $\mu$ l]	
		low risk	intermed. risk I	low risk	intermed. risk I	low risk	intermed. risk I
N	Gültig	388	362	388	361	338	295
	Fehlend	224	266	224	267	274	333
Mittelwert		217,72	160,69	6,23	5,03	3,7	2,6
Standardabweichung		156,37	154,51	6,21	5,29	5,08	2,74
Median		189,5	112,5	5,1	3,62	2,9	1,74
Minimum		18	10	0,67	0,68	0,38	0
Maximum		1777	1629	87,86	58,6	83,49	20,2

**Tabelle 16.** Die quantitativen Ergebnisse der deskriptiven Statistik in Bezug auf Thrombozyten [N/ $\mu$ l], Leukozyten [ $10^3$ / $\mu$ l] und neutrophilen Granulozyten [ $10^3$ / $\mu$ l] bei Erstdiagnose der Patienten, die ab dem 01.07.2012 in das Register aufgenommen wurden, aufgeteilt nach IPS-Score. ( $p < 0,001$  für alle Parameter).

Thrombozytenzahl klassiert		
IPSS	low risk	intermediate risk I
	N (%)	N (%)
< 100.000/ $\mu$ L	108 (17,8%)	302 (48,6%)
$\geq$ 100.000/ $\mu$ L	499 (82,2 %)	320 (51,4%)
N	607 (100%)	622 (100%)
<b>Angaben vorhanden</b>	607 (99,2%)	622 (99%)
<b>k. A.</b>	5 (0,8%)	6 (1%)
<b>N</b>	<b>612</b>	<b>628</b>

**Tabelle 17.** Thrombozytenzahl bei der Erstdiagnose, klassiert. Die Angaben aufgeteilt nach IPSS-Wert. Die Summe der prozentuellen Angaben weicht geringfügig von 100% ab. Dem liegen die Rundungen zu Grunde. Prozentwerte spaltenweise. ( $p < 0,001$ )

Leukozytenzahl klassiert		
IPSS	low risk	intermediate risk I
	N (%)	N (%)
< 10.000/ $\mu$ L	529 (87,1 %)	544 (87,6%)
$\geq$ 10.000/ $\mu$ L	78 (12,9%)	77 (12,4%)
N	607 (100%)	621 (100%)
Angaben vorhanden	607 (99,2%)	621 (98,9%)
k. A.	5 (0,8%)	7 (1,1%)
<b>N</b>	<b>612</b>	<b>628</b>

**Tabelle 18.** Leukozytenzahl bei der Erstdiagnose, klassiert. Die Angaben aufgeteilt nach IPSS-Wert. Die Summe der prozentuellen Angaben weicht geringfügig von 100% ab. Dem liegen die Rundungen zu Grunde. Prozentwerte spaltenweise ( $p < 0,001$ )

Neutrophile Granulozyten-Zahl klassiert		
IPSS	low risk	intermediate risk I
	N (%)	N (%)
<1.800/ $\mu$ l	111 (18,1%)	299 (47,6%)
$\geq$ 1.800/ $\mu$ l	446 (72,9%)	256 (40,8%)
Gesamt	557 (91%)	555 (88,4%)
k. A.	55 (9%)	73 (11,6%)
<b>N</b>	<b>612</b>	<b>628</b>

**Tabelle 19.** Anzahl neutrophiler Granulozyten bei der Erstdiagnose, klassiert. Die Angaben aufgeteilt nach IPSS-Wert. Die Summe der prozentuellen Angaben weicht geringfügig von 100% ab. Dem liegen die Rundungen zu Grunde. Prozentwerte spaltenweise. ( $p < 0,000$ )

Bei 14,5 % der 363 Patienten in der low risk Gruppe wurden Dysplasiezeichen der Leukozyten im peripheren Blut dokumentiert. In der intermediate risk I Gruppe kam dies dagegen bei 15,8 % der 309 dokumentierten Fälle vor ( $p=0,030$ ).

Im peripheren Blut zeigten sich bei Patienten aus der low risk Gruppe ( $N=599$ ) durchschnittlich 0,56% Blasten (Standardabweichung: 1,528), wobei der Median bei 0,00% lag (0-15%). In der intermediate risk I Gruppe waren es durchschnittlich 0,92% (Standardabweichung: 2,639), während der Median ebenfalls bei 0,00% lag (0-30%), ( $p=0,12$ ).

## Erythropoetin

Folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse der deskriptiven Statistik aufgeteilt nach IPSS.

Erythropoetin-klassiert		
IPSS	low risk	intermediate risk I
	N (%)	N (%)
erniedrigt	6 (2,7%)	9 (4,8%)
normal	90 (40,7%)	54 (28,6%)
erhöht <100 mU/mL	87 (39,4%)	68 (36,0%)
erhöht 100-500 mU/mL	29 (13,1%)	42 (22,2%)
erhöht >500 mU/mL	9 (4,1%)	16 (8,5%)
N	221 (100%)	189 (100%)
<b>Angaben vorhanden</b>	221 (36,1%)	189 (30,1%)
<b>unbekannt</b>	391 (63,9%)	439 (69,9%)
<b>N</b>	<b>612</b>	<b>628</b>

**Tabelle 20. Erythropoetinwert bei der Erstdiagnose, klassiert und aufgeteilt nach IPSS-Wert. Die Summe der prozentuellen Angaben weicht geringfügig von 100% ab. Dem liegen die Rundungen zu Grunde. Prozentwerte spaltenweise. ( $p=0,008$ )**

## Ferritin

Auch im Falle von Ferritin kam es mit der Neuerfassung ab dem 01.07.2012 zu einer Veränderung der Dokumentationsform, weg von der Gruppenzuordnung und hin zu der Angabe eines absoluten Wertes. Hierbei erfolgte jedoch keine nachträgliche Zuordnung der Patienten zu einer bestimmten Gruppe, da bei der Erstfassung des Registers, die Gruppe „erhöht“ nicht exakt definiert wurde. Ferritin wurde also als „erhöht“ angegeben, sobald der Wert über dem vom auswertenden Labor definierten Normwert lag,

wobei in den jeweiligen Laboren unterschiedliche Normwerte festgelegt wurden. Dadurch war eine spätere Zuordnung nicht möglich.

Folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse der deskriptiven Statistik.

Ferritinwert bei der Erstdiagnose klassiert		
IPSS	low risk	intermediate risk I
	N (%)	N (%)
Erhöht	80 (47,6%)	89 (47,1%)
normal	83 (49,4%)	95 (50,3%)
erniedrigt	5 (3%)	5 (2,6%)
N	168 (100%)	189 (100%)
<b>Angaben vorhanden</b>	168 (27,5%)	189 (30,1%)
<b>k. A.</b>	444 (72,5%)	439 (69,9%)
<b>N</b>	<b>612</b>	<b>628</b>

**Tabelle 21.** Ferritinwert bei der Erstdiagnose, klassiert und aufgeteilt nach IPSS-Wert. Die Summe der prozentuellen Angaben weicht geringfügig von 100% ab. Dem liegen die Rundungen zu Grunde. Prozentwerte spaltenweise. (p=0,974)

Deskriptive Statistik		Ferritin [ng/ml]	
		low risk	Intermed. I
N	Gültig	267	233
	Fehlend	345	395
<b>Mittelwert</b>		<b>420,99</b>	<b>495,92</b>
Standardabweichung		362,79	603
<b>Median</b>		<b>343</b>	<b>348,3</b>
Minimum		11,6	16,2
Maximum		2104	5870

**Tabelle 22.** Die quantitativen Ergebnisse der deskriptiven Statistik in Bezug auf den Ferritinwert bei der Erstdiagnose anhand der Dokumentation der Patienten, die ab dem 01.07.2012 in das MDS-Register aufgenommen wurden. (p=0,391)

## Retikulozyten, Folsäure, Vitamin B12, LDH und CRP

Retikulozyten, Folsäure, Vitamin B12, LDH und ab dem 01.07.2012 auch CRP bei Erstdiagnose wurden qualitativ abgefragt. Die Ergebnisse der deskriptiven Statistik werden in folgenden Tabellen dargestellt.

Blutparameter	Retikulozyten (p<0,0001)		Folsäure (p=0,170)		Vitamin B12 (p=0,788)	
	low risk	intermed. I	low risk	intermed. I	low risk	intermed. I
erhöht	101 (30,3%)	124 (38,3%)	45 (12,2%)	36 (10,4%)	61 (15,9%)	62 (17,1%)
normal	213 (64,0%)	160 (49,4%)	302 (81,8%)	277 (80,1%)	296 (77,3%)	273 (75,2%)
erniedrigt	19 (5,7%)	40 (12,3%)	22 (6%)	33 (9,5%)	26 (6,8%)	28 (7,7%)
N	333 (100%)	324 (100%)	369 (100%)	346 (100%)	383 (100%)	363 (100%)
Angaben vorhanden	333 (54,4%)	324 (51,6%)	369 (60,3%)	346 (55,1%)	383 (62,6%)	363 (57,8%)
Keine Angaben	279 (45,6%)	304 (48,4%)	243 (39,7%)	282 (44,9%)	229 (37,4%)	265 (42,2%)
N	612	628	612	628	612	628

**Tabelle 23.** Retikulozyten, Folsäure, Vitamin B12 bei der Erstdiagnose, klassiert und aufgeteilt nach IPSS-Wert. Die Summe der prozentuellen Angaben weicht geringfügig von 100% ab. Dem liegen die Rundungen zu Grunde. Prozentwerte spaltenweise.

Blutparameter	LDH (p=0,004)		CRP (p=0,55)*	
	low risk	intermed. I	low risk	intermed. I
erhöht	118 (22,6%)	170 (30,4%)	62 (24,8%)	74 (31,8%)
normal	404 (77,4%)	389 (69,6%)	188 (75,2%)	159 (68,2%)
N	522 (100%)	559 (100%)	250 (100%)	233 (100%)
Angaben vorhanden	522 (85,3%)	559 (89%)	250 (40,8%)	233 (37,1%)
Kein	90 (14,7%)	69 (11%)	362 (59,2%)	395 (62,9%)
N	612	628	612	628

**Tabelle 24.** LDH und CRP bei der Erstdiagnose, klassiert und aufgeteilt nach IPSS-Wert. Die Summe der prozentuellen Angaben weicht geringfügig von 100% ab. Dem liegen die Rundungen zu Grunde. Prozentwerte spaltenweise. (\*exakter Test nach Fischer)

### 4.3.2 Ergebnisse der Knochenmarkpunktion

Ein weiterer IPSS-relevanter Parameter ist die prozentuelle Anzahl an Blasten im Knochenmark. Sowohl zytologisch als auch histologisch ermittelte Werte wurden erfragt. Folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse der deskriptiven Auswertung.

	Blasten-Anteil in der Zytologie (p<0,000)		Blasten-Anteil in der Histologie (p<0,000)	
	low risk	intermed. I	low risk	intermed. I
IPSS	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
0-<2%	218 (39,9%)	114 (20,2%)	194 (40,6%)	104 (20,7%)
>=2%-<5%	303 (55,5%)	232 (41,2%)	263 (55%)	226 (45%)
>=5%-<10%	18 (3,3%)	200 (35,5%)	17 (3,6%)	153 (30,5%)
>=10%-<20%	7 (1,3%)	17 (3%)	4 (0,8%)	19 (3,8%)
N	546 (100%)	563 (100%)	478 (100%)	502 (100%)
<b>Angaben vorhanden</b>	546 (89,2%)	563 (89,6%)	478 (78,1%)	502 (79,9%)
<b>Keine Angaben</b>	66 (10,8%)	65 (10,4%)	134 (21,9%)	126 (20,1%)
<b>N</b>	<b>612</b>	<b>628</b>	<b>612</b>	<b>628</b>

**Tabelle 25. Blasten-Anteil [%] im Knochenmark, zytologisch und histologisch ermittelt. Die Angaben aufgeteilt nach IPSS-Wert. Die Summe der prozentuellen Angaben weicht geringfügig von 100% ab. Dem liegen die Rundungen zu Grunde. Prozentwerte spaltenweise.**

Zudem konnte bei 4,9% der Patienten der low risk Gruppe (N=506) eine Fibrose des Knochenmarks festgestellt werden, während in der intermediate I risk Gruppe (N=533) 10,5% der Patienten mit gültigen Angaben diese aufwiesen (p=0,001 nach Fischer).

### 4.3.3 Verteilung der mit MDS-assozierten genetischen Aberrationen

Bei 1162 (93,7%) aller Teilnehmer wurde die Chromosomenanalyse durchgeführt. Davon wiesen 33,5% (389) Patienten eine genetische Aberration nach, während bei 66,5% (773) keine Aberration gefunden werden konnte.

Im Folgenden wird die Verteilung der genetischen Aberrationen dargestellt.



<b>Genetische Aberration</b>	<b>Anzahl der Patienten (% von N=1162)</b>
Deletion 5q	130 (11,2%)
Verlust des Y-Chromosoms	59 (5,1%)
Trisomie 8	55 (4,7%)
Deletion 20q	40 (3,4%)
JAK-2-Mutation	13 (1,1%)
komplexer Karyotyp	9 (0,8%)
Deletion 7q	6 (0,5%)
Monosomie 7	5 (0,4%)
Monosomie 5	2 (0,2%)
RAS-Mutation	1 (0,1%)
PDGFR beta	0 (0%)
Sonstige	117 (10,1%)

**Tabelle 26. Häufigkeit der verschiedenen genetischen Aberrationen**

## **4.4 Transfusionsbedürftigkeit**

### **4.4.1 Transfusionsbedürftigkeit bei der Erstdiagnose**

Bereits bei der Diagnosestellung waren 19,3% der Patienten der low risk (fehlende Angaben bei 5,9%) und 28% der intermediate I risk Gruppe (fehlende Angaben bei 5,7%) transfusionsbedürftig ( $p < 0,0001$ ). Der überwiegende Anteil davon entfiel auf die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. So waren bei der Erstdiagnose insgesamt 18,6% der low- und 26,6% der intermediate I risk Gruppe Erythrozyten-Konzentraten (EK)-transfusionsbedürftig ( $p < 0,0001$ ). Die Rate an Thrombozytentransfusionsbedürftigkeit war demgegenüber niedriger. Bei Erstdiagnose hatten bereits 1,1% der Patienten in der low- und 4% der Patienten der intermediate I risk Gruppe Thrombozytenkonzentrate erhalten ( $p = 0,002$ ). Folgende Tabelle stellt die oben beschriebene Ergebnisse zusammenfassend dar.

