**UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Zentrum für Onkologie
Interdisziplinäre Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation

Direktor: Prof. Dr. med. Nicolaus Kröger

# Einfluss der ATG-induzierten Hyperbilirubinämie auf das Überleben von Patienten nach allogener Blutstammzelltransplantation

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von: Dietlinde Janson

aus Bad Berleburg

Hamburg 2018

**Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 12.03.2018**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: PD Dr. Francis Ayuketang**

**Prüfungsausschuss, 2. Gutachter: Prof. Dr. Ingo Müller**

**Inhaltsverzeichnis**

**1. EINLEITUNG ..... 5**

1.1. DEFINTION DER HÄMATOPOIETISCHEN STAMMZELLTRANSPLANTATION ..... 5

1.2. FORMEN DER HÄMATOPOIETISCHEN STAMMZELLTRANSPLANTATION ..... 5

*1.2.1 Autologe HSCT ..... 5*

*1.2.2. Allogene HSCT ..... 5*

1.3. STAMMZELLQUELLEN ..... 6

*1.3.1. Knochenmark ..... 6*

*1.3.2. Periphere Stammzellen ..... 7*

*1.3.3. Nabelschnurblut ..... 8*

1.4. IMMUNOGENETISCHE GRUNDLAGEN DER ALLOGENEN HSCT ..... 8

1.5. SPENDERAUSWAHL BEI DER ALLOGENEN HSCT ..... 9

1.6. KONDITIONIERUNGSTHERAPIE ..... 9

1.7. IMMUNSUPPRESSIVE THERAPIE (GVHD-PROPHYLAXE) ..... 10

*1.7.1. Antithymozytenglobulin ..... 11*

1.8. KOMPLIKATIONEN DER ALLOGENEN HÄMATOPOIETISCHEN STAMMZELLTRANSPLANTATION ..... 12

*1.8.1. Infektionen ..... 12*

*1.8.2. Transplantatversagen (Graft failure) ..... 13*

*1.8.3. Spender-gegen- Wirt-Erkrankung (GvHD) ..... 13*

*1.8.4. Toxizität ..... 16*

1.9. URSACHEN DER HYPERBILIRUBINÄMIE IN DER FRÜHPHASE NACH ALLOGENER STAMMZELLTRANSPLANTATION ..... 16

*1.9.1. VOD ..... 17*

1.10. HÄMATOLOGISCHE ERKRANKUNGEN ..... 19

*1.10.1. Akute myeloische Leukämie (AML) ..... 19*

*1.10.2. Myelodysplastisches Syndrom (MDS) ..... 20*

*1.10.3 Myeloproliferative Neoplasien (MPN) ..... 22*

**2. ZIELSETZUNG ..... 24**

**3. METHODIK ..... 24**
3.1. DATENERHEBUNG ..... 24
3.2. STATISTISCHE ANALYSE ..... 24
3.3. PATIENTEN-UND SPENDERCHARAKTERISTIKA ..... 25
3.4. TRANSPLANTATCHARAKTERISTIKA ..... 27
3.5. CHARAKTERISTIKA DER KONDITIONIERUNGSTHERAPIE ..... 28
3.6. CHARAKTERISTIKA DER T-ZELL-DEPLETION ..... 29
3.7. CHARAKTERISTIKA DER GVHD-PROPHYLAXE ..... 30
3.8. AUFTRETEN EINER AKUTEN UND CHRONISCHEN SPENDER-GEGEN-WIRT-REAKTION (GVHD) ..... 31
**4. ERGEBNISSE ..... 33**
4.1. BILIRUBINERHÖHUNG AN VERSCHIEDEN ZEITPUNKTEN ..... 33
4.2. URSACHEN DER HYPERBILIRUBINÄMIE ..... 35
4.3. MORTALITÄT ..... 36
4.4. EIN-JAHRES-ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEITEN (OVERALL SURVIVAL, OS) ..... 37
*4.4.1. Gesamtkollektiv ..... 37*
*4.4.2. Patienten ..... 38*
*4.4.3. Spender ..... 42*
*4.4.4. Konditionierungstherapie ..... 50*
*4.4.5. T-Zell-Depletion ..... 54*
*4.4.6 Immunsuppressions-Charakteristika ..... 57*
*4.4.7. Bilirubin ..... 58*
*4.4.8. Zusammenfassende Auftellung der Ergebnisse der univariaten Analyse (Ein-Jahres-Überlebensrate) ..... 79*
4.5. KUMULATIVE INZIDENZEN (D 365) FÜR THERAPIEBEDINGTE STERBLICHKEIT (TRM) UND REZIDIVE DER GRUNDERKRANKUNG ..... 86
*4.5.1. Darstellung der Ergebnisse der kumulativen Inzidenzen (d 365) ..... 90*
4.6. KUMULATIVE INZIDENZEN FÜR DAS AUFTRETEN EINER AKUTEN GVHD (D 100) ..... 93
*4.6.1 Darstellung der Ergebnisse der kumulativen Inzidenzen für das Auftreten einer akuten GvHD (d 100) ..... 97*
4.7. MULTIVARIATE ANALYSE (GESAMTÜBERLEBEN) ..... 98
**5. DISKUSSSION ..... 99**
5.1. DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE ..... 99

5.2. LITERATURVERGLEICH ..... 102
5.3. AUSBLICK ..... 106

**6. ZUSAMMENFASSUNG ..... 106**
6.1. ZUSAMMENFASSUNG (ENGLISCH) ..... 107

**7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS ..... 108**

**8. LITERATURVERZEICHNIS ..... 111**

**9. TABELLENVERZEICHNIS ..... 120**

**10. ABBILDUNGSVERZEICHNIS ..... 122**

**11. DANKSAGUNG ..... 126**

**12. LEBENSLAUF ..... 127**

**13. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG ..... 129**

# 1. Einleitung

## 1.1. Defintion der hämatopoietischen Stammzelltransplantation

Die hämatopoietische Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) stellt eine kurative Therapieoption bei vielen malignen und nicht- malignen hämatologischen sowie von immunologischen und Stoffwechselerkrankungen dar.

## 1.2. Formen der hämatopoietischen Stammzelltransplantation

### 1.2.1 Autologe HSCT

Bei einer autologen HSCT werden dem Patienten die eigenen, aus dem peripheren Blut entnommenen Stammzellen nach einer knochenmarkschädigenden (myeloablativen) Therapie wieder zurückgeführt. Die Zellen werden dem Patienten dementsprechend vor der Einleitung einer hoch-dosierten Chemotherapie entnommen und nach einer Kryokonservierung wieder in die Blutbahn zurücktransfundiert. Das Ziel ist hierbei eine Regeneration der blutbildenden Zellen zu erreichen bzw. beschleunigen. Haupteinsatzgebiete dieser Transplantationsform sind maligne Lymphome (Morbus Hodgkin und Non Hodgkin-Lymphome), das multiple Myelom und auch solide Tumore (vor allem Hodentumore und Sarkome).

### 1.2.2. Allogene HSCT

Bei der allogenen HSCT werden die Zellen eines Familien- oder Fremdspenders, der dem Empfänger zwar genetisch nicht identisch ist, dessen immunologisches Profil (humanes Leukozyten-Antigen, HLA-Merkmale) jedoch weitestgehend mit dem des Empfängers kompatibel ist, transplantiert.

Die Zellen werden dem Spender heutzutage meist aus dem peripheren Blut nach einer vorrausgegangenen Stimulation mit Granulozyten-stimulierendem Faktor (granulocyte stimulating factor, G-CSF) entnommen. Mittels der mehrmaligen subkutanen Injektion von G-CSF werden die Stammzellen stimuliert, aus dem Knochenmark in das periphere Blut ausgeschwemmt und können dann durch eine Leukapherese gesammelt werden. Alternativ können die Stammzellen direkt aus dem Knochenmark des Spenders oder auch aus Nabelschnurblut entnommen werden (Kröger et al. 2015).

Der Patient erhält vor der Transplantation eine Konditionierungstherapie, die von zentraler Bedeutung im Transplantationsverfahren ist. Sie dient dazu, die eigene Blutbildung, die malignen Zellen als auch das eigene Immunsystem zu zerstören.

Haupteinsatzgebiete dieser Transplantationsform sind akute und chronische Leukämien, das myelodysplastische Syndrom (MDS), myeloproliferative Neoplasien (MPN), Lymphome und nicht-maligne hämatologische Erkrankungen (z.B. die Aplastische Anämie). Immundefekte (z.B. schwere kombinierte Immundefekte (SCID)), Hämoglobinopathien (Thalassämie, Sichelzellanämie) und auch angeborene Stoffwechselerkrankungen (z.B. Mucopolysaccharidosen) stellen vor allem bei Kindern Indikationen dar (Copelan 2006).

### 1.3. Stammzellquellen

Als Stammzellquellen stehen Stammzellen aus dem Knochenmark, dem peripheren Blut und aus Nabelschnurblut zur Verfügung. Hämatopoietische Stammzellen exprimieren auf ihrer Zelloberfläche das Antigen CD34, das als Marker für diese Stammzellenverwendet wird (Kröger et al. 2015).

#### 1.3.1. Knochenmark

Die Knochenmarkentnahme erfolgt beidseits aus dem hinteren Beckenkamm des Spenders. Der angestrebte Zellgehalt sind mindestens 2 x $10^8$ mononukleäre Zellen pro Kilogramm Körpergewicht, wobei das Empfängergewicht entscheidend ist. Als Zielvolumen werden für diese angestrebte Anzahl von mononukleären Zellen etwa 20ml Knochenmark pro Kilogramm Körpergewicht des Empfängers benötigt.

Der Eingriff findet in aller Regel in Bauchlage in Vollnarkose statt. Pro Punktionsstelle am hinteren Beckenkamm werden jeweils 3-10ml Knochenmark mittels Aspirationstechnik entnommen.
Um ein Koagulieren des gewonnenen Knochenmarkes zu verhindern, wird dem Präparat Heparin hinzugesetzt. Alternativ kann Citrat (Acid-Citrate-Dextrose-A, ACD-A) alleine oder in Kombination mit Heparin verwendet werden (Schaefer et al. 1991).
Da Knochenmarkblut auch eine sehr große Menge Erythrozyten enthält, muss auf eine Major-AB0- Kompatibilität geachtet werden. Bei nicht kompatiblen Spender und Empfängerblutgruppen müssen die Erythrozyten mittels einer Zellseparation aus dem Transplantat entfernt werden (Kröger et al. 2015).
Das Anwachsen der Zellen erfolgt meist 14-18 Tage nach Transplantation.

### 1.3.2. Periphere Stammzellen

Das heutzutage am häufigsten angewandte Quelle zur Stammzellgewinnnung ist die Leukapherese von peripheren Blutstammzellen.
Für dieses Verfahren ist eine Vorbehandlung des Spenders mit dem Wachstumsfaktor G-CSF nötig. G-CSF gehört zu der Gruppe der Zytokine und führt zu einer Ablösung der blutbildenden Stammzellen aus ihrer Nische im Knochenmark und folglich zu einer Ausschüttung der selbigen in die Blutbahn. Die Applikation von G-CSF erfolgt zweimal täglich subkutan ab dem fünften Tag vor der geplanten Stammzellapherese. Die empfohlene Dosierung von G-CSF liegt bei 7,5-10µg pro Kilogramm Körpergewicht des Spenders. Eine Zellzahl von 5-10 x $10^6$ CD34 positiver Zellen pro Kilogramm Körpergewicht des Empfängers wird angestrebt (Kröger et al. 2015).
Die Leukapherese bezeichnet eine Art der Zellseparation, bei der mittels Zentrifugalkraft die gewünschten Blutbestandteile gesammelt werden können. Neben den Blutstammzellen wird hier auch Plasma gewonnen. Das Blut wird dem Patienten zurückgeführt und durch den Zusatz von ADC-A ungerinnbar gemacht. Für die meist ambulant durchgeführte Leukapherese werden zwei möglichst große Venenverweilkanülen benötigt. Bei schlechtem peripherem Venenstatus ist die Anlage eines Shaldon-Katheters in die Vena jugularis interna oder in die Vena femoralis nötig.

Selten treten als schwerwiegende Nebenwirkung der G-CSF-Stimulation eine Anaphylaxie oder eine Milzruptur auf. Bislang wurden keine schwerwiegenden Langzeitnebenwirkungen beschrieben (Friedrichs et al. 2010).
Periphere gewonnene Stammzellzellen müssen nicht Blutgruppenkompatibel übertragen werden, da das gewonnene Apheresat keine bzw. nur einen geringen Anteil an Erythrozyten enthält.
Das Anwachsen der Stammzellen erfolgt meist 12-14 Tage nach Transplantation.

### 1.3.3. Nabelschnurblut

Nabelschnurblut findet seine Anwendung meist in den anglo-amerikanischen Ländern. Das direkt nach der Geburt gewonnene Nabelschnurblut wird unmittelbar nach der Entnahme kryokonserviert. Die Lagerung erfolgt in Nabelschnurbanken.
Nabelschnurblutprodukte enthalten weniger Stammzellen, sodass häufig zwei Produkte nötig sind. Für ein erfolgreiches Anwachsen des Transplantates ist eine Zellzahl von mindestens 3 x $10^7$ nukleären Zellen pro Kilogramm Körpergewicht des Empfängers erforderlich (Apperley et al. 2012).
Das Anwachsen der Stammzellen erfolgt meist nach einer medianen Zeit von 27 Tagen nach der Transplantation (Laughlin et al. 2004).
Die im Nabelschnurblut enthaltenen T-Zellen haben eine geringere Proliferationsaktivität. Dies führt zu einer Reduktion der Häufigkeit des Auftretens einer Spender-gegen-Wirt-Erkrankung (Rocha et al. 2004).

## 1.4. Immunogenetische Grundlagen der allogenen HSCT

Entscheidenden Einfluss auf die Kompatibilität von Spender und Empfänger haben die sogenannten humanen Leukozytenantigene. Diese Antigene werden als Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) bezeichnet. Der MHC enthält etwa 200 Gene und ist auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 lokalisiert. Es werden drei verschiedenen Antigenklassen unterteilt: Klasse I-Antigene, zu denen die Humanen Leukozyten Antigene (HLA)- A, B, und C- zählen, werden von fast allen kernhaltigen Zellen des menschlichen Körpers exprimiert. Klasse II-Antigene werden hingegen nur auf Zellen des Immunsystems präsentiert. Zu dieser Klasse

gehören die HLA-DR, -DQ und –DP-Antigene. Klasse III kodiert für das Komplementsystem und auch für den Tumornekrosefaktor (Apperley et al. 2012).
Das HLA-System weist einen hohen Polymorphismus auf und wird mit dem jeweiligen mütterlichen oder väterlichen Chromosom vererbt.
Für die Bestimmung der HLA-Antigene werden serologische Verfahren verwendet, für die hochauflösende Testung der HLA-Allele kommen molekularbiologische Verfahren zum Einsatz (Kröger et al. 2015).
Bei der Wahl des bestmöglichen Spenders sollte eine HLA-Kompatibilität (HLA match) vorliegen. Derzeit werden in Deutschland 10 HLA-Merkmale auf Übereinstimmung zwischen dem Spender und Empfänger auf den folgenden Loci untersucht: HLA-A, -B, -C, -DRB1 und -DQB1. Eine HLA- Inkompatibilität wird als mismatch bezeichnet. Prinzipiell gilt: je weniger Merkmale übereinstimmen, desto höher ist die Gefahr eines Transplantatversagens, der Ausbildung einer Graft versus Host Disease und der Ausbildung von schwerwiegenden Infekten.
Die größte Wahrscheinlichkeit der Übereinstimmung bei Familienspendern ist unterhalb von Geschwistern. Gemäß der kodominanten Vererbung liegt die Wahrscheinlichkeit hier bei 25%.

### 1.5. Spenderauswahl bei der allogenen HSCT

Neben der HLA-Kompatibilität spielen auch das Alter und Geschlecht des Spenders, der CMV-Status, die Blutgruppe und bei weiblichen Spendern die Anzahl der Schwangerschaften eine Rolle bei der Auswahl des passenden Spenders.

### 1.6. Konditionierungstherapie

Die Konditionierungstherapie, die der allogenen Transplantation vorgeschaltet ist, verfolgt im Wesentlichen drei Hauptziele. Erstes Ziel ist das Verhindern einer Abstoßung des Stammzelltransplantates mittels Immunsuppression. Zweites Ziel ist die Eradikation der für die jeweilige Grundkrankheit verantwortlichen Zellen. Drittes, und am wenigsten relevantes Ziel ist das Freimachen eines Raumes bzw. einer Nische im Knochenmark, in der sich die transplantierten Stammzellzellen später ansiedeln können (Apperly et al. 2012).

