

Aus der Gemeinschaftspraxis Hämatologie und Onkologie

PD Dr. med. habil. K. Jentsch-Ullrich, Dr. med. D. Tietze,

Dr. med. G. Müller und Dr. med. H. Kröning

und der

Klinik für Hämatologie und Onkologie

der medizinischen Fakultät der

Otto-von-Guericke Universität Magdeburg

Klinikleitung: Prof. Dr. med. Th. Fischer

Epidemiologie und Prognose myelodysplastischer Syndrome unter besonderer Berücksichtigung des Eisenstoffwechsels

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(Doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg

vorgelegt von: Michaela Butryn

aus: Halle (Saale)

Magdeburg: 2016

- Für Steffi -

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung:

Butryn, Michaela:

Epidemiologie und Prognose myelodysplastischer Syndrome unter besonderer Berücksichtigung des Eisenstoffwechsels. – 2016. – 86 Bl.: 14 Abb., 16 Tab., 85 Literaturquellen.

Kurzreferat:

Das Myelodysplastische Syndrom ist eine Erkrankung der hämatopoetischen Stammzelle und einer daraus resultierenden insuffizienten Hämatopoese. Im Verlauf der Erkrankung kommt es hierbei zu einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Zytopenie im peripheren Blut (Leuko-, Thrombopenie, Anämie) sowie in einigen Fällen auch zur Entwicklung einer akuten myeloischen Leukämie. Eine der häufigsten therapeutischen Maßnahmen bei den oft sehr alten, multimorbiden MDS-Patienten ist die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. Bei bestimmten Subtypen (z.B. RARS) des MDS liegt bereits zu Beginn der Erkrankung eine Eisenüberladung vor. Durch die im Verlauf benötigten Transfusionen kann es zu einer Hämosiderose kommen, die zu Schäden an Herz, Leber, Pankreas und Knochenmark führen kann. Die vorliegende Arbeit soll die Veränderung der Eisenstoffwechselfparameter von MDS-Patienten im ambulanten und klinischen Bereich in Abhängigkeit von verschiedenen Parametern insbesondere aber dem MDS Subtyp und der Prognose (IPSS(R)/ WPSS) prüfen.

Schlüsselwörter

Myelodysplastisches Syndrom - refraktäre Anämie - 5q – Syndrom - refraktäre Anämie mit Blastenexzess - refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten - Hämosiderose - sekundäre Hämochromatose - Ferritin - Speichereisen

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| 1 Einleitung..... | 10 |
| 1.1 Allgemeine Einleitung und Problemstellung..... | 10 |
| 1.2 Epidemiologie und Ätiologie myelodysplastischer Syndrome..... | 10 |
| 1.3 Klassifikation und Prognose des MDS..... | 11 |
| 1.4 Klinik von MDS – Patienten..... | 15 |
| 1.5 Therapie myelodysplastischer Syndrome..... | 16 |
| 1.6 Eisenstoffwechselfparameter und Definition der Hämosiderose..... | 18 |
| | |
| 2 Material und Methoden..... | 20 |
| 2.1 Herkunft der Patientendaten..... | 20 |
| 2.2 Bestimmte Parameter des Blutes und Berechnung des Prognose – Score..... | 20 |
| 2.3 Bestimmung der Parameter des Eisenstoffwechsels..... | 21 |
| 2.3.1 Eisen (Fe)..... | 21 |
| 2.3.2 Ferritin (Frt)..... | 21 |
| 2.3.3 Transferrin und Transferrinsättigung (Trf, Tfs)..... | 21 |
| 2.4 Statistische Methoden..... | 22 |
| 2.5 Fehlerquellen..... | 22 |
| | |
| 3 Zielstellung der Arbeit..... | 24 |
| | |
| 4 Ergebnisse..... | 25 |
| 4.1 Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten..... | 25 |
| 4.2 Häufigkeit der verschiedenen myelodysplastischen Syndrome..... | 25 |
| 4.3 Alters- und Geschlechtsverteilung in Abhängigkeit von der Grunderkrankung.. | 26 |
| 4.4 Prognose der Patienten gemäß IPSS-R..... | 28 |
| 4.5 Abhängigkeit der Überlebenszeit vom Subtyp, Alter, Geschlecht und IPSS-R.. | 30 |
| 4.6 Transfusionshäufigkeit und deren Einfluss auf die Parameter des Eisenstoffwechsels..... | 34 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 4.6.1 | Transfusionshäufigkeit in Abhängigkeit von der Grunderkrankung und der Prognose..... | 34 |
| 4.6.2 | Zusammenhang zwischen Transfusionshäufigkeit und den Parametern des Eisenstoffwechsels..... | 35 |
| 4.6.2.1 | Einfluss der Transfusionshäufigkeit auf den Ferritinspiegel.... | 35 |
| 4.6.2.2 | Einfluss der Transfusionshäufigkeit auf das Transferrin..... | 36 |
| 4.6.2.3 | Einfluss der Transfusionshäufigkeit auf die Transferrinsättigung..... | 37 |
| 4.6.3 | Dynamik der Parameter des Eisenstoffwechsels in Abhängigkeit von der Grunderkrankung..... | 38 |
| 4.6.3.1 | Dynamik des Ferritinspiegels in Abhängigkeit von der Grunderkrankung..... | 38 |
| 4.6.3.2 | Dynamik des Transferrinspiegels in Abhängigkeit von der Grunderkrankung..... | 39 |
| 4.6.3.3 | Dynamik der Transferrinsättigung in Abhängigkeit von der Grunderkrankung..... | 41 |
| 5 | Diskussion..... | 42 |
| 5.1 | Verteilung von Häufigkeit, Alter, Geschlecht und Prognose der Erkrankung in Abhängigkeit vom MDS – Subtyp..... | 42 |
| 5.1.1 | Häufigkeit der Erkrankung..... | 42 |
| 5.1.2 | Alter..... | 42 |
| 5.1.3 | Geschlecht..... | 43 |
| 5.1.4 | Verteilung der MDS – Subtypen..... | 43 |
| 5.1.5 | Prognose..... | 44 |
| 5.2 | Überlebenszeiten unter Berücksichtigung des Alters, des Geschlechts, des MDS – Subtyps und des Prognose – Scores..... | 45 |
| 5.2.1 | Alter..... | 45 |
| 5.2.2 | Geschlecht..... | 45 |
| 5.2.3 | MDS – Subtyp..... | 45 |
| 5.2.4 | Prognose – Score..... | 46 |
| 5.3 | Transfusionshäufigkeit in Abhängigkeit von der Grunderkrankung und der Prognose..... | 48 |

| | |
|---|-----------|
| 5.4 Zusammenhang zwischen Transfusionshäufigkeit und den Parametern des Eisenstoffwechsels..... | 49 |
| 5.4.1 Ferritin..... | 49 |
| 5.4.2 Transferrin und Transferrinsättigung..... | 51 |
| 5.5 Fortführende Betrachtungen..... | 52 |
| 6 Zusammenfassung und Schlussfolgerung..... | 54 |
| 7 Literaturverzeichnis..... | 56 |
| Anhang..... | 61 |
| Anhang Tabellen..... | 61 |
| Abbildungsverzeichnis..... | 81 |
| Tabellenverzeichnis..... | 82 |
| Tabellenverzeichnis – Anhang..... | 83 |
| Eidesstattliche Erklärung..... | 84 |
| Danksagung..... | 85 |
| Darstellung des Bildungsweges..... | 86 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------------|---|
| Ara-C | Cytarabin |
| ALIP | abnormale Lokalisation von unreifen Vorstufen (abnormal localisation of immature precursors) |
| AML | Akute myeloische Leukämie |
| CD | Cluster of Differentiation |
| CMML | Chronische myelomonozytäre Leukämie |
| CrP | C-reaktives Protein |
| Da | Dalton |
| del(5q) | 5q-Deletion |
| del(7q) | 7q-Deletion |
| DGHO | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure |
| ECLIA | Elektrochemilumineszenz-Immunoassay |
| ED | Erstdiagnose |
| EK | Erythrozytenkonzentrat |
| ELISA | Enzyme-linked immunosorbent assay |
| FAB | French-American-British |
| Fe | Eisen |
| Frt | Ferritin |
| G-CSF | Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor) |
| Gpt | Gigapartikel |
| γ -GT | Gamma-Glutamyl-Transferase |
| Hb | Hämoglobin |
| HCl | Salzsäure |
| ICSH | International Council for Standardization in Haematology |
| IMA | Illumina Methylation Analyzer |

| | |
|-----------|---|
| IPSS | International Prognostic Scoring System |
| IPSS-R | Revised International Prognostic Scoring System |
| KM | Knochenmark |
| LDH | Laktatdehydrogenase |
| LFS | Leukämie-freies Überleben (leukemia-free survival) |
| LIA | Lumineszenz-Immuno-Assay |
| LT | Letzter (Vorstellungs)-Termin |
| MDS | Myelodysplastisches Syndrom |
| MPE/MPN | Myeloproliferative Erkrankung/Neoplasie |
| MW | Mittelwert |
| OS | Gesamtüberleben (overall survival) |
| PNH | Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie |
| RA | Refraktäre Anämie |
| RAEB I/II | Refraktäre Anämie mit Blastenexzess |
| RAEB-T | Refraktäre Anämie mit Blastenexzess in Transformation |
| RARS | Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten |
| RARS-T | Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten und Thrombozytose |
| RCMD | Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie |
| RCUD | Refraktäre Zytopenie mit unilineärer Dysplasie |
| RN | Refraktäre Neutropenie |
| ROS | Reaktive Sauerstoffspezies (reactive oxygen species) |
| RS | Ringsideroblasten |
| RT | Refraktäre Thrombopenie |
| SD | Standardabweichung (standard deviation) |
| sek. MDS | sekundäres Myelodysplastisches Syndrom |
| SF | Serumferritin |
| Trf | Transferrin |
| Tfs | Transferrinsättigung |
| ÜLZ | Überlebenszeit |

| | |
|------|---|
| WHO | Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization) |
| WPSS | WHO adapted Prognostic Scoring System |

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Einleitung und Problemstellung

Das Myelodysplastische Syndrom (MDS) ist gekennzeichnet durch eine Störung der hämatopoetischen Stammzelle und einer hieraus resultierenden insuffizienten Hämatopoese, wodurch es im Verlauf zu einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Zytopenie im peripheren Blut (Leuko-, Thrombopenie, Anämie) kommt. Bei Vorliegen bestimmter Risikofaktoren kann sich daraus eine akute myeloische Leukämie entwickeln. Oft sind nur supportive Maßnahmen bei den zumeist älteren und multimorbiden Patienten möglich. Bedingt durch eine mit dem MDS assoziierte Anämie kann es durch regelmäßige Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten zur Ausbildung einer Hämosiderose kommen, die zu Schäden an Herz, Leber, Pankreas und Knochenmark führen kann (Fenaux, Rose 2009).

Die vorliegende Arbeit soll die Veränderung der Eisenstoffwechselfparameter von MDS – Patienten mit bzw. ohne Transfusionen im ambulanten und klinischen Bereich in Abhängigkeit von verschiedenen Parametern wie dem Subtyp und der Prognose prüfen.

1.2 Epidemiologie und Ätiologie myelodysplastischer Syndrome

Das MDS ist insgesamt betrachtet eine seltene Erkrankung, gehört jedoch im höheren Alter zu den häufigeren hämatologischen Neoplasien. Die Inzidenz wird in der Literatur mit 2-5 Fällen/100.000 Einwohner angegeben. Der Erkrankungsgipfel liegt jenseits des 70. Lebensjahres. In dieser Altersgruppe ist die Inzidenz mit 15-50 Neuerkrankungen/100.000 Einwohnern deutlich höher als in jüngeren Populationen, wobei Männer häufiger als Frauen betroffen sind (Fenaux 1996; Fenaux, Rose 2009).

Über 80% der myelodysplastischen Syndrome treten *de novo* auf und sind ätiologisch unklar. In etwa 10 – 20% der Fälle findet man sekundäre Ursachen, wie myelotoxische Medikamente, die zur Entstehung eines MDS führen können. Außerdem können einige Umweltfaktoren die Ausbildung eines MDS fördern. Hierzu werden v.a. ionisierende Strahlen, alkylierende Substanzen und andere Chemotherapeutika sowie eine Belastung mit organischen Lösungsmitteln gezählt (Pedersen-Bjergaard et al. 1987; Travis et al. 1994a; Travis et al. 1994b; West et al. 1995). Auch der Einfluss von Pestiziden, Rauchen und Alkohol wird als Ursache diskutiert (Ma et al. 2011; Tong et al. 2013). In seltenen Fällen entsteht das MDS auf dem Boden anderer hämatologischer Systemerkrankungen, wie der aplastischen Anämie, der Fanconi-Anämie oder der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) (Wang et al. 2009; Cioc et al. 2010).

Genetische Abnormitäten sind in ca. 50% der Fälle nachweisbar, wobei die zytogenetischen Veränderungen sehr heterogen sind (Fenaux 1996; Malcovati, Nimer 2008). Die Entstehung zytogenetischer Aberrationen spielt bei der Pathogenese des MDS eine bedeutende Rolle.

1.3 Klassifikation und Prognose des MDS

Die Klassifikation der verschiedenen MDS – Subtypen erfolgte zunächst nach rein zytomorphologischen Kriterien (1982 FAB: French- American- British). Hierbei wurden vor allem der Blastenanteil sowohl im peripheren Blut als auch Knochenmark bewertet (Tabelle 1; Aul et al. 1992b). Die FAB – Klassifikation ergab zum ersten Mal die Möglichkeit einer Abgrenzung zu den myeloproliferativen Erkrankungen (MPE/MPN).

Tabelle 1: Klassifikation der myelodysplastischen Syndrome nach FAB – Klassifikation.

| FAB – Subtyp | Knochenmark | Peripheres Blut |
|---|---------------------------------------|-------------------|
| RA (refraktäre Anämie) | <5% Blasten | <1% Blasten |
| RARS (refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten) | <5% Blasten ≥15% Ringsideroblasten | <1% Blasten |
| RAEB I/II (refraktäre Anämie mit Blastenexzess) | 5 – 20% Blasten | <5% Blasten |
| RAEB-T (RAEB in Transformation) | 20 – 30% Blasten oder Auerstäbchen | <5% Blasten |
| CMML (chronische myelomonozytäre Leukämie) | <30% Blasten | Monozyten >1Gpt/l |

Die 2001 von der WHO vorgelegte Klassifikation ergänzte die FAB – Klassifikation, indem sie zusätzlich sowohl genetische Veränderungen berücksichtigte, als auch zytomorphologische Unterschiede noch genauer definierte. In die WHO – Klassifikation gehen, neben dem Blastenanteil, die Differenzierung und Linienzugehörigkeit, der Dysplasiegrad und der Karyotyp bzw. molekulare Aberrationen ein. So wurde z.B. aufgrund der deutlich besseren Prognose das 5q – Syndrom als neue Entität separat definiert. Die Abgrenzung zur akuten Leukämie erfolgt laut WHO bereits ab >20% Blasten im Knochenmark (Tab. 2; Aul et al. 1992b). Die WHO – Klassifikation unterscheidet zudem neben den reinen MDS eine Gruppe von gemischten myelodysplastisch – myeloproliferativen Neoplasien (Tab.3).

MDS – Patienten weisen im Krankheitsverlauf eine erhebliche Heterogenität auf. Daher wurde vielfach versucht, eine von den diagnostischen Klassifikationen unabhängige prognostische Einteilung zu definieren. Zu den prognostisch ungünstigen Parametern zählen

ein hohes Alter, eine vorausgegangene Exposition mit Strahlen- oder Chemotherapie sowie eine gesteigerte Transfusionsbedürftigkeit.

Tabelle 2: Klassifikation der myelodysplastischen Syndrome nach WHO – Klassifikation.

| WHO – Subtyp | Knochenmark | Peripheres Blut |
|---|--|--|
| MDS mit isolierter del(5q) | Megakaryopoese \uparrow/\rightarrow mit hypolobulierten Kernen, Blasten $<5\%$, isolierte del(5q) | Anämie, Thrombozyten \uparrow/\rightarrow Blasten $<1\%$ |
| Refraktäre Zytopenie mit RCUD Einliniendysplasie: - refraktäre Anämie (RA) - refraktäre Neutropenie (RN) - refraktäre Thrombopenie (RT) | Dysplasie in $\geq 10\%$ einer Zelllinie, Blasten $<5\%$, Ringsideroblasten (RS) $<15\%$ | Zytopenie und Blasten $<1\%$ |
| Refraktäre Anämie mit RARS Ringsideroblasten | Dysplasie nur in der Erythropoese, Blasten $<5\%$ | Anämie, keine Blasten |
| Refraktäre Zytopenie mit RCMD Multiliniendysplasie | Dysplasie in $\geq 10\%$ in ≥ 2 Zelllinien, Blasten $<5\% \pm 15\%$ Ringsideroblasten, keine Auerstäbchen | Zytopenie in einer oder mehreren Linien, Blasten $<1\%$ |
| Refraktäre Anämie mit RAEB-1 Blastenexzess 1 | Blasten 5 – 9% | Blasten $<5\%$ |
| Refraktäre Anämie mit RAEB-2 Blastenexzess 2 | Blasten 10 – 19% \pm Auerstäbchen | Blasten 5 – 19% \pm Auerstäbchen |
| Unklassifizierbares MDS (MDS-U) | Dysplasie in $\leq 10\%$ einer o. mehreren Zelllinien mit MDS-typischen Abnormalitäten, Blasten $<5\%$ | Zytopenie und Blasten $<1\%$ |

So konnten Malcovati et al. zeigen, dass diejenigen Patienten die schlechteste Prognose hatten, bei denen bereits zum Diagnosezeitpunkt eine Transfusionspflichtigkeit vorlag. Patienten, die erst nach Diagnosestellung Bluttransfusionen brauchten, hatten hingegen eine deutlich bessere Prognose. Als am günstigsten erwies es sich, wenn die Patienten gar keine Transfusionen erhalten hatten (Malcovati et al. 2005).

Tabelle 3: Klassifikation der myelodysplastisch-myeloproliferativen Neoplasien nach WHO – Klassifikation.

| WHO – Subtyp | Knochenmark | Peripheres Blut |
|--|---|---|
| Chronische myelomonozytäre Leukämie I (CMML I) | <10% Blasten, Dysplasien in >10% der Zellen in 1-3 Reihen, keine Auerstäbchen | <5% Blasten, Uni- oder Bizytopenie, Monozyten >1000/μl, keine Auerstäbchen |
| Chronische myelomonozytäre Leukämie II (CMML II) | <20% Blasten, Dysplasien in >10% der Zellen in 1-3 Reihen, Auerstäbchen möglich | <20% Blasten, Uni- oder Bizytopenie, Monozyten >1000/μl, Auerstäbchen möglich |
| Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten und Thrombozytose (RARS-T) | <5% Blasten, >15% Ringsideroblasten innerhalb der Erythropoese, Dysplasien in >10% der Zellen in 1-3 Reihen, keine Auerstäbchen, oft JAK2-Mutation | Zytopenie(n), Thrombozyten >450.000/μl, ≤1% Blasten |

Bei der Knochenmarkmorphologie spielt vor allem der Blastenanteil eine wichtige prognostische Rolle. Sanz et al. grenzten dabei Patienten mit einem Blastenanteil von <5% von solchen mit 5 – 10%, 11 – 19% bzw. ≥ 20% Blasten voneinander ab, wobei die letzte Gruppe einer AML entspricht. Hierbei verschlechterte sich nicht nur die Prognose bezüglich der Überlebenszeit mit Zunahme des Blastenanteils, es stieg außerdem auch das Risiko, eine akute myeloische Leukämie zu entwickeln. Des Weiteren sind WHO – Typ, Ausmaß der Dysplasien bzw. Anzahl der dysplastischen Zellreihen, eine begleitende Myelofibrose und eine abnormale Lokalisation von unreifen Vorläuferzellen (sog. ALIP, abnormal localisation of

immature precursors) für die Prognoseabschätzung beim MDS wichtig (Greenberg et al. 2012).

Bereits 1995 konnte die Arbeit von Haase et al. zeigen, dass etwa 50% der MDS – Patienten chromosomale Aberrationen aufweisen (Haase et al. 1995). Numerische und strukturelle Aberrationen (v.a. Deletionen), Karyotyp – Veränderungen, der klonale Status und eine Hypo-/Hyperploidität stellen wichtige zytogenetische Parameter dar. Patienten mit normalem Karyotyp haben eine deutlich bessere Prognose, als Patienten mit komplex aberrantem Karyotyp bzw. einer Monosomie/Deletion 7 oder 5. Bei normalem Blastenanteil im Knochenmark oder peripherem Blut haben Patienten mit einer 5q – Deletion die beste Prognose. So konnte je nach Erhebung eine deutlich längere mittlere Überlebenszeit dieser Patienten mit etwa 76 – 146 Monaten gezeigt werden (Greenberg et al. 2012).

Im Bereich der Immunphänotypisierung scheint eine CD7 – Koexpression der Blasten prognostisch ungünstig zu sein. Greenberg et al. fanden außerdem einen höheren Anteil unreifer erythroider und myeloischer Zellen bei MDS – Patienten (Greenberg et al. 2012).

Als Goldstandard der Prognoseeinteilung galt zunächst das 1997 eingeführte IPSS (International Prognostic Scoring System; Anhang Tab. 1). Dieses unterschied vier Risikogruppen in Abhängigkeit von Blastenanteil im Knochenmark, Anzahl der Zytopenien und zytogenetischen Veränderungen. Die vier Gruppen zeigten dabei sowohl eine signifikant unterschiedliche mittlere Überlebenszeit als auch ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer AML (Anhang Tabelle 1; Aul et al. 1992b).

Allerdings liegen bei einem erheblichen Teil der Patienten keine zytogenetischen Befunde vor, da aufgrund des meist hohen Alters keine Knochenmarkpunktion mit zytogenetischer Diagnostik durchgeführt wird. Für diese Patienten müssen andere Score – Systeme, wie z.B. der Düsseldorf – Score verwendet werden (Aul et al. 1992a). In diesen fließen zur prognostischen Abschätzung der mittleren Überlebenszeit neben Hämoglobin auch Thrombozytenzahl, Blastenanteil und Serum – LDH ein (Anhang Tab. 2).

Um auch die prognostische Bedeutung der Transfusionsbedürftigkeit zu berücksichtigen, wurde ein weiteres Scoring – System entwickelt, das WPSS (WHO classification based prognostic scoring system) (Anhang Tab. 3). Hierbei werden neben der Transfusionsbedürftigkeit der WHO – Typ und der Karyotyp zum Diagnosezeitpunkt bewertet. Das WPSS hat den Vorteil, dass es zu jedem Zeitpunkt des Krankheitsverlaufs angewandt werden kann, ohne seine prognostische Gültigkeit zu verlieren. Er ist somit als dynamischer Prognose – Score von Bedeutung (Malcovati et al. 2005).

2012 wurde das IPSS überarbeitet und stellt nun eine altersadaptierte Risikostratifizierung unter Berücksichtigung der Schwere der Zytopenie und damit auch der Transfusionsbedürftigkeit sowie der Zyto- und Molekulargenetik dar (IPSS-R) (Tabelle 4; Greenberg et al. 2012).

Tabelle 4: Definition des revidierten IPSS – Scores (IPSS-R) zur Risikoeinschätzung bei myelodysplastischen Syndromen. Legende*: nähere Ausführungen zu Veränderungen des Karyotyp. A: sehr gut (-Y; del(11q)). B: gut (del(5q), del(12p), Doppel-Klon mit del(5q)). C: intermediär (del(7q), +8, +19, i(17q), andere Einzel- oder Doppel-Klone). D: schlecht (-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), Doppel-Klon mit -7/del(7q), komplex aberranter Karyotyp mit maximal 3 Aberrationen). E: sehr schlecht (komplex aberranter Karyotyp mit > 3 Aberrationen).

| Punkte | 0 | 0,5 | 1 | 1,5 | 2 | 3 | 4 |
|--|---------------------|------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------|----------|----------|
| Karyotyp* | A | | B | | C | D | E |
| KM – Blasten (in %) | ≤ 2 | - | 2 - <5 | - | 5 - <10 | - | >10 |
| Hb (in mmol/l) | >6,2 | - | 4,97- 6,21 | <4,97 | - | - | - |
| Thrombozyten (in Gpt/l) | >100 | 50-100 | <50 | - | - | - | - |
| Neutrophile (in Gpt/l) | >0,8 | <0,8 | - | - | - | - | - |
| IPSS-R Score | ≤1,5 | 2-3 | 3,5-4,5 | 5-6 | >6 | | |
| Risiko | very low | Low | inter- mediate 1 | inter- mediate 2 | high | | |
| med. Überle- benszeit (in Jahre) | 9 | 5,5 | 2,9 | 1,7 | 0,7 | | |

1.4 Klinik von MDS – Patienten

Aufgrund von zumeist unspezifischen Allgemeinsymptomen ist die Diagnose eines MDS oft ein Zufallsbefund im Rahmen von Routineuntersuchungen. Eine B – Symptomatik (Fieber, Schüttelfrost, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) tritt am Anfang nur selten auf. In den meisten

Fällen wird ein MDS durch eine Anämie symptomatisch. Es können in diesem Zusammenhang Schwäche oder Müdigkeit, Dyspnoe bei Belastung sowie Angina pectoris, insbesondere bei kardial vorgeschädigten Patienten, auftreten. Mindestens 60% aller MDS – Patienten weisen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einen Hb- Wert von $<6,25$ mmol/l (10g/dl) auf (Malcovati, Nimer 2008). Viele sind oder werden im Verlauf transfusionspflichtig. Einige Patienten fallen aber auch durch Petechien oder Hämatomneigung auf, insbesondere bei einer Thrombozytenzahl <50 Gpt/l.

Eher selten kommt es initial durch die Verminderung der Neutrophilen zu Infekten (Fenaux 1996). Im Verlauf der Erkrankung sind jedoch Infektionen die Haupttodesursache von MDS – Patienten. Bakterielle Infekte der Haut mit schlechter Heilungstendenz oder Pneumonien stehen dabei im Vordergrund. Erst unter dem Einsatz von immunsuppressiven oder zytostatischen Therapien kann es auch zu viralen oder fungalen Infektionen kommen. Auch paraneoplastische Syndrome können beim MDS auftreten, so z.B. Autoimmunphänomene wie Vaskulitis, Arthritis, Myositis, Perikarditis und Pleuritis sowie Glomerulonephritis oder Pyoderma gangränosum (Enright et al. 1995).

1.5 Therapie myelodysplastischer Syndrome

Die einzige kurative Therapiemöglichkeit des MDS, die allogene Stammzelltransplantation, ist in den meisten Fällen aufgrund des fortgeschrittenen Alters und der Multimorbidität der Patienten nicht durchführbar. Therapieentscheidungen sollten daher immer unter Berücksichtigung von Patientensituation, Patientenwunsch, Therapiechancen, aber auch potenziellen Nebenwirkungen getroffen werden (Hoffmann, Onkologe 2014). Für Deutschland und Österreich sind Empfehlungen für die MDS-Therapie auf dem Internetportal Onkopedia der DGHO hinterlegt. Danach werden Therapieentscheidungen gemäß dem IPSS-R getroffen.

Niedrigrisiko-Patienten (IPSS-R <5) ohne Symptomatik bedürfen meist keiner Therapie. Für alle anderen stehen vor allem supportive und symptomatische Maßnahmen im Vordergrund. Hierzu zählen die Substitution von Erythrozyten nach Bedarf und Begleiterkrankungen und Thrombozyten bei Blutungen oder Blutungszeichen, die antibiotische Therapie von Infekten sowie die Gabe von Proteaseinhibitoren (z.B. Tranexam-/Epsilon-Aminokapronsäuren) und hämatopoetischen Wachstumsfaktoren, wie Erythropoetin und G-CSF (Komrokji et al. 2012; Hellström-Lindberg, van de Loosdrecht 2013; Latagliata et al. 2014). Letztere sollen mindestens 8 – 12 Wochen verabreicht werden, bevor das Ansprechen auf diese Therapie bewertet werden kann. Der Einsatz von Thrombopoese – stimulierenden Substanzen wie Romiplostin wird aktuell klinisch geprüft (Prica et al. 2014; Brierley, Steensma 2015).

Aufgrund von Transfusionen tritt im Verlauf der Erkrankung oft eine Hämosiderose auf. Eine suffiziente Eisenchelationstherapie führt bei diesen Patienten zu einer eindeutigen Reduktion von Morbidität und Mortalität und kann das Überleben positiv beeinflussen sowie die Hämatopoese im Knochenmark verbessern (Efficace et al. 2014; Meerpohl et al. 2014; Remacha et al. 2015).

Verschiedene Arbeitsgruppen konnten insbesondere bei Patienten mit 5q – Deletion Erfolge mit immunmodulatorischen Substanzen wie Thalidomid und Lenalidomid nachweisen (Fenaux 1996; Mufti et al. 2003; Malcovati, Nimer 2008; Komrokji et al. 2012), wobei entweder eine Transfusionsunabhängigkeit oder zumindest eine Reduktion der Transfusionshäufigkeit um etwa 50% erzielt wurde.

Der Einsatz von Valproinsäure wird bei Niedrigrisiko – Patienten nach Nichtansprechen der Therapie mit Wachstumsfaktoren derzeit geprüft. Bei Valproinsäure handelt es sich um einen Deacetylaseinhibitor, der zu einer Loslösung der DNA von den Histonen führt und dadurch z.B. Tumorsuppressorgene der Transkription wieder zugänglich macht. Neurologische Nebenwirkungen sind bei der Anwendung jedoch zu beachten. Die Ergebnisse klinischer Studien bezüglich der Wirksamkeit von Valproinsäure beim MDS sind aktuell noch mit Vorbehalt zu beurteilen (Raffoux et al. 2010; Follo et al. 2011; Wang et al. 2011).

