

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

Vergleich der Prognosescores IPSS und IPSS-R anhand von Daten
des MDS-Registers der niedergelassenen Schwerpunktpraxen und
des Düsseldorfer MDS-Registers

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

vorgelegt von

Eleni Liolidis-Ralle

aus Thessaloniki

promoviert am 14. Juli 2021

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G.R. Fink
1. Gutachter: Professor Dr. med. S. Schmitz
2. Gutachterin: Professorin Dr. med. B.E. Gathof

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 geistigen Herstellung 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.

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 24/2011) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, 18.12.2020

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden ohne meine Mitarbeit in dem MV-Zentrum für Onkologie und Hämatologie bzw. der teilnehmenden Zentren des MDS-Registers und in dem Universitätsklinikum Düsseldorf – Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie ermittelt.

Danksagung

Herrn Professor Schmitz, Doktorvater und Facharzt für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Köln: Ein besonderes Dankeschön für die zuverlässige, beständige und hilfsbereite Betreuung.

Herrn Professor Germing, Facharzt für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Düsseldorf: Vielen Dank für die Hilfsbereitschaft und schnelle Rückmeldung, auf die ich mich trotz Ihrer Belastung in der Klinik stets verlassen konnte.

Die teilnehmenden Praxen des MDS-Registers: Vielen Dank für die zügige und komplikationslose Übermittlung der Daten.

Studienbüro-Team insbesondere Isolde Böttinger und Roia Aludin: Ein Dankeschön für die Beantwortung meiner Fragen und Hilfestellungen.

Ulrich Korwitz, Biologe und Wissenschaftlicher Bibliothekar, Leitender Bibliotheksdirektor 1996–2016: Vielen Dank für die Einführung und Unterstützung bei der medizinischen Literaturrecherche.

Steffen Ralle, meinem Ehemann: Vielen Dank für die Unterstützung und den Glauben an mich.

Stergios Liolidis, Christina Liolidou und Anastasios Liolidis meinen Eltern und meinem Bruder: Vielen Dank für die Unterstützung, den Halt und das Vertrauen. Ohne Euch wäre das alles nicht möglich.

Lena Riemer und Karin Ralle: Lieben Dank für die aufbauenden und motivierenden Worte und die Durchsicht meiner Arbeit.

Lesehinweis

In dieser Arbeit wurde aus Gründen der besseren Lesbarkeit die männliche Sprachform gewählt. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten sind in dieser Form mitangesprochen. Somit dient die männliche Schreibweise als Synonym.

1	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	9
2	EINLEITUNG.....	12
2.1	Myelodysplastisches Syndrom – das Krankheitsbild	12
2.1.1	Definition und Grundlagen	12
2.1.2	Klinik und Diagnostik	13
2.1.3	Risikofaktoren	18
2.1.4	Pathogenese	19
2.1.5	Klassifikationen	19
2.1.5.1	FAB	19
2.1.5.2	WHO.....	20
2.1.6	Prognosen	22
2.1.6.1	Prognosefaktoren	22
2.1.6.2	Prognosescores	24
2.1.6.2.1	IPSS, IPSS-R, IPSS-RA	24
2.1.6.2.2	IPSS including LDH.....	29
2.1.6.2.3	WPSS und WPSS-A	29
2.1.6.2.4	Düsseldorf Score.....	32
2.1.6.2.5	Bournemouth Score	32
2.1.6.2.6	New MDS Model.....	33
2.1.7	Frailty, Lebensqualität und Komorbidität	35
2.1.7.1	Frailty Scale und Index	35
2.1.7.2	Quality of Life in Myelodysplasia Scale (QUALMS).....	36
2.1.7.3	Komorbiditäten-Indizes	38
2.1.8	Therapie	45
3	MATERIAL UND METHODEN.....	48
3.1	Datenerhebung.....	48
3.1.1	Patientenpopulation A	49
3.1.1.1	Dokumentationsverfahren bis zum 30.06.2012	50
3.1.1.2	Dokumentationsverfahren ab dem 01.07.2012	51
3.1.1.3	Dokumentationsverfahren der zytogenetischen Befunde	53
3.1.2	Patientenpopulation B.....	53
3.1.3	Ein- und Ausschlussmerkmale	54
3.1.3.1	Einschlusskriterien.....	54
3.1.3.2	Ausschlusskriterien.....	54
3.1.4	Spezifizierung der Patientenausscheidung	55
3.1.4.1	Patientenpopulation A	55
3.1.4.2	Patientenpopulation B.....	56
3.1.5	Bewertungen der Datensammlung für die Berechnung IPSS / IPSS-R....	57
3.1.5.1	Diagnostik - Periphere Blutbilddiagnostik	57
3.1.5.2	Diagnostik - Zytologie Knochenmark	58
3.1.5.3	Diagnostik - Zytogenetik des Knochenmarks	59
3.1.5.4	Blasteneinteilung der Kategorie < 5 % der Patientenpopulation A.....	61
3.1.5.4.1	Übersicht.....	61
3.1.5.4.2	Berechnungsmethode.....	61
3.1.6	Vergleichbarkeit des Prognosescores IPSS und IPSS-R	62
3.1.7	Registerqualität	62
3.1.7.1	Patientenpopulation A	62

3.1.7.2	Patientenpopulation B.....	63
3.1.8	Statistische Auswertung	63
4	ERGEBNISSE.....	65
4.1	Überblick über die Patientendaten	65
4.2	Patientenkollektiv nach Altersgruppen im IPSS bzw. IPSS-R.....	67
4.3	Patientenkollektiv nach Geschlecht im IPSS bzw. IPSS-R.....	69
4.4	Patientenkollektiv nach zytogenetischer Aberration im IPSS / IPSS-R....	72
4.5	Patientenkollektiv nach einzelnen Aberrationen im IPSS bzw. IPSS-R ...	77
4.6	Registerqualitätskontrolle.....	78
4.6.1	Patientenpopulation A	78
4.6.1.1	Zytogenetischer Befund.....	79
4.6.1.2	Laborwerte	80
4.6.1.3	Auswirkungen auf den Prognosescore IPSS	82
4.6.2	Patientenpopulation B.....	84
4.6.2.1	Laborparameter.....	84
4.6.2.2	Auswirkung auf den Prognosescore IPSS	84
4.6.2.3	Auswirkung auf den Prognosescore IPSS-R	85
4.7	Vergleich der Prognosescores IPSS und IPSS-R.....	87
4.8	Überlebenszeit IPSS bzw. IPSS-R.....	89
4.8.1	Übersicht.....	89
4.8.2	Überleben nach Altersgruppen und Geschlecht	91
4.8.3	Überlebensrate	92
4.8.4	Post-Hoc-Test im IPSS bzw. IPSS-R	97
4.9	Analyse der „intermediate risk“- und „high risk“-Gruppe des IPSS-R ...	97
4.9.1	IPSS-R „intermediate risk“	97
4.9.2	IPSS-R „high risk“	99
4.10	Analyse der Blastenanteile.....	101
4.10.1	Übersicht Berechnungsmethode	101
4.10.2	Überlebensrate zur Plausibilitätsprüfung.....	102
4.10.3	Kontrolluntersuchung der Blastenbestimmung < 5 %	104
5	DISKUSSION.....	106
5.1	Vergleich IPSS und IPSS-R.....	106
5.2	IPSS-R.....	106
5.2.1	Zytogenetik	106
5.2.2	Risikoklassifikation	107
5.2.2.1	„Low risk“-Kategorie	107
5.2.2.2	„Intermediate risk“-Kategorie	107

5.3	Bewertung von Prognosescores	109
5.4	Schwierigkeiten bei der Blastenzählung	111
5.5	Weitere prognostische Parameter	111
5.5.1	Frailty, Komorbidität und Lebensqualität	111
5.5.2	Molekulargenetik und Prognosescore	112
5.6	Registerqualität.....	113
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	115
7	LITERATURVERZEICHNIS	117
8	ANHANG	127
8.1	Tabellenverzeichnis	127
8.2	Abbildungsverzeichnis	130
9	LEBENS LAUF.....	132

1 Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AML	akute myeloische Leukämie
bzw.	beziehungsweise
Ca	Cancer
ca.	circa
CCI	Charlson Comorbidity Index
CD34	Oberflächenprotein und Zelladhäsionsmolekül
CMML	Chronische myelomonozytäre Leukämie
CRP	C-reaktives Protein
CSHA	Canadian Study of Health and Aging
del	Deletion
der	Derivat
d.h.	das heißt
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EF	Ejektionsfraktion
FAB	französisch amerikanisch britische Arbeitsgruppe
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
g/dl	Gramm pro Deziliter
ggf.	gegebenenfalls
global MDACC MDS Model	Global MD Anderson Cancer Center MDS Model
Hb	Hämoglobin
HCT-CI	Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index
HLA	Human Leukocyte Antigen
HR-MDS	high-risk MDS
i	Isoschromosom17q
IBM	International Business Machines Corporation
idic	Isodizentrisches Chromosom
inkl.	inklusive
inv	Inversion
IPSS	International Prognostic Scoring System
IPSS-R	Revised International Prognostic Scoring System

IPSS-RA	Revised International Prognostic Scoring System Alter
IPSS-R-DLH	IPSS-R dichotomizing lower vs. higher risk
ISCN	International System for Human Cytogenetic Nomenclature
IWGM-MD	International Working Group on Morphology of Myelodysplastic Syndrome
JÜR	Jahresüberlebensrate
KHK	koronare Herzkrankheit
KM	Knochenmark
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LJ	Lebensjahr
LR-MDS	low-risk MDS
mar	Markerchromosom
MDAS	MD Anderson Risk Model Score
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MDS-CI	MDS Comorbidity Score
MDSdel(5q)	MDS mit einer Deletion 5 am langen Arm des Chromosom 5
MDS-EB1/2	MDS mit Blastenexcess
MDS-MLD	MDS mit Multilineage Dysplasia
MDS-RS-MLD	MDS mit Multilineage Dysplasia und Ringsideroblasten
MDS-RS-SLD	MDS mit Single Lineage Dysplasia und Ringsideroblasten
MDS-SLD	MDS mit Single Lineage Dysplasia
MDS-U	MDS unklassifiziert
mind.	mindestens
MPSS/MDAPSS	MD Anderson Prognostic Scoring System
MÜR	Monatsüberlebensrate
MV-Zentrum	Medizinisches Versorgungszentrum
N	statistische Größe der Grundgesamtheit
NCCSS	New Comprehensive Cytogenetic Scoring System
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter

NMR	Noninvasive MRI-based Liver Iron Quantification
o.g.	oben genannt
(p)	kurzer Arm des Chromosoms
p	Signifikanz
PB	peripheres Blutbild
Prof.	Professor
(q)	langer Arm des Chromosoms
QUALMS	Quality of Life in Myelodysplasia Scale
RA	Refraktäre Anämie
RAEB	Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss
RAEB-T	RAEB in Transformation
RARS	Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten
RCMD	Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie
RCMD-RS	Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie und Ringsideroblasten
sog.	sogenannt
SPSS	Marke für eine Statistik- und Analysensoftware der Firma IBM
t	Translokation
t-Test	Hypothesentest mit t-verteilter Testprüfgröße
u.a.	unter anderem
U/l	Unit pro Liter
v.a.	vor allem
WHO	World Health Organization
WPSS	WHO classification based prognostic scoring system
WPSS-A	age-adjusted WPSS
z.B.	zum Beispiel
-7, -5, -13, -Y	Monosomie 7, Monosomie 5, Monosomie 13, Monosomie Y
/μl	pro Mikroliter
%	Prozent

2 Einleitung

2.1 Myelodysplastisches Syndrom – das Krankheitsbild

2.1.1 Definition und Grundlagen

Die Bezeichnung „myelodysplastisch“ wird gebildet aus drei Wörtern griechischen Ursprungs: „myelo“, mit der Bedeutung „das Knochenmark betreffend“, „dys“, ein Präfix, der für „schlecht“, „fehl-“ oder „miss-“ steht und das Wort „plasie“ – „formen“, „schaffen“. Der Begriff „Syndrom“ bezeichnet zunächst ein „Krankheitsbild, das sich aus dem Zusammentreffen verschiedener charakteristischer Symptome ergibt“ (Dudenredaktion, 18.05.2018). Das myelodysplastische Syndrom (MDS) ist kein Syndrom an sich (Hossfeld et al., 2001). Es handelt sich um eine heterogene Erkrankung der hämatopoetischen Stammzellen mit einer quantitativen und qualitativen Knochenmarksstörung einer oder mehrerer Zellreihen der Hämatopoese (Erythrozytopoese, Granulozytopoese, Megakaryozytopoese) (Aul et al., 1984; Cazzola and Malcovati, 2005; Hossfeld et al., 2001; Janssen et al., 1989). Die Risikoerhöhung, in eine akute Leukämie (AML) überzugehen, beträgt 20-25 % (Germing et al., 2008; Germing et al., 2013). 1953 wurde die Erkrankung als „präleukämische Phase“ erkannt und definiert (Aul et al., 1984; Block et al., 1953). Der Terminus „myelodysplastisches Syndrom“ fand 1977 seinen Beginn (Aul et al., 1984).

MDS gehört zu den häufigsten malignen hämatologischen Erkrankungen in den westlichen Ländern (Cazzola and Malcovati, 2005). Die Prävalenz liegt bei 7/100.000 und die Inzidenz beträgt 4-5/100.000 Einwohner pro Jahr. Bei den über 60-Jährigen steigt die Inzidenz jedoch auf 20-50/100.000 Einwohner an (Cazzola and Malcovati, 2005; Neukirchen et al., 2011). Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 72 und 75 Jahren und 80 % der erkrankten Patienten sind über 60 Jahre alt (Aul et al., 1992a; Germing et al., 2012). Nur knapp 10 % der an MDS erkrankten Patienten sind jünger als 50 Jahre (Kuendgen et al., 2006). Männer sind – vor allem bei den über 80-Jährigen – dabei etwas häufiger betroffen als Frauen (Neukirchen et al., 2011). In der WHO-Subgruppe MDSdel(5q) und in der Altersspanne unter 50 dagegen prädominieren die Frauen (Fenaux et al., 1990; Giagounidis, 2020; Kuendgen et al., 2006).

Die Ursachen, die zu einem Versterben von MDS-Patienten führen, können in zwei unterschiedliche Gruppen eingeteilt werden: in die erkrankungsbedingten und in die nicht-erkrankungsbedingten Todesursachen. Dabei ist die Todesursache bei ¼ der

MDS-Patienten mit den Ursachen der Gesamtbevölkerung gleichzusetzen. Bei $\frac{3}{4}$ dagegen handelt es sich um eine sogenannte Übersterblichkeit. Unter dem Begriff versteht man ein Versterben, welches verfrüht bzw. mit einer durchschnittlichen Lebenserwartung nicht übereinstimmend ist. Es zeigt sich kein Unterschied bezüglich der Todesursachen beim primären und sekundären MDS. 83 % der an MDS erkrankten Patienten versterben an erkrankungsbedingten Ursachen. Dazu zählen vor allem die AML, die Infektionen und die Blutungen. Hochrisikopatienten sind am häufigsten von der Übersterblichkeit betroffen. Bei den restlichen Patienten spielen die nicht-erkrankungsbedingten Ursachen, z.B. ihre Komorbiditäten (v.a. Herz-Kreislauf-Erkrankungen) und solide Tumore eine größere Rolle. Kardiale Erkrankungen, Infektionen und andere Komorbiditäten treten bei MDS-Patienten im Gegensatz zur Gesamtbevölkerung vermehrt auf. Allgemein ist es bei Niedrigrisikopatienten, die ein längeres medianes Überleben zeigen, in der Regel schwieriger, die Todesursache exakt zu bestimmen. Der Nutzen verschiedener Therapien bleibt offen. Mitunter kommt es zu Nachsorgeschwierigkeiten. Die drei Komponenten, das Alter, das männliche Geschlecht und eine Hochrisikoklassifikation nach IPSS-R, sind am schwerwiegendsten von einer erhöhten Mortalität betroffen (Nachtkamp et al., 2016; Nomdedeu et al., 2017).

2.1.2 Klinik und Diagnostik

Die gesamte Diagnostikspirale beginnt in den allermeisten Fällen in Folge einer Routineuntersuchung. In 70-80 % der Fälle handelt es sich um die Abklärung einer Anämie. Entweder bei asymptomatischen Patienten oder solchen mit typisch zytopenisch bedingten Symptomen wie Müdigkeit, Dyspnoe und Leistungsminderung (Sockel and Platzbecker, 2019). Seltener steht eine Leukozyto- oder Thrombozytopenie mit ihren Symptomen der Infekt- oder der Blutungsneigung bzw. der Bildung von Petechien im Vordergrund. Die Grundlage der Untersuchungen besteht in der Bestimmung eines Differentialblutbildes. Die ineffektive Hämatopoese mehrerer Zellreihen als Bi- oder Panzytopenie ist zu Beginn der Erkrankung seltener (30 %) (Germing et al., 2013). Die weiterführende Diagnostik nach Ausschluss der Differentialdiagnosen erfolgt im Idealfall in einer onkologisch-hämatologischen Praxis oder in einer entsprechenden Abteilung im Krankenhaus (Malcovati et al., 2013). Einen Überblick über die diagnostischen Maßnahmen werden in Tabelle 1 aufgelistet.

Table 1: Übersicht Diagnostik des MDS

Ort	Diagnostik
peripheres Blut (PB) (mind. 200 Zellen)	Blutbild, Retikulozyten, Differenzialblutbild, LDH, Ferritin, Erythropoetin, ggf. HLA-Typisierung, Folsäure, Vitamin B12
Knochenmark (KM) (mind. 500 Zellen)	Zytologie mit Eisen- und Esterasefärbung, Zytogenetik (mind. 20 Metaphasen), ggf. FISH, Histologie, ggf. Immunphänotypisierung
peripheres Blut (PB) oder Knochenmark (KM)	Analyse des SF3B1-Gens ggf. weitere molekulargenetische Analysen

(Germinig et al., 2013; Germinig et al., 2012)

Im Allgemeinen wird zwischen einer Knochenmarksbiopsie und einer -aspiration unterschieden. Bei der Biopsie können Zellularität und Architektur, bei der Aspiration die Morphologie und die Blasten beurteilt werden (Montalban-Bravo and Garcia-Manero, 2018). Bei MDS-Patienten zeigt sich häufiger ein hyper- oder normozelluläres Knochenmark. Seltener ist ein hypozelluläres Knochenmark zu finden (Socket and Platzbecker, 2019). Kennzeichnend sind neben der Mono-, Bi- oder Panzytopenie die Dysplasien in mindestens 10 % einer oder mehrerer Zellreihen der Blut- bzw. Knochenmarkszellen. Dabei ist bei der Diagnosestellung neben dem Dysplasieanteil die Zählung des peripheren bzw. medullären Blastenanteils von unabdingbarer Bedeutung. Blasten sind sogenannte Vorläuferzellen, die sich aus Stammzellen im Rahmen der Hämatopoese differenzieren. Liegt u.a. eine Differenzierungsstörung vor, bilden sich vermehrt Blasten im Knochenmark und können ins periphere Blut ausschwemmen. Deren Anteil im peripheren Blut und im Knochenmark wird je nach Ausprägungsgrad in Prozent angegeben. Mit dem Ausschluss bzw. dem Nachweis von Ringsideroblasten kann die WHO-Klassifizierung begonnen werden. Den Abschluss der Diagnostikreihe bildet die Durchführung einer zytogenetischen Untersuchung des Knochenmarks. Diese wird u.a. ebenso bei der WHO-Klassifizierung benötigt. Eine Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) und eine Immunphänotypisierung (Durchflusszytometrie) können – als ergänzende Auskünfte – vor allem bei Diagnoseunsicherheit oder unzureichender Chromosomenanalyse durchgeführt werden. Durch die Untersuchung des peripheren Blutes können CD34-positive Zellen auf die MDS typischen Aberrationen, wenn beispielsweise eine Knochenmarkspunktion kontraindiziert oder das Ergebnis nicht beurteilbar war, analysiert werden. Histologisch besteht die Möglichkeit, das Ausmaß der Knochenmarksfibrosierung und die Zellularität zu

beurteilen (Germing et al., 2013; Germing et al., 2012; Haase, 2014; Malcovati et al., 2013). Ein Verzicht auf die konventionelle Chromosomen-Bänderungsanalyse und eine alleinige Durchführung einer FISH-Untersuchung zur Beurteilung der chromosomalen Anomalien bringt mangelhafte Ergebnisse und somit eine fehlerhafte Einteilung der zytogenetischen Risikoklassifikation (Merkel et al., 2019). Bei der AML ist der erhöhte medulläre Blastenanteil von $\geq 20\%$ kennzeichnend, wohingegen Dysplasien und ein Blastenanteil $< 20\%$ beim MDS charakterisierend sind (Giagounidis, 2020).

Eine zytogenetische Untersuchung des Knochenmarks (mind. 20 Metaphasen) ist nicht nur für die Diagnosestellung, sondern auch zur Prognoseabschätzung und Therapieentscheidung essentiell. Bei ca. 50 % der Patienten mit primärem MDS zeigen sich chromosomale Anomalien. Der Anteil steigt auf 80 % bei Erkrankten mit sekundärem MDS. Unbalancierte Mutationen (Zugewinn bzw. Verlust von einzelnen Chromosomen) sind dabei häufiger zu beobachten als balancierte Veränderungen (Haase et al., 2007; Schroeder, 2016). Die balancierten Anomalien, die vor allem bei der AML auftreten, kommen mit $< 1\%$ beim MDS sehr selten vor. Dazu gehören die Inversion 3 (inv3(q21q26)) und die Translokationen (t(3;3)(q21;q26), t(1;3)(q36;21)) (Haase, 2012b). Die am häufigsten vorkommenden Aberrationen sind die Deletion 5q, Deletion 7q, Monosomie 7, Deletion 20q, Monosomie X und die Trisomie 8 (Germing et al., 2013; Haase et al., 2007; Schroeder, 2016). Einzel- bzw. Doppelanomalien oder einen komplexen Karyotyp (drei bzw. mehrere Mutationen) weisen jeweils 10-15 % der Patienten auf (Hossfeld et al., 2001). Doppelanomalien sind in ihrer Mutationsauswahl sehr variabel. Die häufigsten zeigen eine Kombination mit einer Deletion 5 oder einer Trisomie 8 (Schanz et al., 2012).

Zytogenetische Anomalien, die als Parameter in die Prognosescores einfließen, werden zu Beginn einer Diagnose mit Hilfe einer Knochenmarksbiopsie ermittelt. Dabei wurde eine Änderung des Karyotyps im Verlauf der bereits diagnostizierten MDS-Erkrankung jahrelang vernachlässigt. Dies ist kein MDS spezifisches Phänomen, sondern tritt auch bei anderen malignen Knochenmarkserkrankungen auf und wird als zytogenetische Evolution bezeichnet. Eine Chromosomenänderung hat nicht nur Einfluss auf das Progressionsverhalten der Erkrankungen, sondern führt auch zu einem schlechten Gesamtüberleben. Patienten mit einem ungünstigen Karyotyp haben ein höheres, Patienten mit einem normalen Karyotyp bei Diagnosestellung dagegen ein geringeres

Risiko für eine zytogenetische Evolution. Das spiegelt sich auch darin wider, dass Patienten, die eine Chemotherapie oder eine epigenetische Therapie (Hochrisikogruppe) erhalten haben, häufiger von der Veränderung des zytogenetischen Karyotyps betroffen sind (ca. 40 %). Zudem besteht ein erhöhtes Risiko für die Veränderung des Karyotyps nicht nur durch das Vorliegen einer höhergradigen Risikoklassifikation an sich, sondern auch durch die Gabe der therapeutischen Substanzen, die das humane Genom destabilisieren. Patienten, die eine Best Supportive Care-Therapie erhalten haben, sind mit 18 % etwas seltener davon betroffen. Während der Nachsorge sollte eine erneute zytogenetische Untersuchung unabhängig davon vor allem bei den „low risk“- bis „intermediate risk“-Gruppen unternommen werden. Es kann bei diesen Gruppen häufiger zu einer unbemerkten Progression kommen, was es erforderlich macht, sie schnellstmöglich einer zeitgerechten adäquaten Therapie zuzuführen. Gerade die „low risk“-Patienten zeigen ein sehr heterogenes Gesamtüberleben. Sie werden häufig der „wait and watch“-Strategie zugeordnet und ihnen wird ein niedriges Risiko für den Übergang in eine AML zugerechnet. Jedoch weisen 29 % der Patienten eine zytogenetische Veränderung im Verlauf der Erkrankungen auf, die mit einem erhöhten Risiko zur AML-Transformation und einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert ist. Der Zeitpunkt für eine erneute Knochenmarkspunktion als invasiver Eingriff sollte anhand anderer Parameter, die auf eine Progression hinweisen könnten, erfolgen (beispielsweise eine Verschlechterung der peripheren Blutwerte oder eine transfusionspflichtige Anämie). Eine Änderung des Karyotyps vermittelt eine Instabilität der Chromosomen bzw. ein aggressives Verhalten der Erkrankung (Bernasconi et al., 2010; Jabbour et al., 2013; Neukirchen et al., 2017).

Bei Patienten mit normalem Karyotyp und/oder fehlenden Dysplasieanteilen oder fehlenden morphologischen Markern wie den Ringsideroblasten bzw. Myeloblasten sollte nach 6 Monaten eine Wiederholung der diagnostischen Untersuchungen einschließlich einer Knochenmarksuntersuchung durchgeführt werden (Malcovati et al., 2013). Zur Diagnosesicherung und Prognoseabschätzung wird bei dieser Patientengruppe auch gerne auf die molekulare Untersuchungsebene mit unterschiedlichen Verfahrensweisen zurückgegriffen. Tabelle 2 listet im Folgenden die relevanten somatischen Marker mit entsprechender Prognoserelevanz auf (Haferlach et al., 2014; Nachtkamp, 2016; Schroeder, 2016). Zu den häufigsten Mutationen zählen SF3B1, SRSF2, DNMT3A, RUNX1, ASXL und TET2. Die beiden letztgenannten

kommen vor allem bei Männern vor. Patienten mit einer TET2-Mutation haben ein höheres Durchschnittsalter. Sowohl MDS-Patienten als auch Patienten mit anderen malignen Knochenmarkserkrankungen weisen molekulare Veränderungen auf. SF3B1 kommen häufig im Zusammenhang mit den Ringsideroblasten und der Deletion 5q vor (Haferlach et al., 2014). Eine MDS spezifische Veränderung sind diese Marker jedoch nicht, obwohl 90 % der MDS-Patienten mindestens eine Veränderung aufweisen (Germinig et al., 2012; Haferlach et al., 2014). Auch gesunde Menschen in der Bevölkerung besitzen molekulargenetische Mutationen (v.a. der Gene: TET2, DNMT3A, ASCL1). Mit steigendem Alter steigt auch die Häufigkeit hierfür an (Schroeder, 2016). Die einzige obligate molekulargenetische Analyse ist der Nachweis oder der Ausschluss einer SF3B1-Mutation. Sie wird für die Diagnosesicherung nach WHO benötigt (Arber et al., 2016; Nolte and Hofmann, 2017a).

Somatische Mutationen dienen somit als Hilfe bei der Diagnosestellung, als Verlaufparameter, als Parameter zur Sicherung des Therapieerfolgs oder als Elemente der Prognosebestimmung (Bejar et al., 2011). Durch verbesserte Hochdurchsatzverfahren (Next-Generation Sequencing) oder durch die Sequenzierung von Gesamtgenomen (Whole Genome Sequencing) werden viele Genmutationen erfasst und in Zukunft eine größere Rolle für die Erkrankung spielen (Thol et al., 2015). Dabei ist neben der Diagnostik, Risikoklassifizierung und Prognose ebenso die Entwicklung neuer personalisierter therapeutischer Medikamente von großer Bedeutung (Haferlach et al., 2014; Pine et al., 2020; Sockel and Platzbecker, 2019).

Tabelle 2: Übersicht über molekulare Mutationen beim MDS

Funktion	Mutation	Prognose
Splicing	SF3B1	gut
	SRSF2	schlecht
	U2AF1	schlecht
	ZRSR2	schlecht
DNA-Methylierung	DNMT3A	schlecht
	TET2	-
Methylierung/Histonmodifikation	IDH1 / IDH2	-
Histonmodifikation	ASXL1	schlecht
	EZH2	schlecht
Transkriptionsfaktor	RUNX1	schlecht
	TP53	schlecht
	BCOR	schlecht
	ETV6	schlecht
Signaltransduktion	NRAS/KRAS	schlecht

(Nachtkamp, 2016)

2.1.3 Risikofaktoren

Zu unterscheiden ist ein primäres (de novo) von einem sekundären MDS. Eine familiäre Prädisposition für die Entstehung von MDS und AML wurde beschrieben, ist jedoch eine absolute Seltenheit (Cazzola and Malcovati, 2005). Patienten mit genetischen Erkrankungen wie dem Fanconi-Syndrom, der Trisomie 21, dem Shwachman-Diamond-Syndrom und der Neurofibromatose Typ I haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung des MDS (Sockel and Platzbecker, 2019). Für die Entstehung eines sekundären MDS ist das Ermitteln von Risikofaktoren bei der Diagnostik zu berücksichtigen. Dabei spielen eine durchgeführte Chemotherapie mit Substanzen aus der Gruppe der Alkylantien bzw. eine Strahlen- und Radiojodtherapie eine Rolle. Das Risiko für ein therapieassoziiertes MDS ist in Folge dessen erhöht. Dieses betrifft ca. 10 % der MDS-Patienten (Germing et al., 2013). Darüber hinaus gilt eine langjährige Exposition mit Benzol, welche als Berufskrankheit anerkannt ist, als Risiko für ein sekundäres MDS. Andere organische Stoffe gelten ebenfalls als Risikofaktoren für die Entwicklung eines MDS (Beelte et al., 2009). Die Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen, wie es 1945 in Japan (Nagasaki Atombombe) oder 1986 in Tschernobyl (Reaktorunfall) der Fall war, wird als kausaler Zusammenhang für die Ausbildung eines

MDS dieser Menschen mit einer schnelleren Transformation in die AML angesehen (Germing et al., 2012; Matsuo et al., 2016).

Eine Reihe von verschiedenen Autoimmun- oder entzündlichen Erkrankungen (Arthritis, Vaskulitiden, Bindegewebserkrankungen) weisen 25 % der MDS-Patienten auf. Sie treten am häufigsten bei jüngeren Hochrisikopatienten auf. Sie führen nicht unvermeidlich zu einem schlechteren Gesamtüberleben, haben aber eine gewisse Assoziation zu einer ungünstigen Prognose mit einem verkürzten Gesamtüberleben (beispielsweise bei einer Vaskulitis) oder zu einer Progression (beispielsweise beim Sweet Syndrom). Vor allem steht bei diesen Patienten der Einfluss der Erkrankung auf die Lebensqualität und den Therapiestart bzw. deren Fortführung im Vordergrund (Wolach and Stone, 2016).

2.1.4 Pathogenese

Die Pathogenese ist ein verzweigtes Bild aus genetischen Veränderungen sowohl auf molekularer als auch auf chromosomaler Ebene, die zu einer Entstehung von malignen Stammzellen führt und die gesunde Hämatopoese verdrängt. Die genaue Pathogenese ist jedoch weiterhin unklar. Es herrscht eine Störung der Kommunikation zwischen den hämatopoetischen Vorläuferzellen und den medullären Stammzellen. Dabei scheint die Zellerneuerung bzw. Differenzierung gestört zu sein, mit der Folge einer ineffektiven Hämatopoese (Cazzola and Malcovati, 2005).

2.1.5 Klassifikationen

2.1.5.1 FAB

Die französisch amerikanisch britische (FAB) Arbeitsgruppe erarbeitete 1982 die erste Klassifikationseinteilung der ursprünglichen „Krankheitsbilder der Präleukemien“ (Germing, 2014). Diese Basiskriterien werden durch den Anteil der Blasten sowohl im peripheren Blut als auch im Knochenmark und weiterer spezifischer Veränderungen wie dem Vorliegen von zytomorphologischen Gesichtspunkten (Ringsideroblasten, Auerstäbchen und Anzahl der Monozyten im peripheren Blut) gebildet. Die Erkrankung wird in fünf Subtypen, welche auch in der prognostischen Hinsicht eine Rolle spielen, eingeteilt (Tabelle 3) (Bennett et al., 1982; Hossfeld et al., 2001). Wenige Jahre später lieferte das Düsseldorfer MDS-Register von Prof. Aul neue Erkenntnisse. Eine genauere

Einteilung konnte dann Jahre später als die WHO-Klassifikation definiert werden (Germinig, 2014).

Tabelle 3: FAB-Klassifikation

Subtypen	medullärer Blastenanteil	peripherer Blastenanteil	andere Kriterien
refraktäre Anämie (RA)	< 5 %	< 1 %	
refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS)	< 5 %	< 1 %	> 15 % Ringsideroblasten
refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss (RAEB)	5-19 %	< 5 %	
RAEB in Transformation (RAEB-T)	20-29 %	> 5 %	Auerstäbchen
chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML)	< 20 %	< 5 %	> 1000 Monozyten/ μ l im Blut

(Bennett et al., 1982; Hossfeld et al., 2001)

2.1.5.2 WHO

Die darauffolgende WHO-Klassifikation, die im Jahre 1999 vorgeschlagen und 2001 veröffentlicht wurde, wurde 2008 und anschließend 2016 aktualisiert und verfeinert (Arber et al., 2016; Harris et al., 1999; Vardiman et al., 2002; Vardiman et al., 2009). In Tabelle 4 wird die aktuelle WHO-Einteilung aus 2016 aufgezeigt. Es wird in der Anzahl der dysplastischen Zellreihen (Einliniendysplasie, Multiliniendysplasie) unterschieden, welche mit oder ohne Ringsideroblasten auftreten können (Nachtkamp, 2016). Dabei wurde die Klassifikation erstmals durch die Aufnahme einer molekularen Mutation (SF3B1) erweitert. Beispielsweise ist bei MDS mit Single Lineage Dysplasia (MDS-SLD) und MDS mit Multilineage Dysplasia (MDS-MLD) das Vorliegen von Ringsideroblasten < 15 % nur dann als diagnostisches Kriterium gültig, wenn ein Nachweis von SF3B1 fehlt. Bei Vorliegen einer solchen Mutation reicht ein Ringsideroblastenanteil von < 5 %, um die Diagnose stellen zu können (Nolte and Hofmann, 2017a). Eine weitere Gruppe weist das Merkmal eines erhöhten peripheren und medullären Blastenanteils (MDS-EB1 und MDS-EB2) auf. Ein MDS mit einer Deletion 5q (MDSdel(5q)) bildet eine eigene Entität, die sich als Einzelanomalien oder in Kombination mit einer weiteren Mutation (außer der Deletion 7q und der Monosomie 7) präsentieren kann. Den Abschluss bildet die Gruppe „MDS unklassifiziert“ (MDS-U). Die Einteilung der Subtypen hat zudem auch eine prognostische Bedeutung. Diese

reichen bei dem MDS- EB2 mit einem medianen Überleben von 1 Jahr bis zu einem medianen Überleben bei dem unilineären dysplastischen MDS von 5 Jahren. Das MDSdel(5q) hat eine prognostisch günstige Bedeutung. Dessen medianes Überleben liegt bei 6 Jahren. Ein Blastenanteil von $\geq 20\%$ im Knochenmark definiert eine AML (Nachtkamp, 2016). Der Blastenwert muss jedoch als grobe Orientierungshilfe angesehen werden, da die Auszählung der Blastenanteile in ganz unterschiedlichen Vorgehensweisen praxis- bzw. laborabhängig durchgeführt wird. Für die Diagnosesicherung einer AML müssen weitere (molekular)zytogenetische Befunde vorliegen (Germing and Haferlach, 2015).

Tabelle 4: WHO-Klassifikation 2016

MDS Typ	Dysplasielinien	Anzahl der Zytopeniereihen ¹	Blasten im peripheren Blut (PB) und Knochenmark (KM)	Anteil der Ringsideroblasten im Knochenmark aller erythroiden Zellen + Bemerkungen
MDS mit Single Lineage Dysplasia (MDS-SLD) (früher RA, RN, RT)	1	1-2	PB < 1 %, KM < 5 %	< 15 % Ringsideroblasten (oder < 5 % falls SF3B1-Mutation vorhanden), keine Auerstäbchen
MDS mit Multilineage Dysplasia (MDS-MLD) (früher RCMD)	2-3	1-3	PB < 1 %, KM < 5 %	< 15 % Ringsideroblasten, (oder < 5 % falls SF3B1-Mutation vorhanden), keine Auerstäbchen
MDS mit Single Lineage Dysplasia und Ringsideroblasten (MDS-RS-SLD) (früher RARS)	1	1-2	PB < 1 %, KM < 5 %	$\geq 15\%$ Ringsideroblasten (oder $\geq 5\%$ falls SF3B1-Mutation vorhanden), keine Auerstäbchen
MDS mit Multilineage Dysplasia und Ringsideroblasten (MDS-RS-MLD) (früher RCMD-RS)	2-3	1-3	PB < 1 %, KM < 5 %	$\geq 15\%$ Ringsideroblasten (oder $\geq 5\%$ falls SF3B1-Mutation vorhanden), keine Auerstäbchen
MDS mit del(5q)	1-3	1-2	PB < 1 %, KM < 5 %	Ringsideroblasten nicht relevant, Vorliegen einer Deletion 5q als Einzelanomalie oder mit einer zusätzlichen Mutation (außer Chromosom-7-Anomalien), keine Auerstäbchen
MDS mit Blastenexcess (MDS-EB1) (früher RAEB 1)	nicht relevant	1-3	PB 2-4 %, KM 5-9 %	Ringsideroblasten nicht relevant, keine Auerstäbchen

MDS mit Blastenexcess (MDS-EB2) (früher RAEB 2)	nicht relevant	1-3	PB 5-19 %, KM 10-19 %	Ringsideroblasten nicht relevant, Auerstäbchen möglich
MDS unklassifiziert (MDS-U), Einliniendysplasie mit Panzytopenie	1	3	PB < 1 %, KM < 5 %	Ringsideroblasten nicht relevant, keine Auerstäbchen
MDS unklassifiziert (MDS-U) mit 1 % Blasten im Blut	1-3	1-3	PB = 1 %, KM < 5 %	Ringsideroblasten nicht relevant, keine Auerstäbchen
MDS unklassifiziert (MDS-U) mit definierenden zytogenetischen Anomalien	0	1-3	PB < 1 %, KM < 5 %	keine Auerstäbchen, < 15 % Ringsideroblasten, MDS definierte Aberrationen ²
refraktäre Zytopenie im Kindesalters	1-3	1-3	PB < 2 %, KM < 5 %	keine Ringsideroblasten, keine Auerstäbchen

¹ Zytopenie: Hämoglobin < 10 g/dl, Thrombozyten < 100.000 / μ l, neutrophile Granulozyten < 1.800 / μ l

² Unbalancierte Aberrationen: -7 oder del(7q), -5 oder del(5q), i(17q) oder t(17q), -13 oder del(13q), del(11q), del(12q) oder t(12q), del(9q), idic(X)(q13); balancierte Aberrationen: t(11;16)(q23;p13.3), t(3;21)(q26.2;q22.1), t(1;3)(p36;q21.1), t(2;11)(p21;q23), inv(3)(q21q26.2), t(6;9)(p23;q34)

(Arber et al., 2016; Sockel and Platzbecker, 2019)

2.1.6 Prognosen

2.1.6.1 Prognosefaktoren

Die verschiedensten Faktoren spielen bei der Ermittlung der Prognose des Patienten eine Rolle. Diese sogenannten krankheitsspezifischen Parameter fließen in unterschiedlicher Gewichtung in die Prognosescores mit ein. Dies betrifft das Ausmaß der Insuffizienz der betroffenen Zellreihen, die Höhe der Blastenanteile im Knochenmark und das Vorliegen spezifischer zytogenetischer Aberrationen (Germing et al., 2013). Zudem beeinflussen weitere krankheitsspezifische und patientenspezifische Einflussgrößen die Prognose. Dazu zählen das Alter, das Geschlecht, das Vorliegen einer Knochenmarksfibrose, der Transfusionsbedarf und die Komorbiditäten (Della Porta et al., 2011; Greenberg et al., 1997; Greenberg et al., 2012; Nösslinger et al., 2010; Zipperer et al., 2009). Mit zunehmendem Alter steigt auch das Risiko für Komorbiditäten (Della Porta et al., 2011). Weitere Faktoren betreffen Werte aus dem peripheren Blutbild wie die Laktatdehydrogenase (LDH), das β 2-Mikroglobulin und das Ferritin (Aul et al., 1994; Aul et al., 1992b; Germing et al., 2005; Greenberg et al., 2012; Malcovati et al., 2011; Wimazal et al., 2008).