Transfusionsbedürftigkeit bei der Erstdiagnose						
IPSS	low risk			intermediate I risk		
	N (%)			N (%)		
	allgemein	EK	TK	allgemein	EK	TK
ja	118 (20,5%)	110 (18%)	7 (1,1%)	176 (29,7%)	151 (24%)	25 (4%)
nein	458 (79,5%)	465 (76%)	568 (92,8%)	416 (70,3%)	441 (70,2%)	567 (90,3%)
N	576 (100%)	575 (100%)	575 (100%)	592 (100%)	592 (100%)	592 (100%)
Angaben vorhanden	576 (94,1%)	575 (94%)	575 (94%)	592 (94,3%)	592 (94,3%)	592 (94,3%)
fehlend	36 (5,9%)	37 (6,1%)	37 (6,1%)	36 (5,7%)	36 (5,7%)	36 (5,7%)
N	612			628		

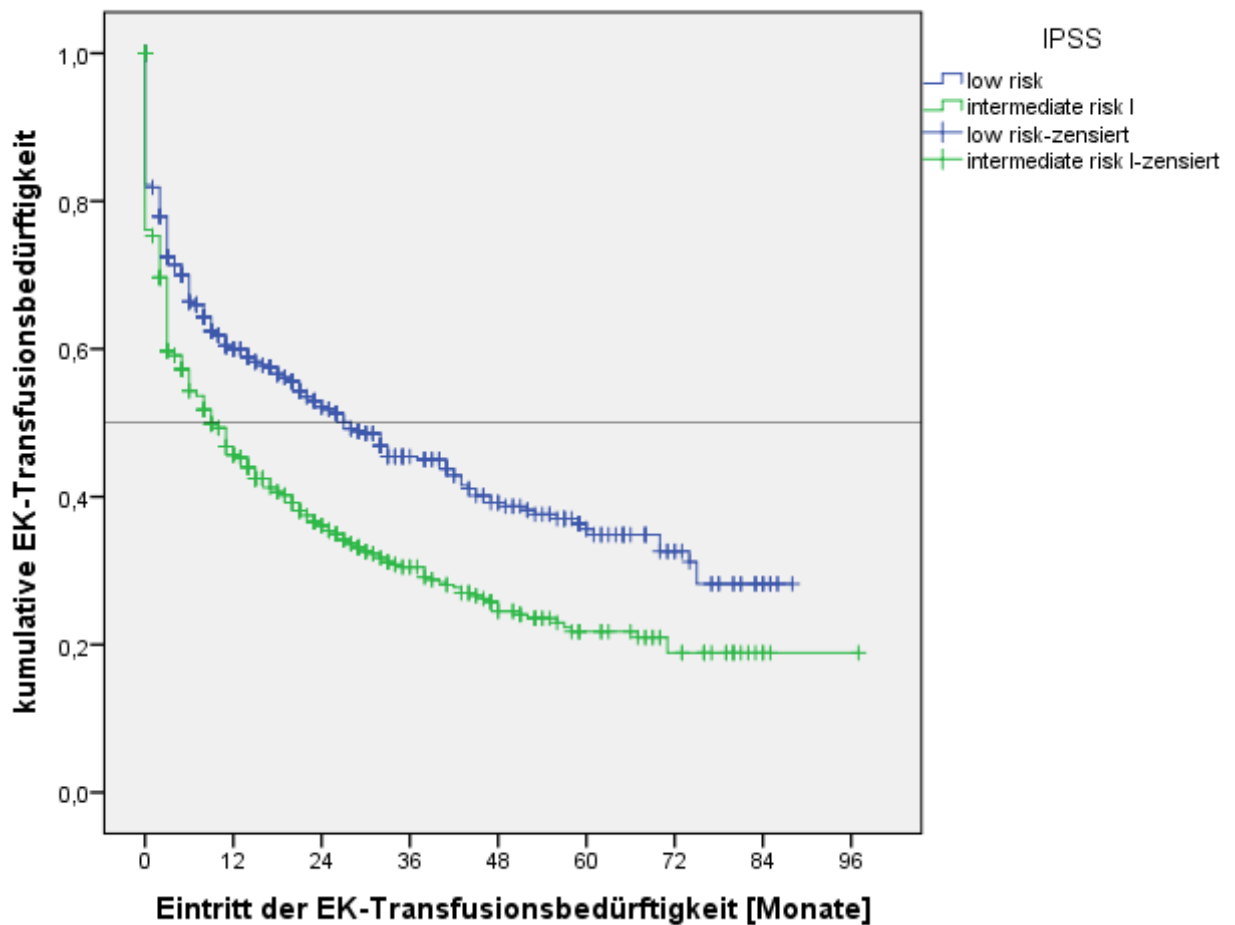
**Tabelle 27. Die allgemeine sowie Erythrozyten- und Thrombozyten-Transfusionsbedürftigkeit bei der Erstdiagnose. Die Angaben aufgeteilt nach IPSS-Wert. Die Summe der prozentuellen Angaben weicht geringfügig von 100% ab. Dem liegen die Rundungen zu Grunde. Prozentwerte spaltenweise.**

Durchschnittlich wurde den transfusionsbedürftigen Patienten der low risk Gruppe zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits 3,89 EKs (Standardabweichung 3,47; gültige Angaben N=62) verabreicht, während die Patienten aus der intermediate I Gruppe 3,76 EKs (Standardabweichung 3,31; gültige Angaben N=80) erhielten ( $p=0,844$ ). Bei zu niedrigen Fallzahlen und fehlenden Angaben bezüglich der TK-Gabe ist eine zuverlässige Aussage hier nicht möglich.

#### 4.4.2 Erythrozyten-Transfusionsbedürftigkeit im Verlauf

Insgesamt wurden 59,6% aller Patienten waren bereits bei der Erstdiagnose oder wurden im Verlauf transfusionsbedürftig für Erythrozytenkonzentrate.

Mittels Log Rank-Test konnte ein signifikanter Unterschied ( $p<0,001$ ) zwischen dem Eintritt der Transfusionsbedürftigkeit der beiden untersuchten IPSS-Gruppen nachgewiesen werden. So werden die Teilnehmer aus der low risk Gruppe im Durchschnitt nach 39,5 Monaten ( $SD=1,773$ ) und aus der intermediate risk I Gruppe bereits nach 29,4 Monaten ( $SD= 1,716$ ) transfusionsbedürftig. Nach 28 Monaten ( $min.=6,295/max.=11,705$ ) sind 50% der low risk Gruppe und nach 9 Monaten ( $min.=20,100/max.=35,900$ ) sind 50% der intermediate risk I Gruppe transfusionspflichtig geworden. (siehe Abbildung 12)



**Abbildung 12.** Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt den Eintritt der Erythrozyten-Konzentration-Transfusionsbedürftigkeit aufgeteilt nach IPSS-Wert. Der p-Wert betrug in Log-Rank-Test  $<0,001$ .

Des Weiteren zeigt sich ein signifikanter Unterschied (Log-Rank-Test:  $p < 0,001$ ) beim Eintritt der EK-Transfusionsbedürftigkeit zwischen den verschiedenen Altersgruppen, sowohl unabhängig von IPSS wie auch nach IPSS aufgeteilt, wobei besonders die hohe Transfusionsbedürftigkeit der Altersgruppe über 80 Jahre auffällt. (Abbildung 13 und 14)

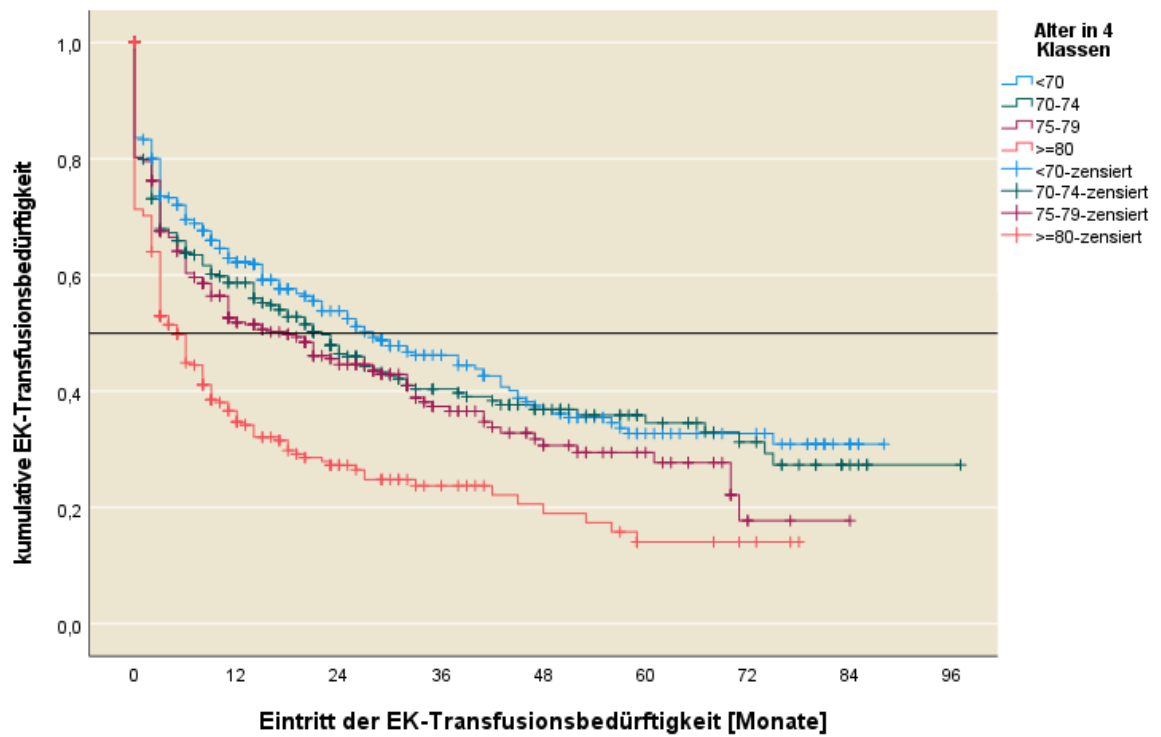


Abbildung 13. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt den Eintritt der Erythrozyten-Konzentrate-Transfusionsbedürftigkeit aufgeteilt nach Altersklassen. Der p-Wert betrug in Log-Rank-Test  $<0,001$ .

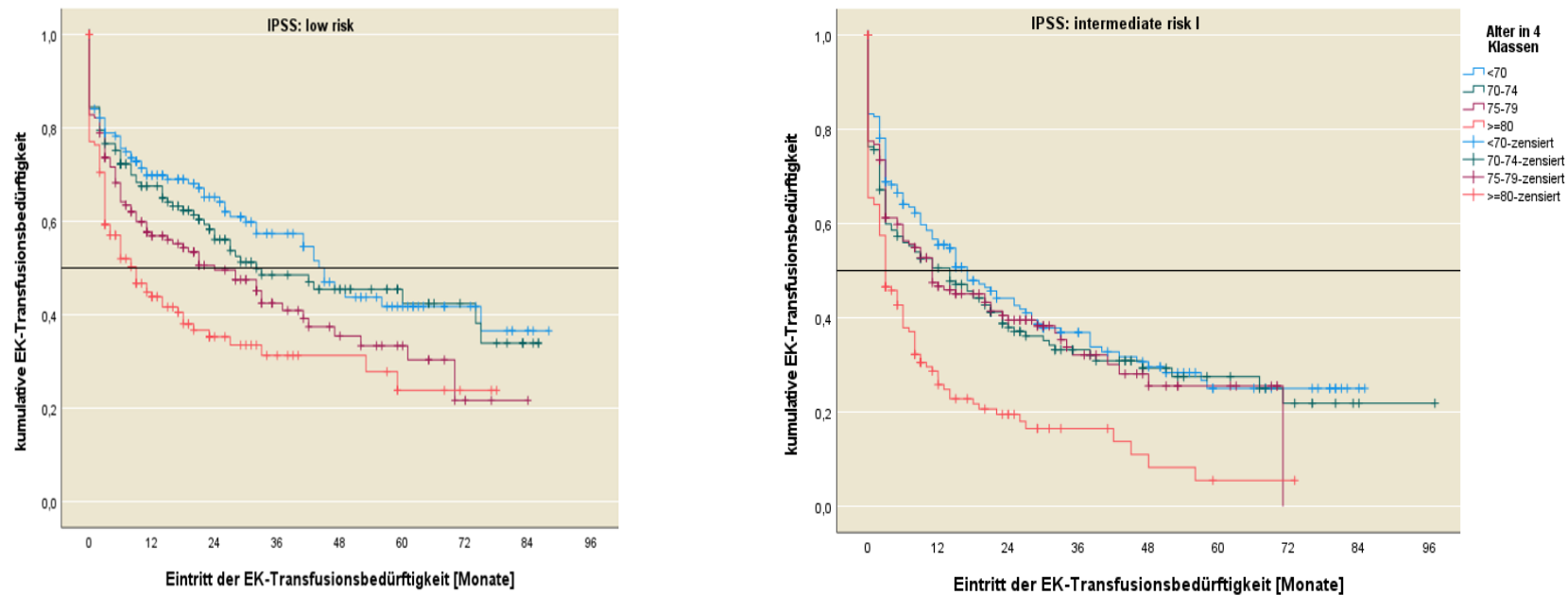
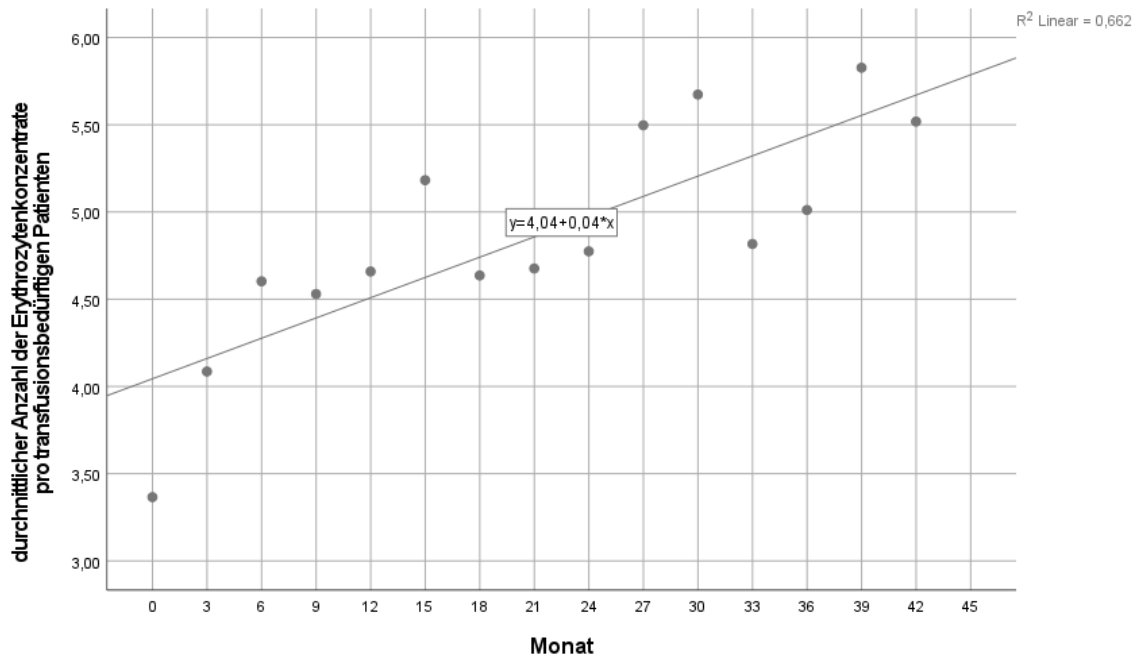


Abbildung 14. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt den Eintritt der Erythrozyten-Konzentrate-Transfusionsbedürftigkeit aufgeteilt nach Altersklassen und IPSS. Der p-Wert betrug in Log- Rank-Test jeweils  $<0,001$ .