Bei Hochrisiko – Patienten (IPSS-R ≥ 5) kommen kurative Maßnahmen, wie die allogene Stammzelltransplantation, aufgrund des fortgeschrittenen Alters und der meist vorhandenen Komorbiditäten eher selten infrage. Im Vordergrund der Therapie älterer Patienten steht der Einsatz demethylierenden Substanzen wie 5-Azacytidin. Mit 5-Azacytidin konnte sowohl ein Überlebensvorteil (gegenüber Ara-C 9 Monate längeres Überleben) als auch eine Verminderung der Progression in eine AML gezeigt werden. Vor allem Patienten mit einer del(7q) oder Monosomie 7 profitieren von dieser Therapie. Geprüft wird derzeit der Einsatz in Kombination mit Immunmodulatoren und/oder Deacetylaseinhibitoren. Milde Zytostatika wie Cytosinarabinosid und Melphalan kommen heute erst nach Versagen von demethylierenden Substanzen zum Einsatz (Buckstein et al. 2014). Intensive Chemotherapien sind vorwiegend bei MDS – Patienten indiziert, die jünger sind, einen günstigen Karyotyp sowie einen guten Allgemeinzustand aufweisen und für die im besten Fall ein Fremdspender zur Verfügung steht.

Auch Tyrosinkinaseinhibitoren wie z.B. Imatinib (Glivec®) oder proapoptotische Wirkstoffe wie Farnesyltransferase-/Matrixmetallprotease – Inhibitoren könnten zukünftig bei der MDS-Therapie eine Rolle spielen (Mufti et al. 2003).

1.6 Eisenstoffwechselfparameter und Definition der Hämosiderose

Der Großteil des Gesamtkörpereisens von etwa 5 g befindet sich in den Erythrozyten, was 0,5 mg pro Milliliter Vollblut entspricht. Hierin liegt auch der Hauptgrund für die Eisenüberladung bei transfusionspflichtigen Patienten. Atomares Eisen ist toxisch, die dreiwertige Form (Ferri) stärker als die zweiwertige (Ferro). Die hauptsächliche Bindung erfolgt in den Hämoproteinen Hämoglobin (2,0- 2,5 g) und Myoglobin (0,3- 0,4 g). Das in einem Porphyrinring gebundene Eisen vermittelt den Sauerstofftransport im Blut bzw. im Muskel (Conrad, Umbreit 2000).

Transferrin (Trf) ist für den Transport des Eisens zu den Erythrozyten und ins Gewebe verantwortlich. Somit steht Trf-gebundenes Eisen als Funktionseisen zur Synthese von Hämoglobin und eisenhaltigen Enzymen zur Verfügung. Die Trf – Konzentration im Plasma wird durch den Eisengehalt der Hepatozyten reguliert. Die Transferrin – Synthese wird folglich gesteigert, wenn die Eisenkonzentration in den Hepatozyten niedrig ist. Die Leber stellt damit eines der wichtigsten Eisenspeicherorgane dar. Zudem produziert sie wichtige Proteine des Eisenmetabolismus, wie Transferrin und Hefcidin (Muckenthaler et al. 2008).

Hepcidin ist ein zentraler Regulator des Eisenstoffwechsels und reguliert die Eisenabsorption im Darm sowie den Eisenexport aus Erythrozyten, Hepatozyten und anderen Zellen. Eine Erhöhung der Hefcidin – Konzentration im Blut vermindert die intestinale Eisenaufnahme und die Freisetzung von Eisen aus Hepatozyten und Makrophagen. Hierzu bindet Hefcidin direkt an Ferroportin in der Zellmembran, wodurch Ferroportin in der Zelle degradiert wird. Dies führt zu einer Reduktion des Eisenexports aus der Zelle und zu einer Senkung der Eisenkonzentration im Plasma (Silva, Faustino 2015).

Eine Hämosiderose ist per definitionem eine Eisenüberladung, die nicht auf einer primären hereditären Störung des Eisenstoffwechsels beruht. Daher wird sie auch als sekundäre Hämochromatose bezeichnet. Autoren wie Bennett et al. definieren einen Ferritin – Wert ab 500 ng/ml und eine Transferrinsättigung >50% bereits als Hämosiderose (Bennett et al. 2008).

Zwei Faktoren sind für die Entstehung einer Hämosiderose bei MDS – Patienten von Bedeutung: die ineffektive Erythropoese und die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK). Mit jeder Gabe eines Erythrozytenkonzentrats werden dem Patienten etwa 200 mg Eisen infundiert. Die Kapazität der Makrophagen zur Eisenspeicherung wird bei einer Eisenbelastung von mehr als 5 g überschritten. Dies entspricht etwa 25 EK. Erst danach erfolgt eine verstärkte Eisenablagerung in parenchymatösen Organen. Symptomatisch wird diese erst dann, wenn die Gesamteisenmenge im Körper 0,4 – 0,5 g Eisen/kg Körpergewicht (entspricht etwa 100 – 150 EK) übersteigt. Valent et al. konnten 2008 zeigen, dass die

entstehende Eisenüberladung insbesondere bei MDS – Patienten mit einem niedrigen Risiko bei transfusionspflichtiger Anämie klinisch bedeutsam ist (Valent et al. 2008). Bei diesen Patienten entsteht ohne Eisenchelationstherapie eine Eisenakkumulation in parenchymatösen Organen, die oft zu einer Hepatosplenomegalie führen, die mit Leberfunktionsstörungen, wie Leberzirrhose und hepatozellulärem Karzinom, einhergehen kann. Zudem besteht das Risiko von endokrinologischen Erkrankungen, wie Diabetes mellitus, bei höheren Eisenbelastungen auch von Kardiomyopathie und begleitenden Herzrhythmusstörungen. Somit führt die unbehandelte Kumulation von Eisen zu einer signifikant erhöhten Morbidität und Mortalität (Fenaux, Rose 2009).

2 Material und Methoden

2.1 Herkunft der Patientendaten

Insgesamt wurde ein Kollektiv aus 485 Patienten analysiert. Davon hatten 423 ein MDS, 30 eine sekundäre AML nach MDS und 32 eine myeloproliferativ – myelodysplastische Erkrankung (CMML, RARS-T). Der überwiegende Teil (n=394) dieser Patienten stammt aus der Gemeinschaftspraxis für Hämatologie und Onkologie Frau PD Dr. med. habil. K. Jentsch-Ullrich, Frau Dr. D. Tietze, (Frau Dr. med. R. Uhle), Herr Dr. med. G. Müller und Herr Dr. med. H. Kröning, Magdeburg. Weiterhin entstammen einige Daten aus anderen Praxen der Magdeburger Umgebung (Halberstadt, Wernigerode, Sangerhausen; n=60). In Kooperation mit der Klinik für Hämatologie und Onkologie der Universität Magdeburg konnten 41 weitere MDS-Patienten untersucht werden, die sowohl stationär als auch ambulant behandelt wurden.

Die histologischen und zytologischen Untersuchungen des Knochenmark erfolgten überwiegend im Institut für Pathologie der Universität Magdeburg (Histologie) bzw. der Klinik für Hämatologie und Onkologie der Universität Magdeburg sowie den Praxen selbst (Zytologie). Die zyto- und molekulargenetischen Untersuchungen wurden im Institut für Humangenetik der Universität Magdeburg durchgeführt. Die Diagnosen wurden in einigen Fällen der WHO – Klassifikation aus dem Jahr 2008 angepasst. 2015 erfolgte eine Reklassifizierung der WHO-Einteilung des MDS, welche in der vorliegende Arbeit jedoch noch keine Anwendung findet, da die Datenerhebung und -auswertung vor der Änderung abgeschlossen war und sie die überarbeitete WHO-Klassifikation nur geringfügig von der vorangegangenen unterscheidet (Arber et al. 2015).

Zusätzlich wurden retrospektiv Daten der gesamten Krankengeschichte, wie Erstdiagnose, Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose, letzte Vorstellung, Therapie (insbesondere die Anzahl der Transfusionen und Gabe von Eisenchelatoren) sowie bestimmte Ereignisse wie Entwicklung einer AML oder Tod erfasst. Der dabei retrospektiv betrachtete Zeitraum reicht von 1994-2010.

2.2 Bestimmte Parameter des Blutes und Berechnung des Prognose – Score

Bei jedem Patienten wurden die folgenden Parameter erhoben und tabellarisch aufgeführt: Differentialblutbild mit Anteil der Leukozyten bzw. Neutrophilen und Blasten in Prozent und absolut sowie Hämoglobin und Thrombozytenanzahl. Als weitere Laborparameter (in SI – Einheiten) wurden die Werte von γ -GT, CrP, LDH sowie Kreatinin erfasst. Zuletzt wurden zur Darstellung des Eisenstoffwechsels Eisen, Ferritin, Transferrin und die Transferrinsättigung bewertet.

Zur Berechnung des Prognose – Score gemäß IPSS-R (siehe 1.2) wurden außerdem die Blasten im Knochenmark erfasst und mit allen anderen Parametern und Daten tabellarisch dokumentiert.

2.3 Bestimmung der Parameter des Eisenstoffwechsels

2.3.1 Eisen (Fe)

Die Bestimmung des Eisens erfolgte photometrisch nach ICSH – Methode. Als Untersuchungsmaterial wurde Plasma oder Serum verwendet. Bei der angewandten Methode wird Fe^{3+} (Ferri) bei saurem pH mittels HCl aus der Transferrinbindung gelöst und die Proteine im Plasma bzw. Serum mittels Trichlooessigsäure gefällt. Anschließend wird durch Einsatz von Thioglykolsäure Fe^{3+} (Ferri) zu Fe^{2+} (Ferro) reduziert. Ferroeisen kann nun einen Farbkomplex mit einem Chromogen, wie im Falle der ICSH – Methode Ferrozin, bilden. Die Konzentration dieses Eisen – Chromogen – Komplexes wird dann photometrisch bestimmt.

2.3.2 Ferritin (Frt)

Indikationen zur Bestimmung des Ferritins sind der Verdacht auf einen Speichereisenmangel, eine mikrozytäre hyperchrome Anämie sowie die Überwachung von Risikogruppen für Eisenmangel (Blutspender, Hämodialysepatienten, Schwangere usw.).

Weiterhin dient der Ferritinspiegel der Verlaufskontrolle bei oraler Eisentherapie sowie der Abschätzung des Eisenspeichers vor einer Erythropoetinbehandlung oder einer hereditären oder sekundären Eisenüberladung zur Bewertung der Effektivität einer Aderlass- oder Eisenchelationstherapie.

Als Untersuchungsmaterial wurde Serum und Plasma verwendet. Die Bestimmung erfolgte per Immunoassay (ELISA, ECLIA, IMA oder LIA). Dabei wurden vor der Messung eventuell vorhandene Präzipitate durch Zentrifugation entfernt. Sowohl Patientenproben als auch Kalibratoren und Kontrollen wiesen eine Temperatur von 20 – 25°C auf. In Abhängigkeit von Methode und Gerät erfolgte dann automatisch eine Messung.

2.3.3 Transferrin und Transferrinsättigung (Trf, Tfs)

Transferrin wurde mittels Nephelometrie bestimmt. Hierbei handelt es sich um ein optisches Analyseverfahren, bei welchem die Intensität des Streulichtes gemessen wird, die durch Antigen – Antikörper – Aggregate in einem Medium mit einem anderen Brechungsindex als die Komplexe selbst entstehen. Hieraus wurde die Teilchenzahl berechnet (Dörner, Battista Klinische Chemie und Hämatologie, Thieme, Stuttgart 2003).

Die Transferrinsättigung (Tfs) ist der Quotient aus Eisen- und Transferrinkonzentration im Serum oder Plasma. Sie wird in % angegeben. Die Bestimmung der Tfs ist indiziert bei Verdacht auf einen Mangel an Funktionseisen, bei Verdacht auf eine Eisenüberladung und zur Beurteilung des Turnovers des Plasmaeisens.

Für die Bestimmung der Transferrinsättigung wurde ein Molekulargewicht von Transferrin von 79,57 Da angenommen. Transferrin besitzt zwei Bindungsstellen für Eisen. Somit kann 1 g Transferrin 25,1 µmol (entspricht etwa 1,4 g Eisen) binden. Die Berechnung der Transferrinsättigung erfolgte nach folgenden Formeln:

$$Tfs \text{ (in\%)} = \frac{\text{Eisen im Serum } (\mu\text{mol/l})}{\text{Transferrin im Serum (mg/dl)}} \times 398$$

$$Tfs \text{ (in\%)} = \frac{\text{Eisen im Serum } (\mu\text{g/dl})}{\text{Transferrin im Serum (mg/dl)}} \times 70,9$$

2.4 Statistische Methoden

Die statistischen Untersuchungen wurden mittels SPSS 22 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0, Armonk, New York, USA) im Institut für Biometrie und Medizinische Informatik der Universität Magdeburg durchgeführt. Für vergleichende Analysen zwischen definierten Gruppen erfolgte die statistische Analyse nach Chi² – Test und exaktem Test nach Fischer. Es wurde bei der statistischen Bewertung ein Konfidenzintervall von 99% mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha=5\%$ betrachtet. Zur paarweisen Beurteilung der mittleren Überlebenszeit in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Grunderkrankung und Risiko fand die statistische Analyse auf Signifikanz mittels Mantel – Cox – Test statt. Die Darstellung erfolgte in einem Kaplan – Meier – Diagramm. Für die Analyse der ermittelten Werte von Ferritin, Transferrin und Transferrinsättigung wurde zunächst eine Überprüfung auf Normalverteilung mittels Histogramm durchgeführt. Nachdem eine Normalverteilung nicht nachweisbar war, wurden die erhobenen Werte mittels Logarithmusfunktion betrachtet.

Für die grafische Darstellung der Ergebnisse wurde Graphpad Prism (GraphPad Prism version 6.00 for Windows, GraphPad Software, La Jolla, California, USA) verwendet.

2.5 Fehlerquellen

Die Eisenbestimmung im Serum selbst ist zur Ermittlung des Körperseisenstatus ungeeignet. Dies liegt einerseits an der hohen intraindividuellen Schwankung im Tagesverlauf, andererseits liegen deutliche interindividuelle Schwankungen vor, welche den Referenzbereich verbreitern (Referenzbereich Eisen und Ferritin Anhang Tab. 4 und Tab. 5). Es gelten wiederum andere Werte für Kinder, Schwangere und Stillende.

Da Ferritin ein Akute – Phase – Protein ist, besteht eine der wichtigsten Fehlerquellen in einem Infekt oder einer Neoplasie zum Zeitpunkt der Bestimmung, welche mit falsch erhöhten Werten einhergehen können. Grundsätzlich sind eisenhaltige Präparate vor der Bestimmung abzusetzen. Eine starke Hämolyse oder eine Lipämie können das Messergebnis ebenso verfälschen.

Gleiches gilt für die Bestimmung von Transferrin. Zudem kann die Einnahme östrogen- und/oder gestagenhaltiger oraler Kontrazeptiva zu einem erhöhten Transferrinspiegel führen.

Gleichermaßen verhält es sich bei der Bestimmung von Eisen selbst, welches neben o.g. Faktoren zusätzlich durch Östrogene sowie Corticosteroide falsch hoch bestimmt werden kann (Dörner, Battista Klinische Chemie und Hämatologie, Thieme, Stuttgart 2003).

3 Zielstellung der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, eine strukturierte Analyse von Patienten mit myelodysplastischen Syndromen in Sachsen-Anhalt im ambulanten und stationären Bereich hinsichtlich epidemiologischer Gesichtspunkte zu erheben.

Insbesondere wurden hierbei sowohl Alters- als auch Geschlechterverteilung, vor allem aber Prognose, Überlebenszeit und Transfusionbedürftigkeit in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren untersucht. Zusätzlich wurde betrachtet, welchen Einfluss Alter, Geschlecht, MDS – Subtyp und der zum Diagnosezeitpunkt ermittelte Prognosescore auf die Überlebenszeit hatten.

Bei vielen hämatologischen Erkrankungen, wie auch beim MDS, liegen häufig Störungen des Eisenstoffwechsels vor. Daher wurde zunächst ermittelt, inwiefern sich der Subtyp des MDS, sowie der ermittelte Prognosescore auf die Parameter Ferritin, Transferrin und Transferrinsättigung auswirkte. Des Weiteren stellte sich die Frage, ob sich die Transfusionshäufigkeit in Abhängigkeit des MDS – Subtyps und des Prognosescores in einem dynamischen Verhalten auf die oben genannten Parameter des Eisenstoffwechsels auswirkten.

4 Ergebnisse

In dieser Arbeit wurden in einem Zeitraum von 1994 – 2010 retrospektiv Daten von 485 Patienten analysiert. Die Patientencharakteristika und alle Ergebnisse werden im Anhang zusammenhängend aufgeführt (Anhang Tabelle 6). Nachfolgend werden sie zusätzlich grafisch dargestellt.

4.1 Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten

Das Durchschnittsalter der 485 Patienten betrug 69,2 Jahre ($\pm 12,12$ Jahre): Der jüngste war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 11,5 Jahre, der älteste 94,2 Jahre (Abb. 1). Von den Patienten waren 249 (51,3%) männlichen und 236 (48,7%) weiblichen Geschlechts.

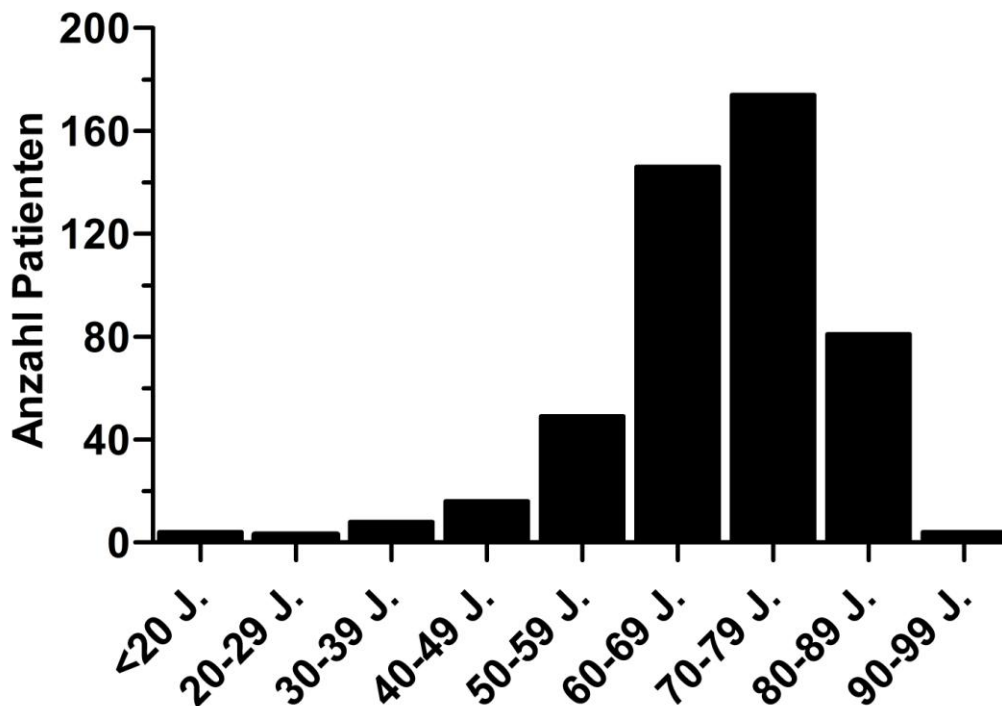


Abbildung 1: Altersverteilung der 485 untersuchten Patienten.

4.2 Häufigkeit der verschiedenen myelodysplastischen Syndromes

Von den 485 untersuchten Patienten ergab sich bezüglich der Subtypen folgende Verteilung: Am häufigsten fand sich bei den 422 MDS-Erkrankten (abzüglich Patienten mit AML und MPN) mit 179 Patienten (42%) die Diagnose einer RCMD. Es folgen in absteigender Reihenfolge RCUD (95 Patienten, entspricht 22%), RAEB (66 Patienten, entspricht 16%), RARS (62 Patienten, entspricht 15%), sekundäres MDS nach Chemotherapie (12 Patienten, entspricht 3%) und del 5q (8 Patienten, entspricht 2%; Abb. 2).

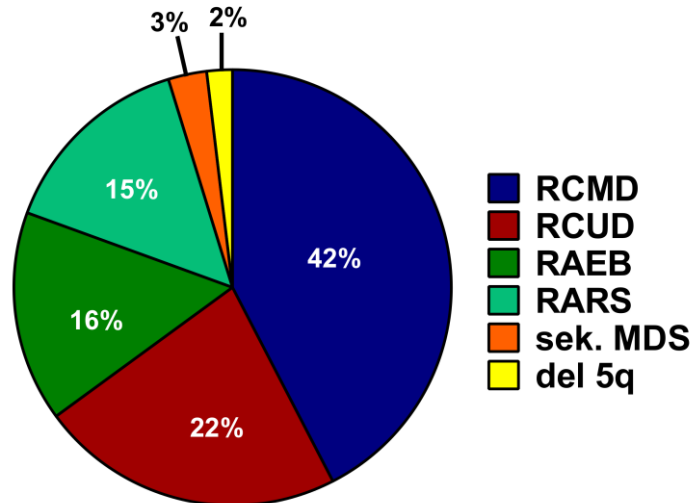


Abbildung 2: Verteilung der Diagnose gemäß WHO – Klassifikation der 422 MDS – Patienten.

Zusätzlich wurden 30 weitere Patienten mit einer sekundären AML (aus MDS hervorgegangen) und einer myeloproliferativ – myelodysplastischen Erkrankung (25 Patienten mit CMML; 8 Patienten mit RARS-T) untersucht.

4.3 Alters- und Geschlechtsverteilung in Abhängigkeit von der Grunderkrankung

Das Durchschnittsalter der Männer lag bei 68,8 Jahre ($\pm 12,1$ Jahre) und das der Frauen bei 69,6 Jahren ($\pm 12,2$ Jahre; Tab.5 und Abb.3). Tabelle 5 zeigt die einzelnen Subtypen unter Berücksichtigung des Geschlechts der 485 untersuchten Patienten. Männer litten häufiger als Frauen an einer AML oder CMML. Frauen wiesen häufiger eine RCUD, RARS, sowie ein 5q- Syndrom auf.

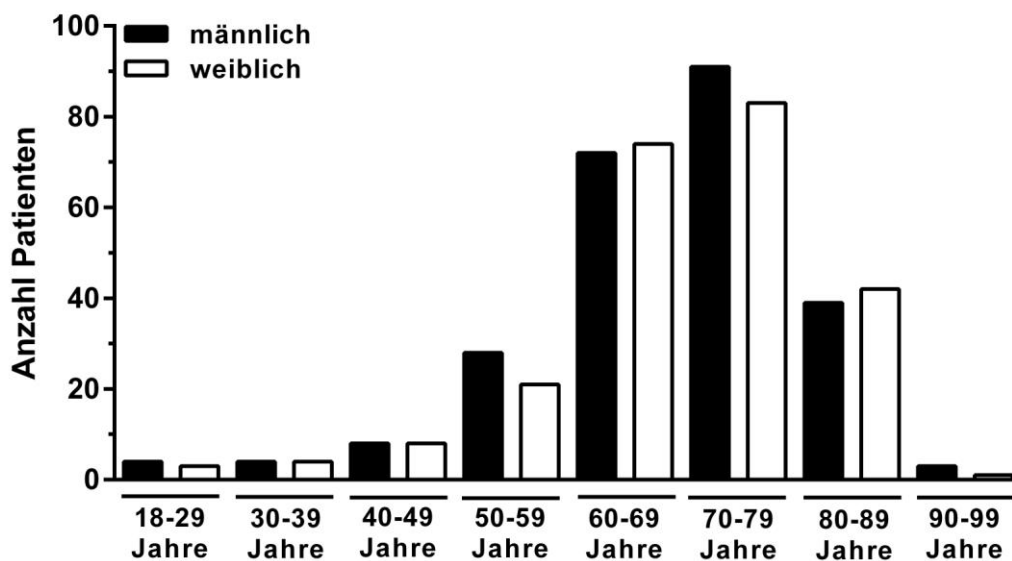


Abbildung 3: Altersverteilung der 485 analysierten Patienten in Abhängigkeit vom Geschlecht.

Die Tabelle 6 zeigt den Mittelwert des Alters der Patienten nach Subtypen gegliedert. Die Patienten mit einer RAEB oder einem sekundären MDS waren mit $71,9 \pm 10,6$ bzw. ± 10 Jahren am ältesten, wohingegen die CMML-Patienten mit $65,5 \pm 11,6$ Jahren das „jüngste“ Kollektiv darstellte.

Tabelle 5: Subtypen gegliedert nach Häufigkeit des MDS – Subtyps unter Berücksichtigung des Geschlechts und Alters.

| Subtyp | Anzahl der Patienten = n | | | | | |
|---|--------------------------|------|------------------------|--------------------|------------------------|--------------------|
| | insgesamt | in % | männlich | männlich (in %) | weiblich | weiblich (in %) |
| 5q- | 9 | 1,9 | 2 | 25 | 7 | 75 |
| RCUD | 95 | 19,6 | 36 | 37,9 | 59 | 62,1 |
| RARS | 62 | 12,8 | 27 | 43,5 | 35 | 56,5 |
| RCMD±RS | 179 | 36,9 | 104 | 58,1 | 75 | 41,9 |
| RAEB | 66 | 13,6 | 30 | 45,5 | 36 | 54,5 |
| sek. MDS | 12 | 2,5 | 5 | 41,7 | 7 | 58,3 |
| AML | 30 | 6,2 | 18 | 60,0 | 12 | 40,0 |
| CMML | 25 | 5,2 | 21 | 84,0 | 4 | 16,0 |
| RARS-T | 7 | 1,4 | 5 | 62,5 | 2 | 37,5 |
| Summe | 485 | | 249 | | 236 | |
| mittleres Alter ± SD (in J.) | 69,2 ± 12,1 | | 68,8 ± 12,1 | | 69,6 ± 12,2 | |

Tabelle 6: Tabellarische Darstellung des Durchschnittsalters der MDS – Subtypen.

| Subtyp | 5q- | RCUD | RARS | RCMD± RS | RAEB | sek. MDS | AML | CMML | RARS-T |
|--------------------------|----------------|----------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| n | 9 | 95 | 62 | 179 | 66 | 12 | 30 | 25 | 7 |
| Alter ± SD (in Jahre) | 67,1 ± 14,2 | 69,8 ± 10,9 | 70,8 ± 9,9 | 68,1 ± 13,4 | 71,9 ± 10,6 | 71,9 ± 10,0 | 68,1 ± 14,7 | 65,5 ± 11,6 | 67,8 ± 13,4 |

4.4 Prognose der Patienten gemäß IPSS-R

Der IPSS-R gilt seit 2012 als Goldstandard zur Einschätzung der Prognose von MDS – Patienten. In der vorliegenden Arbeit umfasste die Gruppe mit niedrigem Risiko zum Zeitpunkt der Erstdiagnose den größten Anteil an Patienten (sehr niedrig und niedrig: jeweils n=178; insgesamt 74% des Patientenkollektivs). Es folgt mit 47 und 27 Patienten die intermediäre Gruppe (insgesamt 16% des Patientenkollektivs). Die Gruppe mit hohem Risiko machte insgesamt nur 11% aus (n=55; Abb. 4).

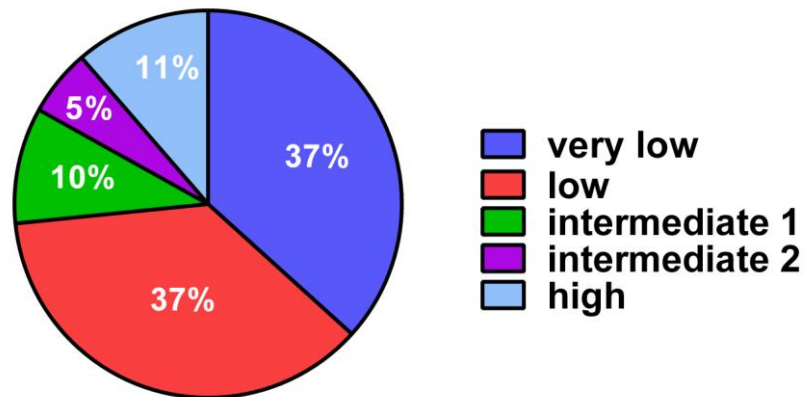


Abbildung 4: Verteilung der Risikogruppen nach IPSS-R der 485 untersuchten Patienten.

Tabelle 7: IPSS-R in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht.

| IPSS-R Score | | ≤ 1,5 | 2 – 3 | 3,5 – 4,5 | 5 – 6 | > 6 |
|----------------|-----|-----------|-----------|---------------------|---------------------|----------|
| IPSS-R Risiko | n | very low | Low | inter- mediate 1 | inter- mediate 2 | High |
| alle Patienten | 485 | 178 (37%) | 178 (37%) | 47 (10%) | 27 (6%) | 55 (11%) |
| männlich | 249 | 106 (43%) | 81 (32%) | 21 (8%) | 12 (5%) | 29 (12%) |
| weiblich | 236 | 72 (30%) | 97 (41%) | 26 (11%) | 15 (6%) | 26 (11%) |
| < 50 Jahre | 31 | 16 (52%) | 6 (19%) | 4 (13%) | 4 (13%) | 1 (3%) |
| 50 – 70 Jahre | 195 | 84 (43%) | 60 (31%) | 21 (11%) | 13 (7%) | 17 (9%) |
| > 70 Jahre | 259 | 78 (30%) | 112 (43%) | 22 (8%) | 10 (4%) | 37 (14%) |

Das Geschlecht hatte auf den IPSS-R keinen Einfluss, jedoch zeigte sich eine Abhängigkeit zwischen dem Alter der Patienten und dem IPSS-R. So hatten jüngere Patienten <50 Jahre (n=31) deutlich häufiger ein sehr günstiges Risikoprofil und wesentlich seltener ein sehr ungünstiges Risikoprofil, als Patienten >70 Jahre (Tab. 7).