Eingesetzt werden sog. myeloablative Standardkonditionierungstherapien (myeloablative conditioning, MAC) und auch Konditionierungsregime, deren Intensität reduziert ist (reduced intensity conditioning, RIC).
Die klassische myeloablative Chemotherapie besteht aus einer Kombination aus einer Ganzkörperbestrahlung (total body irradiation, TBI) mit einer Dosis von 8-12 Gray in Kombination mit Chemotherapie (Cyclophosphamid oder Fludarabin). Alternativ kann eine alleinige Kombination aus Chemotherapie erfolgen (Busulfan kombiniert mit Cyclophosphamid oder Fludarabin) (Socié et al. 2001, Copelan et al. 2013).
Um die Konditionierungstherapie auch für ältere Patienten und Patienten mit Komorbiditäten möglich zu machen, wurden Dosis-reduzierte Regime (RIC) entwickelt, die nicht myeloablativ sind. Hierzu zählen Kombinationen aus einer TBI (Dosis: 2-4 Gy) mit Fludarabin oder niedriger dosiertes Busulfan kombiniert mit Fludarabin (McSweeney et al. 2001, Slavin et al. 1998). Hauptziel der RIC-Transplantation ist die Immunsuppression und weniger die Eradikation. Der Vorteil der RIC-Therapie liegt in der verminderten Toxizität. Dieses ermöglicht Stammzelltransplantationen auch bei älteren Patienten und bei Patienten mit Begleiterkrankungen durchzuführen.
Um einen besseren Erfolg bei refraktären oder rezidivierten Leukämien oder auch bei hoch-Risiko-Leukämien zu erreichen, kann der Therapie eine Chemotherapie nach dem FLAMSA-Protokoll (Fludarabin/Amsakrin/Cytarabin, FLAMSA) vorangestellt werden (Schneidawind et al. 2013, Krejci et al. 2013).

### 1.7. Immunsuppressive Therapie (GvHD-Prophylaxe)

Die Immunsuppression bei der allogenen HSCT dient in erster Linie des Verhinderns einer Transplantatabstoßung (Host versus graft- Effekt) und der Minimierung des Risikos einer Spender gegen-Wirt- Krankheit (Graft versus host-Disease). Der Wirkmechanismus der immunsuppressiven Therapie liegt in einer Hemmung der T-Zell-Funktion und in der T-Zell-Depletion.
Am häufigsten eingesetzt zur Hemmung der T-Zell-Funktion werden Glucocorticoide, Ciclosporin A (CsA), Tacrolimus (FK 506), Mycophenolatmofetil (MMF), Methotrexat (MTX), Sirolimus und Everolimus.

Die T-Zell-Depletion kann durch den Einsatz von Antikörpern, die gegen T-Zellen gerichtet sind (Antithymozytenglobulin oder Alemtuzumab), durch Chemotherapie (post- Transplantations-Cyclophosphamid) oder durch in- vitro-Methoden (CD $34^+$-hochangereicherte Transplantate) erreicht werden (Kröger et al. 2015, Reisner und Martelli 2000).

### 1.7.1. Antithymozytenglobulin

Antithymozytenglobulin (ATG) ist Bestandteil der Konditionierungstherapie und dient in erster Linie einer in vivo T-Zell-Depletion der Empfänger-eigenen T-Zellen (Grüllich et al. 2009). Die T-Zell-Depletion wiederum führt zu einer Reduktion der Inzidenz einer akuten und auch chronischen Spender-gegen-Wirt-Reaktion (Finke et al. 2009, Kröger et al. 2016).

Es handelt sich um einen humanisierten, polyklonalen Antikörper, der sowohl aus dem Blut von Pferden als auch aus Kaninchenblut gewonnen wird. Im Rahmen der Stammzelltransplantation wird vorwiegend Kaninchen-ATG verwendet. Pferde-ATG findet seine Anwendung meist bei Autoimmunerkrankungen wie der aplastischen Anämie (Scheinberg et al. 2011).

Das in der Stammzelltransplantation verwendete Kaninchen-ATG existiert in zwei verschiedenen Herstellungsformen von zwei verschiedenen Herstellerfirmen: polyklonales anti-humanes T-Lymphozyten Immunglobulin (ATG-Fresenius©, Neovii Biotech GmbH, Gräfeling, Germany) und polyklonales anti-Thymozyten-Immunglobulin (Thymoglobulin©, Sanofi-Aventis, Boston, USA). Für die Herstellung der Präparate wird jeweils ein unterschiedliches Antigen verwendet. Die Jurkat-JM-T-Zell-Linie, die von einem Patienten mit T-Zell-Leukämie abstammt, wird für die Herstellung von ATG-Fresenius verwendet. Für die Herstellung von Thymoglobulin hingegegen werden als Antigen menschliche Thymozyten von einem immun-gesunden Spender (meist Kinder) verwendet, die im Rahmen von Operationen im Herz-Thorax-Bereich gewonnen werden (Mohty 2007).

Die durch ATG ausgelöste T-Zell-Depletion wird durch verschiedene Mechanismen erreicht: Komplement-vermittelt, zelluläre Toxizität und auch durch eine CD95-vermittelte Induktion der Apoptose in aktivierten T-Zellen (Mohty 2007).

Die ATG-typischen Nebenwirkungen (Schüttelfrost, Fieber, Hautexanthem, Dyspnoe, Diarrhoen, Anstieg des Serum-Lactatwertes, disseminierte intravasale Gerinnung (DIC), Hypotension) lassen sich durch eine Interleukinfreisetzung, die durch den Zerfall bzw. den Angriff auf die T-Lymphozyten entsteht, erklären. In einigen Fällen kommt es als schwerwiegende Nebenwirkung zu einem systemischen inflammatorischen Response-Syndrom (SIRS) bis hin zu einer katecholaminpflichtigen Kreislaufinsuffizienz. Einige Wochen nach der Applikation kann es zum Auftreten einer Serum-Krankheit oder einer interstitiellen Nephritis kommen. Eine Erhöhung des Bilirubinwertes (bei meist normwertigen Transaminasen) wird bei bis zu 90% der Patienten beobachtet. (Pihusch et al. 2002). Diese Akutnebenwirkungen werden durch die Gabe von Antihistaminika und Glukokortikosteroiden an den Applikationstagen abgeschwächt.
Durch die T-Zell-Depletion haben die Patienten ein höheres Risiko für EBV- und CMV-Reaktivierungen (Walker et al. 2016).
Die Nebenwirkungen sind dosisabhängig, wobei die Standardosis von ATG-Fresenius bei 60mg/kgKG (aufgeteilt auf 3 Tage) liegt. Die Applikation erfolgt meist an den Tagen -3 bis -1 vor der Stammzelltransplantation.

## 1.8. Komplikationen der allogenen hämatopoietischen Stammzelltransplantation

Die Komplikationen im Verlauf einer HSCT sind vielfältig und neben dem Auftreten eines Rezidives der Hauptgrund für das Versterben der Patienten.

### 1.8.1. Infektionen

Durch die intensive Chemotherapie und die immunsuppressive Therapie wird das Immunsystem des Empfängers zerstört bzw. unterdrückt. Hierdurch fehlt den Patienten die Fähigkeit Krankheitserreger adäquat abzuwehren. Die Folgen sind zum Teil schwerwiegende bakterielle, virale (z.B. CMV, EBV), fungale (Aspergillus spp., Candida spp.) und auch opportunistische Infektionen (Toxoplasmose, Pneumocystis jirovecii) (Einsele et al. 2003). Hier kann es sich entweder um neu aufgetretene Infektionen handeln oder um eine Reaktivierung bereits im Körper

persistierender Erreger. Dementsprechend kommt der Prophylaxetherapie eine große Bedeutung zu (Ullmann et al. 2016).

### 1.8.2. Transplantatversagen (Graft failure)

Das primäre Graft failure bezeichnet das Ausbleiben des leukozytären Engraftments > 28 Tage nach erfolgter Stammzelltransplantation, während hingegen das sekundäre Graft failure definiert wird durch einen Abfall der neutrophilen Granulozyten <500/µl nach bereits stattgehabtem Engraftment.
Die Häufigkeit des Auftretens eines Transplantatversagens ist u.a. abhängig von der Grunderkrankung, der Konditionierungsintensität, der Stammzellquelle, der HLA-Kompatibilität.
Insgesamt liegt die Rate eines Graft failures bei <5% (Olsson et al. 2013).

### 1.8.3. Spender-gegen- Wirt-Erkrankung (GvHD)

Die Spender-gegen-Wirt Erkrankung (graft versus host disease, GvHD) gehört zu den am häufigsten vorkommenden Komplikationen nach einer allogenen Stammzelltransplantation.
Es handelt sich um eine Immunreaktion, bei der Spender-T-Lymphozyten-gegen Patienten-eigene Allo-Antigen-präsentierenden Zellen reagieren und somit Interleukin-vermittelt zu einer Gewebeschädigung führen (Ferrara et al. 2009).
Es wird zwischen der akuten und der chronischen GvHD unterschieden.
Die akute GvHD tritt typischerweise innerhalb der ersten 100 Tage nach Transplantation auf, während die chronische GvHD frühestens nach 100 Tagen auftritt. Es treten jedoch auch wiederholt, vor allem bei Patienten die eine dosisreduzierte Konditionierung erhalten oder die im Falle eines Krankheitsrezidives Spenderlymphozyten (DLI) erhalten , typischen Zeichen einer akuten GvHD später als an Tag 100 auf, sodass es auch zu einer late-onset akuten GvHD kommen kann. In seltenen Fällen kommt es zu einer Überlappung aus Zeichen einer akuten und chronischen GvHD vor (Overlap GvHD). Das National Institute of Health (NIH) hat eine entsprechende Klassifikation eingeführt (Filipovich et al. 2005).

*Tabelle 1: Kategorien der akuten und chronischen GvHD (NIH)*

| **Kategorie** | **Zeitpunkt (nach Tx oder DLI-Gabe)** | **Zeichen einer akuten GvHD** | **Zeichen einer chronischen GvHD** |
|---|---|---|---|
| **akute GvHD** | | | |
| klassisch | ≤100 Tage | ja | nein |
| persitierend, rezidivierend, late-onset | >100 Tage | ja | nein |
| **chronische GvHD** | | | |
| klassisch | ohne Zeitbegrenzung | nein | ja |
| overlap | ohne Zeitbegrenzung | ja | ja |

Die Stadien der akuten GvHD mit ihrer jeweiligen Organmanifestation nach Glucksberg (modifiziert nach Przepiorka et al. 1995) sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

*Tabelle 2: Stadieneinteilung der akuten GvHD (nach Prezpiorka 1995)*

| **Stadium** | **Haut** | **Darm** | **Leber** |
|---|---|---|---|
| 0 | kein Exanthem | Diarrhoen <0,5l/24h | Bilirubin <2mg/dl |
| 1 | Exanthem <25% der KÖF | Diarrhoen 0,5-1l/24h | Bilirubin 2-3mg/dl |
| 2 | Exanthem 25%-50% der KÖF | Diarrhoen 1-1,5l/24h | Bilirubin 3-6mg/dl |
| 3 | generalisiertes Exanthem | Diarrhoen >1,5l/24h | Bilirubin 6-15mg/dl |
| 4 | Ablösung der Haut und Blasenbildung | Ileus, Blutungszeichen, schwere Schmerzsymptomatik | Bilirubin >15mg/dl |

Der Gesamtschweregrad der akuten GvHD nach Glucksberg et al. (1979) ist in der folgenden Tabelle aufgeführt.

*Tabelle 3: Gradeinteilung der akuten GvHD (modifiziert nach Prezpiorka et al. 1995)*

| **Grad** | **Haut** | **Darm** | **Leber** | **Allgemeinzustands-einschränkung** |
|---|---|---|---|---|
| I | 1-2 | 0 | 0 | keine |
| II | 1-3 | 1 | 1 | leichtgradig |
| III | 2-3 | 2-3 | 2-3 | mäßig |
| IV | 2-4 | 2-4 | 2-4 | schwer |

Während die akute Spender-gegen-Wirt-Erkrankung klassischerweise die drei Organe Haut, Magen/Darm-Trakt und Leber betrifft, kann die chronische GvHD alle Organe betreffen, wobei häufig die Schleim-oder Bindehäute (lichenoide Veränderungen der Mundschleimhaut oder der Genitalschleimhäute, Sicca-Symptomatik der Augenbindehäute), die Haut, die Leber und auch die Lunge sowie die Gelenke betroffen sein können.

Damit eine Spender-gegen-Wirt-Erkrankung nicht bzw. nur in milder Form auftritt, wird eine immunsuppressive Prophylaxetherapie gegeben. Zu dieser gehört in den meisten Fällen das bereits weiter oben erwähnte Antithymozytenglobulin und beginnend ab dem Tag vor der Transplantation eine zusätzliche Therapie mit einem Calcineurininhibitor (meist Ciclosporin A oder Tacrolimus) und Methotrexat (MTX) (Storb et al. 1986, 2010) oder aus einem Calcineurininhibitor und Mycophenolat-Mofetil (Bolwell et al. 2004).

Die Behandlung einer akuten Spender-gegen-Wirt-Erkrankung besteht ebenso aus einer immunsuppressiven Therapie. Neben Calcineurininhibitoren kommen hier meist hoch-dosierte Steroide zum Einsatz. Alternative Behandlungsmöglichkeiten stellen die immunmodulatorische Therapie mit dem JAK2-Inhibitor Ruxolitinib oder einer extracorporalen Photopheresestherapie (ECP) dar.

Die Spender-gegen-Wirt-Erkrankung ist eine der häufigsten Ursachen für die transplantations-assoziierte Mortalität (TRM).

Die chronische GvHD ist die häufigste Langezeitkomplikation nach einer allogenen Stammzelltransplantation (Lee et al. 2002).

### 1.8.4. Toxizität

Durch die im Rahmen der Konditionierungstherapie eingesetzten Medikamente und durch die Ganzkörperbestrahlung können viele Toxizitätsreaktionen auftreten, die einen Einfluss auf die Transplantations-assoziierten Mortalität und die Lebensqualität haben.

Häufige Toxizitätsreaktionen sind eine Mukositis, eine Sicca-Symtomatik der Schleimhäute, eine Einschränkung der Lungenfunktion, eine Kardiomyopathie, Herzrhythmusstörungen, eine Nierenfunktionseinschränkung bis hin zur Dialysepflichtigkeit, eine Therapie-assoziierte Mikroangiopathie oder auch eine Hepatopathie bis hin zu einer Leberveneverschlusserkrankung (veno-occlusive diasease, VOD) (Bearman et al. 1988).

## 1.9. Ursachen der Hyperbilirubinämie in der Frühphase (bis d100) nach allogener Stammzelltransplantation

Die Ursachen einer Hyperbilirubinämie im Rahmen der allogenen hämatopoietischen Transplantation sind vielfältig.

Die häufigsten Ursachen eines Bilirubinanstieges in der Akutphase der Transplantation bis hin zu Tag 100 sind: medikamenteninduzierte Cholestase (ATG-Therapie, Azoltherapie, Chemotherapie), eine Cholangitis lenta im Rahmen einer schweren Infektion bzw. Sepsis, eine Minderperfusion der Leber im Rahmen eines Schockgeschehens, virale Infektionen (oder auch Reaktivierungen) der Leber (z.B. Hepatitis B, CMV, EBV, HHV6), eine VOD/SOS oder auch eine akute GvHD der Leber (Strasser et al. 2003).

Eine genaue Differenzierung ist meist nicht möglich, da die Hyperbilirubinämie, vor allem ab Tag 3 nach Transplantation häufig multifaktoriell ist. Eine Leberbiopsie ist jedoch in den meisten Fällen aufgrund der mit der Thrombopenie erhöhten Blutungsgefahr nicht sinnvoll.

Eine Einordnung der Ursache und eine sich daraus ableitende Therapie lässt sich meist nur klinisch stellen.

Die häufigste Ursache für eine Hyperbilirubinämie ist eine medikamentös induzierte Toxizität. In der Transplantation liegt der Graduierung der Toxizität die folgende Einteilung nach Bearman vor (Bearman et al. 1988):

*Tabelle 4: Schweregrad der Leber-Toxizität (nach Bearman et al. 1988)*

| Grad I (milde hepatische Dysfunktion) | Grad II (moderate hepatische Dysfunktion) | Grad III (schwere hepatische Dysfunktion) |
|---|---|---|
| -Bilirubin 2- 5,9mg/dl<br>-GOT-Anstieg um das 2-5fache | -Bilirubin 5,9-19,9mg/dl<br>-GOT-Anstieg um > 5-fach | -Bilirubin >19,9mg/dl<br>- hepatische Enzephalopathie |

### 1.9.1. VOD

Bei der Lebervenenverschluss-Erkrankung (veno-occlusive disease, VOD) handelt es sich um eine schwerwiegende Nebenwirkung der Stammzelltransplantation mit einer Mortalitätsrate von 50% (Barker et al. 2003) bis hin zu 80% bei einer schweren VOD (Copell et al. 2010). Der Begriff Sinusoidales Obstruktionssyndrom (sinusoidal obstruction syndrome, SOS) wird häufig synonym gebraucht. Sie tritt meistens innerhalb der ersten 21 Tage nach der Transplantation auf, wobei die Inzidenz zwischen 8-14% variiert (Copell et al. 2010).

Ursächlich ist eine kombinierte Schädigung der Hepatozyten in den Leber-Azini und der Leber-Endothelien, wobei auch die Aktivierung von Kupfferschen Sternzellen in den Lebersinusoiden mit folglicher Freisetzung von Zytokinen diskutiert wird (Kröger et al. 2015). Diese Vorgänge führen wiederum zu einem thrombotischen Verschluss der Sinusoide und auch der größeren Lebervenen.