Zudem konnte ein hochsignifikanter Zusammenhang ( $p < 0,001$  in der linearen Regression) zwischen dem Beobachtungsquartal und der Anzahl an benötigten Erythrozytenkonzentraten festgestellt werden – je länger die Beobachtungszeit war, umso mehr Erythrozytenkonzentrate wurden durchschnittlich benötigt. Folgende Abbildung stellt dies grafisch dar. Da mit zunehmender Beobachtungszeit die Anzahl an Patienten abnahm, wurden für die Auswertung nur die bis zum 42. Beobachtungsmonat (3,5 Jahre) erhobenen Daten verwendet. Durch diese Einschränkungen standen in jedem Quartal Angaben von 100 oder mehr Patienten für statistisch valide Berechnungen zur Verfügung.

Quartal	Dokumentierte Patienten im Quartal	Patienten ohne EK-Transfusion (%)	Patienten die EK erhalten haben	
			Davon ohne Angabe der Anzahl an transfundierten EK (%)	Davon mit genauer Angabe von Anzahl an transfundierten EK
ED	1240	874 (79%)	261 (21%)	142
3. Monat	1096	729 (67%)	361 (33%)	357
6. Monat	982	636 (66%)	338 (34%)	333
9. Monat	900	578 (65%)	319 (35%)	318
12. Monat	826	545 (66%)	279 (34%)	274
15. Monat	754	482 (66%)	265 (34%)	262
18. Monat	679	425 (63%)	252 (37%)	247
21. Monat	614	389 (63%)	220 (36%)	217
24. Monat	534	337 (63%)	196 (37%)	192
27. Monat	495	304 (61%)	191 (39%)	189
30. Monat	450	275 (61%)	171 (38%)	170
33. Monat	393	234 (60%)	158 (40%)	158
36. Monat	349	219 (63%)	130 (37%)	128
39. Monat	315	192 (61%)	122 (39%)	120
42. Monat	284	173 (61%)	111 (39%)	109
45. Monat	258	156 (55%)	97 (38%)	97
48. Monat	232	135 (58%)	93 (40%)	92
51. Monat	217	128 (59%)	87 (40%)	86
54. Monat	185	114 (62%)	70 (38%)	69
57. Monat	171	106 (62%)	61 (36%)	61
60. Monat	150	90 (60%)	58 (39%)	58
63. Monat	120	73 (61%)	47(39%)	47
66. Monat	106	71 (67%)	34 (32%)	34
69. Monat	83	57 (69%)	25 (30%)	25
72. Monat	75	50 (67%)	24 (32%)	24
75. Monat	62	40 (65%)	22 (35%)	22
78. Monat	53	28 (53%)	25 (47%)	25
81. Monat	41	25 (61%)	16 (39%)	16
84. Monat	27	17 (63%)	10 (37%)	10

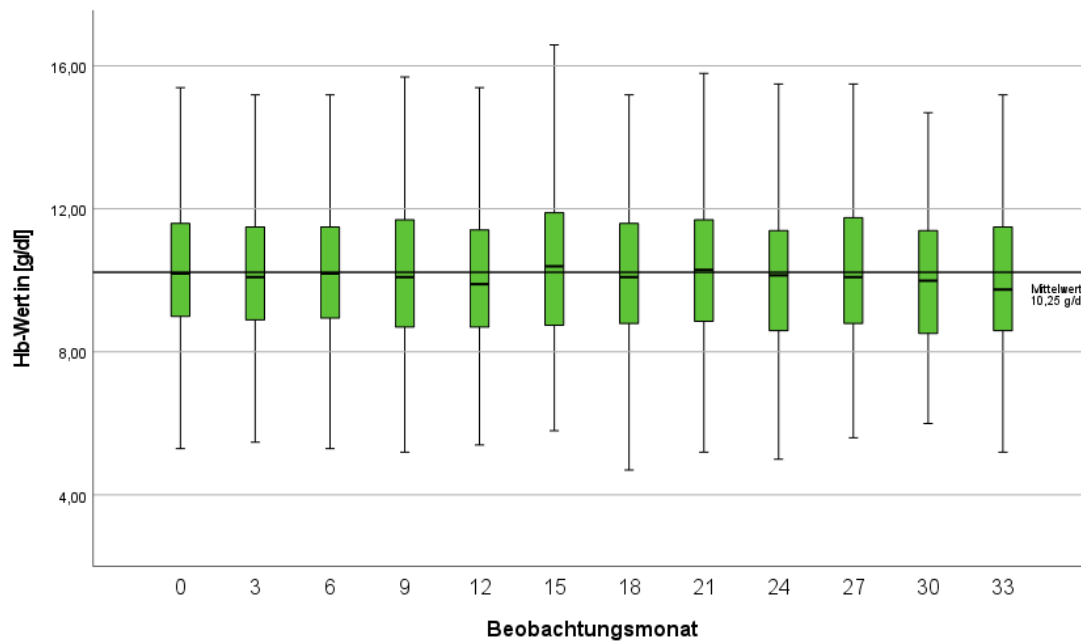
**Tabelle 28. Anzahl der Patienten die Erythrozytenkonzentrate erhalten haben in Relation zu dokumentierten Patienten**



**Abbildung 15. Darstellung der Korrelation zwischen Bedarf an Erythrozytenkonzentrate pro transfusionsbedürftigen Patienten und der Beobachtungszeit in Monaten.**

Im gleichen Beobachtungsintervall zeigten sich sehr konstante Hb-Mittelwerte, die um 10,25 g/dl oszillierten. Folgender Boxplot zeigt die Hb-Mittelwerte im Verlauf bei den Patienten, die nach der Neuerfassung (ab 01.07.2012) in das Register aufgenommen wurden. Da ab dem 34. Monat weniger als 100 Fälle pro Monat für die Berechnungen zu Verfügung standen, wurde die Auswertung bis zum 33 Beobachtungsmonat durchgeführt.





**Abbildung 16. Boxplot stellt die Verteilung des niedrigsten Hb-Wertes pro Beobachtungsquartal bei allen Patienten, die nach dem 1.7.12 in das Register aufgenommen wurden. Der Hb-Wert von 10,25 g/dl wurde markiert.**

#### **4.4.3 Einfluss der Transfusionsbedürftigkeit an Erythrozytenkonzentraten auf die Prognose**

Ein signifikanter (Log-rank-Test:  $p < 0,001$ ) Unterschied zwischen der Gruppe der transfusionsbedürftigen und nicht transfusionsbedürftigen Patienten im Hinblick auf das Überleben konnte in einem weiteren Schritt nachgewiesen werden. Während die transfusionsfreien Patienten durchschnittlich 82,66 Monate (Standardfehler: 1,81) überlebten, lag der Mittelwert bei den transfusionsbedürftigen Patienten bei nur 51,26 (Standardfehler 1,45) Monaten. Nach 49 Monaten sind 50% der transfusionsbedürftigen Patienten verstorben. Unter den als transfusionsfrei dokumentierten Patienten verstarben im selben Zeitraum 10,7%.

Bei der angewandten Art der Auswertung kann es zum so genannten „immortal time bias“ kommen. Darunter versteht man den Fehler, der dadurch entsteht, dass die Beobachtungszeit beendet wird kurz bevor das zu erwartende Ereignis eintritt, in diesem Fall die Transfusionsbedürftigkeit<sup>59</sup>. Der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurve erlaubt jedoch in diesem Fall die Annahme, dass der „immortal time bias“ einen vernachlässigbaren Einfluss hat.

Folgende Abbildung zeigt graphisch die oben beschriebenen Ergebnisse.

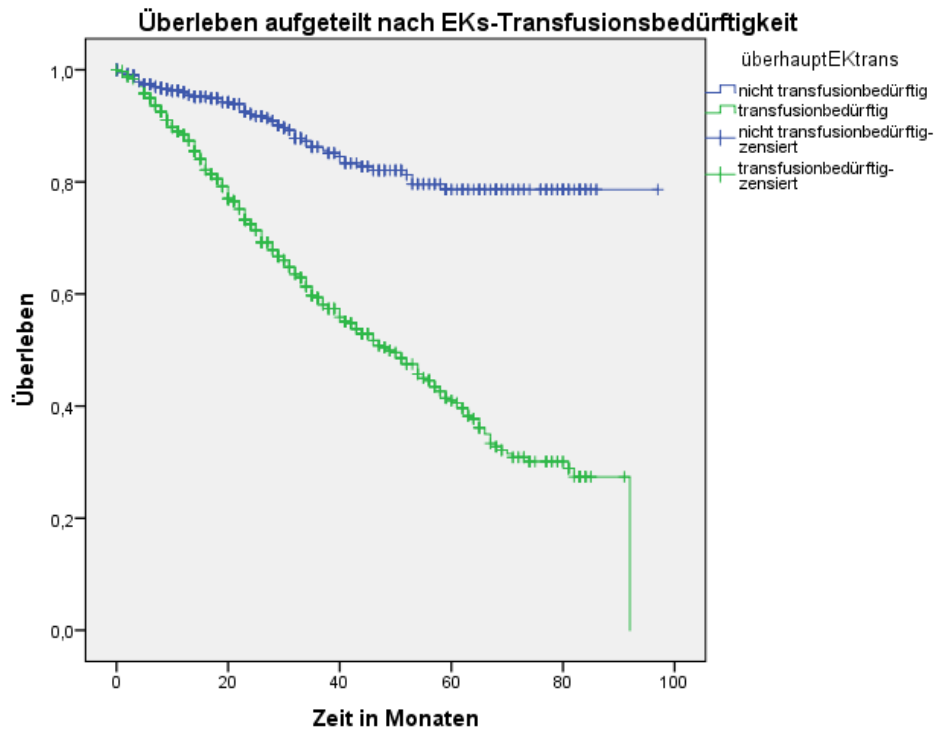


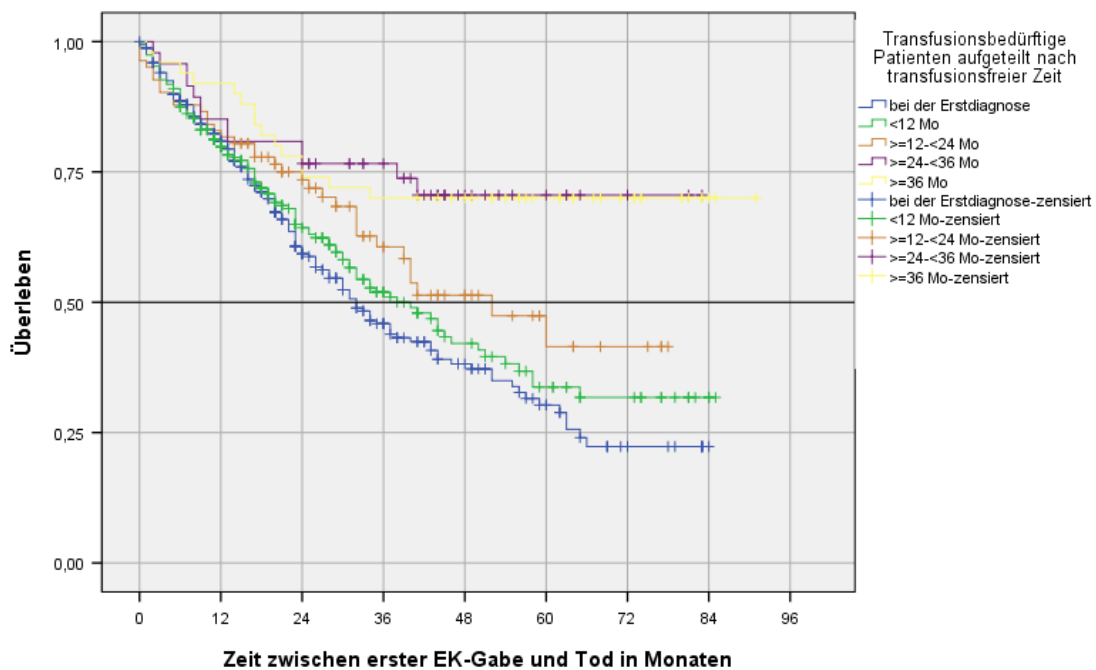
Abbildung 17. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt die Überlebenszeit aufgeteilt nach Transfusionsbedürftigkeit im Verlauf. ( $p < 0,001$ )

#### 4.4.4 Einfluss der Dauer der Transfusionsfreiheit auf das Überleben.

Eine weitere interessante Fragestellung ist, welchen Einfluss die Dauer der transfusionsfreien Zeit auf das Überleben hat. Zu klären war, ob Hinweise auf eine bessere Prognose bestehen, wenn die Transfusionsabhängigkeit erst im späteren Krankheitsverlauf eintritt. Um dies zu untersuchen, wurden die Patienten, die zu einem beliebigen Zeitpunkt der Beobachtung mindestens einmalig Erythrozytenkonzentrate erhielten, nach der Dauer der Transfusionsfreiheit wie folgt aufgeteilt: transfusionspflichtig bei der Diagnose, innerhalb des ersten Jahres ( $< 12$  Beobachtungsmonate), innerhalb des zweiten Jahres ( $\geq 12 - < 24$ ), innerhalb des dritten Jahres ( $\geq 24 - < 36$ ) und ab dem vierten Jahr ( $\geq 36$ ). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied (Log-rank-Test:  $p < 0,001$ ) zwischen den Gruppen im Hinblick auf das Überleben.

Transfusionsbedürftige Patienten aufgeteilt nach dem Zeitpunkt der ersten Transfusion	N	Mittlere der Überlebenszeit ab der ersten Transfusion	Standardabweichung
bei der Erstdiagnose	324	40,53	2,064
<12 Monaten	232	44,81	2,531
12≤-24	82	48,05	3,713
24≤-36	47	63,48	4,632
≥36	50	68,68	4,872
<b>Gesamt</b>	<b>735</b>	<b>49,97</b>	<b>1,558</b>

**Tabelle 29. Mittlere Überlebenszeit nach der ersten Transfusion abhängig von dem Zeitpunkt der ersten Transfusion. ( $p < 0,001$ )**



**Abbildung 18. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt die Überlebenszeit nach der ersten Transfusion aufgeteilt nach transfusionsfreier Zeit. ( $p < 0,0001$ )**

#### 4.4.5 Potenzielle prognostische Parameter in Bezug auf Transfusionsbedürftigkeit bei der Erstdiagnose

Einige Merkmale und Parameter wurden als mögliche prognostische Parameter in Bezug auf die Transfusionsbedürftigkeit getestet. Die explorative Testung erfolgte zunächst in Form des Log-rank-Tests anhand der Überlebenskurven. Folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse dieser Testung.