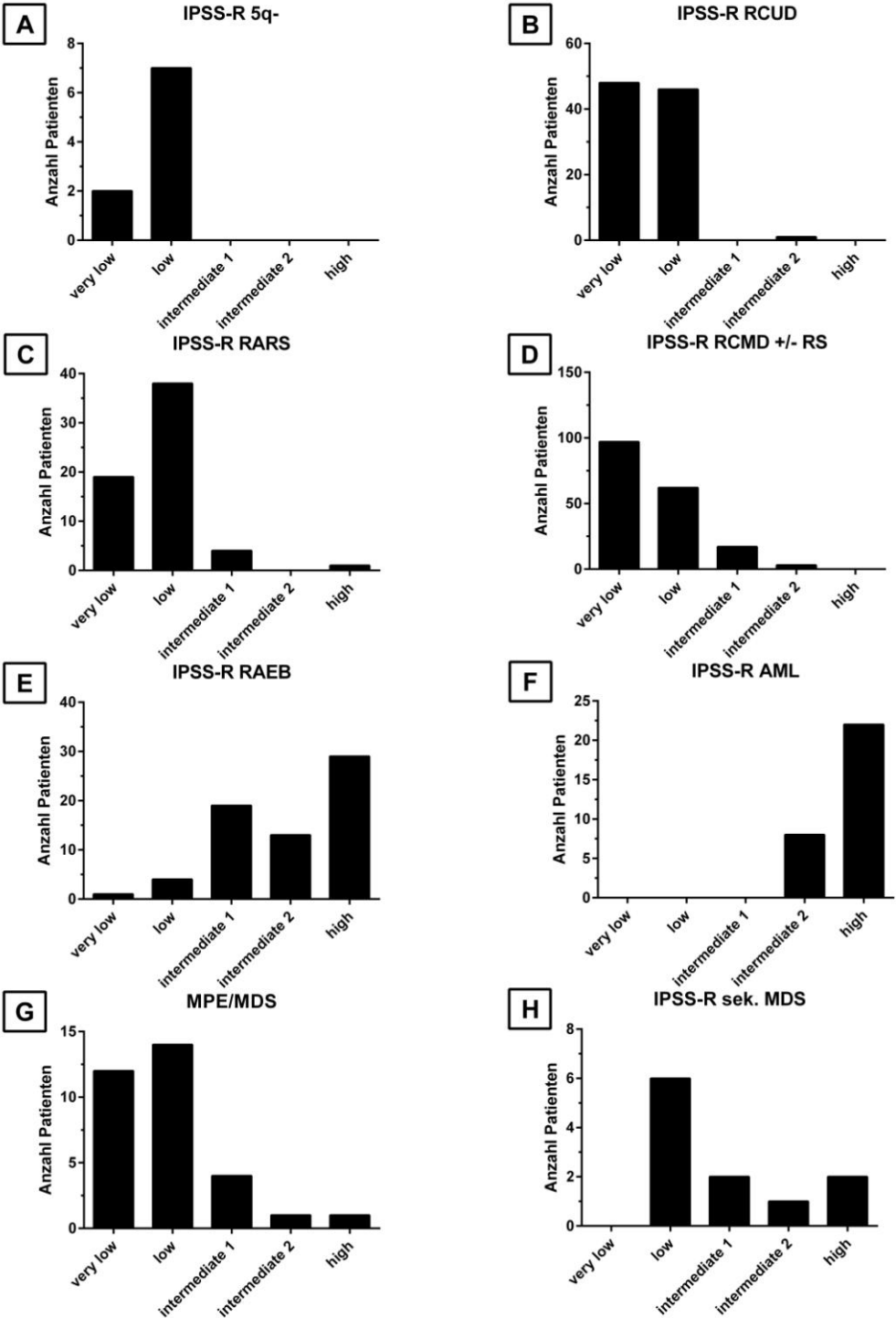


Abbildung 5: Darstellung der Verteilung des IPSS-R in Abhängigkeit der Grunderkrankung.

Die Grunderkrankung spielte bei der Verteilung der verschiedenen Risikogruppen eine große Rolle. Patienten mit einer AML und einer RAEB hatten das höchste Risiko gemäß IPSS-R. Patienten mit einem 5q – Syndrom, einer RCUD sowie RARS wiesen gemäß IPSS-R das niedrigste Risiko auf (Abb. 5).

4.5 Abhängigkeit der Überlebenszeit von Subtyp, Alter, Geschlecht und IPSS-R

Von den 485 Patienten lebten bis zum Ende der Erhebung noch 222 Patienten (entspricht 47% des Patientenkollektivs), 247 waren verstorben (entspricht 51%) und 16 Patienten konnten nicht nachverfolgt werden. Die mittlere Überlebenszeit (ÜLZ) aller verstorbenen Patienten lag bei $42 \pm 39,3$ Monaten und der mittlere Beobachtungszeitraum aller Patienten bei $50,7 \pm 46,2$ Monaten.

Das Geschlecht spielte bei der Überlebenszeit keine Rolle. Männer und Frauen hatten nahezu identische mittlere Überlebenszeiten ($42,4 \pm 38$ vs. $41,5 \pm 40,8$ Monate; Abb. 6). Das Alter hatte dagegen, wie schon bei der Verteilung der Risikogruppen, Einfluss auf die Überlebenszeit. Ältere Patienten >70 Jahre zeigten eine deutlich kürzere mittlere Überlebenszeit als jüngere Patienten <50 Jahre. Der Unterschied betrug 14 Monate (Abb. 6).

Der Anteil an verstorbenen Patienten war bei den RAEB-, AML- und Patienten mit einem sekundären MDS am höchsten (80%, 90% und 100%). Bezüglich der mittleren Überlebenszeit ergaben sich bei den verschiedenen Grunderkrankungen statistisch signifikante Unterschiede.

Das prognostisch günstige 5q – Syndrom hatte gegenüber AML – Patienten ($p= 0,001$), Patienten mit einem sekundären MDS ($p=0,002$) und einer RAEB ($p=0,008$) eine signifikant längere mittlere Überlebenszeit (Abb. 7).

Auch die Gruppe der RCUD – Patienten hat ein signifikant längeres mittleres Überleben gegenüber der AML ($p= 0,000$), der CMML ($p= 0,000$), dem sek. MDS ($p= 0,000$), der RAEB ($p= 0,000$) und der RCMD \pm RS ($p= 0,000$). Ebenfalls prognostisch günstig war die mittlere Überlebenszeit bei Patienten mit einer RARS. Im Vergleich zu folgenden Subgruppen war dies auch signifikant: AML ($p= 0,000$), sek. MDS ($p= 0,000$), RAEB ($p= 0,000$), CMML ($p= 0,001$) und RCMD ($p= 0,009$). Patienten mit RCMD \pm RS zeigten ein signifikant längeres mittleres Überleben gegenüber Patienten mit AML ($p= 0,000$), sek. MDS ($p= 0,000$) und RAEB ($p= 0,000$).

Die CMML, welche in den meisten Arbeiten aufgrund der zusätzlichen myeloproliferativen Komponente nicht als Subgruppe aufgeführt wird, zeigten in der vorliegenden Datenanalyse ein statistisch signifikant längeres Überleben als Patienten mit einer AML ($p= 0,000$), einem sek. MDS ($p= 0,009$) und einer RAEB ($p= 0,002$).

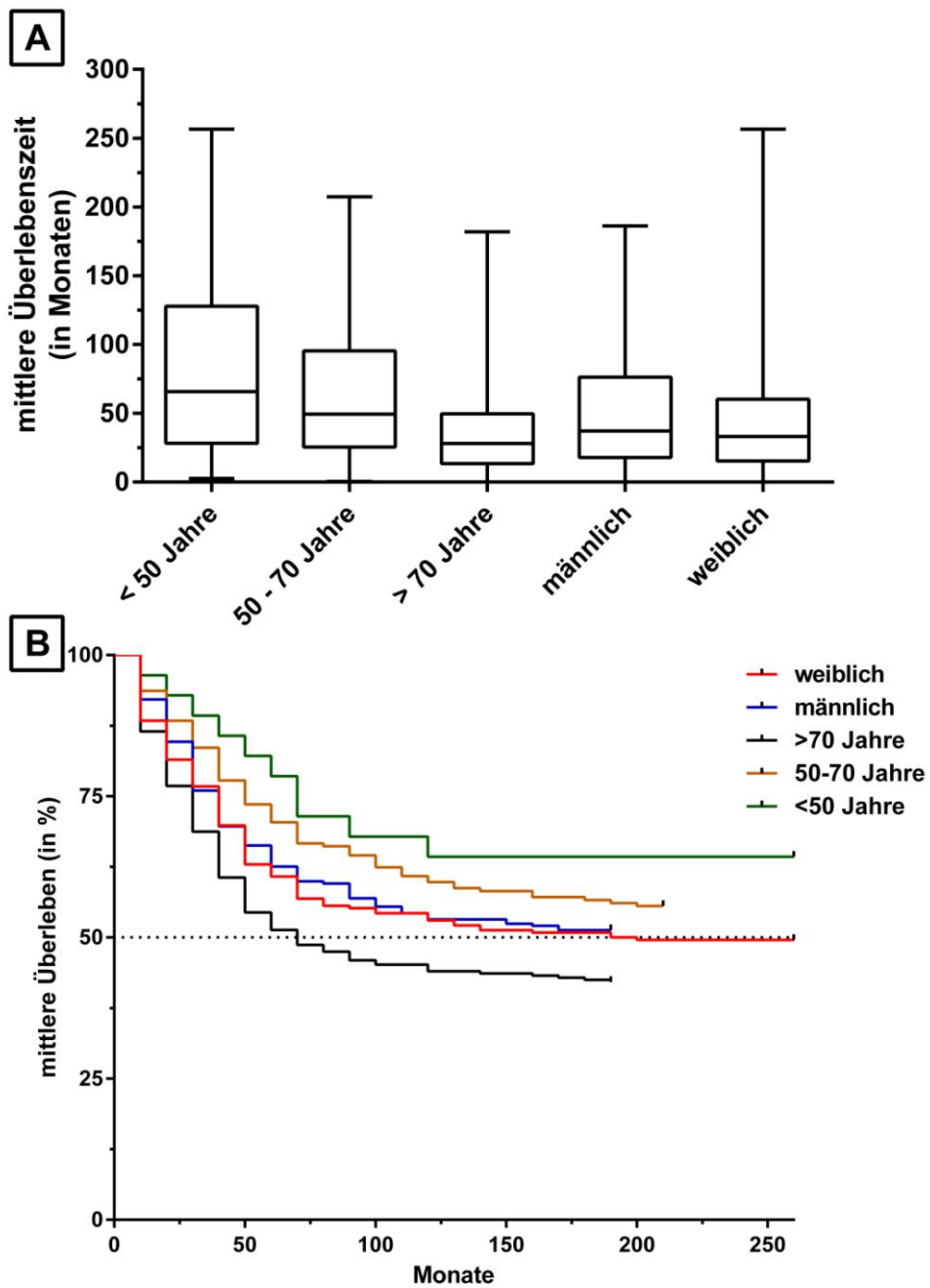


Abbildung 6: Darstellung der mittleren Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht. A: Boxplot – Analyse der mittleren Überlebenszeit (in Monaten). B: Kaplan – Meier – Kurve des mittleren Überlebens (in %).

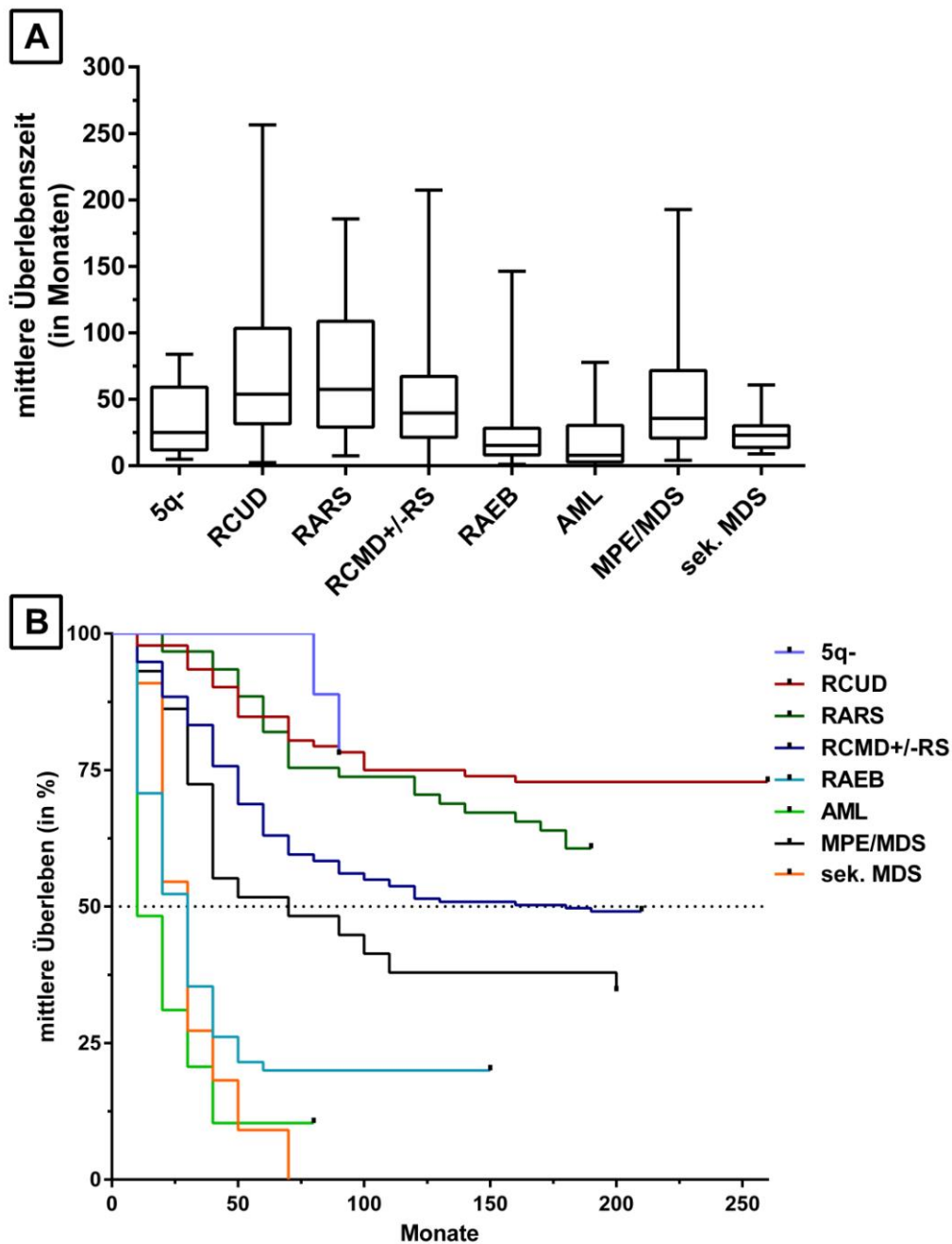


Abbildung 7: Darstellung der mittleren Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Grunderkrankung. A: Boxplot – Analyse der mittleren Überlebenszeit (in Monaten). B: Kaplan – Meier – Kurve des mittleren Überlebens (in %).

Eine Subgruppe mit schlechter Prognose ist neben der AML auch die RAEB. Patienten mit dieser Erkrankung wiesen eine signifikant kürzere Überlebenszeit auf, als andere MDS – Subgruppen. Im Vergleich zur AML selbst zeigt sich aber kein signifikanter Unterschied ($p=0,48$). So beträgt sie für Patienten, die bereits in eine AML übergegangen sind $12 \pm 11,1$ Monate und bei der RAEB $18,4 \pm 13,3$ Monate.

Ähnliche Daten finden sich auch bei der Betrachtung der verschiedenen Risikogruppen und deren mittlerer Überlebenszeit. Auch hier liegt diese bei der Hoch – Risikogruppe (IPSS-R Score hoch und intermediär-2) sehr niedrig - bei $15,5 \pm 12,7$ bzw. $18,5 \pm 13,3$ Monaten. Die längste mittlere Überlebenszeit hatten Patienten mit einem sehr niedrigen Risiko gemäß IPSS-R von $66 \pm 42,5$ Monaten (Abb. 8)

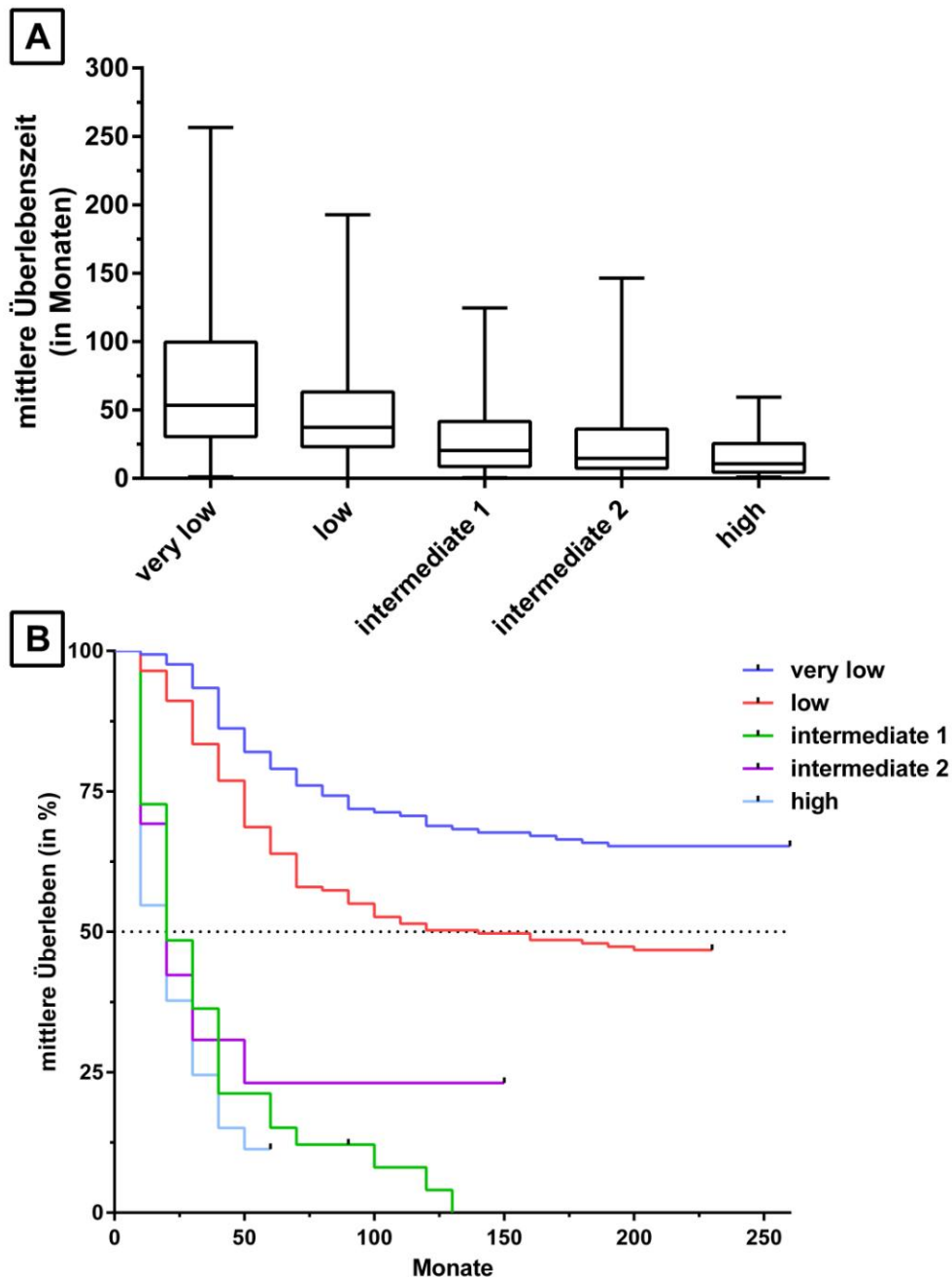


Abbildung 8: Darstellung der mittleren Überlebenszeit in Abhängigkeit vom IPSS-R. A: Boxplot – Analyse der mittleren Überlebenszeit (in Monaten). B: Kaplan – Meier – Kurve des mittleren Überlebens (in %).

4.6 Transfusionshäufigkeit und deren Einfluss auf die Parameter des Eisenstoffwechsels

4.6.1 Transfusionshäufigkeit in Abhängigkeit von der Grunderkrankung und der Prognose

Abbildung 9 gibt eine Übersicht über die Häufigkeit von Transfusionen in Abhängigkeit von der Grunderkrankung. Die Häufigkeit wurde dabei in 5 Gruppen unterteilt (Erythrozytenkonzentrate=EK): keine (=0), <25, 25-50, 51-100 und >100 EK.

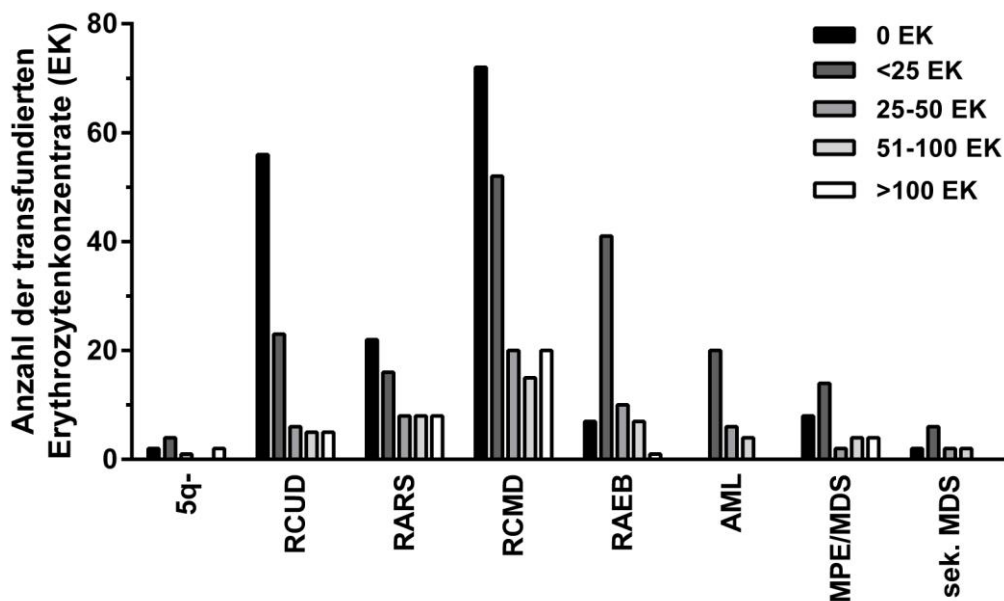


Abbildung 9: Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate in Abhängigkeit von der Grunderkrankung.

Nur 35% aller Patienten (n=169) waren bis zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung noch niemals transfusionspflichtig. Insgesamt 176 Patienten (36,3%) erhielten maximal 25 EKs im Beobachtungszeitraum. Bei 55 (11,3%) Patienten war im Verlauf die Gabe von mindestens 25, jedoch maximal 50 EKs erforderlich. Mindestens 50, aber maximal 100 EK erhielten 45 Patienten (9,3%). Mehr als 100 EK wurden nur bei 40 Patienten (8,2%) verabreicht, wobei einige dieser Patienten sogar mehr als 200 EK bekamen. Der überwiegende Anteil der Patienten benötigte demnach keine oder nur maximal 25 EK.

Am häufigsten wurden Patienten mit einer AML (100%), einer RARS-T (100%), einer RAEB (89%) sowie Patienten mit einem hohen Risiko nach IPSS-R (bei hohem Risiko 100%, bei intermediär-2 Risiko 89%) transfundiert. Patienten mit einem sehr niedrigen Risiko nach IPSS-R oder einer RCUD brauchten dagegen nur in 34% bzw. 41% eine Transfusion (Abb. 10).

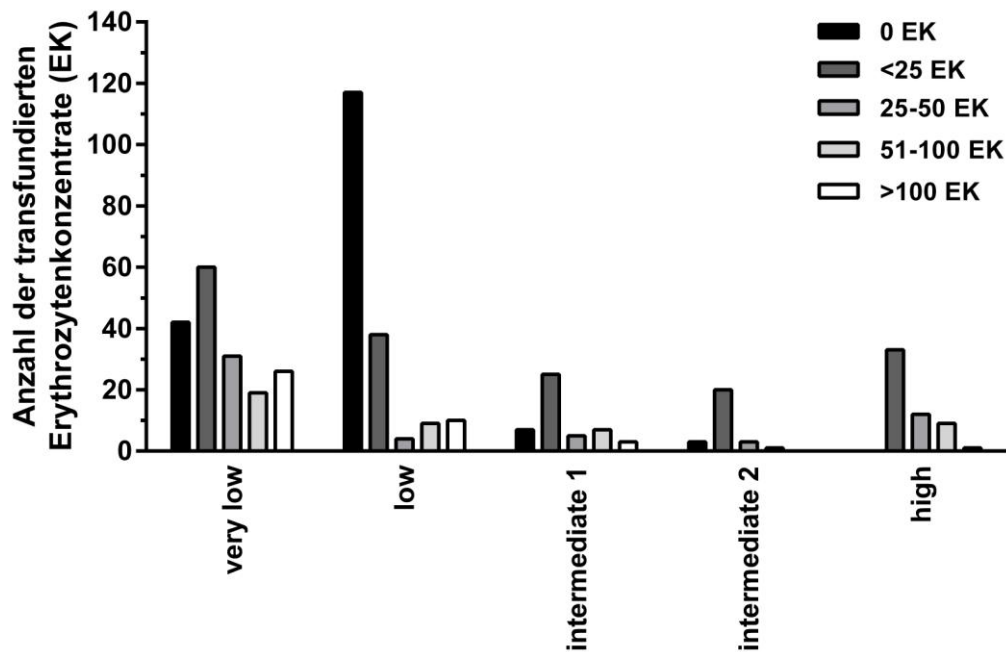


Abbildung 10: Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate in Abhängigkeit vom IPSS-R.

4.6.2 Zusammenhang zwischen Transfusionshäufigkeit und den Parametern des Eisenstoffwechsels

Es ist bekannt, dass das Speichereisen durch die gesteigerte und ineffektive Erythropoese bei bestimmten MDS – Patienten bereits initial erhöht ist und im Verlauf der Erkrankung auch ohne zusätzliche Transfusionen ansteigen kann. Dennoch hat die regelmäßige Gabe von Erythrozytenkonzentraten einen großen Einfluss auf die zunehmende Eisenspeicherung.

4.6.2.1 Einfluss der Transfusionshäufigkeit auf den Ferritinspiegel

Gemittelt über alle zu dieser Fragestellung auswertbaren Patienten (n=454) gab es einen signifikanten Anstieg des Ferritinspiegels von der Erstdiagnose bis zur letzten Vorstellung ($p < 0,0001$). Bei 31 Patienten wurde zum Zeitpunkt der Erstvorstellung kein Ferritinspiegel ermittelt.

Betrachtet man nun entsprechend der in 4.6.1 verwendeten Einteilung nach Anzahl der verabreichten EKs das „transfundierte“ Patientenkollektiv, lässt sich folgendes Ergebnis feststellen: Insgesamt erhielten im Laufe des Beobachtungszeitraums 316 Patienten EKs, 176 davon weniger als 25. Bereits in dieser wenig transfundierten Gruppe war das Ferritin im Behandlungszeitraum (Erstvorstellung bis zum letzten Termin) signifikant angestiegen ($p = 0,0033$). Gleiches gilt auch für die Gruppe der Patienten, die 25-50 EKs ($p = 0,0001$) erhielten, wie auch für die Gruppe, die 51-100 EKs ($p < 0,0001$) und > 100 EKs ($p < 0,0001$) erhielten.

Innerhalb der Gruppe, die nie transfundiert wurden (n=169) gab es hingegen keinen signifikanten Anstieg des Ferritins. Dies spricht für einen hohen Einfluss der Transfusionen auf den Anstieg des Ferritinspiegels (Tab. 8).

Tabelle 8: Anzahl der Transfusionen und deren Einfluss auf den Ferritinspiegel im Verlauf der Beobachtung. (ED: Erstdiagnose; LT: letzter Vorstellungstermin).

| Anzahl der transfundierten EK | n | Ferritin – ED (in ng/ml) MW ± SD | Ferritin – LT (in ng/ml) MW ± SD |
|-------------------------------|-----|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 0 | 154 | 322 ± 354 | 338 ± 363 |
| <25 | 165 | 662 ± 884 | 1271 ± 1259 |
| 25-50 | 52 | 589 ± 566 | 1754 ± 848 |
| 50-100 | 43 | 559 ± 595 | 3484 ± 2060 |
| > 100 | 40 | 555 ± 583 | 5982 ± 3473 |
| Insgesamt | 454 | 519 ± 667 | 1657 ± 2201 |

Im Subgruppenvergleich waren die Anstiege des Ferritins zwischen der Gruppe der <25 EKs vs. 25-50 EKs ($p > 0,9999$) nicht signifikant unterschiedlich. Dahingegen unterschieden sich alle übrigen transfundierten Subgruppen signifikant, d.h. mit zunehmender Transfusionsbedürftigkeit zeigte sich auch ein Anstieg des Ferritinspiegels.