Risikofaktoren für die Entwicklung einer VOD stellen u.a. eine myeloablative Konditionierungstherapie, der Einsatz von Busulfan oder einer Ganzkörperbestrahlung (TBI) als Bestandteil der Konditionierungstherapie, eine bereits erfolgte Stammzelltransplantation, die vorherige Therapie mit Gemtuzumab/Ozogamicin, mismatch-Spender und Lebervorerkrankungen (virale Hepatitis oder Leberzirrhose) dar (Mohty et al. 2016).

Eine histologische Diagnosesicherung mittels Leberbiopsie gestaltet sich häufig schwierig, da die meisten Patienten zum Zeitpunkt des Auftretens der VOD Thrombozytensubstitutionspflichtig sind und auch nicht selten eine

Substitutionsrefraktärität besteht (Rio et al. 1986). Daher ist die Diagnose einer VOD/SOS primär eine klinische Diagnose.

Die aktuell gültigen Diagnosekriterien der EBMT, die sich nach den modifizierten Baltimore-Kriterien richten, sind im Folgenden aufgeführt (Jones et al. 1987, Mohty et al. 2016):

*Tabelle 5: EBMT-Diagnosekriterien der VOD (Mohty et al. 2016)*

| **Klassische VOD/SOS (≤21 Tage post Tx)** | **Late onset VOD/SOS (>21 Tage post Tx)** |
|---|---|
| Bilirubin ≥2mg/dl (34µmol/l) UND 2 weitere der folgenden Kriterien:<br>- schmerzhafte Lebervergrößerung<br>- Gewichtszunahme von >5%<br>- Aszites | - klassische VOD/SOS<br>oder<br>- histologische Sicherung<br>oder<br>- 2 der folgenden Kriterien:<br>- Bilirubin ≥2mg/dl (34µmol/l)<br>- schmerzhafte Leber vergrößerung<br>- Gewichtszunahme von >5%<br>Aszites |

Die Schweregrade werden anhand der Laborkinetik von Bilirubin und der Transaminasenerhöhung, dem Grad der Nierenfunktionseinschränkung (Creatininwerterhöhung) und der Gewichtszunahme eingeteilt. Die Schweregrade reichen von mild, moderat, schwer bis hin zu sehr schwer, wobei die sehr schwere VOD/SOS mit einem Multiorganversagen assoziiert ist (Mohty et al. 2016).

Für die Therapie der schweren bzw. sehr schweren VOD/SOS mit Multiorganversagen ist im europäischen Raum Defibrotide (Defitelio©, Jazz Pharmaceuticals, Dublin) zugelassen. Es handelt sich um ein aus der Darmmukosa von Schweinen gewonnenes Profibrinolytikum, welches in einer Tagesdosis von 25mg/kgKG verabreicht wird (Dalle et al. 2016).

Für die Prophylaxe der VOD/SOS werden Ursodeoxycholsäure (UDCA) (Tay et al. 2007) und niedrig-dosiertes unfraktioniertes Heparin sowie Defibrotide eingesetzt. Heparin wird jedoch aufgrund der Blutungsgefahr nicht mehr empfohlen.

## 1.10. Hämatologische Erkrankungen

### 1.10.1. Akute myeloische Leukämie (AML)

Die akute myeloische Leukämie ist eine maligne klonale Stammzellerkrankung. Die entarteten myeloischen Progenitorzellen verlieren ihre Fähigkeit zur Differenzierung. Diese unreifen Vorläuferzellen, die als Blasten bezeichnet werden, verdrängen die normale medulläre Hämatopoiese. Folglich fällt in der Blutuntersuchung häufig eine Anämie, eine Granulozytopenie und auch eine Thrombozytopenie auf. Die Anzahl der Leukozyten kann durch eine Ausschwemmung der Blasten in das periphere Blut exzessiv erhöht sein. Klinisch äußert sich eine akute myeloische Leukämie durch eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen (Granulozytopenie), eine verminderte Leistungsfähigkeit (Anämie) und auch durch Blutungskomplikationen (Thrombozytopenie). Blutungskomplikationen werden zudem durch eine übermäßige Aktivierung der Blutgerinnung durch die Blasten potenziert (disseminierte intravasale Gerinnung, Hyperfibrinolyse). Da die myeloischen Blasten relativ groß sind (Durchmesser 10-15µm) können sie eine sogenannte Leukostase verursachen. Hier kommt es zu einem Verstopfen von Blutgefäßen durch die Blasten und folglich zu den Symptomen eines akuten Gefäßverschlusses. Vereinzelt kommt es zu einem extramedullären Befall mit einer Ablagerung von Blastenpopulationen in einzelnen Organen oder in der Haut.

Die AML tritt mit einem medianen Erkrankungsalter von 68 Jahren vorwiegend im Erwachsenenalter auf. Kinder und Jugendliche machen einen Anteil von ca. 10-15% aus .

Ebenso wie bei einem myelodysplastischen Syndrom (MDS) kann zwischen einer de novo AML und einer sekundären AML (sAML) unterscheiden werden. Als Auslöser einer de Novo AML sind die Exposition von ionisierenden Strahlen und von Benzol bekannt. Raucher haben ebenso ein gering erhöhtes Risiko für das Auftreten einer AML. Eine sekundäre AML entwickelt sich aus einer anderen malignen hämatologischen Neoplasie; meist aus einem MDS. Eine Vorbehandlung mit Zytostatika oder einer Strahlentherapie kann ebenso eine akute Leukämie auslösen. Hier wird häufig nicht nur von einer sekundären sondern auch von einer therapieassoziierten AML (tAML) gesprochen.

Die AML kann anhand ihrer Morphologie und ihrer Zytochemie nach der French American British (FAB)-Klassifikation eingeteilt werden. Die WHO-Klassifikation unterteilt die AML zusätzlich anhand ihrer genetischen und auch klinischen Kriterien. Derzeit werden die FAB-Klassifikation von 1976 und die WHO-Klassifikation von 2016 parallel verwendet (Arber et al. 2016).

Anhand zytogenetischer und molekulargenetischer Untersuchungen lassen sich Risikoeinteilungen vornehmen. Die Therapie der AML wird in erster Linie durch die zytogenetischen und molekulargenetischen Eigenschaften und anhand deren Risikostratifikation bestimmt (Döhner et al. 2017). Der Allgemeinzustand des Patienten, vorhandene Komorbiditäten und das Alter des Patienten sind ebenso wesentliche Faktoren bei der Wahl der Therapie. Grundsätzlich wird eine Chemotherapie verwendet. Zunächst erfolgt eine Induktionstherapie gefolgt von einer Konsolidierungstherapie. Eine Erhaltungstherapie wird derzeit standardmäßig nur noch bei der Promyelozytenleukämie durchgeführt.

Die HSCT wird bei Patienten mit einer Standard- oder Hochrisiko- AML durchgeführt und ist einer Konsolidierungstherapie gleichzusetzten. Durch die Einführung der RIC-Transplantationen ist die HSCT auch für ältere und komorbide Patienten eine kurative Therapieoption.

### 1.10.2. Myelodysplastisches Syndrom (MDS)

Das MDS gehört zu den malignen hämatologischen Neoplasien und bezeichnet eine vielfältige Gruppe klonaler Stammzellerkrankungen. Gemeinsam ist dieser Erkrankungsgruppe eine gestörte Zellproliferation, die sich sowohl in einer Hyperzellularität des Knochenmarks, einer Zytopenie (Anämie, Bizytopenie oder auch Panzytopenie) im peripheren Blut und auch einer Zelldysplasie äußert.

Das MDS ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters mit einem medianen Erkrankungsalter von 70 Jahren (Luskin und Abel 2017).

Bestimmte molekulare und zytogenetische Veränderungen (z.B. Deletion 5, Trisomie 8, Monosomie 7, TET-2-Mutation, TP53- Mutation, RUNX1- Mutation, ASXL-Mutation) sind bei einem MDS nachweisbar und auch von prognostischer Relevanz .

Neben einem de novo MDS, dessen Genese weitgehend unbekannt ist, gibt es auch sekundäre MDS-Formen. Diese können als Folge einer Chemo-oder Strahlentherapie auftreten. Das Entstehen eines MDS durch die Exposition von Benzol ist als Berufskrankheit anerkannt.

Die Einteilung des MDS erfolgt zum Einen rein morphologisch (FAB-Klassifikation) als auch unter Berücksichtigung der Linienzugehörigkeit der Dysplasie und des Karyotypes (WHO 2016 Klassifikation).

Klinisch äußert sich die Erkrankung durch die Dysplasie der jeweils betroffenen Zellreihen. Bei einer Anämie treten Müdigkeit, ein Leistungsknick oder auch Dyspnoe auf. Die Neutropenie äußert sich in einer erhöhten Infektionsrate bis hin zur Sepsis. Folgen der Thrombozytopenie sind Blutungskomplikationen (Nasenbluten, Hauteinblutungen oder auch Organblutungen).

Die Diagnose wird anhand der klinischen Symptomatik, der Knochenmarkzytologie- und Histologie, der Molekular- und Zytogenetik sowie bestimmter Blutparameter (LDH-Aktivität, Eisenstoffwechsel, Vitamin B12-und Folsäure) gestellt.

Die Wahl der Therapie ist abhängig vom Stadium der Erkrankung, vom Alter des Patienten und von dessen klinischem Zustand. Es stehen mehrere Therapiemöglichkeiten ohne Möglichkeit der Kuration zur Verfügung: Chemotherapie, immunsuppressive Therapie, Lenalidomid, DNA-Methyltransferasehemmer, Histondeacetylasehemmer, Hämatopoietische Wachstumsfaktoren und Eisenchelatoren. Ein Großteil der Patienten benötigt die Transfusion von Thrombozyten-und Erythrozytenkonzentraten. Die allogene Stammzelltransplantation stellt hingegen die einzige potentiell kurative Therapieoption bei MDS-Patienten dar. Sie ist indiziert bei Patienten mit einem intermediären bis hohen Risiko gemäß international standartisierter Risikostratifikationen.

Die Prognose der Erkrankung wird in erster Linie bestimmt durch den Anteil der Blasten im Knochenmark, dem Karyotyp und der Anzahl der betroffenen Zellreihen. Internationaler Standard ist das International Prognostic Scoring System (IPSS) mit Einteilung in die folgenden Risikogruppen: Geringes Risiko, Intermediäres Risiko 1 und 2 und Hohes Risiko. Der IPSS-R stellt eine revidierte Form dieser Einteilung dar. Hier wird in die folgenden Risikogruppen unterteilt:

Sehr niedriges Risiko, Niedriges Risiko, Intermediäres Risiko, Hohes Risiko und Sehr hohes Risiko. Das WHO-Prognostic Scoring System (WPSS) bezieht die Abhängigkeit von Bluttransfusionen mit ein (Garcia-Manero 2015).

### 1.10.3 Myeloproliferative Neoplasien (MPN)

Den Erkrankungen, die unter dem Begriff myeloproliferative Neoplasien zusammengefasst werden liegt ein Programmierungsfehler der pluripotenten hämatopoietischen Stammzelle zugrunde. Folglich kommt es zu einer gesteigerten Proliferation der betroffenen Zellreihen. Dieses äußert sich in einer Leukozytose, Erythrozytose oder auch Thrombozytose. Im Gegensatz zum MDS und auch der AML handelt es ich meist nicht um eine Proliferation von Blasten, sondern von reifen Zellen, deren natürliche Funktion häufig erhalten bleibt. Nicht selten wird jedoch im Verlauf ein Übergang in eine akute myeloische Leukämie beobachtet.

Nahezu allen Patienten mit diesen Erkrankungen sind eine Splenomegalie und eine Fibrose (narbige Umwandlung) des Knochenmarks gemeinsam. Bei vielen Patienten kann ebenso eine Hepatomegalie beobachtet werden.

Die Krankheiten manifestieren sich meist ab dem 50. Lebensjahr.

Gemäß der WHO 2016-Klassifikation gehören die folgenden Erkrankungen zum Formenkreis der MPN: die chronische myeloische Leukämie (CML), die primäre Myelofibrose (PMF), die essentielle Thrombozythämie (ET), die Polycythämia vera (PV), die chronische Eosinophilenleukämie (CEL) bzw. das hypereosinophile Syndrom (HES), die chronische Neutrophilenleukämie (CNL), die systemische Mastozytose und auch die nicht klassifizierbaren MPN (Arber et al 2016).

Mittels molekulargenetischer Untersuchungen konnten verschiedene Mutationen für die jeweiligen Erkrankungen gefunden werden. So liegt der CML die Translokation t (9;22), dem sog. Philadelphia Chromosom zugrunde. JAK2V617F, MPL oder CALR-Mutationen sind meist bei der PV, der ET und der PMF nachweisbar.

Eine Risikostratifizierung kann anhand des IPSS und im Krankheitsverlaufes anhand DIPSS-(plus) Scores erfolgen.

Die Therapie der verschiedenen Krankheitsentitäten ist vielfältig. Neben einer konventionellen chemotherapeutischen Behandlung wird meist eine zielgerichtete

molekulare Therapie durchgeführt. Das BCR/ABL- Transfusionsprodukt, welches aus der Translokation der beiden Chromsomen 9 und 22 hervorgeht ist eine sog. Tyrosinkinase. Diese Tyrosinkinaseaktivität kann mittels spezieller Tyrosinkinasehemmer (TKI) inhibiert werden. Auch die JAK2V617F-Mutation führt zur Aktivierung einer Tyrosinkinase, die durch das Medikament Ruxolitinib gehemmt werden kann.

Die einzige potentiell kurative Therapiemöglichkeit der MPN ist bei entsprechendem klinischen Zustand des Patienten die allogene Stammzelltransplantation. Meist wird hier eine reduzierte Konditionierungstherapie (RIC) angewandt (Tefferi 2016).

## 2. Zielsetzung

Ziel dieser statistischen Arbeit ist es, mittels einer retrospektiven Analyse von Patienten mit malignen, myeloischen hämatologischen Erkrankungen (AML, MDS, MPN), die einer allogenen Stammzelltransplantation unterzogen wurden, herauszufinden, ob eine ATG-induzierte Hyperbilirubinämie das Ein-Jahres-Gesamtüberleben beeinflusst.

## 3. Methodik

### 3.1. Datenerhebung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden retrospektiv die Daten von 725 Patienten, die in den Jahren 2005 bis 2014 in der Klinik für Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf allogen transplantiert wurden, erhoben. Es wurden erwachsene Patienten mit den Diagnosen akute myeloische Leukämie (AML), myelodysplastisches Syndrom (MDS) sowie myeloproliferative Neoplasien (MPN) analysiert.

Als Quellen für die Analyse standen die internen Datenbank der Abteilung, die Patientenakten in Papierform und elektronisch (Soarian) als auch die elektronische Laborakte (Xserv) zur Verfügung.

Die Daten wurden zunächst mittels einer Excel-Tabelle erhoben.

### 3.2. Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels der Statistikprogramme SPSS advanced statistics Version 17.0 (SPSS INC., Chicago, IL, USA) und R (Version 3.2.5).

Zur Auswertung der Patienten-und auch Spendercharakteristika wurden diese entweder als Häufigkeiten (kategoriale Variablen) oder als Median und Range (kontinuierliche Variablen) dargestellt.

Der zugrunde liegende Beobachtungszeitraum liegt zwischen dem Start der Konditionierungstherapie und dem letzten Untersuchungsdatum bzw. dem letzten Patientenkontakt. Als Ereignis wurden das Versterben eines Patienten und das Auftreten eines Krankheitsrezidivs gewertet.

Die Gruppenvergleiche erfolgten mittels Chi-Quadrat-Test.
Hauptaugenmerk dieser Arbeit war das 1-Jahres-Überleben der Patienten nach Transplantation. Die Ein-Jahres-Überlebensrate (1-JÜR) wurde mittels Log-Rank-Test ermittelt, die graphische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven.
In die abschließende Multivariate Analyse (MVA) wurden diejenigen Faktoren eingeschlossen, die das Gesamtüberleben in der univariaten Analyse signifikant ($p<0,05$) beeinflusst haben. Die Auswertung derselbigen erfolgte durch eine Cox-Regressionsanalyse mit Rückwärtselimination, wobei die Ergebnisse als Relative Risiken (RR) im Vergleich zu einer Refererenzgruppe dargestellt wurden.
Das Versterben an einer Transplantationsbedingten Ursache (TRM) im oder am Rezidiv wurde im Sinne einer competing risk Analyse mittels R und in Form von kumulativen Inzidenzen dargestellt.
Die Ergebnisse des Log-Rank-Test, der Multivariaten Analyse und der TRM/Rezidivraten wurden jeweils mit einem 95% Konfidenzintervall (95%CI) dargestellt.

### 3.3. Patienten-und Spendercharakteristika

Die Gesamtzahl der analysierten Patienten betrug 725.
In der Unterteilung des Gesamtpatientenkollektives nach dem Geschlecht waren 296 Patienten (40,8%) weiblichen und 429 Patienten (59,2%) männlichen Geschlechtes. In 255 (35,3%) Fällen war der Spender weiblich und in 467 (64,7%) Fällen männlich. Drei Akten waren hinsichtlich des Spendergeschlechtes nicht auswertbar.
Der größte Teil der Patienten wurde bzgl. der Geschlechterkonstellation mit einem gleichgeschlechtlichen Spender (männlich/männlich) transplantiert (41,5%).