Das Alter hat eine wichtige prognostische Gewichtung in allen IPSS-R-Risikokategorien, jedoch eine wesentlichere Rolle in der Niedrigrisikogruppe. Der Parameter hat Einfluss auf das Gesamtüberleben, jedoch kann keine Beurteilung über das Risiko für den Übergang in die AML ermittelt werden (Della Porta et al., 2015; Greenberg et al., 2012; Pfeilstöcker et al., 2016).

Ein hohes Alter und das männliche Geschlecht werden mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert. In der normalen Gesamtbevölkerung versterben zwar Männer statistisch gesehen früher als Frauen, allerdings handelt es sich im Zusammenhang mit dem MDS um eine darüber hinaus bestehende Übersterblichkeit, welche von der Transformation in die AML unabhängig ist (Nomdedeu et al., 2017).

Das Vorliegen einer zweit- oder drittgradigen Knochenmarksfibrosierung ist mit einer Mehrliniendysplasie, einer hochgradigen Transfusionsbedürftigkeit, schweren Zytopenien, ungünstigeren karyotypischen Befunden und, als unabhängiger Faktor, mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet. CD34+-Zellen können im Knochenmark unter 1 % vorliegen, ohne, dass dies als krankhaft angesehen wird. Bei MDS-Patienten können jedoch mehrprozentige CD34+-Zellcluster vorliegen, welche mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet sind. In der Studie von Della Porta et al. (2008) wurden 23 % der MDS-Patienten mit diesen Zellclustern entdeckt, die zudem einen Blastenexzess aufwiesen. Die Knochenmarksfibrose und die CD34+-Zellcluster sind sowohl für das Gesamtüberleben als auch für die Transformation in die AML ein prognostischer Parameter und sollten daher als zusätzliche Faktoren bei der Therapieentscheidung herangezogen werden (Porta et al., 2009).

Ein erhöhter Serum-LDH-Wert ist mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet. Der LDH-Wert kann zudem nicht nur zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, sondern auch als Follow-up-Parameter genutzt werden. Dadurch können eine AML-Transformation oder die Progression der Erkrankung in eine höhere Risikogruppe schnell erkannt und weitere Therapieabläufe angepasst werden. In der Arbeit von Wimazal von 2008 fanden sich bei erhöhten LDH-Werten eine Erniedrigung der Thrombozytenwerte und eine Steigerung der Blastenanteile im peripheren Blut. Beiden zusätzlichen Parametern war eine Erhebung des LDH-Werts vorausgegangen. Die Blastenvermehrung und ein LDH-Anstieg korrelieren nicht miteinander und sind zwei unabhängige Parameter (Aul et al., 1994; Aul et al., 1992b; Germing et al., 2005; Greenberg et al., 2012; Wimazal et al., 2008). Das β 2-Mikroglobulin hat ebenfalls eine schlechte Prognose für das Gesamtüberleben. Bei Verschlechterung der Nierenfunktion

kann der Wert jedoch nur bedingt herangezogen werden (Greenberg et al., 2012). Ein erhöhter Serum-Ferritinwert (ab 3000 ng/ml) ist mit einem erhöhten Risiko für kardiale Begleiterkrankungen und einem schlechteren Überleben vor allem bei „low risk“- und „intermediate risk“-Patienten nach WPSS assoziiert (Malcovati et al., 2011). Ein solcher Wert kann außerdem eine längerfristige Gabe von Erythrozytenkonzentraten widerspiegeln. Eine Therapie mit Eisenchelatoren ist dahingehend zu überprüfen. Des Weiteren ist das Ferritin ein Akut-Phase-Protein, das über eine Zytokinausschüttung im Rahmen des MDS eine Entzündungsreaktion hervorrufen kann. Ein erhöhter Serumwert deutet auf eine ausgeprägte ineffektive Erythropoese und einen schlechteren Krankheitsverlauf hin (Greenberg et al., 2012).

Die relevanten prognostischen Variablen sämtlicher Prognosescores berücksichtigen keine molekularen Veränderungen. Dabei bieten diese durchaus Aufschluss über den klinischen Phänotyp und das Gesamtüberleben. Die Genmutationen TP53, ASXL1, RUNX1, ETV6, EZH2 und CBL haben eine negative Prognoserelevanz. Molekulare Marker können auch mit einem spezifischen Karyotypen assoziiert sein. Beispielsweise tritt TET2 mit einem normalen und TP53 gehäuft mit einem komplexen Karyotypen auf. Zudem zeigt die Untersuchung von Bejar et al. (2011), dass RUNX1, TP53 und NRAS mit einer ausgeprägten Thrombozytopenie und einem erhöhten Blastenanteil einhergehen können. Molekulargenetische Veränderungen können in allen Risikogruppen erscheinen. TP53 treten gehäuft in den Risikogruppen „intermediate-2 risk“ oder „high risk“ nach IPSS auf. EZH2 oder ASXL1 zeigen sich dagegen eher in der Gruppe „low risk“ bzw. „intermediate-1 risk“. Obwohl alle drei genannten Mutationen mit einem schlechteren Gesamtüberleben vergesellschaftet sind, können die beiden letztgenannten laut IPSS im Niedrigrisikosegment eingeordnet werden. Im Zusammenhang mit dem Alter und dem Geschlecht sollte daher bei Vorliegen dieser Mutation eine aggressivere Therapiestrategie in Erwägung gezogen werden (Bejar et al., 2011).

2.1.6.2 Prognosescores

2.1.6.2.1 IPSS, IPSS-R, IPSS-RA

Ein Prognosescore ist das Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R), welches mit 7012 MDS-Patienten aus den Vereinigten Staaten von Amerika und Europa entwickelt worden ist (Greenberg et al., 2012). Es entstammt ursprünglich dem

International Prognostic Scoring System (IPSS) aus dem Jahr 1997 mit 816 MDS-Patienten und wurde dann 2012 verfeinert (Tabellen 5-8) (Greenberg et al., 1997). Beide Prognosescores werden durch ein Punktesystem gebildet. Es werden im IPSS Punkte zwischen 0 und maximal 3,5 und im IPSS-R bis maximal 10 vergeben. Dabei bleiben die Zytogenetik bzw. der Blastenanteil aus dem Knochenmark und die peripheren Zytopenien als elementare krankheitsspezifische Prognosebasisparameter im IPSS-R weiter bestehen (Germing et al., 2013). Eine Studie von Schanz et al. publizierte 2012 das New Comprehensive Cytogenetic Scoring System (NCCSS). Dies war die Basis für die Entstehung der zytogenetischen Klassifikation des IPSS-R (Haase, 2012a; Schanz et al., 2012). Die in beiden Prognosescores IPSS und IPSS-R bewertete Niedrigrisikogruppe wird mit 0 Punkten angesetzt. Der mittlere Risikotyp dagegen weist einen großen Punkteunterschied auf, da im IPSS-R eine zusätzliche risikoärmere Zwischenposition der Risikogruppe „good“ eingefügt wurde. Der gleiche Fall trifft auch auf die Hochrisikogruppe zu. Der IPSS-R differenziert erneut zwischen einer Hochrisikogruppe, der „very poor“, und einer risikoärmeren zytogenetischen Risikoklasse „poor“. Die Unterschiede sind somit nicht nur, dass bei dem IPSS drei („good“, „intermediate“, „poor“) und im IPSS-R fünf Risikogruppen („very good“, „good“, „intermediate“, „poor“, „very poor“) vorhanden sind, sondern es kommt auch zu einer Punktedifferenz der Hochrisikogruppen von drei Punkten (Tabellen 9 und 10). Die im IPSS enthaltenen Aberrationen (normaler Karyotyp, -Y, del(5q), del(20q) und Chromosom-7-Anomalien) kommen weiterhin in der neuen Klassifikation vor. Allerdings werden diese in eine veränderte Risikokategorie eingeteilt und um weitere zahlreiche Mutationsformen ergänzt. Auch seltenere Aberrationen können berücksichtigt und vor allem richtig kategorisiert werden, die zuvor im IPSS ggf. unter der Kategorie „alle anderen Anomalien“ und somit in die „intermediate“-Gruppe eingruppiert wurden. Die Gruppe mit einem „komplexen Karyotyp“ wird nunmehr in zwei Gruppen („komplex mit genau drei“ und „komplex mit über drei Aberrationen“) unterteilt. Ein weiterer Aspekt der Erneuerungen ist die Bedeutung von Doppelanomalien. Dabei spielen diese je nach Kombinationsmutation z.B. mit einer Deletion 5q in der Risikogruppe „good“ oder mit einer Deletion 7q in der Risikogruppe „poor“ eine spezifische Rolle in der zytogenetischen Risikoeinteilung. Des Weiteren sind die Grenzen der Blastenanteile im Knochenmark spezifiziert worden. Der Schwerpunkt liegt dabei in der verfeinerten Aufteilung der prozentualen Blastenanteile in der Niedrigrisikoklassifikation. Die zuvor bestehende

Blastenanteilsgruppe von < 5 % im IPSS gliedert sich nun in zwei Gruppen auf (≤ 2 % und > 2 bis < 5 %). Eine Veränderung der Blastenanteile in der Hochrisikoklassifikation wurde ebenfalls durchgeführt. Dabei wurde die verfeinerte Einteilung aus dem IPSS (11- 20 % und 21-30 %) im IPSS-R in eine einzelne gröbere Kategorie eingruppiert (> 10 %), da die Patienten aus den beiden Blastenkategorien des IPSS ein ähnliches Gesamtüberleben aufweisen und somit eine Differenzierung obsolet ist. Die drei hämatologischen Zellreihen (Erythrozyten bzw. Hämoglobin, Thrombozyten und neutrophile Granulozyten) bilden jeweils nun eine eigenständige Variable mit einer differenzierteren Einteilung, die das Ausmaß der Zytopenie widerspiegeln und erlangen somit an größerer prognostischer Gewichtung. Eine höhergradige Anämie steht im Zusammenhang mit einem erhöhten Transfusionsbedarf. Schwerwiegendere Thrombozytopenien und Neutropenien weisen ebenfalls auf ein schlechteres Überleben, erhöhte Morbidität und ein erhöhtes Infektionsrisiko hin. Die ursprünglich vier prognostischen Risikogruppen des IPSS wurden auf fünf im IPSS-R erweitert (Greenberg et al., 2012).

Der IPSS-R ist im Gegensatz zu dem IPSS ein Score, der nicht nur zum Diagnosebeginn, sondern auch nach Therapiebeginn z.B. mit Azacitidin und Lenalidomid angewendet werden kann (Bejar, 2013; Mishra et al., 2013). Im IPSS-R variiert die mediane Überlebensrate zwischen „very low“-Risikopatienten (8,8 Jahre) und „very high risk“-Patienten (0,8 Jahre) um mehrere Jahre, was für ein gutes prognostisches Vermögen spricht (Greenberg et al., 2012). Jedoch gibt es keine Vorhersage zum Gesamtüberleben bei vortherapierten Patienten mit sekundärem MDS (Nazha, 2018).

Tabelle 5: International Prognostic Scoring System (IPSS) Punktesystem

Prognostische Variablen	Punktesystem				
	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Blastenanteil im Knochenmark (%)	< 5	5-10	-	11-20	21-30
Karyotyp	günstig	intermediär	ungünstig	-	-
Zytopenie ¹	0/1	2/3	-	-	-

¹ Hämoglobin: < 10 g/dl, Thrombozyten: < 100.000 / μ l, neutrophile Granulozyten: < 1.800 / μ l

(Greenberg et al., 1997; Kao et al., 2008)

Table 6: International Prognostic Scoring System (IPSS) Risikogruppen

Risikogruppen	Punkte
low	0
intermediate-1	0,5-1
intermediate-2	1,5-2
high	≥ 2,5

(Greenberg et al., 1997)

Table 7: Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) Punktesystem

Prognostische Variablen	Punktesystem						
	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Zytogenetik	very good	-	good	-	intermediate	poor	very poor
Blasten im KM (%)	≤ 2	-	> 2- < 5	-	5-10	> 10	-
Hämoglobin (g/dl)	≥ 10	-	8- < 10	< 8	-	-	-
Thrombozyten (/μl)	≥ 100.000	50- < 100.000	< 50.000	-	-	-	-
neutrophile Granulozyten (/μl)	≥ 800	< 800	-	-	-	-	-

(Greenberg et al., 2012)

Table 8: Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) Risikogruppen

Risikogruppen	Punkte
very low	≤ 1,5
low	> 1,5-3
intermediate	> 3-4,5
high	> 4,5-6
very high	> 6

(Greenberg et al., 2012)

Tabelle 9: Zytogenetische Risikoklassifikation IPSS

Zytogenetische Risikoklassifikation IPSS	Aberration
günstig	normaler Karyotyp, Deletion 5q, Deletion 20q, Monosomie Y
intermediär	alle anderen Anomalien
ungünstig	komplexer Karyotyp (≥ 3 Anomalien), Chromosom-7-Anomalien

(Greenberg et al., 1997)

Tabelle 10: Zytogenetische Risikoklassifikation IPSS-R

Zytogenetische Risikoklassifikation IPSS-R	Aberration
very good	Deletion 11q, Monosomie Y
good	normaler Karyotyp, Deletion 20q, Deletion 5q, Doppelanomalien mit Deletion 5q, Deletion 12q
intermediate	Trisomie 8, Deletion 7q, Isochromosom 17q, Trisomie 19, Trisomie 21, alle anderen isolierten oder Doppelanomalien
poor	Derivat 3q21/q26, Monosomie 7, Doppelanomalien mit Chromosom-7-Anomalien, komplexer Karyotyp mit 3 Anomalien
very poor	komplexer Karyotyp mit > 3 Anomalien

(Greenberg et al., 2012)

Im sogenannten IPSS-RA wurde das Alter als Risikofaktor in den IPSS-R integriert. Der daraus resultierende berechnete Risikoscore bezieht sich auf das prognostische Gesamtüberleben jedoch nicht auf den Übergang in die AML. Dabei wird die Formel wie folgt angewendet: $(\text{Alter} - 70) \times [0,05 - (\text{IPSS-R-Risikoscore} \times 0,005)]$. Das Ergebnis ist dann zu dem ursprünglichen IPSS-R-Risikoscore zu addieren.

Z.B.

Formel: $(45 - 70) \times [0,05 - (3,5 \times 0,005)] = -0,81$

Addition: $3,5 - 0,8 = 2,7$

Ergebnis: IPSS-R: 3,5 (intermediate risk) bzw. IPSS-RA: 2,7 (low risk)

(Greenberg et al., 2012)

2.1.6.2.2 IPSS including LDH

Aus den bekannten vier IPSS-Risikogruppen wird der LDH-Wert als prognostische Variable hinzugezogen und in eine A- und B-Gruppe innerhalb der vier bekannten IPSS-Risikogruppen unterteilt. Dabei wird unter A ein normaler und unter B ein erhöhter LDH-Wert verstanden (Tabelle 11). Da der normale LDH-Wert je nach Laborzentrum schwankt, wurde ein Normwert von < 240 U/l definiert, der in einem Prognosescore von Germing et al. (2005) als „IPSS including LDH“ einfluss. Andere Studien geben andere Grenzwerte des Serum-LDH an (Germing et al., 2005), wie beispielsweise bei Prof. Aul et al. 1992 und 1994, der einen LDH-Wert von ≤ 200 U/l ermittelt hat (Aul et al., 1994; Aul et al., 1992b). In der Arbeit von Wimazal et al. von 2008 lag er bei ≤ 70 U/l (Wimazal et al., 2008). Die Ursache, warum der LDH-Wert ein wichtiger Prognoseparameter bei malignen hämatologischen Erkrankungen ist, ist weitgehend unklar. Unstrittig ist dagegen, dass ein erhöhter Wert mit einer negativen Prognose einhergeht. Ob die Entstehung durch die Lyse von Tumorzellen oder durch vermehrte Expression dieser verursacht wird, ist nicht erwiesen. Feststeht, dass es ein Parameter ist, der bei der Diagnostik als Mehrwert hinzugezogen werden sollte (Germing et al., 2005).

Tabelle 11: IPSS-Risikogruppen bzw. IPSS-including-LDH-Risikogruppen und medianes Überleben

IPSS-Risikogruppen	Medianes Überleben (Monate)	IPSS-including-LDH-Risikogruppen	Medianes Überleben (Monate)
low	88	low A	107
		low B	63
intermediate 1	55	intermediate 1 A	66
		intermediate 1 B	36
intermediate 2	23	intermediate 2 A	26
		intermediate 2 B	16
high	13	high A	16
		high B	11

(Germing et al., 2005)

2.1.6.2.3 WPSS und WPSS-A

Ein weiterer Score für das prognostische Gesamtüberleben bzw. für den Übergang in die AML ist das WHO Classification Based Prognostic Scoring System (WPSS) aus

dem Jahre 2007 (Tabellen 12 und 13) (Malcovati et al., 2007). Aufgebaut ist dieser Score wie der IPSS mit dem Unterschied, dass es sich um fünf Risikoklassifikationen handelt und dass dieser als einziger den Aspekt der Transfusionsbedürftigkeit berücksichtigt. Die Transfusionsbedürftigkeit eines Patienten zeigt die Schwere der Erkrankung und das Ausmaß einer ineffektiven Erythropoese. Ein weiterer Einflussfaktor im WPSS ist die Bezugnahme auf die WHO-Klassifikation. Zudem erfasst dieser die zytogenetische Risikoklassifikationseinteilung aus dem IPSS. Es ist ein dynamischer Prognosescore. Eine wiederholte Durchführung des WPSS am Patienten ist sowohl bei Diagnosestellung als auch während der Therapie und den Nachsorgeuntersuchungen möglich. Dadurch wird nicht nur eine Momentaufnahme, sondern ein individueller aktueller Risikostatus erfasst, der somit ggf. eine zeitige Veränderung der Therapiestrategie mit sich bringen kann. Im WPSS ist es möglich, vor allem die schweren transfusionsbedürftigen Patienten mit niedrigem Knochenmarksblastenanteil in eine höhergradige Risikoklassifikation zu befördern. Es hat vor allem durch die Integration der Transfusionsbedürftigkeit einen hohen prognostischen Aussagewert bezüglich des nicht-leukämischen Versterbens. Dieser tritt vorwiegend bei Patienten mit kardialen Komorbiditäten auf (Malcovati et al., 2011; Malcovati et al., 2007).

Der WPSS wurde im Jahre 2007 von Malcovati entwickelt und von ihm selbst 2011 (Tabelle 14) verfeinert, indem die Variable „Transfusionsbedürftigkeit“ durch die Angabe von geschlechterspezifischen Hämoglobinuntergrenzen ersetzt worden ist. Der Zeitpunkt, der für die Durchführung einer Transfusion gewählt wird, ist ein sehr subjektives Vorgehen ärztlicherseits. Grenzwerte dagegen sind ein objektiv messbarer Parameter (Della Porta et al., 2015; Malcovati et al., 2011; Malcovati et al., 2007). Zu den häufigsten Komorbiditäten zählen Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems und diese gehören somit zu den häufigsten nicht-leukämischen Todesursachen bei MDS-Patienten. Es wird eine signifikante Wechselwirkung zwischen dieser Komorbidität und einer schweren Anämie assoziiert. Dabei gelten bestimmte geschlechterspezifische Hämoglobinwerte als schwere Anämie: Bei Männern liegen diese bei unter 9 g/dl und bei Frauen bei unter 8 g/dl. Werte unterhalb dieser Grenzen weisen eine schlechtere Prognose auf (Malcovati et al., 2011).

Die zytogenetische Risikoklassifikation des WPSS entspricht der des IPSS. Wird eine direkte Gegenüberstellung zwischen dem WPSS, das die neue zytogenetische

Risikoklassifikation aus dem IPSS-R beinhaltet, und dem ursprünglichen WPSS durchgeführt, ergeben sich vergleichbare Ergebnisse (Della Porta et al., 2015).

Das Alter wurde dann 2015 (wie schon bereits bei IPSS-RA) im WPSS bei der Studie von Della Porta et al. als Parameter hinzugezogen. Der age-adjusted WPSS (WPSS-A) wird durch eine Formel wie folgt errechnet:

$$(\text{Risikoklassifikation von 0-6}) + (\text{Alter} - 70) \times (0,05 - \text{WPSS} \times 0,005)$$

(Della Porta et al., 2015)

Tabelle 12: WHO Classification Based Prognostic Scoring System (WPSS) Punktesystem 2007

Prognostische Variablen	Punktesystem			
	0	1	2	3
WHO-Subtypen	RA, RARS, 5q-	RCMD, RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2
Karyotyp	good	intermediate	poor	-
Transfusionsbedürftigkeit ¹	nein	regelmäßig	-	-

¹ mindestens alle 8 Wochen, über einen Zeitraum von 4 Monaten

(Malcovati et al., 2007)

Tabelle 13: WHO Classification Based Prognostic Scoring System (WPSS) Risikogruppen 2007

Risikogruppen	Punkte
very low	0
low	1
intermediate	2
high	3-4
very high	5-6

(Malcovati et al., 2007)

Tabelle 14: WHO Classification Based Prognostic Scoring System (WPSS) Punktesystem 2011

Prognostische Variablen	Punktesystem			
	0	1	2	3
WHO-Subtypen	RA, RARS, 5q-	RCMD, RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2
Karyotyp	good	intermediate	poor	-
schwere Anämie ¹	nicht vorhanden	vorhanden	-	-

¹ Männer: Hb < 9 g/dl, Frauen: < 8 g/dl

(Malcovati et al., 2011)

2.1.6.2.4 Düsseldorf Score

Mit vier prognostischen Parametern und einem einfachen Punktesystem wird der Düsseldorf Score, der 1992 von Professor Aul et al. publiziert wurde, gebildet (Tabellen 15 und 16). Dieser berücksichtigt neben dem Hämoglobin, dem medullären Blastenanteil und dem Thrombozytenwert auch das LDH und vernachlässigt den zytogenetischen Karyotypen und die neutrophilen Granulozyten, die in der o.g. Studie nicht als prognostische Faktoren identifiziert werden konnten. Alle vier Parameter korrelieren signifikant mit dem Gesamtüberleben. Das mediane Überleben bei den drei Risikogruppen reicht von 1 Jahr bei den Hochrisikopatienten bis zu 5 Jahren bei den Niedrigrisikopatienten. Eine Anwendung bei CMML-Patienten ist möglich. Vorteil des Scores ist, dass dieser in der klinischen Praxis kostengünstig und einfach durchführbar ist, ohne auf eine klinische Zuverlässigkeit zu verzichten. Da die Zytogenetik, die eigentlich einer der wichtigsten Parameter darstellt, unberücksichtigt bleibt, ist dieser Score eine Alternative, wenn eine Knochenmarkspunktion kontraindiziert oder nicht durchführbar ist (Aul et al., 1994; Aul et al., 1992b; Germing et al., 2005; Hossfeld et al., 2001).

Tabelle 15: Düsseldorf Score Punktesystem

Prognostische Variablen	Punktzahl
Hämoglobin < 9 g/dl	1
Thrombozyten < 100.000 / μ l	1
LDH erhöht	1
medullärer Blastenanteil > 5 %	1

(Aul et al., 1992b)

Tabelle 16: Düsseldorf Score Risikogruppen

Risikogruppen	Punkte
Gruppe A	0
Gruppe B	1-2
Gruppe C	3-4

(Aul et al., 1992b)

2.1.6.2.5 Bournemouth Score

Noch vor der Entstehung des Düsseldorf Scores wurde 1984 der Bournemouth Score von Mufti mit drei Risikoklassen (A, B und C) publiziert (Tabelle 18). In der Studie

wurden neben den vier Parametern (Tabelle 17) ein komplexer Karyotyp als eine prognostisch negative Komponente ermittelt. Es wurde damals schon erkannt, dass eine zytogenetische Aberration bei Diagnosestellung oder im Erkrankungsverlauf entstehen kann. Gleichwohl war es das Ziel, einen einfach durchführbaren Prognosescore zu entwickeln, der keine Untersuchungen der Zytogenetik benötigt, da vor allem zur damaligen Zeit nicht in jedem Zentrum diese diagnostischen Mittel zur Verfügung standen (Mufti et al., 1985).

Tabelle 17: Bournemouth Score Punktesystem

Prognostische Variablen	Punktzahl
Hämoglobin \leq 10 g/dl	1
Thrombozyten \leq 100.000 / μ l	1
neutrophile Granulozyten \leq 2.500 / μ l	1
medullärer Blastenanteil \geq 5 %	1

(Mufti et al., 1985)

Tabelle 18: Bournemouth Score Risikogruppen

Risikogruppen	Punkte
Gruppe A	0-1
Gruppe B	2-3
Gruppe C	4

(Mufti et al., 1985)

2.1.6.2.6 New MDS Model

Acht prognostische Variablen, die neben peripheren bzw. medullären Blutwerten die Zytogenetik und die Transfusionsbedürftigkeit, das Alter und den Allgemeinzustand enthalten, werden für die Ermittlung des New MDS Model herangezogen. In Tabelle 19 sind diese aufgeführt. Es handelt sich um ein Punktesystem mit vier Risikogruppen (Tabelle 20). Der Risikoscore kann bei Patienten mit allen Formen (sekundäre MDS und CMML) berücksichtigt und angewendet werden. Dabei benötigt die Risikoklassifikation keine vorausgegangene WHO-Einteilung. Der Prognosescore wurde im Jahre 2008 von Kantarjian und damit vor der Entstehung des IPSS-R (2012) publiziert. Seine Anwendung ist sowohl vor einer Therapie als auch während des Krankheitsverlaufs möglich. Der Score wird von anderen Studien auch als Global MD Anderson Cancer

Center MDS Model (global MDACC MDS Model), MD Anderson Risk Model Score (MDAS) oder MD Anderson Prognostic Scoring System (MPSS/MDAPSS) bezeichnet. Das mediane Überleben liegt in der Niedrigrisikogruppe bei 54 Monaten und in der Hochrisikogruppe bei 6 Monaten (Kantarjian et al., 2008; Montalban-Bravo and Garcia-Manero, 2018).

Tabelle 19: New MDS Model Punktesystem

Prognostische Variablen		Punktzahl
Allgemeinzustand ¹	≥ 2	2
Alter (Jahren)	60-64	1
	≥ 65	2
Thrombozyten (/μl)	< 30.000	3
	30.000-49.000	2
	50.000-199.000	1
Hämoglobin (g/dl)	< 12	2
Blastenanteil im Knochenmark (%)	5-10	1
	11-29	2
Leukozyten (/μl)	> 20.000	2
Zytogenetik ²	Vorhanden	3
vorherige Transfusionen ³	Ja	1

¹ nach Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) bestimmt

² Chromosomen-7-Anomalien oder komplexer Karyotyp (≥ 3 Anomalien)

³ Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten und/oder Thrombozyten (Kantarjian et al., 2008)

Tabelle 20: New MDS Model Risikogruppen

Risikogruppen	Punkte
low	0-4
intermediate-1	5-6
intermediate-2	7-8
high	9- ≥ 10

(Kantarjian et al., 2008)

2.1.7 Frailty, Lebensqualität und Komorbidität

Bei Patienten mit einer onkologisch-hämatologischen Erkrankung sollte der Fokus nicht nur auf der Diagnostik und Therapie, sondern zudem auf dem individuellen Umgang des Patienten mit diesen liegen. Beispielsweise sind Patienten durch rezidivierende Krankenhausaufenthalte bzw. regelmäßige Praxisbesuche und das Ertragen von Transfusionen in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt. Die bisher genannten (Prognose)Scores (FAB, WHO, IPSS, IPSS-R, WPSS, Düsseldorf Score und MDACC) schließen Komorbiditäten, Gebrechlichkeit/Frailty und Lebensqualität als Parameter nicht mit ein. Eine Ausnahme bildet der MDACC, der zumindest den Allgemeinzustand in Form des ECOG-Status mitberücksichtigt (Abel and Buckstein, 2016).

2.1.7.1 Frailty Scale und Index

Für den englischen Begriff „Frailty“ (übersetzt: Gebrechlichkeit) werden in der Literatur verschiedene Definitionsgrundlagen verwendet. Zusammenfassend handelt es sich um einen Zustand von erhöhter Anfälligkeit gegenüber Stressfaktoren aufgrund eingeschränkter physiologischer Reserven. Die Aufrechterhaltung der Homöostase ist dabei gestört. Es ist naheliegend, dass dieser Grundzustand vor allem älteren Menschen zugesprochen wird. Tatsächlich sollte er aber nicht mit der Altersangabe gleichgestellt werden. Frailty ist für maligne onkologisch-hämatologische Erkrankungen ein unabhängiger Prognosefaktor für Morbidität bzw. Mortalität, mit vergleichbarer Relevanz wie etwa die definierte Risikoklassifikation, die Komorbiditäten und der Allgemeinzustand des Patienten. Frailty und Komorbiditäten sollten als ergänzende Komponenten bei der Therapiestrategie herangezogen werden. 2005 wurden der CSHA-Frailty-Index und der Frailty-Scale im Rahmen einer kanadischen Studie (Canadian Study of Health and Aging) publiziert. Der CSHA-Frailty-Index umfasst 70 Komponenten, die ein breites Spektrum aktueller Erkrankungen, neurologischer und alltäglicher Einschränkungen abdecken. Aufgrund des enormen Zeitaufwands wurde die Frailty Scale erschaffen. Dabei bewertet und klassifiziert der jeweilige Untersucher den Patienten mittels der unten angeführten 7 Kategorien (Tabelle 21) (Abel and Buckstein, 2016; Fried et al., 2004; Mende et al., 2019; Rockwood et al., 2005).

Tabelle 21: Frailty Scale

1. Very fit – robust, active, energetic, well motivated and fit; these people commonly exercise regularly and are in the most fit for their age	5. Mildly frail – with limited dependence on others for instrumental activities of daily living
2. Well – without active disease but less fit than category 1	6. Moderately frail – help is needed with both instrumental and non-instrumental activities of daily living
3. Well, with treated comorbid disease – disease symptoms are well controlled compared with those in category 4	7. Severely frail – completely dependent on others for the activities of daily living or terminally ill
4. Apparently vulnerable – although not frankly dependent, these people commonly complain of being “slowed up” or being have disease symptoms	

(Rockwood et al., 2005)

2.1.7.2 Quality of Life in Myelodysplasia Scale (QUALMS)

Der Begriff „Lebensqualität“ ist nach der WHO 1993 folgendermaßen definiert worden: Es handelt sich um die individuelle Wahrnehmung einer Person in ihrem Leben, die in Kontext zum kulturellen und wertenden Gesellschaftssystem gesetzt wird, in welchem sie lebt und ihre eigenen Ziele, Erwartungen, Standards und Sorgen in Relation setzt. Es ist ein dynamisches und sehr subjektives System. Eine Einschränkung der Lebensqualität setzt im Falle einer chronischen malignen Erkrankung ein. Die Sorge um eine lebenslange Beeinträchtigung durch die Erkrankung oder sogar eine Lebensverkürzung sind dabei die Auslöser. Die Erfassung der Lebensqualität eines Patienten kann als zusätzlicher Faktor zu der erstellten Risikoklassifikation und den molekularen Parametern hinzugezogen werden, um eine optimale Therapiestrategie für den Patienten zu erstellen und psychisch-soziale Folgen abzufangen. Der Erhalt der Lebensqualität kann häufig wichtiger als die Lebensverlängerung selbst sein.

Es existieren zahlreiche Messmethoden zur Bestimmung der Lebensqualität. Im Folgenden wird die Quality of Life in Myelodysplasia Scale (QUALMS) erläutert. Die Skala ist eine in der Praxis umsetzbare Form der Messung der Lebensqualität, da die Beantwortung der 38 Themenpunkte nur ca. 10 Minuten in Anspruch nimmt. Zum Diagnosezeitpunkt und nach einer Therapie wird das Erfragen der Lebensqualität des Patienten empfohlen. In Tabelle 22 wird die QUALMS aufgelistet. Die Antwortmöglichkeiten können zwischen „nie“ (100 Punkte), „selten“ (75 Punkte),

„manchmal“ (50 Punkte), „oft“ (25 Punkte) und „immer“ (0 Punkte) ausgewählt werden. Somit erscheint das Ergebnis zwischen 0 (Einschränkung in der Lebensqualität) und 100 (keine Einschränkung in der Lebensqualität) (Abel and Buckstein, 2016; Abel et al., 2016; Abel et al., 2014; Whoqol, 1993).

Table 22: Quality of Life in Myelodysplasia Scale (QUALMS)

<u>Themen/Fragen</u>
Too tired for prior responsibilities
Low energy changes schedule
Feeling weak
Unable to participate in activities
Take into account fatigue when planning
Worry about becoming burden
Felt hopelessness
Change in bowels
Shortness of breath
Changing long-term plans due to health
Trouble concentrating
Life organized around medical appointments
Nauseated
No energy for routine tasks
Family relationships strained
Feeling grateful
Getting quality information
Feel gratitude when prior took for granted
Bruising
Avoiding crowds
Could not do anything about disease
Disease feels unpredictable
Lack of concrete answers
No clear information
Afraid of dying
Difficulty explaining MDS to others

Worry about progressing/leukemia
Anxious about tests or laboratory results
Angry about diagnosis
Worried about infection
Feel limited emotional support available
Worried about bleeding
Concerned about being a financial burden
Concerned about losing job
Too tired to drive
Afraid to have sex due to blood counts
Worried MDS treatment will stop working
Too tired to take care of family

(Abel and Buckstein, 2016; Abel et al., 2014)

2.1.7.3 Komorbiditäten-Indizes

Da es sich bei MDS um eine Erkrankung des höheren Alters handelt, müssen patientenbezogene Faktoren wie Komorbiditäten bei der weiteren Therapieentscheidung eine Rolle spielen. Das Vorliegen dieser ist mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet (Zipperer et al., 2009). Komorbiditäten, fortgeschrittenes Erkrankungsstadium und Zytogenetik sind die am stärksten beeinflussenden Parameter für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben (Sorrer et al., 2007). Herz-Kreislauf-Erkrankungen gehören zu den häufigsten Komorbiditäten. Sie sind zugleich ausschlaggebend für den nicht-leukämischen Tod (Della Porta et al., 2011). Es gibt eine Reihe von verschiedenen Scores bzw. Indizes wie der Charlson Comorbidity Index (CCI) (Charlson et al., 1994; Charlson et al., 1987), der Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index (HCT-CI) (Sorrer et al., 2005; Sorrer et al., 2007) und der MDS Comorbidity Score (MDS-CI) (Della Porta et al., 2011).

Der Charlson Comorbidity Index (CCI) ist im Jahre 1987 von Mary Charlson definiert worden. Der Index berücksichtigt dabei 19 verschiedene Erkrankungen. In einem Punktesystem werden diese zusammengezählt, in drei Risikogruppen eingeteilt und das jeweilige 1-Jahres-Mortalitätsrisiko errechnet. Das Alter wurde im Jahre 1994 als zusätzlicher Parameter hinzugefügt. Für jede Dekade ab dem 50. Lebensjahr gibt es einen weiteren Punkt. Metastasierte solide Tumore und AIDS erhalten mit sechs die

höchste Punktzahl. Das Punktesystem reicht von 0 bis 33 Punkten zuzüglich Alter (Charlson et al., 1994; Charlson et al., 1987; Zipperer et al., 2009).

Der Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index (HCT-CI) wurde auf Grundlage des CCI entwickelt und ursprünglich für Patienten vor einer Stammzelltransplantation zur Risikoerstellung von Mortalität und rezidivfreiem Überleben erschaffen. Die Anwendung des Index eignet sich jedoch nicht nur ausschließlich für Patienten vor einer Stammzelltransplantation. Er kann zudem auch für hämatologisch erkrankte Patienten mit anderen Therapien genutzt werden (Zipperer et al., 2009). Die insgesamt 17 Komorbiditäten werden in Tabelle 23 aufgelistet und mit dem CCI direkt verglichen. Sie zählen bei allen hämatologisch erkrankten Patienten als relevante Begleiterkrankung. Leber-, Lungen-, und kardiale Krankheiten werden nach Laborwerten definiert und um weitere Begleiterkrankungen im Vergleich zum CCI erweitert (z.B. um die koronare Herzkrankheit, KHK, ergänzt) (Sorrer et al., 2005; Sorrer et al., 2007). Vor allem die KHK als Komorbidität ist für anämische Patienten relevant (Zipperer et al., 2009). Die Nierenwerte bei renalen Erkrankungen werden im HCT-CI verfeinert. Herzklappenerkrankungen, solide Tumore, schwere Leber- und Lungenerkrankungen erreichen die höchsten Punkte in dem Index. Eine größere Bedeutung nehmen zudem Arrhythmien, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, rheumatologische Erkrankungen, Magenulzerationen und moderate bzw. schwere Lungenerkrankungen ein. Kardiale Erkrankungen, Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen, milde Lebererkrankungen, moderate und schwere Nierenerkrankungen haben eine vergleichbare Gewichtung im Punktesystem wie im CCI. Weitere 8 Komorbiditäten wurden neu aufgenommen. Zu diesen zählen u.a. Adipositas, Infektionen und psychische Erkrankungen. Entfernt wurden periphere Gefäßerkrankungen. Im HCT-CI werden nicht nur Tumorerkrankungen der letzten 5 Jahre, wie im CCI, sondern auch weiter zurückliegende gezählt. Das Punktesystem reicht von 0 bis 26 Punkten. Wie auch bei CCI werden Patienten in drei Risikogruppen eingeteilt (Tabelle 24) (Sorrer et al., 2005; Sorrer et al., 2007).