4.6.2.2 Einfluss der Transfusionshäufigkeit auf das Transferrin

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag nur von 169 Patienten ein Transferrinspiegel vor. Auch das Transferrin zeigte, so wie Ferritin, eine Veränderung in Abhängigkeit von der Transfusionshäufigkeit. Gemittelt über alle Patienten war der Endwert signifikant niedriger als der Ausgangswert ($p < 0,0001$). Dies galt nicht für die Patientengruppe, die keine Transfusionen erhielt ($p = 0,995$). Interessanterweise unterschieden sich die Gruppen 25 – 50 EKs und 51 – 100 EKs nicht voneinander ($p = 0,9567$ und $p = 0,3217$). Ebenso zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Gruppe der Polytransfunden (>100 EKs; $p = 0,4434$). Hingegen war die Verminderung des Transferrinwertes zwischen Erstdiagnose und letztem Vorstellungstermin in der wenig transfundierten Gruppe (<25 EKs) wieder signifikant unterschiedlich ($p = 0,0319$; Tab. 9).

Tabelle 9: Anzahl der Transfusionen und deren Einfluss auf den Transferrinwert. (ED: Erstdiagnose; LT: letzter Vorstellungstermin).

| Anzahl der transfundierten EK | N | Transferrin – ED (in mg/dl) MW ± SD | Transferrin – LT (in mg/dl) MW ± SD |
|-------------------------------|-----|--|--|
| 0 | 68 | 2,4 ± 0,4 | 2,3 ± 0,5 |
| <25 | 58 | 2,2 ± 0,5 | 2,0 ± 0,5 |
| 25-50 | 13 | 2,1 ± 0,5 | 1,8 ± 0,6 |
| 50-100 | 12 | 2,3 ± 0,6 | 1,8 ± 0,4 |
| > 100 | 18 | 2,0 ± 0,4 | 1,4 ± 0,2 |
| insgesamt | 169 | 2,3 ± 0,5 | 2,0 ± 0,5 |

4.6.2.3 Einfluss der Transfusionshäufigkeit auf die Transferrinsättigung

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag nur von 133 Patienten eine Transferrinsättigung vor. Auch die Transferrinsättigung zeigte wie das Ferritin eine Veränderung in Abhängigkeit von der Transfusionshäufigkeit. Bereits ab einer Transfusionshäufigkeit von >25 EK kam es zu einem signifikanten Anstieg der Transferrinsättigung >45% und damit zu einer Hämosiderose. Je mehr Transfusionen der Patient erhielt, desto höher lag die Transferrinsättigung (Tab. 10).

Tabelle 10: Anzahl der Transfusionen und deren Einfluss auf die Transferrinsättigung. (ED: Erstdiagnose; LT: letzter Vorstellungstermin).

| Anzahl der transfundierten EK | N | Transferrinsättigung – ED (in %) MW ± SD | Transferrinsättigung – LT (in %) MW ± SD |
|-------------------------------|-----|--|--|
| 0 | 56 | 31 ± 12 | 28 ± 11 |
| <25 | 47 | 37 ± 19 | 45 ± 24 |
| 25-50 | 10 | 40 ± 28 | 67 ± 34 |
| 50-100 | 10 | 49 ± 22 | 89 ± 14 |
| > 100 | 10 | 44 ± 19 | 104 ± 19 |
| insgesamt | 133 | 36 ± 18 | 49 ± 31 |

4.6.3 Dynamik der Parameter des Eisenstoffwechsels in Abhängigkeit von der Grunderkrankung

4.6.3.1 Dynamik des Ferritinspiegels in Abhängigkeit von der Grunderkrankung

Aus dem Kollektiv der 485 untersuchten Patienten wurde zum Zeitpunkt der ersten Datenerhebung bei 454 Personen ein Ferritinspiegel gemessen: der niedrigste Ferritinspiegel lag bei 8 ng/ml, der höchste bei 8610 ng/ml. Zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung wurde bei 459 Patienten ein Ferritinspiegel bestimmt, der niedrigste Wert betrug 18 ng/ml, der höchste 15106 ng/ml. Bei allen Subgruppen lag der Ferritinspiegel zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung deutlich höher als initial.

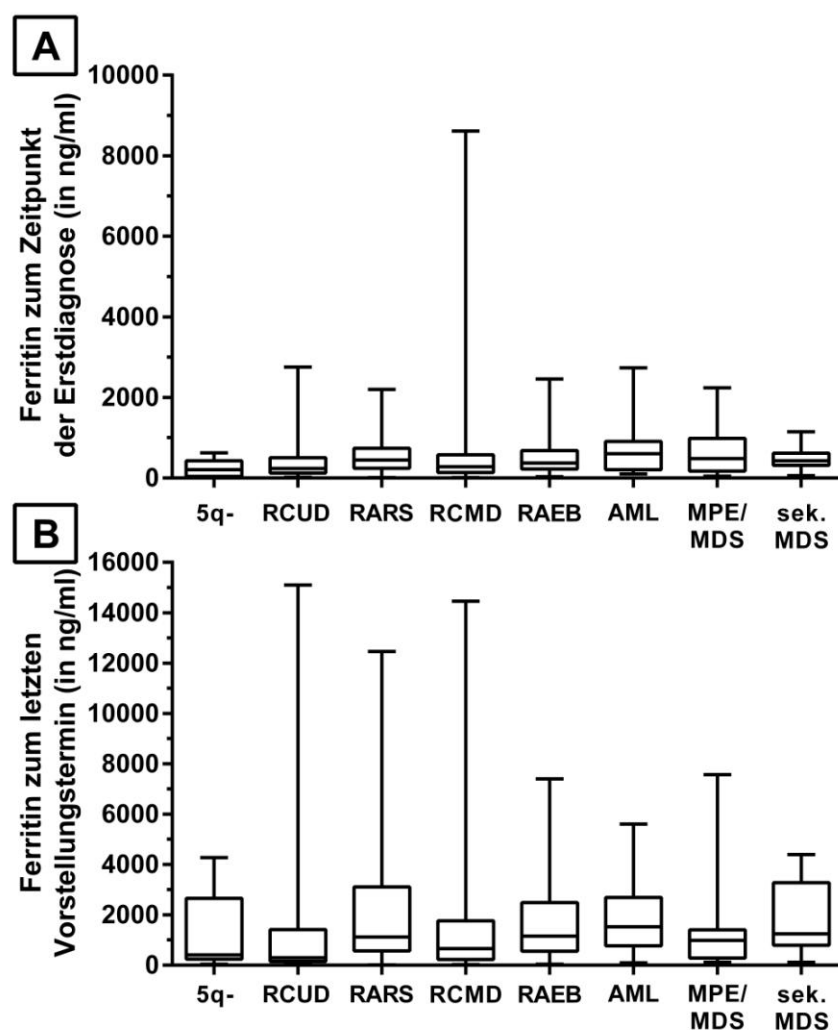


Abbildung 11: Darstellung des Ferritinwertes (in ng/ml) in Abhängigkeit der Grunderkrankung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und des letzten Vorstellungstermins.

Die Abbildung 11 zeigt den $MW \pm SD$ des Ferritins zum Termin der ersten Vorstellung verglichen mit dem der letzten Vorstellung in Abhängigkeit von der Grunderkrankung.

Besonders hohe Ferritinspiegel fanden sich bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei Patienten mit einer AML und CMML. Auch die Patienten mit einer RAEB und einer RARS hatten höhere Ferritinspiegel im Vergleich zum Gesamtkollektiv. Im Verlauf fanden sich dann die höchsten Ferritinspiegel bei Patienten mit Ringsideroblasten (RARS/RARS-T). Aber auch Patienten mit einer AML, RAEB oder sekundärem MDS zeigten hohe Ferritinspiegel zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung.

Aufgrund der nicht normalverteilten Werte wurde zur Darstellung der Signifikanzen zusätzlich eine logarithmierte Darstellung gewählt (Abb. 12). Es zeigten sich signifikante Unterschiede im Ferritinspiegel zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sowie auch zum Termin der letzten Vorstellung zwischen den einzelnen Subtypen.

Signifikante Unterschiede zum Termin der letztmaligen Vorstellung beschreibt Abbildung 12. Lediglich in der Gruppe MPE/MDS ist kein signifikanter Unterschied des Ferritinspiegels der Erstuntersuchung zu dem der letzten Vorstellung zu eruieren.

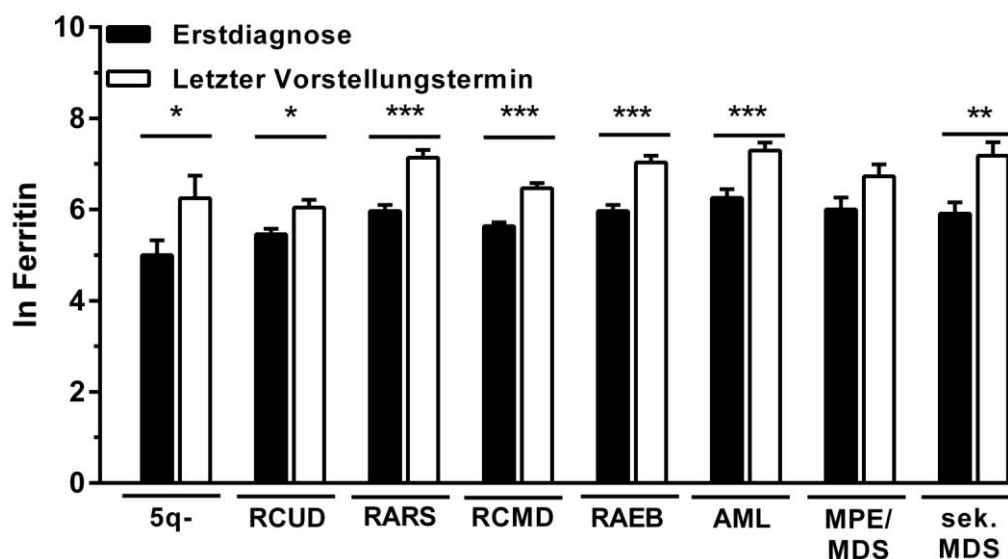


Abbildung 12: Darstellung des Ferritinwertes als Logarithmusfunktion in Abhängigkeit der Grunderkrankung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und des letzten Vorstellungstermins. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,005$.**

4.6.3.2 Dynamik des Transferrinspiegels in Abhängigkeit von der Grunderkrankung

Die Transferrinspiegel wurden im vorliegenden Patientenkollektiv nicht routinemäßig mitbestimmt. Zum Zeitpunkt der ersten Datenerhebung lag nur bei 169 der 485 Patienten ein

Transferrinspiegel vor. Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung betrug der niedrigste gemessene Transferrinspiegel 1,1 mg/dl, der höchste 3,6 mg/dl. Zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung wurde bei 174 Patienten ein Transferrinspiegel bestimmt (niedrigster Wert 0,8 mg/dl, höchster Wert 3,5 mg/dl).

Es zeigte sich in keiner der statistischen Analysen ein signifikanter Unterschied des Transferrinwertes bezüglich der Grunderkrankung. Lediglich in der Analyse von allen Patienten, bei denen ein Transferrinwert zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und zum letzten Vorstellungszeitpunkt vorlag, war der Transferrinwert zum letzten Vorstellungstermin signifikant unterschiedlich ($p=0,009$; Abb. 13).

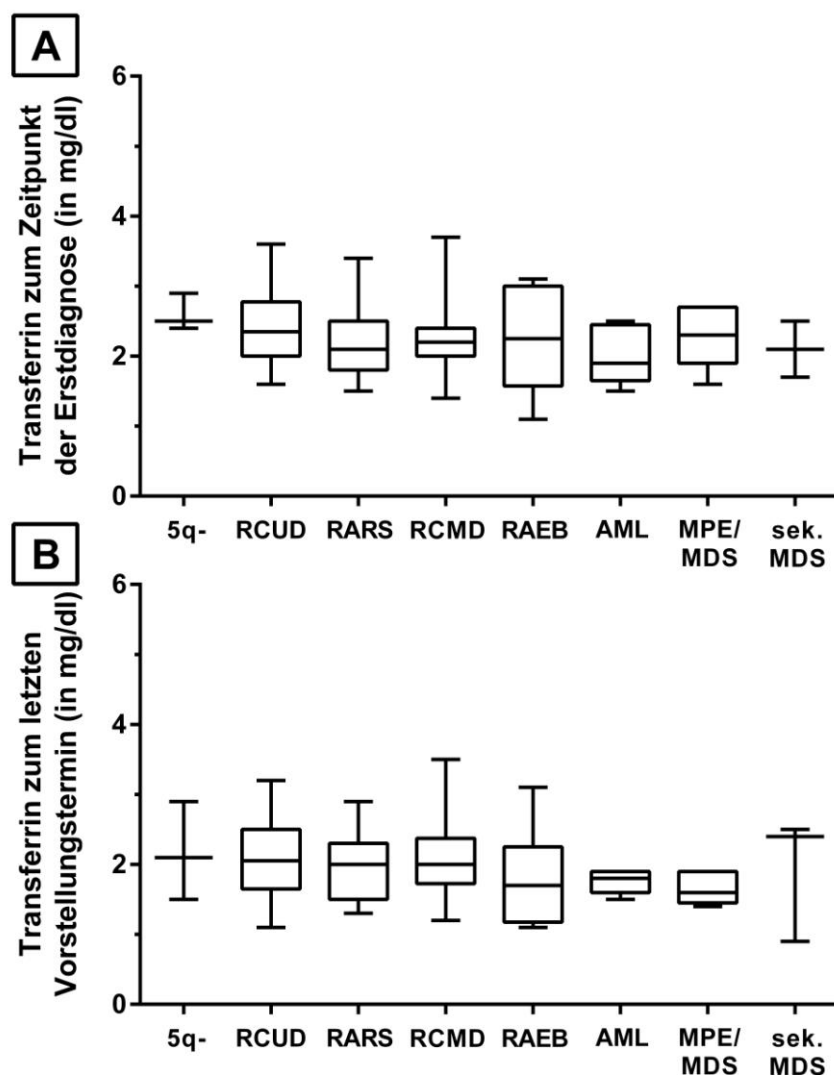


Abbildung 13: Darstellung des Transferrinwertes (in mg/dl) in Abhängigkeit der Grunderkrankung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und des letzten Vorstellungstermins.

4.6.3.3 Dynamik der Transferrinsättigung in Abhängigkeit von der Grunderkrankung

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag nur von 133 Patienten eine Transferrinsättigung vor. Der niedrigste ermittelte Wert betrug 2%, der höchste 85%. Zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung lag bei 172 Patienten eine Transferrinsättigung vor (Minimum: 5%; Maximum: 146%).

Besonders stark stieg die Transferrinsättigung bei den AML-Patienten, geringer auch bei RARS, RCMD und sek. MDS Patienten an. Es zeigten sich jedoch erneut keine statistisch signifikanten Unterschiede, weder in Zusammenfassung aller Patienten, noch in Abhängigkeit der Grunderkrankung (Abb. 14).

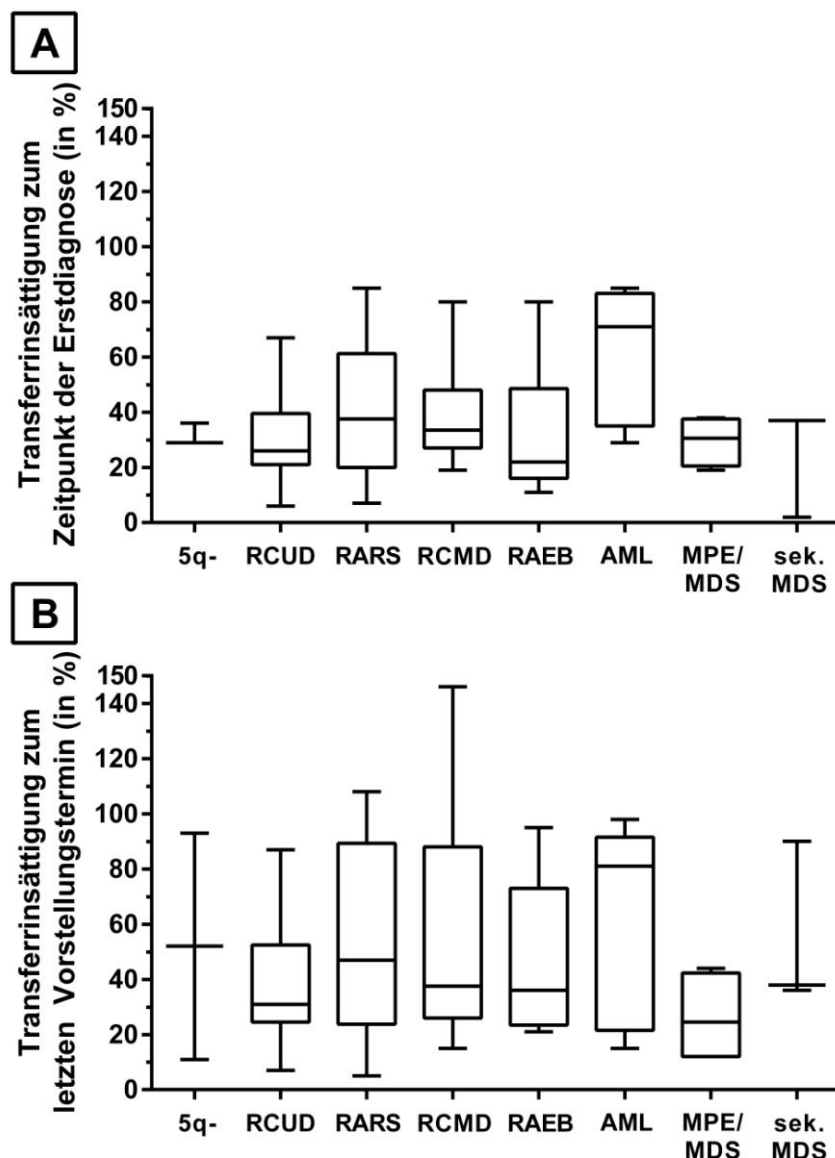


Abbildung 14: Darstellung der Transferrinsättigung (in %) in Abhängigkeit der Grunderkrankung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und des letzten Vorstellungstermins.

5 Diskussion

5.1 Verteilung von Häufigkeit, Alter, Geschlecht und Prognose der Erkrankung im Vergleich zum MDS – Subtyp

5.1.1 Häufigkeit der Erkrankung

In der Literatur wird die Inzidenz von myelodysplastischen Syndromen in der Gesamtbevölkerung mit 2-5 Fälle/100.000 Einwohner angegeben. Damit zählt sie insbesondere bei älteren Menschen zu den häufigsten malignen Erkrankungen des Knochenmarks, welche durch ihre zytogenetischen Besonderheiten zu einer raschen Progression in eine sekundäre myeloische Leukämie führen kann (Neukirchen et al. 2011). Einigkeit besteht bezüglich der Feststellung, dass es sich insbesondere um eine Erkrankung des höheren Lebensalters handelt. Hier steigt die Inzidenz je nach Erhebung auf 15-50 Neuerkrankungen/100.000 (Fenaux 1996; Fenaux, Rose 2009).

5.1.2 Alter

In international erhobenen Studien zeigten sich sowohl geographische, als auch ethnologische Divergenzen des medianen Erkrankungsalters. Laut Düsseldorfer Register beträgt das mittlere Neuerkrankungsalter 72 Jahre. Malcovati et al. fanden in ihrer Erhebung einen Mittelwert von 66 Jahren (Malcovati et al. 2005). Bei Gattermann et al. wird ein medianes Erkrankungsalter von 64 bis 69 Jahre angegeben (Gattermann et al. 2012), wohingegen bei Silverman et al. das mittlere Erkrankungsalter 68 Jahre betrug (Silverman et al. 2002). Das höchste Durchschnittsalter mit 74 Jahren fanden Sanz et al. 2008 in einer retrospektiven multizentrischen Analyse von 2994 Patienten (Sanz et al. 2008). Vergleicht man diese Angaben mit Daten aus dem ostasiatischen Raum, zeigt sich ein anderes Bild. So konnten Studien aus Südkorea ein deutlich früheres medianes Erkrankungsalter von 53 bzw. 57 Jahren belegen (Lee 2008).

In der vorliegenden Datenanalyse entsprach das mediane Erkrankungsalter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mit 69,2 Jahren (11 – 94 Jahre) den großen europäischen Studien. Betrachtet man die Altersverteilung des 485 Patienten umfassenden Kollektivs, so war der Hauptteil der Erkrankten zwischen 60 – 79 Jahre (insgesamt 320 Patienten). Die Altersverteilung zeigt eine steigende, altersabhängige Inzidenz des MDS und lässt sich durch viele innere und äußere Faktoren erklären. Zum einen besteht ein deutlich größeres Potential, genetische Veränderungen im höheren Alter zu entwickeln. Hierbei spielen insbesondere chromosomale Aberrationen eine Rolle, die zu genetischen Alterationen und folglich zu einer nicht ausreichenden Hämatopoese führen können. Hinzu kommen Risikofaktoren, wie vorangegangene systemische Chemotherapie oder

Strahlentherapien, die im Vorfeld der Entstehung des MDS zu einer erhöhten Anfälligkeit für chromosomale Veränderungen im Knochenmark prädisponieren.

5.1.3 Geschlecht

Bezüglich der Geschlechterverteilung besteht in den internationalen Angaben überwiegend Einigkeit. Männer sind häufiger betroffen als Frauen (Fenaux 1996; Fenaux, Rose 2009; Neukirchen et al. 2011). Malcovati et al. beschrieben in einer Gesamtstudienpopulation von 467 Patienten 288 (61,7%) Männer und nur 179 (38,3%) Frauen (Malcovati et al. 2005). Bei Silverman et al. war der Männeranteil mit 69 % (132 Männer gegenüber 59 Frauen) sogar noch ausgeprägter (Silverman et al. 2002). Auch Gattermann et al. zeigten einen höheren Männeranteil (Gattermann et al. 2012). Eine ähnliche Geschlechterverteilung fand sich in der vorliegenden Datenanalyse. In der Gesamtpopulation von 485 Patienten waren 51,3% männlich (n=249) und 48,7% weiblich (n=236). Vergleichend zu den zuvor dargestellten Geschlechterverteilungen zeigt sich im vorliegenden Kollektiv eine Differenz von bis zu 18%. Eine hinreichende Erklärung für diesen Unterschied findet sich allerdings nicht.

5.1.4 Verteilung der MDS – Subtypen

Um die Häufigkeiten der verschiedenen Grunderkrankungen mit anderen Autoren zu vergleichen, muss man insbesondere die verwendeten diagnostischen Klassifikationen (FAB, WHO, Revision 2008) beachten. Im Laufe der letzten Jahre hat sich die internationale Klassifikation zur Einteilung der Subtypen des MDS verändert. Der Literaturvergleich kann aufgrund der im Verlauf wechselnden MDS – Klassifikationen erschwert sein und ist nicht in allen Fällen anwendbar. So zählt z.B. heute die CMML zu den myelodysplastisch – myeloproliferativen Erkrankungen. Die Entität RARS-T wurde erst ab 2008 definiert und die jetzt als AML dargestellten Patienten hatten gemäß der FAB – Klassifikation in einigen Fällen noch ein RAEB-T.

Bei Malcovati et al. ist die größte Subgruppe mit 28% die Refraktäre Anämie mit Blastenexzess (RAEB) (Malcovati et al. 2005). Dies deckt sich in etwa mit den Werten von Sanz et al. (30%) und denen von Lee et al. (24%) (Sanz et al. 2008; Lee 2008). Beide Arbeitsgruppen verwendeten jedoch eine ältere Einteilung der Subtypen. Hingegen ist der Anteil der Patienten mit RAEB der vorliegenden Arbeit mit knapp 14% deutlich geringer. Hierfür muss diskutiert werden, ob Patienten aus dem ambulanten Sektor (wie eine Mehrheit des Patientenkollektivs in der vorliegenden Dissertation) seltener mit einem Blastenexzess manifest werden und sich solche mit Blastenexzess eher in der stationären Versorgung finden.

Übereinstimmungen mit den Daten von Malcovati et al. gibt es jedoch im Bereich der RCUD (19,6 vs. 16%) und bei den Erhebungen von Sanz et al. für die RCMD (34 vs. 36,9%). Dies deckt sich auch mit der Untersuchung von Lee mit der RA (in der neuen Einteilung Teil der RCMD) (36,9 vs. 36%). Ähnliche Werte fanden sich hier ebenso bei der RARS (12,8% vs. 12%).

Zwar differieren die restlichen Werte, dennoch lässt sich in allen Erhebungen der Trend erkennen, dass die häufigeren Subtypen die RCUD, RCMD, RAEB und RARS sind, wohingegen CMML (<10%), AML (<10%), sekundäres MDS und 5q-Syndrom (<7%) eher seltene Entitäten darstellen. Auch im vorliegenden Patientenkollektiv konnte eine derartige Verteilung bestätigt werden.

5.1.5 Prognose

Zur Abschätzung der Prognose der Erkrankung spielen neben den krankheitsunabhängigen Größen wie Alter, Geschlecht und Vorhandensein von Komorbiditäten, insbesondere krankheitsspezifische Parameter eine bedeutende Rolle.

Zu den wichtigsten krankheitsassoziierten Prognoseparametern zählen der Anteil von Blasten im Knochenmark, nachgewiesene zytogenetische Alterationen und der Transfusionsbedarf. International werden insgesamt drei validierte Prognose – Scores zur Abschätzung des patientenindividuellen Risikos verwendet. Den Goldstandard stellt der IPSS-R dar. Er berücksichtigt neben den genetischen Veränderungen und dem Anteil an medullären Blasten auch den Einfluss von Leuko- und Thrombozytopenie, sowie Anämie. Je nach Anzahl der Score – Punkte erfolgt die Einteilung in fünf Risikogruppen: very low risk (<1,5 Punkte), low risk (2-3 Punkte), intermediate risk I (3,5-4,5 Punkte), intermediate risk II (5-6 Punkte) und high risk (>6 Punkte). Die Risikostratifizierung bildet die Grundlage zur Therapieindikation. Zudem gibt sie Anhalt für eine mögliche Transformation in eine sekundäre akute myeloische Leukämie.

In der vorliegenden Datenanalyse wurde bei den meisten Patienten ein sehr niedriges oder niedriges Risiko nach IPSS-R ermittelt (jeweils 37%). Im Folgenden wurde bei 16% der Patienten ein intermediäres Risiko und lediglich in 11% ein hohes Risiko berechnet. Wie in 5.1.4 dargestellt ist auch hier eine Umverteilung der Hochrisikopatienten in den stationären Sektor denkbar, wohingegen sich im ambulanten Bereich (aus welchem ein Großteil der Patienten der vorliegenden Arbeit stammten) eher Patienten mit niedrigem Risiko finden.

5.2 Überlebenszeiten unter Berücksichtigung des Alters, des Geschlechts, des MDS – Subtyps und des Prognose – Scores

Neben den krankheitsspezifischen Prognoseparametern spielen auch Faktoren wie Alter, Geschlecht und Subtyp des MDS eine bedeutende Rolle hinsichtlich der Überlebenszeiten.

5.2.1 Alter

Neben dem Geschlecht spielt vor allem das Erkrankungsalter eine wesentliche Rolle für den Überlebenszeitraum. In der Arbeit von Nösslinger et al. zeigte sich eine deutlich bessere Überlebenszeit bei Patienten, die jünger waren als 66 Jahre im Vergleich mit Patienten über 66 Jahren (63 Monate vs. 37 Monate) (Nösslinger et al. 2010). In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Einteilung des Alters in drei Alterszeiträume: <50 Jahre, 50 – 70 Jahre und >70 Jahre. Die Gruppe der >70 Jährigen zeigte im Vergleich zu den jüngeren Patienten ein deutlich schlechteres Überleben.

5.2.2 Geschlecht

In einer Erhebung von Nösslinger et al. konnte gezeigt werden, dass Frauen mit etwa 63 Monaten eine erheblich höhere Überlebenszeit aufweisen, als männliche Erkrankte mit einer mittleren Überlebenszeit von 39 Monaten (Nösslinger et al. 2010). Dieser geschlechtsspezifische Unterschied konnte in der vorliegenden Datenanalyse nicht nachvollzogen werden (Männer 42,4 Monate, Frauen 41,5 Monate).

5.2.3 MDS – Subtyp

Zwischen den Subtypen des MDS gibt es große Variationen bezüglich des Gesamtüberlebens. In den Arbeiten von Malcovati et al. wurden große Unterschiede zwischen den einzelnen Entitäten beschrieben (Malcovati et al. 2005; Malcovati et al. 2013). So hatten Patienten mit einer RA/RARS eine deutlich längere Überlebenszeit (OS, overall survival), als Patienten mit RCMD (110 Monate vs. 50 Monate). Noch deutlicher zeigte sich der Unterschied bei Patienten mit RAEB und sekundärer AML, welche ein mittleres Überleben von 20 Monaten bzw. 10 Monaten aufwiesen. In der vorliegenden Analyse des Patientenkollektivs konnte ein ähnlicher Trend nachgewiesen werden. Hier war das mittlere Überleben von Patienten mit einer RARS am höchsten, gefolgt von Patienten mit einer prognostisch günstigen 5q – Deletion. Die niedrigsten Überlebenszeiten konnten, wie auch bei der Erfassung von Malcovati et al., bei Patienten mit einer RAEB und einer AML aufgezeigt werden (Malcovati et al. 2005). Neben den primären Formen des MDS zeigten auch Patienten, die ein therapieassoziiertes sekundäres MDS entwickelt haben, ein schlechteres mittleres Überleben.