Parameter	Einfluss auf EK-Tx-Eintritt	p-Wert (Log Rank)
<b>Geschlecht</b>	Nein	0,303
<b>Alter in 4 Klassen</b>	Ja	<0,001
<b>Alter in 2 Klassen</b>	Ja	<0,001
<b>Hb-Wert in Klassen</b>	Ja	<0,001
<b>Thrombozyten in Klassen</b>	Nein	0,943
<b>Leukozyten in Klassen</b>	Nein	0,354
<b>Neutrophile in Klassen</b>	Nein	0,209
<b>Retikulozyten in Klassen</b>	Ja	<0,001
<b>Auerstäbchen</b>	Nein	0,638
<b>Dysplasiezeichen der Leukozyten</b>	Nein	0,298
<b>Folsäure</b>	Nein	0,585
<b>Vitamin B12</b>	Nein	0,068
<b>LDH</b>	Ja	0,001
<b>CRP</b>	Nein	0,429
<b>EPO</b>	Ja	<0,001
<b>Ferritin</b>	Ja	<0,001
<b>Blasten im KM (Zytologie)</b>	Nein	0,411
<b>Fibrose des KMs</b>	ja	0,002

**Tabelle 30. Auflistung der potenziellen prognostischen Parameter, die bei der Erstdiagnose angegeben wurden.**

Des Weiteren zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Zeitpunkt des Transfusionseintritts zwischen Patienten, bei denen bestimmte genetische Mutationen diagnostiziert wurden. Unter der Annahme, dass mindestens 20 Patienten die zu untersuchende Aberration aufweisen mussten, damit sie mit der Kontrollgruppe verglichen werden konnten, wurden folgende Mutationen untersucht: Trisomie 8 (N=55), Deletion 5q (N=130),

Deletion 20 (N=40) und Verlust des Y-Chromosoms (N=59). Es zeigte sich, dass die Patienten, bei denen eine Deletion 5q (N=130,  $p < 0,0001$ ) oder Trisomie 8 (N=55,  $p = 0,012$ ) nachgewiesen wurde, schneller eine EK-Transfusion benötigen als die Patienten ohne diese Aberrationen. Die folgende Tabelle dient der Veranschaulichung dieser Ergebnisse.

Mutation	N	Einfluss auf EK-Tx-Eintritt	p-Wert (Log Rank)
Trisomie 8	55	ja	0,12
Deletion 5q	130	ja	<0,0001
Deletion 20	40	nein	0,868
Verlust des Y-Chromosoms	59	nein	0,297

**Tabelle 31. Auflistung der Mutationen, die potenziell eine prognostische Bedeutung auf EK-Transfusionsbedürftigkeit aufweisen könnten. Es wurden die Mutationen untersucht, die in mindestens 20 Fällen vorkamen (N>20).**

Daraufhin wurde eine Cox Regression durchgeführt. Um die Ergebnisse durch Ausreißer nicht zu verfälschen, wurden einige Parameter klassiert, so dass Übergänge zwischen jeweils benachbarten Klassen die gleichen Differenzen im log-hazard bedeuteten. Zudem wurden die genetischen Aberrationen aufgrund einer zu kleinen Fallzahl in der Cox Regression nicht berücksichtigt. Zuerst wurden folgende Variablen in die Cox Regression berechnet: Alter bei der Erstdiagnose, Hb-Wert (klassiert), Retikulozyten (klassiert), Ferritin (klassiert), LDH (klassiert), Erythropoetin (klassiert) und Fibrose (klassiert). Dabei zeigten nur der Hb-Wert ( $p = 0,002$ ; Konfidenzintervalle: 0,458/0,836) und Erythropoetin (EPO) ( $p < 0,0001$ , KI:1,201/1,868) einen signifikanten Einfluss auf die Transfusionsbedürftigkeit.

Parameter	B	SE	Signifikanz	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervalle für Exp(B)	
					Untergrenze	Obergrenze
Erythropoetin*	0,404	0,113	0,000	1,498	1,201	1,868
Hb*	-0,480	0,153	0,002	0,619	0,458	0,836
Alter	0,017	0,012	0,166	1,017	0,993	1,041
Ferritin*	-0,287	0,214	0,180	0,751	0,494	1,142
Fibrose	0,306	0,436	0,483	1,358	0,577	3,192
LDH*	-0,167	0,255	0,513	0,846	0,513	1,395
Retikulozyten*	-0,078	0,202	0,700	0,925	0,623	1,374

\*klassiert, sodass Übergänge zwischen jeweils benachbarten Klassen die gleichen Differenzen im log-hazard bedeuteten

**Tabelle 32. Die Ergebnisse der Cox-Regression, um prognostische Faktoren für EK-Transfusionsbedürftigkeit zu identifizieren.**

Da ein kausaler Zusammenhang zwischen Hb-Wert und Transfusionsbedürftigkeit besteht, erfolgte eine weitere Cox-Regression unter Ausschluss dieses Parameters. Dabei zeigte weiterhin nur EPO einen signifikanten Einfluss ( $p < 0,0001$ , KI=1,269/1,975). Das Risiko einer Transfusionsbedürftigkeit steigt dementsprechend bei jeder nächst höheren Stufe der Erythropoetin-Klasse um 1,5.

#### 4.4.6 Therapie mit Erythropoetin-stimulierenden Faktoren

23,6% der dokumentierten Patienten erhielten ESAs. Dies war in der low risk Gruppe bei 27,6% und in der intermediate risk I Gruppe bei 19,7% der Patienten der Fall. Durchschnittlich erfolgte die Einführung dieser Therapie im 11,5. Beobachtungsmonat. Zu diesem Zeitpunkt lag der durchschnittliche Hb-Wert bei 10,18 g /dl. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Anwendung bei verschiedenen Altersklassen.

Es erfolgte eine Kaplan-Meier-Analyse mit Log-rank-Test, der die Patienten, die ESAs erhielten und diese, die keine ESAs erhielten, miteinander in Bezug auf den Eintritt der Transfusionsbedürftigkeit verglich. Die Patienten, die ESAs bekamen, zeigten sich deutlich früher transfusionsbedürftig als die Patienten, die diese Therapie nicht bekamen ( $p < 0,001$ ).

## 5 Diskussion

### 5.1 Diskussion der Ergebnisse und Hypothesen

#### 5.1.1 Allgemeines

Ein Patientenregister bildet bei vielen Erkrankungen die Grundlage, um Evidenz basierte Entscheidungen im ärztlichen Alltag treffen zu können. Anders als kontrollierte, geleitete Interventionsstudien bilden Patientenregister die aktuelle Umsetzung der Diagnostik und Therapie in der medizinischen Regelversorgung und ohne Einschränkung der Teilnehmer ab. Dieses Register speziell lieferte den bis dato noch verborgenen Einblick in die Bereitschaft der niedergelassenen Zentren, die akademischen Leitlinien umzusetzen, sowie neuere diagnostische Maßnahmen und Therapieansätze in die Regelversorgung einfließen zu lassen. Zudem kann ein Register dieser Art auch die praktische Umsetzungsfähigkeit von akademischen Leitlinien und Empfehlungen zeigen. Durch die Auswertung konnten wir zudem die Charakteristika der Patienten, deren Therapiesteuerung vorwiegend ambulant abläuft, mit den Patienten, deren Therapie über universitären Zentren gesteuert werden vergleichen. Bisher bildeten die Patienten der universitären Zentren die Grundlage für Scoring-Systeme, Prognosen und Therapien. Die ambulant betreuten Patienten wurden hier, trotz der zahlenmäßigen Überlegenheit wenig berücksichtigt, sodass eine Verzerrung entstanden sein könnte.

Eine Erhebung der Daten mittels eines Registers bringt, wie oben beschrieben, vielseitige Vorteile mit sich, jedoch bestehen einige Schwierigkeiten, die bedacht werden müssen.

Erfreulicherweise zeigten die teilnehmenden niedergelassenen Zentren großes Interesse an der Teilnahme und die Bereitschaft der Datendokumentation war gegeben. Durch die multizentrische Dokumentation besteht eine natürliche Variabilität in der angewendeten Diagnostik und Therapie der MDS-Patienten. Die Dokumentation dieser Unterschiede erforderte ein Register, das durch seine Struktur diese Variabilität gut dokumentiert, da diese, im Gegensatz zu den kontrollierten Bedingungen, die in klinischen Studien notwendig sind, die Regelversorgung widerspiegelt. Auch die Qualität der Dokumentation unterschied sich je nach Erfahrung der Dokumentare in den Praxen; dies setzt eine gewisse Toleranz gegenüber den Angaben, die besonders bei der Ermittlung des IPSS-Wertes zur Geltung kamen, voraus.

Um die Dokumentation zu erleichtern, wurden einige Parameter semiquantitativ erfragt oder wurden verschiedenen Klassen zugeordnet. Dies ist zwar mit einem gewissen Informationsverlust verbunden, andererseits werden dadurch fehlerhafte Eingaben durch z.B. falsche Kommasetzung bei Laborwerten, vermieden und so einer Verzerrung vorgebeugt. Um die Auswertung weiterhin zu ermöglichen, wurden die Klassen so gewählt, dass Übergänge zwischen jeweils benachbarten Klassen gleiche Differenzen im log-hazard bedeuten und somit eine Cox-Regression Analyse ermöglichen.

Die Möglichkeit, das Register auch während der Datensammlung zu verändern, erlaubte die rasche Anpassung der Fragebögen an die Entwicklung und das wachsende Verständnis von MDS. Auch die potenziellen Schwächen des Fragenkatalogs oder der Struktur konnten so bereits im laufenden Prozess behoben werden.

Interessanterweise unterschieden sich die Patientencharakteristika und Blutparameter der hier untersuchten Patienten nicht wesentlich von den in der Literatur beschriebenen, was angesichts des Vergleiches der Regelversorgung mit großen, zum Teil universitären Zentren zu erwarten gewesen wäre.

### **5.1.2 Diskussion der Ergebnisse der deskriptiven Statistik in Bezug auf Patientencharakteristika**

Die bereits beschriebene Beobachtung, dass die MDS bei Männern häufiger als bei Frauen vorkommen, konnte auch durch diese Auswertung bestätigt werden. So waren 61% der Patienten männlich und nur 39% weiblich (male/female ratio: 1,56:1). Zum Vergleich lag die Geschlechtsverteilung im North American Association of Central Cancer Register bei 54,5% Männer zu 45,5% Frauen, m/f ratio 1,2:1<sup>60</sup>, im polnischen MDS-Register 2009 bei 52,5% Männer zu 47,5% Frauen, m/f ratio 1,11:1<sup>61</sup> und bei 57,3% Männer zu 42,7% Frauen im spanischen MDS-Register 2011, m/f ratio 1,34:1<sup>62</sup>. Der etwas größere prozentuelle Anteil der Männer im hier untersuchten Register könnte durch die Tatsache erklärt werden, dass das Patientenkollektiv dieser Auswertung ausschließlich aus Patienten der low risk und intermediate risk I Gruppe bestand. Da die MDS meistens aufgrund einer Anämie diagnostiziert werden<sup>17</sup>, die in den Niedrigrisiko-Gruppen häufig weniger ausgeprägt ist als in höheren Risikogruppen, kommt der verstärkte geschlechtsspezifische Effekt möglicherweise durch die höhere Toleranz der Anämie unter weiblichen Patienten zustande, da diese häufiger von Eisenmangelanämie betroffen sind als



Männer<sup>63</sup>. Zudem liegt die Normwertgrenze für den HB-Wert für Frauen niedriger als der bei Männern. Diese Unterscheidung wird jedoch im IPSS nicht berücksichtigt<sup>12</sup>, sodass die vorliegende Anämie bei Frauen möglicherweise später als MDS-Erkrankung identifiziert wird. Das EUMDS-Register, das europaweit Niedrigrisiko Patienten erfasst, zeigte mit einem m (male/female ratio von 1,54:1 einen Wert der dem hier untersuchten sehr ähnlich ist<sup>64</sup>.

Auch im Hinblick auf das mediane Alter von 74 Jahren (26-94) bei Erstdiagnose bestätigte die vorliegende Auswertung die in den westlichen Ländern bisher beobachtete Altersspanne aus anderen Publikationen. Im Düsseldorfer Register lag das mediane Alter bei 73 Jahren(64-78)<sup>1</sup>, in den Niederlanden bei 74 Jahren (55-85)<sup>65</sup>, in Polen bei 70 Jahren (18-99)<sup>61</sup>. Stauder, der ebenfalls die Patienten der Niedrigrisiko-Gruppen in Europa und Israel untersucht hat, publizierte sogar ein identisches medianes Alter von 74 Jahren im Vergleich zur hier vorliegenden Arbeit<sup>64</sup>. Dagegen zeigt sich in asiatischen Ländern ein deutlich niedrigeres medianes Alter, wie zum Beispiel: 60 Jahre in Japan<sup>66</sup>, 49 Jahre in China<sup>67</sup> und 57 Jahre in Südkorea<sup>68</sup>. Auch die Daten, die für Zentralafrika erhoben wurden, weisen darauf hin, dass das Erkrankungsalter mit einem Mittelwert von 57,8 Jahren, sowie in Rumänien mit 60 Jahren deutlich niedriger ist<sup>69,70</sup>. In einer weiteren Studie, die MDS-Patienten vergleicht, bei denen eine refraktäre Anämie in Japan und Deutschland diagnostiziert wurden, zeigten sich keine relevanten Unterschiede in der Durchführung der zytologischen oder blutmorphologischen Diagnostik. Dadurch konnte eine durch abweichende Diagnosekriterien verursachte Veränderung des Alters bei Erstdiagnose ausgeschlossen werden<sup>71</sup>. Paydas vermutete, der Altersunterschied ließe sich durch eine deutlich stärkere Exposition gegenüber der toxischen Umweltnoxen erklären<sup>72</sup>. Es zeigte sich jedoch, dass die chinesischen Patienten, die in ländlichen Gebieten wohnen, in denen eine geringere Verschmutzung der Umwelt anzunehmen ist, früher erkranken (Median 42 Jahre), als Patienten aus den Städten (Median 53 Jahre)<sup>67</sup>. Darauf basierend nehmen Kuendgen et al. an, dass die ethnische Herkunft eine bedeutende Rolle in diesem Sachverhalt spielt<sup>73</sup>.

Bei einer deutlichen Mehrheit der Patienten wurde ein primäres MDS diagnostiziert. Nur bei 6,9 % der Patienten konnte eine Exposition gegenüber bekannten Noxen gefunden werden, welche mit der Diagnose eines sekundären MDS vereinbar war<sup>74</sup>. Im

Düsseldorfer Register wurden 9,26% der Patienten mit einem sekundären MDS diagnostiziert <sup>1</sup>, im polnischen Register 3,8% der Patienten <sup>61</sup>.

Bei 52,7% der 2428 registrierten Patienten wurde kein IPSS-Wert angegeben, dabei ließ sich dieser bei 698 Patienten durch die angegebenen IPSS-relevanten Werte nachträglich errechnen. Gattermann beschrieb bereits in seiner Arbeit aus dem Jahr 2013, also 16 Jahre nach der Entstehung des IPSSs, die fehlende Bereitschaft in Deutschland, den IPSS-Wert zu ermitteln <sup>17</sup>.

612 Patienten wurden der IPSS-Gruppe low-risk zugeordnet, während der „intermediate risk I“ Gruppe 628 zugeordnet werden konnten. Damit liegt das low/intermediate I risk Ratio bei 0,97. Die Tendenz des Überwiegens der intermediate I Gruppe gegenüber der low risk Gruppe zeigte sich ebenfalls im polnischen Register. In diesem war das Überwiegen jedoch deutlich ausgeprägter. So lagen die low/intermediate I Ratio bei 0,47<sup>61</sup>. Im europäischen MDS- Register zeigte sich jedoch ein umgekehrtes Ergebnis: die low risk Gruppe war der intermediate I Risk Gruppe zahlenmäßig überlegen (ratio: 1,05) <sup>64</sup>. Diese unterschiedlichen Verteilungen sind höchstwahrscheinlich rein zufälliger Natur.