Tabelle 23: Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index (HCT-CI) und Charlson Comorbidity Index (CCI) Punktesystem

Erkrankungsgruppen	HCT-CI	Punkte	CCI	Punkte
	Komorbiditäten		Komorbiditäten	
Kardial	KHK, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, EF ≤ 50 %	1	Herzinsuffizienz	1
	Arhythmien	1	Myokardinfarkt	1
	Herzklappenerkrankungen	3		
Gastrointestinaltrakt	entzündliche Darmerkrankungen	1		
	Ulzera	2	Ulzera	1
Endokrinologie	Diabetes mellitus	1	Diabetes mellitus mild	1
			Diabetes mellitus mit Endorganschäden	2
Herz-Kreislauf-System	Kardiovaskuläre Erkrankungen	1	Kardiovaskuläre Erkrankungen	1
			periphere Gefäßerkrankung	1
Psychiatrie/Neurologie	psychiatrische Erkrankungen	1		Nicht enthalten
			Hemiplegie	2
			Demenz	1
Hepatisches System	milde Lebererkrankungen	1	milde Lebererkrankungen	1
	moderate/schwere Lebererkrankungen	3	moderate/schwere Lebererkrankungen	3
Infektionsimmunologie	Infektionen	1		Nicht enthalten
			AIDS	6
Autoimmunerkrankungen	rheumatische Erkrankungen	2	Bindegewebserkrankungen	1
Renales System	moderate/schwere Nierenerkrankungen	2	moderate/schwere Nierenerkrankungen	2
Pulmonales System	moderate Lungenerkrankungen	2	chronische Lungenerkrankungen	1
	schwere Lungenerkrankungen	3		
Krebserkrankungen	frühe solide Tumore	3	Tumorerkrankungen	2
			Leukämie	2
			Lymphome	2
			metastasierter solider Tumor	6
Sonstiges	Adipositas	1	Alter	Ab 50 LJ je 1 Punkt je Dekade

(Sorrer et al., 2007)

Tabelle 24: Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index (HCT-CI) und Charlson Comorbidity Index (CCI) Risikogruppen

Risikogruppen HCI-CI	Punkte CCI	Risikogruppen CCI	Punkte CCI
low risk	0	low risk	0
intermediate risk	1-2	intermediate risk	1
high risk	≥ 3	high risk	≥ 2

(Sorrer et al., 2007)

2010 wurde der MDS Comorbidity Score (MDS-CI) erstellt. Er gliedert die Komorbiditäten in fünf große Gruppen, die jeweils spezifiziert sind (Tabelle 25). Der Index ist ein sehr überschaubares und einfach anzuwendendes System. Die Hauptgruppen wurden als Basisbausteine aus dem HCT-CI übernommen. Der Patient wird mit Punktwerten in drei Risikogruppen („low risk“, „intermediär risk“, „high risk“) eingeteilt (Tabelle 26). Eine Voraussage ist sowohl für das Gesamtüberleben als auch für den nicht-leukämischen Tod möglich. Patienten, die im MDS-CI in eine Hochrisikogruppe eingestuft wurden, versterben häufiger an MDS selbst (krankheitsspezifisch). Nichtsdestotrotz ist die Erfassung des Komorbiditätsrisikos für diese Patientengruppe von Bedeutung, da Therapien dahingehend abzuwägen sind. Im Gegensatz dazu stehen die Todesursachen der Niedrigrisikopatienten. Bei dieser Patientenkategorie ist neben der parallelen Therapiedurchführung der MDS-Erkrankung die Behandlung der Komorbiditäten von großer Bedeutung. Die kardialen Erkrankungen sind nicht nur die häufigsten Komorbiditäten bei MDS-Patienten, sondern gewinnen durch einen höheren Punktwert in dem Index auch an Gewicht. Der MDS-CI ist ein dynamisches System und unabhängig von Therapievorgängen anwendbar. Er kann mit den vorhandenen Prognosescores kombiniert werden. MDS-CI ist ein Model, welches gut für die Verlaufskontrolle geeignet ist und bei der Abwägung von Therapieoptionen eine Hilfestellung leisten kann (Della Porta et al., 2011; Zipperer et al., 2014).

Table 25: MDS Comorbidity Score (MDS-CI) Punktesystem

Komorbidität	Punktwerte
kardiale Erkrankungen	2
moderate bis schwere hepatische Erkrankungen	1
schwere Lungenerkrankungen	1
Nierenerkrankungen	1
solide Tumore	1

(Della Porta et al., 2011)

Table 26: MDS Comorbidity Score (MDS-CI) Risikogruppen

Risikogruppen	Punkte
low risk	0
intermediate risk	1-2
high risk	> 2

(Della Porta et al., 2011)

Im direkten Vergleich vom CCI und HCT-CI ist der letztgenannte Index besser für die prognostische Relevanz der MDS-Patienten geeignet. Die Studie von Della Porta et al. (2011) zeigte, dass die nach CCI klassifizierten Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede beim Gesamtüberleben und beim nicht-leukämischen Versterben aufwiesen. Die Risikogruppeneinteilung nach HCT-CI dagegen zeigte ein geringes prognostisches Vermögen für das nicht-leukämische Versterben. Der CCI erfasst zudem die Komorbiditäten, die vor allem hämatologisch erkrankte Patienten betreffen, nicht ausreichend. Demzufolge kann daraus geschlossen werden, dass Erkrankungen wie z.B. Lymphome und Leukämien, die im CCI aufgelistet sind, kaum eine Relevanz für MDS-Patienten haben. Die dagegen für MDS-Patienten sehr wichtigen Komorbiditäten wie kardiale oder pulmonale Erkrankungen werden in der Gewichtung vernachlässigt. Der HCT-CI dagegen gibt den kardialen Erkrankungen und den im CCI unberücksichtigten Infektionen bzw. psychischen Begleiterkrankungen genug Raum. Der HCT-CI erfasst zudem besser als der CCI die Komorbiditäten von Patienten vor einer Stammzelltransplantation. Zu berücksichtigen ist, dass beide Indizes unter anderen Bedingungen und Voraussetzungen erstellt worden sind. Ein speziell für MDS-Patienten zugeschnittener Komorbiditäten-Index ist der MDS-CI. Dieser schafft eine signifikante

Wahrscheinlichkeitsaussage zum Gesamtüberleben und zum nicht-leukämischen Versterben (Nomdedeu et al., 2017). Die Anwendung mehrerer Komorbiditäten-Indizes ist möglich. Geeignet ist dafür der HCT-CI und der MDS-CI, da beide auf gleiche Erkrankungsschwerpunkte spezifiziert sind und sich somit gegenseitig ergänzen. Der HCT-CI bietet darüber hinaus eine ergänzende Aussage zum Überleben nach der Stammzelltransplantation (Della Porta et al., 2011; Sorror et al., 2007; Zipperer et al., 2009; Zipperer et al., 2014).

Zusammenfassend ist bei der Diagnostik und der weiteren Findung der individuellen Therapiestrategie ein vollumfängliches Bild anzufertigen, um den Patienten optimal zu behandeln. In Abbildung 1 wird schematisch ein Gesamtbild aller Komponenten, die Einfluss auf den Erkrankungsverlauf haben, dargestellt. Diese werden in krankheitsspezifische und patientenspezifische Faktoren inklusive Messmethoden eingeteilt. In Zukunft werden voraussichtlich molekulare Veränderungen eine wichtigere Rolle einnehmen und Einzug in den praktischen Alltag in Form von verfeinerten Prognosescores finden (Schroeder, 2016; Sockel and Platzbecker, 2019). Neben den Therapieoptionen, die anhand der Risikoklassifikation im Rahmen der Prognosescores zur Verfügung stehen, sollte ein individueller Plan für jeden einzelnen Patienten bestimmt werden. Das Alter, der Allgemeinzustand und der Wunsch desjenigen sollten dabei mitberücksichtigt werden (Germing et al., 2013; Germing et al., 2012). Re-Evaluationen der Prognosescores mit ggf. Wiederholungen invasiver Eingriffe (Knochenmarkspunktionen) sollten in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden. Bei Hochrisikopatienten kann ein Turnus von beispielsweise alle 6 Monate und bei Niedrigrisikopatienten ein längerer Zeitabstand unter Berücksichtigung von progressionshinweisenden Faktoren angestrebt werden (Pfeilstöcker et al., 2016).

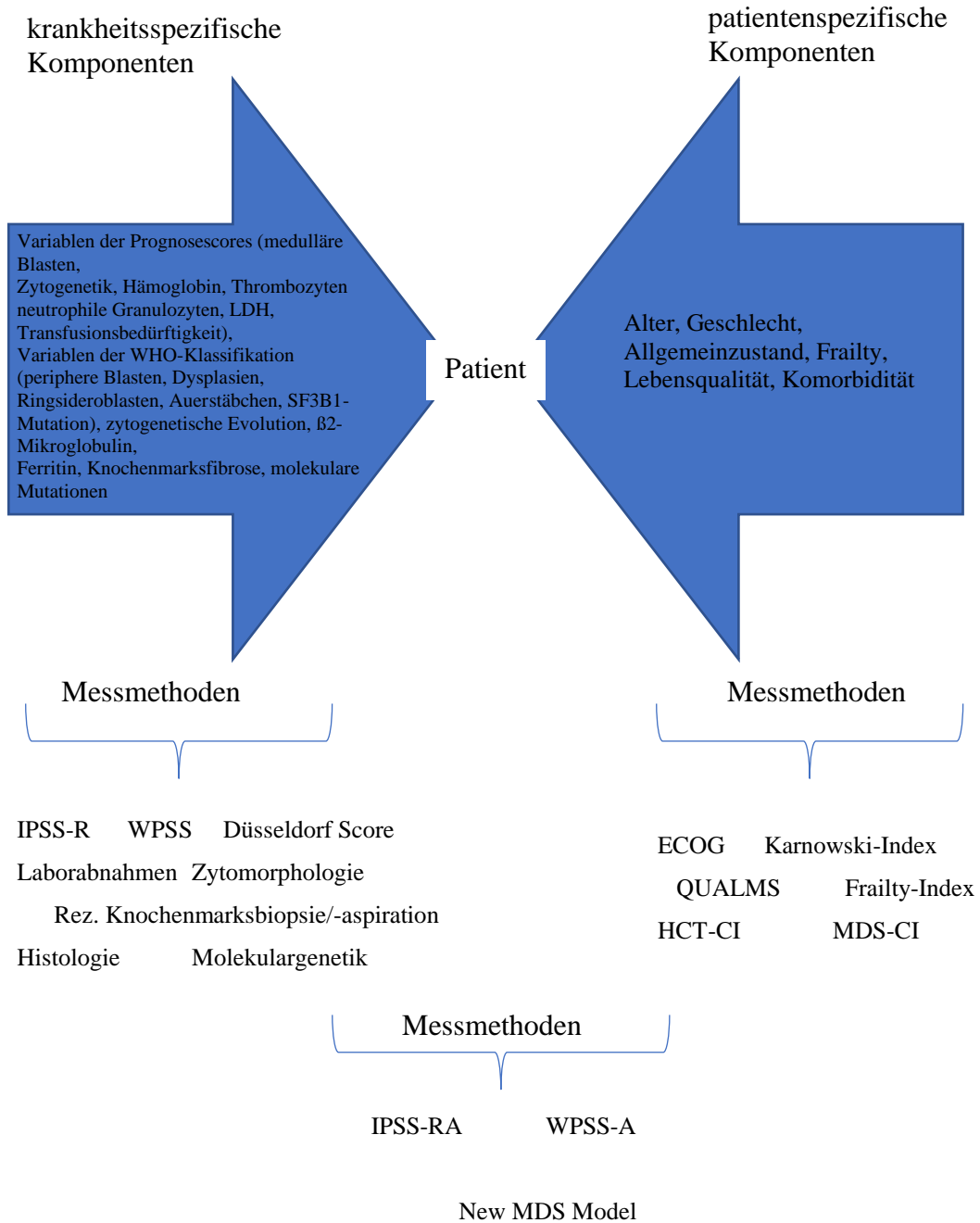


Abbildung 1: Gesamtbild aller krankheitsspezifischen und patientenspezifischen Komponenten

2.1.8 Therapie

Die MDS-Therapieoptionen richten sich vor allem nach erstellten Leitlinien der medizinischen Fachgesellschaften und weniger nach Phase-III-Studien. Um die geeignete Therapieform zu finden, sollten u.a. die Risikoklassifikation, das Alter, die Komorbiditäten und der Wunsch des Patienten selbst herangezogen werden. Dabei können die Ziele unterschiedlich sein. Bei Niedrigrisikopatienten liegt der Fokus auf der Lebensqualität und bei Hochrisikopatienten wird eine Lebensverlängerung angestrebt (Schroeder, 2016). Neben diesen Zielen liegt ein besonderes Augenmerk auf den „low risk“-Patienten. Es ist wichtig, diejenigen Patienten herauszufiltern, die zwar in die Niedrigrisikoklassifikation eingestuft wurden, aber trotzdem eine schlechtere Prognoseentwicklung haben. Das Ziel ist es zum richtigen Zeitpunkt die Therapiestrategie zu verändern und anzupassen (Montalban-Bravo and Garcia-Manero, 2018). Es gibt Schemata für die Entscheidung für eine geeignete Therapiestrategie. Im Folgenden wird nur eine grobe Übersicht über die Therapieformen, die sich anhand der Risikoklassifikation aus dem IPSS bzw. IPSS-R ableiten lassen, dargestellt. Dabei werden Niedrigrisiko- von Hochrisikotherapien unterschieden. Eine von den Risikoklassen unabhängige Therapie ist die supportive Therapie, die u.a. die Transfusion mit Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten und die zügige Einleitung einer antibiotischen Therapie bei Infektionen beinhaltet. Bei einer Transfusionsindikation wird nicht nur nach den Laborwerten beurteilt, sondern vor allem nach der Klinik und den Komorbiditäten. Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten wird bei symptomatischen Patienten ab einem Abfall des Hb-Werts auf $< 8-9$ g/dl oder, bei Vorliegen schwerer, vor allem kardialer Erkrankungen, ab einem Hb-Wert < 10 g/dl durchgeführt. Da es sich um eine symptomatische Therapie handelt, können über Jahre andauernde Transfusionsgaben zu Eisenakkumulationen führen und die Organe dabei schädigen. Als gegensteuernde Maßnahme können Eisenchelatoren mit Deferasirox (oral) oder Deferoxamin (parenteral) eingesetzt werden. Eine Indikation hierzu besteht bei einem Serum-Ferritinwert von > 1000 ng/ml bei Niedrigrisikopatienten und bei Hochrisikopatienten vor der Planung einer allogenen Stammzelltransplantation zur Vermeidung von Organschäden. Die Gabe von Thrombozytenkonzentraten ist bei akuten Blutungszeichen und einem Thrombozytenwert von $< 10.000-20.000$ / μ l oder prophylaktisch bei einer schweren Infektion indiziert. Zudem gilt die Empfehlung der STIKO zum Impfschutz gegen Pneumokokken und Influenza (Angelucci et al., 2018; Germing et al., 2012; Schroeder,

2016). Die Therapie mit Erythropoiesis-Stimulating-Agents (ESAs) (Erythropoetin, EPO) oder Darbepoetin alpha (DAP) ist bei Patienten mit einer regelmäßigen Transfusion von unter 2 Erythrozytenkonzentraten im Monat und einem EPO-Spiegel von < 500 U/l einzusetzen. Die Indikation dazu wird anhand des Nordic Scores gestellt, der auch den Erfolg der Therapie aufzeigt (Germing et al., 2012; Schroeder, 2016). Erypo[®] ist das einzige zugelassene Medikament für die Anwendung bei Niedrigrisikopatienten mit einem EPO-Spiegel < 200 U/l (Sockel and Platzbecker, 2019). Niedrigrisikopatienten mit keinem oder einem geringen Transfusionsbedarf profitieren von einer Kombinationstherapie mit Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF), über den eine wirkunterstützende Komponente berichtet wird. Es zeigt sich eine bessere Prognose bezüglich des Gesamtüberlebens, jedoch nicht bezüglich der Transformation in die AML (Jädersten et al., 2008; Montalban-Bravo and Garcia-Manero, 2018). ESAs sind auch die First-Line-Option bei symptomatischen Niedrigrisikopatienten mit einer Deletion 5q. Die vor wenigen Jahren publizierte Studie von Fenaux et al. (2018) ist die einzige Placebo-kontrollierte Studie, die den Nutzen von ESAs verdeutlicht (Fenaux et al., 2018b; Platzbecker, 2019). Eine Erythropoetingabe bei Patienten mit einer schweren Anämie verbessert das Überleben. Ein negativer Einfluss durch die Anämie und die kardialen Komorbiditäten auf die Erkrankung kann durch die supportive Therapie mit Erythropoetin gestoppt werden. Daher sind vor allem die kardialen Erkrankungen von MDS-Patienten therapeutisch bedeutsam (Della Porta et al., 2011; Malcovati et al., 2011).

Bei Niedrigrisikopatienten, die asymptomatisch sind und eine günstige Zytogenetik aufweisen, kann zunächst eine „watch and wait“-Strategie durchgeführt werden. Bei symptomatischen Patienten mit niedrigem bis mittlerem Transfusionsbedarf kann bei Vorliegen einer Deletion 5q als Einzel- oder als Doppelanomalie mit guten Thrombozytenwerten Lenalidomid in Erwägung gezogen werden. Die Therapie zeigt aber einen geringeren Erfolg bei Patienten mit einer Doppelanomalie, die eine Veränderung auf dem Chromosom 7 aufweist. Ein zügigeres Progressionsverhalten wird bei Vorliegen einer gleichzeitigen TP53-Mutation beschrieben (Gangat et al., 2016; Jädersten et al., 2011; Thol et al., 2015). Eine allogene Stammzelltransplantation ist die einzig kurative Therapieoption. Eine Durchführung erfolgt in der Regel bei Hochrisikopatienten (Gangat et al., 2016). Ausnahmen bilden Patienten in der Niedrigrisikogruppe, die in einem guten Allgemeinzustand sind, eine schwere Zytopenie und andere ungünstige Marker (z.B. somatische Mutationen) aufweisen. Jüngere

Patienten unter 60 Jahren, mit einem hypozellulären Knochenmark, einer geringen Transfusionsbedürftigkeit und einem Blastenanteil von < 5 % können eine sogenannte immunsuppressive Therapie mit Antithymozytenglobulin oder Cyclosporin erhalten (Germing et al., 2012; Montalban-Bravo and Garcia-Manero, 2018).

Hochrisikopatienten werden auf die Eignung einer allogenen Stammzelltransplantation geprüft. Die Kriterien für eine erfolgsversprechende Aussicht beinhalten das Alter und die Komorbiditäten des Patienten, wobei ein junger „gesunder“ Patient die beste Ansprechrate aufweist. Im Falle einer Nicht-Eignung kann bei Patienten mit einer mittleren bis schweren Transfusionsbedürftigkeit eine epigenetische Therapie mit der Gabe von u.a. Azacitidin – einem DNA-Methyltransferaseinhibitor – durchgeführt werden (Germing et al., 2012; Schroeder, 2016).

Zu einer neuen Therapieoption gehört das Luspatercept (subkutan). Es ist für Patienten mit einem niedrigen bzw. mit einem intermediären Risiko, einer niedrigen Transfusionsbedürftigkeit und bei Vorliegen von Ringsideroblasten geeignet. Zudem ergaben die Daten einer Phase-III-Studie bei 40 % der Patienten eine komplette Transfusionsfreiheit (Fenaux et al., 2018a; Nolte and Hofmann, 2017a; Platzbecker et al., 2016; Sockel and Platzbecker, 2019). Die europäische Kommission stellte die Genehmigung für das Luspatercept vor kurzem aus. Des Weiteren stehen noch andere neuere Medikamente, die sich in Phase-I- bis Phase-II-Studien befinden, ggf. bald zur Verfügung. Dazu gehört das Asunercept und das Venetoclax (oral). Das letztgenannte Medikament hat bereits eine Zulassung für die CLL und wird auch für den Einsatz der Hochrisikoklassifikation getestet (Nolte and Hofmann, 2017b).

3 Material und Methoden

3.1 Datenerhebung

Der zu analysierende Datenbestand basiert auf dem MDS-Register der niedergelassenen Schwerpunktpraxen und dem Düsseldorfer MDS-Register. Das zuvörderst bestehende Düsseldorfer MDS-Register ist ein Zusammenschluss von Datensätzen aus ausgewählten MDS-Zentren, vorwiegend Universitätskliniken. Das MDS-Register der niedergelassenen Schwerpunktpraxen wurde in enger Abstimmung mit dem Düsseldorfer MDS-Register gebildet und enthält Daten aus der Regelversorgung von den niedergelassenen onkologischen/hämatologischen Praxen in Deutschland. Die koordinierenden Ärzte des MDS-Registers der niedergelassenen Schwerpunktpraxen sind Prof. Schmitz und Dr. Steinmetz des MV-Zentrums für Onkologie und Hämatologie, die die gesamten Praxen betreuen.

Die Daten von 397 Patienten konnten aus dem MDS-Register der niedergelassenen Schwerpunktpraxen eingeschlossen werden, was alle Patienten mit einem Einwilligungsdatum bis 03/2014 umfasste. Die Erstdiagnose wurde im Zeitraum vom 15.01.2009 bis zum 03.03.2014 erhoben. Im weiteren Verlauf der Dissertation werden diese als Patientenpopulation A bezeichnet.

314 Patientendaten wurden von Prof. Germing (Universitätsklinikum Düsseldorf) aus dem Düsseldorfer MDS-Register zur Verfügung gestellt. Zum einen handelt es sich um eine Sammlung aus der Uniklinik Düsseldorf selbst (267 Patienten), zum anderen stammen diese von Prof. Aul (Helios Klinikum Duisburg) (82 Patienten). Der Zeitpunkt der Erstdiagnose reicht vom 15.06.1986 bis zum 30.11.2010. Diese Patientenpopulation wird im Folgenden als Patientenpopulation B bezeichnet.

Beide Patientenpopulationen wurden ausschließlich für interne Analysen – jedoch nicht für weitergehende Studien oder Veröffentlichungen – genutzt. Für diese Studie wurde somit eine Gesamtzahl von 711 Patienten aus dem MDS-Register der niedergelassenen Schwerpunktpraxen bzw. dem Düsseldorfer MDS-Register ausgewertet. Im weiteren Fortgang der Arbeit wurde, neben der Untersuchung der Gesamtgruppe, weitergehend die Unterteilung dieser in Patientenpopulationen A und B analysiert.

Die untersuchungsgegenständlich erfasste Datensammlung wurde mit Hilfe einer Dokumentationsmaske eingetragen. Um eine Vergleichbarkeit der einzelnen Patientendaten zu gewährleisten, beinhaltet die Dokumentationsmaske sowohl geschlossene als auch offene Frageformen. Voraussetzung hierfür war eine schriftliche Einwilligung der einzelnen Patienten für die Speicherung ihrer anonymisierten Daten in dem Register, welche von dem jeweiligen Zentrum durchgeführt wurde. Jedes teilnehmende Zentrum kann dabei mit einer Zentrumsnummer identifiziert werden und jeder Patient ist durch eine eigene Nummer codiert. Die Codierung fand im jeweiligen Zentrum statt. Die Auswertungen der dokumentierten Daten ist in Form einer SPSS-Datei übermittelt worden.

3.1.1 Patientenpopulation A

In die Dokumentationsmaske sind folgende Angaben von den jeweiligen Zentren eingepflegt worden:

1. Persönliche Patientendaten (anonymisierte Patientenummer, Geburtsdatum, Geschlecht, Datum der Einwilligung)
2. Begleiterkrankungen
3. Angaben zur Primärdiagnose (Datum der Primärdiagnose/Knochenmarkspunktion, Einteilung in ein primäres oder ein sekundäres MDS, Angaben von Risikofaktoren, hämatologische Erkrankung in der Verwandtschaft ersten Grades, Transfusionsbedürftigkeit von Erythrozyten und/oder Thrombozyten)
4. Diagnostik (Ergebnisse des peripheren Blutbildes und/oder der Knochenmarkspunktion eingeteilt in Zytologie, Histologie, Zytogenetik inklusive IPSS bzw. kalkuliertem IPSS)
5. Dokumentation über die Verlaufsbeobachtung (Datum, Blutbild, Knochenmarksanalyse, Stadium der Erkrankung, verschiedene Komplikationen, Transfusionen, Einschätzung der onkologischen Situation)
6. Therapien (spezifische MDS-Therapie, Wachstumsfaktoren, Therapie zur Eisenentleerung)
7. Abschlussdokumentation (Datum des Abschlusses, Abschlussgrund, im Todesfall: Todesdatum und Todesursache).

Ab dem 01.07.2012 erfolgte eine Modifikation dieser Dokumentationsmaske, um vor allem den aktualisierten Prognosescore IPSS-R zu erfassen.

Die vorgenommene Umstellung der Dokumentationsmaske zur Datenerfassung im MDS-Register bezieht sich ausschließlich auf die Patientenpopulation A. Die Patientenpopulation B unterlag keiner Umstellung.

3.1.1.1 Dokumentationsverfahren bis zum 30.06.2012

Unter Kapitel 3 „Angaben der Primärdiagnose“ wurde die Transfusionsbedürftigkeit dokumentiert – genauer die Unterscheidung zwischen der Gabe von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten. Bis Ende Juni 2012 bestand das Dokumentationsverfahren darin, in Kapitel 4 die Werte des peripheren Blutbilds (Hämoglobin, Thrombozyten, Leukozyten, neutrophile Granulozyten, Ferritin) und die des Knochenmarks (zytologische und histologische Blastenangabe, Zytogenetik) aus einer vorgegebenen Auswahlmöglichkeit auszusuchen (siehe Tabellen 27 und 28).

Tabelle 27: Periphere Blutdiagnostik bis 31.06.2012

Peripheres Blutbild	Kategorieauswahl			
Hämoglobin	O > 12 g/dl	O 10-12 g/dl	O 8- < 10 g/dl	O < 8 g/dl
Thrombozyten	O ≥ 100.000 /µl	O < 100.000 /µl		
neutrophile Granulozyten	O ≥ 1.800 /µl	O < 1.800 /µl		
Leukozyten	O ≥ 10.000 /µl	O < 10.000 /µl		
Ferritin	O erhöht	O normal	O erniedrigt	O unbekannt

Tabelle 28: Angabe des Blastenteils aus der Knochenmarkszytologie und -histologie bis 31.06.2012

Zytologie / Histologie	Kategorieauswahl
Blastenanteil im Knochenmark	O < 5 %
	O 5-9 %
	O 10-19 %
	O 20-30 %
	O unbekannt

Der zu dokumentierende Prognosescore ist der IPSS bzw. der kalkulierte IPSS. In der Verlaufsbeobachtung unter Kapitel 5 wurde ausschließlich der Blastenanteil aus dem peripheren Blutbild dokumentiert (siehe Tabelle 29).

Tabelle 29: Anteil der Blasten aus dem peripheren Blut bis 31.06.2012

Peripheres Blutbild	Kategorieauswahl
Blastenanteil im peripheren Blut	O ≤ 1 %
	O > 1- < 5 %
	O 5-19 %
	O unbekannt

3.1.1.2 Dokumentationsverfahren ab dem 01.07.2012

Nach Modifikation der Dokumentationsmaske ist unter der Menüauswahl in Kapitel 3, „Angaben der Primärdiagnose“, die Transfusionsbedürftigkeit um die genaue Anzahl der erfolgten Transfusionen während der letzten drei Monate erweitert worden. Die bisherige Auswahlmöglichkeit bei der Dokumentation des peripheren Blutbildes im Bereich der Diagnostik in Kapitel 4 wurde durch Angabe eines Ist-Wertes mit einer Auswahl von unterschiedlichen Einheiten umgestellt (siehe Tabelle 30).

Tabelle 30: Periphere Blutdiagnostik ab 01.07.2012

Peripheres Blutbild	Kategorieauswahl
Hämoglobin	Ist-Wert
Thrombozyten	Ist-Wert
neutrophile Granulozyten	Ist-Wert
Leukozyten	Ist-Wert
Ferritin	Ist-Wert

Die Dokumentation wurde um die Erfassung des CRP-Wertes erweitert. Darüber hinaus bestand die Möglichkeit, das Lebereisen mittels NMR (= Non-Invasive MRI-Based Liver Iron Quantification) zu bestimmen und zu dokumentieren. Weiterführend wurden die Ergebnisse der zytologischen und histologischen Knochenmarksanalyse der Blastenanteile erfasst. Hier wird der Blastenanteil den Kategorien „≤ 2 %“ und „2- < 5 %“ zugeordnet (siehe Tabelle 31). Diese beiden Kategorien ersetzen die zuvor bestehende Auswahlmöglichkeit „Blastenanteil < 5 %“.

Tabelle 31: Angabe Blastenanteil aus der Knochenmarkszytologie und -histologie ab 01.07.2012

Zytologie / Histologie	Kategorieauswahl
Blastenanteil im Knochenmark	O ≤ 2 %
	O > 2- < 5 %
	O 5-9 %
	O 10-19 %
	O 20-30 %
	O unbekannt

Der kalkulierte IPSS entfällt als Angabe. Zudem ist ab Juli 2012 erstmalig die pathologisch bestimmte zytogenetische Risikoklassifikation des IPSS-R als zusätzliche Information hinzugefügt worden (siehe Tabelle 32).

Tabelle 32: Zytogenetische Risikoklassifikation des IPSS-R

	Kategorieauswahl		
Zytogenetische Risikoklassifikation	O very good	O good	O intermediate
IPSS-R	O poor	O very poor	O unbekannt

In der Verlaufsbeobachtung in Kapitel 5 wurde weiterhin die Zahl der Blasten aus dem peripheren Blut durch die Bestimmung einer vorgegebenen Auswahlmöglichkeit dokumentiert. Die Auswahl wurde um die Kategorie „Blastenanteil 20-30 %“ erweitert (siehe Tabelle 33).

Tabelle 33: Anteil der Blasten aus dem peripheren Blut ab 01.07.2012

Peripheres Blutbild	Kategorieauswahl
Blastenanteil im peripheren Blut	O ≤ 1 %
	O > 1- < 5 %
	O 5-19 %
	O 20-30 %
	O unbekannt

Zudem wurden die Ergebnisse des peripheren Blutbildes (Hämoglobin, Thrombozyten, Leukozyten, neutrophile Granulozyten und Ferritin) als Ist-Werte wie zuvor unter

Angabe der Primärdiagnose hinzugefügt. Das Follow-up verlängerte sich ab Juli 2012 von 4 auf 5 Jahre.

3.1.1.3 Dokumentationsverfahren der zytogenetischen Befunde

Die Dokumentation der zytogenetischen Befunde unterlagen nicht der Umstellung der Dokumentationsmaske und wurden im Abschnitt 4 „Diagnostik der Zytogenetik des Knochenmarks“ erfasst. Es konnte aus einer vorgehenden Auswahlmöglichkeit gewählt werden (siehe Tabellen 34 und 35).

Tabelle 34: Zytogenetik des Knochenmarks in der Dokumentationsmaske

Kategorieauswahl			
Liegt eine genetische Aberration liegt vor?	O nein	O ja	O unbekannt

Tabelle 35: Spezifizierung des zytogenetischen Befundes in der Dokumentationsmaske

Kategorieauswahl			
O Verlust des Y-Chromosoms	O Del(7q)	O Monosomie 5	O JAK-2-Mutation
O Del(5q)	O Monosomie 7	O Trisomie 8	O RAS-Mutation
O Del(20q)	O komplexer Karyotyp		O PDGFR-beta
O sonstige, bitte spezifizieren:			

3.1.2 Patientenpopulation B

Bei der zugesendeten SPSS-Datei der Patientenpopulation B aus dem Düsseldorfer MDS-Register wurden die Werte des peripheren Blutbildes (Hämoglobin, Thrombozyten) sowohl als Ist-Werte als auch als Punktzahl für den IPSS-R angegeben. Die neutrophilen Granulozyten flossen als Punktzahl ausschließlich in die Berechnung des IPSS-R ein. Für die Berechnung des IPSS lag eine Übersicht über die Anzahl der Zytopenien (neutrophile Granulozyten, Thrombozyten, Hämoglobin) bzw. die entsprechende Punktevergabe für diese vor. Sowohl der IPSS als auch der IPSS-R wurden im Düsseldorfer MDS-Register anhand der dokumentierten Parameter vom System ausgerechnet.

Die Angabe des Blastenanteils wurde hinsichtlich der Einordnung in den IPSS-R und den IPSS aus dem Knochenmark als Punktzahl vermerkt.

In der zugesendeten SPSS-Datei sind die zytogenetischen Befunde in Kategorien eingeteilt. Die Kategorien des IPSS sind „günstig/intermediate/ungünstig“, die des IPSS-R heißen „very low/low/intermediate/high/very high“. Zudem ist für den IPSS und den IPSS-R die Punktevergabe als Ist-Zahl und als bereits bekannte Kategorie dargestellt.

3.1.3 Ein- und Ausschlussmerkmale

3.1.3.1 Einschlusskriterien

In der vorliegenden Arbeit sind Patientendaten mit der Diagnose „Myelodysplastisches Syndrom“ analysiert worden. Dieses Krankheitsbild wird unterteilt in ein primäres, ein sekundäres und in ein MDS bei bestehender hämatologischen Grunderkrankung. Voraussetzung für die Bearbeitung der Patientendaten war die Bestimmung eines zytogenetischen Karyotyps aus dem Knochenmarkspirat bei Erstdiagnose. Zudem wurden ausschließlich Patienten erfasst, für welche die für den IPSS bzw. IPSS-R benötigten Laborwerte vorlagen.

Für die Berechnung der Prognosescores wurden Werte aus dem peripheren Blutbild – der Hämoglobinwert [g/dl], der Thrombozytenwert [μ l], der Wert der neutrophilen Granulozyten [μ l] – sowie der Anteil der Blasten im Knochenmark [%] herangezogen. Lagen die Laborwerte in einer anderen Einheit vor, wurden diese entsprechend umgerechnet. Unbekannte Werte wurden schriftlich über das jeweilige Zentrum erfragt und die anonymisierten Daten in die Datei eingepflegt. Lag der Wert der neutrophilen Granulozyten nur in der Prozenteneinheit vor, wurden jene Patienten eingeschlossen, für die zusätzlich Leukozytenwerte vorhanden waren, so dass aus dieser Angabe der Anteil der neutrophilen Granulozyten berechnet werden konnte.

3.1.3.2 Ausschlusskriterien

Da der Schwerpunkt auf der Auswertung des zytogenetischen Befundes aus dem Knochenmark lag, wurden alle Patienten mit fehlenden zytogenetischen Befunden bzw. Patienten, bei denen keine Knochenmarkspunktion durchgeführt wurde, ausgeschlossen. Patienten, bei denen der Karyotyp auf Grundlage eines pathologisch-anatomischen Befundes oder einer FISH-Untersuchung erhoben wurde, wurden

ebenfalls nicht erfasst. Des Weiteren nicht eingeschlossen wurden Patienten, bei denen eine Knochenmarkspunktion bei Erstdiagnose durchgeführt wurde, jedoch aufgrund einer fehlenden Zellteilung der Karyotyp nicht bestimmt werden konnte. Die Angabe im zytogenetischen Befund „Klonalität nicht gesichert“ oder unklare karyotypische Befundangaben seitens des Pathologen führten ebenfalls zum Ausschluss.

Weitere Ausschlusskriterien bestanden in einer fehlenden Patientenummer, der unzureichenden Unterteilung der MDS-Erkrankung sowie lückenhaften Laborwertangaben. Für die Bestimmung des Endpunktes „Tod“ wurde für die Patientenpopulation A die Auswertung aus 03/2017 bzw. für Patientenpopulation B die Auswertung aus 10/2018 herangezogen. Patienten, deren Verlaufsbeobachtung sich lückenhaft darstellte und/oder Informationen zum Zustand des Patienten fehlten, waren ebenfalls nicht Teil dieser Untersuchung.

3.1.4 Spezifizierung der Patientenausscheidung

3.1.4.1 Patientenpopulation A

Für die zytogenetische Bestimmung wurden für die Patientenpopulation A die originalen zytogenetischen Befunde aus dem Knochenmarkspirat bei Erstdiagnose, unabhängig von der schon angelegten Dokumentation, schriftlich per Fax angefordert, anonymisiert zugesendet und manuell eingepflegt. Diese Befunde dienen als Grundlage für die weiteren Berechnungen bzw. Analysen in der vorliegenden Arbeit. Fehlende Werte aus dem peripheren Blut zum Entnahmezeitpunkt bei Erstdiagnose wurden ebenfalls schriftlich erfragt und in die SPSS-Datei eingepflegt. Insgesamt haben sich 53 der 78 angefragten Praxen zurückgemeldet. Das entspricht einer Response-Rate von 67,9 %. Damit konnten 714 von 1382 Patientendaten der Patientenpopulation A ergänzt werden. Bei 397 von 714 Patienten (= 55,6 %) lagen nach Vervollständigung alle Variablen zur Berechnung der beiden Prognosescores und Überlebenswahrscheinlichkeiten vor, sodass diese in die vorliegenden Untersuchungen eingeschlossen werden konnten. Die vervollständigten Untersuchungsdaten stammen aus dem Zeitraum vom 01.09.2009 bis zum 16.03.2017.

Eine detaillierte Aufstellung der Ausschlusskriterien der übrigen 317 Patientendaten (= 44,4 %), die nicht vervollständigt werden konnten, ist in Tabelle 36 gegeben. Unter dem Punkt „sonstige Gründe“ sind Patienten aufgelisteten, die ein unbekanntes Todesdatum oder fehlende Angaben zur Verlaufsbeobachtung aufwiesen.

Tabelle 36: Auflistung der Patientenpopulation A inklusive Ausschlussursachen

Patienteneinordnung	Häufigkeit	Prozent
Zytogenetik nicht zurückgefaxt	124	17,4 %
Laborwerte nicht zurückgefaxt	33	4,6 %
Zytogenetik, falscher Befund (z.B. FISH)	50	7 %
keine Knochenmarkspunktion durchgeführt	28	3,9 %
Zytogenetik, keine Zellteilung	17	2,4 %
unvollständige Laborwerte	49	6,9 %
Zytogenetik und Laborwerte fehlerhaft	5	0,7 %
sonstige Ursache	11	1,5 %
Patienten sind in den vorliegenden Untersuchungen enthalten	397	55,6 %
Gesamt	714	100 %

3.1.4.2 Patientenpopulation B

314 der ursprünglichen 349 Patienten der Patientenpopulation B sind in die vorliegende Arbeitsdatei eingeschlossen worden. Die letzten Untersuchungsdaten liegen in der Zeitspanne vom 02.04.1996 bis zum 26.09.2018. Gründe für den Ausschluss von 35 Patienten sind in der Tabelle 37 genannt. Bei 2 Patienten konnte die Erkrankung nicht einem primären- bzw. sekundären MDS zugeteilt werden, sodass dies als Ausschlusskriterium galt. Zudem fehlte in der SPSS-Datei bei einem Patienten die zugehörige Patientenummer sowie bei einem anderen der zytogenetische Befund. Diese Ausschlusskriterien sind unter „sonstige Gründe“ eingeordnet.

Tabelle 37: Auflistung der Patientenpopulation B inklusive Ausschlussursachen

Patienteneinordnung	Häufigkeit	Prozent
unklare zytogenetische Befundangabe	7	2 %
keine Angabe zur Einteilung primäres / sekundäres MDS	23	6,6 %
keine Angabe zur Einteilung primäres / sekundäres MDS und unklare zytogenetische Befundangabe	3	0,9 %
keine Angabe zur Einteilung primäres / sekundäres MDS und sonstige Gründe	2	0,6 %
Patienten sind in den vorliegenden Untersuchungen enthalten	314	90 %
Gesamt	349	100 %

3.1.5 Bewertungen der Datensammlung für die Berechnung IPSS / IPSS-R

Der Datensatz der Patientenpopulation A beinhaltet Informationen, die sowohl vor als auch nach der Modifikation der Dokumentationsmaske erhoben wurden. Im Folgenden werden der Umgang mit diesen verschiedenen Angaben und die Bewertung der Patientenpopulation B angeführt.

3.1.5.1 Diagnostik - Periphere Blutbilddiagnostik

Im Datenbestand liegen aufgrund der Modifikation der Dokumentationsmaske nicht nur Ist-Werte, sondern auch Angaben aus einer bereits vorgegebenen Auswahlmöglichkeit vor. Ein besonderes Augenmerk richtet sich bei der schriftlichen Erfragung auf unbekannte Werte und auf folgende Laborwerte:

- Thrombozytenwerte, die im Dokumentationsverfahren in die eingetragene Gruppe $< 100.000 /\mu\text{l}$ fielen
- Werte neutrophiler Granulozyten, die in die Kategorie $< 1.800 /\mu\text{l}$ eingeordnet wurden

Im Gegensatz zum IPSS sind für die Berechnung des IPSS-R die Grenzwerte der beiden o.g. peripheren Laborwerte differenzierter bestimmt worden. Fehlende Werte von Patienten, die einer dieser beiden Gruppen zugehörig waren und bei denen kein Ist-Wert

vorlag, wurden nachträglich erfragt und manuell in die Datei eingepflegt. Der Hämoglobinwert ist davon ausgenommen.

Bei den Daten der Patientenpopulation B konnten die peripheren Blutwerte aus der zugesendeten SPSS-Datei vollständig extrahiert werden, so dass keine gesonderte Anfrage gestellt werden musste.