Begründet auf biologischen Ursachen der Grunderkrankung kann man die bestehenden Differenzen im Gesamtüberleben hinreichend erklären. Die prognostisch günstigen Varianten, 5q – Deletion und RCMD, neigen in geringerem Maße zur Progression, insbesondere zur Transformation in eine aggressivere Variante. Dies konnte in einer Analyse von Germing et al. bestätigt werden (Germing et al. 2012). Patienten mit einer Blastenvermehrung, wie sie bei der RAEB vorliegt, sind hingegen prognostisch mit einer verringerten Überlebensrate assoziiert. Wie Malcovati et al. weiter zeigen konnten, spielt hierbei besonders die Tendenz zur leukämischen Transformation eine bedeutende Rolle (Malcovati et al. 2005). So zeigten Patienten mit einer RARS und einer RCMD ein deutlich längeres leukämiefreies Überleben (LFS, leukemia-free survival) als mit anderen Subtypen. Bei Patienten mit einer RAEB war das Gesamtüberleben mit einem mittleren LFS von etwa 45 Monaten bei der RAEB-1 und 15 Monaten bei der RAEB-2 verbunden. Dies bedeutet, dass bei diesen Entitäten ein unterschiedlich hohes Potential zur Entartung in eine sekundäre akute myeloische Leukämie vorliegt, welches eine Reduzierung des OS erklärt. Neben der Neigung zur Transformation wurden von Malcovati et al. auch genetische Gründe für das unterschiedliche Outcome der Subtypen diskutiert. So zeigte die Analyse, dass ein hohes zytogenetisches Risiko bei Patienten mit einer RA, RCMD und RAEB-1 zu einem deutlich geringeren OS führt als bei Patienten mit einem günstigen zytogenetischen Profil. Bei Erkrankten mit einer RAEB-2 waren diese Unterschiede hinsichtlich des OS nicht signifikant unterschiedlich. Diese Ergebnisse verdeutlichen erneut, dass die Entität des MDS zum einen großen Einfluss auf das OS hat, zum anderen aber auch durch genetische Veränderungen unterschiedliche Tendenzen zur Transformation in eine Leukämie aufweist.

5.2.4 Prognose – Score

In der Beurteilung der krankheitsassoziierten Überlebenszeit spielt die Einteilung der Entitäten gemäß ihrem Prognose – Scores eine wesentliche Rolle. Wie bereits dargestellt, werden international drei Scores angewandt. In der vorliegenden Arbeit wurde sich auf den IPPS-R bezogen. In dieser Risikostratifizierung spielen der Anteil der medullären Blasten, sowie der Transfusionsbedarf und die Ausprägung der Zytopenien eine entscheidende Rolle. Im analysierten Patientenkollektiv hatten die Patienten mit einem sehr niedrigen oder niedrigen IPSS-R ein deutlich besseres OS (66 Monate vs. 51,5 Monate), als Patienten mit einem IPSS-R intermediate 1 oder intermediate 2 (30,6 Monate vs. 18,5 Monate). Die schlechteste mittlere Überlebenszeit mit etwa 15,5 Monaten konnte in der high risk – Gruppe ermittelt werden. Diese Daten sind vergleichbar mit den von Nösslinger et al. erhobenen Überlebenszeiten (Nösslinger et al. 2010).

Betrachtet man die einzelnen Risikofaktoren des IPPS-R separat, so kann man das schlechtere Outcome ableiten. Bei einem high risk – Score ist die Aktivität der Erkrankung

gemessen an der prozentualen Anzahl der medullären Blasten und der Tendenz zur sekundären Transformation deutlich erhöht. Dies führt unter anderem zu einem erhöhten Bedarf an Transfusionen im Rahmen einer inadäquaten Erythro- und Thrombopoese und zu einer erhöhten Infektanfälligkeit infolge einer gestörten Leukopoese. Infektiologische Komplikationen im Rahmen der kompromittierten immunologischen Kapazität stellen wahrscheinlich den stärksten Faktor hinsichtlich eines reduzierten OS dar. Dies konnte auch in einem Vergleich zweier Patientenkollektive zwischen Patienten mit MDS und einer altersgleichen Gruppe gezeigt werden (Goldberg et al. 2010). Bei Patienten mit MDS kam es zu einer höheren Prävalenz von Sepsis, mykotischen Infektionen, intestinalen Infektionen und Pneumonien.

Erneut scheinen jedoch genetische Alterationen, die in intermediär-1, intermediär-2 und high risk – Erkrankungen häufiger zu erwarten sind, eine bedeutende Rolle bezüglich des Gesamtüberlebens zu spielen. Dies spiegelt insbesondere auch die Möglichkeit sekundäre genetische Veränderungen zu entwickeln wieder, welche zu einem Progress oder Transformation in eine sekundäre akute Leukämie führen können.

Auffällig bei der Betrachtung der Überlebenszeiten von Patienten mit intermediate 1 und 2 im Vergleich zu der oben aufgeführten Studie von Nösslinger et al. war ein schlechteres Outcome dieser Patienten im vorliegenden Patientenkollektiv. Hierfür ursächlich ist zu diskutieren, dass eine Zytogenetik in der vorliegenden Arbeit bei insgesamt weniger als der Hälfte der Patienten (n=194, 40%) vorlag. Daher musste die Einteilung entsprechend des IPSS-R häufig ohne diese erfolgen, weshalb möglicherweise mehr Patienten ein niedriges Risiko zugeordnet wurde, als dies mit vorliegender Zytogenetik der Fall gewesen wäre.

Zusätzlich scheint ein hoher Transfusionsbedarf, welcher durch eine inadäquate *de novo* – Synthese zu erklären ist, ein für das OS nicht zu unterschätzender Faktor zu sein. Durch eine verstärkte Transfusionshäufigkeit kann es sekundär zu einer Überladung des Organismus mit Eisen kommen. Dies kann zu weiteren Organdysfunktionen, wie Lebersynthesestörungen infolge einer sekundären hepatischen Hämosiderose oder einer Einschränkung der Herzleistung, führen. Dies konnte unter anderem in Studien von Takatoku et al. und Goldberg et al. gezeigt werden (Takatoku et al. 2007; Goldberg et al. 2010). Hinzu kommt eine mögliche erhöhte Prävalenz bei Patienten mit MDS und sekundärer Eisenüberladung, was in einer Studie von Goldberg et al. gezeigt werden konnte. Demnach hatten Patienten mit einem MDS ein deutlich häufigeres Auftreten von Diabetes mellitus Typ II. Das Auftreten von Diabetes mellitus war insbesondere bei Patienten mit einem erhöhten Transfusionsbedarf, der im Laufe der Behandlung der MDS – Patienten zu einer weiter steigenden Eisenüberladung führt, häufiger (Goldberg et al. 2010).

Neukirchen et al. zeigten zudem, dass es bei Patienten mit sekundärer Eisenüberladung infolge notwendiger Transfusionen ohne Chelatortherapie zu einem deutlich geringeren Überleben kommt (Neukirchen et al. 2012). Hierbei werden Einflüsse der Eisenüberladung auf die Leberfunktion, die sekundär zu einem schlechteren Outcome der Patienten führen könnte, diskutiert.

5.3 Transfusionshäufigkeit in Abhängigkeit von der Grunderkrankung und der Prognose

Verschiedene Arbeitsgruppen konnten bereits zeigen, dass eine Eisenüberladung beim MDS nicht erst durch die verabreichten Erythrozytenkonzentrate entsteht, sondern dass bereits vorher bei Patienten eine Erhöhung der Eisenparameter vorlag (Fenaux, Rose 2009).

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass gut ein Drittel der Patienten (34,8%) überhaupt keine Transfusionen erhielten. Umgekehrt erhielten entsprechend 65,2% im Laufe der Erkrankung EKs, wobei ein überwiegender Teil (n=176) weniger als 25 Transfusionen benötigte.

Untergliedert man die Transfusionshäufigkeit nach den Subtypen des MDS findet sich ein sehr heterogenes Bild. So hatten Patienten mit einer AML und einem RARS-T in allen Fällen Transfusionen erhalten. Bei Patienten mit einem sekundären MDS und einer RAEB lag der Anteil der Transfusionen bei über 80%. In absteigender Reihenfolge war die Transfusionsbedürftigkeit bei Patienten mit 5q – Deletion (78%), CMML (68%), RARS (64%) und RCMD (60%) teils deutlich niedriger. Die niedrigste Transfusionsrate wurde bei Patienten mit einer RCUD ermittelt. Die doch sehr stark differierenden Transfusionsnotwendigkeiten der einzelnen Subtypen des MDS lassen sich sowohl auf bestehende Dysplasien, als auch auf eine insuffiziente Hämatopoese des Knochenmarks zurückführen. Bei Patienten mit AML findet man bedingt durch die Verdrängung der Hämatopoese durch medulläre Blasten eine inadäquate Reservekapazität der Erythropoese, welche zu einem erhöhten Transfusionsbedarf führt. Bei den MDS – Entitäten, in denen Dysplasien in nur ein oder zwei Zellreihen vorliegen (RCUD, RCMD), kann eine noch ausreichende Reservekapazität der Erythropoese und folglich ein geringerer Transfusionsbedarf vorhanden sein. Bei der Form der refraktären Anämie mit Blastenvermehrung ist auf Grund der verminderten Erythropoese ein gesteigerter Bedarf an Transfusionen gegeben.

Ein ähnliches Bild zeigte auch der Transfusionsbedarf gemessen am Risikoscore nach IPSS-R. So hatten alle Patienten in der Hochrisikogruppe im Verlauf des Beobachtungszeitraums Transfusionen erhalten. Die Notwendigkeit der Transfusion nahm mit sinkendem IPSS-R auf bis zu 34% in der Gruppe mit sehr niedrigem Risiko deutlich ab. In der Gruppe der Patienten mit intermediär-1 und intermediär-2 zeigte sich kein Unterschied. Betrachtet man die

Faktoren, die ein intermediäres Risiko und ein Hochrisiko nach IPSS-R bestimmen (zytogenetische Veränderungen, Blastenanteil im Knochenmark, Ausprägung der Zytopenien) so lässt sich jeder Faktor an sich als Ursache für den erhöhten Transfusionsbedarf diskutieren. Der Grad der dysplastischen Veränderungen und der Anteil an medullären Blasten bestimmen zum großen Teil den Grad der Zytopenien. Hier spielt hinsichtlich der Transfusionsbedürftigkeit insbesondere eine inadäquate Erythropoese eine Rolle. Bei Patienten mit intermediärem Risiko und Hochrisiko sind die Ausprägung des Blastenanteils und erschwerende zytogenetische Veränderungen, die zu einer weiter voranschreitenden Grunderkrankung und folglich stärker ausgeprägter Anämie führen können, als Grund für die erhöhte Transfusionshäufigkeit hinreichend. Bei Patienten mit sehr niedrigem und niedrigem Risiko nach IPSS-R ist scheinbar die hämatopoetische Reservekapazität und hier insbesondere die Erythropoese ausreichend, um einen hohen Transfusionsbedarf zu vermeiden. Umgekehrt lassen sich hier Rückschlüsse zwischen der Transfusionshäufigkeit, dem Risiko nach IPSS-R und der Überlebenszeit ziehen. Wie bereits dargestellt, spielen hier vor allem Eisen – bedingte Organschäden eine bedeutende Rolle, die zu einer reduzierten Immunkompetenz und zu sekundären Organdysfunktionen führen können und somit ein schlechteres Outcome der Patienten mit intermediärem Risiko und Hochrisiko bedingen.

5.4 Zusammenhang zwischen Transfusionshäufigkeit und den Parametern des Eisenstoffwechsels

Bei Patienten mit einem MDS findet man bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der Erkrankung häufig eine Eisenüberladung des Organismus. Dieser Eisenoverload ist ein stetiger Prozess, der auf eine ineffektive Erythropoese zurückzuführen ist und zu einer vermehrten intestinalen Eisenresorption führt. Die Regulation der intestinalen Eisenresorption wird durch Hepcidin reguliert und führt durch gesteigerte Expression in Phasen eines Eisenbedarfs zu einer vermehrten Aufnahme von Eisen (Ganz 2003; Nemeth et al. 2004). Das intestinal resorbierte Eisen wird an Transferrin gebunden und intrazellulär, hier vor allem in der Leber und in Makrophagen, in Ferritin gespeichert. Kommt es zu einer Sättigung des Transferrin, so wird das überschüssige Eisen als Ion im Blut transportiert. Dies kann durch die hohe Redoxaktivität des Eisen und der damit verbundenen Induktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) sekundär zu Schäden in Endorganen, wie Leber, Herz, Gefäßen und Lunge, führen (Cabantchik et al. 2005).

5.4.1 Ferritin

Remacha et al. zeigten 2012 in ihrer retrospektiven IRON2 Studie, dass bei 25,5% der Patienten zum Erstdiagnosezeitpunkt ein Serumferritin von >500 ng/ml vorlagen (Remacha et al. 2012). In der vorliegenden Arbeit zeigte sich bei 151 von 454 Patienten ein initialer

Serumferritinspiegel > 500 ng/ml. Dies entspricht einem Anteil von 33% und liegt somit leicht über den in der IRON2 Studie ermittelten Daten. Weiterhin zeigte sich bei 82,4% der MDS-Patienten im Verlauf der Erkrankung ein Anstieg der Serumferritins auf >1000 ng/ml. In der vorliegenden Erhebung hatten 287 von 460 Patienten im Laufe der Erkrankung einen SF-Spiegel von >1000 ng/ml erreicht. Prozentual entspricht dies 62,4 % und liegt 20% und damit deutlich unter den oben zitierten Daten. Als Ursache hierfür ist ein unterschiedlicher Beobachtungszeitraum anzunehmen, welcher in oben genannter Studie lediglich ein Jahr umfasste. Dem gegenüber steht ein fast 20jähriger Zeitraum in der vorliegenden Arbeit mit einem Patientenkollektiv, von welchem bereits ein Teil eine Eisenchelation erhalten hatten (46 Patienten: 12 Patienten mit Deferoxamin; 33 Patienten mit Deferasirox; 1 Patient mit Deferoxamin und Deferasirox).

Weiterhin wurden in der IRON2 Studie nur Niedrigrisiko – Patienten (nach IPSS „low“ und „int. 1“) eingeschlossen, die innerhalb des Beobachtungszeitraums mindestens 10 Erythrozytenkonzentrate erhalten hatten. Begründet auf den revidierten IPSS-R, nach dem sich in vorliegender Datenanalyse 74% der Patienten in einem sehr niedrigen oder niedrigen, 16% in einem intermediär-1/2 und lediglich 11% in einem hohen Risikobereich befanden, lassen sich die Daten von Sanz et al. nicht ausreichend auf das analysierte Patientenkollektiv abbilden.

In der vorliegenden Analyse zeigte sich ein unterschiedliches Bild hinsichtlich des Anstieges der Ferritinspiegel in Abhängigkeit der erfolgten Transfusionen. Zu Beginn der Beobachtung waren die Ferritinspiegel in allen Gruppen vergleichbar. Es zeigte sich jedoch ein deutlicher Anstieg des Ferritins zum Termin der letzten Vorstellung in allen Gruppen, die Erythrozytentransfusionen erhalten hatten. Im Vergleich der Gruppe, die <25 EKs erhalten haben und der Gruppe, die zwischen 25 und 50 Transfusionen erhalten haben, zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des zum letzten Termin gemessenen Ferritinspiegels. Im Vergleich zu den polytransfunden Patienten mit >50 Transfusionen war der Ferritinspiegel bei der letzten Vorstellung signifikant höher. Dies zeigt, dass es einen deutlichen Zusammenhang zwischen den verabreichten Transfusionen und dem gemessenen Eisenspeicher in Form von Ferritin gibt. Die erhöhten Ferritinspiegel nach erfolgter Transfusion lassen sich durch eine übermäßige Überladung des Organismus mit Eisen durch die Blutübertragung selbst hinreichend erklären. Jedoch spielt ein möglicher Progress der Grunderkrankung bei der exzessiven Eisenüberladung im Verlauf der Erkrankung eine Rolle.

Bezogen auf die Subtypen des MDS differiert das Bild der bereits vorhandenen Eisenüberladung teilweise sehr stark. So zeigten Patienten mit einer AML, einer CMML, einer RARS und einer RAEB bereits zum ersten Messpunkt weit höhere Ferritinspiegel, als

Patienten mit RARS-T, RCUD und 5q – Deletion. Dieser Trend zeigte sich teilweise auch bei der Messung zum letzten Vorstellungstermin. Betrachtet man die im Verlauf verabreichten EK – Gaben, so kann man Rückschlüsse auf die Entwicklung einer zunehmenden Eisenüberladung schließen. In der Gruppe der Patienten mit RCUD und RCMD, sowie der 5q – Deletion erhielten überdurchschnittlich viele Patienten keine Transfusionen. Verglichen mit Patienten mit AML, sekundärem MDS und RAEB, die einen überdurchschnittlich hohen Transfusionsbedarf hatten, zeigten sich auch vergleichbar hohe Ferritinwerte zum letzten Vorstellungstermin. Die Differenzen des Ferritin sind demnach auf einen erhöhten Transfusionsbedarf zurückzuführen. Ein Einfluss der Grunderkrankung selbst kann hier vermutet werden.

5.4.2 Transferrin und Transferrinsättigung

Transferrin und die Transferrinsättigung wurde bei den Patienten, deren Daten in vorliegender Arbeit ausgewertet wurden, häufig nicht routinemäßig bestimmt. Es lag zum Zeitpunkt der Auswertung nur von 169 (34,8%) Patienten ein initialer Transferrinspiegel und nur von 133 (27,4%) Patienten eine Transferrinsättigung zum Zeitpunkt der Erstvorstellung vor. Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Transferrins vom Zeitpunkt der Erstdiagnose zum letzten Vorstellungstermin. Zwischen den MDS – Subgruppen konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede des Baseline-Transferrin nachgewiesen werden. Auch die Transferrinsättigung stieg in allen Subgruppen im Beobachtungsverlauf an.

Auch in anderen Studien hierzu lag nicht immer ein/e Baseline-Transferrin/transferrinsättigung vor. Messa et al. ermittelten in einem 1360 Patienten umfassenden Kollektiv das 3 – Jahres – Überleben in Abhängigkeit vom initialen Serumferritin, der Transferrinsättigung und des CrP (Messa et al. 2011). Nur bei 299 Patienten lag eine Baseline-Transferrinsättigung vor. Dies entspricht 22% (im Vergleich zur vorliegenden Arbeit 27,4%). Die Autoren ermittelten mittels Kaplan – Meier – Methode ein 3 – Jahresüberleben von 75,0% bei Patienten mit einer initialen Transferrinsättigung <40%, wohingegen in der Gruppe der Patienten mit einer Tfs >40% das OS nach 3 Jahren nur 72,1% betrug. Diese Methode wurde auf die vorliegende Analyse übertragen. Es ergab sich ein 3 – Jahresgesamtüberleben von 81,3% in dem hier vorliegenden Patientenkollektiv mit einer Tfs von unter 40% zur Erstdiagnose. Somit ergeben sich für diese Gruppe etwa vergleichbare Resultate in beiden Analysen. In der zweiten Gruppe (Baseline-Transferrinsättigung über 40%) lag das Überleben nach drei Jahren jedoch nur bei 18,8%. Dies weicht deutlich von den Daten von Messa et al. (72,1) ab. Als Ursache ist hier zu vermuten, dass insgesamt nur ein sehr kleines Patientenkollektiv (n=9) vorlag, welches in die Analyse eingehen konnte. Bei den übrigen Patienten lag entweder kein entsprechender Wert vor oder sie waren zuvor verstorben.

Jedoch kann aus den vorliegenden Daten geschlossen werden, dass ein hohes Serumferritin mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist.

Die Arbeitsgruppe um Messa et al. analysierte darüber hinaus ebenso das 3 – Jahresüberleben in Patientenkollektiven mit einem initialen Serumferritin <800 ng/ml und >800 ng/ml. Bei insgesamt 670 Patienten lag ein SF zu Anfang vor (49,3%). In der ersten Gruppe lag das Gesamtüberleben bei 80,7%, in der zweiten bei 66,1%. Auch dies wurde auf die vorliegenden Ergebnisse übertragen und es zeigte sich analog in der Patientengruppe mit einem SF <800 ng/ml ein Gesamtüberleben nach 3 Jahren von 51,2%, für die zweite Gruppe (SF >800 ng/ml) ergab sich ein Wert von 54,5%. Dies deckt sich nicht mit den Werten von Messa et al., ist möglicherweise jedoch auf die Unterschiede der Patientenkollektive zurück-zuführen. So wird in der zitierten Arbeit weder auf das Alter noch den MDS – Subtyp eingegangen, eine Stratifizierung der Prognose wurde nur in Bezug auf die Laborwerte SF, Tfs und CrP, nicht jedoch unter Berücksichtigung übriger Risikofaktoren (entsprechend des IPSS-R) vorgenommen. Zudem ist auch das Kollektiv der Patienten mit einem SF >800 ng/ml in vorliegender Arbeit mit n=22 sehr klein, es ergibt sich die gleiche Problematik, welche bereits in Bezug auf die Transferrinsättigung diskutiert wurde.

5.5 Fortführende Betrachtungen

Die Kenntnisse speziellen Eisenparameter und deren Verhalten beim Myelodysplastischen Syndrom hat – unabhängig davon, ob eine Eisenüberladung transfusionbedingt und/oder krankheitsassoziiert auftritt – vielfältige Bedeutungen und auch mannigfaltige therapeutische Konsequenzen.

Verschiedene Erhebungen konnten zeigen, dass die Senkung der Eisenlast nicht nur die sekundären Komplikationen minimiert, sondern auch den Transfusionsbedarf senkt, wodurch wiederum die weitere Eisenüberladung reduziert wird. Angelucci et al präsentierten 2012 auch Daten von Patienten, welche unter Eisenchelation zeitweilig transfusionfrei wurden (Angelucci et al. 2014).

Andere Arbeitsgruppen zeigten ein längeres Überleben, aber auch eine Verlängerung der Zeit bis zur Transformation in eine AML (Lyons et al. 2014) unter entsprechender Eisenchelationstherapie. Aber auch nach Transformation in die AML profitierten Patienten mit gesenkten Eisenparametern gegenüber solchen ohne Chelationstherapie in Bezug auf die Überlebenszeit (Paubelle et al. 2013).

Wiederum zeigte die Arbeitsgruppe um Rojas et al., dass Patienten mit hohen Eisenstoffwechselfparametern, insbesondere hohem SF ein schlechteres Outcome nach

Stammzelltransplantation haben, so dass auch bei solchen Patienten die Kenntnis der Bedeutung der Eisenstoffwechselfparameter wichtig ist (Rojas et al. 2014).

Eine große Menge an Daten bezüglich der Eisenchelation steht uns heute zur Verfügung. Nur wenige der o.g. Arbeitsgruppen unterteilen dabei aber nach Risikoprofil und Subgruppen oder nehmen eine Unterscheidung in transfusionsbedingte vs. krankheitsassoziierte Eisenüberladung vor. Vorliegende Arbeit möchte daher auch eine Grundlage bieten für weitere Analysen, die auch die einzelnen Subtypen des MDS und ihr individuelles Risikoprofil berücksichtigt.

Derzeit stehen die Ergebnisse der prospektiven randomisierten Studien, welche den Einfluss der Eisenchelation auf das Outcome von MDS-Patienten haben und auch solche, die den Effekt der Eisenchelation auf die Hämatopoese prüfen, aus. Entsprechend der aktuellen Empfehlungen der DGHO sollte bei Patienten mit einer Lebenserwartung von mehr als 2 Jahren, die mindestens 20 EK erhalten haben oder einen Serumferritinspiegel > 1000 ng/ml aufweisen, die Behandlung mit einem Eisenchelator erwogen werden (Nolte et al. 2013, Gatterman et al. 2010).

Die vorliegende Arbeit soll diese Empfehlungen stützen, da gezeigt werden konnte, dass im betrachteten Patientenkollektiv im Beobachtungszeitraum insgesamt 65% der Patienten transfusionspflichtig waren und die Bedeutung der Eisenüberladung und ihrer Organkomplikationen somit für den größeren Teil der Patienten eine erhebliche Bedeutung hat. Insbesondere da ein knappes Drittel mindestens 25 EK erhalten hat und fast jeder Zehnte (8,3%) mehr als 100 Erythrozytenkonzentrate.

Ebenso konnte nachgewiesen werden, dass auch bereits in der Gruppe der wenig transfundierten Patienten im Verlauf ein mittlerer Ferritinspiegel > 1000 ng/ml nachweisbar war. Dies waren insgesamt 300 der 454 Patienten (somit 66%), bei denen Ferritinspiegelmessungen vorlagen, welches wiederum die Häufigkeit der Eisenüberladung unterstreicht.

6 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

In der vorliegenden Arbeit wurde in einem Kollektiv von 485 Patienten mit myelodysplastischem Syndrom über einen Zeitraum von 1994 bis 2010 die epidemiologischen Daten, die Häufigkeit der Subtypen nach Einteilung der WHO sowie insbesondere die Prognose der Patienten entsprechend des IPSS-R, dem Goldstandard der Prognose – Scores, untersucht.

Es konnte gezeigt werden, dass insbesondere das Alter einen großen Einfluss auf die Prognose hatte. So hatten Patienten >70 Jahre ein deutlich schlechteres Risikoprofil und somit eine erheblich kürzere mittlere Überlebenszeit. Der Unterschied zu jüngeren Patienten <50 Jahre betrug hierbei 14 Monate. Dies gilt insbesondere für Hochrisikopatienten (entsprechend IPSS-R-Score „high risk“ und „intermediate 2“) bzw. für die Subtypen AML und RAEB. Insgesamt ist dies erfreulicherweise jedoch der kleinere Teil der betroffenen Patienten. In vorliegendem Kollektiv wiesen etwa 75% der Personen ein niedriges Risikoprofil auf (jeweils 37% „very low“ und „low“ entsprechend IPSS-R).

Unter Berücksichtigung des Problems der Hämosiderose mit entsprechenden Organschäden bei polytransfunden Patienten wurde die Anzahl der jeweils verabreichten Erythrozytenkonzentrate im Beobachtungszeitraum ermittelt. Hierbei konnte nachgewiesen werden, dass etwa 2/3 aller Patienten im Verlauf der Beobachtung transfusionspflichtig waren. Hiervon war jedoch nur ein kleiner Teil (8,2%) mit >100 Erythrozytenkonzentrat substituiert worden. Hierbei handelte es sich durchschnittlich um Hochrisiko-Patienten. Der überwiegende Teil benötigte weniger als 25 EK im Beobachtungszeitraum.

Zur Quantifizierung der Veränderungen im Eisenstoffwechsel wurden jeweils Ferritin- und Transferrinspiegel sowie die Transferrinsättigung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und zur letzten Vorstellung retrospektiv analysiert. Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Ferritinspiegels in der Gruppe der transfunden Patienten (auch bei wenigen Transfusionen, <25 EK). Zwar ist bekannt, dass Speichereisen bei MDS – Patienten durch die ineffektive Hämatopoese insbesondere in der Hochrisikogruppe bereits vor Erhalt von Transfusionen erhöht sein kann, jedoch sprechen die hier erhobenen Daten dafür, dass die regelmäßige Gabe von Erythrozytenkonzentrat den größeren Einfluss auf die zunehmende Eisenspeicherung hat. Dies konnte auch insofern bestätigt werden, als dass über alle MDS - Subtypen entsprechend der WHO – Klassifikation ein signifikanter Ferritinanstieg vom Datum der Erstvorstellung zum Zeitpunkt des letzten Termins nachgewiesen werden konnte.

Bezüglich der Therapie der Eisenüberladung mit Chelatoren wurden in den letzten Jahren viele Arbeiten veröffentlicht, von denen jedoch nur wenige eine Subgruppenanalyse entsprechend des Risikoprofils, der Diagnose nach WHO, oder nach Ursache der Hämosiderose (krankheitsassoziiert vs. transfusionsbedingt) vornahmen. Weiterführende Untersuchungen könnten sich daher den Ergebnissen der Chelationstherapie unter Berücksichtigung o.g. Faktoren widmen.

Die Langzeitergebnisse umfangreicher prospektiver Studien zum Einfluss der Eisenchelation auf das Langzeitüberleben von MDS-Patienten mit einer Eisenüberladung stehen derzeit noch aus. Die hier vorgelegten Daten zeigen, dass insgesamt etwa 2/3 aller Patienten aus dem Kollektiv transfusionspflichtig waren, ein ebenso großer Anteil im Verlauf ein Serumferritin > 1000 ng/ml aufwies und unterstreichen somit, dass Patienten mit hohem Transfusionsbedarf bzw. hohem Serumferritin gemäß den Empfehlungen der DGHO zur Prävention vor allem sekundärer Folgen der Eisenüberladung und einer geschätzten Überlebenszeit von mindestens 2 Jahren von einer Chelationstherapie profitieren könnten.