Das Alter der Patienten variierte zwischen 18 und 75 Jahren, wobei das mediane Patietenalter bei 58 Jahren lag. Insgesamt waren 385 Patienten (53,1%) 58 Jahre oder jünger; 340 (46,9%) Patienten waren dementsprechend älter.
Der jüngste Spender war 17 Jahre und der älteste Spender 78 Jahre. Der Median lag bei 39 Jahren. Von 8 Spendern war aus den vorliegenden Daten kein Alter zu erheben.

Von 724 Patienten und Spendern lag eine CMV-Serologie vor. 272 (37,6%) der Patienten waren CMV IgG negativ, während hingegen 452 (62,4%) CMV-IgG positiv waren. 282 (39%) Spender waren CM-IgG negativ und 442 (61%) CMV-IgG positiv. 560 (77,5%) Patienten hatten einen von der Konstellation der CMV-Serologie identischen Spender.

Zum Zeitpunkt der Transplantation wurde bei 407 (56,1%) Patienten die Diagnose einer akuten myeloischen Leukämie gestellt. An einem myelodysplastischen Syndrom litten 142 (19,6%) und an einer myeloproliferativen Neoplasie 176 (24,3%) Patienten. 509 (70,2) der Erkrankungen waren primärer Natur. 197 (27,2%) sind sekundäre Erkrankungen und 19 (2,6%) der Erkrankungen waren Therapie-assoziiert. Zum Zeitpunkt der Transplantation lag bei 190 (30%) Patienten nach Therapie der Grunderkrankung eine Vollremisision (complete remission, CR) vor. Der größte Teil hatte keine Vollremission (296 Patienten bzw. 46,7%); 148 (23,3%) Patienten waren noch nicht therapiert worden. Die Patienten ohne Vortherapie wurden zu den Patienten, bei denen keine Vollremission vorlag, gezählt.

*Tabelle 6: Patientencharakteristika*

| **Faktor** | **N** | **%** | **Median (Range)** |
|---|---|---|---|
| **Patientenalter** | | | |
| ≤58 Jahre | 385 | 53,1 | 58 (18-75) |
| >58 Jahre | 340 | 46,9 | |
| **Patientengeschlecht** | | | |
| weiblich | 296 | 40,8 | |
| männlich | 429 | 59,2 | |
| **CMV-IgG-Staus** | | | |
| negativ | 272 | 37,6 | |
| positiv | 452 | 62,4 | |
| **Grunderkrankung** | | | |
| AML | 407 | 56,1 | |
| MDS | 142 | 19,6 | |
| MPN | 176 | 24,3 | |
| **Remissionsstatus** | | | |
| Vollremission (CR) | 190 | 30 | |
| keine Vollremission | 444 | 70 | |

*Tabelle 7: Spendercharakteristika*

| Faktor | N | % | Median (Range) |
|---|---|---|---|
| **Spenderalter** | | | |
| ≤39 Jahre | 623 | 86,9 | |
| >39 Jahre | 94 | 13,1 | 39 (17-78) |
| **Spendergeschlecht** | | | |
| weiblich | 255 | 35,3 | |
| männlich | 467 | 64,7 | |
| **Geschlechterkonstellation (Empfänger/Spender)** | | | |
| männlich/männlich (m/m) | 301 | 41,5 | |
| weiblich/weiblich (w/w) | 128 | 17,7 | |
| weiblich/männlich (w/m) | 170 | 23,4 | |
| männlich/weiblich (m/w) | 126 | 17,1 | |
| **CMV-IgG-Staus** | | | |
| negativ | 282 | 39 | |
| positiv | 442 | 61 | |
| **CMV-IgG-Staus-Konstellation (Empfänger/Spender)** | | | |
| negativ/negativ (neg/neg) | 196 | 27,1 | |
| positiv/positiv (pos/pos) | 364 | 50,3 | |
| positiv/negativ (pos/neg) | 87 | 12,1 | |
| negativ/positiv (neg/pos) | 76 | 10,5 | |

### 3.4. Transplantatcharakteristika

Die Quelle der Stammzellen war in 24 (3,3%) Fällen Knochenmark. Hingegen wurden 698 (96,3%) Patienten mittels peripher gewonnener Blutstammzellen (PBSC) transplantiert. 3 (0,4%) Patienten erhielten Nabelschnurblut.

In 638 (88%) Fällen handelte es sich um die erste allogene Transplantation, in 82 (11,3%) Fällen um die zweite und in 5 (0,7%) Fällen um die dritte Transplantation.

456 (62,9%) Patienten erhielten ein HLA gematchtes Transplantat. Die restlichen 269 (37,1%) Patienten erhielten ein nicht-gematchtes Transplantat.

*Tabelle 8: Transplantatcharakteristika*

| **Faktor** | **N** | **%** |
|---|---|---|
| **Stammzellquelle** | | |
| periphere Blutstammzellen (PBSC) | 698 | 96,3 |
| Knochenmark (KM) | 24 | 3,3 |
| Nabelschnurblut (CB) | 3 | 0,4 |
| **Familen/Fremdspender** | | |
| Familienspender | 145 | 20 |
| Fremdspender | 573 | 79 |
| Syngen | 7 | 1 |
| **HLA-Muster** | | |
| match | 456 | 62,9 |
| mismatch | 269 | 37,1 |
| **Transplantationsperiode** | | |
| 2005-2009 | 360 | 49,7 |
| 2010-2015 | 365 | 50,3 |
| **Transplantation chronologisch** | | |
| 1. | 638 | 88 |
| 2. | 82 | 11,3 |
| 3. | 5 | 0,7 |

### 3.5. Charakteristika der Konditionierungstherapie

Die der Transplantation vorgeschaltete Konditionierungstherapie war in 307 (42,3%) Fällen myeloablativ (MAC). Hingegen erhielten 418 (57,7%) Patienten eine reduzierte Konditionierungstherapie (RIC).

Bei 147 (20,3%) Patienten war eine Ganzkörperbestrahlung (TBI) Bestandteil der Konditionierungstherapie.

Das Chemotherapeutikum Busulfan wurde bei 504 Patienten (69,5%) eingesetzt. Die Applikationsform war nahezu in allen Fällen parenteral (99,2%).

Eine der Konditionierungstherapie vorgeschaltete Chemotherapie mit den Substanzen Fludarabin, Amsakrin und Cytosinarabinosid (FLAMSA-Protokoll) erfolgte bei 325 (44,8%) Patienten. Diese soll eine bessere Reduktion der Tumorlast bewirken.

*Tabelle 9: Charakteristika der Konditionierungstherapie*

| **Faktor** | **N** | **%** |
|---|---|---|
| **Konditionierungsintensität** | | |
| myeloablativ (MAC) | 307 | 42,3 |
| reduzierte Intensität (RIC) | 418 | 57,7 |
| **Busulfan** | | |
| mit Busulfan | 504 | 69,5 |
| ohne Busulfan | 221 | 30,5 |
| **Busulfanapplikationsform** | | |
| i.v. | 500 | 99,2 |
| p.o. | 4 | 0,8 |
| **Ganzkörperbestrahlung (TBI)** | | |
| mit TBI | 147 | 20,3 |
| ohne TBI | 578 | 79,9 |
| **FLAMSA** | | |
| mit FLAMSA | 325 | 44,8 |
| ohne FLAMSA | 400 | 55,2 |

### 3.6. Charakteristika der T-Zell-Depletion

Antithymozytenglobulin (ATG) wurde bei 604 (83,3%) aller Patienten an den Tagen -3 bis -1 vor der Transplantation verabreicht. 121 (16,7%) Patienten erhielten kein ATG. 430 (71,2) Patienten wurden mit ATG- Neovii© und 174 (28,8) mit Thymoglobulin behandelt. Die Patienten wurden für die Analyse in die drei Dosierungsgruppen –niedrig, mittel und hoch-dosiert- unterteilt.

*Tabelle 10: Charakteristika der T-Zell-Depletion*

| **Faktor** | **N** | **%** |
|---|---|---|
| **ATG** | | |
| mit ATG | 604 | 83,3 |
| ohne ATG | 121 | 16,7 |
| **ATG-Typ** | | |
| ATG-Neovii© | 430 | 71,2 |
| ATG-Merieux© | 174 | 28,8 |
| **ATG-Dosis (mg/kgKG)** (Neovii©/Merieux©) | | |
| niedrig (30/1,5-4) | 151 | 25,1 |
| mittel (60/6-7,9) | 352 | 58,5 |
| hoch (90, >8) | 99 | 16,4 |

### 3.7. Charakteristika der GvHD-Prophylaxe

Eine klassische medikamentöse immunsuppressive Therapie zur Prophylaxe einer GvHD wurde bei 698 (97,6) Patienten verwendet. Die restlichen 17 (2,4%) Patienten bekamen eine spezielle Modulation ihres Transplantates oder brauchten keine Immunsuppression (syngene Transplantation).

Aufgrund der mit Methotrexat (MTX) verbundenen potentiellen Hepatotoxizität wurde hinsichtlich der Immunsuppression eine Einteilung in eine MTX-haltige und eine nicht-MTX-haltige Therapie gemacht. 145 (20,8%) Patienten bekamen MTX.

Keiner der Patienten erhielt eine prophylaktische Therapie mit Ursodesoxycholsäure (UDCA).

*Tabelle 11: Charakteristika der GvHD-Prophylaxe*

| Faktor | N | % |
|---|---|---|
| **CsA-haltige Prophylaxe** | | |
| mit CsA | 698 | 97,6 |
| ohne CsA | 17 | 2,4 |
| **MTX** | | |
| mit MTX | 145 | 20,8 |
| ohne MTX | 553 | 79,2 |
| **UDCA** | | |
| mit UDCA | 0 | 0 |
| ohne UDCA | 725 | 100 |

### 3.8. Auftreten einer akuten und chronischen Spender-gegen-Wirt-Reaktion (GvHD)

408 von auswertbaren 723 Patienten entwickelten eine akute Spender-gegen-Wirt-Reaktion. Von diesen war in 394 eine Schweregradeinteilung aus den Akten zu entnehmen. Insgesamt litten 154 (39,1%) an einer erstgradigen akuten GvHD und 240 (60,9%) an einer zweit-bis viertgradigen aGvHD. Der Zeitpunkt der Diagnose lag zwischen dem 6. und 133. Tag (Median 69,5) nach der Transplantation.

Eine chronische GvHD (cGvHD) wurde bei 271 (37,4%) der Patienten beobachtet.

*Tabelle 12: Auftreten einer akuten oder chronischen GvHD*

| Faktor | N | % | Median (Range) |
|---|---|---|---|
| **akute GvHD** | | | |
| ja | 394 | 55,6 | |
| nein | 315 | 44,4 | |
| **Schwergrad der aGvHD** | | | |
| 1° | 154 | 39,1 | |
| 2°-4° | 240 | 60,9 | |
| **Diagnosetag der aGvHD** | | | 69,5 (6-133) |
| **chronische GvHD** | | | |
| ja | 269 | 46 | |
| nein | 316 | 54 | |

# 4. Ergebnisse

## 4.1. Bilirubinerhöhung an verschieden Zeitpunkten

Hauptaugenmerk der vorliegenden Arbeit gilt der Bilirubinerhöhung. Alle 725 Patienten des Kollektives wurden hinsichtlich des Bilirubinwertes in der Laborakte analysiert.

Da eine Bilirubinerhöhung in der Phase der Konditionierungstherapie und in der frühen post-Transplantationphase unterschiedliche Ursachen haben kann und somit auch möglicherweise einen unterschiedlichen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat, wurden die Bilirubinwerte zu verschiedenen Zeitpunkten analysiert. Es wurde ein Wert vor Konditionierungsbeginn, am Morgen des ATG-Starttages (Tag -3), unter ATG (Tag -2 bis +2) ab Tag +4 erhoben. Während der längeren Phasen wurde jeweils der Maximalwert betrachtet. 341 (50%) Patienten bekamen während der ATG-Phase einen Bilirubinanstieg.

Die Bilirubinwerte wurden desweiteren nach ihrer maximalen Höhe in Schweregrade gemäß der Bearman-Klassifikation (Bearman et al. 1988) unterteilt.

Schließlich konnte bei 151 (44,9%) Patienten sowohl ein Bilirubinanstieg während der ATG-Phase als auch erneut in der frühen Transplantationsphase (ab Tag +4 bis zum Zeitpunkt des Engraftments) gesehen werden.

92 (13,6%) Patienten wiederum entwickelten isoliert ab Tag 4 einen Anstieg des Bilirubinwertes.

Die gewählte Einheit für das Bilirubin ist mg/dl. Eine Bilirubinerhöhung lag ab einem Bilirubinwert von ≥2mg/dl vor.

*Tabelle 13: Erhöhung des Bilirubinwertes zu verschiedenen Zeitpunkten der Transplantation*

| **Faktor** | **N** | **%** | **Median (Range)** |
|---|---|---|---|
| **vor Konditionierungsstart** | | | |
| <2mg/dl | 661 | 96,4 | 8,75 (2-11,5) |
| ≥2mg/dl | 25 | 3,6 | |
| **Tag -3** | | | |
| <2mg/dl | 652 | 95,9 | 2,3 (2-4,3) |
| ≥2mg/dl | 28 | 4,1 | |
| **Tag -2 bis +2** | | | |
| <2mg/dl | 341 | 50 | 3,75 (2-42) |
| ≥2mg/dl | 341 | 50 | |
| **ab Tag 4** | | | |
| <2mg/dl | 584 | 86,6 | 3,4 (2-16,3) |
| ≥2mg/dl | 90 | 13,4 | |
| **Zweimaliger Anstieg (2.peak)** | | | |
| einmalig | 185 | 55,1 | |
| zweimalig | 151 | 44,9 | |

*Tabelle 14: Erhöhung des Bilirubinwertes zu verschiedenen Zeitpunkten der Transplantation nach der Bearman-Toxizitätsskala*

| Faktor | N | % |
|---|---|---|
| **vor Konditionierungsstart** | | |
| 2-5,9 mg/dl | 24 | 96 |
| 6-19,9 mg/dl | 1 | 4 |
| ≥20 mg/dl | 0 | 0 |
| **Tag -3** | | |
| 2-5,9 mg/dl | 28 | 100 |
| 6-19,9 mg/dl | 0 | 0 |
| ≥20 mg/dl | 0 | 0 |
| **Tag -2 bis +2** | | |
| 2-5,9 mg/dl | 248 | 72,7 |
| 6-19,9 mg/dl | 87 | 25,2 |
| ≥20 mg/dl | 6 | 1,8 |
| **ab Tag 4** | | |
| 2-5,9 mg/dl | 76 | 84,4 |
| 6-19,9 mg/dl | 14 | 15,6 |
| ≥20 mg/dl | 0 | 0 |

### 4.2. Ursachen der Hyperbilirubinämie

Hinsichtlich der Ursachen der Bilirubinwerterhöhungen wurden die Akten nach den drei hauptsächlichen Ursachen betrachtet. Die Diagnose einer Venenverschlusserkrankung (VOD) wurde bei 15 Patienten (3,6%) gestellt. Eine akute GvHD der Leber lag bei 13 (3,2%) Patienten vor. Eine Toxizität als Ursache der Hyperbilirubinämie wurde bei 386 (93,2%) Patienten beschrieben. Eine Aussage war bei 414 Patienten möglich. Häufig erfolgte in den Arztbriefen keine definitive Festlegung, sodass auch alle drei Ursachen gleichzeitig als

Differentialdiagnosen vorkamen. Eine isoliert schwere Infektion (Virus-Hepatitis) der Leber wurde nicht beschrieben.

*Tabelle 15: Ursachen der Hyperbilirubinämie*

| **Faktor** | **N** | **%** |
|---|---|---|
| VOD | 15 | 3,6 |
| akute GvHD der Leber | 13 | 3,2 |
| Toxizität | 386 | 93,2 |

### 4.3. Mortalität

396 (54,6%) aller analysierten Patienten sind verstorben. Von diesen sind 218 (55,1%) an den Therapiefolgen (Transplant Related Mortality, TRM) und 178 (44,9%) an einem Rezidiv ihrer Erkrankung verstorben.