3.1.5.2 Diagnostik - Zytologie Knochenmark

In der Patientenpopulation A weicht die Klassifikation der Blastenwerte des MDS-Registers wie folgt in die Klassifikation des IPSS-R ab:

- Die Gruppe mit der Bezeichnung „Blastenanteil 5-9 %“ fällt in die Kategorie „Blastenanteil 5-10 %“ des IPSS-R (siehe Tabelle 38).
- Die Gruppen mit den Bezeichnungen „Blastenanteil 10-19 %“ und „Blastenanteil 20-30 %“ fallen in die Gruppe „Blastenanteil > 10 %“ des IPSS-R (siehe Tabelle 38).
- Die übrigen Klassen „Blastenanteil ≤ 2 %“ und „Blastenanteil $> 2- < 5$ %“ bleiben soweit vorhanden identisch. „Unbekannte“ Blastenwerte wurden schriftlich erfragt und nach Zusendung manuell eingepflegt. Dabei galt die Angabe „keine Blastenvermehrung“ als „Blastenanteil 0 %“ im Knochenmarkaspirat und wurde in die Kategorie „Blastenanteil ≤ 2 %“ eingeordnet.

Tabelle 38: Vergleich der Klassifikationen der Blastenanteile im Knochenmark des MDS-Registers der niedergelassenen Schwerpunktpraxen (Patientenpopulation A) und des IPSS-R

Blastenanteil im Knochenmark	
nach Klassifikation des MDS-Registers bei Patientenpopulation A	nach Klassifikation des IPSS-R
$O \leq 2$ %	$O \leq 2$ %
$O > 2- < 5$ %	$O > 2- < 5$ %
$O 5-9$ %	$O 5- 10$ %
$O > 10$ %	$O 10- 19$ %
	$O 20- 30$ %

Bei der Patientenpopulation B ist der Blastenanteil im Knochenmark mittels Punkteangabe der Kategorieneinteilung des IPSS bzw. speziell für den IPSS-R

herangezogen worden. Für diese Patientenpopulation wurde keine gesonderte Anfrage gestellt.

3.1.5.3 Diagnostik - Zytogenetik des Knochenmarks

Bei 299 Patienten der Patientenpopulation A lagen die originalen zytogenetischen Befunde anonymisiert vor. Zusätzliche 15 Patienten konnten trotz Fehlens des originalen zytogenetischen Befundes eingeschlossen werden, da deren zytogenetischer Karyotyp in einem Arztbrief erfasst war und als Duplikat ebenfalls anonymisiert zugesendet werden konnte.

Ein Patient aus diesem Patientenkollektiv weist das Klinefelter-Syndrom (Karyotyp 47, XXY) auf. Da es sich um eine angeborene Aberration handelt und diese nicht zu den MDS-relevanten Aberrationen zählt, wurde diese als normaler Karyotyp in dem Datensatz eingepflegt.

Für die Patienten der Patientenpopulation B wurde eine Excel-Datei mit Patientennummern und zugehörigem Karyotyp zur Verfügung gestellt, die durch manuelle Eingabe in die SPSS-Datei eingefügt wurde.

In allen zytogenetischen Befunden wurde die International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN)-Formel herangezogen. Dabei sind einzelne Aberrationen durch ein Komma getrennt und alle Zellreihen addiert. Berücksichtigt werden alle Mutationen aller Zellreihen. Beispiel:

- XX, 46 (30)
- XX, 46, del(5) (31)
- XX, 46, del(5), +8, der(3)del(3)... (33)

Die Deletion-5-Aberration wird aus den beiden Zellreihen nur einmal gezählt. Die Trisomie 8 wird als eine Mutation bewertet und die Derivat/Deletion-3-Mutation gilt als eine weitere Aberration, da kein Komma dazwischen ist. Somit ergibt sich in diesem Beispiel ein komplexer Karyotyp (= drei Aberrationen) nach dem IPSS-R.

Die Mutationen JAK-2, RAS, PDGFR beta, AML1/RUNX1 sind für die zytogenetische Risikoklassifikation nach IPSS bzw. nach IPSS-R keine relevanten Veränderungen. Sie

fließen nicht in die Prognosescores ein, sondern werden gesondert aufgelistet. Die Mutationen Markerchromosom („+mar“) und Inversion („inv“) hingegen werden in der Berechnung des IPSS- bzw. IPSS-R berücksichtigt.

Vorbereitend wurden in der SPSS-Arbeitsdatei Variablen benannt, die mit der zytogenetischen Risikoklassifikation nach dem IPSS-R im Zusammenhang stehen. Bei der Berechnung der Prognosescores wurden, im Sinne der Fragestellung, teils neue Variablen eingepflegt. Diese Anpassung diente in der vorliegenden Arbeit als Grundlage für weitere Analysen. Folgende Variablen blieben mit der Dokumentationsmaske identisch: Verlust des Y-Chromosoms (= Monosomie Y), Deletion 11q, Deletion 20q, Deletion 5q, Deletion 7q, Monosomie 7 und Trisomie 8.

Im Folgenden werden die Anpassungen der Variablen in der SPSS-Datei dargestellt: Bei einer Deletion-5-Veränderung mit einer zusätzlichen Mutation (unabhängig davon welche) wurde eine neue Kategorie „double with deletion 5q“ erstellt. Eine gleichartige Variable, genannt „double including 7“, ist für den Fall, dass eine Kombinationsmutation mit einer Deletion 7 oder Monosomie 7 vorliegt, festgelegt worden. Ganz neu hinzugefügt wurden die Variablen „Deletion 12q“, „Isochromosom 17q“, „Trisomie 19“, „Trisomie 21“, „any other single or double“ und „Deviation 3q21/q26“. Die Monosomie 5 als separate Auswahlmöglichkeit wurde gekürzt und fällt nun unter die Gruppe „any other single“. Die Gruppe „komplexe Aberration“ wurde in eine Gruppe mit drei Aberrationen („complex 3 abnormalities“) und in eine mit mehr als drei Aberrationen („complex > 3 abnormalities“) differenziert. Unter „other“ werden Mutationen, die keine Relevanz für die zytogenetische Risikoklassifikation des IPSS bzw. IPSS-R haben (z.B. JAK-Mutation), aufgelistet und bilden somit nur einen zusätzlichen Informationsgewinn. Auf diese Weise wird keine Aberration doppelt gewertet. Die aufgenommenen Aberrationen können somit korrekt in die IPSS- und IPSS-R-Klassifikation einfließen.

Für die Berechnung des IPSS konnte die Einteilung der neu strukturierten Variablen für die zytogenetischen Aberrationen nach dem IPSS-R angewendet werden. Im IPSS beinhalten die sogenannten Chromosom-7-Anomalien nicht nur die isolierten Monosomien 7 oder Deletionen 7, sondern auch Kombinationsmutationen mit Chromosom-7-Veränderungen, die unter derin die Kategorie „double including 7“ nach IPSS-R eingeschlossen sind.

3.1.5.4 Blasteneinteilung der Kategorie < 5 % der Patientenpopulation A

3.1.5.4.1 Übersicht

Der Blastenanteil im Knochenmark wird seit der Umstellung der Dokumentationsmaske bei der Patientenpopulation A differenzierter erfasst. Zuvor gab es lediglich die Kategorie „Blastenanteil im Knochenmark < 5 %“. Seit der Umstellung ist diese Gruppe weiterführend in „Blastenanteil im Knochenmark $\leq 2\%$ “ und „Blastenanteil im Knochenmark > 2- < 5 %“ unterteilt.

Die Verteilung der Blastenanteile im Knochenmark aus der zugesendeten SPSS-Datei wird in Tabelle 39 dargestellt. In der zu bestimmenden Kategorie „Blastenanteil < 5 %“ befinden sich 173 Patienten, die ausschließlich aus der Patientenpopulation A stammen. Die Blastenanteile im Knochenmark der Patientenpopulation B bleiben einer eingehenden Berechnung unberührt.

Tabelle 39: Häufigkeiten Anteil der Blasten im Knochenmark aus der zugesendeten SPSS-Datei

Blastenanteil (%) im Knochenmark	Häufigkeit	Prozent
$\leq 2\%$	214	30,1 %
> 2- <5 %	73	10,3 %
< 5 %	173	24,3 %
5-10 %	135	19 %
> 10 %	116	16,3 %
Gesamt	711	100 %

3.1.5.4.2 Berechnungsmethode

173 Patienten aus der Patientenpopulation A fallen in die „alte“ Kategorie „Blastenanteil im Knochenmark < 5 %“. Daher musste eine angleichende Berechnung bezüglich dieser Kategorie konzipiert werden. Um die Analyse mittels IPSS-R durchführen zu können, wurde für diese Patientengruppe ein vorläufiger Risikoscore berechnet. Er setzt sich aus den Punkten der Hämoglobin-, Thrombozyten-, neutrophile Granulozytenwerte sowie der zytogenetischen Risikoklassifikation zusammen.

Diejenigen Patienten, die in diesem vorläufigen Risikoscore als Hochrisikopatienten eingestuft wurden, wurden der Gruppe „Blastenanteil im Knochenmark > 2- < 5 %“ zugeordnet. Die Patienten hingegen, die in eine niedrige Risikogruppe kategorisiert

wurden, wurden in die Gruppe „Blastenanteil im Knochenmark $\leq 2\%$ “ eingeschlossen. Dabei wurde die Schwelle der Risikopunkte bei $\leq 3,0$ bzw. $> 3,0$ festgelegt. Diese nun eingeteilten 173 Patienten der ursprünglichen Kategorie „Blastenanteil im Knochenmark $< 5\%$ “ dienten als Grundlage für die weiteren Analysen innerhalb der Patientenpopulation A und in Zusammenschau mit Patientenpopulation B.

3.1.6 Vergleichbarkeit des Prognosescores IPSS und IPSS-R

Für den Vergleich der beiden Prognosescores IPSS und IPSS-R bzw. der medianen Überlebenszeiten innerhalb bzw. zwischen den beiden Score-Systemen, wurden die in der vorliegenden Arbeit errechneten Werte für die weiteren Untersuchungen genutzt.

Die zu vergleichenden Scores unterscheiden sich im Bereich der herangezogenen Parameter, der Punktzahlvergabe, der Einteilung und Anzahl der Risikogruppen und in der zu erreichenden minimalen bzw. maximalen Punktzahl. Um eine Vergleichbarkeit zu schaffen, wurde ein gemeinsamer Nenner gebildet. Dieser errechnet sich aus der maximal zu erreichenden Punktzahl beider Systeme. Die maximale Punktzahl im IPSS beträgt 3,5, im IPSS-R 10. Diese wurden mit 10 bzw. 3,5 multipliziert und auf einen gemeinsamen Nenner von 35 gebracht.

3.1.7 Registerqualität

Vergleichsuntersuchungen wurden durch die zusätzlich zugesendeten Informationen, Einarbeitungen (vor allem des zytogenetischen Befundes der Patientenpopulation A) und dokumentierten Angaben, die in Form der zugesendeten SPSS-Datei des MDS-Registers der niedergelassenen Schwerpunktpraxen bzw. des Düsseldorfer MDS-Registers zugesendet wurden, ermöglicht. Die daraus resultierenden überarbeiteten Prognosescores werden in der vorliegenden Dissertation als modifizierter IPSS- bzw. IPSS-R benannt. Es wird zwischen System- und Dokumentationsfehler differenziert. Im Folgenden wird aufgeführt, welche Variablen für die jeweilige Patientenpopulation von der Korrektur betroffen sind.

3.1.7.1 Patientenpopulation A

Für die Analyse sind die 397 Patienten der Patientenpopulation A herangezogen worden. Durch die schriftliche Anforderung der zunächst originalen zytogenetischen Befunde und im Weiteren der fehlenden oder unzureichenden Laborwerte (Thrombozyten, neutrophile Granulozyten, Blastenanteil im Knochenmark) konnte eine

Kontrolle der dokumentierten Werte durchgeführt werden. Eine gesonderte Stellung nimmt der Hämoglobinwert ein, da dieser nicht separat erfragt wurde.

Spezifiziert werden kann zudem der Vergleich mit den in der Dokumentationsmaske angegebenen zytogenetischen Aberrationen und den mittels Faxgerät übermittelten zytogenetischen Befunden. Dabei werden die letztgenannten Befunde und die eingereichten Laborparameter für die eigenen Berechnungen des IPSS bzw. IPSS-R herangezogen. Ferner wird der im Register dokumentierte originale IPSS mit dem modifiziertem IPSS verglichen. Eine Dokumentationskontrolle des IPSS-R kann in der vorliegenden Arbeit nicht durchgeführt werden, da der Wert bei 90 % der Datensätze in der originalen Datei fehlte.

3.1.7.2 Patientenpopulation B

Die Dokumentationskontrolle der Patientenpopulation B unterscheidet sich von der von Patientenpopulation A. Die Klassifikation des Karyotyps wurde anhand der vorliegenden Excel-Datei nach Kategorisierung aus dem IPSS-R eingeordnet und als Grundlage für die Berechnung des IPSS bzw. IPSS-R herangezogen. Eine Vergleichsuntersuchung bezüglich des zytogenetischen Befundes konnte nicht durchgeführt werden, da keine originalen zytogenetischen Befunde zur Bewertung vorlagen. Alle Laborwerte wurden von der originalen SPSS-Datei übernommen. Zur Kontrolle wurde geprüft, ob die Klassifikation bzw. die Punktevergabe der Prognosescores IPSS und IPSS-R korrekt vorgenommen wurde. Es wurde im Anschluss ein Vergleich zwischen dem dokumentierten, im Originaldatensatz der SPSS-Datei angegebenen, und dem modifizierten IPSS bzw. IPSS-R angestellt.

3.1.8 Statistische Auswertung

Die Patientendaten entstammen sowohl aus dem MDS-Register der niedergelassenen Praxen als auch aus dem Düsseldorfer MDS-Register der Universitätsklinik Düsseldorf. Es handelt sich um eine Statistiksoftware des Konzerns IBM, Programm „SPSS Statistics“/Version 24. Die Datensätze lagen je nach Quelle mit unterschiedlich definierten Variablen vor.

Bei der Erstellung einer gemeinsamen SPSS-Datei sind die Parameter, die in beiden Dateien vorhanden waren, ohne Verlust von Informationen überführt worden. Lediglich

war teilweise eine Umformatierung notwendig. Die statistische Auswertung erfolgte für Patientenpopulation A und B sowohl separat als auch in einer zusammengefassten SPSS-Datei.

Die statistische Analyse der gegenwärtigen Dissertation ist ebenfalls mit der Statistiksoftware „IBM SPSS-Statistics“/Version 24 durchgeführt worden. Einzelne Dateninhalte sind aus den Microsoft „Excel“-Dateien in das „SPSS-Statistics“-Programm importiert worden.

Deskriptive Untersuchungen wurden durch die Angaben der Häufigkeiten in Form von Häufigkeitstabellen, Balkendiagrammen und Kreuztabellen dargestellt. Die Dokumentationskontrolle konnte getrennt für Patientenpopulation A und B des MDS-Registers der niedergelassenen Schwerpunktpraxen bzw. des Düsseldorfer MDS-Registers durchgeführt werden. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson und wurde in Kreis- sowie Balkendiagrammen dargestellt.

Um einen Vergleich der gesamten Population bestehend aus Patientenpopulation A und B des MDS-Registers der niedergelassenen Schwerpunktpraxen bzw. des Düsseldorfer MDS-Registers zwischen IPSS und IPSS-R ziehen zu können, sind diese beiden zunächst auf einen gemeinsamen Nenner gebracht worden. Die modifizierten Werte wurden anschließend im t-Test für verbundene Stichproben miteinander verglichen. Der Chi-Quadrat-Test und das Balkendiagramm veranschaulichen den Vergleich zwischen den beiden Prognosescores.

Die Analysen zum Überleben bzw. zur Todesursache sind mithilfe von Kreisdiagrammen dargestellt worden. Das Alter und das Geschlecht sind zu den genannten Parametern in Bezug gesetzt und in einem Balkendiagramm veranschaulicht worden. Der Tod dient als Endpunkt. Die Überlebenswahrscheinlichkeit der einzelnen Risikogruppen sowohl für den IPSS als auch für den IPSS-R wurde mit einer Kaplan-Meier-Methode und einem Log-Rank-Test analysiert. Unter die Gruppe der zensierten Patienten fallen alle Patienten, die zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung gelebt haben. Für die Überprüfung der Signifikanz der einzelnen Risikostufen wurde ein Post-Hoc-Test mit Bonferroni-Korrektur verwendet, um den Alpha-Fehler zu kontrollieren. Für alle Analysen gilt das Signifikanzniveau von $p = 0,05 \%$.

4 Ergebnisse

4.1 Überblick über die Patientendaten

Die Daten der Gesamtpopulation von 711 Patienten wurden für die folgenden retrospektiven Analysen herangezogen. Sie stammen aus dem MDS-Register der niedergelassenen Schwerpunktpraxen bzw. dem Düsseldorfer MDS-Register und sind in Patientenpopulation A und B unterteilt. Handelt es sich um eine selektive Auswertung innerhalb des jeweiligen Patientenkollektivs, wird dies ausdrücklich hervorgehoben.

Bezogen auf den Risikoscore des IPSS sind die Patienten am häufigsten der Risikogruppe „intermediate-1 risk“ zugeordnet (293 Patienten, das entspricht einem Anteil von 41,2 %). Die nächstgrößere Gruppe ist die „intermediate-2 risk“; sie enthält mehr als doppelt so viele Patienten im Vergleich zur „high risk“-Gruppe (129 Patienten zu 56 Patienten).

In der Risikoklassifikation des IPSS-R dagegen befinden sich die meisten Patienten in der „low risk“-Kategorie (247 Patienten, das entspricht einem Anteil von 34,7 %). Die beiden Hochrisikogruppen „high risk“ und „very high risk“ sind annähernd gleich verteilt und weisen lediglich eine Differenz von fünf Patienten auf (96 Patienten zu 91 Patienten). Die Verteilung der Patientenhäufigkeiten der IPSS- bzw. IPSS-R-Risikokategorien sind in einem Balkendiagramm in Abbildungen 2 und 3 dargestellt.

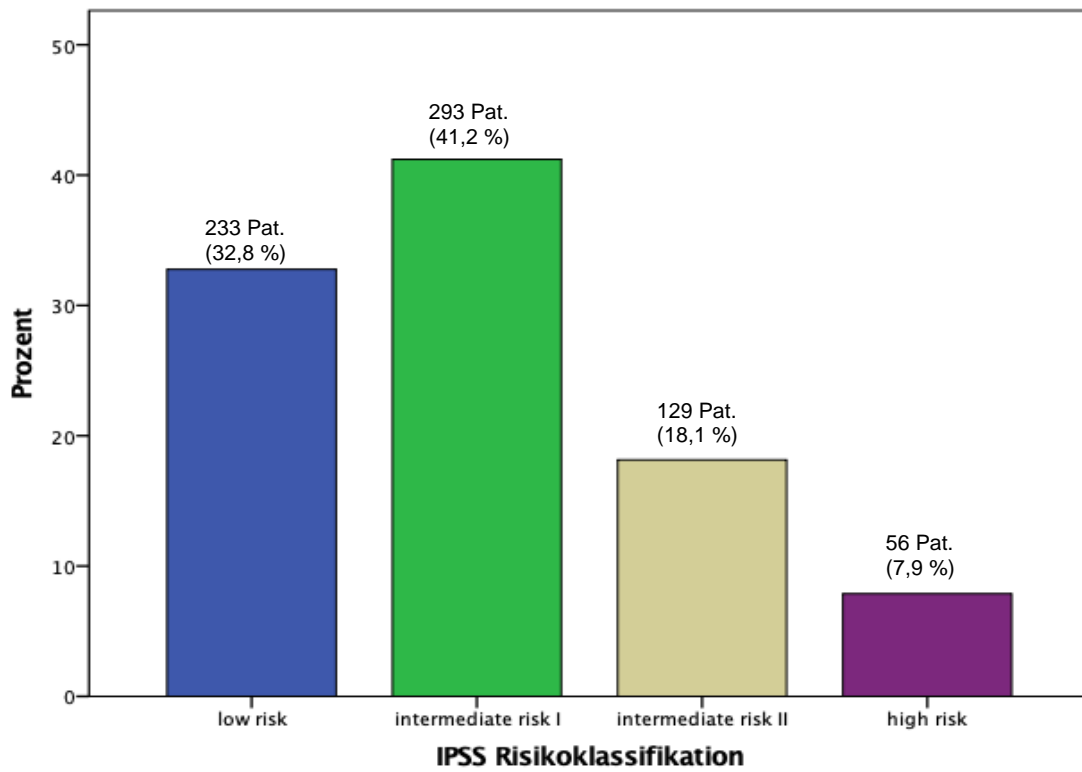


Abbildung 2: Häufigkeiten IPSS-Risikoklassifikation

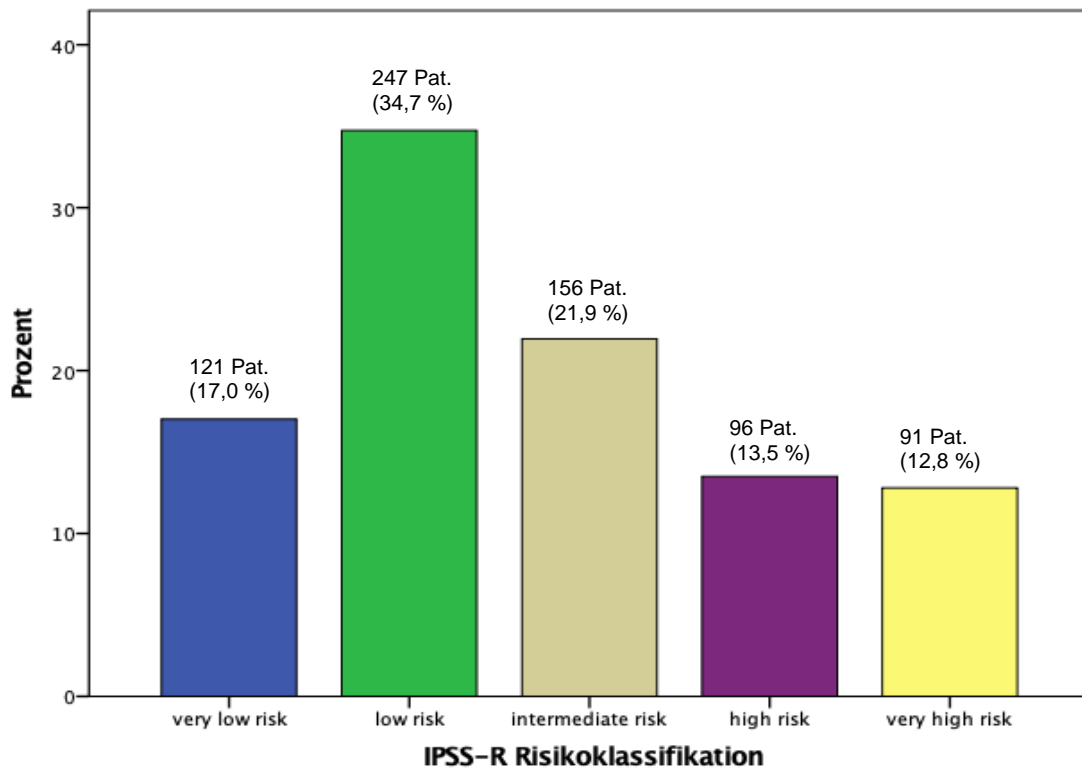


Abbildung 3: Häufigkeiten IPSS-R-Risikoklassifikation

4.2 Patientenkollektiv nach Altersgruppen im IPSS bzw. IPSS-R

Insgesamt fallen 302 Patienten (42,5 %) in die Alterskategorie > 75-80 Jahre. An zweiter Stelle folgt die Altersgruppe der 70-75-Jährigen mit 199 Patienten (28 %). Die beiden Randaltersgruppen ≤ 60 Jahre und > 80 Jahre zeigen einen Unterschied von 10 Patienten (100 Patienten bzw. 110 Patienten). Die in vier Gruppen eingeteilten Alterskategorien sind in Tabelle 40 abgebildet.

In allen Altersklassen befindet sich, bezogen auf den IPSS, der größte Patientenanteil in der „intermediate-1 risk“-Kategorie. An zweiter Position folgt die „low risk“-Gruppe. Eine Ausnahme macht die Altersgruppe > 80 Jahre aus. Dort sind die Patienten zu annähernd gleichen Teilen auf diese beiden Risikokategorien aufgeteilt. An dritter Stelle steht bezüglich der Häufigkeit die „intermediate-2 risk“-Gruppe. Die wenigsten Patienten sind der „high risk“-Kategorie zugeordnet.

Von den insgesamt 302 Patienten, die der Altersklasse > 75-80 Jahre entsprechen, sind 40,7 % (123 Patienten) der „intermediate-1 risk“-Kategorie zugeordnet. Von sämtlichen Patienten der „high risk“-Gruppe (56 Patienten) fällt der größte Anteil mit 22 Patienten ebenfalls in diese Altersgruppe. Der geringste Unterschied zwischen zwei Risikogruppen liegt in der Alterskategorie ≤ 60 Jahre. Dabei unterscheidet sich die Gruppenstärke zwischen der „intermediate-2 risk“- (12 %, 12 von 100 Patienten) und der „high risk“-Gruppe (11 %, 11 von 100 Patienten) lediglich in einem Patienten voneinander (siehe Abbildung 4).

Tabelle 40: Häufigkeiten in vier Altersgruppen

Altersgruppen	Häufigkeit	Prozent
≤ 60 Jahre	100	14 %
70-75 Jahre	199	28 %
> 75-80 Jahre	302	42,5 %
> 80 Jahre	110	15,5 %
Gesamt	711	100 %

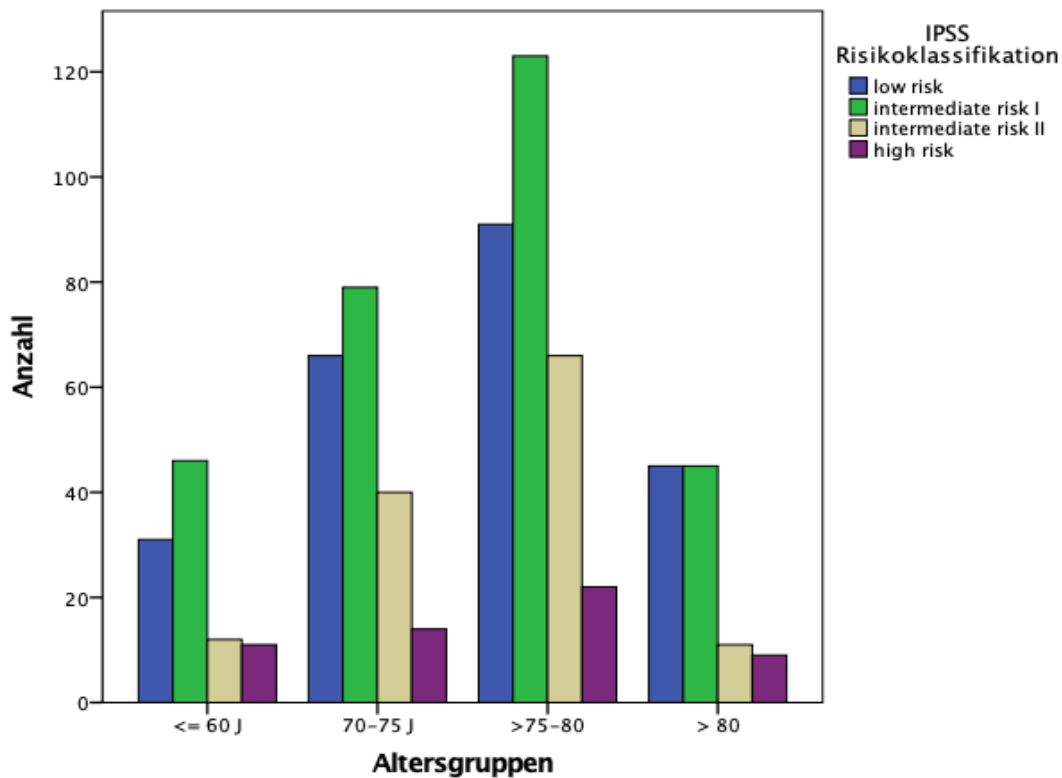


Abbildung 4: IPSS nach Altersgruppen

Bei der Risikoklassifikation nach IPSS-R macht in allen Altersklassen die „low risk“-Gruppe den größten Patientenanteil aus. Am zweit- und dritthäufigsten treten die „intermediate risk“- und „very low risk“-Kategorien auf. Im Gegensatz zum IPSS ist die Rangfolge der am häufigsten betroffenen Risikogruppen jedoch zwischen den Altersgruppen nicht gleichartig verteilt. Die „high risk“-Kategorie belegt in den beiden Altersklassen 70-75 Jahre und > 75-80 Jahre den vierten Platz. Jedoch steht in den Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 80 Jahre die „very high“-Kategorie an vierter Stelle (siehe Abbildung 5). In der Alterskategorie > 75-80 Jahre befindet sich mit 99 Patienten der größte „low risk“-Anteil. Der größte Patientenanteil der „high risk“- (46 von 302 Patienten) und „very high risk“-Kategorien (41 von 302 Patienten) befindet sich ebenfalls in dieser Altersspanne.

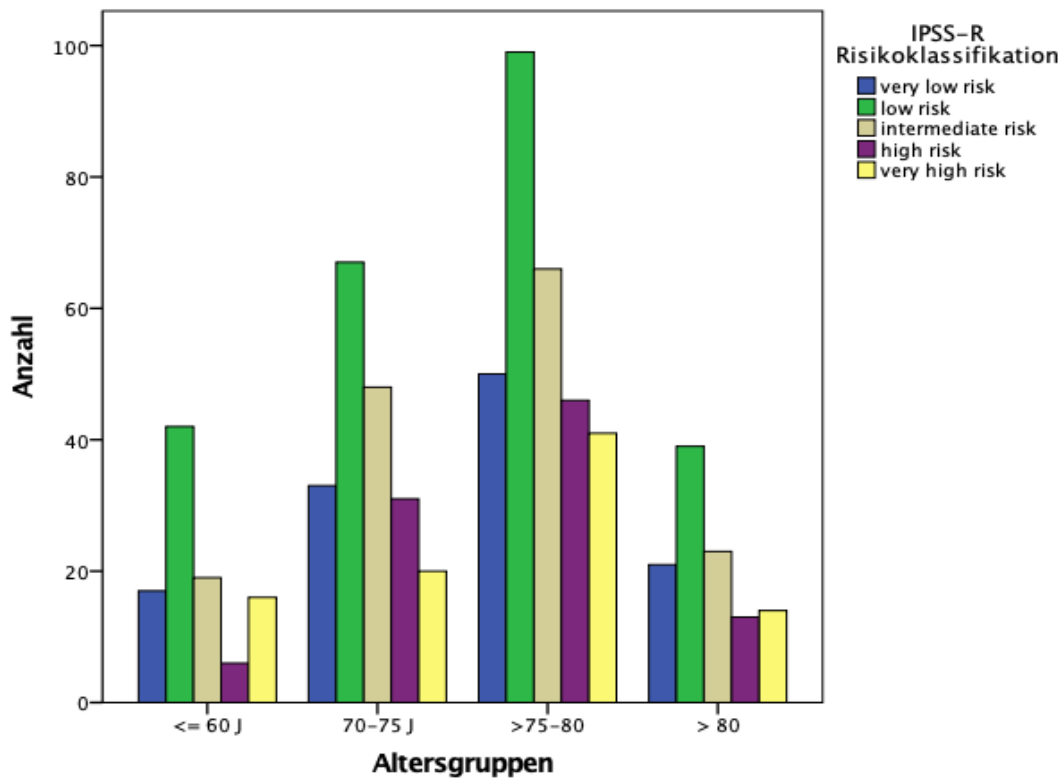


Abbildung 5: IPSS-R nach Altersgruppen

4.3 Patientenkollektiv nach Geschlecht im IPSS bzw. IPSS-R

Mit 64,1 % ist der Anteil an männlichen Patienten höher als der Frauenanteil (35,9 %) (siehe Tabelle 41). Der größte nach dem IPSS berechnete Anteil männlicher Patienten (190 Patienten) belegt die „intermediate-1 risk“-Kategorie. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern bezüglich der Verteilung auf die Risikokategorien. Der prozentuale Anteil in der „intermediate-1 risk“-Kategorie beträgt bei beiden ca. 42 % (190 von 456 männlichen Patienten und 103 von 255 weiblichen Patienten). Es folgt die „low risk“-Gruppe mit einem Anteil von 30,7 % (140 von 456 Patienten) bei den Männern und einen etwas höheren Anteil von 36,5 % (93 von 255 Patienten) bei den Frauen. In der „intermediate-2 risk“-Gruppe liegt der Anteil beider Geschlechter bei knapp unter 20 %. Die kleinste Gruppe macht die „high risk“-Kategorie mit einem Anteil von je unter 9 % aus (siehe Abbildung 6).

Tabelle 41: Häufigkeiten Patienten nach Geschlecht

Geschlecht	Häufigkeit	Prozent
männlich	456	64,1 %
weiblich	255	35,9 %
Gesamt	711	100 %

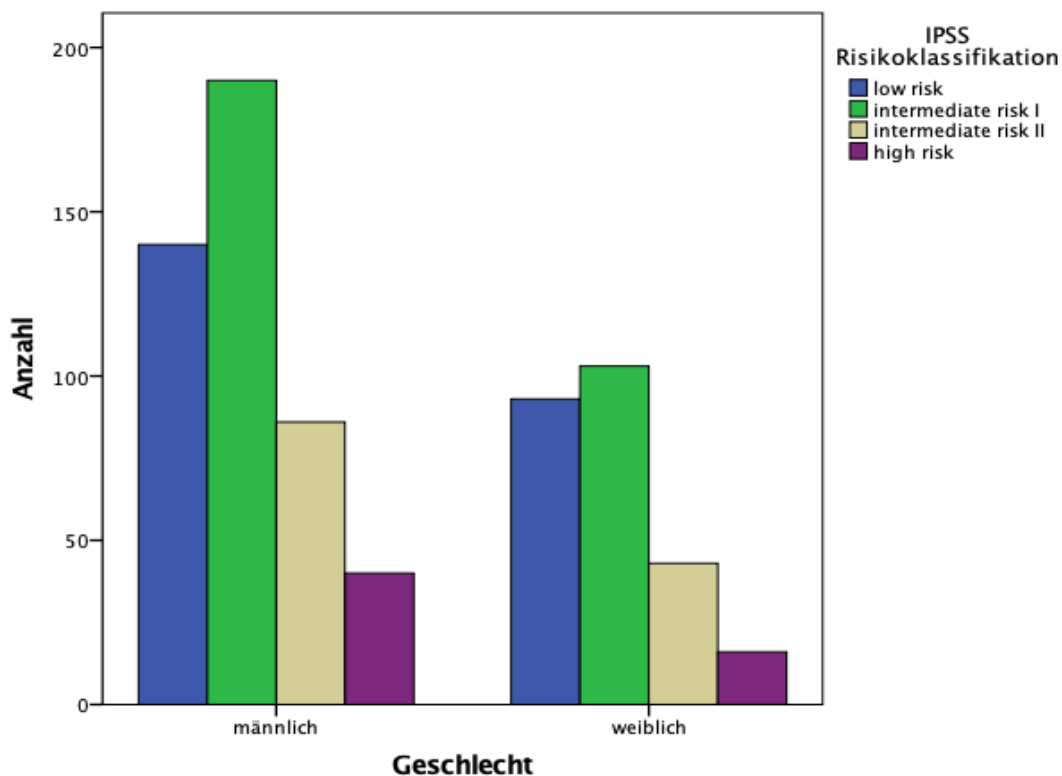


Abbildung 6: IPSS nach Geschlecht

Die Häufigkeiten der Risikokategorien zwischen den Geschlechtern sind in der Klassifikation nach IPSS-R wie nach IPSS annähernd gleichartig verteilt. Der größte Patientenanteil befindet sich bei beiden Geschlechtern in der „low risk“-Kategorie mit ca. 35 %. Die Männer (159 von 456 Patienten) sind im Vergleich zu den Frauen (88 von 255 Patienten) mit einer knapp doppelt so hohen Patientenzahl in dieser Kategorie vertreten. Die zweite und dritte Position belegen die „intermediate risk“- (ca. 22 %, 99 männliche Patienten und 57 weibliche Patienten) und die „very low risk“-Kategorien (ca. 17 %, 75 männliche Patienten und 46 weibliche Patienten).

Bei diesen beiden letztgenannten Risikokategorien ergibt sich folgender geschlechtsspezifischer Unterschied: Bei den männlichen Patienten positioniert sich die „very high risk“-Gruppe mit 65 von 456 Patienten (14,3 %) an vierthäufigster Stelle. Die Gruppe mit dem geringsten Patientenanteil bildet die „high risk“-Gruppe (58 von 456 Patienten, das entspricht 12,7 %). Bei den weiblichen Patienten hingegen ist die vierthäufigste Risikokategorie die „high risk-“ (38 von 255 Patienten, entspricht 14,9 %) und die kleinste die „very high risk“-Gruppe (26 von 255 Patienten, entspricht 10,2 %) (siehe Abbildung 7).

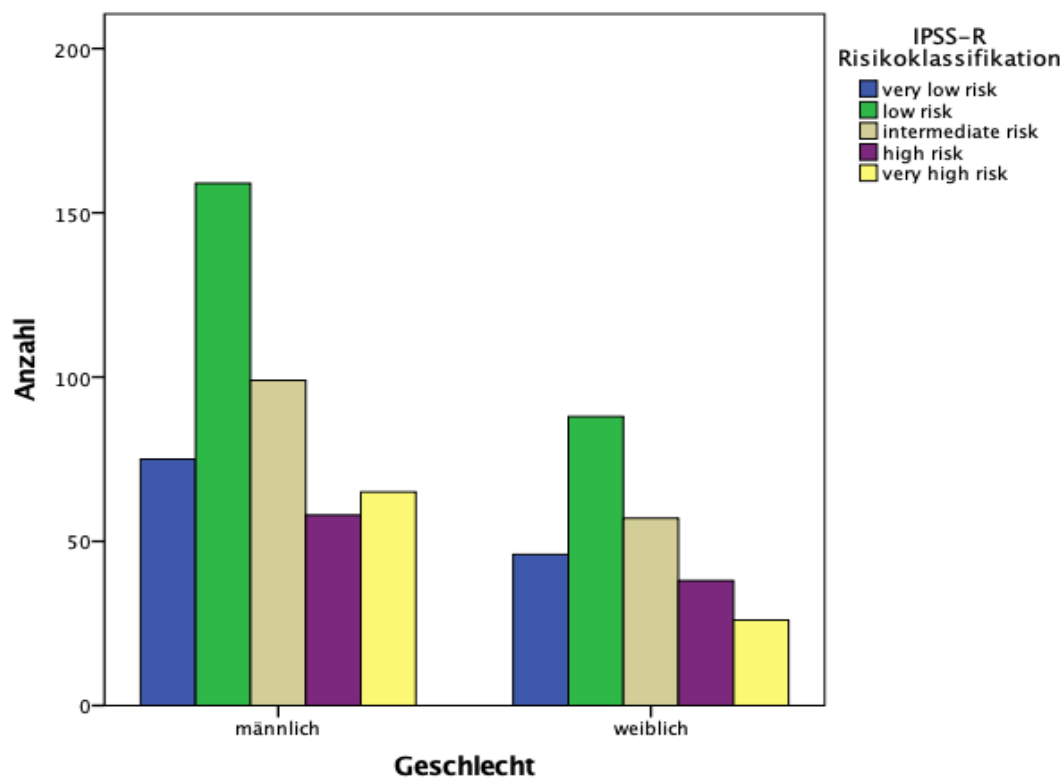


Abbildung 7: IPSS-R nach Geschlecht

4.4 Patientenkollektiv nach zytogenetischer Aberration im IPSS / IPSS-R

Bei etwas mehr als der Hälfte der Gesamtpopulation liegen keine Aberrationen und somit ein normaler Karyotyp vor (siehe Tabelle 42). Dies spiegelt sich auch in der Verteilung der zytogenetischen Risikokategorien nach dem IPSS bzw. IPSS-R wider. 467 Patienten (65,7 %) werden nach dem IPSS der Gruppe „günstiger Karyotyp“ zugeordnet. In die beiden weiteren Kategorien „intermediate“ und „ungünstig“ teilen sich die übrigen Patienten ungefähr gleich auf (siehe Abbildung 8).