7 Literaturverzeichnis

- Angelucci, E., Santini, V., Di Tucci, Anna Angela, Quaresmini, G., Finelli, C., Volpe, A., Quarta, G., Rivellini, F., Sanpaolo, G., and Cilloni, D., et al.: Deferasirox for transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes: safety, efficacy, and beyond (GIMEMA MDS0306 Trial). *European journal of haematology*. 6:527-536.2014.
- Aul, C., Gattermann, N., Heyll, A., Germing, U., Derigs, G., Schneider, W.: Primary myelodysplastic syndromes: analysis of prognostic factors in 235 patients and proposals for an improved scoring system. *Leukemia*. 1:52-59.1992a.
- Aul, C., Gattermann, N., Schneider, W.: Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. *British journal of haematology*. 2:358-367.1992b.
- Bennett, J.M.: Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes. *American journal of hematology*. 11:858-861.2008.
- Brierley, C.K., Steensma, D.P.: Thrombopoiesis-stimulating agents and myelodysplastic syndromes. *British journal of haematology*. 3:309-323.2015.
- Buckstein, R., Kerbel, R., Cheung, M., Shaked, Y., Chodirker, L., Lee, C.R., Lenis, M., Davidson, C., Cussen, M.-A., Reis, M., et al.: Lenalidomide and metronomic melphalan for CMML and higher risk MDS: a phase 2 clinical study with biomarkers of angiogenesis. *Leukemia research*. 7:756-763.2014.
- Cabantchik, Z.I., Breuer, W., Zanninelli, G., Cianciulli, P.: LPI-labile plasma iron in iron overload. *Best practice & research. Clinical haematology*. 2:277-287.2005.
- Cioc, A.M., Wagner, J.E., MacMillan, M.L., DeFor, T., Hirsch, B.: Diagnosis of myelodysplastic syndrome among a cohort of 119 patients with fanconi anemia: morphologic and cytogenetic characteristics. *American journal of clinical pathology*. 1:92-100.2010.
- Conrad, M.E., Umbreit, J.N.: Iron absorption and transport-an update. *American journal of hematology*. 4:287-298.2000.
- Dörner, K., Battista, H.-J. (2003): *Klinische Chemie und Hämatologie*. Thieme. Stuttgart 2003.
- Efficace, F., Santini, V., La Nasa, G., Cottone, F., Finelli, C., Borin, L., Quaresmini, G., Di Tucci, Anna Angela, Volpe, A., Cilloni, D., et al.: Health-related quality of life in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes: a prospective study to assess the impact of iron chelation therapy. *BMJ supportive & palliative care*.2014.
- Enright, H., Jacob, H.S., Vercellotti, G., Howe, R., Belzer, M., Miller, W.: Paraneoplastic autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes: response to immunosuppressive therapy. *British journal of haematology*. 2:403-408.1995.
- Fenaux, P.: Myelodysplastic syndromes. *Hematology and cell therapy*. 5:363-380.1996.
- Fenaux, P., Rose, C.: Impact of iron overload in myelodysplastic syndromes. *Blood reviews*: S15-9.2009.
- Follo, M.Y., Finelli, C., Mongiorgi, S., Clissa, C., Chiarini, F., Ramazzotti, G., Paolini, S., Martinelli, G., Martelli, A.M., Cocco, L.: Synergistic induction of PI-PLC β 1 signaling by azacitidine and valproic acid in high-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2:271-280.2011.

Ganz, T.: Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*. 3:783-788.2003.

Gattermann, N., Finelli, C., Della Porta, M., Fenaux, P., Stadler, M., Guerci-Bresler, A., Schmid, M., Taylor, K., Vassilieff, D., Habr, D., et al.: Hematologic responses to deferasirox therapy in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 9:1364-1371.2012.

Germing, U., Lauseker, M., Hildebrandt, B., Symeonidis, A., Cermak, J., Fenaux, P., Kelaidi, C., Pfeilstöcker, M., Nösslinger, T., Sekeres, M., et al.: Survival, prognostic factors and rates of leukemic transformation in 381 untreated patients with MDS and del(5q): a multicenter study. *Leukemia*. 6:1286-1292.2012.

Goldberg, S.L., Chen, E., Corral, M., Guo, A., Mody-Patel, N., Pecora, A.L., Laouri, M.: Incidence and clinical complications of myelodysplastic syndromes among United States Medicare beneficiaries. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 17:2847-2852.2010.

Greenberg, P.L., Tuechler, H., Schanz, J., Sanz, G., Garcia-Manero, G., Solé, F., Bennett, J.M., Bowen, D., Fenaux, P., Dreyfus, F., et al.: Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 12:2454-2465.2012.

Haase, D., Fonatsch, C., Freund, M., Wörmann, B., Bodenstein, H., Bartels, H., Stollmann-Gibbels, B., Lengfelder, E.: Cytogenetic findings in 179 patients with myelodysplastic syndromes. *Annals of hematology*. 4:171-187.1995.

Hellström-Lindberg, E., van de Loosdrecht, Arjan: Erythropoiesis stimulating agents and other growth factors in low-risk MDS. *Best practice & research. Clinical haematology*. 4:401-410.2013.

Hudson, C.: Flexible scheduling. *Focus on critical care / American Association of Critical-Care Nurses*. 5:362.1991.

Jo, T., Horio, K., Migita, K.: Sweet's syndrome in patients with MDS and MEFV mutations. *The New England journal of medicine*. 7:686-688.2015.

Komrokji, R.S., Lancet, J.E., Swern, A.S., Chen, N., Paleveda, J., Lush, R., Saba, H.I., List, A.F.: Combined treatment with lenalidomide and epoetin alfa in lower-risk patients with myelodysplastic syndrome. *Blood*. 17:3419-3424.2012.

Latagliata, R., Alati, C., Carmosino, I., Montagna, C., Romano, A., Finsinger, P., Vozella, F., Volpicelli, P., Breccia, M., Alimena, G., et al.: Erythropoietin treatment in patients with myelodysplastic syndromes and type 2 diabetes. *Journal of diabetes*.2014.

Lee, J.W.: Iron chelation therapy in the myelodysplastic syndromes and aplastic anemia: a review of experience in South Korea. *International journal of hematology*. 1:16-23.2008.

Lyons, R.M., Marek, B.J., Paley, C., Esposito, J., Garbo, L., DiBella, N., Garcia-Manero, G.: Comparison of 24-month outcomes in chelated and non-chelated lower-risk patients with myelodysplastic syndromes in a prospective registry. *Leukemia research*. 2:149-154.2014.

Ma, X., Wang, R., Galili, N., Mayne, S.T., Wang, S.A., Yu, H., Raza, A.: Cigarette smoking shortens the survival of patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Cancer causes & control: CCC*. 4:623-629.2011.

Malcovati, L., Hellström-Lindberg, E., Bowen, D., Adès, L., Cermak, J., Del Cañizo, C., Della Porta, Matteo G, Fenaux, P., Gattermann, N., Germing, U., et al.: Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*. 17:2943-2964.2013.

Malcovati, L., Nimer, S.D.: Myelodysplastic syndromes: diagnosis and staging. *Cancer control: journal of the Moffitt Cancer Center*:4-13.2008.

Malcovati, L., Porta, Matteo Giovanni Della, Pascutto, C., Invernizzi, R., Boni, M., Travaglino, E., Passamonti, F., Arcaini, L., Maffioli, M., Bernasconi, P., et al.: Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 30:7594-7603.2005.

Meerpohl, J.J., Schell, L.K., Rücker, G., Fleeman, N., Motschall, E., Niemeyer, C.M., Bassler, D.: Deferasirox for managing iron overload in people with myelodysplastic syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*: CD007461.2014.

Messa, E., Gioia, D., Bertassello, C., Ciccone, G., Evangelista, A., Ceccarelli, M., Allione, B., Cilloni, D., Salvi, F., Cametti, G., et al.: Prognostic value of serum ferritin, transferrin saturation and C-reactive protein at diagnosis in myelodysplastic syndrome patients: analysis of patients from the MDS Piedmont Registry. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 118: Abstract 3807.2011.

Muckenthaler, M.U., Galy, B., Hentze, M.W.: Systemic iron homeostasis and the iron-responsive element/iron-regulatory protein (IRE/IRP) regulatory network. *Annual review of nutrition*: 197-213.2008.

Mufti, G., List, A.F., Gore, S.D., Ho, Aloysius Y L: Myelodysplastic syndrome. *Hematology/the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program*: 176-199.2003.

Nemeth, E., Tuttle, M.S., Powelson, J., Vaughn, M.B., Donovan, A., Ward, D.M., Ganz, T., Kaplan, J.: Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 5704:2090-2093.2004.

Neukirchen, J., Fox, F., Kündgen, A., Nachtkamp, K., Strupp, C., Haas, R., Germing, U., Gattermann, N.: Improved survival in MDS patients receiving iron chelation therapy - a matched pair analysis of 188 patients from the Düsseldorf MDS registry. *Leukemia research*. 8:1067-1070.2012.

Neukirchen, J., Schoonen, W.M., Strupp, C., Gattermann, N., Aul, C., Haas, R., Germing, U.: Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Düsseldorf MDS-registry. *Leukemia research*. 12:1591-1596.2011.

Nösslinger, T., Tüchler, H., Germing, U., Sperr, W.R., Krieger, O., Haase, D., Lübbert, M., Stauder, R., Giagounidis, A., Valent, P., et al.: Prognostic impact of age and gender in 897 untreated patients with primary myelodysplastic syndromes. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 1:120-125.2010.

Paubelle, E., Zylbersztejn, F., Alkhaeir, S., Suarez, F., Callens, C., Dussiot, M., Isnard, F., Rubio, M.-T., Damaj, G., Gorin, N.-C., et al.: Deferasirox and vitamin D improves overall survival in elderly patients with acute myeloid leukemia after demethylating agents failure. *PLoS one*. 6:e65998.2013.

Pedersen-Bjergaard, J., Specht, L., Larsen, S.O., Ersbøll, J., Struck, J., Hansen, M.M., Hansen, H.H., Nissen, N.I.: Risk of therapy-related leukaemia and preleukaemia after Hodgkin's disease. Relation to age, cumulative dose of alkylating agents, and time from chemotherapy. *Lancet*. 8550:83-88.1987.

Prica, A., Sholzberg, M., Buckstein, R.: Safety and efficacy of thrombopoietin-receptor agonists in myelodysplastic syndromes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *British journal of haematology*. 5:626-638.2014.

Raffoux, E., Cras, A., Recher, C., Boëlle, P.-Y., Labarthe, A. de, Turlure, P., Marolleau, J.-P., Reman, O., Gardin, C., Victor, M., et al.: Phase 2 clinical trial of 5-azacitidine, valproic acid, and all-trans retinoic acid in patients with high-risk acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. *Oncotarget*. 1:34-42.2010.

Remacha, A., Arrizabalaga, B., Villegas, A., Duran, M. S., Hermosin, L., de Paz, R., Garcia, M., Garcia, R., del Canizo, C., Sanz, S., Sanz, G.: The IRON2 Study. A retrospective observational study to describe the evolution of iron overload in patients with low-risk myelodysplastic syndrome. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 120: Abstract 1723.2012.

Remacha, Á.F., Arrizabalaga, B., Villegas, A., Durán, M.S., Herмосín, L., Paz, R. de, Garcia, M., Campelo, M.D., Sanz, G.: Evolution of iron overload in patients with low-risk myelodysplastic syndrome: iron chelation therapy and organ complications. *Annals of hematology*. 5:779-787.2015.

Rojas, S.M., Díez-Campelo, M., Luño, E., Cabrero, M., Pedro, C., Calabuig, M., Nomdedeu, B., Cedená, T., Arrizabalaga, B., García, M., et al.: Transfusion dependence development and disease evolution in patients with MDS and del(5q) and without transfusion needs at diagnosis. *Leukemia research*. 3:304-309. 2014.

Sanz, G., Nomdedeu, B., Such, E., Bernal, T., Belkaid, M., Ardanaz, M. T., Marco, V., Pedro, C., Ramos, F., Luno, E., et al.: Independent impact of iron overload and transfusion dependency on survival and leukemic evolution in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood (ASH Annual Meeting Abstract)*. 112: Abstract 640.2008.

Silva, B., Faustino, P.: An overview of molecular basis of iron metabolism regulation and the associated pathologies. *Biochimica et biophysica acta*. 7:1347-1359.2015.

Silverman, L.R., Demakos, E.P., Peterson, B.L., Kornblith, A.B., Holland, J.C., Odchimar-Reissig, R., Stone, R.M., Nelson, D., Powell, B.L., DeCastro, C.M., et al.: Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 10:2429-2440.2002.

Takatoku, M., Uchiyama, T., Okamoto, S., Kanakura, Y., Sawada, K., Tomonaga, M., Nakao, S., Nakahata, T., Harada, M., Murate, T., et al.: Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality. *European journal of haematology*. 6:487-494.2007.

Tong, H., Hu, C., Yin, X., Yu, M., Yang, J., Jin, J.: A Meta-Analysis of the Relationship between Cigarette Smoking and Incidence of Myelodysplastic Syndromes. *PloS one*. 6:e67537.2013.

Travis, L.B., Curtis, R.E., Stovall, M., Holowaty, E.J., van Leeuwen, F E, Glimelius, B., Lynch, C.F., Hagenbeek, A., Li, C.Y., Banks, P.M.: Risk of leukemia following treatment for non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 19:1450-1457.1994a.

Travis, L.B., Li, C.Y., Zhang, Z.N., Li, D.G., Yin, S.N., Chow, W.H., Li, G.L., Dosemeci, M., Blot, W., Fraumeni, J.F.: Hematopoietic malignancies and related disorders among benzene-exposed workers in China. *Leukemia & lymphoma*. 1-2:91-102.1994b.

Valent, P., Krieger, O., Stauder, R., Wimazal, F., Nösslinger, T., Sperr, W.R., Sill, H., Bettelheim, P., Pfeilstöcker, M.: Iron overload in myelodysplastic syndromes (MDS) - diagnosis, management, and response criteria: a proposal of the Austrian MDS platform. *European journal of clinical investigation*. 3:143-149.2008.

Wang, A.-H., Wei, L., Chen, L., Zhao, S.-Q., Wu, W.-L., Shen, Z.-X., Li, J.-M.: Synergistic effect of bortezomib and valproic acid treatment on the proliferation and apoptosis of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome cells. *Annals of hematology*. 8:917-931.2011.

Wang, S.A., Pozdnyakova, O., Jorgensen, J.L., Medeiros, L.J., Stachurski, D., Anderson, M., Raza, A., Woda, B.A.: Detection of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in patients with myelodysplastic syndromes and related bone marrow diseases, with emphasis on diagnostic pitfalls and caveats. *Haematologica*. 1:29-37.2009.

West, R.R., Stafford, D.A., Farrow, A., Jacobs, A.: Occupational and environmental exposures and myelodysplasia: a case-control study. *Leukemia research*. 2:127-139.1995.

Anhang – Tabellen

Anhang Tabelle 1: International Prognostic Scoring System (IPSS), Überleben von MDS – Patienten.

| | | | | | |
|---------------------------------------|---------|------------------|------------------|---------|---------|
| Punkte | 0 | 0,5 | 1 | 1,5 | 2 |
| KM-Blasten (in %) | < 5 | 5 - 10 | - | 11 – 20 | 21 – 30 |
| Karyotyp | günstig | intermediär | Ungünstig | | |
| Zahl der Zytopenien | 0/1 | 2/3 | | | |
| IPSS – Score | 0 | 0,5 – 1 | 1,5 – 2 | > 2,5 | |
| Risikogruppe | niedrig | Intermediär 1 | Intermediär 2 | hoch | |
| mittlere ÜLZ (Jahre) | 5,7 | 3,5 | 1,2 | 0,4 | |
| 25% - AML – Progression (in Jahre) | 9,4 | 3,3 | 1,1 | 0,2 | |

Anhang Tabelle 2: Düsseldorf-Score-System (DSS), Überleben bei MDS – Patienten.

| Parameter | | Laborwert | Punkte |
|------------------------------|--------------|--------------|--------------------|
| Hämoglobin | | < 9 g/dl | 1 |
| Thrombozyten | | < 100 GPT/l | 1 |
| Blastenanteil im Knochenmark | | > 5% | 1 |
| Serum-Laktatdehydrogenase | | erhöht | 1 |
| Score | Risikogruppe | Frequenz (%) | Überleben (Monate) |
| 0-1 | Niedrig | 15 | 71 |
| 2 | intermediär | 57 | 27 |
| 3-4 | Hoch | 28 | 7 |

Anhang Tabelle 3: WHO classification based prognostic scoring system (WPSS).

| | | | | | |
|--------------------|--------------|--------------|----------------|----------|-----------|
| Punkte | | 0 | 1 | 2 | 3 |
| WHO – Kategorie | | RA, 5q-,RARS | RCMD, RCMD- RS | RAEB- 1 | RAEB- 2 |
| Karyotyp | | Gut | intermediär | Schlecht | - |
| Transfusionsbedarf | | Nein | regelmäßig | - | - |
| WPSS Score | 0 | 1 | 2 | 3-4 | 5-6 |
| Risiko | sehr niedrig | niedrig | Intermediär | hoch | sehr hoch |

Anhang Tabelle 4: Referenzbereich Eisen.

| Kollektiv | Alter in Jahren | µg/dl |
|--------------------------|-----------------|----------|
| Frauen (nicht schwanger) | 25 | 37 - 165 |
| | 40 | 23 - 134 |
| | 60 | 39 - 149 |
| Männer | 25 | 40 - 155 |
| | 40 | 35 - 168 |
| | 60 | 40 - 120 |

Anhang Tabelle 5: Referenzbereich Ferritin.

| Kollektiv | Alter in Jahren | µg/l |
|-----------|-----------------|----------|
| Männer | 20 - 60 | 9 - 140 |
| Frauen | 20 - 60 | 18 - 360 |

Anhang Tabelle 6: Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs.

| Pat. Nr. | Geschlecht (m/w) | Alter (in Jahren) | ÜLZ (in Monaten) | IPSS-R score | Diagnose (nach WHO) | Ferritin ED (in ng/ml) | Ferritin LT (in ng/ml) | Transferrin ED (in mg/dl) | Transferrin LT (in mg/dl) | TFS ED (in %) | TFS LT (in %) | transfundierte Eks |
|----------|---------------------|----------------------|---------------------|--------------|------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------|------------------|--------------------|
| 1 | m | 64,2 | 13,6 | 3,0 | RCMD+/-RS | 485 | 465 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 20 |
| 2 | m | 71,1 | 3,2 | 1,5 | RCMD+/-RS | 112 | 112 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 3 | w | 68,3 | 31,6 | 1,5 | RCMD+/-RS | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 4 | w | 75,3 | 36,4 | 2,0 | RCMD+/-RS | n.b. | 1885 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 60 |
| 5 | m | 49,5 | 9,7 | 4,0 | RARS | 1408 | 1071 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 6 | m | 49,9 | 4,9 | 3,5 | RCMD+/-RS | 1416 | 1416 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 10 |
| 7 | m | 66,2 | 13,3 | 4,0 | 5q- | 209 | 209 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 2 |
| 8 | m | 54,2 | 23,1 | 1,0 | CMML | 43 | 1000 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 9 | w | 74,9 | 15,0 | 2,0 | RCMD+/-RS | 323 | 2247 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 30 |
| 10 | w | 75,9 | 25,0 | 2,0 | 5q- | 352 | 1399 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 44 |
| 11 | w | 68,3 | 47,1 | 3,0 | RARS | n.b. | 4767 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 50 |
| 12 | m | 65,8 | 4,0 | 6,5 | AML | 885 | 5609 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 20 |
| 13 | w | 84,7 | 2,0 | 2,5 | RCMD+/-RS | 99 | 176 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 4 |
| 14 | w | 82,4 | 8,6 | 3,5 | RAEB-1 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 15 | m | 76,6 | 6,3 | 3,0 | RCUD | 434 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 28 |
| 16 | w | 79,8 | 48,8 | 2,5 | RCUD | 1001 | 5687 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 90 |
| 17 | m | 67,6 | 3,4 | 2,0 | RCUD | 795 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 18 | m | 68,8 | 103,9 | 3,0 | RCMD+/-RS | 3192 | 1375 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 60 |
| 19 | m | 64,6 | 118,1 | 2,0 | RARS | 763 | 2015 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 42 |

| | | | | | | | | | | | | |
|----|---|------|------|-----|-----------|------|------|------|------|------|------|----|
| 20 | w | 82,2 | 8,4 | 4,5 | RAEB-1 | 659 | 2097 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 10 |
| 21 | m | 77,3 | 0,5 | 3,0 | RCMD+/-RS | 621 | 1471 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 2 |
| 22 | w | 70,6 | 34,8 | 2,0 | RARS | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 23 | m | 73,3 | 56,8 | 2,0 | RCUD | 773 | 1886 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 22 |
| 24 | w | 72,6 | 10,5 | 2,0 | 5q- | 452 | 452 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 12 |
| 25 | w | 79,3 | 20,3 | 2,0 | RCUD | 41 | 264 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 8 |
| 26 | w | 66,7 | 22,3 | 5,0 | RCMD+/-RS | 74 | 74 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 27 | m | 73,7 | 82,2 | 1,5 | RCMD+/-RS | n.b. | 734 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 18 |
| 28 | w | 66,0 | 4,0 | 3,0 | RCMD+/-RS | 2156 | 1589 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 8 |
| 29 | m | 82,6 | 12,4 | 8,0 | RAEB-2 | 222 | 3475 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 24 |
| 31 | w | 74,7 | 23,9 | 4,5 | RAEB-1 | n.b. | 4991 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 48 |
| 31 | w | 86,1 | 8,4 | 2,0 | RCMD+/-RS | n.b. | 2793 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 26 |
| 32 | m | 71,3 | 7,7 | 2,0 | RAEB-1 | 350 | 920 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 12 |
| 33 | m | 91,6 | 64,5 | 1,0 | RCMD+/-RS | n.b. | 443 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 24 |
| 34 | w | 56,9 | 21,9 | 1,0 | RARS | n.b. | 298 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 35 | m | 84,6 | 13,7 | 1,0 | RCMD+/-RS | 510 | 540 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 36 | m | 66,6 | 16,5 | 1,0 | RCMD+/-RS | 453 | 352 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 37 | w | 80,3 | 7,2 | 1,0 | RCUD | n.b. | 219 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 38 | w | 81,1 | 8,1 | 4,0 | RAEB-1 | n.b. | 485 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 2 |
| 39 | w | 67,9 | 11,4 | 2,0 | RCUD | 1841 | 2047 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 40 | w | 39,6 | 4,9 | 1,0 | 5q- | 36 | 36 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 41 | w | 74,5 | 30,3 | 2,0 | RARS | 1548 | 952 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 60 |
| 42 | w | 75,6 | 37,8 | 2,0 | RARS | 170 | 1120 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 20 |
| 43 | m | 75,5 | 5,1 | 2,5 | RCMD+/-RS | 757 | 664 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 4 |
| 44 | m | 53,7 | 1,5 | 4,0 | RAEB-1 | 741 | 674 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 6 |
| 45 | w | 76,2 | 22,0 | 4,0 | RAEB-1 | 437 | 1159 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 60 |
| 46 | m | 71,8 | 12,9 | 1,5 | CMML | n.b. | 192 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 47 | w | 82,1 | 23,1 | 2,0 | RCMD+/-RS | 1157 | 2163 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 44 |
| 48 | w | 69,3 | 17,8 | 1,0 | RCUD | 230 | 195 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |

| | | | | | | | | | | | | |
|----|---|------|-------|-----|-----------|------|------|------|------|------|------|----|
| 49 | w | 68,6 | 27,9 | 2,0 | RARS | 2198 | 2701 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 50 |
| 50 | m | 66,5 | 16,3 | 2,5 | RCMD+/-RS | 730 | 592 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 51 | w | 70,6 | 28,1 | 4,0 | RARS | 205 | 2102 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 30 |
| 52 | w | 81,6 | 26,7 | 2,0 | RARS | 872 | 1256 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 20 |
| 53 | w | 85,5 | 25,1 | 2,0 | RCMD+/-RS | n.b. | 630 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 20 |
| 54 | w | 82,6 | 39,8 | 1,0 | RCMD+/-RS | n.b. | 1250 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 60 |
| 55 | m | 49,1 | 82,6 | 1,0 | RCUD | n.b. | 410 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 56 | w | 57,2 | 26,3 | 8,5 | RAEB-2 | 115 | 115 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 10 |
| 57 | w | 74,5 | 28,8 | 3,0 | RCMD+/-RS | 225 | 223 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 58 | w | 61,9 | 9,4 | 1,5 | RCMD+/-RS | 210 | 187 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 59 | m | 47,3 | 17,8 | 1,0 | RCUD | 236 | 240 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 60 | w | 77,2 | 33,4 | 2,0 | RCUD | n.b. | 151 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 61 | m | 84,6 | 1,1 | 1,0 | RCMD+/-RS | 59 | n.b. | 2,3 | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 62 | m | 18,0 | 77,8 | 5,5 | AML | 843 | 1672 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 8 |
| 63 | m | 78,1 | 48,7 | 2,5 | sek. MDS | 121 | 121 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 64 | w | 38,4 | 59,6 | 4,0 | RAEB-1 | 31 | 42 | 2,4 | 2,0 | 15 | 21 | 0 |
| 65 | w | 67,5 | 49,5 | 3,5 | RCMD+/-RS | 356 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 66 | w | 52,5 | 1,4 | 3,5 | RCMD+/-RS | 425 | 588 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 4 |
| 67 | m | 53,3 | 52,3 | 4,5 | RCMD+/-RS | 1128 | 1897 | 2,3 | 1,9 | 53 | 88 | 4 |
| 68 | w | 69,1 | 0,9 | 7,0 | AML | 1736 | 4594 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 14 |
| 69 | m | 76,4 | 28,6 | 2,0 | CMML | 148 | 115 | 2,2 | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 70 | w | 71,9 | 59,4 | 7,0 | RARS | 110 | n.b. | 1,9 | n.b. | n.b. | n.b. | 4 |
| 71 | w | 63,6 | 106,4 | 5,0 | CMML | 397 | 183 | 1,9 | n.b. | 33 | n.b. | 0 |
| 72 | m | 86,1 | 2,5 | 3,0 | RCUD | 884 | 5154 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 4 |
| 73 | m | 59,5 | 21,7 | 4,0 | CMML | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 20 |
| 74 | m | 66,8 | 25,7 | 0,0 | RCUD | 1039 | 24 | 2,2 | n.b. | 34 | n.b. | 0 |
| 75 | w | 72,4 | 4,1 | 3,5 | RCMD+/-RS | 3404 | 3454 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 14 |
| 76 | w | 63,9 | 114,8 | 1,5 | RCUD | 111 | 111 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 77 | m | 68,1 | 36,2 | 2,5 | RCMD+/-RS | 133 | 575 | 2,5 | n.b. | n.b. | n.b. | 6 |

| | | | | | | | | | | | | |
|-----|---|------|-------|-----|-----------|------|------|------|------|------|------|-----|
| 78 | w | 19,4 | 174,5 | 1,0 | RARS | 2086 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 79 | m | 70,1 | 89,1 | 4,0 | RAEB-1 | 2332 | 2332 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 8 |
| 80 | m | 60,0 | 26,6 | 2,0 | RCMD+/-RS | 3885 | 1782 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 18 |
| 81 | m | 44,3 | 65,4 | 1,0 | RCMD+/-RS | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 82 | m | 66,8 | 137,7 | 1,0 | RCUD | 868 | 197 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 83 | w | 72,9 | 46,9 | 1,5 | RCMD+/-RS | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 84 | m | 52,5 | 48,1 | 0,0 | RCUD | 40 | 65 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 85 | m | 71,1 | 52,1 | 1,0 | RCUD | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 86 | m | 80,3 | 0,5 | 3,5 | RCMD+/-RS | n.b. | 67 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 8 |
| 87 | w | 61,9 | 0,5 | 3,5 | RCMD+/-RS | 8610 | 8610 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 4 |
| 88 | w | 71,2 | 0,2 | 5,5 | AML | 525 | 2765 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 4 |
| 89 | w | 57,3 | 43,3 | 2,5 | RCMD+/-RS | 228 | 539 | 2,3 | n.b. | n.b. | n.b. | 4 |
| 90 | m | 83,4 | 0,1 | 2,0 | RCMD+/-RS | 746 | 746 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 91 | m | 55,3 | 26,9 | 7,5 | RAEB-2 | 605 | 828 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 18 |
| 92 | m | 53,4 | 59,2 | 1,0 | RCUD | 505 | 618 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 93 | m | 62,1 | 35,6 | 1,5 | CMML | 707 | 5445 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 20 |
| 94 | w | 64,3 | 38,6 | 6,0 | RCUD | 35 | 40 | n.b. | 3,0 | n.b. | 9 | 40 |
| 95 | w | 67,5 | 47,0 | 4,0 | RAEB-1 | 1984 | 2667 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 96 | w | 65,7 | 1,1 | 6,5 | RAEB-2 | 384 | 3873 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 14 |
| 97 | w | 84,1 | 44,1 | 2,0 | RCUD | 128 | 128 | 1,9 | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 98 | w | 41,6 | 2,7 | 6,0 | RCMD+/-RS | n.b. | 7153 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 16 |
| 99 | w | 53,1 | 6,5 | 3,5 | CMML | 1134 | 1289 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 24 |
| 100 | w | 59,8 | 43,1 | 5,0 | RCMD+/-RS | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 101 | m | 52,0 | 60,8 | 4,5 | RAEB-1 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 102 | m | 66,7 | 43,0 | 2,5 | CMML | 2239 | 1904 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 144 |
| 103 | m | 71,4 | 58,4 | 1,5 | RCMD+/-RS | 227 | 621 | 2,0 | 2,0 | 23 | 52 | 12 |
| 104 | m | 60,8 | 11,0 | 4,0 | CMML | 482 | 1339 | 2,7 | 1,9 | 38 | 44 | 10 |
| 105 | w | 69,6 | 4,8 | 1,5 | RCMD+/-RS | 489 | 490 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 106 | w | 72,1 | 30,5 | 1,5 | RCMD+/-RS | 48 | 54 | 2,4 | 2,3 | 22 | 16 | 0 |