Die am häufigsten diagnostizierte WHO-Subgruppe war die RCMD (N: 448, 36,1%), gefolgt von RAEB-1 (N:228, 17,8%), RARS (N:165,13,3%) und RCUD RA (N: 149, 11,3%). RCMD war auch in den meisten europäischen Publikationen unabhängig von den IPSS-Risikogruppen der häufigste diagnostizierte Subtyp <sup>1,17,75</sup> <sup>61</sup>. So auch im auf Low-Risiko-Patienten spezialisierten Europäischen MDS Register, das jedoch auf der WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2001 basiert <sup>64</sup>. Außerhalb Europas zeigte sich eine andere Verteilung, so war in den Vereinigten Staaten die RA (nach FAB-Klassifikation) die am häufigsten diagnostizierte Subgruppe <sup>60,76</sup>, wobei die alte RA-Gruppe, die RCMD beinhaltet<sup>2,20</sup> und in Korea RARS die häufigste Diagnose <sup>68</sup>. Zudem wird in den meisten ähnlichen Publikationen <sup>1,61,75</sup> die RAEB-2 deutlich häufiger vorgefunden als die RAEB-1. Der Grund, weswegen dies in dieser Auswertung nicht der Fall war, liegt am ehesten daran, dass es sich beim untersuchten Patientenkollektiv um Niedrigrisiko-Gruppen nach IPSS handelt. RAEB-2 ist durch einen deutlich höheren Blastenanteil definiert <sup>7</sup>, was andererseits ein Kriterium für einen höheren IPSS darstellt <sup>12</sup>. In dem auf Niedrigrisiko IPSS-Gruppen spezialisierten Europäischen MDS Register werden die RAEB-2 ebenfalls deutlich seltener diagnostiziert, wodurch sich die oben genannte These bestätigen lässt. <sup>28,64</sup>

### **5.1.3 Diskussion der Ergebnisse der relevanten Laborparameter bei der Erstdiagnose**

Trotz der Bedeutung im Hinblick auf die Diagnostik, sowie zur Zuordnung zu einer IPPS-Gruppe, fehlten bei einigen Patienten relevante Angaben zu wichtigen Parametern. So wurde bei 6 Patienten kein Hämoglobin-Wert dokumentiert, bei 11 kein Thrombozyten Wert und sogar bei 128 kein Granulozytenwert. Zudem wurden bei 131 Patienten keine Angaben zur Blasten-Anzahl im Knochenmark gemacht. Nur bei 6,3% der Patienten wurde keine Zytogenetik durchgeführt, wobei diese Zahl zu Beginn der Beobachtung deutlich höher war und im Verlauf kontinuierlich abfiel. Dies spiegelt die zunehmende Bereitschaft, diese neuen diagnostischen Maßnahmen anzuwenden, wider. Gattermann et al beschreibt dagegen, dass lediglich 67% der in den Düsseldorfer MDS Register aufgenommene Patienten zytologisch untersucht wurden. Insbesondere wurde häufig bei über 75-Jährigen auf diese Diagnostik verzichtet. Laut Gattermann kann dies gravierende Folgen haben, da insbesondere ein MDS mit der Mutation Deletion q5 ohne zytologische Diagnose nicht regelrecht mit Lenalidomid therapiert werden könne <sup>17</sup>.

Des Weiteren fehlte bei 444 Patienten die Angabe des IPSS-Wertes, obwohl alle Parameter, die zur Ermittlung dessen notwendig sind, vorhanden waren. Andererseits waren vereinzelte Angaben der Patienten nicht mit dem angegebenen IPSS-Wert vereinbar, wie das Beispiel der Hohen Blasten-Anteil im Knochenmarkpunktat. Während die Patienten mit einem Blasten-Anteil von über 20% aus der Auswertung ausgeschlossen wurden, wurden die Patienten mit  $\geq 10\%$  Blasten in der Auswertung berücksichtigt. Dies ist eigentlich mit einer Zuordnung zur Niedrigrisikogruppe nicht vereinbar, wurde aber angesichts der Spezifität eines Registers geduldet.

Der Erythropoetin-Spiegel wurde ausschließlich bei 33,1% der Patienten bestimmt. Anzumerken ist, dass die Therapie mit ESA erst im März 2017, einen Monat vor dem Data-Cut für diesen Datensatz, zugelassen wurde. Daher hatte die Bestimmung des Erythropoetin-Spiegels offiziell bis 2017 keine diagnostische, therapeutische oder prognostische Relevanz. In der beschriebenen Kohorte bestand dennoch eine große Bereitschaft (bei ca.1/3 der Patienten), den Erythropoetin-Spiegel zu bestimmen. Ein möglicher Grund könnte die Bestimmung im Rahmen von Studien sein. Viel wahrscheinlicher ist jedoch die Annahme, dass die niedergelassenen Hämatologen nach der Publikation des Nordic-Scores diesen bereits ohne entsprechende Zulassung angewandt haben. Dafür

spricht ebenfalls der zu diesem Zeitpunkt dokumentierte „off label-use“ der ESA-Therapie bei 23,6% der beobachteten Patienten.

## **Hämoglobin**

Die Hämoglobin Mittelwerte der beiden Gruppen unterschieden sich mit 10,51 g/dl in der low risk und 10,39 g/dl in der intermediate 1 risk Gruppe kaum und lagen noch über der IPSS relevanten Zytopenie-Grenze für Hämoglobin <sup>12</sup>. Bei 45,8% der Patienten lag der Hb-Wert bei der Erstdiagnose unter 10 g/dl. Europäischen Patienten der Niedrigrisiko-Gruppen zeigten hier einen similären Wert von 44,5% <sup>64</sup>.

Es zeigte sich, dass bei Patienten, die bei der Erstdiagnose über 80 Jahre alt waren, häufiger ein Hb-Wert zwischen 8-10 g/dl nachwies wurde als bei jüngeren Patienten, bei denen die Zuordnung in die verschiedene Hb-Klassen relativ homogen war. Es lässt sich vermuten, dass bei den älteren Patienten ein niedriger Hb-Wert länger toleriert wird und erst zu einem späteren Zeitpunkt eine weiterführende Diagnostik eingeleitet wird <sup>77</sup>. Daraus resultierte auch in der Gruppe der über 80-jährigen ein höherer Anteil an Transfusionsbedarf bei der Erstdiagnose. Dies könnte möglicherweise daran liegen, dass die Patienten mit Hinweis auf ihr hohes Alter eine bestehende Müdigkeit, Leistungsmin- derung oder Dyspnoe beim Treppensteigen eher als normal ansehen und deshalb erst deutlich später den Hausarzt wegen derartiger Symptome aufsuchen. Zudem wurde ein gewisser physiologischer Abfall des Hämoglobins im Alter beschrieben <sup>78</sup>; deshalb wird eine weiterführende Diagnostik nicht primär als indiziert gesehen. Die beschriebene Tendenz konnte bei Hämoglobin-Werten von unter 8 g/dl nicht beobachtet werden; das lässt vermuten, dass eine ausgeprägte Anämie unabhängig vom Alter zu einer zeitnahen Ursachensuche führt. Gowanlock et al zeigte zudem, dass die Anämien aufgrund des MDS deutlicher ausgeprägt sind als Eisenmangelanämien sowie Anämien aufgrund anderer Ursachen <sup>79</sup>.

## **Thrombozyten**

Die Thrombozyten-Werte in beiden Risiko Gruppen lagen mit 217.720/ $\mu$ l bei Low risk und 160.000/ $\mu$ l bei intermediate risk 1 deutlich über der durch den IPSS definierten Zy- topenie-Grenze. Die prozentualen Anteile fielen mit 17,6% Thrombozytopenien

<100.000/ $\mu$ l in der „low“ und 48,1% in der intermediate I risk Gruppe deutlich niedriger als in der Literatur beschriebenen Prozentzahlen von 60% in Polen <sup>61</sup> und 42% in Deutschland <sup>17</sup>. Ein Erklärungsansatz dafür ist die Einschränkung der hier untersuchten Patienten auf die Niedrigrisiko-Gruppen, da bei den oben genannten Studien aus Deutschland und Polen keine Einschränkung stattfand und sich die Angaben auf das Gesamtkollektiv der MDS-erkrankten bezieht.

### **Neutrophile Granulozyten und Leukozyten**

Die Patienten der low risk Gruppe zeigten im Durchschnitt 3,7  $10^3$ / $\mu$ l Neutrophile und 6,23  $10^3$ / $\mu$ l Leukozyten, während die Patienten der intermediate I Gruppe 2,6  $10^3$ / $\mu$ l Neutrophile und 5,03  $10^3$ / $\mu$ l Leukozyten aufwiesen. Die Prüfung der Plausibilität dieser Parameter gestaltete sich besonders schwierig, da beim Formenkreis der MDS-Krankheiten sowohl sehr niedrige, wie auch extrem erhöhte Werten vorkommen können <sup>80</sup>. Die Wahrscheinlichkeit, fehlerhafte Eingaben nicht als solche zu identifizieren, liegt deshalb höher.

Eine nach IPSS-definierte Neutropenie lag bei 18,1% Patienten der low risk Gruppe und 47,6% der intermediate I Gruppe vor. Dies spiegelt einen sehr ausgeprägten Unterschied wider. Bei der Literaturrecherche stößt man mit 30%-50% auf sehr unterschiedliche Ergebnisse in Bezug auf ANC, sodass keine eindeutige Tendenz beobachtet werden kann <sup>17,61</sup>. Auch hier ist die Begründung im oben beschriebenen Effekt der Einschränkung der Gruppen zu vermuten.

### **Erythropoetin**

Wie bereits beschrieben, wurde der EPO-Spiegel aufgrund der mangelnden Konsequenz bis zur ESAs-Zulassung im Jahr 2017 eher selten durchgeführt. Es zeigten sich in beiden IPSS-Gruppen bei den meisten Patienten, soweit dokumentiert, erhöhte Erythropoetin-Werte. Diese Erhöhung ist bei Patienten mit MDS im Gegensatz zu Patienten mit Anämien unklarer Genese oder aufgrund anderer Ursachen, ein häufig beobachtetes Phänomen <sup>79</sup>. Auch in Publikationen, die die Niedrigrisiko-Gruppen beschreiben, bestätigt sich dieser Zusammenhang <sup>28</sup>. Zudem zeigte sich in der hier vorliegenden Arbeit, dass mit steigendem IPSS die Erhöhung des EPO-Spiegels deutlich ausgeprägter ausfällt. Dies

bedingt, dass prozentuell mehr Patienten der intermediate I Gruppe EPO-Werte über 100 mU/ml aufwiesen; dies könnte wiederum für die niedrigere Ansprechrate dieser Patienten auf die Therapie mit ESAs nach modifiziertem Nordic Score verantwortlich sein<sup>41,42</sup>.

## **Ferritin**

Ferritin ist bei der Erstdiagnose eines MDS ein wichtiger Parameter, um eine Eisenmangelanämie als Ursache für die Anämie als Differenzialdiagnose zum MDS auszuschließen. Bei erhöhten Werten kann Ferritin auch ein Hinweis auf eine Entzündung oder ein Tumor im Körper sein und kann daher ebenfalls differentialdiagnostisch wertvoll sein. Zudem hat Ferritin im Verlauf des MDS eine wichtige prognostische Bedeutung<sup>37,81</sup> und gehört zur Leitlinien-gerechten Regeldiagnostik<sup>19,32</sup>. Trotz dieses Umstandes wurde lediglich bei 43,63% der Patienten in der low risk und 67,2% in der intermediate I risk Gruppe Angaben zu diesem Wert gemacht. Verglichen mit den von De Swart genannten Zahl von 26,6 % der Patienten der Niedrigrisiko-MDS, bei denen die Angabe des Ferritinwertes fehlte<sup>28</sup>, muss von einer mangelhaften Diagnostik bezüglich des Ferritins in der hier untersuchten Kohorte ausgegangen werden.

Da bei den MDS eine sehr große Spanne an Ferritin-Werten möglich ist, gestaltete sich die Kontrolle der Plausibilität der einzelnen Angaben als sehr schwierig. Im Rahmen von MDS kann es zudem sehr schnell zu einer Erhöhung des Ferritinspiegels kommen. Dies kommt einerseits durch häufige EK-Transfusionen zustande<sup>36</sup>, andererseits jedoch auch durch die vermehrte intestinale Eisenaufnahme aufgrund der ineffektiven Hämatopoese<sup>82</sup>. Zudem kann erst dann eine zuverlässige Interpretation des Ferritinspiegels vorgenommen werden, wenn davor eine akute Entzündungsreaktion ausgeschlossen werden kann, da dieser Parameter auch ein Akute-Phase-Protein ist<sup>83</sup>.

### **5.1.4 Diskussion der deskriptiven Statistik der EK-Transfusions-bedürftigkeit, deren Einfluss auf die Prognose als auch der möglichen prognostischen Parameter**

Im hier untersuchten Register waren 22,8% der Patienten bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose transfusionsbedürftig. Diese Werte stimmen mit den Werten der bereits

publizierten Studien, die sich auf die Niedrigrisiko-Gruppen spezialisieren, überein (19,2%-30% Patienten bei der Erstdiagnose) <sup>28,64</sup>.

Im Verlauf entwickelten in der hier untersuchten Patientenkohorte insgesamt 59,3% der Patienten eine EK-Transfusionsbedürftigkeit. Europaweit wurden im Verlauf 50,8% der Patienten transfusionsbedürftig. Ursächlich für den Unterschied vom hier untersuchten Patientenkollektiv zur europäischen Vergleichsgruppe könnten die von De Swart et al. beschriebenen deutlichen länderspezifischen Unterschiede in den Hb-Werten, bei denen die Indikation zur Transfusion gestellt wird, sowie eine variierende Häufigkeit dieser supportiven Therapieart sein. So war die Anzahl der Patienten, die EK-Transfusionen erhielten, in Dänemark am größten, während in Frankreich und Griechenland ein besonders kleiner Anteil der Patienten transfundiert wurde. Der mittlere Hb-Wert bei der Transfusion betrug in Dänemark 9g/dl, während er in Griechenland und Frankreich bei 7,8g/dl und sogar bei 7,4 g/dl in Rumänien lag <sup>28</sup>.

Die Transfusionsbedürftigkeit wurde bereits mehrmals als ein negativer prognostischer Faktor beschrieben <sup>33,35,37,84,85</sup>, was auch in dieser Auswertung gezeigt werden konnte.