*Tabelle 16: Mortalität und Mortalitätsursachen*

| **Faktor** | **N** | **%** |
|---|---|---|
| **Tod** | | |
| ja | 396 | 54,6 |
| nein | 329 | 45,4 |
| **Todesursache** | | |
| TRM | 218 | 55,1 |
| Rezidiv | 178 | 44,9 |

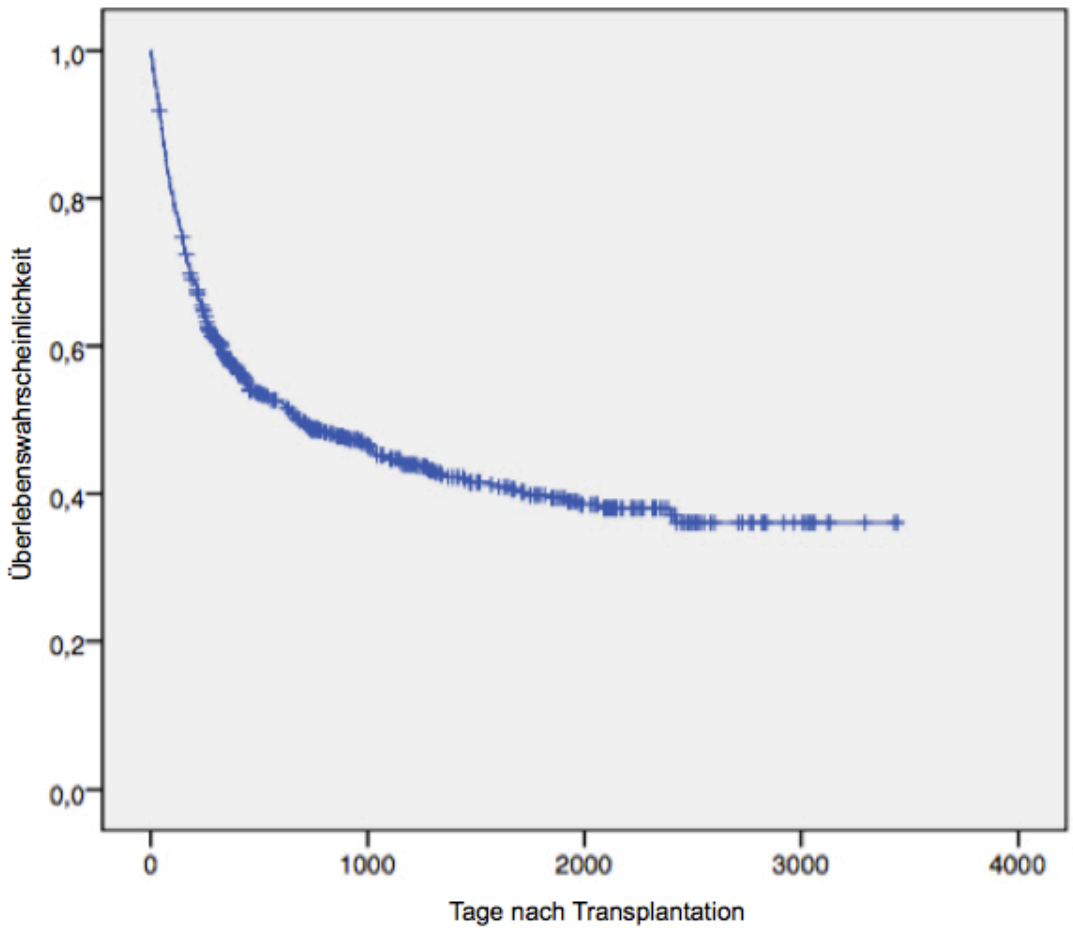
### 4.4. Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten (Overall survival, OS)

Die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Daten beziehen sich auf das Ein-Jahres-Gesamtüberleben (1-JÜ) und werden im Folgenden als Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

#### 4.4.1. Gesamtkollektiv

Für das 725 Patienten umfassende Gesamtkollektiv betrug die Ein-Jahres-Überlebensrate 57,6% (95%CI: 53,8- 61,3).

*Abbildung 1: Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtkollektives*

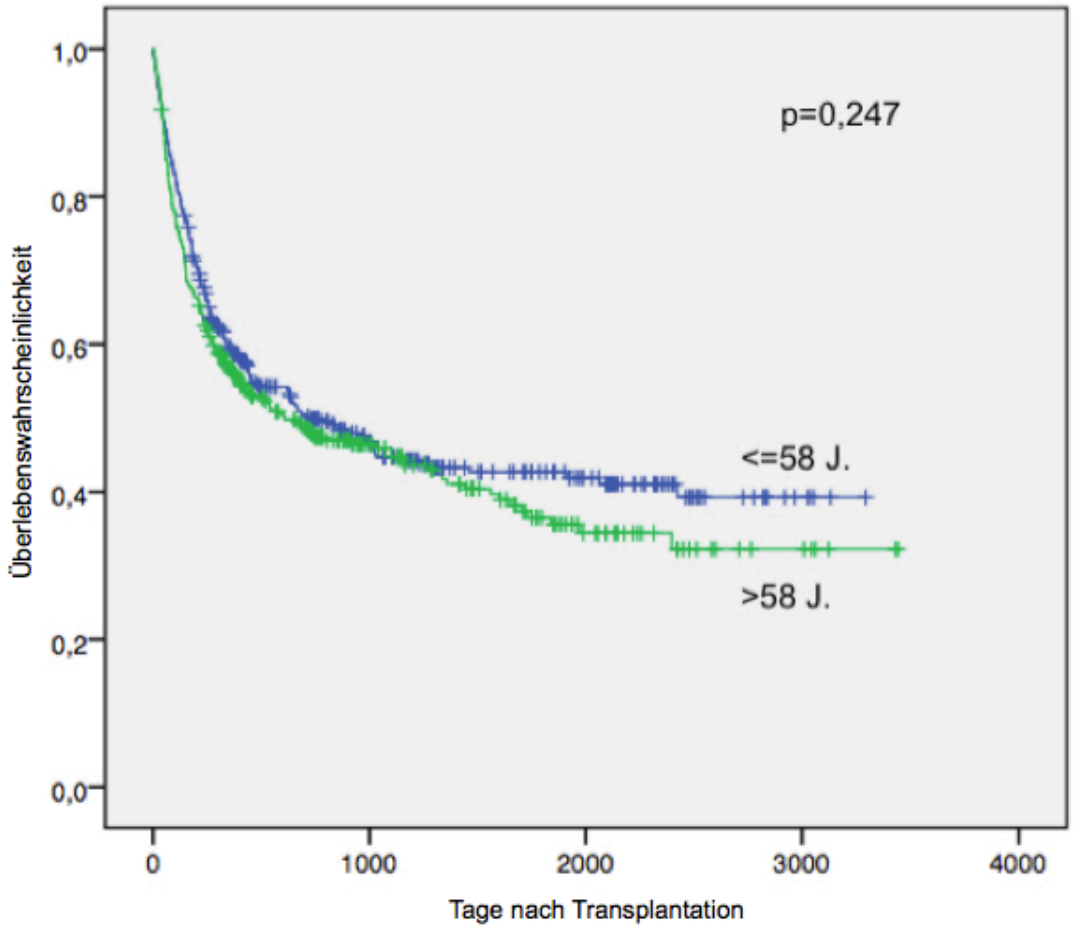



Im Folgenden werden zunächst die Patientenspezifischen Auswertungen dargestellt.

### 4.4.2. Patienten

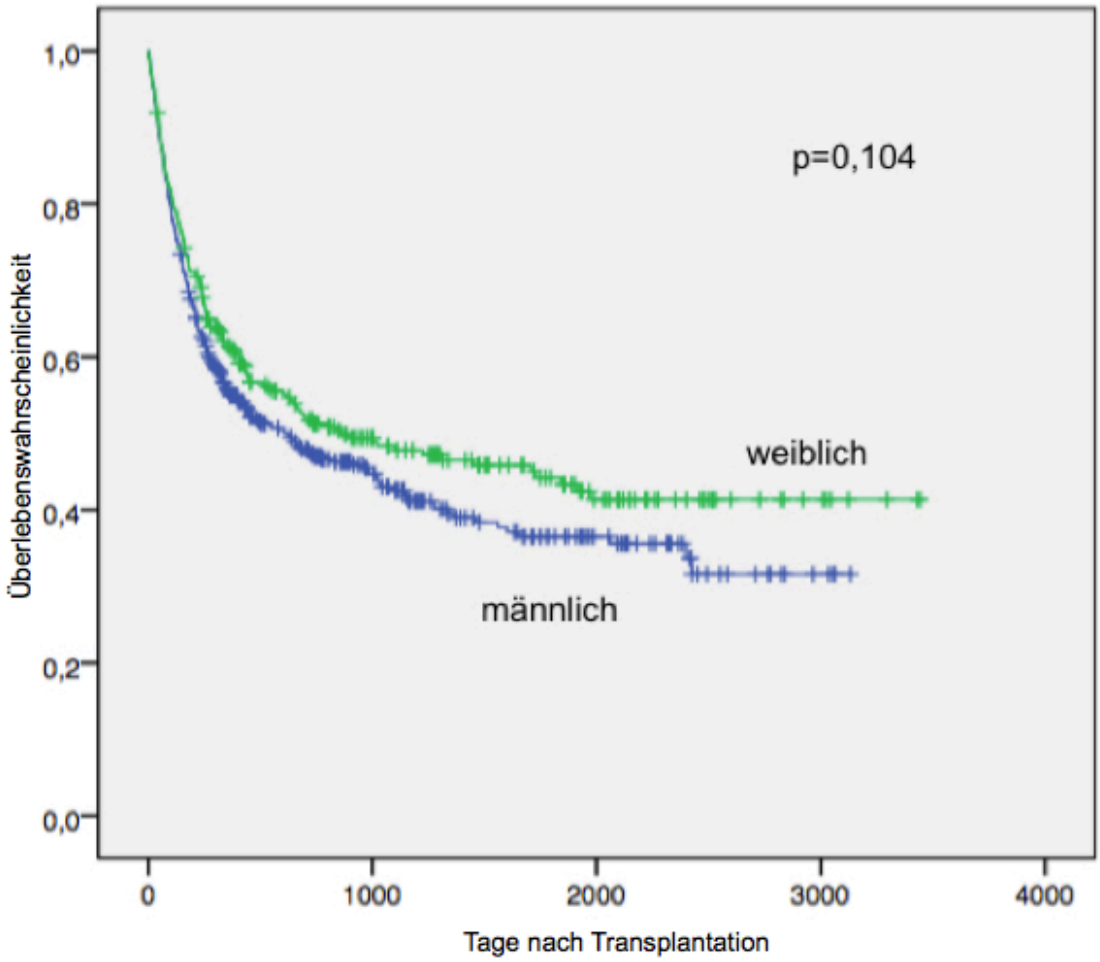
Hinsichtlich des Patientenalters (Median 58 Jahre) ergab sich kein signifikanter Überlebensunterschied (p=0,247). Die 1-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit der Patienten, die jünger als bzw. 58 Jahre alt waren lag bei 58,9% (95%CI: 53,9-63,7). Von den Patienten, die älter als 58 Jahre waren, lebten nach einem Jahr noch durchschnittlich 56,1% (95%CI: 50,8-61,3).

*Abbildung 2: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Patientenalters*



Das Geschlecht des Patienten hatte keinen Einfluss auf das Überleben (p=0,104). Die Ein-Jahres-Überlebensrate der männlichen Patienten lag bei 55% (95CI: 50,3-59,6) und die der weiblichen Patienten bei 61,4% (95CI: 55,6-66,9).

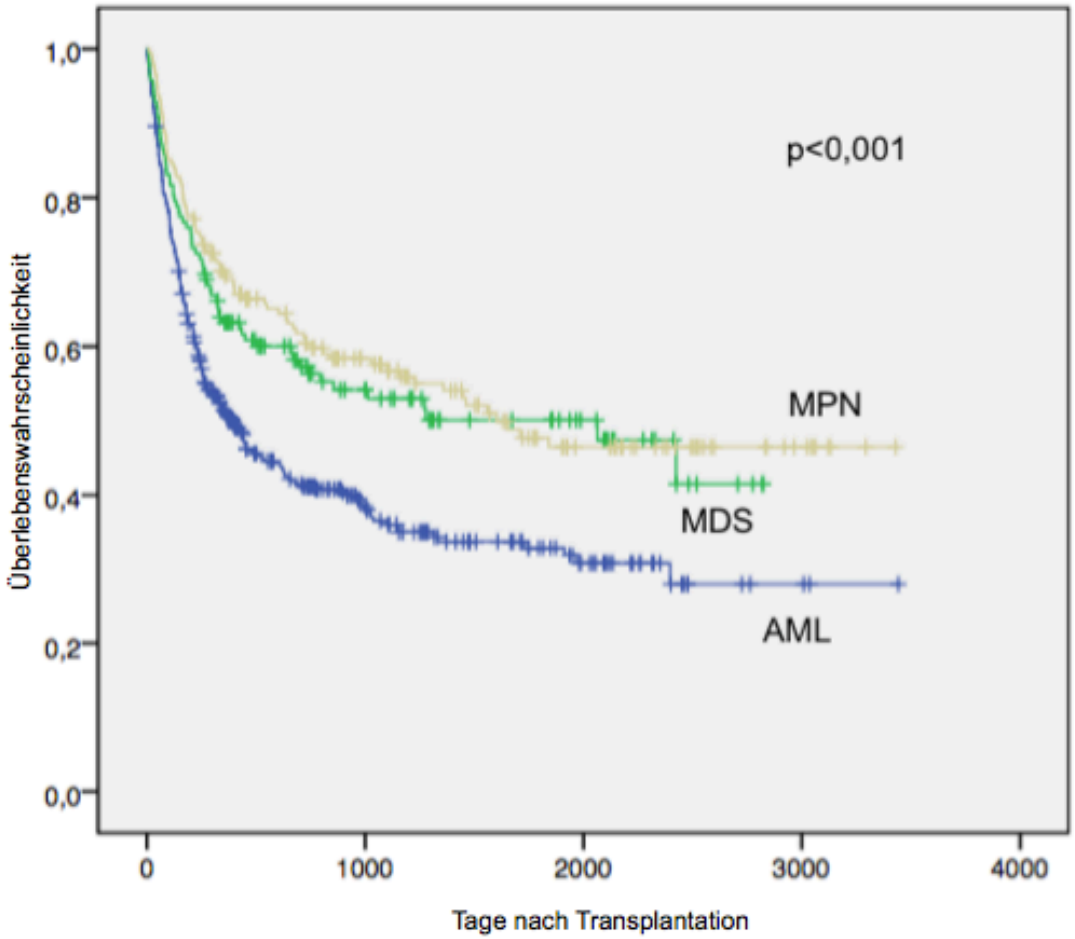
*Abbildung 3: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Patientengeschlechtes*



Die Ein-Jahres-Gesamtüberlebensrate unterschied sich signifikant zwischen den hämatologischen Grunderkrankungen (p<0,001).

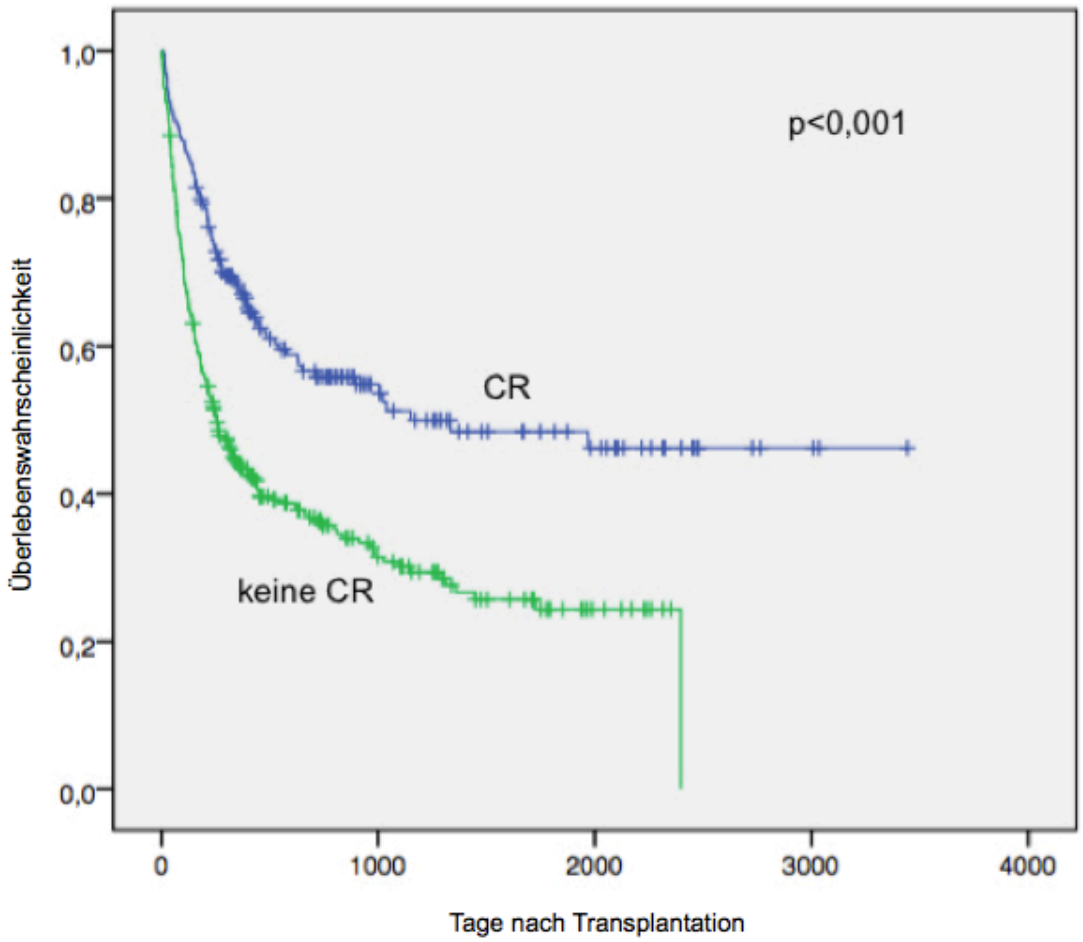
Patienten mit einer Akuten Myeloischen Leukämie (AML) hatten eine Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 50,9% (95%CI: 46-55,8). Bei den Patienten mit einem Myelodysplastischen Syndrom (MDS) lag die Überlebensrate nach einem Jahr bei 63,2% (95%CI: 54,9-70,8). Bei Patienten, die die Diagnose einer myeloproliferativen Neoplasie (MPN) hatten, war die Überlebenswahrscheinlichkeit mit 68,9% (95%CI: 61,7-75,3) am höchsten.