| | | | | | | | | | | | | |
|-----|---|------|-------|------|-----------|------|------|------|------|------|------|-----|
| 107 | w | 67,0 | 59,6 | 2,0 | RARS | 417 | 4359 | n.b. | 1,2 | n.b. | 106 | 128 |
| 108 | m | 66,7 | 45,5 | 1,0 | RCMD+/-RS | 61 | 75 | 2,1 | 2,6 | 24 | 20 | 0 |
| 109 | m | 51,2 | 78,7 | 1,0 | RCMD+/-RS | 418 | 147 | n.b. | 2,9 | n.b. | 21 | 0 |
| 110 | m | 68,4 | 16,2 | 7,0 | RAEB-2 | 795 | 1897 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 56 |
| 111 | w | 92,3 | 29,9 | 2,5 | RCUD | 19 | 794 | 3,2 | 2,1 | 6 | 22 | 4 |
| 112 | w | 80,1 | 5,7 | 10,0 | RAEB-2 | 712 | 834 | 2,4 | n.b. | 13 | n.b. | 2 |
| 113 | m | 60,8 | 89,1 | 1,5 | RCMD+/-RS | 219 | 123 | n.b. | 1,6 | n.b. | 16 | 6 |
| 114 | m | 72,2 | 92,1 | 3,5 | RCMD+/-RS | 239 | 200 | n.b. | 2,9 | n.b. | 22 | 0 |
| 115 | w | 51,9 | 66,4 | 2,0 | CMML | 495 | 1745 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 92 |
| 116 | m | 47,6 | 66,0 | 1,0 | RCMD+/-RS | 278 | 1359 | 2,1 | n.b. | 46 | n.b. | 114 |
| 117 | m | 57,2 | 45,6 | 4,0 | RARS | 64 | 881 | 2,4 | 2,2 | 20 | 35 | 8 |
| 118 | m | 64,8 | 21,4 | 4,5 | RAEB-1 | 496 | 5390 | 2,1 | 1,1 | 22 | 56 | 18 |
| 119 | m | 77,3 | 54,0 | 3,0 | RCMD+/-RS | 203 | 6304 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 88 |
| 120 | w | 68,9 | 32,2 | 2,0 | RCUD | 360 | 478 | 2,5 | 2,1 | 25 | 27 | 2 |
| 121 | w | 67,6 | 110,5 | 1,5 | RCMD+/-RS | 126 | 270 | n.b. | 1,8 | n.b. | 19 | 0 |
| 122 | w | 69,7 | 36,1 | 2,0 | RCUD | 171 | 620 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 14 |
| 123 | m | 71,0 | 57,4 | 2,0 | RARS | 615 | 798 | 2,5 | n.b. | 13 | n.b. | 0 |
| 124 | w | 68,0 | 68,2 | 2,0 | RCMD+/-RS | 177 | 316 | n.b. | 2,2 | n.b. | 48 | 10 |
| 125 | w | 75,0 | 25,5 | 7,0 | RAEB-2 | 2459 | 3027 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 40 |
| 126 | w | 69,7 | 185,2 | 1,0 | RCUD | 117 | 225 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 127 | m | 25,7 | 34,8 | 1,0 | RCMD+/-RS | 67 | 69 | n.b. | 2,9 | n.b. | 25 | 0 |
| 128 | w | 69,7 | 11,4 | 5,5 | RAEB-1 | 671 | 1214 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 24 |
| 129 | m | 71,6 | 32,5 | 1,0 | RCMD+/-RS | 390 | 390 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 130 | m | 67,8 | 77,1 | 1,5 | CMML | 78 | 178 | 2,2 | 1,9 | 25 | 37 | 0 |
| 131 | w | 67,9 | 24,8 | 1,0 | RCUD | 84 | 101 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 132 | m | 80,3 | 18,7 | 2,5 | RARS | 148 | 876 | 1,6 | n.b. | n.b. | n.b. | 26 |
| 133 | m | 67,3 | 125,3 | 1,0 | RCUD | 358 | 261 | n.b. | 1,8 | n.b. | 44 | 0 |
| 134 | w | 73,4 | 68,8 | 2,0 | RCUD | 304 | 2300 | 2,7 | 2,1 | 20 | 71 | 34 |
| 135 | m | 65,6 | 39,2 | 0,0 | RCMD+/-RS | 88 | 123 | 3,1 | 3,3 | 29 | 37 | 0 |

| | | | | | | | | | | | | |
|-----|---|------|-------|-----|-----------|------|------|------|------|------|------|-----|
| 136 | w | 77,0 | 8,9 | 5,5 | RAEB-2 | 301 | 3245 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 18 |
| 137 | w | 76,6 | 49,7 | 3,0 | RCMD+/-RS | 3253 | 3169 | 1,4 | 1,2 | 80 | 106 | 148 |
| 138 | w | 76,9 | 1,9 | 3,0 | RCMD+/-RS | 622 | 662 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 10 |
| 139 | m | 63,2 | 74,0 | 2,0 | RCMD+/-RS | 190 | 1915 | 2,0 | 1,6 | 33 | 90 | 108 |
| 140 | m | 77,6 | 11,3 | 1,0 | RCMD+/-RS | 160 | 160 | 2,5 | n.b. | 22 | n.b. | 0 |
| 141 | w | 56,1 | 118,9 | 1,5 | RCMD+/-RS | 124 | 156 | n.b. | 2,7 | n.b. | 60 | 0 |
| 142 | w | 70,7 | 20,6 | 1,0 | RCUD | 423 | 271 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 2 |
| 143 | m | 64,6 | 85,8 | 1,5 | RCMD+/-RS | 657 | 1942 | n.b. | 2,3 | n.b. | 89 | 176 |
| 144 | w | 65,8 | 25,2 | 2,0 | RARS | 952 | 2736 | 1,9 | 1,5 | 50 | 108 | 66 |
| 145 | w | 65,5 | 15,4 | 5,5 | AML | 687 | 1763 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 48 |
| 146 | w | 52,8 | 80,6 | 1,5 | RCMD+/-RS | 134 | 1234 | 2,4 | n.b. | 40 | n.b. | 10 |
| 147 | m | 72,8 | 95,8 | 1,0 | RARS | 86 | 2079 | 3,2 | 2,1 | 37 | 62 | 54 |
| 148 | w | 74,0 | 8,6 | 3,5 | RAEB-1 | 92 | 376 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 4 |
| 149 | m | 46,4 | 146,5 | 6,0 | RAEB-1 | 423 | 436 | n.b. | 2,4 | n.b. | 47 | 16 |
| 150 | w | 72,1 | 27,8 | 2,0 | RARS | 1418 | 1323 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 8 |
| 151 | m | 62,1 | 29,3 | 5,5 | RAEB-2 | 76 | 432 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 10 |
| 152 | w | 60,4 | 41,9 | 2,0 | RCUD | 408 | 7507 | 1,9 | n.b. | n.b. | n.b. | 122 |
| 153 | w | 76,2 | 9,0 | 2,5 | RCMD+/-RS | 765 | 924 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 12 |
| 154 | w | 81,0 | 48,3 | 2,0 | RCUD | 203 | 713 | n.b. | 1,9 | n.b. | 35 | 8 |
| 155 | w | 74,1 | 64,4 | 2,5 | RARS | 666 | 5113 | 1,5 | 1,3 | 62 | 88 | 108 |
| 156 | m | 71,7 | 59,4 | 2,5 | RCMD+/-RS | 686 | 940 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 157 | m | 68,2 | 70,4 | 1,5 | RCMD+/-RS | 266 | 3308 | 2,2 | 1,8 | 39 | 115 | 300 |
| 158 | w | 73,9 | 32,2 | 4,5 | RAEB-1 | 204 | 894 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 20 |
| 159 | m | 81,9 | 52,7 | 2,5 | RCMD+/-RS | 217 | 3702 | 2,0 | 1,5 | 64 | 92 | 136 |
| 160 | m | 78,8 | 24,1 | 2,5 | sek. MDS | 487 | 1235 | 2,5 | 2,4 | 37 | 36 | 18 |
| 161 | m | 70,2 | 38,2 | 1,5 | CMML | 194 | 483 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 6 |
| 162 | m | 78,4 | 146,9 | 1,0 | RCMD+/-RS | 184 | 163 | 2,2 | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 163 | m | 77,0 | 26,3 | 1,5 | RCMD+/-RS | 38 | 38 | 2,2 | 2,0 | 48 | 54 | 2 |
| 164 | w | 70,1 | 90,5 | 1,0 | RCMD+/-RS | 62 | 103 | n.b. | 2,7 | n.b. | 25 | 0 |

| | | | | | | | | | | | | |
|-----|---|------|-------|------|-----------|------|------|------|------|------|------|-----|
| 165 | w | 65,5 | 30,3 | 3,0 | RCMD+/-RS | 765 | 1620 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 30 |
| 166 | w | 54,6 | 38,7 | 2,0 | 5q- | 54 | 373 | 2,5 | 2,1 | 36 | 52 | 6 |
| 167 | m | 73,6 | 36,6 | 6,5 | AML | 647 | 2569 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 40 |
| 168 | m | 81,0 | 55,9 | 2,0 | RCUD | 639 | 343 | 2,1 | n.b. | 26 | n.b. | 0 |
| 169 | m | 84,8 | 39,5 | 0,5 | CMML | 140 | 283 | 2,7 | 1,5 | 19 | 12 | 0 |
| 170 | w | 79,2 | 9,0 | 1,0 | RARS | 247 | 335 | 2,4 | 2,4 | 20 | 20 | 0 |
| 171 | w | 69,0 | 58,5 | 2,0 | RCMD+/-RS | 232 | 966 | 2,5 | 1,9 | 50 | 86 | 70 |
| 172 | m | 72,6 | 57,8 | 1,5 | RCMD+/-RS | 297 | 4987 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 60 |
| 173 | w | 83,7 | 8,2 | 7,0 | RAEB-2 | 2202 | 2202 | 1,1 | 1,1 | 31 | 31 | 8 |
| 174 | m | 77,1 | 69,2 | 2,0 | RCUD | 563 | 583 | n.b. | 1,7 | n.b. | 28 | 2 |
| 175 | w | 83,7 | 43,9 | 2,5 | RCMD+/-RS | 54 | 56 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 176 | w | 67,6 | 100,4 | 1,0 | RARS | 8 | 160 | 2,5 | 2,3 | 23 | 25 | 0 |
| 177 | m | 68,1 | 82,0 | 1,0 | RCUD | 680 | 278 | 2,0 | 1,5 | 67 | 57 | 8 |
| 178 | m | 80,3 | 37,1 | 2,0 | RCMD+/-RS | 572 | 346 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 179 | m | 78,5 | 23,4 | 2,0 | RARS | 198 | 75 | 2,0 | 2,4 | 33 | 31 | 0 |
| 180 | m | 69,4 | 47,4 | 1,0 | RCMD+/-RS | 602 | 5258 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 200 |
| 181 | w | 87,3 | 16,4 | 2,5 | RCMD+/-RS | 124 | 500 | 2,1 | n.b. | 58 | n.b. | 0 |
| 182 | w | 67,9 | 39,4 | 1,0 | RCMD+/-RS | 425 | 233 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 183 | m | 76,7 | 9,5 | 6,5 | AML | 1011 | 1134 | 1,9 | n.b. | n.b. | n.b. | 6 |
| 184 | w | 82,6 | 30,1 | 1,5 | RCMD+/-RS | 355 | 392 | 2,0 | 2,2 | 22 | 31 | 0 |
| 185 | w | 80,6 | 42,7 | 2,0 | RCUD | 178 | 1560 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 18 |
| 186 | m | 71,1 | 53,3 | 2,0 | RCMD+/-RS | 157 | 1019 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 40 |
| 187 | w | 48,1 | 30,4 | 7,0 | AML | 203 | 1234 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 66 |
| 188 | w | 75,0 | 28,4 | 2,0 | RCUD | 991 | 1891 | n.b. | 2,0 | n.b. | 74 | 14 |
| 189 | m | 70,5 | 2,3 | 7,0 | AML | 2737 | 2737 | 1,9 | 1,9 | 81 | 81 | 2 |
| 190 | w | 57,2 | 21,5 | 10,5 | sek. MDS | 578 | 1226 | 2,1 | 2,5 | 2 | 38 | 26 |
| 191 | m | 84,8 | 3,8 | 9,5 | RAEB-2 | 685 | 1098 | 1,6 | 1,7 | n.b. | 89 | 4 |
| 192 | m | 35,4 | 81,2 | 3,0 | CMML | 645 | 7568 | n.b. | 1,5 | n.b. | 93 | 192 |
| 193 | m | 58,7 | 22,1 | 1,5 | RAEB-1 | 324 | 467 | 1,6 | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |

| | | | | | | | | | | | | |
|-----|---|------|-------|------|-----------|------|------|------|------|------|------|----|
| 194 | m | 76,4 | 36,7 | 1,0 | RCUD | 19 | 48 | 2,4 | 2,5 | 36 | 31 | 0 |
| 195 | m | 71,8 | 43,2 | 2,0 | RCMD+/-RS | 377 | 473 | n.b. | 2,0 | n.b. | 47 | 4 |
| 196 | w | 60,8 | 122,0 | 1,0 | RCMD+/-RS | 22 | 171 | n.b. | 2,3 | n.b. | 24 | 0 |
| 197 | m | 56,6 | 118,7 | 1,0 | RCMD+/-RS | 523 | 915 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 10 |
| 198 | m | 67,1 | 35,4 | 1,0 | RCMD+/-RS | 70 | 73 | 3,0 | n.b. | 34 | n.b. | 0 |
| 199 | m | 68,5 | 85,1 | 1,0 | RCMD+/-RS | 362 | 2074 | 2,7 | 2,1 | 34 | 70 | 22 |
| 200 | m | 74,8 | 5,0 | 7,5 | AML | 812 | 812 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 4 |
| 201 | m | 81,1 | 10,8 | 6,5 | RAEB-2 | 934 | 1312 | 1,5 | 1,2 | 80 | 95 | 44 |
| 202 | m | 75,4 | 45,4 | 5,5 | RAEB-1 | 461 | 501 | 3,0 | 2,0 | 17 | 26 | 12 |
| 203 | w | 35,9 | 63,1 | 1,5 | RCMD+/-RS | 85 | 621 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 16 |
| 204 | m | 76,8 | 50,9 | 1,5 | RCMD+/-RS | 233 | 269 | 2,0 | 2,0 | 33 | 30 | 0 |
| 205 | w | 75,8 | 13,4 | 2,0 | sek. MDS | 429 | 438 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 206 | m | 79,8 | 27,4 | 2,5 | RCMD+/-RS | 462 | 897 | 1,8 | 1,6 | 40 | 36 | 22 |
| 207 | w | 65,7 | 161,3 | 1,0 | RCUD | 97 | 134 | 2,8 | n.b. | 21 | n.b. | 0 |
| 208 | w | 77,9 | 10,8 | 5,5 | RAEB-2 | 103 | 530 | 3,0 | 3,0 | 37 | 36 | 6 |
| 209 | m | 69,6 | 45,6 | 2,0 | RCUD | 797 | 1458 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 10 |
| 210 | w | 76,7 | 24,4 | 2,0 | RCUD | 1300 | 1420 | n.b. | 1,5 | n.b. | 22 | 14 |
| 211 | m | 55,2 | 96,9 | 2,0 | RARS+/-T | 340 | 1096 | 2,0 | n.b. | n.b. | n.b. | 6 |
| 212 | w | 70,8 | 88,4 | 2,0 | RCUD | 327 | 351 | n.b. | 2,3 | n.b. | 41 | 0 |
| 213 | m | 34,6 | 12,5 | 6,0 | AML | 105 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 6 |
| 214 | w | 71,1 | 13,8 | 4,0 | sek. MDS | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 2 |
| 215 | m | 83,4 | 32,3 | 1,5 | RCMD+/-RS | 185 | 198 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 216 | m | 70,9 | 166,0 | 1,0 | RARS | 220 | 411 | 2,6 | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 217 | w | 77,0 | 100,4 | 2,0 | RARS | 437 | 1472 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 4 |
| 218 | w | 67,3 | 3,0 | 10,0 | AML | n.b. | 98 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 4 |
| 219 | m | 76,4 | 9,4 | 2,0 | RCMD+/-RS | 792 | 2429 | 2,0 | 1,5 | 46 | 73 | 28 |
| 220 | m | 66,8 | 4,6 | 6,0 | AML | 1373 | 1413 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 4 |
| 221 | w | 68,7 | 49,4 | 1,5 | RCUD | 322 | 354 | 3,5 | n.b. | 35 | n.b. | 0 |
| 222 | w | 87,0 | 42,0 | 7,0 | RAEB-2 | 220 | 1595 | n.b. | 1,4 | n.b. | 63 | 32 |

| | | | | | | | | | | | | |
|-----|---|------|-------|-----|-----------|------|-------|------|------|------|------|-----|
| 223 | m | 39,3 | 97,2 | 1,5 | RCMD+/-RS | 271 | 332 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 224 | m | 78,4 | 119,3 | 2,0 | RCUD | 235 | 182 | n.b. | 2,1 | n.b. | 20 | 0 |
| 225 | w | 71,9 | 10,8 | 1,0 | RCUD | 246 | 248 | 2,9 | 2,9 | 16 | 16 | 0 |
| 226 | m | 70,2 | 28,3 | 1,0 | RCMD+/-RS | 228 | 293 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 2 |
| 227 | w | 70,6 | 118,4 | 2,0 | RARS | 259 | 6445 | n.b. | 1,3 | n.b. | 98 | 198 |
| 228 | w | 63,9 | 86,4 | 2,0 | RCUD | 489 | 1974 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 56 |
| 229 | m | 81,5 | 15,3 | 2,0 | CMML | 670 | 1156 | 1,6 | 1,4 | n.b. | 13 | 4 |
| 230 | w | 79,8 | 3,0 | 6,5 | AML | 1714 | 2134 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 10 |
| 231 | m | 72,8 | 33,1 | 1,0 | CMML | 767 | 745 | 2,3 | 1,6 | 36 | 12 | 2 |
| 232 | m | 59,9 | 82,0 | 1,5 | RCMD+/-RS | 324 | 365 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 4 |
| 233 | m | 76,1 | 19,9 | 3,0 | RCMD+/-RS | 397 | 654 | 1,8 | 1,8 | 31 | 31 | 2 |
| 234 | m | 71,3 | 20,9 | 2,0 | RCMD+/-RS | 290 | 335 | 3,3 | 3,2 | 34 | 27 | 0 |
| 235 | m | 62,6 | 121,0 | 1,0 | RCUD | 136 | 519 | n.b. | 2,3 | n.b. | 34 | 0 |
| 236 | w | 45,9 | 133,4 | 1,0 | RCUD | 32 | 56 | n.b. | 3,2 | n.b. | 31 | 0 |
| 237 | m | 21,2 | 200,5 | 1,5 | RCMD+/-RS | 229 | 269 | 2,8 | 2,1 | n.b. | 44 | 10 |
| 238 | w | 73,1 | 126,7 | 1,0 | RCUD | 464 | 526 | n.b. | 2,4 | n.b. | 32 | 0 |
| 239 | w | 11,5 | 228,7 | 2,0 | RCMD+/-RS | 134 | 1842 | n.b. | 3,0 | n.b. | 59 | 48 |
| 240 | w | 73,7 | 53,4 | 2,0 | RCUD | 265 | 440 | 1,6 | 1,6 | 35 | 35 | 0 |
| 241 | m | 51,2 | 152,6 | 2,0 | CMML | 1681 | 135 | 1,8 | n.b. | n.b. | n.b. | 8 |
| 242 | m | 73,0 | 23,1 | 6,0 | RAEB-2 | 228 | 338 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 2 |
| 243 | m | 71,0 | 118,4 | 2,0 | RCUD | 398 | 916 | 2,2 | 2,0 | 47 | 86 | 16 |
| 244 | w | 72,7 | 17,9 | 3,5 | RCMD+/-RS | 173 | 1578 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 28 |
| 245 | m | 67,7 | 80,4 | 1,0 | RCUD | 89 | 305 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 246 | m | 79,7 | 14,5 | 2,5 | RCMD+/-RS | 482 | 1086 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 32 |
| 247 | m | 94,2 | 24,7 | 1,0 | RCUD | 212 | 1764 | 2,30 | 1,40 | 33 | 49 | 10 |
| 248 | m | 71,9 | 111,8 | 1,0 | RCUD | 125 | 175 | n.b. | 2,0 | n.b. | 36 | 0 |
| 249 | m | 67,3 | 58,2 | 2,5 | RARS | 618 | 12457 | 2,2 | n.b. | n.b. | n.b. | 246 |
| 250 | m | 53,6 | 185,7 | 2,0 | RARS | 561 | 247 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 12 |
| 251 | w | 64,4 | 62,3 | 2,0 | RCMD+/-RS | 618 | 4897 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 108 |

| | | | | | | | | | | | | |
|-----|---|------|-------|-----|-----------|------|------|------|------|------|------|-----|
| 252 | m | 72,5 | 61,1 | 2,5 | RARS | 389 | 5234 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 148 |
| 253 | m | 72,8 | 28,0 | 2,0 | RCMD+/-RS | 1545 | 1735 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 40 |
| 254 | w | 79,6 | 33,7 | 2,0 | RARS | 174 | 2135 | 2,3 | n.b. | 32 | n.b. | 22 |
| 255 | m | 65,4 | 161,0 | 1,0 | RCUD | 248 | 304 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 256 | w | 69,7 | 96,0 | 2,0 | RARS | 257 | 496 | n.b. | 2,0 | n.b. | 37 | 10 |
| 257 | w | 75,0 | 86,9 | 1,0 | RARS | 772 | 727 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 258 | w | 47,7 | 42,9 | 2,0 | RCMD+/-RS | 299 | 3668 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 140 |
| 259 | m | 68,3 | 31,0 | 1,0 | RCMD+/-RS | 181 | 181 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 260 | m | 85,2 | 28,2 | 6,5 | RAEB-2 | 622 | 2765 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 46 |
| 261 | w | 72,0 | 12,4 | 2,0 | RCUD | 516 | 525 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 262 | w | 73,4 | 12,1 | 1,0 | RCMD+/-RS | 93 | 108 | n.b. | 2,2 | n.b. | 35 | 0 |
| 263 | m | 59,4 | 53,4 | 1,0 | RCMD+/-RS | 129 | 179 | 2,3 | n.b. | 39 | n.b. | 0 |
| 264 | w | 81,8 | 44,9 | 2,0 | RCUD | 618 | 1728 | n.b. | 1,6 | n.b. | 64 | 28 |
| 265 | m | 70,3 | 22,1 | 1,0 | RCMD+/-RS | 184 | 237 | 2,0 | 1,9 | 21 | 23 | 0 |
| 266 | m | 79,3 | 4,8 | 6,5 | RAEB-2 | 658 | 658 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 6 |
| 267 | w | 80,1 | 44,4 | 3,0 | RCMD+/-RS | 593 | 690 | n.b. | 2,4 | n.b. | 30 | 28 |
| 268 | m | 80,0 | 16,8 | 7,5 | AML | 773 | 1639 | 2,5 | 1,8 | 29 | 15 | 26 |
| 269 | w | 63,6 | 123,4 | 1,0 | RCUD | 87 | 145 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 270 | w | 66,2 | 14,2 | 5,0 | RAEB-2 | 325 | 2159 | 1,8 | n.b. | n.b. | n.b. | 14 |
| 271 | m | 63,1 | 30,4 | 1,0 | RCMD+/-RS | 431 | 664 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 272 | m | 82,0 | 18,0 | 6,5 | AML | 133 | 743 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 64 |
| 273 | w | 34,5 | 157,3 | 1,0 | RCUD | 42 | 68 | 2,3 | n.b. | 42 | n.b. | 0 |
| 274 | w | 83,1 | 20,5 | 4,5 | RAEB-1 | 301 | 1163 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 30 |
| 275 | w | 63,1 | 53,2 | 1,0 | RCMD+/-RS | 154 | 138 | 2,6 | n.b. | 20 | n.b. | 0 |
| 276 | w | 71,3 | 48,4 | 1,0 | RCMD+/-RS | 657 | 869 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 4 |
| 277 | m | 77,3 | 45,5 | 1,0 | RCMD+/-RS | 14 | 157 | 3,1 | 2,1 | 19 | 23 | 0 |
| 278 | w | 75,6 | 37,3 | 1,0 | RCMD+/-RS | 182 | 625 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 6 |
| 279 | m | 42,2 | 153,5 | 2,0 | RCUD | 45 | 56 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 280 | w | 86,8 | 33,8 | 1,5 | RCMD+/-RS | 521 | 526 | 2,1 | 2,1 | 31 | 17 | 0 |

| | | | | | | | | | | | | |
|-----|---|------|-------|------|-----------|------|-------|------|------|------|------|-----|
| 281 | m | 76,5 | 1,8 | 10,5 | AML | 2501 | 2501 | 1,5 | 1,5 | 85 | 85 | 10 |
| 282 | m | 62,8 | 64,0 | 2,0 | RCMD+/-RS | 186 | 2636 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 56 |
| 283 | w | 40,1 | 27,5 | 4,5 | RAEB-1 | 271 | 664 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 16 |
| 284 | m | 61,1 | 17,7 | 1,0 | CMML | 1234 | 989 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 10 |
| 285 | w | 67,8 | 113,8 | 1,5 | RCMD+/-RS | 78 | 179 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 286 | w | 75,0 | 29,2 | 1,5 | RCMD+/-RS | 352 | 270 | n.b. | 2,0 | n.b. | 30 | 0 |
| 287 | m | 65,0 | 68,6 | 2,5 | RCMD+/-RS | 592 | 3804 | 1,8 | n.b. | n.b. | n.b. | 138 |
| 288 | w | 71,6 | 48,2 | 1,5 | RCMD+/-RS | 117 | 252 | 3,0 | 2,5 | n.b. | n.b. | 0 |
| 289 | w | 85,3 | 31,6 | 2,0 | RCUD | 305 | 109 | 2,5 | 2,2 | 26 | 28 | 0 |
| 290 | m | 82,4 | 13,2 | 3,0 | RCMD+/-RS | 662 | 1678 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 30 |
| 291 | w | 60,4 | 16,0 | 4,5 | RCMD+/-RS | 181 | 367 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 4 |
| 292 | w | 58,3 | 8,9 | 2,0 | sek. MDS | 1144 | 3429 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 4 |
| 293 | m | 63,7 | 92,6 | 2,0 | RCUD | 306 | 8067 | 2,9 | 1,1 | n.b. | 99 | 106 |
| 294 | w | 62,0 | 154,9 | 2,0 | RCUD | 170 | 1012 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 20 |
| 295 | m | 76,1 | 69,3 | 1,0 | RCUD | 208 | 209 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 296 | w | 69,1 | 68,4 | 1,0 | RCUD | 120 | 1002 | 2,3 | 1,8 | 22 | 42 | 2 |
| 297 | w | 68,6 | 55,0 | 2,5 | RCMD+/-RS | 403 | 11243 | 2,1 | n.b. | n.b. | n.b. | 316 |
| 298 | m | 65,1 | 45,4 | 5,5 | RAEB-1 | 369 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 4 |
| 299 | m | 64,3 | 75,0 | 2,0 | RCMD+/-RS | 670 | 1294 | 1,8 | 1,3 | 21 | 100 | 140 |
| 300 | w | 73,3 | 11,7 | 6,5 | RAEB-1 | 140 | 2891 | 2,7 | 1,7 | 11 | 36 | 18 |
| 301 | m | 75,1 | 20,1 | 6,5 | AML | 228 | 756 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 24 |
| 302 | m | 70,5 | 178,4 | 2,0 | RARS | 347 | 447 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 8 |
| 303 | w | 77,0 | 23,6 | 2,0 | RARS | 662 | 431 | 2,1 | n.b. | 28 | n.b. | 0 |
| 304 | m | 83,7 | 66,2 | 1,0 | RCMD+/-RS | 103 | 252 | 2,3 | 2,2 | 21 | 26 | 0 |
| 305 | w | 66,2 | 139,4 | 1,0 | RARS | 483 | 5388 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 122 |
| 306 | m | 61,3 | 101,4 | 1,0 | RARS | 721 | 1265 | n.b. | 1,9 | n.b. | 76 | 0 |
| 307 | w | 66,9 | 177,4 | 1,0 | RCUD | 97 | 123 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 308 | m | 79,1 | 58,4 | 1,0 | RCUD | 204 | 234 | 2,2 | n.b. | 39 | n.b. | 0 |
| 309 | w | 42,6 | 110,5 | 1,5 | RCMD+/-RS | 189 | 1734 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 20 |

| | | | | | | | | | | | | |
|-----|---|------|-------|-----|-----------|------|------|------|------|------|------|-----|
| 310 | w | 79,6 | 116,0 | 2,0 | RARS | 809 | 5262 | n.b. | 1,9 | n.b. | 87 | 80 |
| 311 | w | 83,1 | 16,3 | 1,0 | RCMD+/-RS | 250 | 250 | 2,3 | 2,7 | 31 | 31 | 0 |
| 312 | m | 77,1 | 21,6 | 1,5 | CMML | 220 | 364 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 313 | m | 74,5 | 14,4 | 2,0 | RARS | 62 | 18 | 2,2 | 2,9 | 7 | 8 | 4 |
| 314 | m | 76,7 | 36,0 | 3,0 | RAEB-1 | 135 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 315 | m | 64,5 | 105,4 | 1,0 | RCUD | 189 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 316 | w | 75,0 | 15,3 | 7,0 | RAEB-2 | 664 | 4014 | n.b. | 1,9 | n.b. | 90 | 102 |
| 317 | m | 81,7 | 119,8 | 1,0 | RCUD | 295 | 278 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 318 | m | 77,5 | 45,4 | 2,0 | RARS | 152 | 152 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 319 | w | 57,7 | 53,4 | 1,5 | RCUD | 53 | 46 | 2,3 | 2,4 | 22 | 30 | 0 |
| 320 | w | 85,7 | 71,8 | 2,0 | 5q- | 36 | 3084 | 2,4 | 1,5 | 29 | 93 | 106 |
| 321 | w | 73,9 | 9,1 | 4,5 | RAEB-1 | 990 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 10 |
| 322 | m | 66,0 | 138,4 | 1,0 | RCUD | 234 | 208 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 2 |
| 323 | m | 65,4 | 35,2 | 4,5 | RAEB-1 | 435 | 2490 | n.b. | 1,7 | n.b. | 88 | 60 |
| 324 | w | 82,2 | 31,0 | 6,5 | RAEB-2 | 242 | 7404 | n.b. | 1,4 | n.b. | 90 | 74 |
| 325 | m | 73,0 | 16,0 | 1,5 | CMML | 211 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 4 |
| 326 | w | 80,3 | 49,4 | 1,0 | RCUD | 238 | 232 | 2,3 | 1,9 | 26 | 31 | 0 |
| 327 | m | 72,8 | 15,2 | 1,0 | RCMD+/-RS | 153 | 153 | 2,4 | n.b. | 35 | n.b. | 0 |
| 328 | w | 67,6 | 132,7 | 1,0 | RARS | 1122 | 1120 | n.b. | 1,6 | n.b. | 51 | 4 |
| 329 | m | 76,5 | 10,4 | 2,5 | RCMD+/-RS | 315 | 678 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 12 |
| 330 | m | 82,4 | 25,2 | 3,5 | RCMD+/-RS | 493 | 1713 | 1,5 | 1,2 | 70 | 89 | 64 |
| 331 | m | 82,3 | 7,8 | 7,0 | RAEB-2 | 356 | 1059 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 28 |
| 332 | w | 71,8 | 13,5 | 6,0 | RAEB-2 | 172 | 1283 | 2,8 | n.b. | 38 | n.b. | 14 |
| 333 | w | 79,1 | 22,1 | 2,0 | CMML | 172 | 435 | n.b. | 1,9 | n.b. | 25 | 8 |
| 334 | m | 75,1 | 7,5 | 2,0 | RCUD | 705 | 705 | 2,0 | 2,0 | 48 | 48 | 0 |
| 335 | m | 72,3 | 26,0 | 1,5 | RCMD+/-RS | 130 | 565 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 10 |
| 336 | m | 83,6 | 28,3 | 3,0 | RAEB-1 | 343 | 690 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 16 |
| 337 | w | 81,4 | 74,8 | 1,0 | RCUD | 186 | 176 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 338 | w | 72,5 | 6,7 | 6,5 | RAEB-2 | 1356 | 2004 | 2,0 | n.b. | n.b. | n.b. | 4 |