Ein normaler Karyotyp wird nach dem IPSS-R in die zytogenetische Risikogruppe „good“ eingeordnet, so dass bei der Einteilung nach dem IPSS-R 462 Patienten (65 %) in diese eingestuft werden. Der zweit- und dritthäufigste Patientenanteil wird den Kategorien „intermediate“ (106 Patienten, 14,9 %) und „very poor“ (77 Patienten, 10,8 %) zugeordnet. Die Kategorien „very good“ (32 Patienten) und „poor“ (34 Patienten) haben nur einen Patientenanteil von ca. 5 % (siehe Abbildung 9).

Tabelle 42: Häufigkeiten genetische Aberrationen

Liegen genetische Aberrationen vor?	Häufigkeit	Prozent
ja	325	45,7 %
nein	386	54,3 %
Gesamt	711	100 %

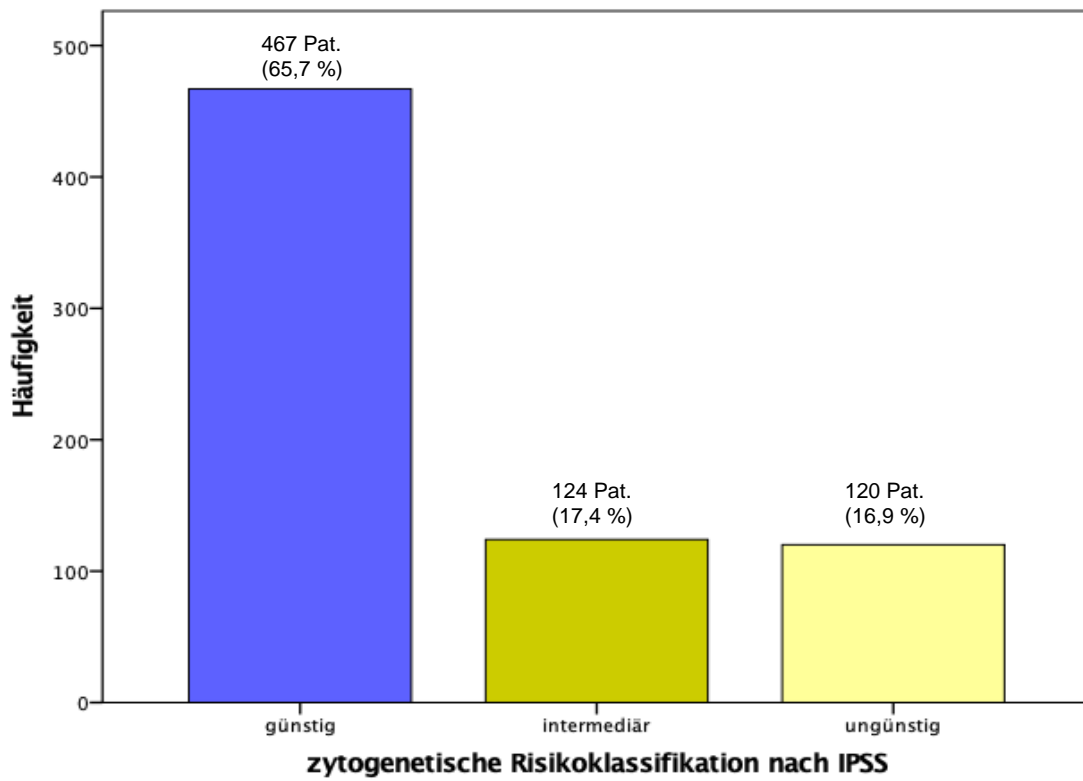


Abbildung 8: Häufigkeiten zytogenetischer Risikokategorien nach IPSS

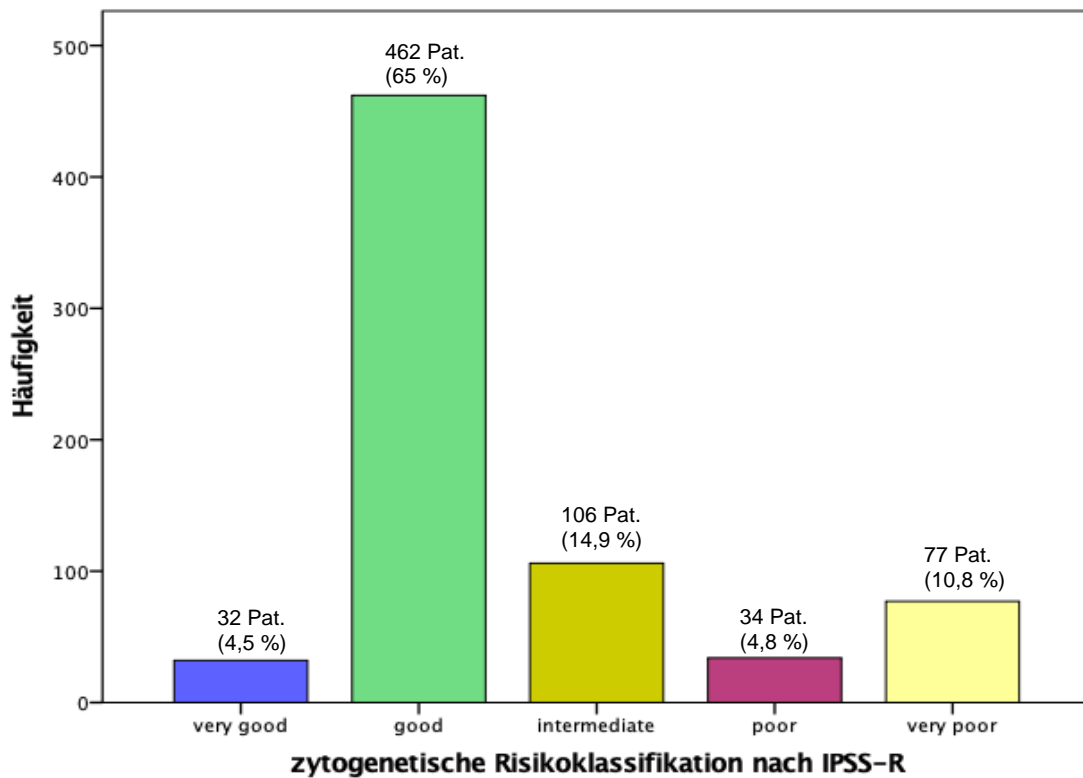


Abbildung 9: Häufigkeiten zytogenetischer Risikokategorien nach IPSS-R

Betrachtet man die Verteilung der Risikogruppen innerhalb der zytogenetischen Risikoklassifikation des IPSS, so gliedern sich die Gruppen „low risk“, „intermediate-1 risk“ und „high risk“ wie folgt auf: Die Patienten der „low risk“-Gruppe weisen ausschließlich einen „günstigen Karyotyp“ auf. Dieser bildet mit 233 von 467 Patienten (49,9 %) den größten Anteil. Die Patienten in der „intermediate-1 risk“-Gruppe weisen von der zytogenetischen Risikoklassifikation „günstig“ zu „ungünstig“ hin eine absteigende Häufigkeit auf. Dabei enthält die „günstige“ zytogenetische Risikogruppe 171 Patienten, die „intermediate“-Risikogruppe 94 Patienten und die „ungünstige“ Risikogruppe 28 Patienten. In der „high risk“-Gruppe hingegen wird eine aufsteigende Häufigkeitsverteilung beobachtet. Diese ab- und aufsteigenden Verhältnisse spiegeln das Risiko der Patienten wider. Lediglich die Risikogruppe „intermediate-2 risk“ zeigt eine unregelmäßige Verteilung. Der größte Anteil (60 von 120 Patienten) aus dieser Gruppe befindet sich in der „ungünstigen“ und der zweitgrößte in der „günstigen“ zytogenetischen Risikokategorie (55 von 467 Patienten). Die geringste Patientenzahl befindet sich in der „intermediären“ zytogenetischen Risikogruppe mit 14 von 124 Patienten. Betrachtet man die zytogenetische Risikogruppe „ungünstig“, so stellt man fest, dass in dieser Gruppe der Anteil der „intermediate-2 risk“-Kategorie höher ist als der der „high risk“-Gruppe (60 gegenüber 32 von insgesamt 120 Patienten) (siehe Abbildung 10).

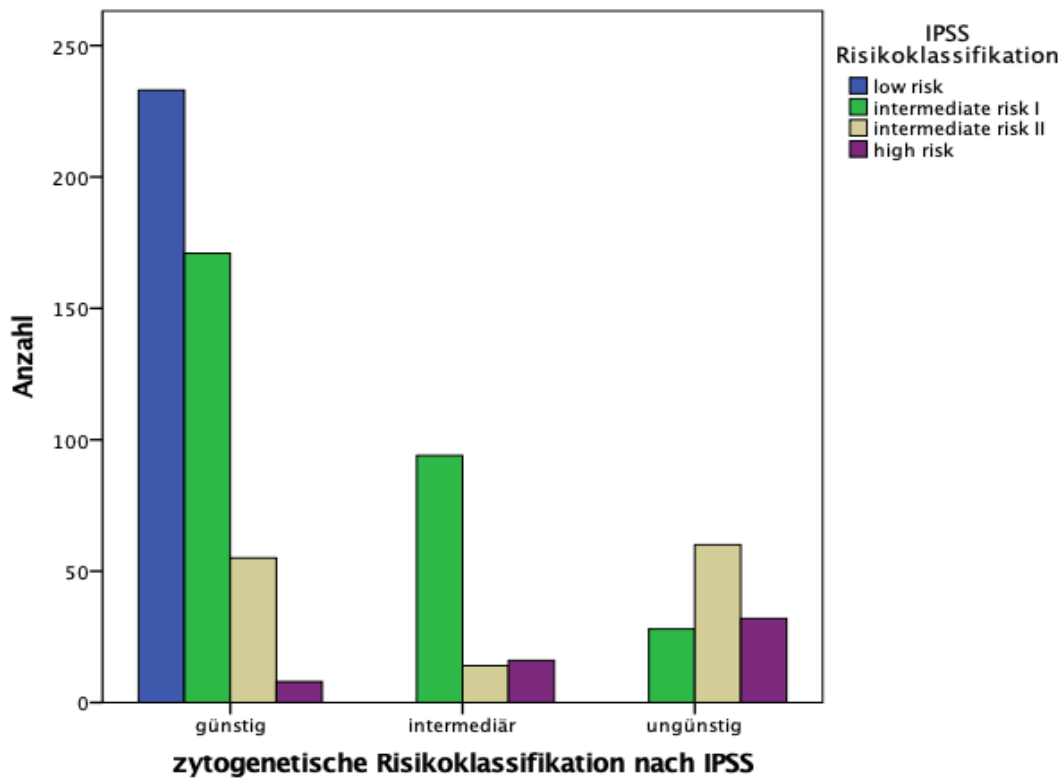


Abbildung 10: Verteilung der IPSS-Risikokategorien innerhalb der zytogenetischen Risikoklassifikation

In der zytogenetischen Risikogruppe „good“ sind alle IPSS-R-Risikokategorien vertreten. Der größte Patientenanteil mit 211 von 462 Patienten (45,7 %) wird in der „low risk“-Gruppe beobachtet und spiegelt die Patienten mit einem normalen Karyotyp wider. In der „very good“-Gruppe werden 32 Patienten und in der „poor“-Kategorie 34 von insgesamt 711 Patienten gezählt.

Die zytogenetischen Risikokategorien „poor“ und „very poor“ zeigen eine aufsteigende Häufigkeitsverteilung der IPSS-R-Risikokategorien. In der zytogenetischen Risikogruppe „very good“ dagegen wird eine absteigende Häufigkeitsverteilung beobachtet.

Die zytogenetische „intermediate“-Gruppe scheint keine regelmäßige (ab- oder aufsteigende) Verteilung der IPSS-R-Risikogruppen aufzuweisen. 38 von insgesamt 106 Patienten (35,8 %) in dieser Gruppe werden der „intermediate“-Risikokategorie zugeordnet. 28 bzw. 26 der 106 Patienten gehören in die „low-risk“- bzw. „high-risk“-Kategorie. 14 Patienten sind sogar in der „very-high-risk“-Risikogruppe.

Die „very high risk“-Gruppe zeigt eine aufsteigende Verteilung der Häufigkeiten auf, wobei der Anteil zwischen den IPSS-R-Gruppen „intermediate“ (14 Patienten) und „poor“ (12 Patienten) mit einem Unterschied von zwei Patienten geringfügig variiert.

Der größte Patientenanteil der „very high risk“-Gruppe ist mit 57 von 77 Patienten (74 %) in der zytogenetischen Kategorie „very poor“ zu beobachten (siehe Abbildung 11). Die zytogenetische Risikoeinteilung ist für die Bestimmung der Risikoscores IPSS bzw. IPSS-R hochsignifikant ($p = 0,000$).

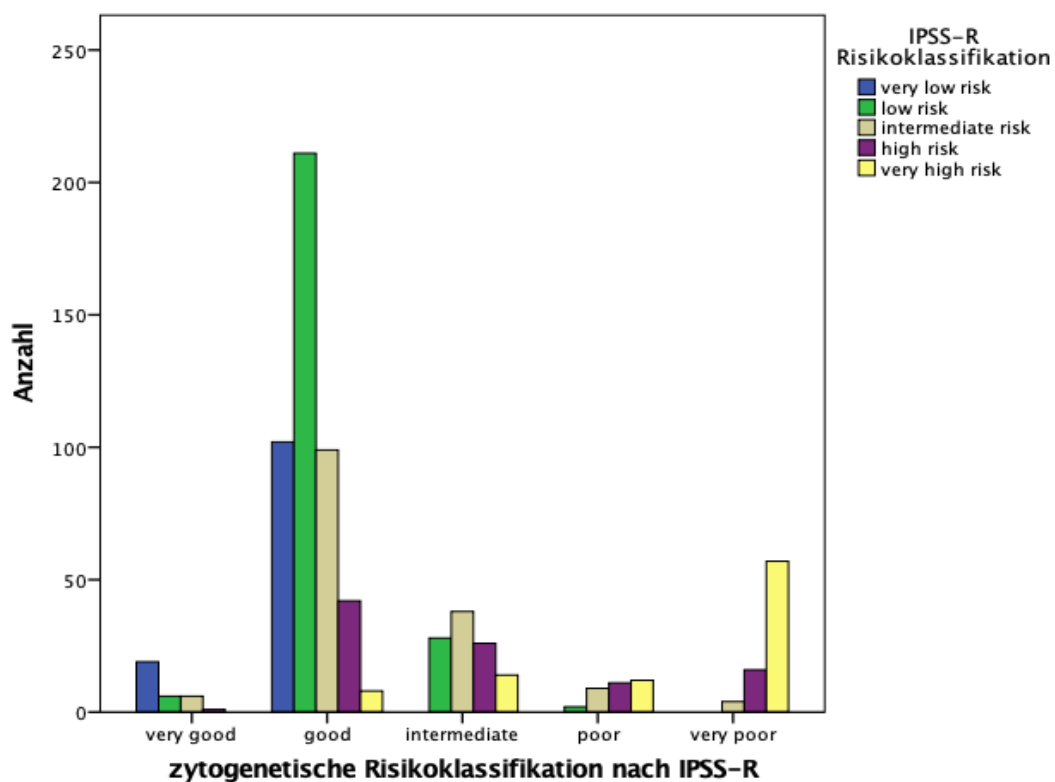


Abbildung 11: Verteilung der IPSS-R-Risikokategorien innerhalb der zytogenetischen Risikoklassifikation

4.5 Patientenkollektiv nach einzelnen Aberrationen im IPSS bzw. IPSS-R

In Tabelle 43 ist die Verteilung der zytogenetischen Veränderungen, sortiert nach den Risikoklassen des IPSS-R, der in der vorliegenden Dissertation analysierten Patientendaten aufgelistet. Dabei ist erneut anzumerken, dass 387 Patienten (54,4 %) keine Aberrationen vorweisen und somit einen normalen Karyotyp haben. Es gibt zudem im Gesamtkollektiv keinen Patienten mit einer Monosomie 5, Isochromosom 17q, Trisomie 21 oder Derivat 3 (q21,q26). Der größte Patientenanteil mit einer vorhandenen Mutation lässt sich der Kategorie „complex > 3 abnormalities“ zuordnen (77 Patienten). 52 Patienten, und damit die zweitgrößte Gruppe, weisen eine „any other single“-Mutation auf. Diese reicht von unterschiedlichen Translokationen über Deletionen, Monosomien und Inversionen. Die Deletion 5 steht mit einem Anteil von 39 Patienten an dritter Stelle. „Double with deletion 5“-Mutationen werden bei 18 Patienten beobachtet. Am häufigsten erscheinen diese in der Kombination mit einer Trisomie 8 (6 Patienten) oder einer Trisomie 21 (5 Patienten). In der Klasse „any other double“ mit 27 Patienten, ist eine Kombination vor allem mit einer Monosomie X oder einer Trisomie 8 vorzufinden. 1 von 5 Patienten mit einer „double including 7“-Anomalie weist eine zusätzliche Deletion 5 auf. Diese Kombination wurde in die nächsthöhere zytogenetische Risikokategorie eingestuft. Einzelne Patienten haben eine Trisomie 19 (1 Patient) oder eine Deletion 12 (2 Patienten).

Tabelle 43: Häufigkeiten der zytogenetischen Befunde

Aberration	Häufigkeit (Anzahl der Patienten)	Prozent
Deletion 11q	7	1 %
Verlust des Y-Chromosoms (= Monosomie X)	25	3,5 %
normaler Karyotyp	387	54,4 %
Deletion 20q	17	2,4 %
Deletion 5q	39	5,5 %
double with deletion 5q	18	2,5 %
Deletion 12q	2	0,3 %
Trisomie 8	17	2,4 %
Deletion 7q	9	1,3 %
Isoschromosom 17q	0	0 %
Trisomie 19	1	0,1 %
Trisomie 21	0	0 %
any other single	52	7,3 %
any other double	27	3,8 %
Derivat 3q21/q26	0	0 %
Monosomie 7	9	1,2 %
double including 7	5	0,7 %
complex 3 abnormalities	20	2,8 %
complex > 3 abnormalities	77	10,8 %
Monosomie 5	0	0 %
Gesamt	711	100 %

4.6 Registerqualitätskontrolle

4.6.1 Patientenpopulation A

Die Daten der Patientenpopulation A des MDS-Registers der niedergelassenen Schwerpunktpraxen wurden manuell in eine SPSS-Datei eingegeben und mithilfe der Prognosescores IPSS bzw. IPSS-R ausgewertet. Eine Vervollständigung des Datensatzes war durch die schriftliche Erfragung fehlender oder unzureichend erfasster

Parameter möglich.

4.6.1.1 Zytogenetischer Befund

Die Dokumentation des zytogenetischen Befundes ließ sich kontrollieren, da von jedem einzelnen Patienten der zytogenetische Befund per Fax übermittelt wurde. Bei rund 21 % der Patienten aus Patientenpopulation A unterscheidet sich der zytogenetische Karyotyp, der in der Dokumentationsmaske erfasst ist, von dem, der im Nachgang per Fax übermittelt wurde (siehe Abbildung 12). Es wurden Daten von 397 Patienten analysiert. Dabei zeigen sich unterschiedlichste Fehler bei der Dokumentation: Teils wurden trotz normalen Karyotyps Aberrationen angegeben, teils bei vorliegenden Aberrationen ein normaler Karyotyp dokumentiert. Einzelne zytogenetische Veränderungen wurden fehlerhaft in das Register übertragen. Trotz Vorliegens eines zytogenetischen Befundes wurde in einigen Fällen ein unbekannter Karyotyp angegeben.

Eine weitere Fehlerquelle ist die falsche Kategorisierung, etwa durch:

- Dokumentation mehrerer Einzelaberrationen statt Nutzung der vorgefertigten Auswahlmöglichkeit „komplexe Aberration/ komplexer Karyotyp“.
- Wahl der Kategorie „other“ bei Vorliegen einer Deletion 11 statt der Angabe der eigenständigen Kategorie „Deletion 11“.
- Wahl mehrerer Kategorien bei nur einer vorhandenen Aberration, beispielsweise wurden bei einem zytogenetischen Befund mit einer Deletion 11 beide Auswahlmöglichkeiten „Deletion 11“ und „other“ dokumentiert. Dies wird als Dokumentationsfehler bewertet, da sich Folgen für die zytogenetische Risikoklassifikation des IPSS-R ergeben: Eine Deletion-11-Mutation wird im IPSS-R in die Klasse „very good“ eingestuft und mit null Punkten bewertet, eine „other“-Mutation dagegen in die Gruppe „intermediate“ und mit zwei Punkten bewertet.
- Eine fehlerhafte Anwendung der zytogenetischen Begriffe. Beispielsweise muss eine Monosomie 7 als solche erkannt und nicht als Deletion 7 verkannt werden.

Als nicht fehlerhaft gilt die Bewertung einer JAK-2-, RAS-, PDGFR-Mutation oder AML1/RUNX1 als IPSS- bzw. IPSS-R-relevante zytogenetische Aberrationen. Ebenso können Kombinationsmutationen mit Deletion-5- oder Deletion-7-Anomalien als zwei eigenständige Aberrationen dokumentiert werden (Beispiel: Kombination der Auswahl einer Deletion 5 mit einer Monosomie Y). Hintergrund dieses Vorgehens ist, dass die

Auswahl „double with deletion 5“ oder „double including 7“ in der Dokumentationsmaske nicht zur Verfügung standen.

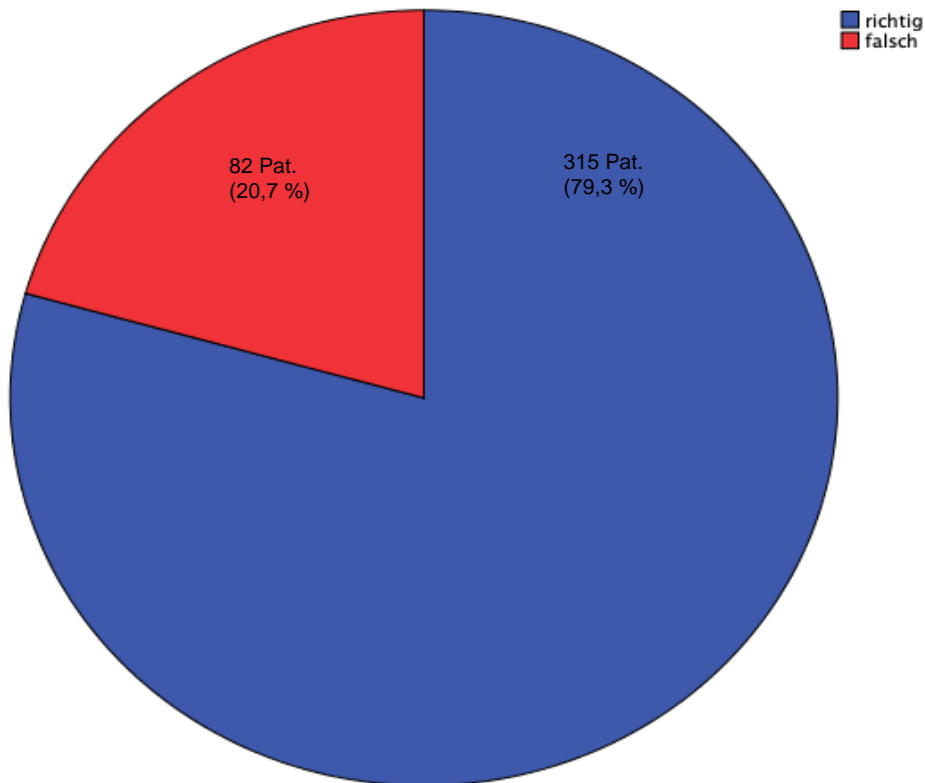


Abbildung 12: Anzahl der fehlerhaften Dokumentationen des zytogenetischen Befundes bei Patientenpopulation A

4.6.1.2 Laborwerte

Die Ist-Werte nach schriftlicher Erfragung der unvollständigen bzw. unbekanntem Laborwerte wurden manuell in die SPSS-Datei eingepflegt. Ausgenommen ist der Hämoglobinwert. In der dokumentierten originalen Version liegen in der SPSS-Datei für jeden Laborparameter drei Variablen vor, da es sich um einen Zusammenschluss aus der „alten“ und „neuen“ Dokumentationsmaske handelt. Die eine Variable beinhaltet den Ist-Wert, eine weitere die Angabe aus der vorgegebenen Auswahlmöglichkeit und die dritte eine Zusammenfassung beider Werte. Als Systemfehler gilt ein Übertragungsfehler der einzelnen Werte in die zusammengefasste Variable im SPSS. Ein Dokumentationsfehler dagegen liegt vor, wenn bei einem existierendem Wert ein vermeidlich „unbekannter“ oder ein falscher Wert dokumentiert wurde. Bei dem Hämoglobinwert können ausschließlich Systemfehler bzw. Übertragungsfehler des Ist-Wertes in die zusammengefasste Variable auftreten, da keine unbekanntem Werte

vorlagen. Die fehlerhaften Angaben der Blastenanteile aus dem Knochenmark dagegen sind ausschließlich Dokumentationsfehler. Es konnten 397 Patienten analysiert werden.

Die Häufigkeiten der einzelnen Parameter als Systemfehler bzw. Dokumentationsfehler werden gesondert in den Tabellen 44 und 45 dargestellt. Der Anteil der Patienten, die von einem Systemfehler bezüglich des Hämoglobinwerts betroffen sind, sticht dabei mit 66 Patienten (16,6 %) hervor. Im Bereich der Dokumentationsfehler stellt die Angabe der Blastenanteile aus dem Knochenmark (37 Patienten, 9,3 %) die größte Schwierigkeit bei der Dokumentation von Laborparametern dar.

Tabelle 44: Häufigkeiten der Systemfehler der Laborwerte der Patientenpopulation A inklusive Parameter ohne Fehler

Laborparameter	Häufigkeit Systemfehler (Anzahl der Patienten)	Prozent
neutrophile Granulozyten	19	4,8 %
Thrombozytenwert	12	3 %
Blastenanteil im Knochenmark	0	0 %
Hämoglobinwert	66	16,6 %
Parameter ohne Systemfehler	300	75,6 %
Gesamt	397	100 %

Tabelle 45: Häufigkeiten der Dokumentationsfehler der Laborwerte der Patientenpopulation A inklusive Parameter ohne Fehler

Laborparameter	Häufigkeit Dokumentationsfehler (Anzahl der Patienten)	Prozent
neutrophile Granulozyten	13	3,3 %
Thrombozytenwert	3	0,7 %
Blastenanteil im Knochenmark	37	9,3 %
Hämoglobinwert	0	0 %
Parameter ohne Dokumentationsfehler	344	86,7 %
Gesamt	397	100 %

4.6.1.3 Auswirkungen auf den Prognosescore IPSS

Die Gesamtauswirkungen der Korrekturen auf den IPSS werden in Tabelle 46 und Abbildung 13 dargestellt. Da in der dokumentierten originalen Version der SPSS-Datei zu 90 % keine Angaben zum IPSS-R erfasst sind, kann für diesen Prognosescore keine Dokumentationskontrolle für Patientenpopulation A erfolgen.

Bei 40 Patienten (10,1 %) ist der IPSS als „unbekannt“ bzw. „keine Angabe“ dokumentiert worden. Folglich können von 397 Patienten lediglich 357 (89,9 %) betrachtet werden. Die größte Übereinstimmung zwischen den dokumentierten originalen Daten und modifizierten IPSS-Werten befindet sich mit 87,8 % in der Risikokategorie „low risk“. Die geringste dagegen in der Gruppe „high risk“ mit 83,3 %. Der Unterschied ist hochsignifikant ($p = 0,000$). Die größte Übereinstimmung zwischen modifizierter und originaler Klassifikation hinsichtlich der Patientenzahl weisen die „low risk“-Kategorie mit 122 Patienten und die „intermediate-1 risk“-Kategorie mit 111 Patienten auf. Die prozentual gesehen größten Verteilungsdifferenzen weisen die Risikokategorien „intermediate-1“ und „intermediate-2 risk“ auf. 84,1 % der Patienten aus der korrigierten Gruppe der „intermediate-1 risk“ entstammen ebenfalls der dokumentierten originalen „intermediate-1 risk“-Gruppe. Nur 8,3 % (11 Patienten) fallen nach Neubewertung der „low risk“-Gruppe zu, 7,6 % (10 Patienten) der „intermediate-2 risk“.

Eine ähnliche Unterscheidung ist in der modifizierten „intermediate-2 risk“-Kategorie zu beobachten. Die Zuordnung stimmt bei 86,8 % der Patientendaten mit der ursprünglich gewählten „intermediate-2 risk“-Kategorie überein. Die übrigen Prozentpunkte sind jedoch auf die anderen Risikokategorien der dokumentierten originalen Kategorien verteilt. (8,8 % fallen nach Neubewertung der „intermediate-1 risk“-Gruppe zu, 2,9 % der „high risk“- und 1,5 % der „low risk“-Kategorie.)

Tabelle 46: Vergleich der dokumentierten originalen IPSS-Risikokategorien mit der modifizierten IPSS-Risikoklassifikation der Patientenpopulation A

		originale IPSS-Risikoklassifikation				Gesamt	
		low risk	intermediate-1 risk	intermediate-2 risk	high risk		
modifizierte IPSS-Risikoklassifikation	low risk	Anzahl %	122 (87,8 %)	16 (11,5 %)	1 (0,7 %)	0 (0 %)	139 (100 %)
	intermediate-1 risk	Anzahl %	11 (8,3 %)	111 (84,1 %)	10 (7,6 %)	0 (0 %)	132 (100 %)
	intermediate-2 risk	Anzahl %	1 (1,5 %)	6 (8,8 %)	59 (86,8 %)	2 (2,9 %)	68 (100 %)
	high risk	Anzahl %	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (16,7 %)	15 (83,3 %)	18 (100 %)
	Gesamt	Anzahl %	134 (37,5 %)	133 (37,3 %)	73 (20,4 %)	17 (4,8 %)	357 (100 %)

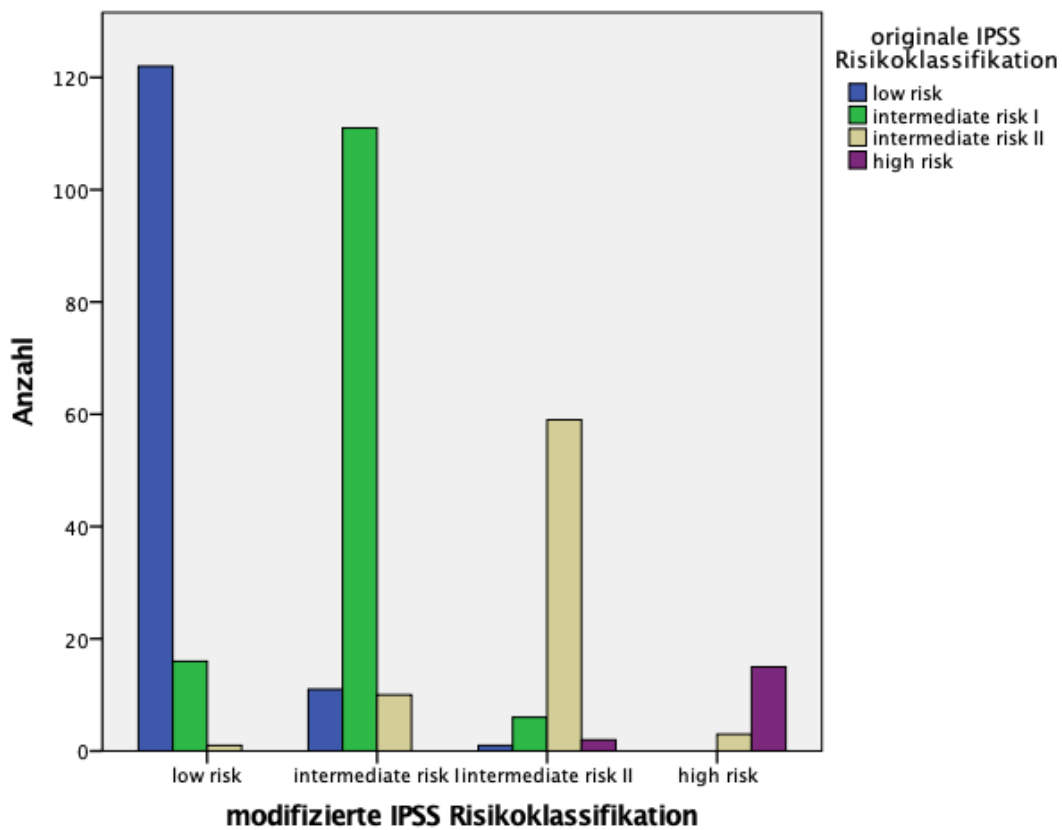


Abbildung 13: Vergleich der dokumentierten originalen IPSS-Risikoklassifikation mit den modifizierten IPSS-Risikokategorien der Patientenpopulation A im Balkendiagramm

4.6.2 Patientenpopulation B

4.6.2.1 Laborparameter

Die Dokumentationskontrolle umfasst die Analyse der Patientenpopulation B des Düsseldorfer MDS-Registers mit den darin enthaltenen 314 Patienten. Eine Überprüfung der Dokumentation der Zytogenetik konnte durch die fehlende Zusendung der originalen zytogenetischen Befunde nicht durchgeführt werden. Alle Laborparameter konnten aus den zugesendeten originalen SPSS-Daten übernommen werden und mussten somit nicht nachgetragen werden. Zur Kontrolle wird geprüft, ob die Klassifikation bzw. die Punktevergabe der Prognosescores IPSS und IPSS-R korrekt vorgenommen wurde.

4.6.2.2 Auswirkung auf den Prognosescore IPSS

Die Daten aus dem IPSS zeigen eine Übereinstimmung von 87,7 % in der „intermediate-1 risk“-Gruppe bzw. eine Übereinstimmung von 97,5 % in der „low risk“-Kategorie. Der Unterschied ist hochsignifikant ($p = 0,000$). Die größten Abweichungen werden in „intermediate-1 risk“ beobachtet. Es weichen 7,5 % der Patienten aus der modifizierten Gruppe (11 von 146 Patienten der intermediate-1 risk) in die dokumentierte originale „low risk“- und 4,8 % (7 von 146 Patienten der intermediate-1 risk) in die „intermediate-2 risk“-Gruppe ab. Gleichwohl präsentieren die „intermediate-1 risk“-Kategorien der modifizierten bzw. originalen Klassifikation die höchste übereinstimmende Patientenzahl mit 128 Patienten (siehe Tabelle 47 und Abbildung 14).

Tabelle 47: Vergleich der dokumentierten originalen IPSS-Risikokategorien mit der modifizierten IPSS-Risikoklassifikation der Patientenpopulation B

			originale IPSS-Risikoklassifikation				Gesamt
			low risk	intermediate-1 risk	intermediate-2 risk	high risk	
modifizierte IPSS-Risikoklassifikation	low risk	Anzahl %	78 (97,5 %)	2 (2,5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	80 (100 %)
	intermediate-1 risk	Anzahl %	11 (7,5 %)	128 (87,7 %)	7 (4,8 %)	0 (0 %)	146 (100 %)
	intermediate-2 risk	Anzahl %	0 (0 %)	5 (8,9 %)	51 (91,1 %)	0 (0 %)	56 (100 %)
	high risk	Anzahl %	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (3,1 %)	31 (96,9 %)	32 (100 %)
	Gesamt	Anzahl %	89 (28,3 %)	135 (43 %)	59 (18,8 %)	31 (9,9 %)	314 (100 %)

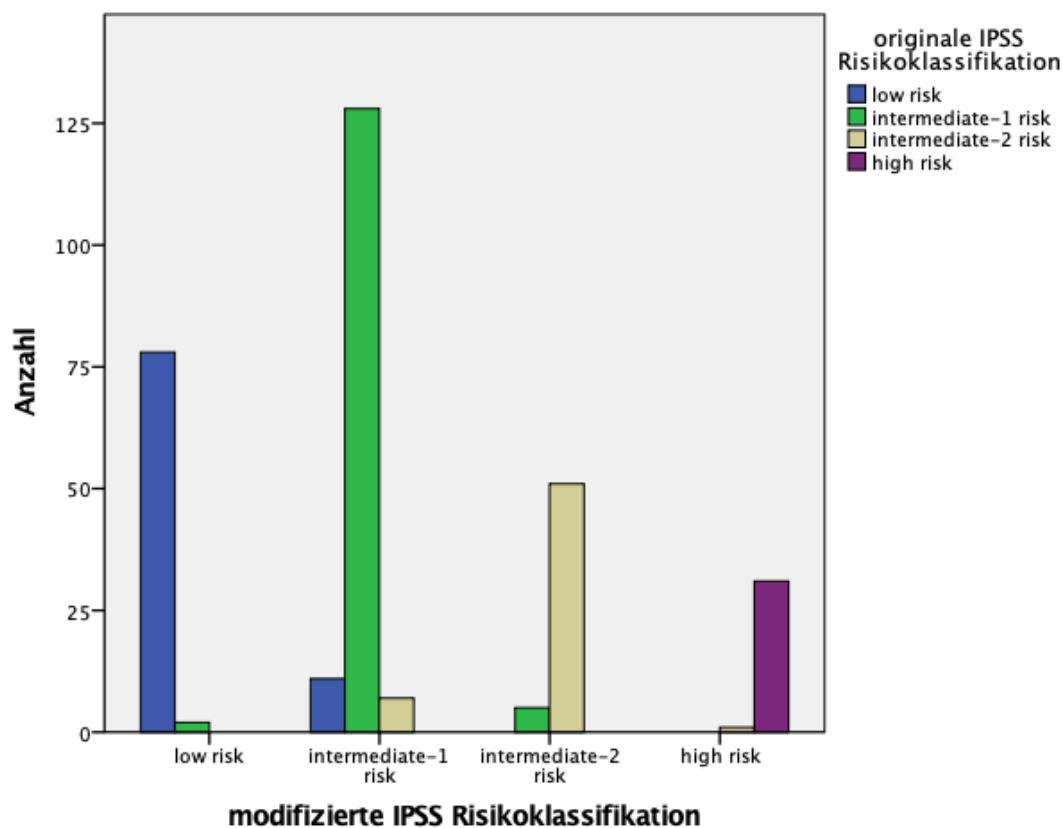


Abbildung 14: Vergleich der dokumentierten originalen IPSS-Risikoklassifikation mit den modifizierten IPSS-Risikokategorien der Patientenpopulation B im Balkendiagramm

4.6.2.3 Auswirkung auf den Prognosescore IPSS-R

Im IPSS-R liegen die dokumentierten originalen und modifizierten Werte in einem ähnlich übereinstimmenden prozentualen Bereich vor wie im IPSS. Veranschaulicht wird dies in der Tabelle 48 und der Abbildung 15. Die Übereinstimmung reicht von 87 % in der „high risk“- bis hin zu 97,1 % in der „very low risk“-Kategorie, die somit die geringsten Verteilungsauffälligkeiten aufweist. Die höchste übereinstimmende Patientenzahl zwischen originaler und modifizierter Klassifikation zeigt sich mit 112 Patienten in die „low risk“-Gruppe.

In der neubewerteten „high risk“-Klasse hingegen gibt es die größten Abweichungen. 6,5 % fallen in die dokumentierte originale „intermediate risk“-, 4,3 % in die „very high risk“- und 2,2 % in die „low risk“-Gruppe. Bei den Streuungen aller IPSS-R-Risikokategorien handelt es sich um eine Patientenzahl von fünf bis sechs Patienten. Der Unterschied ist hochsignifikant ($p = 0,000$).