*Abbildung 4: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Grunderkrankung*



Das Vorliegen einer Vollremission vor Beginn der Konditionierungstherapie war mit einer höchst-signifikant (p<0,001) besseren Ein-Jahres-Gesamtüberlebensrate verbunden (67,7%, 95%CI: 60,7-74). Patienten, die keine Vollremission erreicht hatten und nicht vorbehandelt waren, hatten eine Gesamtüberlebensrate von 43,4% (95%CI: 37,8-49,1).

*Abbildung 5: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Remissionsstatus*

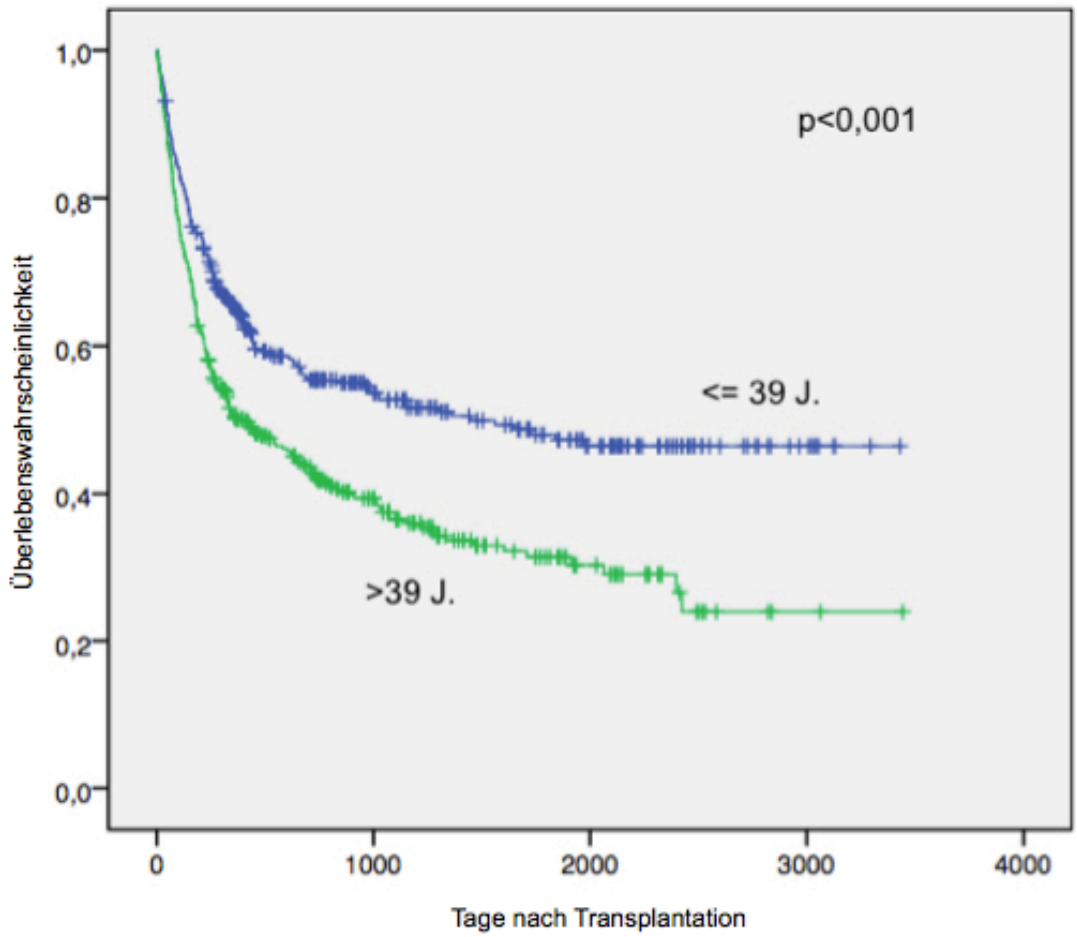


### 4.4.3. Spender

Im weiteren Verlauf werden nun die Spenderbezogenen Daten dargestellt.

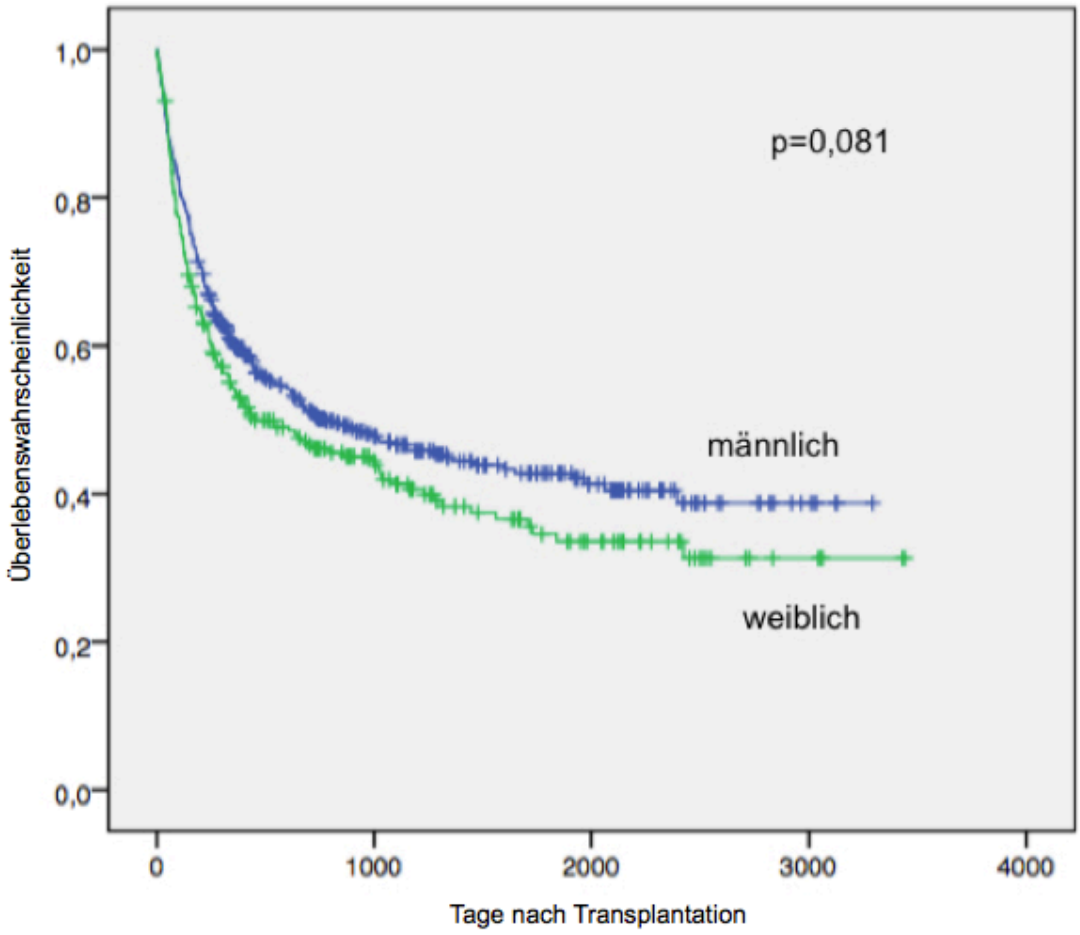
Die Wahl eines jüngeren Spenders (≤Median: 39 Jahre) war mit einer besseren Prognose verbunden (p<0,001).
Die Ein-Jahresgesamtüberlebensrate lag bei Patienten, die Stammzellen eines Jüngeren Spenders erhalten hatten bei 64,8% (95%CI: 59,8-69,5). Patienten hingegen, die Stammzellen eines Spenders, der zum Zeitpunkt der Stammzellspende älter als 39 Jahre gewesen war, erhalten hatten, hatten eine geringere Gesamtüberlebensrate von 50,1% (95CI: 44,8-55,4).

*Abbildung 6: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Spenderalters*



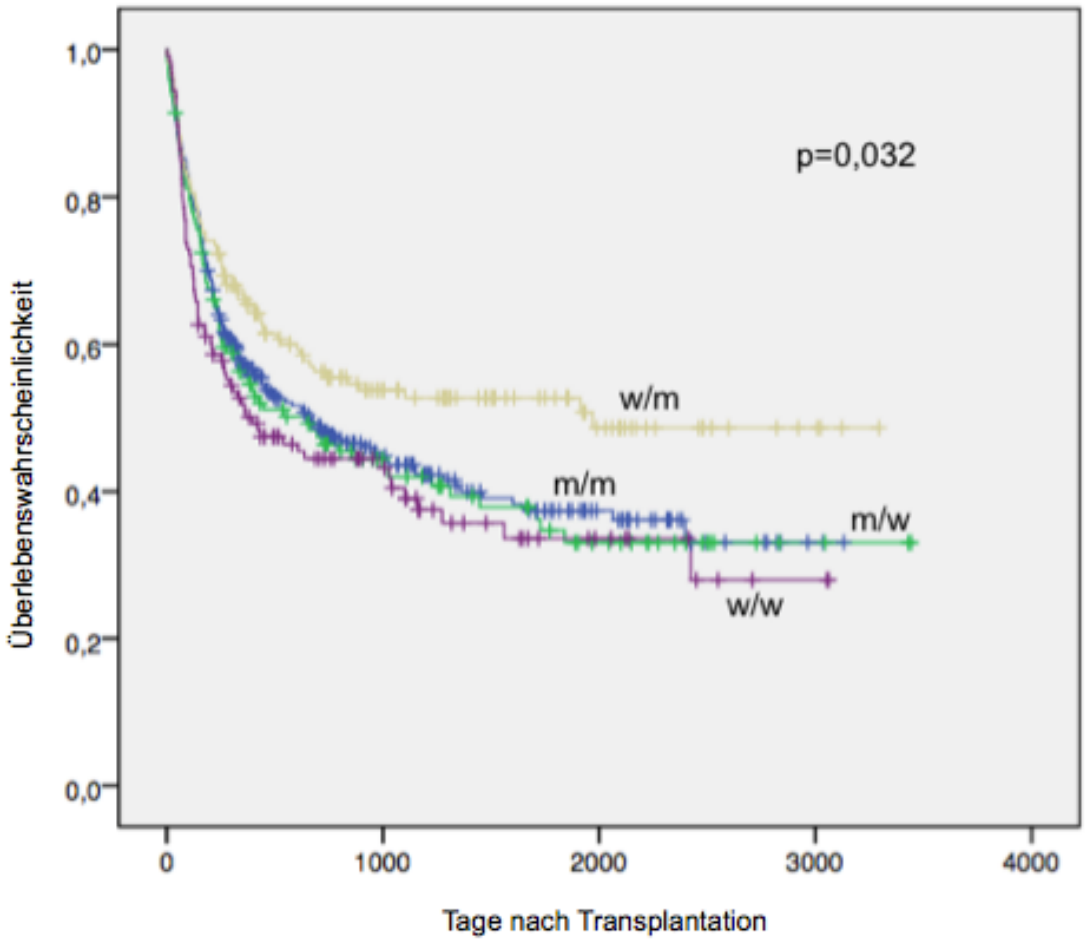
Die Ein-Jahresüberlebensrate der Patienten, die Stammzellen eines männlichen Spenders (59,9%, 95%CI: 55,3-64,3) erhalten hatten, war nicht signifikant besser (p=0,081) als die Überlebensrate der Patienten, die eine weibliche Stammzellspenderin (53,4%, CI95%: 47,3-59,4) hatten.

*Abbildung 7: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Spendergeschlechtes*



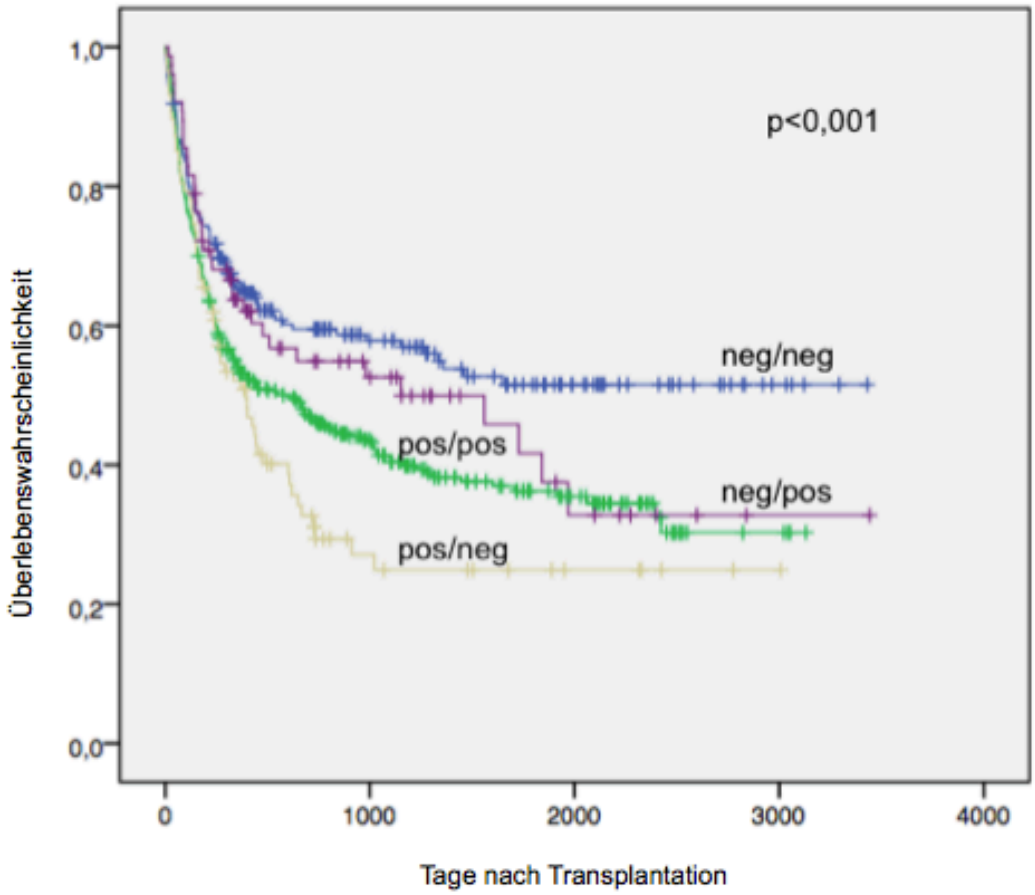
Das Gesamtüberleben von Patientinnen, die einen männlichen Spender (w/m) hatten, war signifikant höher als das der anderen Geschlechterkonstellationen (p=0,032).

*Abbildung 8: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Patienten/Spender Geschlechter-Konstellation*



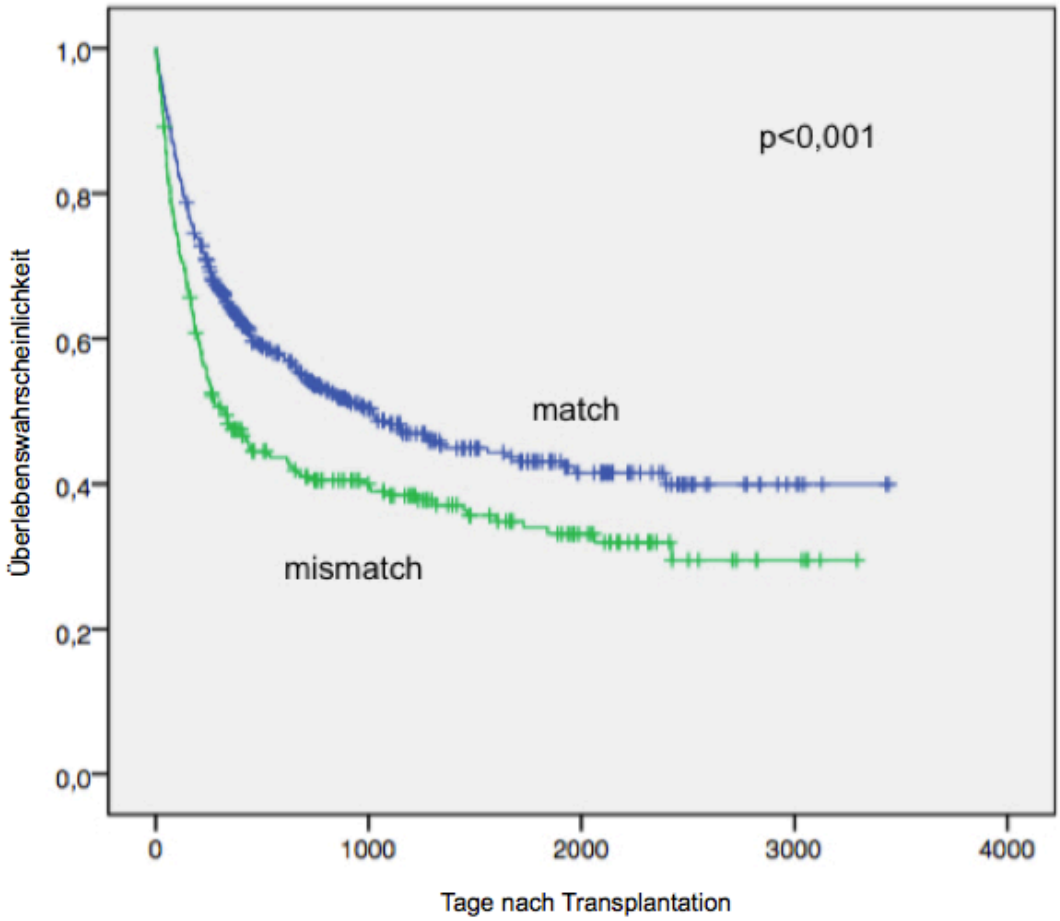
Die Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit unterschied sich signifikant (p<0,001) zwischen den unterschiedlichen CMV-Sero-Status-Konstellationen. Patienten, bei denen sowohl der Empfänger als auch der Spender CMV negativ waren (neg/neg) hatten die höchste Überlebenswahrscheinlichkeit. Hingegen hatten die Patienten mit einem positiven CMV-Serostatus, die Stammzellen eines CMV-Sero-Status negativen Spenders erhielten (pos/neg) die niedrigste Überlebenswahrscheinlichkeit. Wobei sich die Signifikanz, wie in der Graphik ersichtlich ist, erst über das erste Jahr hinaus deutlicher zeigt.