| | | | | | | | | | | | | |
|-----|---|------|-------|-----|-----------|------|-------|------|------|------|------|-----|
| 339 | m | 65,6 | 79,8 | 2,0 | RARS | 1167 | 938 | n.b. | 1,7 | n.b. | 6 | 0 |
| 340 | w | 88,5 | 14,2 | 3,0 | sek. MDS | 313 | 3095 | 1,7 | 0,9 | 37 | 90 | 40 |
| 341 | m | 68,2 | 35,4 | 6,0 | AML | 916 | 5078 | 1,8 | 1,7 | 71 | 98 | 54 |
| 342 | w | 86,3 | 31,3 | 2,5 | RCMD+/-RS | 721 | 1114 | n.b. | 1,9 | n.b. | n.b. | 26 |
| 343 | w | 72,5 | 136,9 | 2,0 | RCUD | 89 | 5359 | 1,7 | 1,4 | n.b. | 93 | 202 |
| 344 | w | 74,8 | 76,4 | 1,0 | RCMD+/-RS | 112 | 9361 | n.b. | 1,4 | n.b. | 92 | 160 |
| 345 | w | 82,0 | 25,1 | 2,5 | RCMD+/-RS | 278 | 3206 | n.b. | 1,6 | n.b. | 76 | 52 |
| 346 | w | 75,1 | 10,7 | 8,0 | AML | 104 | 1326 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 28 |
| 347 | m | 71,6 | 28,0 | 2,5 | RCMD+/-RS | 1014 | 2738 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 46 |
| 348 | w | 77,1 | 49,6 | 2,5 | RCMD+/-RS | 733 | 10422 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 140 |
| 349 | w | 51,6 | 38,3 | 2,0 | RCUD | 149 | 199 | 2,4 | n.b. | 16 | n.b. | 0 |
| 350 | w | 88,7 | 27,0 | 1,5 | RCMD+/-RS | 22 | 43 | 3,7 | 3,3 | 58 | 15 | 0 |
| 351 | w | 73,7 | 39,1 | 1,0 | RCMD+/-RS | 368 | 436 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 352 | w | 75,9 | 22,0 | 1,0 | RCUD | 190 | 231 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 353 | m | 81,8 | 80,2 | 2,0 | RCUD | 346 | 2156 | n.b. | n.b. | n.b. | 83 | 64 |
| 354 | m | 82,3 | 23,2 | 2,0 | RARS | 467 | 467 | 2,0 | n.b. | 82 | n.b. | 0 |
| 355 | m | 77,6 | 25,3 | 1,0 | RCMD+/-RS | 940 | 1053 | 2,3 | 2,1 | 40 | 41 | 0 |
| 356 | w | 65,6 | 143,1 | 1,0 | RCUD | 192 | 58 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 357 | w | 45,9 | 135,4 | 3,0 | RCMD+/-RS | 795 | 1633 | n.b. | 2,6 | n.b. | 16 | 138 |
| 358 | w | 85,5 | 32,8 | 2,5 | RCUD | 748 | 3892 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 130 |
| 359 | m | 77,2 | 35,8 | 2,0 | RCMD+/-RS | 356 | 1411 | 1,8 | 1,7 | 55 | 90 | 34 |
| 360 | m | 62,9 | 30,1 | 3,0 | sek. MDS | 325 | 1245 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 4 |
| 361 | w | 63,7 | 10,5 | 2,0 | RARS+/-T | 592 | 590 | 1,7 | 1,7 | 20 | 5 | 4 |
| 362 | w | 69,6 | 46,4 | 6,5 | RAEB-2 | 118 | 3527 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 50 |
| 363 | m | 87,9 | 28,6 | 2,0 | RARS+/-T | 550 | 931 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 10 |
| 364 | w | 56,5 | 52,4 | 1,5 | RCMD+/-RS | 189 | 193 | 2,3 | 2,7 | 29 | 18 | 0 |
| 365 | m | 54,0 | 186,2 | 1,0 | RCMD+/-RS | 84 | 144 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 366 | w | 59,2 | 25,0 | 2,0 | 5q- | n.b. | 36 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 367 | m | 55,2 | 61,8 | 3,0 | RCMD+/-RS | 289 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 32 |

| | | | | | | | | | | | | |
|-----|---|------|-------|-----|-----------|------|------|------|------|------|------|-----|
| 368 | m | 80,6 | 84,0 | 2,0 | 5q- | 626 | 4271 | n.b. | 2,5 | n.b. | 92 | 170 |
| 369 | m | 80,0 | 15,8 | 4,5 | RCMD+/-RS | 845 | 2246 | 2,3 | 1,9 | 48 | 73 | 16 |
| 370 | w | 80,7 | 23,0 | 2,0 | sek. MDS | 966 | 2144 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 12 |
| 371 | w | 68,9 | 55,7 | 3,5 | RCMD+/-RS | 457 | 3983 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 80 |
| 372 | w | 77,5 | 38,0 | 1,0 | RARS | 324 | 345 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 373 | w | 61,7 | 179,5 | 1,0 | RCUD | 77 | 36 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 374 | m | 68,2 | 25,5 | 8,0 | sek. MDS | 618 | 3276 | 2,2 | n.b. | n.b. | n.b. | 78 |
| 375 | m | 74,9 | 6,5 | 7,0 | AML | 804 | 2897 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 38 |
| 376 | m | 90,8 | 20,1 | 2,0 | RCMD+/-RS | 102 | 126 | 2,30 | 1,60 | 22 | 26 | 2 |
| 377 | w | 61,6 | 6,1 | 6,0 | AML | 216 | 1279 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 18 |
| 378 | w | 68,0 | 60,5 | 1,0 | RARS | 167 | 4283 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 86 |
| 379 | w | 69,5 | 36,6 | 2,0 | RARS | 341 | 1354 | 1,8 | 2,0 | 61 | 72 | 0 |
| 380 | w | 62,2 | 31,1 | 6,5 | RAEB-2 | 315 | 7331 | 2,5 | n.b. | 43 | n.b. | 56 |
| 381 | w | 78,4 | 42,1 | 2,0 | RCUD | 652 | 875 | 1,9 | 2,0 | 51 | 56 | 0 |
| 382 | w | 82,9 | 62,1 | 2,0 | RCUD | 455 | 2260 | 2,8 | 2,5 | 43 | 87 | 88 |
| 383 | w | 61,1 | 36,6 | 6,5 | AML | 418 | 2161 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 32 |
| 384 | w | 78,8 | 28,6 | 1,0 | RCMD+/-RS | 404 | 546 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 385 | w | 66,8 | 97,6 | 2,0 | RCUD | 573 | 5114 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 94 |
| 386 | w | 69,6 | 28,6 | 7,0 | AML | 455 | 3789 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 52 |
| 387 | w | 86,6 | 49,8 | 2,0 | RARS | 325 | 5887 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 58 |
| 388 | m | 59,5 | 36,4 | 3,5 | RARS+/-T | 814 | 8324 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 212 |
| 389 | m | 67,2 | 50,9 | 1,5 | RCMD+/-RS | 572 | 501 | 2,3 | 2,4 | 48 | 64 | 24 |
| 390 | m | 61,7 | 110,2 | 1,0 | RCMD+/-RS | 72 | 8754 | 2,4 | n.b. | n.b. | n.b. | 164 |
| 391 | m | 51,7 | 34,1 | 4,5 | RCMD+/-RS | 518 | 7256 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 94 |
| 392 | m | 71,9 | 52,5 | 2,5 | RARS | 404 | 5794 | 2,7 | n.b. | n.b. | n.b. | 206 |
| 393 | m | 71,6 | 91,9 | 1,0 | RCMD+/-RS | 129 | 1231 | 2,6 | n.b. | n.b. | n.b. | 48 |
| 394 | m | 62,7 | 151,3 | 1,0 | RCMD+/-RS | 1276 | 3928 | 2,2 | 1,9 | 39 | 88 | 4 |
| 395 | m | 67,7 | 52,4 | 1,5 | CMML | 325 | 423 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 396 | m | 37,7 | 60,7 | 2,0 | RCUD | 197 | 68 | 2,4 | 2,5 | 25 | 22 | 0 |

| | | | | | | | | | | | | |
|-----|---|------|-------|-----|-----------|-------|-------|------|------|------|------|-----|
| 397 | m | 54,3 | 8,0 | 6,5 | AML | 353 | 467 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 4 |
| 398 | m | 66,9 | 2,2 | 7,0 | RAEB-2 | 652 | 652 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 2 |
| 399 | m | 60,2 | 175,3 | 1,0 | RCMD+/-RS | 229 | 196 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 400 | m | 65,6 | 15,3 | 3,5 | RCMD+/-RS | 1815 | 8472 | 1,7 | n.b. | 85 | n.b. | 80 |
| 401 | m | 83,2 | 153,0 | 2,0 | RARS | 495,0 | 19 | 1,6 | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 402 | m | 69,9 | 19,1 | 1,0 | RARS | 323 | 684 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 20 |
| 403 | w | 50,3 | 27,6 | 3,0 | RCMD+/-RS | 529 | 884 | 1,8 | 2,0 | 51 | 35 | 8 |
| 404 | m | 85,1 | 21,4 | 2,5 | RARS+/-T | 510 | 3245 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 66 |
| 405 | m | 80,9 | 25,6 | 7,0 | RAEB-2 | 302 | 867 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 58 |
| 406 | m | 68,4 | 55,4 | 2,5 | CMML | 50 | 1408 | 3,3 | n.b. | 6 | n.b. | 58 |
| 407 | w | 67,3 | 166,0 | 1,5 | RCMD+/-RS | 48 | 78 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 408 | w | 68,2 | 15,4 | 3,0 | RAEB-1 | 87 | 99 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 409 | w | 78,3 | 34,4 | 3,5 | RAEB-1 | 97 | 1456 | n.b. | 2,0 | n.b. | 42 | 30 |
| 410 | m | 68,6 | 31,8 | 1,0 | RARS | 732 | 1001 | 2,5 | n.b. | 33 | n.b. | 0 |
| 411 | m | 62,1 | 120,6 | 1,0 | RCUD | 56 | 140 | n.b. | 2,1 | n.b. | 21 | 0 |
| 412 | m | 66,2 | 108,3 | 2,0 | RARS+/-T | 166 | 1440 | n.b. | 1,4 | n.b. | 21 | 14 |
| 413 | m | 83,6 | 25,8 | 5,0 | RAEB-2 | 254 | 685 | n.b. | 0,8 | n.b. | 40 | 30 |
| 414 | m | 67,6 | 13,4 | 2,5 | RCMD+/-RS | 697 | 1235 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 36 |
| 415 | w | 75,3 | 12,6 | 1,0 | RCUD | 44 | 245 | 3,6 | 2,6 | 17 | 13 | 2 |
| 416 | w | 63,2 | 54,4 | 1,0 | RCUD | 287 | 87 | 2,4 | n.b. | 26 | n.b. | 0 |
| 417 | m | 76,0 | 4,2 | 6,5 | CMML | 987 | 1337 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 6 |
| 418 | m | 60,6 | 89,8 | 2,5 | RCMD+/-RS | 769 | 1010 | 2,3 | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 419 | m | 80,3 | 18,4 | 6,0 | sek. MDS | 365 | 799 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 8 |
| 420 | m | 62,2 | 49,8 | 1,0 | RCMD+/-RS | 1193 | 1485 | n.b. | 1,6 | n.b. | 93 | 14 |
| 421 | w | 63,2 | 4,0 | 6,5 | RAEB-2 | 459 | 563 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 12 |
| 422 | w | 57,7 | 182,9 | 1,0 | RCMD+/-RS | 205 | 14458 | n.b. | 1,4 | n.b. | 98 | 136 |
| 423 | w | 18,7 | 62,7 | 1,5 | RCMD+/-RS | 69 | 1345 | n.b. | 1,9 | n.b. | 63 | 26 |
| 424 | w | 72,4 | 73,4 | 1,0 | RCUD | 97 | 101 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 425 | m | 76,6 | 50,5 | 1,0 | RARS | 666 | 875 | 1,9 | 1,7 | 70 | 34 | 6 |

| | | | | | | | | | | | | |
|-----|---|------|-------|------|-----------|------|------|------|------|------|------|-----|
| 426 | w | 72,9 | 67,7 | 2,0 | RARS | 442 | 1248 | n.b. | 1,7 | n.b. | 86 | 26 |
| 427 | m | 58,3 | 183,5 | 1,0 | RCMD+/-RS | 131 | 154 | n.b. | 2,7 | n.b. | 23 | 0 |
| 428 | w | 87,8 | 7,6 | 2,0 | RARS | 408 | 404 | 2,8 | n.b. | 28 | n.b. | 0 |
| 429 | m | 59,5 | 127,4 | 1,5 | RCMD+/-RS | n.b. | 1231 | n.b. | 2,4 | n.b. | 61 | 0 |
| 430 | m | 70,6 | 13,3 | 10,0 | RAEB-2 | 373 | 1687 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 62 |
| 431 | w | 48,3 | 256,5 | 1,0 | RCUD | 149 | 154 | 2,5 | 2,6 | 31 | 34 | 0 |
| 432 | m | 25,0 | 93,4 | 1,0 | RCMD+/-RS | 345 | 31 | 2,4 | 3,5 | 34 | 22 | 0 |
| 433 | m | 59,1 | 40,7 | 1,0 | RCMD+/-RS | 97 | 231 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 4 |
| 434 | w | 65,8 | 74,3 | 2,0 | RARS | 455 | 1015 | n.b. | 1,9 | n.b. | 29 | 0 |
| 435 | w | 54,5 | 21,7 | 6,5 | AML | 115 | 283 | 2,4 | 1,9 | 41 | 28 | 8 |
| 436 | w | 63,5 | 60,9 | 4,5 | sek. MDS | 59 | 4398 | n.b. | 1,5 | n.b. | 89 | 80 |
| 437 | m | 77,6 | 68,5 | 1,0 | RCMD+/-RS | 377 | 715 | n.b. | 2,1 | n.b. | 24 | 2 |
| 438 | w | 88,0 | 28,4 | 2,0 | RCMD+/-RS | 81 | 185 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 6 |
| 439 | m | 80,3 | 47,1 | 1,0 | RARS | 452 | 2881 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 90 |
| 440 | m | 75,5 | 51,3 | 1,5 | RCMD+/-RS | 124 | 8066 | n.b. | 1,6 | n.b. | 122 | 196 |
| 441 | w | 80,3 | 14,0 | 3,5 | RCMD+/-RS | 876 | 589 | 2,4 | 2,6 | 71 | 35 | 16 |
| 442 | m | 85,5 | 5,4 | 7,5 | RAEB-2 | 755 | 2177 | 1,9 | 1,5 | 60 | 90 | 22 |
| 443 | m | 87,7 | 4,9 | 6,0 | AML | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 22 |
| 444 | m | 81,3 | 9,2 | 6,5 | AML | 563 | 983 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 24 |
| 445 | w | 64,4 | 37,4 | 2,5 | RCUD | 84 | 26 | 2,8 | 3,2 | 11 | 7 | 36 |
| 446 | w | 71,8 | 60,4 | 1,0 | RCMD+/-RS | 173 | 145 | 2,1 | 2,2 | 27 | 34 | 0 |
| 447 | m | 75,2 | 55,0 | 1,0 | RARS | 203 | 567 | 2,4 | n.b. | 42 | n.b. | 8 |
| 448 | w | 71,4 | 8,9 | 7,5 | RAEB-2 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 14 |
| 449 | m | 68,1 | 75,4 | 1,0 | RCMD+/-RS | 234 | 3102 | 2,6 | n.b. | n.b. | n.b. | 56 |
| 450 | m | 70,6 | 117,0 | 3,5 | RCMD+/-RS | 440 | 6093 | 1,9 | 1,7 | 36 | 146 | 116 |
| 451 | w | 69,5 | 46,4 | 2,5 | 5q- | 213 | 341 | 2,9 | 2,9 | 29 | 11 | 16 |
| 452 | m | 55,4 | 71,4 | 1,0 | RCMD+/-RS | 311 | 369 | 2,0 | 1,8 | 29 | 38 | 0 |
| 453 | w | 64,2 | 8,7 | 2,0 | RCUD | 2382 | 2219 | 2,0 | n.b. | 11 | n.b. | 4 |
| 454 | m | 76,6 | 42,2 | 1,0 | RCMD+/-RS | 200 | 224 | 2,4 | 2,6 | 28 | 24 | 0 |

| | | | | | | | | | | | | |
|-----|---|------|-------|-----|-----------|------|-------|------|------|------|------|-----|
| 455 | m | 74,0 | 14,3 | 4,0 | RAEB-1 | 734 | 2010 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 16 |
| 456 | w | 74,8 | 17,3 | 1,0 | RCUD | 385 | 356 | 2,0 | 2,0 | 26 | 31 | 0 |
| 457 | m | 70,6 | 11,7 | 2,0 | RCMD+/-RS | 105 | 125 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 458 | m | 54,2 | 86,5 | 1,5 | RCMD+/-RS | 344 | 557 | 2,1 | 1,9 | 27 | 39 | 4 |
| 459 | m | 73,2 | 55,2 | 3,0 | RCUD | 1220 | 1993 | 1,6 | 1,5 | n.b. | 65 | 8 |
| 460 | w | 64,8 | 124,7 | 3,5 | RARS | 1236 | 4585 | 1,7 | n.b. | 33 | n.b. | 178 |
| 461 | m | 76,6 | 60,5 | 1,0 | RCUD | 187 | 298 | 2,7 | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 462 | m | 72,2 | 86,7 | 1,0 | RCMD+/-RS | 170 | 6275 | n.b. | 1,6 | n.b. | 106 | 150 |
| 463 | m | 72,1 | 24,6 | 1,0 | RCMD+/-RS | 889 | 534 | 1,9 | n.b. | 47 | n.b. | 0 |
| 464 | m | 61,2 | 87,1 | 1,0 | RCMD+/-RS | 135 | 3478 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 76 |
| 465 | w | 78,0 | 46,5 | 1,0 | RARS | 807 | 2613 | 2,6 | 2,0 | 85 | 93 | 42 |
| 466 | m | 75,4 | 135,0 | 2,0 | RARS | 280 | 2622 | 2,1 | 1,5 | 38 | 94 | 58 |
| 467 | w | 73,4 | 49,9 | 2,5 | RCUD | 2756 | 1932 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 28 |
| 468 | w | 67,5 | 4,9 | 6,0 | RAEB-2 | 220 | 220 | 3,1 | 3,1 | 21 | 21 | 6 |
| 469 | w | 56,9 | 192,7 | 2,0 | RARS+/-T | 33 | 10169 | n.b. | 1,2 | n.b. | 91 | 190 |
| 470 | w | 76,6 | 30,6 | 2,0 | RCMD+/-RS | 240 | 3366 | 1,9 | 1,4 | 31 | 94 | 46 |
| 471 | m | 70,2 | 1,7 | 7,5 | RAEB-2 | 748 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 4 |
| 472 | m | 76,9 | 19,4 | 7,0 | RAEB-2 | 184 | 237 | n.b. | 2,2 | n.b. | 16 | 6 |
| 473 | m | 65,2 | 116,4 | 2,0 | RARS | 708 | 3112 | 1,5 | 1,4 | 46 | 59 | 8 |
| 474 | w | 59,7 | 207,3 | 1,0 | RCMD+/-RS | 128 | 827 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 |
| 475 | m | 62,3 | 183,5 | 1,0 | RARS | 1506 | 730 | 3,4 | 1,9 | n.b. | n.b. | 0 |
| 476 | w | 77,7 | 6,0 | 7,0 | RAEB-2 | 2071 | 3427 | 2,3 | n.b. | n.b. | n.b. | 20 |
| 477 | w | 81,8 | 8,1 | 5,0 | RAEB-1 | 256 | 401 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 16 |
| 478 | m | 75,5 | 1,0 | 9,5 | AML | 191 | 191 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 2 |
| 479 | w | 68,7 | 93,5 | 2,5 | RCUD | 435 | 15106 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 208 |
| 480 | w | 84,9 | 7,5 | 7,0 | AML | 148 | 567 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 22 |
| 481 | w | 75,5 | 181,9 | 2,0 | RARS | 402 | 3528 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 48 |
| 482 | m | 66,9 | 101,8 | 1,0 | RCMD+/-RS | 168 | 4331 | n.b. | 1,5 | n.b. | 92 | 100 |
| 483 | m | 80,6 | 39,6 | 1,0 | RCMD+/-RS | 248 | 218 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 2 |

| | | | | | | | | | | | | |
|-----|---|------|------|-----|-----------|------|------|------|------|------|------|----|
| 484 | m | 52,1 | 20,4 | 1,5 | CMML | 2015 | 5683 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 78 |
| 485 | w | 70,9 | 16,0 | 1,5 | RCMD+/-RS | 448 | 1181 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 6 |

Abbildungsverzeichnis

| | | |
|---------|--|----|
| Abb. 1 | Altersverteilung der 485 untersuchten Patienten..... | 25 |
| Abb. 2 | Verteilung der Diagnose gemäß WHO – Klassifikation der 485 Patienten..... | 26 |
| Abb. 3 | Altersverteilung der 485 analysierten Patienten in Abhängigkeit vom Geschlecht..... | 26 |
| Abb. 4 | Verteilung der Risikogruppen nach IPSS-R der 485 untersuchten Patienten..... | 28 |
| Abb. 5 | Darstellung der Verteilung des IPSS-R in Abhängigkeit der Grunderkrankung..... | 29 |
| Abb. 6 | Darstellung der mittleren Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht..... | 31 |
| Abb. 7 | Darstellung der mittleren Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Grunderkrankung..... | 32 |
| Abb. 8 | Darstellung der mittleren Überlebenszeit in Abhängigkeit vom IPSS-R.... | 33 |
| Abb. 9 | Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate in Abhängigkeit von der Grunderkrankung..... | 34 |
| Abb. 10 | Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate in Abhängigkeit vom IPSS-R..... | 35 |
| Abb. 11 | Darstellung des Ferritinwertes (in ng/ml) in Abhängigkeit der Grunderkrankung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und des letzten Vorstellungstermins..... | 38 |
| Abb. 12 | Darstellung des Ferritinwertes als Logarithmusfunktion in Abhängigkeit der Grunderkrankung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und des letzten Vorstellungstermins..... | 39 |
| Abb. 13 | Darstellung des Transferrinwertes (in mg/dl) in Abhängigkeit der Grunderkrankung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und des letzten Vorstellungstermins..... | 40 |
| Abb. 14 | Darstellung der Transferrinsättigung (in %) in Abhängigkeit der Grunderkrankung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und des letzten Vorstellungstermins..... | 41 |

Tabellenverzeichnis

| | | |
|------------|---|----|
| Tabelle 1 | Klassifikation der myelodysplastischen Syndrome nach FAB – Klassifikation..... | 11 |
| Tabelle 2 | Klassifikation der myelodysplastischen Syndrome nach WHO – Klassifikation..... | 12 |
| Tabelle 3 | Klassifikation der myelodysplastisch-myeloproliferativen Neoplasien nach WHO – Klassifikation..... | 13 |
| Tabelle 4 | Definition des revidierten IPSS – Scores (IPSS-R) zur Risiko-einschätzung bei myelodysplastischen Syndromen..... | 15 |
| Tabelle 5 | Subtypen gegliedert nach Häufigkeit des MDS – Subtyps unter Berücksichtigung des Geschlechts und Alters..... | 27 |
| Tabelle 6 | Tabellarische Darstellung des Durchschnittsalters der MDS – Subtypen..... | 27 |
| Tabelle 7 | IPSS-R in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht..... | 28 |
| Tabelle 8 | Anzahl der Transfusionen und deren Einfluss auf den Ferritinspiegel im Verlauf der Beobachtung..... | 36 |
| Tabelle 9 | Anzahl der Transfusionen und deren Einfluss auf den Transferrinwert..... | 37 |
| Tabelle 10 | Anzahl der Transfusionen und deren Einfluss auf die Transferrinsättigung..... | 37 |

Tabellenverzeichnis – Anhang

| | | |
|------------------|--|----|
| Anhang Tabelle 1 | International Prognostic Scoring System (IPSS), Überleben von MDS – Patienten..... | 61 |
| Anhang Tabelle 2 | Düsseldorf-Score-System (DSS), Überleben bei MDS – Patienten..... | 61 |
| Anhang Tabelle 3 | WHO classification based prognostic scoring system (WPSS)..... | 62 |
| Anhang Tabelle 4 | Referenzbereich Eisen..... | 62 |
| Anhang Tabelle 5 | Referenzbereich Ferritin..... | 62 |
| Anhang Tabelle 6 | Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs..... | 63 |

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Epidemiologie und Prognose myelodysplastischer Syndrome unter besonderer Berücksichtigung des Eisenstoffwechsels“

in Kooperation der Gemeinschaftspraxis Hämatologie und Onkologie PD Dr. med.habil. K. Jentsch-Ullrich, Dr. med. D. Tietze , (Dr. med. R. Uhle), Dr. med. G. Müller und Dr. med. H. Kröning und der Klinik für Hämatologie und Onkologie der medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg unter der Leitung von Prof. Dr. med. Th. Fischer mit Unterstützung von Frau PD Dr. med. habil. K. Jentsch-Ullrich ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 15.07.2016

Michaela Butryn

Danksagung

Mein überaus größter Dank gilt Frau PD Dr. med. habil. K. Jentsch-Ullrich für die Überlassung des interessanten Themas sowie anhaltende Unterstützung. Ohne ihre unendliche Geduld und Hartnäckigkeit hätte meine Dissertation nicht fertiggestellt werden können.

Weiterhin möchte ich mich bei den übrigen Kollegen der Gemeinschaftspraxis Hämatologie und Onkologie Frau Dr. med. R. Uhle, (Frau Dr. D. Tietze), Herrn Dr. med. G. Müller und Herrn Dr. med. H. Kröning sowie deren Mitarbeiterinnen für die Bereitstellung der Patientendaten bedanken.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Th. Fischer und seiner Klinik für Hämatologie und Onkologie, aus der weitere Patienten rekrutiert worden sind.

Ich danke darüber hinaus Herrn Prof. Dr. rer. nat. S. Kropf des Institutes für Biometrie und Medizinische Informatik für die Unterstützung bei den biometrischen Berechnungen.

Ein ganz besonderes Dankeschön gilt meiner Familie, meinen Freunden und insbesondere meinem lieben Freund Christian, welche mich in jeglicher Hinsicht bei der Vollendung dieser Arbeit unterstützt und immer wieder aufs Neue ermutigt haben.

Darstellung des Bildungsweges

Personalien

Name: Michaela Butryn
Geburtsdatum: 23.06.1987
Geburtsort: Halle (Saale)
Nationalität: Deutsch
Familienstand: ledig

Schulische Ausbildung

1993-1997: Grundschule Ottersleben, Magdeburg
1997-2006: Norbertusgymnasium, Magdeburg
01.04.2006: Allgemeine Hochschulreife

Hochschulstudium

2006- 2012 Studium der Humanmedizin, Otto-von-Guericke-Universität,
Magdeburg
05.09.2008: Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
02.11.2012: Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr

08/2011 - 11/2011: Universitätsklinik für Neurologie, Magdeburg
12/2011 - 01/2012: Universitätsklinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie,
Magdeburg
02/2012 - 03/2012: Mater Misericordiae University Hospital, Department for Surgery, Dublin
04/2012 - 07/2012: Universitätsklinik für Hämatologie und Onkologie, Magdeburg

Beruflicher Werdegang

seit 03/2012: Assistenzärztin in der Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum
Magdeburg

Veröffentlichungen

Lipka, D.B., Jentsch-Ullrich, K., **Butryn, M.**, Fischer, T.: Distribution of prognostic subgroups in a retrospective analysis of 149 patients with myelofibrosis in Berlin, Brandenburg, Saxony, and Saxony-Anhalt. *Onkologie*; 35 (suppl 6), pp: 12. 2012.

Lipka, D.B., **Butryn, M.**, Fischer, T., Jentsch-Ullrich, K.: Distribution of risk-factors and therapeutic implications in 416 polycythemia vera patients in Saxony-Anhalt, Saxony, Berlin and Brandenburg. *Onkologie*; 35 (suppl 6), pp: 12-13. 2012.

Magdeburg, den 15.07.2016

Michaela Butryn