Tabelle 48: Vergleich der dokumentierten originalen IPSS-R-Risikokategorien mit der modifizierten IPSS-R-Risikoklassifikation der Patientenpopulation B

		originale IPSS-R-Risikoklassifikation					Gesamt	
		very low risk	low risk	intermediate risk	high risk	very high risk		
modifizierte IPSS-R-Risikoklassifikation	very low risk	Anzahl (%)	33 (97,1 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	34 (100 %)
	low risk	Anzahl (%)	1 (0,9 %)	112 (95,7 %)	3 (2,6 %)	1 (0,9 %)	0 (0,0 %)	117 (100 %)
	intermediate risk	Anzahl (%)	3 (4,4 %)	2 (2,9 %)	62 (91,2 %)	1 (1,5 %)	0 (0,0 %)	68 (100 %)
	high risk	Anzahl (%)	0 (0,0 %)	1 (2,2 %)	3 (6,5 %)	40 (87,0 %)	2 (4,3 %)	46 (100 %)
	very high risk	Anzahl (%)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (2,0 %)	4 (8,2 %)	44 (89,8 %)	49 (100 %)
Gesamt		Anzahl (%)	37 (11,8 %)	116 (36,9 %)	69 (22,0 %)	46 (14,6 %)	46 (14,6 %)	314 (100 %)

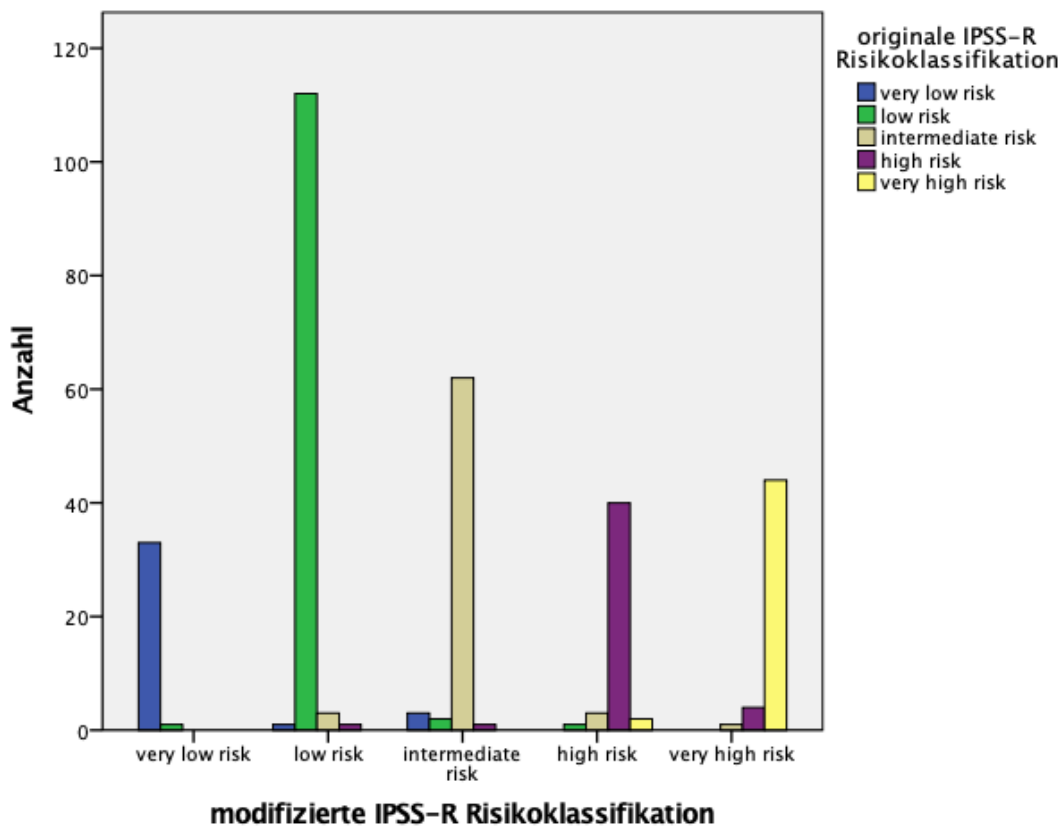


Abbildung 15: Vergleich der dokumentierten originalen IPSS-R-Risikokategorien mit der modifizierten IPSS-R-Risikoklassifikation der Patientenpopulation B im Balkendiagramm

4.7 Vergleich der Prognosescores IPSS und IPSS-R

Der Vergleich der Prognosescores IPSS und IPSS-R präsentiert im t-Test einen hochsignifikanten Unterschied und wird in der Tabelle 49 dargestellt.

Tabelle 49: Vergleich der IPSS- und IPSS-R-Risikoklassifikation mittels t-Test

	Mittelwerte	N	Standard- abweichung	Signifikanz
IPSS-Risikoklassifikation	8,2349	711	8,59576	0,00000
IPSS-R- Risikoklassifikation	12,5970	711	7,34843	0,00000

Die höchste Übereinstimmung der Risikoeinteilung zeigt sich in den Randgruppen beider Prognosescores. Dabei decken sich 98,3 % der Patienten in der „very low risk“-Gruppe mit der „low risk“-Kategorie aus dem IPSS. Nur 2 der 121 Patienten fallen in die IPSS-„intermediate-1 risk“-Gruppe. Die „low risk“- bzw. die „very high risk“-Kategorie des IPSS-R stimmen mit der „low risk“- (93,1 %) bzw. der „high risk“-Gruppe (79,1 %) des IPSS wesentlich überein. Betrachtet man die Patientenzahl, zeigen sich 230 Patienten in der IPSS-R-„low risk“-Gruppe Übereinstimmung mit der „low risk“-Klasse des IPSS. Auffallend sind die Unterschiede u.a. in den intermediären Risikokategorien. Dabei liegen 46,2 % bzw. 11,5 % der Patienten der „intermediate risk“-Klasse des IPSS-R in der „intermediate-1“- bzw. „intermediate-2 risk“-Gruppe des IPSS. Es weichen von dieser „intermediate risk“- zudem 59 von 156 Patienten (37,8 %) in die „low risk“-Gruppe des IPSS ab. Weitere größere Differenzen werden in der „high risk“-Gruppe des IPSS-R beobachtet. Dabei fallen nur 35,4 % in die IPSS „high risk“-Gruppe. 27,1 % (26 von 96 Patienten) der IPSS-„intermediate-1 risk“-Gruppe und 36,5 % (35 von 96 Patienten) der IPSS-„intermediate-2 risk“-Gruppe fallen in die „high risk“-Gruppe des IPSS-R (siehe Tabelle 50 und Abbildung 16). Die Untersuchungen der „intermediate risk“- und „high risk“-Klasse des IPSS-R werden in Abschnitt 4.9 noch genauer ausgeführt.

Tabelle 50: Vergleich der Prognosescores IPSS und IPSS-R im Chi-Quadrat-Test

		IPSS-Risikoklassifikation				Gesamt	
		low risk	intermediate-1 risk	intermediate-2 risk	high risk		
IPSS-R-Risikoklassifikation	very low risk	Anzahl %	119 (98,3 %)	2 (1,7 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	121 (100 %)
	low risk	Anzahl %	230 (93,1 %)	16 (6,5 %)	1 (0,4 %)	0 (0 %)	247 (100 %)
	intermediate risk	Anzahl %	59 (37,8 %)	72 (46,2 %)	18 (11,5 %)	7 (4,5 %)	156 (100 %)
	high risk	Anzahl %	1 (1 %)	26 (27,1 %)	35 (36,5 %)	34 (35,4 %)	96 (100 %)
	very high risk	Anzahl %	0 (0 %)	1 (1,1 %)	18 (19,8 %)	72 (79,1 %)	91 (100 %)
	Gesamt	Anzahl %	409 (57,5 %)	117 (16,5 %)	72 (10,1 %)	113 (15,9 %)	711 (100 %)

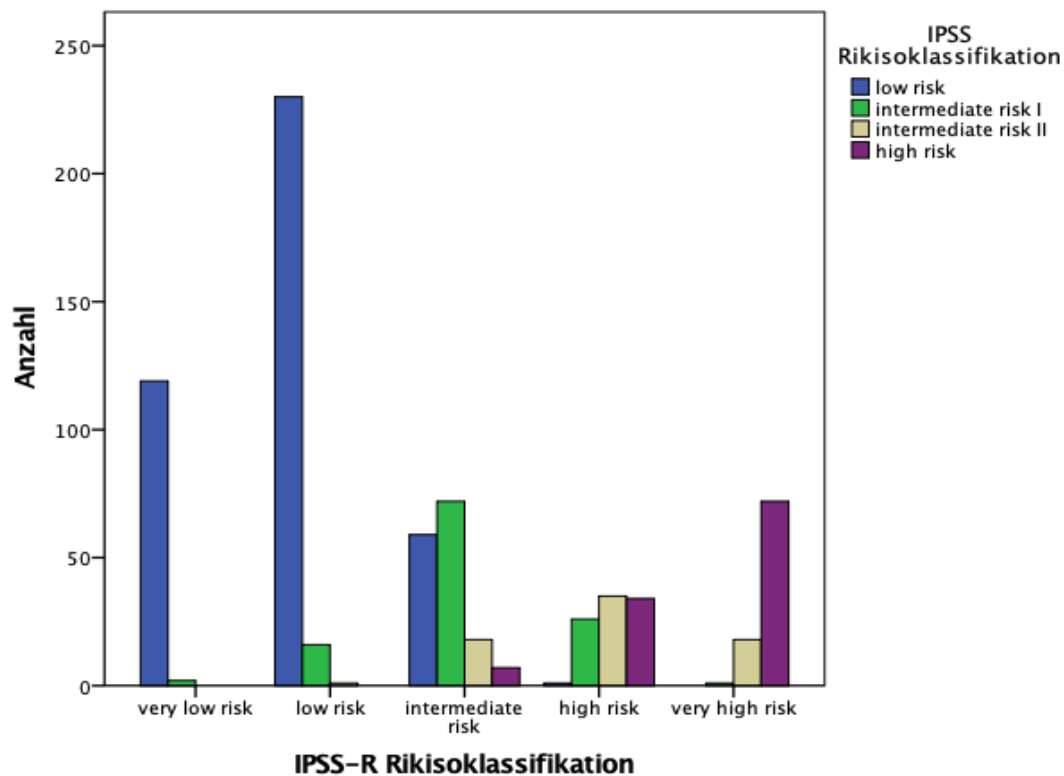


Abbildung 16: Vergleich Prognosescores IPSS und IPSS-R im Balkendiagramm

4.8 Überlebenszeit IPSS bzw. IPSS-R

4.8.1 Übersicht

Von den 711 Patienten lebten zum Zeitpunkt des Untersuchungsabschlusses dieser Arbeit noch 252 Patienten (35,4 %). Somit sind 64,6 % (459 Patienten) verstorben (siehe Abbildung 17).

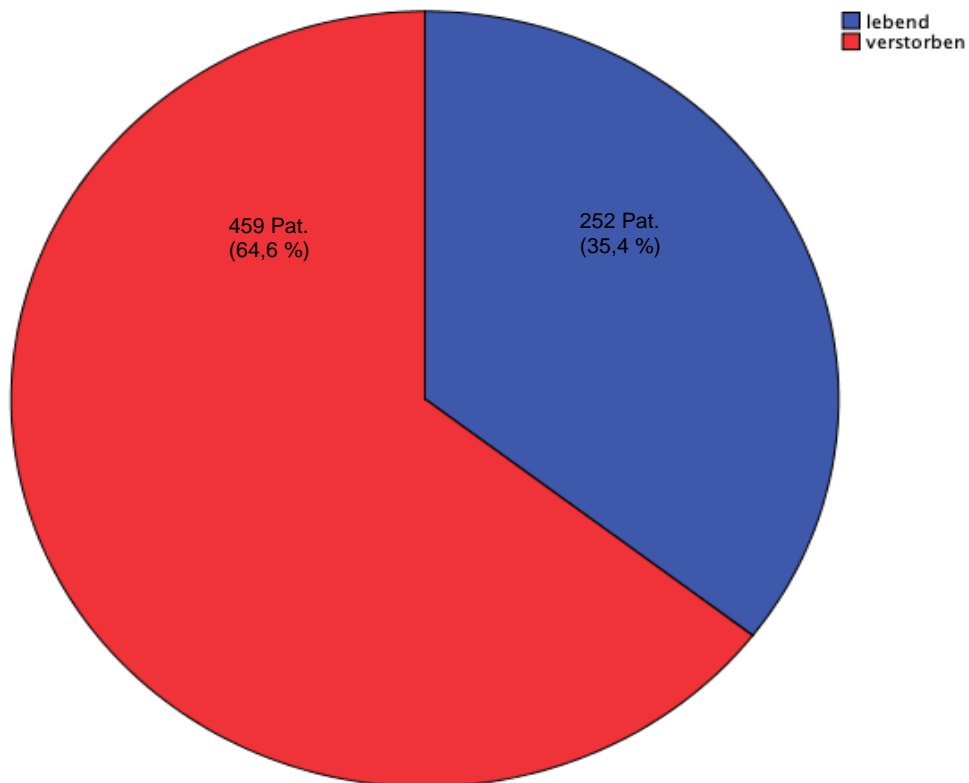


Abbildung 17: Häufigkeiten Überleben

Die Todesursachen werden in der Abbildung 18 dargestellt. Dabei bleibt von den verstorbenen 459 Patienten bei 169 Patienten (23,8 %) die Todesursache unbekannt. Bei 40 Patienten war in der Verlaufsdokumentation keine weitere Angabe zu finden.

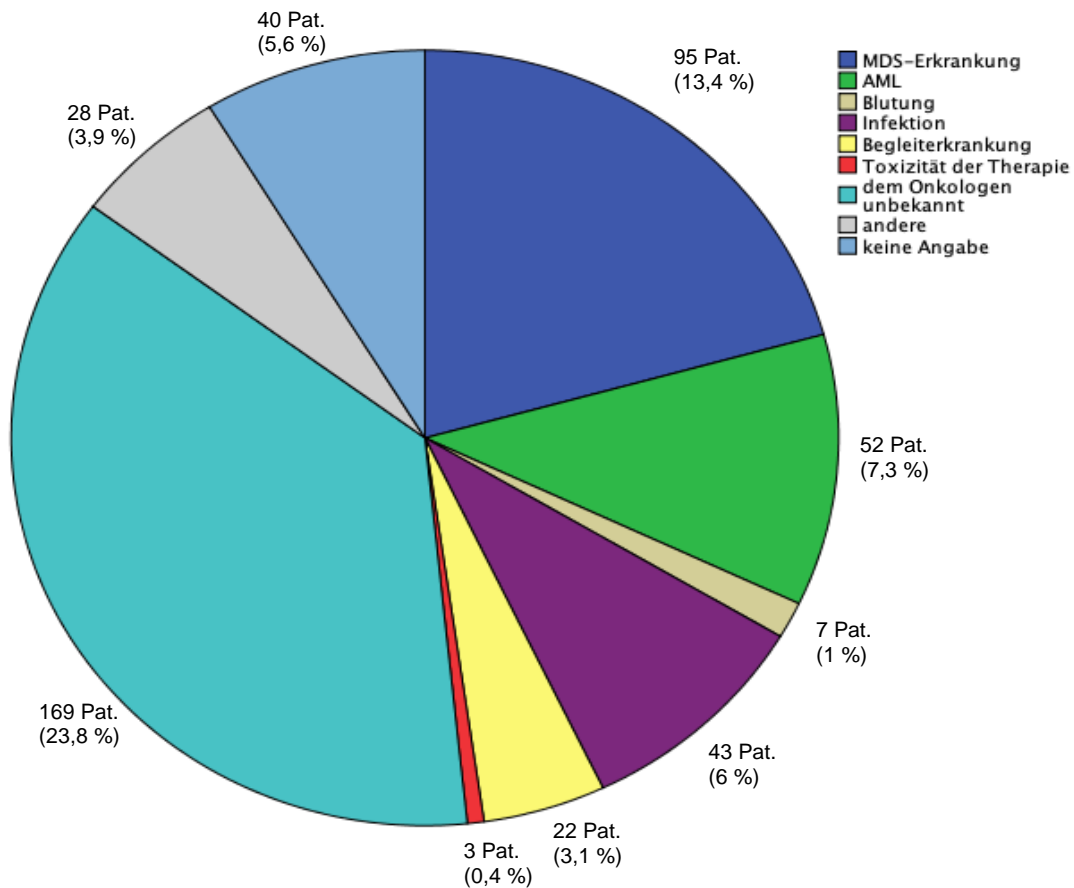


Abbildung 18: Häufigkeiten der Todesursache

Bei 28 Patienten liegen „andere“ Ursachen für das Versterben vor. Es wurden die unterschiedlichsten Gründe angegeben und die häufigsten werden im Folgenden aufgelistet:

- atypische Pneumonie
- Verschlechterung des Allgemeinzustandes
- Sturz
- schwere Sepsis
- Hirnblutungen bei ALL
- Hypoglykämie
- Marcumarblutung
- metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchial-Karzinom
- Multiorganversagen
- Suizid

4.8.2 Überleben nach Altersgruppen und Geschlecht

Von den insgesamt 459 verstorbenen Patienten dieser Studie gehören die meisten der Altersgruppe „> 75 bis 80 Jahre“ an. Diese Altersgruppe bildet mit 302 Patienten die insgesamt stärkste Gruppe. Dieser zugehörig sind ebenfalls die meisten lebenden Patienten dieser Studie (100 von 252 Patienten).

Die beiden Randgruppen „< 60 Jahre“ und „> 80 Jahre“ repräsentieren sich mit 100 bzw. 110 Patienten vergleichbar stark. In der Gruppe der „< 60-Jährigen“ lebten zum Zeitpunkt des Untersuchungsendes dieser Studie noch 55 Patienten. Bei den „> 80-Jährigen“ ist die Zahl der Verstorbenen doppelt so groß wie die Anzahl der Überlebenden. Das Alter ist für das Überleben hochsignifikant ($p = 0,000$) (siehe Abbildung 19).

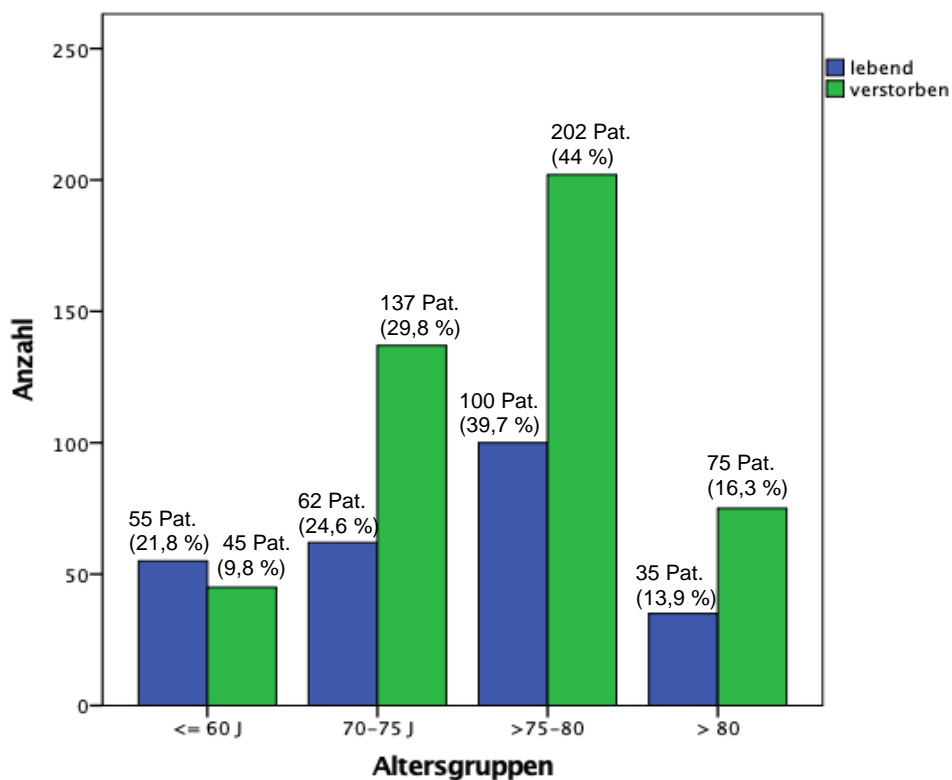


Abbildung 19: Häufigkeiten Überleben nach Altersgruppe

Die insgesamt 459 verstorbenen Patienten teilen sich in 311 Männer (67,8 %) und 148 Frauen (32,2 %) auf. Von den insgesamt 456 männlichen Patienten leben noch ca. 31,8 % (145 Patienten). Die Differenz zwischen den lebenden und verstorbenen weiblichen Patienten fällt dagegen geringer aus. Von den insgesamt 255 weiblichen

Patienten leben 107 Patientinnen. Das entspricht einem Anteil von 42 %. Es besteht ein signifikanter Geschlechterunterschied ($p = 0,006588$) (siehe Abbildung 20).

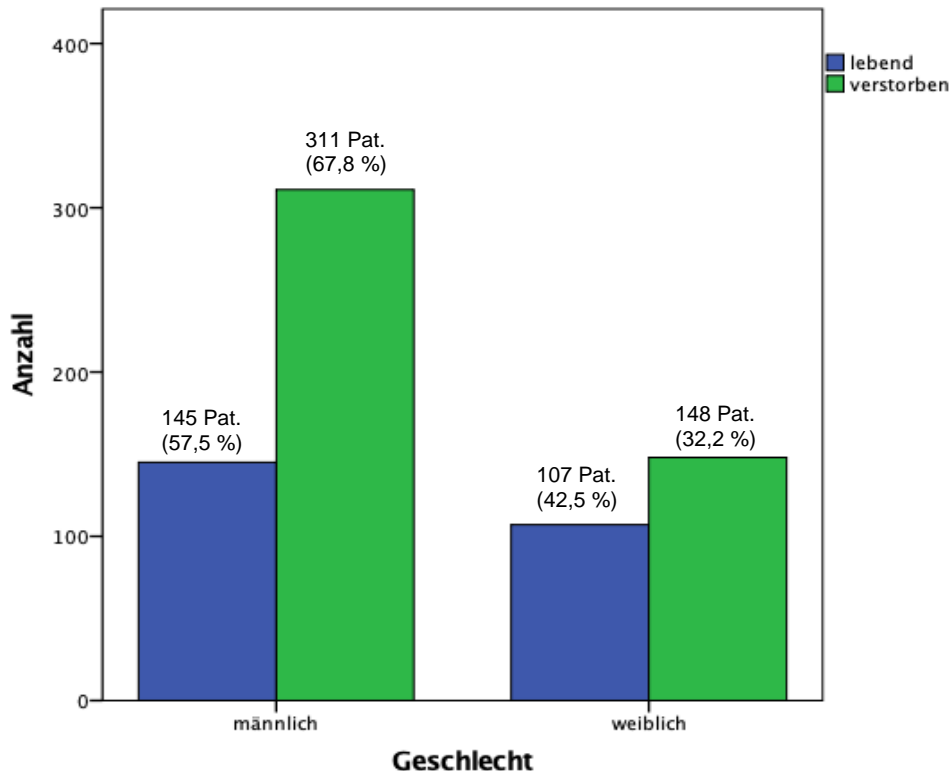


Abbildung 20: Häufigkeiten Überleben nach Geschlecht

4.8.3 Überlebensrate

In den Tabellen 51 und 53 wird die Gesamtanzahl der lebenden und verstorbenen Patienten kategorisiert nach IPSS bzw. IPSS-R angegeben. Die Tabellen 52 und 54 bilden die 6-Monats-, 1-Jahres-, 2-Jahres- und 3-Jahresüberlebensrate jeweils für den IPSS und IPSS-R ab und sind nach den einzelnen Risikokategorien aufgeteilt.

Die Zahl der Verstorbenen in den beiden Hochrisikogruppen „intermediate-2 risk“ und „high risk“ im IPSS beträgt ca. 83 %. Im IPSS-R weist die „high risk“-Gruppe mit 86 % eine ähnlich hohe Sterberate auf. Die „very high risk“-Gruppe zeigt, dass fast 90 % ihrer Patienten verstorben sind. Die „intermediate-1 risk“- des IPSS und die „intermediate risk“-Gruppe des IPSS-R weisen eine gleich hohe Anzahl an verstorbenen Patienten (66 %) auf. Jedoch wurden doppelt so viele Patienten in die „intermediate-1 risk“-Gruppe des IPSS eingeteilt.

Tabelle 51: Patientenanzahl der Lebenden und Verstorbenen im IPSS

IPSS-	Gesamtpatientenzahl	Anzahl (%) der	Anzahl (%) der
Risikoklassifikation		verstorbenen Patienten	lebenden Patienten
low risk	233	108 (46,4 %)	125 (53,6 %)
intermediate-1 risk	293	196 (66,9 %)	97 (33,1 %)
intermediate-2 risk	129	108 (83,7 %)	21 (16,3 %)
high risk	56	47 (83,9 %)	9 (16,1 %)
Gesamt	711	459 (64,6 %)	252 (35,4 %)

Tabelle 52: IPSS-Monats- (=MÜR) und Jahresüberlebensrate (=JÜR)

IPSS-	6-MÜR	1-JÜR	2-JÜR	3-JÜR
Risikoklassifikation				
low risk	96,9 %	92,9 %	84,4 %	73,7 %
intermediate-1 risk	92 %	83,6 %	65,6 %	50,9 %
intermediate-2 risk	78,9 %	59,8 %	40,5 %	23 %
high risk	78,1 %	44 %	21 %	12,6 %

Tabelle 53: Patientenanzahl der Lebenden und Verstorbenen im IPSS-R

IPSS-R-	Gesamtpatientenzahl	Anzahl (%) der	Anzahl (%) der
Risikoklassifikation		verstorbenen Patienten	lebenden Patienten
very low risk	121	49 (40,5 %)	72 (59,5 %)
low risk	247	143 (57,9 %)	104 (42,1 %)
intermediate risk	156	103 (66 %)	53 (34 %)
high risk	96	83 (86,5 %)	13 (13,5 %)
very high risk	91	81 (89 %)	10 (11 %)
Gesamt	711	459 (64,6 %)	252 (35,4 %)

Tabelle 54: IPSS-R Monats- (=MÜR) und Jahresüberlebensrate (=JÜR)

IPSS-R-	6-MÜR	1-JÜR	2-JÜR	3-JÜR
Risikoklassifikation				
very low risk	99,1 %	93,1 %	87,5 %	81,6 %
low risk	92,2 %	88,9 %	77,8 %	64,7 %
intermediate-1 risk	94,1 %	84,5 %	63,3 %	44,5 %
high risk	82,2 %	64,7 %	39,1 %	21,6 %
very high risk	71 %	38,7 %	16,4 %	0,6 %

Die Mittel- und Medianwerte der Prognosescores IPSS bzw. IPSS-R werden in den Tabellen 55 und 56 dargestellt. Nach dem IPSS weist die „low risk“-Gruppe ein medianes Überleben von 66,1 Monaten auf. Die „intermediate-1 risk“- zeigt dagegen eines von 39,2 Monaten und die „intermediate-2 risk“-Gruppe ein medianes Überleben von nur noch 16,3 Monaten. Den Abschluss bildet die „high risk“-Kategorie mit einem medianen Überleben von 10,6 Monaten. Die geringste Differenz erscheint zwischen den Risikostufen „intermediate-2 risk“ und „high risk“ mit 5,7 Monaten. An zweiter Stelle steht der Unterschied zwischen der „intermediate-1“- und „intermediate-2 risk“-Gruppe mit 22,9 Monaten. Einen ähnlich großen Unterschied weisen die Gruppen „low risk“ und „intermediate-1 risk“ mit 26,9 Monaten auf. Fast doppelt so hoch ist die mediane Überlebensdifferenz zwischen der „low risk“ und der „intermediate-2 risk“ mit 49,8 Monaten. Wie zu erwarten, ist die Abweichung der medianen Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen der „low risk“- und der „high risk“-Gruppe am höchsten. Jedoch zeigt sich nur ein geringerer Abstand zur letztgenannten Vergleichsgruppe. Der Unterschied dieser beiden Gruppen beträgt 55,5 Monate.

Im direkten Vergleich weist die „very low risk“-Gruppe im IPSS-R ein medianes Überleben von 88,3 Monaten auf. Gefolgt wird diese von der „low risk“ mit 55,7 Monaten. In der „intermediate risk“-Kategorie beträgt das mediane Überleben 32,8 Monate. Die Analyse in der „high risk“- und „very high risk“-Gruppe zeigt ein medianes Überleben von 18,8 Monate und 10,1 Monaten.

Vergleichbar mit dem IPSS liegt erneut der geringste Unterschied zwischen den beiden Hochrisikostufen: Zwischen der „high risk“- und „very high risk“-Gruppe besteht beim IPSS-R eine Abweichung von lediglich 0,7 Monaten. An zweiter Stelle unterscheiden sich die Gruppen „intermediate risk“ und die „high risk“ mit genau 14 Monaten voneinander. Die dritte Position belegt im Gegensatz zum IPSS die Differenz der höheren Risikokategorien „intermediate risk“ und „very high risk“ mit 22,7 Monaten. Einen ähnlichen Unterschied bietet der Vergleich zwischen der „low risk“- und „intermediate risk“-Klasse mit 22,9 Monaten. Es folgt die Differenz der Niedrigrisikostufen „very low“ und „low risk“ mit 32,6 Monaten. Die weiteren Unterschiede der medianen Überlebenszeiten zwischen den Risikostufen werden im Folgenden kurz aufgelistet:

- „low risk“- und „high risk“-Gruppe: 36,9 Monate

- „low risk“- und „very high risk“-Gruppe: 45,6 Monate
- „very low risk“- und „intermediate risk“-Gruppe: 55,5 Monate
- „very low risk“- und „high risk“-Gruppe: 69,5 Monate
- „very low“- und „very high risk“-Gruppe: 78,2 Monate.

Die graphische Darstellung der kumulativen Überlebenskurven nach dem IPSS bzw. IPSS-R zeigen die Abbildung 21 und 22. Beide Scoring-Systeme sind statistisch im Bezug zur Aussage über das Überleben hochsignifikant ($p = 0,000$).

Tabelle 55: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit im IPSS

IPSS- Risikoklassifikation	Mittelwerte ^a				Mediane			
	Schätzer	Standard- fehler	95 %-Konfidenz- intervall		Schätzer	Standard- fehler	95 %-Konfidenz- intervall	
			untere	obere			untere	obere
			Grenze	Grenze			Grenze	Grenze
low risk	99,763	7,612	84,845	114,682	66,103	6,002	54,339	77,867
intermediate-1 risk	64,489	4,97	54,748	74,229	39,162	3,597	32,112	46,212
intermediate-2 risk	27,817	3,062	21,816	33,818	16,296	2,905	10,602	21,989
high risk	28,725	7,73	13,574	43,875	10,612	1,312	8,04	13,183
Gesamt	66,682	3,617	59,593	73,771	36,665	2,503	31,760	41,57

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

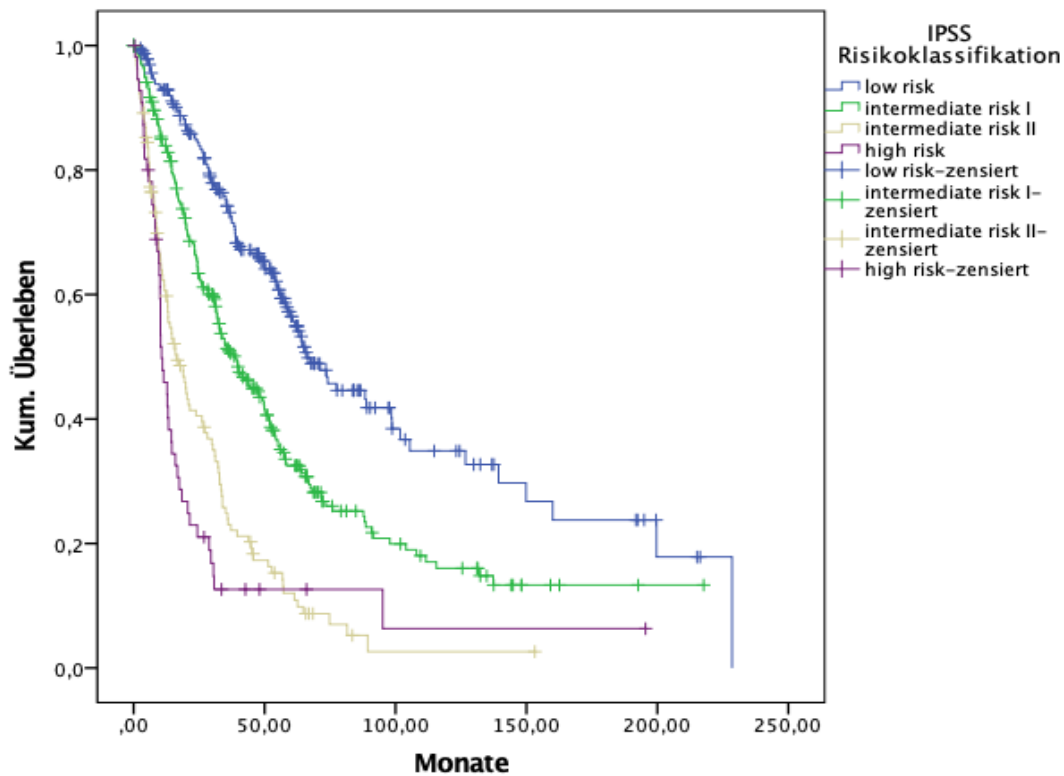


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve im IPSS

Tabelle 56: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit im IPSS-R

IPSS-R- Risikoklassifikation	Mittelwerte ^a				Mediane			
	Schätzer	Standard- fehler	95 %-Konfidenz- intervall		Schätzer	Standard- fehler	95 %-Konfidenz- intervall	
			untere	obere			untere	obere
			Grenze	Grenze			Grenze	Grenze
very low risk	105,797	12,192	81,9	129,693	88,345	13,182	62,509	114,181
low risk	84,739	6,029	72,922	96,557	55,655	3,718	48,368	62,942
intermediate risk	48,381	4,483	39,595	57,167	32,821	2,685	27,558	38,085
high risk	29,693	4,159	21,541	37,844	18,825	2,232	14,451	23,2
very high risk	15,839	2,187	11,552	20,126	10,053	0,455	9,161	10,946
Gesamt	66,682	3,617	59,593	73,771	36,665	2,503	31,76	41,57

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

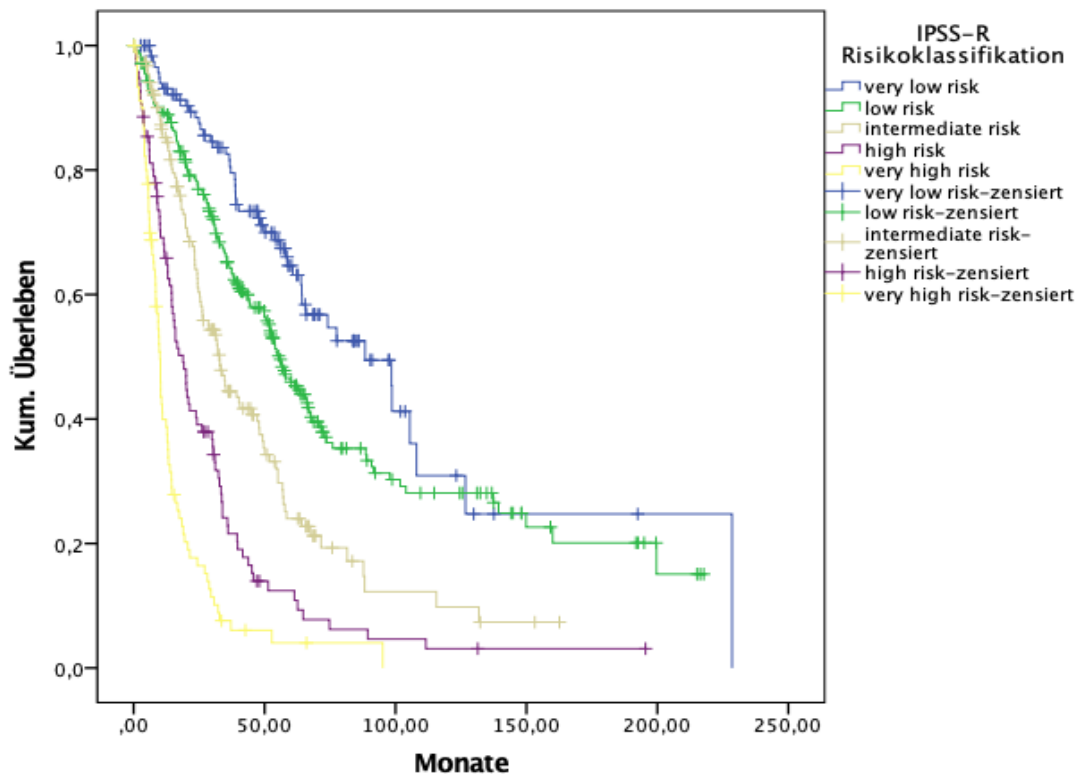


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve im IPSS-R

4.8.4 Post-Hoc-Test im IPSS bzw. IPSS-R

Der Post-Hoc-Test mit Bonferroni-Korrektur wurde sowohl für den IPSS als auch IPSS-R zum Vergleich der beiden geringsten Unterschiede der medianen Überlebenskurve nach Kaplan-Meier herangezogen. Beim IPSS wird nach dem Vergleich zweier Risikostufen ein signifikanter Unterschied verzeichnet. Beim IPSS-R dagegen zeigt sich bereits im ersten Risikostufenvergleich ein signifikanter Unterschied.

4.9 Analyse der „intermediate risk“- und „high risk“-Gruppe des IPSS-R

4.9.1 IPSS-R „intermediate risk“

In der Tabelle 57 ist eine Übersicht der Gesamtzahl, inklusive der Anzahl der verstorbenen und lebenden Patienten, der „intermediate risk“-Gruppe des IPSS-R abgebildet, aufgeteilt in die IPSS-Risikokategorien. Von insgesamt 156 Patienten der IPSS-R „intermediate risk“-Kategorie liegen 127 Patienten in der „intermediate-1 risk“-Gruppe des IPSS. Von diesen sind 68,5 % verstorben. Einen geringeren Anteil an verstorbenen Patienten weist dagegen, trotz des höheren Risikoscores, die „intermediate-2 risk“-Klasse auf. Alle drei IPSS-Risikoklassen zeigen ein intermediäres Risikoverhalten, welches sich in der IPSS-R-Einteilung widerspiegelt. Folglich steigt

das mediane Überleben für die „intermediate risk“-Gruppe des IPSS-R mit IPSS-Risikoeinstufung „intermediate-1 risk“ von 31,6 Monaten auf 56,8 Monate mit „intermediate-2 risk“. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,184181$) (siehe Tabelle 58 und Abbildung 23).