Der prognostisch negative Einfluss auf das Überleben kann zum Teil durch die Eisenüberladung erklärt werden <sup>36,37,81</sup>. Die hier dokumentierten Patienten erhielten zu Beginn der Beobachtungszeit durchschnittlich ca. 5,5 Erythrozytenkonzentrate pro Quartal, was wiederum ca. 1-2 Konzentraten pro Monat entspricht und mit bereits vorhandenen Daten korreliert <sup>17</sup>. Nach 3,5 Jahren lag der Bedarf bei 7,5 Konserven pro Quartal, wobei sich eine lineare Steigerung in der Zwischenzeit zeigte. Wie Jabbour et al. basierend auf der Publikation von Porter berichtet, kann es bereits nach zehn Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen zu einer Eisenüberladung kommen, da mit der Gabe von einem Erythrozytenkonzentrat eine Aufnahme von 200-250 mg Eisen verbunden ist; bei 2-maliger Gabe pro Monat bedeutet das eine Aufnahme von insgesamt ca. 5-6g Eisen <sup>86,87</sup>. Dagegen konnten Park et al. keinen Einfluss des Ferritinspiegels auf das Überleben zeigen, obwohl auch er einen negativen Einfluss der EK-Gabe beschreibt <sup>88</sup>. Auch Waszczuk-Gajda et al. beschrieben, dass EK-Gaben unabhängig von Serumferritin einen negativen Einfluss auf das Überleben haben <sup>37</sup>. Zudem konnte gezeigt werden, dass bereits ein besonders niedriger Hb-Wert, der häufig zu einer Transfusion führt, einen unabhängigen Risiko-Faktor darstellt <sup>34</sup>.

Mit den Daten aus dem hier beschriebenen Register der niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland konnte erstmals nachgewiesen werden, dass die Dauer der Transfusionsunabhängigkeit ein unabhängiger positiver prognostischer Faktor in Hinblick auf das Gesamtüberleben nach Eintritt der Transfusionsbedürftigkeit bei einem MDS ist. Dies zeigte sich konkret darin, dass -je länger Patienten im Krankheitsverlauf ihres MDS transfusionsfrei blieben- umso länger war das Überleben auch nach Eintritt der Transfusionsbedürftigkeit. Dies ist eine bisher in der Literatur noch nicht beschriebene Beobachtung, die von höchster klinischer Relevanz ist, da es die Bedeutung von Therapien, die eine Verlängerung der Transfusionsunabhängigkeit bewirken, hervorhebt. Insbesondere sind hier Erythropoese-stimulierende Agentien (ESA) zu nennen <sup>89</sup>. Garelius et al. beschrieb, dass eine ESA-Gabe den Eintritt der Transfusionsbedürftigkeit hinauszögert, wobei besonders die zuvor nicht transfundierten Patienten von der frühzeitigen Therapie mit ESA profitieren; dieses Ergebnis war jedoch nicht signifikant <sup>90</sup>. Die meisten Studien bezüglich des ESA-Einsatzes basieren jedoch auf einem Patientenkollektiv, welches bereits vor der ersten ESA Gabe Transfusionen erhielt. Für weiterführende Studien, die auf den hier dargelegten Studienergebnissen aufbauen, wäre zu untersuchen, ob der frühzeitige Einsatz von ESA oder Luspatercept bei MDS bedingt abfallendem Hb-Wert, jedoch noch vor der ersten Transfusion, durch die Verlängerung des transfusionsfreien Intervalls zu einem verbesserten Gesamtüberleben bei MDS führt.

ESAs werden bei MDS der Niedrigrisiko-Gruppen als eine der medikamentösen Therapiemöglichkeiten der ersten Wahl empfohlen <sup>32,91</sup>. Im untersuchten Patientenkollektiv erhielten 23,6% der Patienten ESAs. In einer europaweiten Beobachtung lag der Anteil der mit ESA-therapierten lower risk Patienten bei 45%, wobei sehr große Unterschiede zwischen den verschiedenen Ländern vorlagen <sup>90</sup>. Der durchschnittliche Zeitpunkt des Therapiebeginns nach Diagnosestellung lag bei 11,5 Monaten. Obwohl bereits mehrfach belegt <sup>92</sup>, konnte in dieser Arbeit keine signifikante Verlängerung der Transfusionsunabhängigkeit durch die ESA-Gabe gezeigt werden. In der untersuchten Kohorte zeigten sich die Patienten, die während der Beobachtungszeit mit ESA therapiert worden sind, schneller transfusionspflichtig als die nicht mit ESA therapierten Patienten. Dies liegt mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit daran, dass die Indikation niedriger Hb-Wert sowohl durch die Erythrozytenkonzentratengabe wie auch die ESA-Therapie behandelt werden kann und häufig werden beide Therapien parallel eingesetzt; dadurch ist diese



Auswertung nicht das optimale Werkzeug, um die Überlegenheit der ESA-Therapie gegenüber der EK-Transfusion zu zeigen. Weitere Studien, idealerweise als eine prospektive randomisierte Studie oder retrospektiv mit „matched pairs“ müssten durchgeführt werden, um die Auswirkungen von ESAs in Hinblick auf den Eintritt der Transfusionsbedürftigkeit zu untersuchen.

Es wurde in einem weiteren Schritt eine Reihe von Merkmalen und Parametern untersucht, um die Identifizierung der Patienten mit drohender EK-Transfusionsbedürftigkeit zu ermöglichen. Durch monovariante Analysen konnten einige in Frage kommende Parameter ausgeschlossen werden. Besonders interessant war die Tatsache, dass das Geschlecht keine Auswirkung auf die Transfusionsbedürftigkeit hat, während ein Zusammenhang zwischen männlichem Geschlecht und schlechterem Überleben bereits aus der Literatur bekannt ist<sup>93,94</sup>. Auch der fehlende Einfluss der Blastenzahl im Knochenmark auf die Transfusionsbedürftigkeit überrascht. Das liegt jedoch am ehesten an der Begrenzung der beobachteten Patienten auf die Niedrigrisiko Gruppen, die per Definition eine niedrige Blastenzahl aufweisen, sodass der Effekt möglicherweise erst bei den Gruppen des höheren Risikos beobachtet werden kann.

Folgende Merkmale zeigten sich in den monovarianten Analysen als mögliche prädiktive Parameter: höheres Alter, niedriger Hb-Wert, Retikulozyten außerhalb des Normbereichs, erhöhter EPO- Spiegel, erhöhter Ferritinwert und Vorhandensein einer Knochenmarkfibrose.

Höheres Alter zeigte sich als ein möglicher prädiktiver Parameter. Ursächlich dafür könnte jedoch auch sein, dass bei älteren Patienten niedrigere Hb-Werte länger toleriert werden; dadurch wird die Diagnose eines MDS erst bei besonders niedrigen Hb-Werten, die wiederum zur Transfusion führen, gestellt. Für diese Vermutung spricht, dass der größte Effekt durch die über 80-Jährigen erreicht wird.

Die Tatsache, dass der niedrige Hb-Wert einen negativen Effekt auf die Transfusionsfreiheit hat, war zu erwarten. Schließlich führt ein solcher Wert, idealerweise in Zusammenschau mit dem Allgemeinzustand zur Indikationsstellung. Auch einige andere Parameter, die als mögliche Indikatoren identifiziert werden konnten, hängen sehr mit einem niedrigen Hb-Wert zusammen. So könnten sowohl der erniedrigte als auch der erhöhte Retikulozyten-Spiegel auf eine bevorstehende Entwicklung einer Transfusionsbedürftigkeit

hindeuten, da sie auf eine insuffiziente Erythropoese hinweisen. Ein weiteres Beispiel eines Parameters, der eng mit dem Hämoglobin in Verbindung steht, ist Erythropoetin. Hier zeigte sich, dass je höher der EPO-Spiegel bei der Erstdiagnose ist, umso höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Patienten transfundiert werden.

Auch genetische Aberrationen wurden als möglicher Transfusionsindikator untersucht. Eine erhöhte Rate einer Entwicklung der Transfusionsbedürftigkeit in Zusammenhang mit der Deletion 5q wurde bereits in früheren Arbeiten beschrieben<sup>95,96</sup>. Diese erhöhte Rate konnte auch durch diese Auswertung erneut bestätigt werden. Mit einer Signifikanz von  $p=0,012$  konnte ein ähnlicher Effekt für die genetische Mutation Trisomie 8 gezeigt werden. Bei nicht ausreichender Anzahl von Patienten, konnten die oben genannte Aberrationen nicht in der Multivarianzanalyse berücksichtigt werden. Der Einfluss dieser genetischen Aberrationen, vor allem der Trisomie 8 auf die Transfusionsbedürftigkeit sollte in Zukunft durch größere Studien ergänzt werden.

Die Cox-Regression zeigte, dass lediglich der Hämoglobinwert und EPO einen unabhängigen Einfluss auf die Transfusionsbedürftigkeit haben. Da die Einleitung einer Transfusionstherapie sich jedoch stark am Hb-Wert orientiert, wodurch ein „confounding bias“ entsteht, konnte nur EPO als unabhängiger prognostischer Faktor identifiziert werden. Jedoch kann auch bei EPO eine kausale Beziehung nicht ausgeschlossen werden; deshalb ist dieses Ergebnis eher nur von akademischer Bedeutung. Die Frage nach der Möglichkeit der Identifizierung der Patienten, die besonders von einer frühen Transfusionsabhängigkeit bedroht sind, bleibt somit weiterhin offen. Es ist jedoch schon seit Jahren bekannt, dass EPO einen prädiktiven Wert in Bezug auf das Ansprechen einer ESA-Therapie hat und deshalb ein Bestandteil des so genannten Nordic Scores ist<sup>41</sup>. Aus diesem Grund ist die Messung des EPO-Spiegels unabdingbar in der Diagnostik einer MDS-Krankheit und sollte in jedem Fall durchgeführt werden.

## **5.2 Einschränkung der Studie**

### **5.2.1 Patientenkollektiv**

Das dieser Arbeit zu Grunde liegende MDS-Register konzentriert sich ausschließlich auf den ambulanten, niedergelassenen Sektor der hämatologischen und onkologischen Betreuung, was dazu führen könnte, dass ein gewisser Selektionsbias entsteht. Es ist

denkbar, dass besonders kranke, bzw. untypische Patienten (z.B. sehr junge Patienten) sich eher im klinischen Setting behandeln lassen. Andererseits jedoch untersuchen die vorangegangenen Register eher den stationären Sektor. Eine Analyse, die sowohl niedergelassene als auch klinische Bereiche wiedergibt, wäre daher von großem wissenschaftlichem Interesse.

Voraussetzung einer Visitendokumentation ist, dass der Patient zu der Visite erscheint. Die versäumten Arztbesuche werden zwar als solche dokumentiert, senken aber die Aussagekraft der Auswertung, insbesondere wenn der Termin aufgrund einer Zustandsverschlechterung nicht stattfand.

### **5.2.2 Registeraufbau**

Wie bereits beschrieben, wurden während der Beobachtungszeit der Patienten einige Änderungen im Aufbau des Registers vorgenommen. Dadurch ist es möglich, dass bei früh in das Register eingeflossene Patientendaten genaue Angaben noch fehlen, da diese zu Beginn zum Beispiel nur in klassierten Werten dokumentiert wurden. Durch die stetige Verbesserung und Ergänzung des Registers konnte der Informationsgewinn während der Datenerhebung noch erhöht werden.

Durch das Ausfüllen von vorgegebenen Fragebögen könnte es durch die geringe Möglichkeit, ergänzende Informationen, die nicht routinemäßig abgefragt werden, wie z.B. Wohlbefinden der Patienten, Begründung von Therapieentscheidungen oder manche Laborparameter, zu einem geringen Wissensverlust kommen. Andererseits jedoch ermöglicht gerade diese Form einen guten und übersichtlichen Vergleich der Patienten, da die Informationen durch gezielte Fragen gefiltert werden. Auch ist nur durch standardisierte Fragen eine Vergleichbarkeit gegeben. Insgesamt überwiegen also die Vorteile von geschlossenen Fragen im Fragebogen.

Zuletzt musste die Dokumentation immer an die aktuellen Scoring Systeme und Klassifikationen angepasst werden. Dies führte dazu, dass der Vergleich einiger Angaben zwischen verschiedenen Patienten (z.B. WHO-Klassifikation) erschwert wurde. Zwar galt für das Register durchgehend die WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2008, die für die Diagnosestellung verantwortlichen Ärzte, arbeiteten jedoch schon mit anderen Ausgaben, wodurch eine adäquate Dokumentation für die Dokumentare erschwert war.

### **5.2.3 Dokumentation**

Eine mögliche Fehlerquelle dieses Registers lag in einer nicht fehlerfreien Dokumentation. Einige Dokumentationsfehler konnten durch die oben beschriebenen Kontrollinstanzen ermittelt werden. Durch die nicht eigenhändige Eingabe der Daten ist jedoch nicht auszuschließen, dass Dokumentationsfehler nicht immer als solche identifiziert werden konnten, da sich die Abweichungen möglicherweise im Rahmen der Plausibilität befanden. Dies kann mittels Clusterbildung, wie in den ersten Jahren der Dokumentation erfolgt, verhindert werden, da nur zwischen plausiblen Antwortmöglichkeiten gewählt werden kann. Andererseits liefert die numerische Angabe einen höheren Informationswert, ist jedoch (z.B. durch Zahlendreher) deutlich anfälliger für Fehleingaben.

In einigen Fällen wurden auch keine Angaben zu verschiedenen Parametern gemacht. Zum Teil wurden die Werte nicht bestimmt, andererseits ergänzten einige Praxen nach Rückfrage verschiedene Werte, die bei der ersten Eingabe vergessen wurden.

Da sich diese Analyse auf die Patienten der Niedrigrisiko-Gruppen beschränkte, sind besonders die ungenauen Angaben beim IPSS-Wert problematisch. In einigen Fällen, bei denen alle IPSS-relevante Parameter angegeben wurden, konnte eine Diskrepanz zwischen dem von der Praxis angegebenen und rechnerisch ermittelten Wert festgestellt werden. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass auch gerade bei den Patienten, die keine vollständige Dokumentation der IPSS-relevanten Parameter aufwiesen, die Zuordnung zur IPSS-Gruppe nicht immer korrekt erfolgte.

Oben genannte Fehlerquellen sind allerdings typisch für derartige Erhebung der Daten und lassen sich bei auf Registern-basierenden Studien nicht komplett vermeiden.

## **5.3 Stärken der Studie**

### **5.3.1 Beschreibung der Regelversorgung**

Nach heutigem Kenntnisstand ist dieses Register das erste, das MDS-Patienten in der Regelversorgung in Deutschland erfasst hat. Da es sich bei MDS um eine meist über Jahre chronisch verlaufende Krankheit handelt, wird ein großer Teil der Patienten im ambulanten Sektor betreut. Dadurch entsteht ein realitätsnahes Bild der Krankheit, da besonders schwere oder untypische Fälle, die eher eine Seltenheit darstellen, häufig

durch eine vorwiegend stationäre Behandlung in Zentren für Hämatologie und Onkologie betreut werden.

### **5.3.2 Untersuchung der Transfusionsbedürftigkeit**

Die Transfusionsbedürftigkeit wird in den meisten bekannten Publikationen nur als ein Risikofaktor in Überlebens- oder AML-Übergangs- Studien angesehen. Diese Arbeit betrachtete die Transfusionsbedürftigkeit als ein Ereignis an sich. So ein unkonventioneller Blick auf die Transfusion ermöglichte nicht nur die genaue Betrachtung der Indikationen und Folgen dieser, sondern auch eine Untersuchung der potentiell prädiktiven Parameter.

### **5.3.3 Großes Patientenkollektiv**

Erfreulicherweise war das Interesse der niedergelassenen Zentren an der Teilnahme am Register sehr groß, was sich im Vergleich mit vorangegangenen Arbeiten von diesem Typ in einem sehr großen Patientenkollektiv widerspiegelt. Dadurch können die Ergebnisse auch bei einer gewissen Heterogenität der Patienten realitätsnahe Informationen liefern und in Zukunft zu Evidenz-basierten Therapieentscheidungen führen.