*Abbildung 9: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Patienten/Spender CMV-Status-Konstellation*



Die Ein-Jahresüberlebensarte der Patienten, bei denen eine HLA-Übereinstimmung zwischen Patient und Spender in zehn HLA-Merkmalen (10/10, HLA-match) vorlag (36,6%, 95%CI: 59-68), war signifikant besser (p<0,001) als die von einer nicht in allen HLA-Merkmalen übereinstimmenden Spender/Patienten-Konstellation (HLA 9/10, 8/10, haplo-ident) (47,5%, 95%CI: 41,5-53,6).

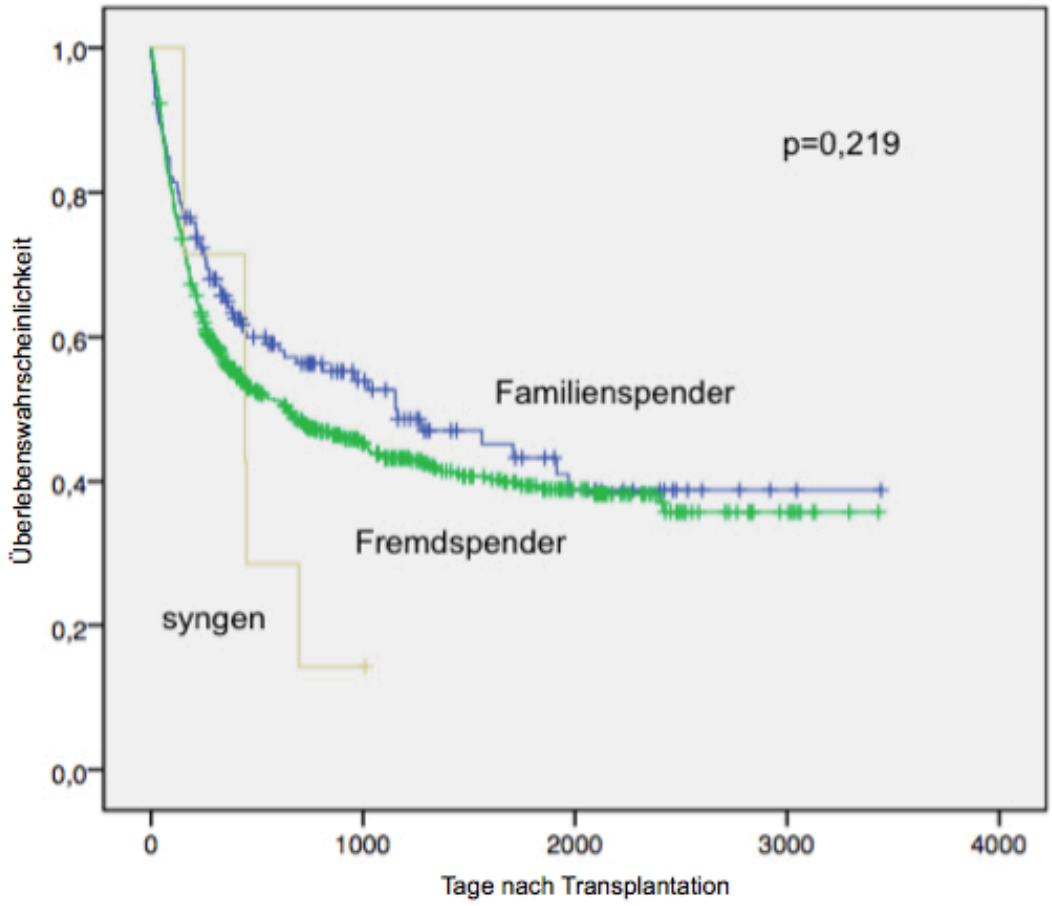
*Abbildung 10: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der HLA-Kompatibilität*



Es gab keinen Unterschied hinsichtlich der Herkunft des Stammzellspenders (p=0,219).

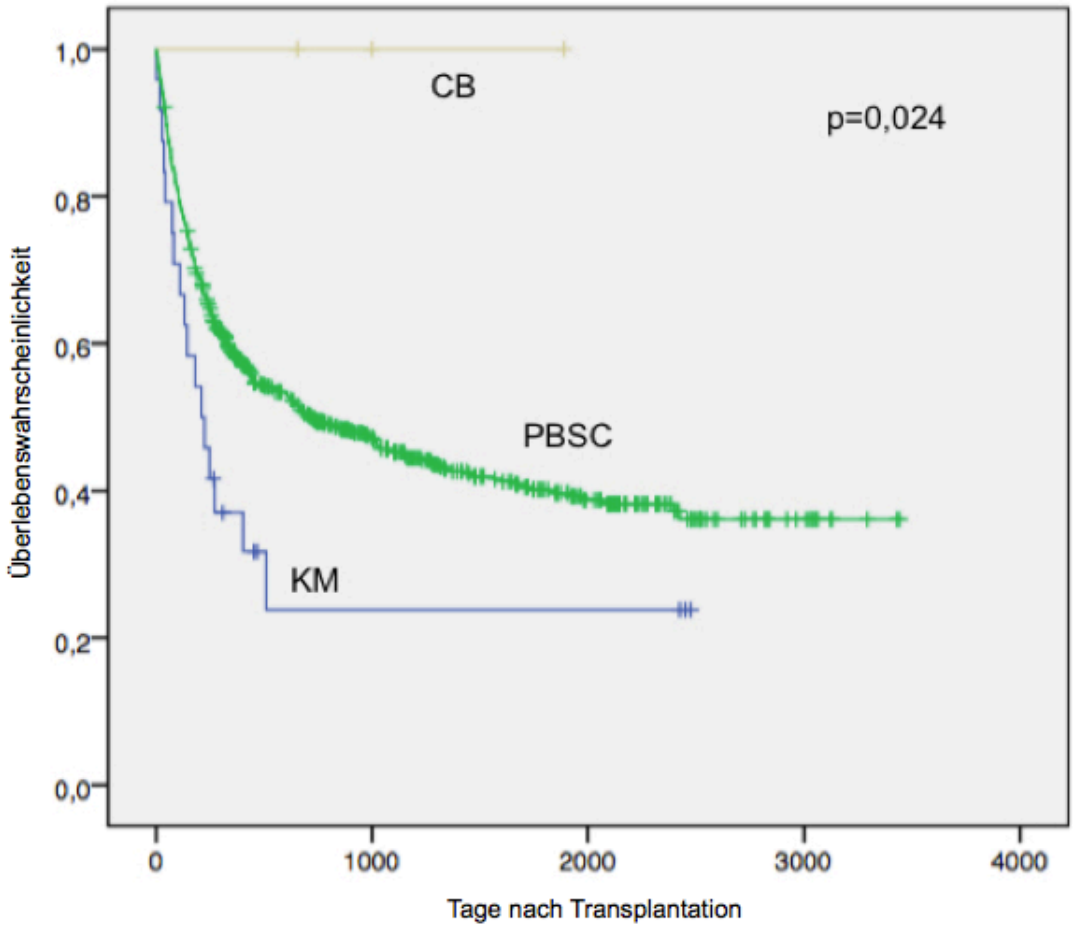
Das Ein-Jahres-Gesamtüberlebensrate von Patienten, die einen Familienspender hatten lag bei 64,1% (95%CI: 56-71,5), die von Fremdspendern lag bei 55,8% (95%CI: 51,7-59,9). Die Anzahl der syngenen Spender lag im Gesamtkollektiv lediglich bei 7 und ist lässt somit keine valide Aussage zu.

*Abbildung 11: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Spenderquelle*



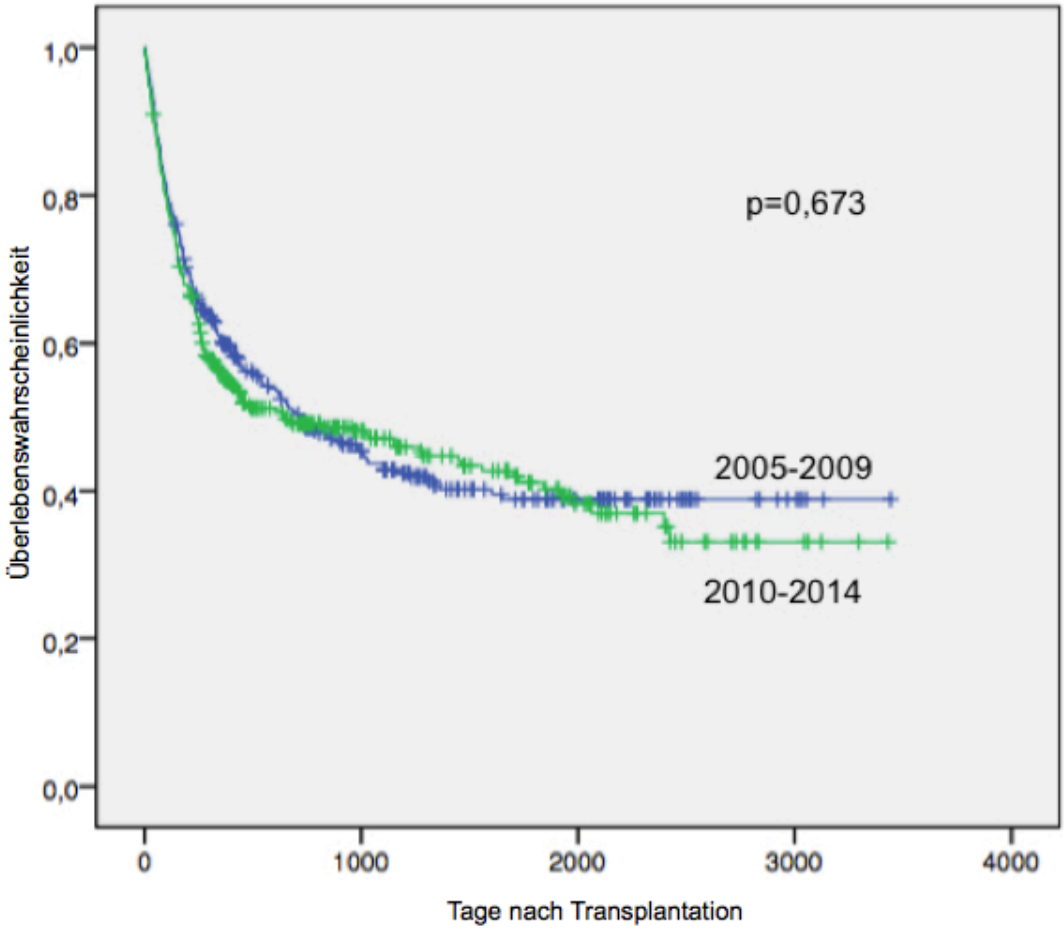
Hinsichtlich der Wahl der Stammzellquelle hatten die Patienten, die mit peripheren Blutstammzellen (PBSC) transplantiert wurden, mit einer Ein-Jahresüberlebensrate von 58,2% (95%CI: 54,4-61,9) eine signifikant bessere Prognose. Im Vergleich lebten nach einem Jahr noch 37% (95%CI: 20,6-57,1) der mit Knochenmark transplantierten Patienten. Im Gesamtkollektiv waren lediglich drei Patienten mit Nabelschnurblut als Stammzellquelle transplantiert worden.

*Abbildung 12: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Stammzellquelle*



Das Ein-Jahres-Gesamtüberleben unterschied sich zwischen den Transplantationszeiträumen 2005-2009 (62%, 95%CI: 54,4-69,1) und 2010-2014 (60,3%, 95%CI: 52,7-67,4) nicht signifikant (p=0,673).

*Abbildung 13: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Transplantationsperiode*

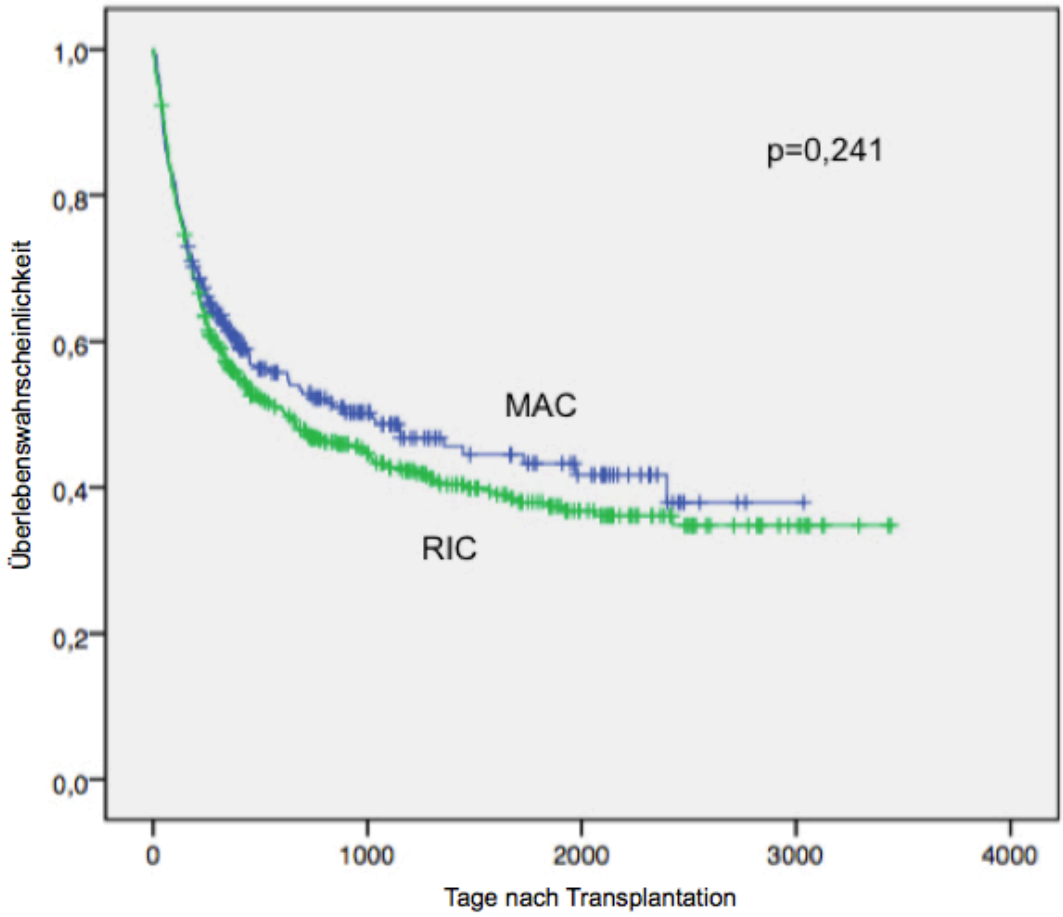


### 4.4.4. Konditionierungstherapie

In dem hier untersuchten Kollektiv konnte für die Intensität der Konditionierungstherapie kein Unterschied in den Ein-Jahres-Überlebensraten gefunden werden (p=0,241).