Tabelle 57: Patientenanzahl der Lebenden und Verstorbenen der IPSS-R „intermediate risk“ nach IPSS-Risikoklassifikation

IPSS-R "intermediate risk" nach IPSS-Risikoklassifikation	Gesamtpatientenzahl	Anzahl (%) der verstorbenen Patienten	Anzahl (%) der lebenden Patienten
low risk	4	2 (50 %)	2 (50 %)
intermediate-1 risk	127	87 (68,5 %)	40 (31,5 %)
intermediate-2 risk	25	14 (56 %)	11 (44 %)
Gesamt	156	103 (66 %)	53 (34 %)

Tabelle 58: Mittelwerte und Mediane der IPSS-R „intermediate risk“ nach IPSS-Risikoklassifikation

IPSS-R „intermediate risk“ nach IPSS-Risikoklassifikation	Mittelwerte ^a				Mediane			
	Schätzer	Standardfehler	95 %-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95 %-Konfidenzintervall	
			untere Grenze	obere Grenze			untere Grenze	obere Grenze
low risk	27,704	4,699	18,495	36,914	23,097			
intermediate-1 risk	44,569	4,491	35,767	53,371	31,606	3,272	25,192	38,02
intermediate-2 risk	68,14	13,154	42,359	93,922	56,838	10,966	35,345	78,331
Gesamt	48,381	4,483	39,595	57,167	32,821	2,685	27,558	38,085

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

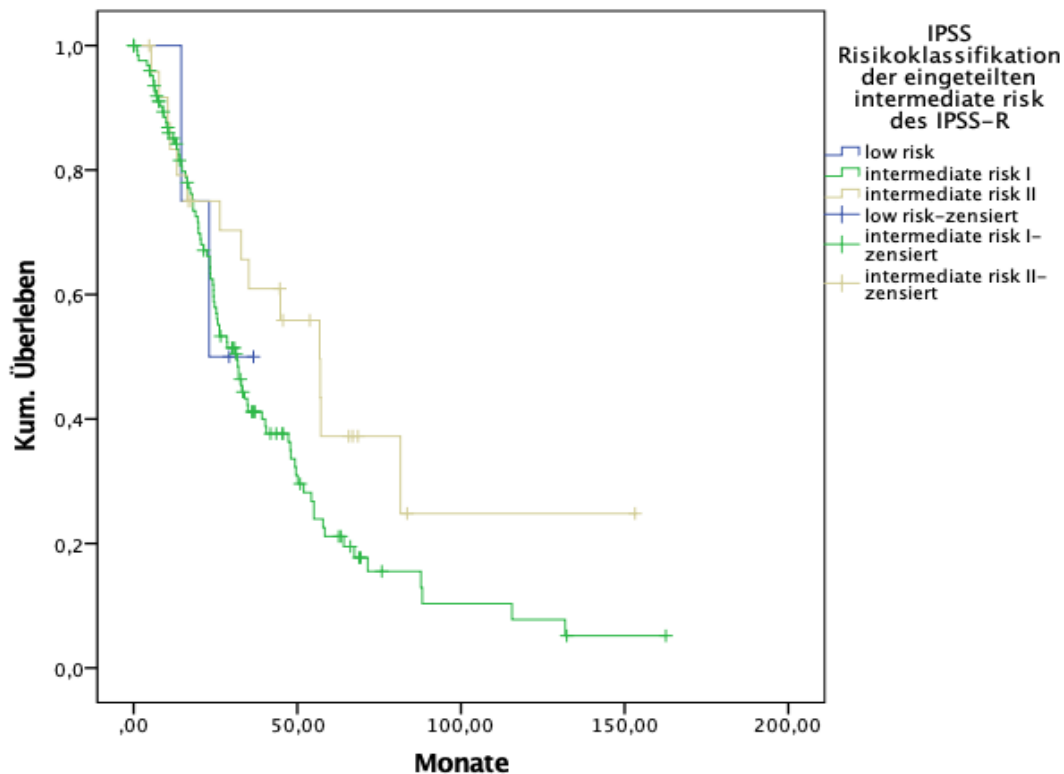


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve der IPSS-R-„intermediate risk“-Gruppe nach IPSS-Risikoklassifikation

4.9.2 IPSS-R „high risk“

In der Übersicht der Gesamtpatientenzahl einschließlich der verstorbenen und lebenden Patienten (siehe Tabelle 59) zeigt sich, dass 96 Patienten in die IPSS-R-Kategorie „high risk“ eingeordnet sind. Die meisten von ihnen (60 Patienten) gehören der „intermediate-2 risk“-Gruppe des IPSS an. Im Vergleich zwischen „intermediate-1 risk“ und „intermediate-2 risk“ nach IPSS zeigt sich für die „high risk“-Gruppe im IPSS-R ein Anstieg der Sterberate von 85 % auf 90 %. Jedoch beinhalten alle drei IPSS-Risikokategorien ein Hochrisikoverhalten, so dass die Einteilung des IPSS-R zutreffend ist. Patienten aus der „high risk“-Klasse des IPSS-R mit „high risk“-Einstufung nach IPSS zeigen mit 16 Monaten ein ähnliches medianes Überleben wie jene mit IPSS-Kategorie „intermediate-1 risk“. Dabei ist jedoch die geringe Patientenzahl (9 Patienten) dieser erstgenannten Gruppe zu beachten (siehe Tabelle 60 und Abbildung 24). Das Ergebnis ist nicht signifikant ($p = 0,500064$).

Tabelle 59: Patientenzahl inklusive Lebender und Verstorbener der IPSS-R-Gruppe „high risk“ nach IPSS-Risikoklassifikation

IPSS-R „high risk“ nach IPSS-Risikoklassifikation	Gesamtpatientenzahl	Anzahl (%) der verstorbenen Patienten	Anzahl (%) der lebenden Patienten
intermediate-1 risk	27	23 (85,2 %)	4 (14,8 %)
intermediate-2 risk	60	54 (90 %)	6 (10 %)
high risk	9	6 (66,7 %)	3 (33,3 %)
Gesamt	96	83 (86,5 %)	13 (13,5 %)

Tabelle 60: Mittelwerte und Mediane der IPSS-R „high risk“ nach IPSS-Risikoklassifikation

IPSS-R „high risk“ nach IPSS-Risikoklassifikation	Mittelwerte^a				Mediane			
	Schätzer	Standardfehler	95 %-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95 %-Konfidenzintervall	
			untere	obere			untere	obere
			Grenze	Grenze			Grenze	Grenze
intermediate-1 risk	32,034	7,95	16,452	47,616	15,507	1,877	11,829	19,185
intermediate-2 risk	24,91	2,78	19,46	30,359	20,402	3,248	14,036	26,768
high risk	68,576	29,319	11,111	126,042	15,967	2,106	11,839	20,095
Gesamt	29,693	4,159	21,541	37,844	18,825	2,232	14,451	23,2

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

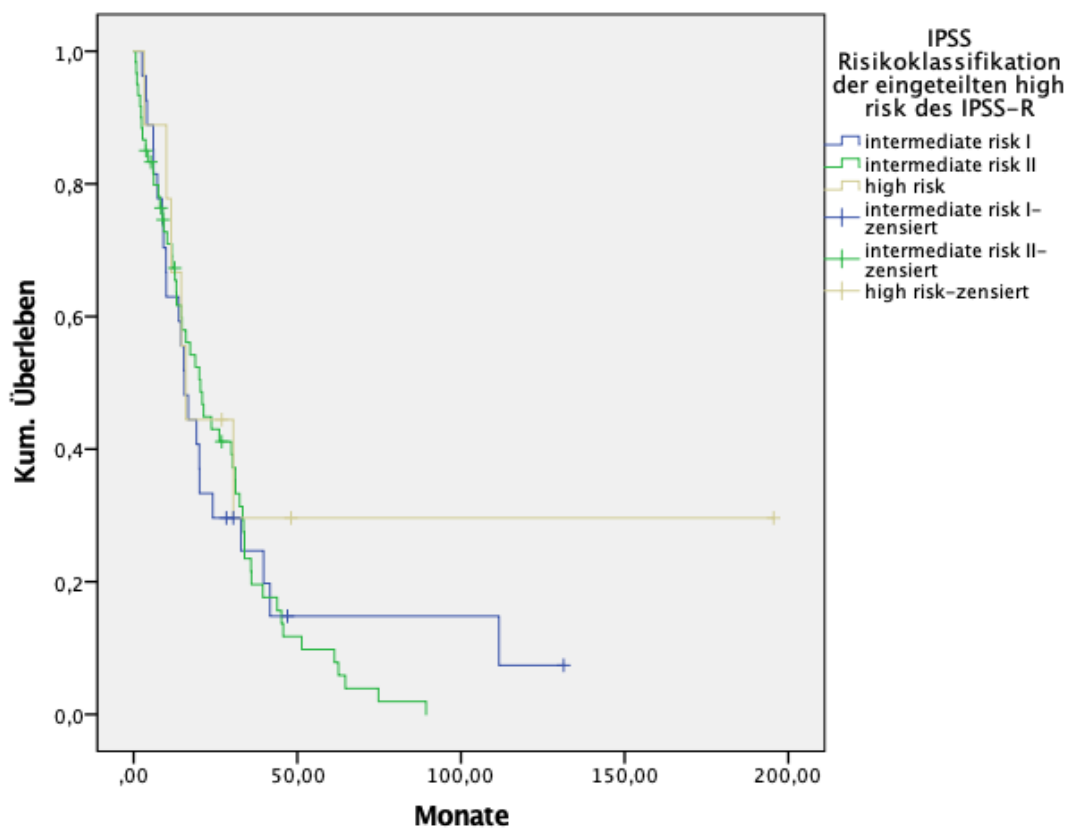


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve der IPSS-R-„high risk“-Gruppe nach IPSS-Risikoklassifikation

4.10 Analyse der Blastenanteile

4.10.1 Übersicht Berechnungsmethode

Für die Analyse der modifizierten Blastenanteile im Knochenmark dient die Gesamtpopulation mit 711 Patienten der Patientenpopulationen A und B des MDS-Registers der niedergelassenen Schwerpunktpraxen bzw. des Düsseldorfer MDS-Registers. Der Blastenanteil im Knochenmark wird seit der Modifikation der Dokumentationsmaske bei der Patientenpopulation A differenzierter erfasst. In der zu bestimmenden Kategorie „Blastenanteil < 5 %“ befinden sich 173 Patienten.

Für die weiteren Analysen wurden mit dieser Gruppe („Blastenanteil < 5 %“) Berechnungen in Abhängigkeit eines vorläufigen Risikoscores durchgeführt. Diese Gruppe wurde weiter in die Gruppen „Blastenanteil $\leq 2\%$ “ bzw. „Blastenanteil $> 2- < 5\%$ “ unterteilt. Diese sind im Weiteren als modifizierte Blastenanteile definiert worden. In Tabelle 61 zeigt sich, dass demnach 87,9 % (152 Patienten) der 173 Patienten der Kategorie „Blastenanteil $\leq 2\%$ “ und 12,1 % (21 Patienten) der Kategorie „Blastenanteil $> 2- < 5\%$ “ zufallen.

Da kein Einfluss auf den IPSS besteht, wurde nur die Veränderung des IPSS-R durch die Anpassung der Blasenanteile untersucht. Infolge der Differenzierung erhöht sich die Patientenzahl der Klasse „Blasenanteil $\leq 2\%$ “ von 214 auf 366 Patienten sowie der Klasse „Blasenanteil $> 2- < 5\%$ “ von 73 auf 94 Patienten (siehe Tabelle 62).

Tabelle 61: Übertragung der dokumentierten originalen Gruppe „Blasenanteil $< 5\%$ “ in die modifizierten Blasenanteilsgruppen

modifizierter Blasenanteil (%)	Häufigkeit	Prozent
$\leq 2\%$	152	87,9 %
$> 2- < 5\%$	21	12,1 %
Gesamt	173	100 %

Tabelle 62: Häufigkeiten des modifizierten Blasenanteile im Knochenmark

Modifizierter Blasenanteil (%) im Knochenmark	Häufigkeit	Prozent
$\leq 2\%$	366	51,5 %
$> 2- < 5\%$	94	13,2 %
5-10 %	135	19 %
$> 10\%$	116	16,3 %
Gesamt	711	100 %

4.10.2 Überlebensrate zur Plausibilitätsprüfung

Von den 173 Patienten aus der ursprünglichen Gruppe „Blasenanteil $< 5\%$ “ im Knochenmark lebten etwas mehr als die Hälfte der Patienten (90 Patienten, 52 %) zum Zeitpunkt des Abschlusses der Untersuchungen dieser Studie (siehe Abbildung 25).

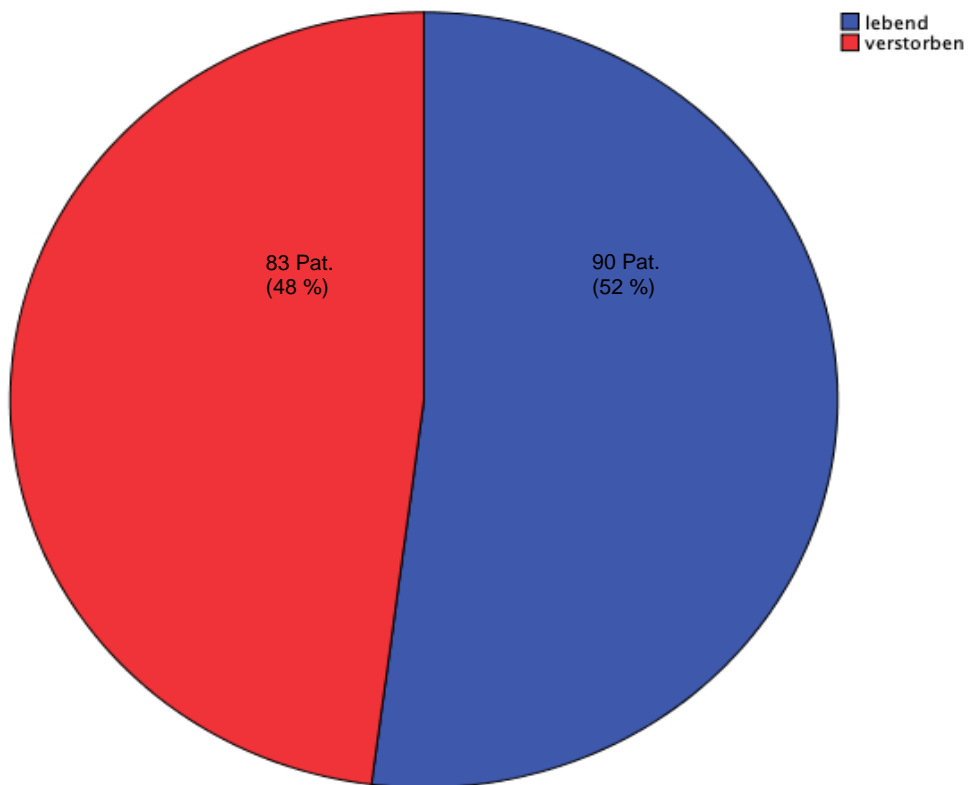


Abbildung 25: Überleben in der originalen Gruppe „Blastenanteil < 5 %“

Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode konnte ein signifikanter Unterschied für das Überleben dieser beiden Gruppen beobachtet werden ($p = 0,000$). Die Gruppe „Blastenanteil $\leq 2\%$ “ weist ein medianes Überleben von 62,9 Monaten auf. Dagegen zeigt sich im Vergleich mit der Gruppe „Blastenanteil $> 2- < 5\%$ “ eine Differenz von 49,72 Monaten, so dass sich ein medianes Überleben von 13,18 Monaten zeigt (siehe Tabelle 63 und Abbildung 26).

Tabelle 63: Mittelwerte und Mediane der Gruppe „Blastenanteil < 5 %“ nach Modifikation

modifizierte Blastenanteile (%) der originalen Gruppe < 5 % im IPSS-R	Mittelwerte ^a				Mediane			
	Schätzer	Standard- fehler	95 %-Konfidenz- intervall		Schätzer	Standard- fehler	95 %-Konfidenz- intervall	
			untere	obere			untere	obere
			Grenze	Grenze			Grenze	Grenze
≤ 2 %	58,623	2,662	53,406	63,841	62,883	4,089	54,868	70,898
> 2- < 5 %	13,837	2,251	9,425	18,248	13,175	4,658	4,045	22,304
Gesamt	53,813	2,637	48,644	58,981	55,655	4,696	46,451	64,859

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

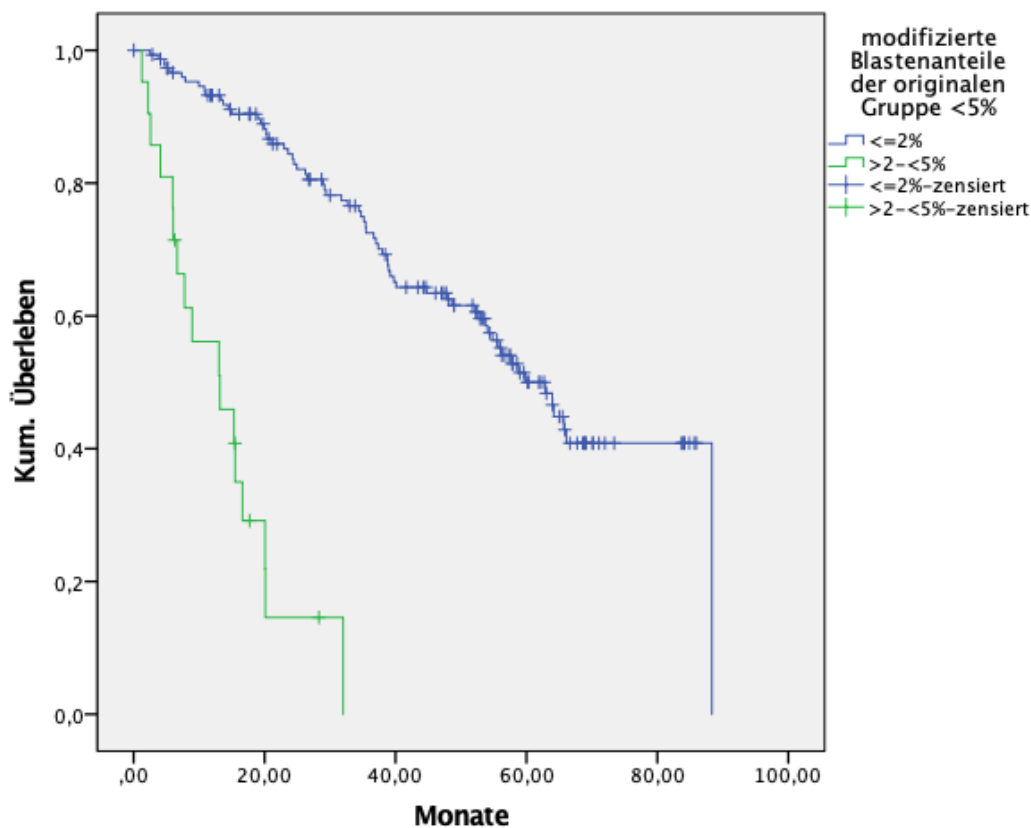


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve der Gruppe „Blastenanteil < 5 %“ nach Modifikation

4.10.3 Kontrolluntersuchung der Blastenbestimmung < 5 %

Zunächst wird die Verteilung der übrigen Patienten aus den Gruppen „Blastenanteil < 2 %“ und „Blastenanteil > 2- < 5 %“ erfasst, die nicht in die berechnete

Gruppe „Blastenanteil < 5 %“ gehören und somit durch keinen vorläufigen Risikoscore aufgeteilt werden mussten. Dabei zeigt sich ein ähnliches Verteilungsverhalten der Patientenzahl wie in der berechneten Gruppe „Blastenanteil < 5 %“. Der größere Anteil der Patienten (74,6 %) befindet sich in der Gruppe „Blastenanteil \leq 2 %“ und 25,4 % der Patienten haben einen Blastenanteil von „> 2- < 5 %“. Die Patientenhäufigkeiten sind in Tabelle 64 abgebildet.

Tabelle 64: Kontrollanalyse Blastenverteilung der restlichen Patienten

restliche Patienten mit Blastenanteilen (%) im Knochenmark	Häufigkeit	Prozent
\leq 2 %	214	74,6 %
> 2- < 5 %	73	25,4 %
Gesamt	287	100 %

5 Diskussion

1997 veröffentlichte Greenberg das International Prognostic Scoring System (IPSS) und entwickelte einen praxisrelevanten Prognosescore für das myelodysplastische Syndrom (Greenberg et al., 1997). 2012 verfeinerte er diesen selbst und publizierte das differenziertere Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) (Greenberg et al., 2012). Krankheitsspezifische Prognoseparameter wie die Zytogenetik bzw. die Blastenanteile aus dem Knochenmark und die periphere Zytopenien blieben als Grundbausteine im IPSS-R bestehen (Germing et al., 2013). Änderungen folgten im Bereich der Differenzierung der Blastenanteile im Knochenmark und durch die Eingliederung der Zytopenie der drei Zellreihen als eigenständige Variable. Zudem wurde die neue zytogenetische Risikoklassifikation, die in der Studie von Schanz et al. 2012 (New Comprehensive Cytogenetic Scoring System, NCCSS) publiziert wurde, eingeschlossen (Haase, 2012a; Schanz et al., 2012).

5.1 Vergleich IPSS und IPSS-R

In der vorliegenden Arbeit wurden bei 711 Patienten basierend auf dem MDS-Register der niedergelassenen Schwerpunktpraxen (Patientenpopulation A) und dem Düsseldorfer MDS-Register (Patientenpopulation B) die IPSS- und die IPSS-R-Risikoklassifikationen miteinander verglichen. Dabei zeigte sich die größte Streuung in der „intermediate“- und „high risk“-Gruppe des IPSS-R: Fast alle Risikokategorien des IPSS waren in diesen beiden Klassen des IPSS-R vertreten. Die drei IPSS-Risikogruppen „low“, „intermediate-1 risk“ und „intermediate-2 risk“ innerhalb der „intermediate risk“-Gruppe des IPSS-R weisen ein intermediäres Verhalten auf und die IPSS-Gruppen „intermediate-1 risk“, „intermediate-2 risk“ und „high risk“ innerhalb der „high risk“-Kategorien des IPSS-R entsprechen einem Hochrisikobild. Der IPSS-R enthält eine genauere prognostische Aussagekraft der einzelnen Risikoklassen als der IPSS.

5.2 IPSS-R

5.2.1 Zytogenetik

Änderungen der Zytogenetik im Krankheitsverlauf – die sogenannte zytogenetische Evolution – wurden jahrelang vernachlässigt. Diese sind Zeichen einer Instabilität der Chromosomen und vermitteln einen aggressiveren Erkrankungsverlauf, welcher mit einer schlechteren Prognose für den Patienten vergesellschaftet ist. Vor allem in der

Niedrigrisikogruppe wird eine regelmäßige Knochenmarksanalyse und Re-Klassifizierung empfohlen, um eine Progression rechtzeitig zu erkennen und eine geeignete Therapie einzuleiten (Bernasconi et al., 2010; Jabbour et al., 2013; Neukirchen et al., 2017).

5.2.2 Risikoklassifikation

Nach Einteilung des Patienten in eine Risikokategorie bestehen unvollständige Empfehlungen bezüglich des weiteren Handlungsumganges bei der „low risk“- und „intermediate risk“-Gruppe des IPSS-R, die im Folgenden diskutiert werden (Abel and Buckstein, 2016).

5.2.2.1 „Low risk“-Kategorie

Bei „low risk“-Gruppe bleibt die Fragestellung offen, ab welchem Zeitpunkt Patienten re-evaluiert werden sollten. Zudem ist fraglich, in welchem Moment eine Therapiestrategieveränderung bzw. -anpassung durchgeführt werden sollte. Es ist wichtig, diejenigen Patienten herauszufiltern, die zwar in der Niedrigrisikokategorie eingestuft wurden, aber trotzdem eine schlechtere Erkrankungsentwicklung haben (Abel and Buckstein, 2016; Montalban-Bravo and Garcia-Manero, 2018). Re-Evaluationen der Prognosescores mit ggf. wiederholten invasiven Eingriffen (Knochenmarkspunktion) sollten in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden. Bei Niedrigrisikopatienten können längerer Zeiträume angestrebt werden. Auf eine Progression hinweisende Faktoren wie beispielsweise zytogenetische Veränderungen oder Auffälligkeiten bei Laborparameter (z.B. LDH) sollten zur Entscheidungsfindung für den geeigneten Zeitpunkt hinzugezogen werden (Bernasconi et al., 2010; Jabbour et al., 2013; Neukirchen et al., 2017; Pfeilstöcker et al., 2016).

5.2.2.2 „Intermediate risk“-Kategorie

Ein Vorteil des IPSS ist, dass eine grobe Einteilung in zwei Gruppen vorhanden ist: eine Niedrigrisikoklasse („low risk“ und „intermediate-1 risk“) und eine Hochrisikogruppe („intermediate-2 risk“ und „high risk“). Mit der Revision in 2012 wurden fünf Risikogruppen gebildet. Die nun kategorisierten „intermediate risk“-Patienten zeigen ein heterogenes Bild. Innerhalb dieser Gruppe unterscheiden sich die medianen Überlebensraten erheblich. Es gibt jedoch keinerlei Umgangs- und Therapieempfehlungen für die „intermediate“-Gruppe, so dass in diesem

Patientenkollektiv die anderen Prognoseparameter noch mehr an Bedeutung gewinnen. Um in der Praxis eine therapierelevante Entscheidung zu treffen, können andere Parameter, die ein Niedrigrisiko- bzw. Hochrisikobild zeichnen, hinzugezogen werden. Beispielsweise könnten bestimmte Laborwerte wie das LDH, das Ferritin oder die molekulare Mutationen ein Hilfsmittel darstellen (Nazha, 2018). Zu den weiteren prognostisch relevanten Variablen zählen folgende krankheitsspezifische und patientenspezifische Komponenten:

Krankheitsspezifische Komponenten:

- Laktat-Dehydrogenase (LDH)
- Ferritin
- Transfusionsbedürftigkeit
- zytogenetische Evolution
- Knochenmarksfibrose
- β 2-Mikroglobulin
- molekulargenetische Mutationen

Patientenspezifische Komponenten:

- Alter
- Geschlecht
- Frailty
- Lebensqualität
- Komorbiditäten

Vor allem in dieser Risikokategorie gewinnen die aufgeführten Parameter an größerer Bedeutung (Abel and Buckstein, 2016; Aul et al., 1994; Aul et al., 1992b; Bejar et al., 2011; Bernasconi et al., 2010; Della Porta et al., 2011; Germing et al., 2005; Greenberg et al., 1997; Greenberg et al., 2012; Jabbour et al., 2013; Malcovati et al., 2011; Nazha, 2018; Neukirchen et al., 2017; Nösslinger et al., 2010; Wimazal et al., 2008; Zipperer et al., 2009).

In den folgenden zwei Studien wird ein Umgang mit der „intermediate risk“-Kategorie vorgestellt:

Die Studie von Benton et al. (2018) zeigt, dass durch ein Hinzuziehen von drei weiteren prognostischen Variablen im Rahmen eines Punktesystems (Alter ≥ 66 Jahre, periphere Blasten $\geq 2\%$ und die Transfusionsbedürftigkeit länger als 30 Tage) die „intermediate risk“-Gruppe in zwei Klassen eingeteilt werden kann. Dabei erhält das höhere Alter 2 Punkte und die beiden anderen Parameter jeweils 1 Punkt. Die Differenz der medianen Überlebensraten der damit entstandenen „int-günstigeren“- und „int-ungünstigeren“-Risikokategorie reicht von 22 bis 24 Monaten (Benton et al., 2018).

In der Studie von Pfeilstöcker et al. wurde der IPSS-R in ein „low-risk MDS“ und in ein „high-risk MDS“ mit unterschiedlichen prognostischen Aussagen bezüglich des Gesamtüberlebens und Übergangs in die AML eingeteilt. Dies ist der sogenannte IPSS-R Dichotomizing Lower vs Higher Risk (IPSS-R-DLH). In anderen Literaturangaben wird dieser als „low-risk MDS“ (LR-MDS) und „high risk MDS“ (HR-MDS) bezeichnet. Dabei schließt die Niedrigrisikogruppe die IPSS-R-Risikogruppen „very low“, „low“ und „intermediate“ mit einer Punktzahl von $\leq 3,5$ und die Hochrisikogruppe die IPSS-R-Gruppen „intermediate“, „high“ und „very high“ mit $> 3,5$ Punkten ein. Auf diese Weise wird die „intermediate risk“-Kategorie einen für die Therapieentscheidung wichtigen Schritt weiterentwickelt (Pfeilstöcker et al., 2016; Platzbecker, 2019).

5.3 Bewertung von Prognosescores

Es zeigt sich zudem eine signifikante zeitabhängige Veränderung des Scores bezüglich der Aussagekraft zum Gesamtüberleben und der AML-Transformation. Bei Hochrisikopatienten nimmt das Mortalitätsrisiko beispielsweise ab, bei Niedrigrisikopatienten bleibt es gleich. Ursächlich dafür könnte sein, dass das AML-Transformationsrisiko bei Hochrisikopatienten im Laufe der Zeit und durch den Therapieerhalt abnimmt und somit das Mortalitätsrisiko in dieser Kategorie sinkt. Es muss nicht auf einen schlechten Prognosescore hindeuten, sondern kann lediglich das Ergebnis einer dynamischen Veränderung der MDS-Bevölkerung sein. Laut Pfeilstöcker et al. präsentiert der IPSS-R-DHL am genauesten den Zeitänderungsfaktor, welcher der Prognosescore mit sich bringt (Pfeilstöcker et al., 2016).

Der IPSS und der IPSS-R sind aber in ihrer Anwendung limitiert. Patienten mit proliferativen Eigenschaften oder einer CMML werden dabei außen vorgelassen. Ein anderer Score – der New MDS Model – kann dagegen auch bei hämatologisch erkrankten Patienten anderer Formen (z.B. sekundäres MDS, CMML) angewendet werden (Kantarjian et al., 2008; Montalban-Bravo and Garcia-Manero, 2018). In der Praxis wird jedoch der IPSS-R auch häufig bei Patienten mit sekundärem MDS benutzt.

Eine Prognoseeinschätzung anhand des IPSS bzw. IPSS-R erfolgt nur bei Erstdiagnose und sollte nicht im Erkrankungsverlauf gebraucht werden. Wobei andere Angaben aus Studien besagen, dass der IPSS-R auch nach Therapiebeginn, z.B. mit Azacitidin und Lenalidomid, angewendet werden kann (Bejar, 2013; Mishra et al., 2013). Allerdings gibt es keine Vorhersage zum Gesamtüberleben bei vortherapierten Patienten mit sekundärem MDS (Nazha, 2018). Der WPSS gilt als ein dynamisches Modell, welcher auch während der Therapie und bei Nachsorgeuntersuchungen anwendbar ist. Zudem ist er der einzige prognostische Score, der die Transfusionsbedürftigkeit berücksichtigt (Malcovati et al., 2011; Malcovati et al., 2007). Alle in der vorliegenden Arbeit aufgelisteten Prognosescores beschreiben eine aussagekräftigere Risikoklassifikation zu Beginn der Diagnose als im Verlauf der Erkrankung (Pfeilstöcker et al., 2016).

In der Studie von Della Porta et al. (2015) wurde der WPSS mit der Zytogenetik aus dem IPSS-R validiert: Es ergeben sich keine prognostischen Verbesserungen gegenüber dem ursprünglichem WPSS selbst. Eine Begründung könnte darin liegen, dass der WPSS Patienten in einem sehr frühen Erkrankungsstadium erkennt und in dieser Kategorie ein ungünstiger Karyotyp nicht häufig ist (nur 5 % der Patienten). Die Gewichtung der zytogenetischen Risikokategorie ist beim WPSS höher als beim IPSS. Feststehend ist, dass dagegen der IPSS durchaus von den neuen zytogenetischen Klassen in Form des IPSS-R profitiert hat. Darüber hinaus wurden die beiden Scores IPSS-R und WPSS miteinander verglichen. Dabei wurde eine signifikante Übereinstimmung beobachtet (Della Porta et al., 2015).

Eine kritische Betrachtung des WPSS ist allerdings unabdingbar: Der WPSS berücksichtigt keine anderen Formen hämatologisch erkrankter Patienten (sekundäres MDS und CMML) und kann darüber hinaus nur bei Patienten, die keine vorherige Therapie erhalten haben, angewendet werden. Zudem ist die WHO-Klassifikation, die

im WPSS als prognostische Variable berücksichtigt wurde, nicht leicht reproduzierbar. Das Alter wurde später als Parameter im WPSS-A hinzugefügt. Diese Score-Variante hat jedoch keinen Platz im praktischen Alltag gefunden. Zudem bleiben Allgemeinstatus und die Komorbiditäten unberücksichtigt (Bejar, 2013; Della Porta et al., 2015; Montalban-Bravo and Garcia-Manero, 2018; Pfeilstöcker et al., 2016).

5.4 Schwierigkeiten bei der Blastenzählung

Es ist eine Herausforderung, die differenziertere Einteilung der Blastenanteile vor allem in dem Bereich der Niedrigrisikokategorie „< 2 %“ bzw. „2-5 %“ für jedes Labor auszuzählen (Della Porta et al., 2015; Greenberg et al., 2012). Trotzdem hat beispielsweise Greenberg bei der Erstellung des IPSS-R nicht darauf verzichten können. Die Reproduzierbarkeit der Blastenzählung konnte in der Studie von Font et al. (2015) nicht erreicht werden. Es ist zudem eine große Herausforderung, diese Nuancen präzise zu bestimmen. Bei einem Blastenanteil von $\geq 20\%$ wird eine AML als Diagnose gestellt. Dies gilt nur als grober Orientierungswert. Somit ist die Diagnostik inklusive Prognosescores allgemein in ihrer Genauigkeit limitiert (Font et al., 2015; Germing and Haferlach, 2015).

Im Auftrag der IWGM-MDS wurde 2008 ein Vorschlag für eine einheitliche Definition für der Blastenzählung zur Gegensteuerung dieser Problematik formuliert (Mufti et al., 2008).

5.5 Weitere prognostische Parameter

5.5.1 Frailty, Komorbidität und Lebensqualität

Die relevanten prognostischen Variablen sämtlicher Prognosescores berücksichtigen keine patientenspezifischen Komponenten wie die Frailty, die Komorbiditäten und die Lebensqualität. Das New Model MDS bildet eine Ausnahme. Es berücksichtigt zumindest den Allgemeinzustand in Form des EGOc als prognostischen Parameter (Abel and Buckstein, 2016; Kantarjian et al., 2008). In der Praxis werden Komorbiditäten-Indizes nicht routinemäßig angewendet. Eine Ausnahme erfolgt ggf. bei Patienten vor einer Stammzelltransplantation. Verschiedene Studien haben dazu publiziert und alle kommen zu dem gleichen Ergebnis: Die Einschätzung anhand von Komorbiditäten-Indizes sollte zur Entscheidungsfindung herangezogen werden, da diese einen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben (Zipperer et al., 2014). Herz-Kreislauf-Erkrankungen gehören zu den häufigsten Komorbiditäten. Sie sind zugleich

ausschlaggebend für den nicht-leukämischen bzw. nicht-erkrankungsbedingten Tod. Bei dieser Patientenkategorie ist neben der parallelen Therapiedurchführung der MDS-Erkrankung die Behandlung der Komorbiditäten von großer Bedeutung. MDS-CI ist ein Modell, welches gut für hämatologisch-onkologisch erkrankte Patienten geeignet ist und bei der Abwägung von Therapieoptionen eine Hilfestellung leisten kann (Della Porta et al., 2011; Zipperer et al., 2014).

5.5.2 Molekulargenetik und Prognosescore

Zudem bleiben in allen (Prognose)Scores molekulare Veränderungen unberücksichtigt. Dabei bieten diese durchaus Aufschluss über den klinischen Phänotyp und das Gesamtüberleben (Bejar et al., 2011). Eine Ausnahme bildet die WHO-Klassifikation, die als einzige eine molekulargenetische Analyse durch den Nachweis oder den Ausschluss einer SF3B1-Mutation voraussetzt (Arber et al., 2016; Nolte and Hofmann, 2017a).

Im Folgenden werden drei beispielhafte Studien in chronologischer Reihenfolge vorgestellt, die bekannte Prognosescores und molekulargenetische Variablen berücksichtigen.

In der Studie von Haferlach et al. (2014) wurden 14 verschiedene molekulargenetische Parameter mit den bereits bekannten Faktoren (Alter, Geschlecht und IPSS-R-Variablen) in einem neuen Score zusammengefügt. Dabei entstanden vier Risikoklassifikationen („low“, „intermediate“, „high“, „very high“) mit unterschiedlichen 3-Jahres-Überlebensraten (95,2 % bis 5,3 %) (Haferlach et al., 2014).

In der Studie von Nazha et al. (2016) wurden neben dem IPSS-R drei molekulare Parameter (EZH2, SF3B1, TP53) sowie das Alter berücksichtigt und daraus ein neuer Score mit vier Risikogruppen („low“, „intermediate-1“, „intermediate-2“ und „high“) entwickelt. EZH2 und TP53 gelten als schlechte und SF3B1 als günstiger Prognoseparameter. Das mediane Überleben reicht von 34,7 bis 12,2 Monaten (Tabelle 65).

Zur Berechnung wurde dabei folgende Formel angewendet:

$$\text{Alter} \times 0,04 + \text{IPSS-Rscore} \times 0,3 + \text{EZH2} \times 0,7 + \text{SF3B1} \times 0,5 + \text{TP53} \times 1$$

Der Score kann nicht nur bei Patienten mit primärem MDS, sondern auch mit sekundärem MDS und CMML angewendet werden. Zudem ist der Score vom Zeitpunkt

der Erkrankungen und Therapien (aktuelle oder geplante) unabhängig. Es ist ein dynamisches System, welches zu jeder Zeit im Erkrankungsverlauf angewendet werden kann (Nazha et al., 2016).

Tabelle 65: Score von Nazha et al. (2016): Risikogruppen und medianes Überleben

Risikogruppen	Punkte	Medianes Überleben (Monate)
low	≤ 3	34,7
intermediate-1	3,1 - 3,6	23,2
intermediate-2	3,7 - 4,6	19,9
high	≥ 4,7	12,2

(Nazha et al., 2016)

In einer weiteren Studie von Nazha et al. (2017) wurden zu den bereits bekannten vier Prognosescores (IPSS, IPSS-R, WPSS und MDAPSS) neben dem Alter die drei molekularen Parameter (EZH2, SF3B1, TP53) ergänzt und in einen neuen Prognosescore (IPSSm, IPSS-Rm, WPSSm und MDAPSSm) übertragen. Der Parameter Alter bildet beim MDAPSS eine Ausnahme. Eine Integration war nicht nötig, da dieser dort bereits im Score eingeschlossen ist. Die molekularen Marker geben jedoch keinen Aufschluss über das Risiko einer AML-Transformation, sondern lediglich über das Gesamtüberleben. Somit können sie als Hilfsmittel zur Anpassung der Therapiestrategie dienen. Vergleicht man den ursprünglichen und den „neuen“ Score, werden die Patienten entweder herauf- oder herabgestuft. Hervorzuheben sei allerdings weniger die Neuklassifizierung, sondern vielmehr die Bedeutung der hinzugekommenen Parameter, vor allem bei der „intermediate risk“-Gruppe des IPSS-R. Die ergänzenden Parameter geben bei dieser Patientengruppe einen Aufschluss über die Tendenz in Richtung Niedrig- oder Hochrisikoverhalten (Nazha et al., 2017).

Molekulargenetische Analysen bieten einen zusätzlichen Informationsgewinn, der neben der Diagnostik, Risikoklassifizierung und Prognose, die Entwicklung neuer personalisierter therapeutischer Medikamente fortschreiten lässt (Haferlach et al., 2014; Pine et al., 2020; Sockel and Platzbecker, 2019).

5.6 Registerqualität

In der vorliegenden Arbeit konnte eine Teilüberprüfung der Registerqualität erfolgen. Dabei konnten System- und Dokumentationsfehler ermittelt werden. Die größte

Fehlerquelle (21 %) wurde für die Dokumentation des zytogenetischen Karyotyps ermittelt, die durch die anonymisierte Zusendung des originalen zytogenetischen Befundes der Patientenpopulation A per Fax zustande kam. Eine daraus resultierende fehlerhafte Risikoklassifikation ist die Folge. Um Fehlerquellen zu vermeiden, können beispielsweise regelmäßige Schulungen für das dokumentierende Personal angeboten werden. Eine möglichst einfache und verständliche Dokumentationsmaske gewährleistet die Reduzierung von Fehlern. Geschlossene Frageformen minimieren dabei ebenfalls die Fehlerrate. Risiken bringen dagegen offene Frageformen und eine größere Auswahlmöglichkeit, z.B. von Einheiten bei Laborparametern. Die generelle Schwierigkeit bei der Auszählung der Blastenanteile gefährdet die Qualität von Registern in einem Sinne, der nicht im Zusammenhang mit Dokumentationsfehlern steht.