### **5.3.4 Langzeitbeobachtung**

Ein weiterer Vorteil, den diese Art der Datenerhebung mit sich bringt, ist ein längerer Beobachtungszeitraum, der gerade bei Krankheiten, die wie MDS sehr langwierig und chronisch verlaufen, den punktuellen Beschreibungen überlegen ist. Mit einer durchschnittlicher Beobachtungszeit von 30 Monaten, kann von einer zufriedenstellenden Zeitperiode gesprochen werden.

## **5.4 Zukunftsperspektiven**

Die Beschränkung des Patientenkollektivs auf die im niedergelassenen Bereich betreuten Patienten zeichnet einerseits die Stärke dieser Arbeit aus, da dieses Kollektiv die Lücke zu den bisherigen derartigen Publikationen schließt, andererseits führt dies jedoch zu einem gewissen Selektionsbias. Es wäre sehr interessant, eine Datenerhebung durchzuführen, die sowohl den ambulanten wie auch den stationären Sektor für Hämatologie und Onkologie berücksichtigt. Es stellen sich die Fragen, wie sich die beiden Patientengruppen in der Charakteristik aber auch in der Therapie und im Verlauf voneinander unterscheiden. Dies lässt sich zwar ansatzweise mithilfe der Literatur erforschen, wie oben

zum Teil erfolgt, würde jedoch in einer Studie, die keine der Gruppen ausschließt, noch spannendere Vergleiche ermöglichen.

Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass, je länger die Transfusionsunabhängigkeit besteht, umso länger überleben die Patienten, auch nach Eintreten der Transfusionsbedürftigkeit. Es erscheint daher plausibel anzunehmen, dass die frühe Therapie mit ESAs bzw. Luspatercept anstelle einer EK-Transfusion zu einem Überlebensvorteil führen könnte. Dies muss jedoch durch weitere Studien belegt werden. Zwar wurde der Vorteil der ESA-Therapie bereits mehrmals beschrieben, die Patienten bekamen jedoch in vielen Fällen zusätzlich EK-Konzentrate <sup>92</sup>. Auch die Verlängerung des Transfusionsfreien Intervalls durch die ESA-Therapie bei den zuvor nicht transfundierten Patienten wurde bereits beschrieben <sup>90</sup>. Ein eindeutiger Nutzen sollte durch weitere Studien, idealerweise prospektiv und randomisiert oder retrospektiv mit sog. „matched pairs“, belegt werden.

Um die möglichen prädiktiven Parameter im Hinblick auf die Transfusionsbedürftigkeit, insbesondere aber die genetischen Aberrationen, zu überprüfen, wäre ein größeres Patientenkollektiv notwendig. Erst dann könnten diese Parameter in der Cox Regression berücksichtigt werden.

## 6 Literaturverzeichnis:

### Uncategorized References

1. Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C, et al. Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Dusseldorf MDS-registry. *Leukemia research* 2011; 35(12): 1591-6.
2. Haferlach Thorsteen, Bacher Ulrike, Gattermann Norbert, Aristoteles G. *Myelodysplastische Syndrome von A bis Z*. 3 ed. Stuttgart, Deutschland: Thieme; 2014.
3. Galton DAG. The myelodysplastic syndromes. *Scandinavian Journal of Haematology* 1986; 36(S45): 11-20.
4. Block M, Jacobson LO, Bethard WF. PRELEUKEMIC ACUTE HUMAN LEUKEMIA. *Journal of the American Medical Association* 1953; 152(11): 1018-28.
5. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *British journal of haematology* 1976; 33(4): 451-8.
6. Germing U, Strupp C, Kundgen A, et al. No increase in age-specific incidence of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2004; 89(8): 905-10.
7. Brunning RD, Orazi A, Germing U, et al. Myelodysplastic syndromes. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2007: 87-104.
8. Aul C, Giagounidis A, Germing U. Myelodysplastische Syndrome. *Der Internist* 2010; 51(2): 169-84.
9. Strom SS, Gu Y, Gruschkus SK, Pierce SA, Estey EH. Risk factors of myelodysplastic syndromes: a case-control study. *Leukemia* 2005; 19(11): 1912-8.
10. Nagata C, Shimizu H, Hirashima K, et al. Hair dye use and occupational exposure to organic solvents as risk factors for myelodysplastic syndrome. *Leukemia research* 1999; 23(1): 57-62.
11. Haase D, Germing U, Schanz J, et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood* 2007; 110(13): 4385-95.
12. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89(6): 2079-88.
13. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012; 120(12): 2454-65.
14. Schanz J, Steidl C, Fonatsch C, et al. Coalesced multicentric analysis of 2,351 patients with myelodysplastic syndromes indicates an underestimation of poor-risk cytogenetics of myelodysplastic syndromes in the international prognostic scoring system. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011; 29(15): 1963-70.
15. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007; 25(23): 3503-10.
16. Schanz J, Tuchler H, Sole F, et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012; 30(8): 820-9.

17. Gattermann N, Kundgen A, Kellermann L, Zeffel M, Paessens B, Germing U. The impact of age on the diagnosis and therapy of myelodysplastic syndromes: results from a retrospective multicenter analysis in Germany. *European journal of haematology* 2013; 91(6): 473-82.
18. Zini G. Diagnostics and Prognostication of Myelodysplastic Syndromes. *Annals of laboratory medicine* 2017; 37(6): 465-74.
19. Hofmann W-K, Platzbecker U, Götze K, Stauder R, Passweg J, Ulrich Germing U. Myelodysplastische Syndrome (MDS)- Leitlinie. Juni 2018. [www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-syndrome-mds/@@guide-line/html/index.html](http://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-syndrome-mds/@@guide-line/html/index.html).
20. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *British journal of haematology* 1982; 51(2): 189-99.
21. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 1999; 10(12): 1419-32.
22. Nosslinger T, Reisner R, Koller E, et al. Myelodysplastic syndromes, from French-American-British to World Health Organization: comparison of classifications on 431 unselected patients from a single institution. *Blood* 2001; 98(10): 2935-41.
23. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114(5): 937-51.
24. Hasserjian RP, Orazi A, Brunning RD, et al. Myelodysplastic syndromes. In: SH S, Elias C, Harris N, et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017: 98-120.
25. Aul C, Gattermann N, Heyll A, Germing U, Derigs G, Schneider W. Primary myelodysplastic syndromes: analysis of prognostic factors in 235 patients and proposals for an improved scoring system. *Leukemia* 1992; 6(1): 52-9.
26. MDS-Register, das Register über Myelodysplastischen Syndrome. [www.mds-register.de](http://www.mds-register.de).
27. Voso MT, Fenu S, Latagliata R, et al. Revised International Prognostic Scoring System (IPSS) predicts survival and leukemic evolution of myelodysplastic syndromes significantly better than IPSS and WHO Prognostic Scoring System: validation by the Gruppo Romano Mielodisplasie Italian Regional Database. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013; 31(21): 2671-7.
28. de Swart L, Smith A, Johnston TW, et al. Validation of the revised international prognostic scoring system (IPSS-R) in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: a report from the prospective European LeukaemiaNet MDS (EUMDS) registry. *British journal of haematology* 2015; 170(3): 372-83.
29. Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood* 2004; 104(2): 579-85.
30. de Swart L, Crouch S, Hoeks M, et al. Impact of red blood cell transfusion dose density on progression-free survival in lower-risk myelodysplastic syndromes patients. *Haematologica* 2019.



31. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten Gesamtnovelle 2020. 2020. [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien\\_\\_BAEK\\_\\_zur\\_Therapie\\_mit\\_Blutkomponenten\\_und\\_Plasmaderivaten\\_-\\_Gesamtnovelle\\_2020.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien__BAEK__zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten_-_Gesamtnovelle_2020.pdf) (accessed 16.11.2020).
32. Malcovati L, Hellstrom-Lindberg E, Bowen D, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood* 2013; 122(17): 2943-64.
33. Cazzola M, Malcovati L. Myelodysplastic syndromes--coping with ineffective hematopoiesis. *The New England journal of medicine* 2005; 352(6): 536-8.
34. Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica* 2011; 96(10): 1433-40.
35. Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(30): 7594-603.
36. Gattermann N, Rachmilewitz EA. Iron overload in MDS-pathophysiology, diagnosis, and complications. *Annals of hematology* 2011; 90(1): 1-10.
37. Waszczuk-Gajda A, Madry K, Machowicz R, et al. Red Blood Cell Transfusion Dependency and Hyperferritinemia Are Associated with Impaired Survival in Patients Diagnosed with Myelodysplastic Syndromes: Results from the First Polish MDS-PALG Registry. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University* 2016; 25(4): 633-41.
38. List AF, Baer MR, Steensma DP, et al. Deferasirox reduces serum ferritin and labile plasma iron in RBC transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndrome. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012; 30(17): 2134-9.
39. Leitch HA, Parmar A, Wells RA, et al. Overall survival in lower IPSS risk MDS by receipt of iron chelation therapy, adjusting for patient-related factors and measuring from time of first red blood cell transfusion dependence: an MDS-CAN analysis. *British journal of haematology* 2017; 179(1): 83-97.
40. Hoeks M, Yu G, Langemeijer S, et al. Impact of treatment with iron chelation therapy in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes participating in the European MDS registry. *Haematologica* 2019.
41. Hellström-Lindberg E, Negrin R, Stein R, et al. Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. *British journal of haematology* 1997; 99(2): 344-51.
42. Platzbecker U, Symeonidis A, Oliva EN, et al. A phase 3 randomized placebo-controlled trial of darbepoetin alfa in patients with anemia and lower-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2017; 31(9): 1944-50.
43. Fenaux P, Haase D, Sanz GF, Santini V, Buske C. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2014; 25 Suppl 3: iii57-69.

44. Greenberg PL, Sun Z, Miller KB, et al. Treatment of myelodysplastic syndrome patients with erythropoietin with or without granulocyte colony-stimulating factor: results of a prospective randomized phase 3 trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (E1996). *Blood* 2009; 114(12): 2393-400.
45. EPREX® (epoetin alfa) Marketing Authorisation Extended to Include Treatment of Symptomatic Anaemia in Patients with Low or Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndromes 2017.
46. Fenaux P, Santini V, Spiriti MAA, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled, multicenter study evaluating epoetin alfa versus placebo in anemic patients with IPSS Low-Int1 risk MDS. *Haematologica* 2016; 101 71.
47. Fenaux P, Santini V, Spiriti MAA, et al. A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin- $\alpha$  in anemic patients with low-risk MDS. *Leukemia* 2018; 32(12): 2648-58.
48. Park S, Hamel J-F, Toma A, et al. Outcome of Lower-Risk Patients With Myelodysplastic Syndromes Without 5q Deletion After Failure of Erythropoiesis-Stimulating Agents. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35(14): 1591-7.
49. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *The New England journal of medicine* 2020; 382(2): 140-51.
50. Fenaux P, Kiladjian JJ, Platzbecker U. Luspatercept for the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes and primary myelofibrosis. *Blood* 2019; 133(8): 790-4.
51. Reblozyl (luspatercept); An overview of Reblozyl and why it is authorised in the EU. European Medicines Agency; 2020.
52. Passweg JR, Giagounidis AA, Simcock M, et al. Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized multicenter phase III trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care--SAKK 33/99. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011; 29(3): 303-9.
53. List A, Kurtin S, Roe DJ, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *The New England journal of medicine* 2005; 352(6): 549-57.
54. List A, Dewald G, Bennett J, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *The New England journal of medicine* 2006; 355(14): 1456-65.
55. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood* 2011; 118(14): 3765-76.
56. Steinmetz HT, Germing U, Sauer A, et al. Myelodysplastic syndromes (MDS) in regular care in Germany - the oldest patients come to the fore. *Leuk Lymphoma* 2018; 59(5): 1244-7.
57. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases* 1987; 40(5): 373-83.
58. Steinmetz H.T. WR, Haastert B., Sauer A., Lathan B., Lerchenmüller C., Tesch H., Germing U., Schmitz S. The relevance of the international prognostic scoring system (IPSS) for patients with myelodysplasia (MDS) at higher age. *Jahrestagung der -Deutschen, Österreichischen und -Schweizerischen -Gesellschaften für Hämatologie und -Medizinische Onkologie, Leipzig, 14–18 Oktober 2016: Abstracts 2016; 39: 61.*

59. Giobbie-Hurder A, Gelber RD, Regan MM. Challenges of guarantee-time bias. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013; 31(23): 2963-9.
60. Rollison DE, Howlander N, Smith MT, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood* 2008; 112(1): 45-52.
61. Madry K, Machowicz R, Waszczuk-Gajda A, et al. Demographic, Hematologic, and Clinical Features of Myelodysplastic Syndrome Patients: Results from the First Polish Myelodysplastic Syndrome Registry. *Acta haematologica* 2015; 134(2): 125-34.
62. Gonzalez-Porras JR, Cordoba I, Such E, et al. Prognostic impact of severe thrombocytopenia in low-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2011; 117(24): 5529-37.
63. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet (London, England)* 2016; 387(10021): 907-16.
64. Stauder R, Yu G, Koinig KA, et al. Health-related quality of life in lower-risk MDS patients compared with age- and sex-matched reference populations: a European LeukemiaNet study. *Leukemia* 2018; 32(6): 1380-92.
65. Dinmohamed AG, Visser O, van Norden Y, et al. Trends in incidence, initial treatment and survival of myelodysplastic syndromes: a population-based study of 5144 patients diagnosed in the Netherlands from 2001 to 2010. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2014; 50(5): 1004-12.
66. Oguma S, Yoshida Y, Uchino H, Maekawa T, Nomura T, Mizoguchi H. Clinical characteristics of Japanese patients with primary myelodysplastic syndromes: a cooperative study based on 838 cases. *Anemia Study Group of the Ministry of Health and Welfare. Leukemia research* 1995; 19(3): 219-25.
67. Chen B, Zhao WL, Jin J, et al. Clinical and cytogenetic features of 508 Chinese patients with myelodysplastic syndrome and comparison with those in Western countries. *Leukemia* 2005; 19(5): 767-75.
68. Lee JH, Lee JH, Shin YR, et al. Application of different prognostic scoring systems and comparison of the FAB and WHO classifications in Korean patients with myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2003; 17(2): 305-13.
69. Mukiibi JM, Paul B. Myelodysplastic syndromes (MDS) in Central Africans. *Tropical and geographical medicine* 1994; 46(1): 17-9.
70. Gologan R, Georgescu D, Tatic A, Radulescu I, Vasilache D. Epidemiological data from the registry of patients with myelodysplastic syndrome in a single hospital center of Romania. *Leukemia research* 2009; 33(11): 1556-61.
71. Matsuda A, Germing U, Jinnai I, et al. Difference in clinical features between Japanese and German patients with refractory anemia in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2005; 106(8): 2633-40.
72. Paydas S. Young age MDS: differences between Western and Eastern countries. *Leukemia research* 2006; 30(3): 362.
73. Kuendgen A, Matsuda A, Germing U. Differences in epidemiology of MDS between Western and Eastern countries: Ethnic differences or environmental influence? *Leukemia research* 2007; 31(1): 103-4.
74. Levine EG, Bloomfield CD. Leukemias and myelodysplastic syndromes secondary to drug, radiation, and environmental exposure. *Seminars in oncology* 1992; 19(1): 47-84.

75. Germing U, Aul C, Niemeyer CM, Haas R, Bennett JM. Epidemiology, classification and prognosis of adults and children with myelodysplastic syndromes. *Annals of hematology* 2008; 87(9): 691-9.
76. Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST. Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. *Cancer* 2007; 109(8): 1536-42.
77. Lucca U, Tettamanti M, Mosconi P, et al. Association of mild anemia with cognitive, functional, mood and quality of life outcomes in the elderly: the "Health and Anemia" study. *PloS one* 2008; 3(4): e1920.
78. Nilsson-Ehle H, Jagenburg R, Landahl S, Svanborg A. Blood haemoglobin declines in the elderly: implications for reference intervals from age 70 to 88. *European journal of haematology* 2000; 65(5): 297-305.
79. Gowanlock Z, Sriram S, Martin A, Xenocostas A, Lazo-Langner A. Erythropoietin Levels in Elderly Patients with Anemia of Unknown Etiology. *PloS one* 2016; 11(6): e0157279.
80. Chabot-Richards DS, George TI. Leukocytosis. *International journal of laboratory hematology* 2014; 36(3): 279-88.
81. Kikuchi S, Kobune M, Iyama S, et al. Prognostic significance of serum ferritin level at diagnosis in myelodysplastic syndrome. *International journal of hematology* 2012; 95(5): 527-34.
82. Cortelezzi A, Cattaneo C, Cristiani S, et al. Non-transferrin-bound iron in myelodysplastic syndromes: a marker of ineffective erythropoiesis? *The hematology journal : the official journal of the European Haematology Association* 2000; 1(3): 153-8.
83. Ong KH, Tan HL, Lai HC, Kuperan P. Accuracy of various iron parameters in the prediction of iron deficiency in an acute care hospital. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore* 2005; 34(7): 437-40.
84. Cazzola M, Malcovati L. Prognostic classification and risk assessment in myelodysplastic syndromes. *Hematology/oncology clinics of North America* 2010; 24(2): 459-68.
85. Malcovati L. Impact of transfusion dependency and secondary iron overload on the survival of patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia research* 2007; 31 Suppl 3: S2-6.
86. Jabbour E, Kantarjian HM, Koller C, Taher A. Red blood cell transfusions and iron overload in the treatment of patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer* 2008; 112(5): 1089-95.
87. Porter JB. Practical management of iron overload. *British journal of haematology* 2001; 115(2): 239-52.
88. Park S, Sapena R, Kelaidi C, et al. Ferritin level at diagnosis is not correlated with poorer survival in non RBC transfusion dependent lower risk de novo MDS. *Leukemia research* 2011; 35(11): 1530-3.
89. Balducci L. Transfusion independence in patients with myelodysplastic syndromes: impact on outcomes and quality of life. *Cancer* 2006; 106(10): 2087-94.
90. Garelius HK, Johnston WT, Smith AG, et al. Erythropoiesis-stimulating agents significantly delay the onset of a regular transfusion need in nontransfused patients with lower-risk myelodysplastic syndrome. *Journal of internal medicine* 2017; 281(3): 284-99.
91. Killick SB, Carter C, Culligan D, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes. *British journal of haematology* 2014; 164(4): 503-25.

92. Park S, Kelaidi C, Sapena R, et al. Early introduction of ESA in low risk MDS patients may delay the need for RBC transfusion: a retrospective analysis on 112 patients. *Leukemia research* 2010; 34(11): 1430-6.
93. Wang F, Ni J, Wu L, Wang Y, He B, Yu D. Gender disparity in the survival of patients with primary myelodysplastic syndrome. *Journal of Cancer* 2019; 10(5): 1325-32.
94. Nosslinger T, Tuchler H, Germing U, et al. Prognostic impact of age and gender in 897 untreated patients with primary myelodysplastic syndromes. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2010; 21(1): 120-5.
95. Lewis S, Oscier D, Boulwood J, et al. Hematological features of patients with myelodysplastic syndromes associated with a chromosome 5q deletion. *American journal of hematology* 1995; 49(3): 194-200.
96. Giagounidis AA, Germing U, Wainscoat JS, Boulwood J, Aul C. The 5q- syndrome. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)* 2004; 9(4): 271-7.

## 7 Anhang

### 7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Fenster "Registrierung" .....	30
Abbildung 2. Fenster "Begleiterkrankung" .....	31
Abbildung 3. Fenster "Anamnese-Primärdiagnose". Die Möglichkeit der Differenzierung zwischen Transfusionsarten bestand seit der Neuerfassung 2012. Ab 2014 konnte zudem die Anzahl von Konserven angegeben werden. ....	32
Abbildung 4. Ausschnitt aus dem MDS-Register, Erstausgabe, Fenster "Anamnese-Periphere Blutdiagnostik.....	34
Abbildung 5. Ausschnitt aus dem MDS-Register, Zweitausgabe (ab 1.07.2012), Fenster "Anamnese- Periphere Blutdiagnostik.....	34
Abbildung 6. Ausschnitt aus dem MDS-Register, Zweitausgabe (ab 1.07.2012), Fenster "Anamnese- Knochenmark: Zytologie und Histologie.....	35
Abbildung 7. Ausschnitt aus dem MDS-Register, Zweitausgabe (ab 1.07.2012), Fenster "Anamnese- Knochenmark: Zytologie und Histologie" .....	36
Abbildung 8. Ausschnitt aus dem MDS-Register, Zweitausgabe (ab 1.07.2012), Fenster "Verlauf der Erkrankung" .....	37
Abbildung 9. Fenster "Abschlussdokumentation" .....	39
Abbildung 10. Graphische Darstellung des Ausschlussprozesses der Patienten, die die Einschlusskriterien nicht erfüllten. ....	44
Abbildung 11. Verteilung des Hb-Wertes [g/dl] aufgeteilt nach Altersklassen (<70 Jahre: N=339, 70-<75 Jahre: N=303, 75-<80 Jahre: N=306, >=80 Jahre: N= 268). Die Summe der prozentuellen Angaben weicht geringfügig von 100% ab. Dem liegen die Rundungen zu Grunde. ....	49
Abbildung 12. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt den Eintritt der Erythrozyten-Konzentrate-Transfusionsbedürftigkeit aufgeteilt nach IPSS-Wert. Der p-Wert betrug in Log- Rank-Test <0,001. ....	58
Abbildung 13. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt den Eintritt der Erythrozyten-Konzentrate-Transfusionsbedürftigkeit aufgeteilt nach Altersklassen. Der p-Wert betrug in Log-Rank-Test <0,001. ....	59
Abbildung 14. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt den Eintritt der Erythrozyten-Konzentrate-Transfusionsbedürftigkeit aufgeteilt nach Altersklassen und IPSS. Der p-Wert betrug in Log- Rank-Test jeweils <0,001. ....	60
Abbildung 15. Darstellung der Korrelation zwischen Bedarf an Erythrozytenkonzentraten pro transfusionsbedürftigen Patienten und der Beobachtungszeit in Monaten.....	63
Abbildung 16. Boxplot stellt die Verteilung des niedrigsten Hb-Wertes pro Beobachtungsquartal bei allen Patienten, die nach dem 1.7.12 in das Register aufgenommen wurden. Der Hb-Wert von 10,25 g/dl wurde markiert. ....	64

Abbildung 17. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt die Überlebenszeit aufgeteilt nach Transfusionsbedürftigkeit im Verlauf. ( $p < 0,001$ ) .....	65
Abbildung 18. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt die Überlebenszeit nach der ersten Transfusion aufgeteilt nach transfusionsfreier Zeit. ( $p < 0,0001$ ).....	66

## 7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. FAB-Klassifikation aus dem Jahr 1982 nach Bennet et al. ....	14
Tabelle 2. WHO Klassifikation der MDS aus dem Jahr 2008. ....	15
Tabelle 3. Düsseldorf-Score nach Aul et al. ....	16
Tabelle 4 IPSS Punktwerte. ....	17
Tabelle 5. Risikogruppen nach IPSS ....	17
Tabelle 6. WHO-classification-based prognostic scoring system (WPSS) nach Malcovati et al. 2007. ....	18
Tabelle 7. IPSS-R Kriterien nach Greenberg et al. <sup>13</sup> ....	19
Tabelle 8. Modifizierter Nordic Score für Patienten der Niedrigrisiko Gruppen. ....	22
Tabelle 9. Die periphere Blutdiagnostik Parameter, die bei der Erstdiagnose erfasst wurden. ....	33
Tabelle 10. Auswahl an MDS-spezifischer Therapie ....	38
Tabelle 11. Auswahl der Therapie mit Wachstumsfaktoren ....	39
Tabelle 12. Vorgehen bei der Ermittlung des endgültigen IPSS-Wertes. ....	42
Tabelle 13. Verteilung der Patienten nach WHO-Subtyp, aufgeteilt nach IPSS-Wert. Die Summe der prozentuellen Angaben weicht geringfügig von 100% ab. Dem liegen die Rundungen zu Grunde. Prozentwerte spaltenweise. ....	46
Tabelle 14. Vergleich der vorhandenen gegenüber fehlenden Angaben der Erstdiagnose. Die Summe der prozentuellen Angaben weicht geringfügig von 100% ab. Dem liegen die Rundungen zu Grunde. Prozentwerte zeilenweise. *bis 30.06.2012 (N=559) ** ab 01.07.2012 (N=681). Gesamtzahl N=1240. ....	47
Tabelle 15. Hämoglobinwert [g/dl] bei der Erstdiagnose klassiert. Die Summe der prozentuellen Angaben weicht geringfügig von 100% ab. Dem liegen die Rundungen zu Grunde. Prozentwerte spaltenweise. (p<0,001) ....	48
Tabelle 16. Die quantitativen Ergebnisse der deskriptiven Statistik in Bezug auf Thrombozyten [N/μl], Leukozyten [10 <sup>3</sup> /μl] und neutrophilen Granulozyten [10 <sup>3</sup> /μl] bei Erstdiagnose der Patienten, die ab dem 01.07.2012 in das Register aufgenommen wurden, aufgeteilt nach IPS-Score. (p<0,001 für alle Parameter).....	50
Tabelle 17. Thrombozytenzahl bei der Erstdiagnose, klassiert. Die Angaben aufgeteilt nach IPSS-Wert. Die Summe der prozentuellen Angaben weicht geringfügig von 100% ab. Dem liegen die Rundungen zu Grunde. Prozentwerte spaltenweise. (p<0,001)	50
Tabelle 18. Leukozytenzahl bei der Erstdiagnose, klassiert. Die Angaben aufgeteilt nach IPSS-Wert. Die Summe der prozentuellen Angaben weicht geringfügig von 100% ab. Dem liegen die Rundungen zu Grunde. Prozentwerte spaltenweise (p<0,001) .....	51
Tabelle 19. Anzahl neutrophiler Granulozyten bei der Erstdiagnose, klassiert. Die Angaben aufgeteilt nach IPSS-Wert. Die Summe der prozentuellen Angaben weicht geringfügig von 100% ab. Dem liegen die Rundungen zu Grunde. Prozentwerte spaltenweise. (p<0,000) .....	51



Tabelle 20. Erythropoetinwert bei der Erstdiagnose, klassiert und aufgeteilt nach IPSS-Wert. Die Summe der prozentuellen Angaben weicht geringfügig von 100% ab. Dem liegen die Rundungen zu Grunde. Prozentwerte spaltenweise. (p=0,008) .....	52
Tabelle 21. Ferritinwert bei der Erstdiagnose, klassiert und aufgeteilt nach IPSS-Wert. Die Summe der prozentuellen Angaben weicht geringfügig von 100% ab. Dem liegen die Rundungen zu Grunde. Prozentwerte spaltenweise. (p=0,974) .....	53
Tabelle 22. Die quantitativen Ergebnisse der deskriptiven Statistik in Bezug auf den Ferritinwert bei der Erstdiagnose anhand der Dokumentation der Patienten, die ab dem 01.07.2012 in das MDS-Register aufgenommen wurden. (p=0,391) .....	53
Tabelle 23. Retikulozyten, Folsäure, Vitamin B12 bei der Erstdiagnose, klassiert und aufgeteilt nach IPSS-Wert. Die Summe der prozentuellen Angaben weicht geringfügig von 100% ab. Dem liegen die Rundungen zu Grunde. Prozentwerte spaltenweise. ....	54
Tabelle 24. LDH und CRP bei der Erstdiagnose, klassiert und aufgeteilt nach IPSS-Wert. Die Summe der prozentuellen Angaben weicht geringfügig von 100% ab. Dem liegen die Rundungen zu Grunde. Prozentwerte spaltenweise. (*exakter Test nach Fischer)	54
Tabelle 25. Blasten-Anteil [%] im Knochenmark, zytologisch und histologisch ermittelt. Die Angaben aufgeteilt nach IPSS-Wert. Die Summe der prozentuellen Angaben weicht geringfügig von 100% ab. Dem liegen die Rundungen zu Grunde. Prozentwerte spaltenweise.....	55
Tabelle 26. Häufigkeit der verschiedenen genetischen Aberrationen .....	56
Tabelle 27. Die allgemeine sowie Erythrozyten- und Thrombozyten-Transfusionsbedürftigkeit bei der Erstdiagnose. Die Angaben aufgeteilt nach IPSS-Wert. Die Summe der prozentuellen Angaben weicht geringfügig von 100% ab. Dem liegen die Rundungen zu Grunde. Prozentwerte spaltenweise. ....	57
Tabelle 28. Anzahl der Patienten die Erythrozytenkonzentrate erhalten haben in Relation zu dokumentierten Patienten.....	62
Tabelle 29. Mittlere Überlebenszeit nach der ersten Transfusion abhängig von dem Zeitpunkt der ersten Transfusion. (p<0,001) .....	66
Tabelle 30. Auflistung der potenziellen prognostischen Parameter, die bei der Erstdiagnose angegeben wurden. ....	67
Tabelle 31. Auflistung der Mutationen, die potenziell eine prognostische Bedeutung auf EK-Transfusionsbedürftigkeit aufweisen könnten. Es wurden die Mutationen untersucht, die in mindestens 20 Fällen vorkamen (N>20). ....	68
Tabelle 32. Die Ergebnisse der Cox-Regression, um prognostische Faktoren für EK-Transfusionsbedürftigkeit zu identifizieren. ....	69

## 8 Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

- EHA-2019, Poster 1155:

Factors associated with the need for transfusions in Patients with lower risk myelodysplastic syndrome (MDS). Data from the regular care MDS-Registry in Germany

H. T. Steinmetz, J. Toczec-Thiel, M. Hellmich, J. Lipke, R. Liersch, A. Sauer, H. Tesch, J. Hessling, S. Schmitz

- Oncol. Res Treat 2018;41 (suppl 4): 95; DGHO-Abstract A-0986-0016-00264, Poster 298

The need for transfusions in patients with lower risk myelodysplastic syndrome (MDS). Data from the regular care MDS-registry in Germany.

H.T. Steinmetz, J. Toczec-Thiel, M. Hellmich, R. Aludin, J. Lipke, R. Liersch, A. Sauer, H. Tesch, J. Heßling, S. Schmitz