Das im Jahre 1982 entstandene Düsseldorfer MDS-Register erfasst eine umfangreiche Dokumentation und diente u.a. den Entwicklern von IPSS, WPSS und der WHO-Klassifikation als Unterstützung. Es beinhaltet eine Registrierung der verschiedensten Aspekte der Erkrankung (Zytomorphologie, Klinik, Hämatologie, Zytogenetik, und Molekularbiologie) zum Moment der Erstdiagnosestellung und im Verlauf. In der Nachbeobachtung werden zudem die Therapien, Progressentwicklungen und Todesursachen erfasst. So war es möglich, dass das Register zur Epidemiologie, Ätiologie und Diagnostik, zu Klassifikationsanpassungen, Prognoseaussagen mit dazugehörigen Parametern, Therapiestrategien und weiteren Studien bzw. Dissertationen beiträgt (Haas and Germing, 2009). Medizinische Register sind, wenn sie richtig ausgeführt werden, fachlich und finanziell aufwendig (Buhr, 2015). Das MDS-Register gilt als ein sehr valides, qualitätsreiches Register.

Mit Hilfe einer weltweiten Registerpflege, meist in akademischen Zentren, konnten in den letzten 20 Jahren schnelle Fortschritte und Erkenntnisse bezüglich Diagnose und Therapie bei der MDS-Erkrankung gewonnen werden (Steinmetz et al., 2018).

6 Zusammenfassung

Bei dem myelodysplastischen Syndrom handelt es sich um eine heterogene Erkrankung der hämatopoetischen Stammzellen mit einer quantitativen und qualitativen Knochenmarksstörung einer oder mehrerer Zellreihen der Hämatopoese. In der Vergangenheit wurden verschiedene prognostische Scoring-Systeme entwickelt. In dieser Arbeit wird das International Prognostic Scoring System (IPSS) mit dem zu späterem Zeitpunkt verfeinerten Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) im Hinblick auf das Gesamtüberleben verglichen. Eine spezifische Analyse der „intermediate risk“- und „high risk“-Kategorien des IPSS-R wurde in Bezug zum IPSS durchgeführt. Der zu analysierende Datenbestand von 711 Patienten basiert auf dem MDS-Register der niedergelassenen Schwerpunktpraxen und dem Düsseldorfer MDS-Register. Es konnten sowohl Untersuchungen in der gesamten Patientenpopulation als auch innerhalb der Daten des MDS-Registers der niedergelassenen Schwerpunktpraxen (Patientenpopulation A) und des Düsseldorfer MDS-Registers (Patientenpopulation B) durchgeführt werden.

Der Anteil der Männer ist im gesamten Patientenkollektiv mit 64 % höher als der Frauenanteil. 64,6 % der Patienten sind zum Zeitpunkt des Untersuchungsabschlusses dieser Arbeit verstorben. Die Hochrisikoklassifikation, das höhere Alter und das männliche Geschlecht bilden dabei die Risikofaktoren. Das Alter, das Geschlecht und die zytogenetische Risikokategorie sind signifikant für das Gesamtüberleben. Einen normalen Karyotyp präsentieren 54,3 % der Patienten. Unter den Patienten mit einer zytogenetischen Aberration weisen die meisten Patienten einen komplexen Karyotyp mit mehr als drei Mutationen auf. In der durchgeführten Vergleichsuntersuchung zwischen IPSS und IPSS-R wird die größte Streuung in der „intermediate“- und „high risk“-Gruppe des IPSS-R ermittelt. Fast alle Risikokategorien des IPSS waren jeweils in diesen beiden Klassen des IPSS-R vertreten. Die drei IPSS-Risikogruppen „low“, „intermediate-1 risk“ und „intermediate-2 risk“ in der „intermediate risk“-Klasse des IPSS-R weisen ein intermediäres Verhalten auf und die IPSS-Gruppen „intermediate-1 risk“, „intermediate-2 risk“ und „high risk“ in der „high risk“-Kategorie des IPSS-R entsprechen einem Hochrisikobild. Das mediane Überleben reicht beim IPSS-R von 10 Monaten bei den Hochrisikopatienten bis zu 88 Monaten in der Niedrigrisikokategorie. Der IPSS-R weist eine genauere prognostische Aussagekraft der einzelnen Risikoklassen auf als der IPSS.

Zudem erfolgte eine Teilüberprüfung der Registerqualität. Dabei konnten System- und Dokumentationsfehler ermittelt werden. Die größte Fehlerquelle (21 %) wurde in Bezug zur Dokumentation des zytogenetischen Befundes gefunden. Eine daraus resultierende fehlerhafte Risikoklassifikation ist die Folge. Deren genauere Analyse konnte bei der Patientenpopulation A durchgeführt werden. Auf Grundlage dieser Prozentzahl wurden im MV-Zentrum für Onkologie und Hämatologie von Prof. Schmitz, Dr. med. Steinmetz und Dr. med. Severin im Verlauf Schulungen für das dokumentierende Personal des Studienbüros in Kooperation mit dem Labor von Prof. Haferlach angeboten. Dabei lag der Schwerpunkt auf der richtigen Lesbarkeit und der Dokumentationspflege von zytogenetischen Befunden.

Zusammenfassend betrachtet sollte nach diesen Analysen der IPSS im praktischen Alltag vollständig in den Hintergrund treten, da mit dem IPSS-R eine genauere prognostische Aussage getroffen werden kann. Für den Umgang mit der „intermediate risk“-Gruppe des IPSS-R ist zukünftig allerdings eine Handlungsempfehlung anzuregen, denn während im IPSS die vier Risikokategorien in eine Niedrig- („low“ und „intermediate-1 risk“) bzw. Hochrisikogruppe („intermediate-2 risk“ und „high“) eingeteilt werden konnten, fehlt diese Möglichkeit im IPSS-R durch die fünf Risikogruppen. Ein praktischer Umgang mit der „intermediate risk“-Gruppe, beispielsweise in Bezug zu einer geeigneten Therapiestrategie, gestaltet sich dabei als schwierig. Als Lösungsansatz könnte der bereits existierende IPSS-R um weitere prognostische Variablen ergänzt werden und ein neuer Score etabliert werden, um einen Handlungsumgang mit „intermediate risk“-Patienten festzulegen. Das Entstehen von Fehlern bei der Registerpflege lässt sich nicht ganz vermeiden. Um Fehlern bei der Dokumentation nachhaltiger vorzubeugen, könnten beispielsweise regelmäßige Schulungen für das dokumentierende Personal angeboten werden.

7 Literaturverzeichnis

- Abel GA and Buckstein R (2016) Integrating Frailty, Comorbidity, and Quality of Life in the Management of Myelodysplastic Syndromes. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 35:e337-344.
- Abel GA, Efficace F, Buckstein RJ, Tinsley S, Jurcic JG, Martins Y, Steensma DP, Watts CD, Raza A, Lee SJ, List AF and Klaassen RJ (2016) Prospective international validation of the Quality of Life in Myelodysplasia Scale (QUALMS). *Haematologica* 101:781-788.
- Abel GA, Klaassen R, Lee SJ, Young NL, Cannella L, Steensma DP and Efficace F (2014) Patient-reported outcomes for the myelodysplastic syndromes: a new MDS-specific measure of quality of life. *Blood* 123:451-452.
- Angelucci E, Li J, Greenberg PL, Depei W, Hou M, Montaña Figueroa E, Rodriguez G, Dong X, Ghosh J, Bornstein O and Garcia-Manero G (2018) Safety and Efficacy, Including Event-Free Survival, of Deferasirox Versus Placebo in Iron-Overloaded Patients with Low- and Int-1-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS): Outcomes from the Randomized, Double-Blind Telecto Study. *Blood* 132:234-234.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M and Vardiman JW (2016) The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127:2391-2405.
- Aul C, Fischer JT and Schneider W (1984) Diagnostik der myelodysplastischen Syndrome («Präleukämien»). *Dtsch Med Wochenschr* 109:506-510.
- Aul C, Gattermann N, Germing U, Runde V and Heyll A (1992a) Myelodysplastische Syndrome: Epidemiologische und ätiologische Aspekte*. *Dtsch Med Wochenschr* 117:1223-1231.
- Aul C, Gattermann N, Germing U, Runde V, Heyll A and Schneider W (1994) Risk assessment in primary myelodysplastic syndromes: validation of the Düsseldorf score. *Leukemia* 8:1906-1913.
- Aul C, Gattermann N, Heyll A, Germing U, Derigs G and Schneider W (1992b) Primary myelodysplastic syndromes: analysis of prognostic factors in 235 patients and proposals for an improved scoring system. *Leukemia* 6:52-59.
- Beelte S, Haas R, Germing U and Jansing P-J (2009) Paradigmenwechsel in der Beurteilung myeloischer und lymphatischer Neoplasien bei beruflicher Benzolexposition (BK-Ziffer 1303). *Medizinische Klinik* 104:197-203.
- Bejar R (2013) Prognostic models in myelodysplastic syndromes. *Hematology* 2013:504-510.
- Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, Galili N, Nilsson B, Garcia-Manero G, Kantarjian H, Raza A, Levine RL, Neuberg D and Ebert BL (2011) Clinical

effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 364:2496-2506.

Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR and Sultan C (1982) Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *British Journal of Haematology* 51:189-199.

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

Bernasconi P, Klersy C, Boni M, Cavigliano PM, Giardini I, Rocca B, Zappatore R, Dambrosio I, Calvello C, Caresana M and Lazzarino M (2010) Does cytogenetic evolution have any prognostic relevance in myelodysplastic syndromes? A study on 153 patients from a single institution. *Annals of Hematology* 89:545-551.

Block M, Jacobson LO and Bethard WF (1953) PRELEUKEMIC ACUTE HUMAN LEUKEMIA. *Journal of the American Medical Association* 152:1018-1028.

Buhr HJ (2015) Registerdaten – Nutzen versus Überinterpretation – am Beispiel der Register der DGAV / StuDoQ. *Zentralbl Chir* 140:133-138.

Cazzola M and Malcovati L (2005) Myelodysplastic Syndromes — Coping with Ineffective Hematopoiesis. *New England Journal of Medicine* 352:536-538.

Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J and Gold J (1994) Validation of a combined comorbidity index. *Journal of Clinical Epidemiology* 47:1245-1251.

Charlson ME, Pompei P, Ales KL and MacKenzie CR (1987) A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases* 40:373-383.

Della Porta MG, Malcovati L, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, Zipperer E, Travaglino E, Invernizzi R, Pascutto C, Lazzarino M, Germing U and Cazzola M (2011) Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 96:441-449.

Della Porta MG, Tuechler H, Malcovati L, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, Bennett JM, Bowen D, Fenaux P, Dreyfus F, Kantarjian H, Kuendgen A, Levis A, Cermak J, Fonatsch C, Le Beau MM, Slovak ML, Krieger O, Luebbert M, Maciejewski J, Magalhaes SMM, Miyazaki Y, Pfeilstöcker M, Sekeres MA, Sperr WR, Stauder R, Tauro S, Valent P, Vallespi T, van de Loosdrecht AA, Germing U, Haase D, Greenberg PL and Cazzola M (2015) Validation of WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS) for myelodysplastic syndromes and comparison with the revised International

Prognostic Scoring System (IPSS-R). A study of the International Working Group for Prognosis in Myelodysplasia (IWG-PM). *Leukemia* 29:1502-1513.

Dudenredaktion (18.05.2018) „Syndrom“ auf Duden online.

Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V, Díez-Campelo M, Finelli C, Cazzola M, Ilhan O, Sekeres MA, Falantes JF, Arrizabalaga B, Salvi F, Giai V, Vyas P, Bowen D, Selleslag D, DeZern AE, Jurcic JG, Germing U, Götze KS, Quesnel B, Beyne-Rauzy O, Cluzeau T, Voso MT, Mazure D, Vellenga E, Greenberg PL, Hellström-Lindberg E, Zeidan AM, Laadem A, Benzohra A, Zhang J, Rampersad A, Linde PG, Sherman ML, Komrokji RS and List AF (2018a) The Medalist Trial: Results of a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Luspatercept to Treat Anemia in Patients with Very Low-, Low-, or Intermediate-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) with Ring Sideroblasts (RS) Who Require Red Blood Cell (RBC) Transfusions. *Blood* 132:1-1.

Fenaux P, Preudhomme C, Hélène Estienne M, Morel P, Lai JL, Gardin C, Jouet JP and Bauters F (1990) de novo myelodysplastic syndromes in adults aged 50 or less. A report on 37 cases. *Leuk Res* 14:1053-1059.

Fenaux P, Santini V, Spiriti M, Giagounidis A, Schlag R, Radinoff A, Gercheva-Kyuchukova L, Anagnostopoulos A, Oliva E, Symeonidis A, Berger M, Götze K, Potamianou A, Haralampiev H, Wapenaar R, Millionis I and Platzbecker U (2018b) A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin- α in anemic patients with low-risk MDS. *Leukemia* 32:2648-2658.

Font P, Loscertales J, Soto C, Ricard P, Novas CM, Martín-Clavero E, López-Rubio M, Garcia-Alonso L, Callejas M, Bermejo A, Benavente C, Ballesteros M, Cedena T, Calbacho M, Urbina R, Villarrubia J, Gil S, Bellón JM, Díez-Martin JL and Villegas A (2015) Interobserver variance in myelodysplastic syndromes with less than 5 % bone marrow blasts: unilineage vs. multilineage dysplasia and reproducibility of the threshold of 2 % blasts. *Annals of Hematology* 94:565-573.

Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD and Anderson G (2004) Untangling the Concepts of Disability, Frailty, and Comorbidity: Implications for Improved Targeting and Care. *The Journals of Gerontology: Series A* 59:M255-M263.

Gangat N, Patnaik MM and Tefferi A (2016) Myelodysplastic syndromes: Contemporary review and how we treat. *American Journal of Hematology* 91:76-89.

Germing U (2014) Von der FAB- über die Düsseldorf- zur WHO-Klassifikation. *TumorDiagnostik & Therapie* 35:A3.

Germing U, Aul C, Niemeyer CM, Haas R and Bennett JM (2008) Epidemiology, classification and prognosis of adults and children with myelodysplastic syndromes. *Annals of Hematology* 87:691-699.

- Germing U and Haferlach T (2015) Diagnostik von myelodysplastischen Syndromen (MDS) und akuten myeloischen Leukämien (AML). *Journal of Laboratory Medicine* 39:291.
- Germing U, Hildebrandt B, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Valent P, Fonatsch C, Lübbert M, Haase D, Steidl C, Krieger O, Stauder R, Giagounidis AAN, Strupp C, Kündgen A, Mueller T, Haas R, Gattermann N and Aul C (2005) Refinement of the international prognostic scoring system (IPSS) by including LDH as an additional prognostic variable to improve risk assessment in patients with primary myelodysplastic syndromes (MDS). *Leukemia* 19:2223-2231.
- Germing U, Kobbe G, Haas R and Gattermann N (2013) Myelodysplastische Syndrome. *Dtsch Arztebl International* 110:783-790.
- Germing U, Kündgen A, Haas R and Gattermann N (2012) Myelodysplastische Syndrome (MDS). *Dtsch Med Wochenschr* 137:183-185.
- Giagounidis A (2020) Myelodysplastische Syndrome. *Der Internist* 61:175-184.
- Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, Sanz M, Vallespi T, Hamblin T, Oscier D, Ohyashiki K, Toyama K, Aul C, Mufti G and Bennett J (1997) International Scoring System for Evaluating Prognosis in Myelodysplastic Syndromes. *Blood* 89:2079-2088.
- Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, Bennett JM, Bowen D, Fenaux P, Dreyfus F, Kantarjian H, Kuendgen A, Levis A, Malcovati L, Cazzola M, Cermak J, Fonatsch C, Le Beau MM, Slovak ML, Krieger O, Luebbert M, Maciejewski J, Magalhaes SMM, Miyazaki Y, Pfeilstöcker M, Sekeres M, Sperr WR, Stauder R, Tauro S, Valent P, Vallespi T, van de Loosdrecht AA, Germing U and Haase D (2012) Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 120:2454-2465.
- Haas R and Germing U (2009) *Myelodysplastische Syndrome - Bilanz des aktuellen Wissens*. 1rd ed. Düsseldorf: Düsseldorf University Press.
- Haase D (2012a) Vom IPSS zum IPSS-R. *TumorDiagnostik & Therapie* 33:A4.
- Haase D (2012b) *Zytogenetik bei myelodysplastischen Syndromen (MDS)*. 1rd ed. Stuttgart: Thieme
- Haase D (2014) Morphologie, Zytogenetik et al.: Was braucht man unbedingt? *TumorDiagnostik & Therapie* 35:A7.
- Haase D, Germing U, Schanz J, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Hildebrandt B, Kundgen A, Lübbert M, Kunzmann R, Giagounidis AAN, Aul C, Trümper L, Krieger O, Stauder R, Müller TH, Wimazal F, Valent P, Fonatsch C and Steidl C (2007) New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood* 110:4385-4395.

- Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, Okuno Y, Bacher U, Nagae G, Schnittger S, Sanada M, Kon A, Alpermann T, Yoshida K, Roller A, Nadarajah N, Shiraishi Y, Shiozawa Y, Chiba K, Tanaka H, Koeffler HP, Klein HU, Dugas M, Aburatani H, Kohlmann A, Miyano S, Haferlach C, Kern W and Ogawa S (2014) Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 28:241-247.
- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA and Bloomfield CD (1999) 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* 10:1419-1432.
- Hossfeld DK, Germing U, Gattermann N, Strupp C, Aivado M, Haas R and Aul C (2001) Myelodysplastische Syndrome: Neue WHO-Klassifikation und Aspekte zur Pathogenese, Prognose und Therapie. *Dtsch Arztebl International* 98:2272-.
- Jabbour E, Takahashi K, Wang X, Cornelison AM, Abruzzo L, Kadia T, Borthakur G, Estrov Z, O'Brien S, Mallo M, Wierda W, Pierce S, Wei Y, Sole F, Chen R, Kantarjian H and Garcia-Manero G (2013) Acquisition of cytogenetic abnormalities in patients with IPSS defined lower-risk myelodysplastic syndrome is associated with poor prognosis and transformation to acute myelogenous leukemia. *American journal of hematology* 88:831-837.
- Jädersten M, Malcovati L, Dybedal I, Porta MGD, Invernizzi R, Montgomery SM, Pascutto C, Porwit A, Cazzola M and Hellström-Lindberg E (2008) Erythropoietin and Granulocyte-Colony Stimulating Factor Treatment Associated With Improved Survival in Myelodysplastic Syndrome. *Journal of Clinical Oncology* 26:3607-3613.
- Jädersten M, Saft L, Smith A, Kulasekararaj A, Pomplun S, Göhring G, Hedlund A, Hast R, Schlegelberger B, Porwit A, Hellström-Lindberg E and Mufti GJ (2011) TP53 Mutations in Low-Risk Myelodysplastic Syndromes With del(5q) Predict Disease Progression. *Journal of Clinical Oncology* 29:1971-1979.
- Janssen J, Buschle M, Layton M, Drexler H, Lyons J, van den Berghe H, Heimpel H, Kubanek B, Kleihauer E and Mufti G (1989) Clonal analysis of myelodysplastic syndromes: evidence of multipotent stem cell origin. *Blood* 73:248-254.
- Kantarjian H, O'Brien S, Ravandi F, Cortes J, Shan J, Bennett JM, List A, Fenaux P, Sanz G, Issa J-P, Freireich EJ and Garcia-Manero G (2008) Proposal for a new risk model in myelodysplastic syndrome that accounts for events not considered in the original International Prognostic Scoring System. *Cancer* 113:1351-1361.
- Kao JM, McMillan A and Greenberg PL (2008) International MDS risk analysis workshop (IMRAW)/IPSS reanalyzed: Impact of cytopenias on clinical outcomes in myelodysplastic syndromes. *American Journal of Hematology* 83:765-770.

- Kuendgen A, Strupp C, Aivado M, Hildebrandt B, Haas R, Gattermann N and Germing U (2006) Myelodysplastic Syndromes in Patients Younger Than Age 50. *Journal of Clinical Oncology* 24:5358-5365.
- Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, Nachtkamp K, Travaglino E, Invernizzi R, Pascutto C, Lazzarino M, Germing U and Cazzola M (2011) 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* 96:1433-1440.
- Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Porta MGD, Pascutto C, Invernizzi R, Giagounidis A, Hildebrandt B, Bernasconi P, Knipp S, Strupp C, Lazzarino M, Aul C and Cazzola M (2007) Time-Dependent Prognostic Scoring System for Predicting Survival and Leukemic Evolution in Myelodysplastic Syndromes. *Journal of Clinical Oncology* 25:3503-3510.
- Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, Adès L, Cermak J, Del Cañizo C, Della Porta MG, Fenaux P, Gattermann N, Germing U, Jansen JH, Mittelman M, Mufti G, Platzbecker U, Sanz GF, Selleslag D, Skov-Holm M, Stauder R, Symeonidis A, van de Loosdrecht AA, de Witte T and Cazzola M (2013) Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood* 122:2943-2964.
- Matsuo M, Iwanaga M, Kondo H, Soda M, Jo T, Horio K, Takasaki Y, Kawaguchi Y, Tsushima H, Imaizumi Y, Imanishi D, Taguchi J, Sawayama Y, Hata T and Miyazaki Y (2016) Clinical features and prognosis of patients with myelodysplastic syndromes who were exposed to atomic bomb radiation in Nagasaki. *Cancer Science* 107:1484-1491.
- Mende A, Riegel A-K, Pl,mer L, Olotu C, Goetz AE and Kiefmann R (2019) Gebrechliche ältere Patienten. *Dtsch Arztebl International* 116:73-82.
- Merkel D, Soffer S, Novikov I, Avigdor A, Amariglio N, Nagler A and Trakhtenbrot L (2019) Is fluorescence in-situ hybridization sufficient in patients with myelodysplastic syndromes and insufficient cytogenetic testing? *Leukemia & Lymphoma* 60:764-771.
- Mishra A, Corrales-Yopez M, Ali NA, Kharfan-Dabaja M, Padron E, Zhang L, Epling-Burnette PK, Pinilla-Ibarz J, Lancet JE, List AF and Komrokji RS (2013) Validation of the revised International Prognostic Scoring System in treated patients with myelodysplastic syndromes. *American journal of hematology* 88:566-570.
- Montalban-Bravo G and Garcia-Manero G (2018) Myelodysplastic syndromes: 2018 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology* 93:129-147.
- Mufti GJ, Bennett JM, Goasguen J, Bain BJ, Baumann I, Brunning R, Cazzola M, Fenaux P, Germing U, Hellström-Lindberg E, Jinnai I, Manabe A, Matsuda A, Niemeyer CM, Sanz G, Tomonaga M, Vallespi T and Yoshimi A (2008)

Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. *Haematologica* 93:1712-1717.

- Mufti GJ, Stevens JR, Oscier DG, Hamblin TJ and Machin D (1985) Myelodysplastic syndromes: a scoring system with prognostic significance. *British Journal of Haematology* 59:425-433.
- Nachtkamp K (2016) Diagnostik und Prognoseabschätzung der MDS. CME online. *Journal Onkologie* 16:207-2015.
- Nachtkamp K, Stark R, Strupp C, Kündgen A, Giagounidis A, Aul C, Hildebrandt B, Haas R, Gattermann N and Germing U (2016) Causes of death in 2877 patients with myelodysplastic syndromes. *Annals of Hematology* 95:937-944.
- Nazha A (2018) The MDS genomics-prognosis symbiosis. *Hematology* 2018:270-276.
- Nazha A, Al-Issa K, Hamilton BK, Radivoyevitch T, Gerds AT, Mukherjee S, Adema V, Zarzour A, Abuhadra N, Patel BJ, Hirsch CM, Advani A, Przychodzen B, Carraway HE, Maciejewski JP and Sekeres MA (2017) Adding molecular data to prognostic models can improve predictive power in treated patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 31:2848-2850.
- Nazha A, Narkhede M, Radivoyevitch T, Seastone DJ, Patel BJ, Gerds AT, Mukherjee S, Kalaycio M, Advani A, Przychodzen B, Carraway HE, Maciejewski JP and Sekeres MA (2016) Incorporation of molecular data into the Revised International Prognostic Scoring System in treated patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 30:2214-2220.
- Neukirchen J, Lauseker M, Hildebrandt B, Nolting A-C, Kaivers J, Kobbe G, Gattermann N, Haas R and Germing U (2017) Cytogenetic clonal evolution in myelodysplastic syndromes is associated with inferior prognosis. *Cancer* 123:4608-4616.
- Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C, Gattermann N, Aul C, Haas R and Germing U (2011) Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: Data from the Düsseldorf MDS-registry. *Leukemia Research* 35:1591-1596.
- Nolte F and Hofmann W-K (2017a) Myelodysplastische Syndrome – Standards und neue Entwicklungen in Diagnostik und Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 142:1502-1507.
- Nolte F and Hofmann W-K (2017b) Myelodysplastische Syndrome - klinische Praxis und innovative Therapiekonzepte. *Trillium-Krebsmedizin* 26:353.
- Nomdedeu M, Pereira A, Ramos F, Valcárcel D, Costa D, Arnán M, Calvo X, Pomares H, Luño E, Díaz-Campelo M, Collado R, de Paz R, Falantes J-F, Pedro C, Marco J, Oirtzabal I, Sánchez-García J, Tormo M, Cedena M-T, Nomdedeu B, Sanz, G and Group obotSM (2017) Excess mortality in the myelodysplastic syndromes. *American Journal of Hematology* 92:149-154.

- Nösslinger T, Tüchler H, Germing U, Sperr WR, Krieger O, Haase D, Lübbert M, Stauder R, Giagounidis A, Valent P and Pfeilstöcker M (2010) Prognostic impact of age and gender in 897 untreated patients with primary myelodysplastic syndromes. *Annals of Oncology* 21:120-125.
- Pfeilstöcker M, Tuechler H, Sanz G, Schanz J, Garcia-Manero G, Solé F, Bennett JM, Bowen D, Fenaux P, Dreyfus F, Kantarjian H, Kuendgen A, Malcovati L, Cazzola M, Cermak J, Fonatsch C, Le Beau MM, Slovak ML, Levis A, Luebbert M, Maciejewski J, Machherndl-Spandl S, Magalhaes SMM, Miyazaki Y, Sekeres MA, Sperr WR, Stauder R, Tauro S, Valent P, Vallespi T, van de Loosdrecht AA, Germing U, Haase D and Greenberg PL (2016) Time-dependent changes in mortality and transformation risk in MDS. *Blood* 128:902-910.
- Pine AB, Chokr N, Stahl M, Steensma DP, Sekeres MA, Litzow MR, Luger SM, Stone RM, Greenberg PL, Bejar R, Bewersdorf JP, Gore SD and Zeidan AM (2020) Wide variation in use and interpretation of gene mutation profiling panels among health care providers of patients with myelodysplastic syndromes: results of a large web-based survey. *Leukemia & Lymphoma* 61:1455-1464.
- Platzbecker U (2019) Treatment of MDS. *Blood* 133:1096-1107.
- Platzbecker U, Germing U, Götze K, Kiewe P, Wolff T, Mayer K, Chromik J, Radsak M, Donovan E, Wilson DM, Zhang X, Laadem A, Sherman ML, Attie KM and Giagounidis A (2016) Luspatercept Increases Hemoglobin and Reduces Transfusion Burden in Patients with Low-Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS): Long-Term Results from Phase 2 PACE-MDS Study. *Blood* 128:3168-3168.
- Porta MGD, Malcovati L, Boveri E, Travaglino E, Pietra D, Pascutto C, Passamonti F, Invernizzi R, Castello A, Magrini U, Lazzarino M and Cazzola M (2009) Clinical Relevance of Bone Marrow Fibrosis and CD34-Positive Cell Clusters in Primary Myelodysplastic Syndromes. *Journal of Clinical Oncology* 27:754-762.
- Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I and Mitnitski A (2005) A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 173:489-495.
- Schanz J, Tüchler H, Solé F, Mallo M, Luño E, Cervera J, Granada I, Hildebrandt B, Slovak ML, Ohyashiki K, Steidl C, Fonatsch C, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Valent P, Giagounidis A, Aul C, Lübbert M, Stauder R, Krieger O, Garcia-Manero G, Faderl S, Pierce S, Le Beau MM, Bennett JM, Greenberg P, Germing U and Haase D (2012) New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol* 30:820-829.
- Schroeder T (2016) Myelodysplastische Syndrome – Diagnostik, Prognosestellung und Therapie. *TumorDiagnostik & Therapie* 37:30-35.

- Sockel K and Platzbecker U (2019) Diagnostik und Therapie bei Myelodysplastischen Syndromen - Ein Update. *Onkologie heute* 18:24.
- Sorrer ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG and Storer B (2005) Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 106:2912-2919.
- Sorrer ML, Sandmaier BM, Storer BE, Maris MB, Baron F, Maloney DG, Scott BL, Deeg HJ, Appelbaum FR and Storb R (2007) Comorbidity and Disease Status–Based Risk Stratification of Outcomes Among Patients With Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplasia Receiving Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Journal of Clinical Oncology* 25:4246-4254.
- Steinmetz HT, Germing U, Sauer A, Lathan B, Liersch R, Tesch H, Heßling J, Moorahrend E, Uhlig J, Reiser M, Wahdat R, Gattermann N, Totzke U and Schmitz S (2018) Myelodysplastic syndromes (MDS) in regular care in Germany – the oldest patients come to the fore. *Leukemia & Lymphoma* 59:1244-1247.
- Thol F, Heuser M and Ganser A (2015) Myelodysplastische Syndrome. *Der Internist* 56:364-373.
- Vardiman JW, Harris NL and Brunning RD (2002) The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 100:2292-2302.
- Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellström-Lindberg E, Tefferi A and Bloomfield CD (2009) The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 114:937-951.
- Whoqol Group (1993) Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Quality of Life Research* 2:153-159.
- Wimazal F, Sperr WR, Kundi M, Vales A, Fonatsch C, Thalhammer-Scherrer R, Schwarzingger I and Valent P (2008) Prognostic significance of serial determinations of lactate dehydrogenase (LDH) in the follow-up of patients with myelodysplastic syndromes. *Annals of Oncology* 19:970-976.
- Wolach O and Stone R (2016) Autoimmunity and Inflammation in Myelodysplastic Syndromes. *Acta Haematologica* 136:108-117.
- Zipperer E, Pelz D, Nachtkamp K, Kuendgen A, Strupp C, Gattermann N, Haas R and Germing U (2009) The hematopoietic stem cell transplantation comorbidity index is of prognostic relevance for patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 94:729-732.
- Zipperer E, Tanha N, Strupp C, Kündgen A, Nachtkamp K, Neukirchen J, Hildebrandt B, Haas R, Gattermann N and Germing U (2014) The myelodysplastic

syndrome-comorbidity index provides additional prognostic information on patients stratified according to the revised international prognostic scoring system. *Haematologica* 99:e31-e32.

8 Anhang

8.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht Diagnostik des MDS	14
Tabelle 2: Übersicht über molekulare Mutationen beim MDS	18
Tabelle 3: FAB-Klassifikation.....	20
Tabelle 4: WHO-Klassifikation 2016.....	21
Tabelle 5: International Prognostic Scoring System (IPSS) Punktesystem	26
Tabelle 6: International Prognostic Scoring System (IPSS) Risikogruppen	27
Tabelle 7: Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) Punktesystem	27
Tabelle 8: Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) Risikogruppen	27
Tabelle 9: Zytogenetische Risikoklassifikation IPSS.....	28
Tabelle 10: Zytogenetische Risikoklassifikation IPSS-R.....	28
Tabelle 11: IPSS-Risikogruppen bzw. IPSS-including-LDH-Risikogruppen und medianes Überleben	29
Tabelle 12: WHO Classification Based Prognostic Scoring System (WPSS) Punktesystem 2007	31
Tabelle 13: WHO Classification Based Prognostic Scoring System (WPSS) Risikogruppen 2007.....	31
Tabelle 14: WHO Classification Based Prognostic Scoring System (WPSS) Punktesystem 2011	31
Tabelle 15: Düsseldorf Score Punktesystem	32
Tabelle 16: Düsseldorf Score Risikogruppen	32
Tabelle 17: Bournemouth Score Punktesystem.....	33
Tabelle 18: Bournemouth Score Risikogruppen	33
Tabelle 19: New MDS Model Punktesystem	34
Tabelle 20: New MDS Model Risikogruppen	34
Tabelle 21: Frailty Scale.....	36
Tabelle 22: Quality of Life in Myelodysplasia Scale (QUALMS)	37
Tabelle 23: Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index (HCT-CI) und Charlson Comorbidity Index (CCI) Punktesystem.....	40
Tabelle 24: Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index (HCT-CI) und Charlson Comorbidity Index (CCI) Risikogruppen	41

Tabelle 25: MDS Comorbidity Score (MDS-CI) Punktesystem.....	42
Tabelle 26: MDS Comorbidity Score (MDS-CI) Risikogruppen.....	42
Tabelle 27: Periphere Blutdiagnostik bis 31.06.2012.....	50
Tabelle 28: Angabe des Blastenteils aus der Knochenmarkszytologie und -histologie bis 31.06.2012.....	50
Tabelle 29: Anteil der Blasten aus dem peripheren Blut bis 31.06.2012	51
Tabelle 30: Periphere Blutdiagnostik ab 01.07.2012	51
Tabelle 31: Angabe Blastenteil aus der Knochenmarkszytologie und -histologie ab 01.07.2012	52
Tabelle 32: Zytogenetische Risikoklassifikation des IPSS-R	52
Tabelle 33: Anteil der Blasten aus dem peripheren Blut ab 01.07.2012	52
Tabelle 34: Zytogenetik des Knochenmarks in der Dokumentationsmaske	53
Tabelle 35: Spezifizierung des zytogenetischen Befundes in der Dokumentationsmaske	53
Tabelle 36: Auflistung der Patientenpopulation A inklusive Ausschlussursachen	56
Tabelle 37: Auflistung der Patientenpopulation B inklusive Ausschlussursachen	57
Tabelle 38: Vergleich der Klassifikationen der Blastenteile im Knochenmark des MDS-Registers der niedergelassenen Schwerpunktpraxen (Patientenpopulation A) und des IPSS-R.....	58
Tabelle 39: Häufigkeiten Anteil der Blasten im Knochenmark aus der zugesendeten SPSS-Datei	61
Tabelle 40: Häufigkeiten in vier Altersgruppen	67
Tabelle 41: Häufigkeiten Patienten nach Geschlecht	70
Tabelle 42: Häufigkeiten genetische Aberrationen	72
Tabelle 43: Häufigkeiten der zytogenetischen Befunde.....	78
Tabelle 44: Häufigkeiten der Systemfehler der Laborwerte der Patientenpopulation A inklusive Parameter ohne Fehler	81
Tabelle 45: Häufigkeiten der Dokumentationsfehler der Laborwerte der Patientenpopulation A inklusive Parameter ohne Fehler	81
Tabelle 46: Vergleich der dokumentierten originalen IPSS-Risikokategorien mit der modifizierten IPSS-Risikoklassifikation der Patientenpopulation A	83
Tabelle 47: Vergleich der dokumentierten originalen IPSS-Risikokategorien mit der modifizierten IPSS-Risikoklassifikation der Patientenpopulation B.....	84

Tabelle 48: Vergleich der dokumentierten originalen IPSS-R-Risikokategorien mit der modifizierten IPSS-R-Risikoklassifikation der Patientenpopulation B.....	86
Tabelle 49: Vergleich der IPSS- und IPSS-R-Risikoklassifikation mittels t-Test	87
Tabelle 50: Vergleich der Prognosescores IPSS und IPSS-R im Chi-Quadrat-Test....	88
Tabelle 51: Patientenanzahl der Lebenden und Verstorbenen im IPSS	93
Tabelle 52: IPSS-Monats- (=MÜR) und Jahresüberlebensrate (=JÜR)	93
Tabelle 53: Patientenanzahl der Lebenden und Verstorbenen im IPSS-R	93
Tabelle 54: IPSS-R Monats- (=MÜR) und Jahresüberlebensrate (=JÜR)	93
Tabelle 55: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit im IPSS.....	95
Tabelle 56: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit im IPSS-R.....	96
Tabelle 57: Patientenanzahl der Lebenden und Verstorbenen der IPSS-R „intermediate risk“ nach IPSS-Risikoklassifikation.....	98
Tabelle 58: Mittelwerte und Mediane der IPSS-R „intermediate risk“ nach IPSS-Risikoklassifikation	98
Tabelle 59: Patientenanzahl inklusive Lebender und Verstorbener der IPSS-R-Gruppe „high risk“ nach IPSS-Risikoklassifikation.....	100
Tabelle 60: Mittelwerte und Mediane der IPSS-R „high risk“ nach IPSS-Risikoklassifikation	100
Tabelle 61: Übertragung der dokumentierten originalen Gruppe „Blastenanteil < 5 %“ in die modifizierten Blastenanteilsgruppen	102
Tabelle 62: Häufigkeiten des modifizierten Blastenanteile im Knochenmark	102
Tabelle 63: Mittelwerte und Mediane der Gruppe „Blastenanteil < 5 %“ nach Modifikation	104
Tabelle 64: Kontrollanalyse Blastenverteilung der restlichen Patienten.....	105
Tabelle 65: Score von Nazha et al. (2016): Risikogruppen und medianes Überleben	113

8.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gesamtbild aller krankheitsspezifischen und patientenspezifischen Komponenten.....	44
Abbildung 2: Häufigkeiten IPSS-Risikoklassifikation.....	66
Abbildung 3: Häufigkeiten IPSS-R-Risikoklassifikation.....	66
Abbildung 4: IPSS nach Altersgruppen.....	68
Abbildung 5: IPSS-R nach Altersgruppen.....	69
Abbildung 6: IPSS nach Geschlecht.....	70
Abbildung 7: IPSS-R nach Geschlecht.....	71
Abbildung 8: Häufigkeiten zytogenetischer Risikokategorien nach IPSS	73
Abbildung 9: Häufigkeiten zytogenetischer Risikokategorien nach IPSS-R	73
Abbildung 10: Verteilung der IPSS-Risikokategorien innerhalb der zytogenetischen Risikoklassifikation	75
Abbildung 11: Verteilung der IPSS-R-Risikokategorien innerhalb der zytogenetischen Risikoklassifikation	76
Abbildung 12: Anzahl der fehlerhaften Dokumentationen des zytogenetischen Befundes bei Patientenpopulation A	80
Abbildung 13: Vergleich der dokumentierten originalen IPSS-Risikoklassifikation mit den modifizierten IPSS-Risikokategorien der Patientenpopulation A im Balkendiagramm.....	83
Abbildung 14: Vergleich der dokumentierten originalen IPSS-Risikoklassifikation mit den modifizierten IPSS-Risikokategorien der Patientenpopulation B im Balkendiagramm.....	85
Abbildung 15: Vergleich der dokumentierten originalen IPSS-R-Risikokategorien mit der modifizierten IPSS-R-Risikoklassifikation der Patientenpopulation B im Balkendiagramm.....	86
Abbildung 16: Vergleich Prognosescores IPSS und IPSS-R im Balkendiagramm.....	88
Abbildung 17: Häufigkeiten Überleben	89
Abbildung 18: Häufigkeiten der Todesursache	90
Abbildung 19: Häufigkeiten Überleben nach Altersgruppe	91
Abbildung 20: Häufigkeiten Überleben nach Geschlecht	92
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve im IPSS	96
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve im IPSS-R	97

Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve der IPSS-R-„intermediate risk“-Gruppe nach IPSS-Risikoklassifikation	99
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve der IPSS-R-„high risk“-Gruppe nach IPSS-Risikoklassifikation	101
Abbildung 25: Überleben in der originalen Gruppe „Blastenanteil < 5 %“	103
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve der Gruppe „Blastenanteil < 5 %“ nach Modifikation	104

9 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.