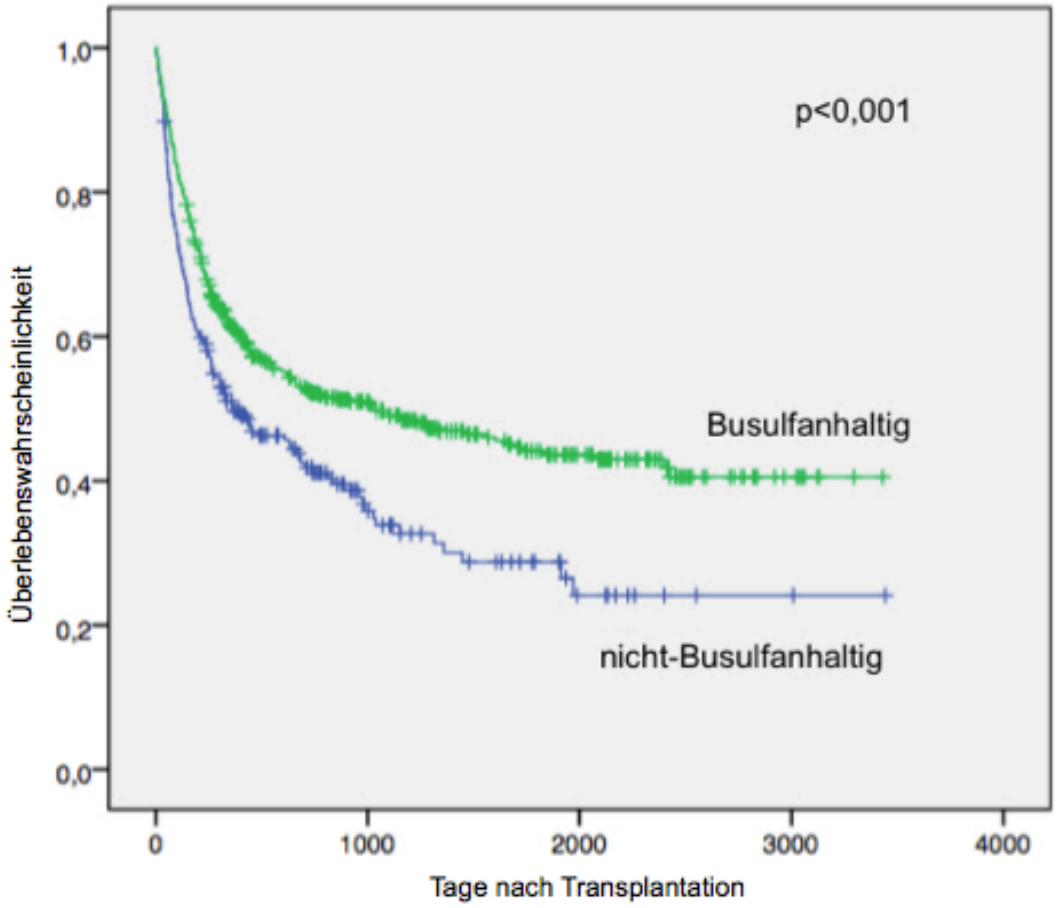
Bei den Patienten, die die intensivere myeloablative Konditionierungstherapie (MAC) erhalten hatten, lag die Gesamtüberlebensrate bei 60,9% (95%CI: 54,7-66,8). Bei Patienten, die eine Konditionierungstherapie mit reduzierter Intensität (RIC) erhalten hatten, lag das Gesamtüberleben bei 56% (95%CI: 51,5-60,4).

*Abbildung 14: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Konditionierungsintensität*



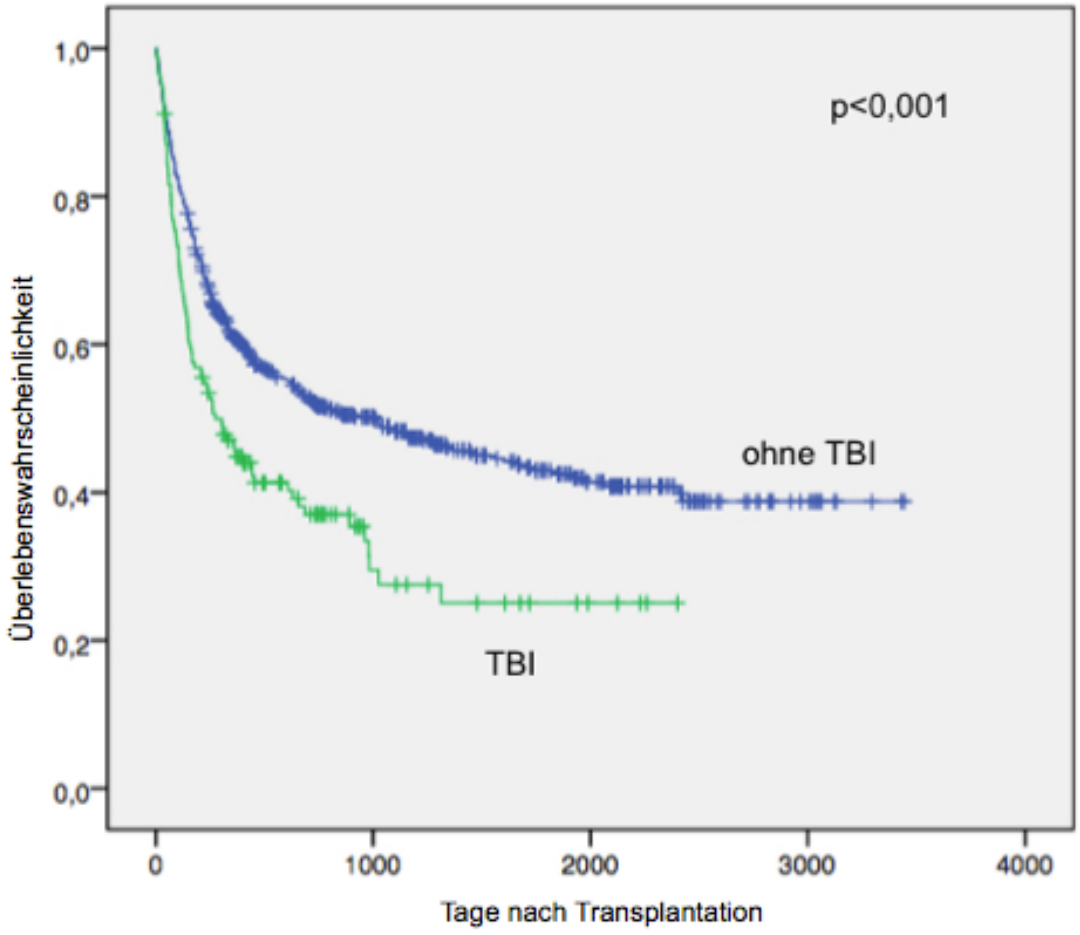
Patienten, deren Konditionierungstherapie die Substanz Busulfan beinhaltete hatten eine signifikant bessere (p<0,001) Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 61% (95%CI: 56,6-65,2) im Vergleich zu den nicht mit Busulfan konditionierten Patienten (50,1%, 95%CI: 43,5-56,7).

*Abbildung 15: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Busulfan*



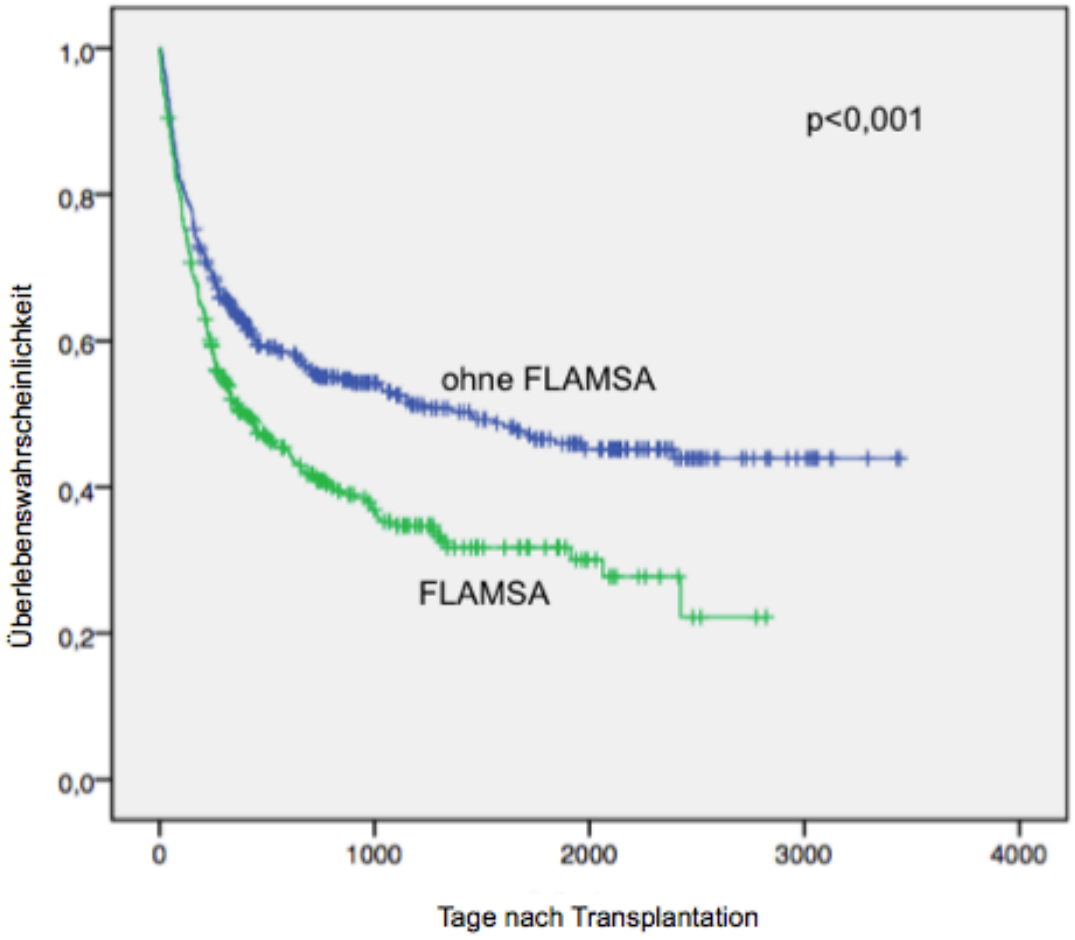
Auch bei der Unterscheidung zwischen einer Konditionierungstherapie, die eine Ganz-Körperbestrahlung (TBI) enthielt, konnte ein signifikanter Überlebensvorteil gezeigt werden (p<0,001).
Die Patienten, die keine TBI erhielten, hatten mit 60,6% (95%CI: 56,6-64,4) einen deutlichen Überlebensvorteil nach einem Jahr. Patienten, die eine TBI-haltige Konditionierung erhielten hatten hingegen eine Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 45,6% (95%CI: 37,8-53,6).

*Abbildung 16: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von TBI*



Patienten, die eine Konditionierungstherapie ohne eine vorgeschaltete Chemotherapie nach dem FLAMSA-Regime erhielten, hatten eine signifikant bessere Überlebenswahrscheinlichkeit (p<0,001). Nach einem Jahr lebten hiernach noch 63,2% (95%CI: 58,4-67,8) der Patienten ohne eine FLAMSA-haltige Therapie und noch 50,7% (95%CI: 45,2-56,1) der Patienten, die FLAMSA erhalten hatten.

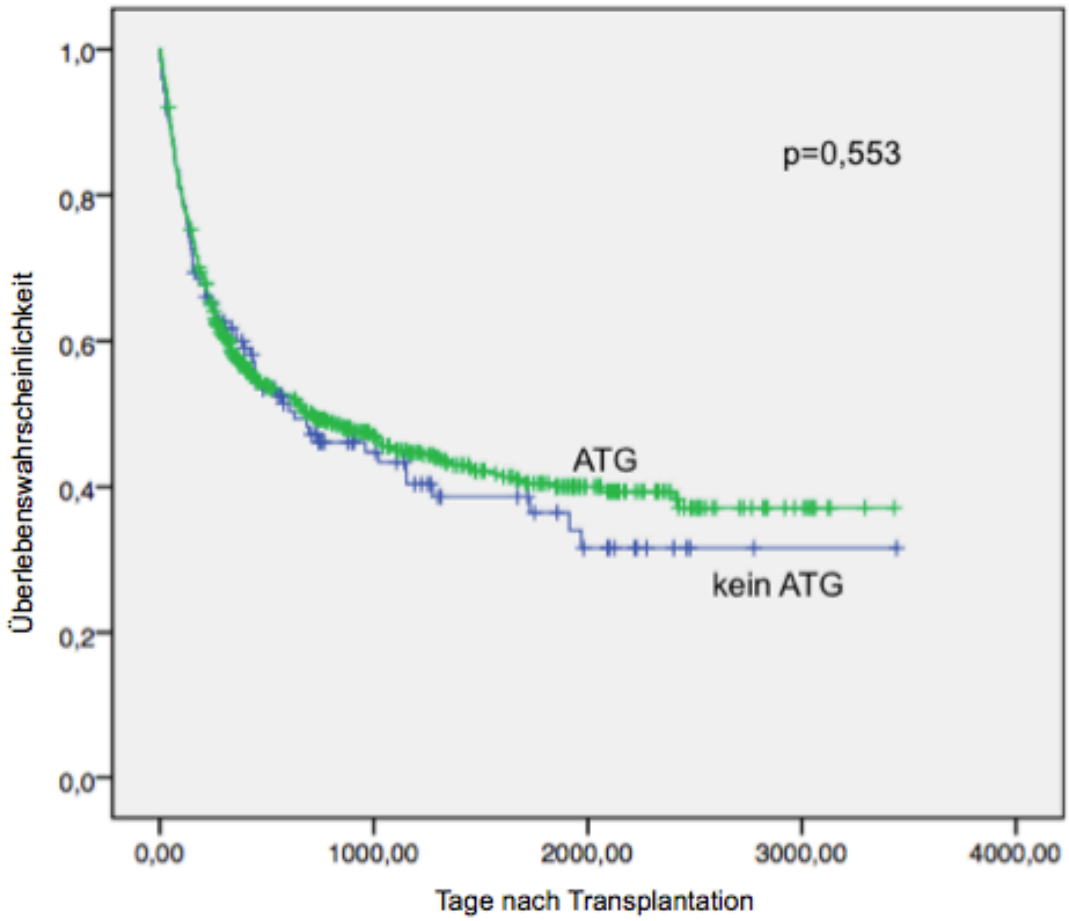
*Abbildung 17: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von FLAMSA*



### 4.4.5. T-Zell-Depletion

Zwischen den Patienten, die ATG erhalten hatten und den Patienten, die kein ATG zur T-Zell-Depletion erhalten hatten, gab es hinsichtlich des Ein-Jahres-Gesamtüberlebens keinen signifikanten Unterschied (p=0,553).

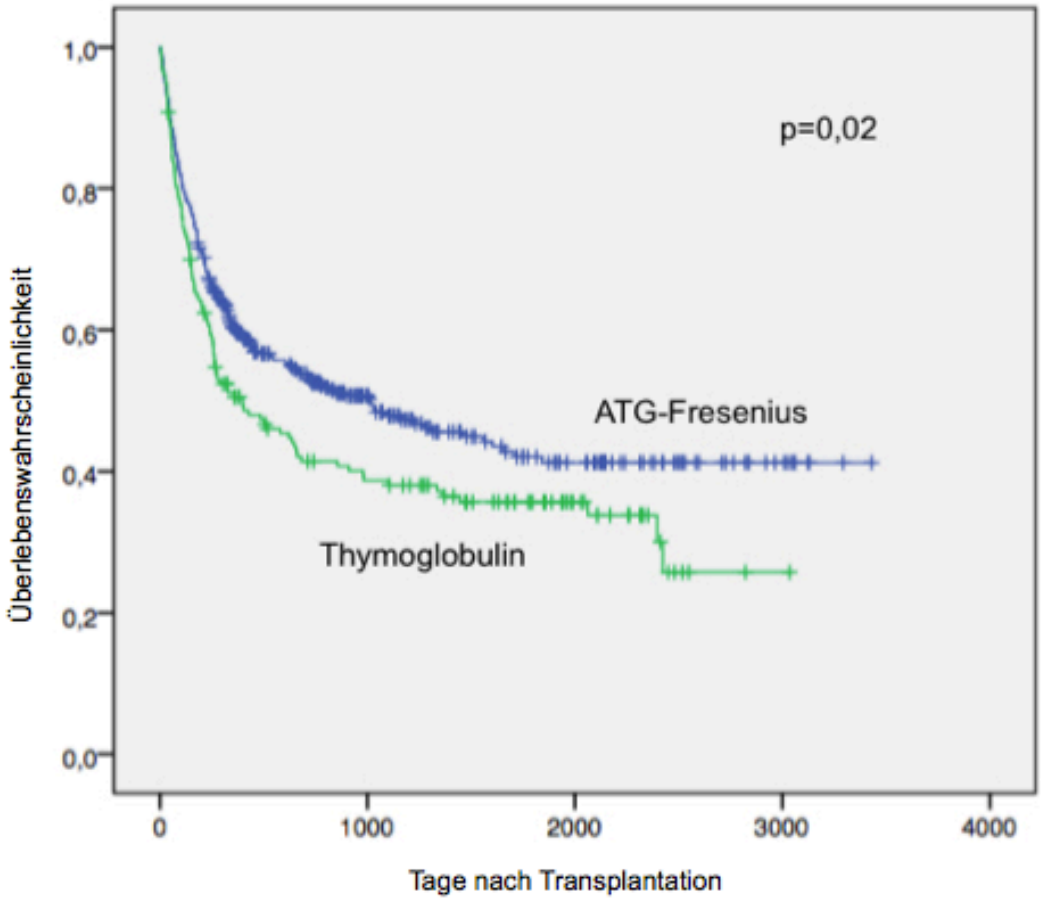
*Abbildung 18: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von ATG*



Die zwei unterschiedlich verwendeten ATG-Typen unterschieden sich signifikant hinsichtlich der Ein-Jahres-Gesamtüberlebensrate (p=0,02).

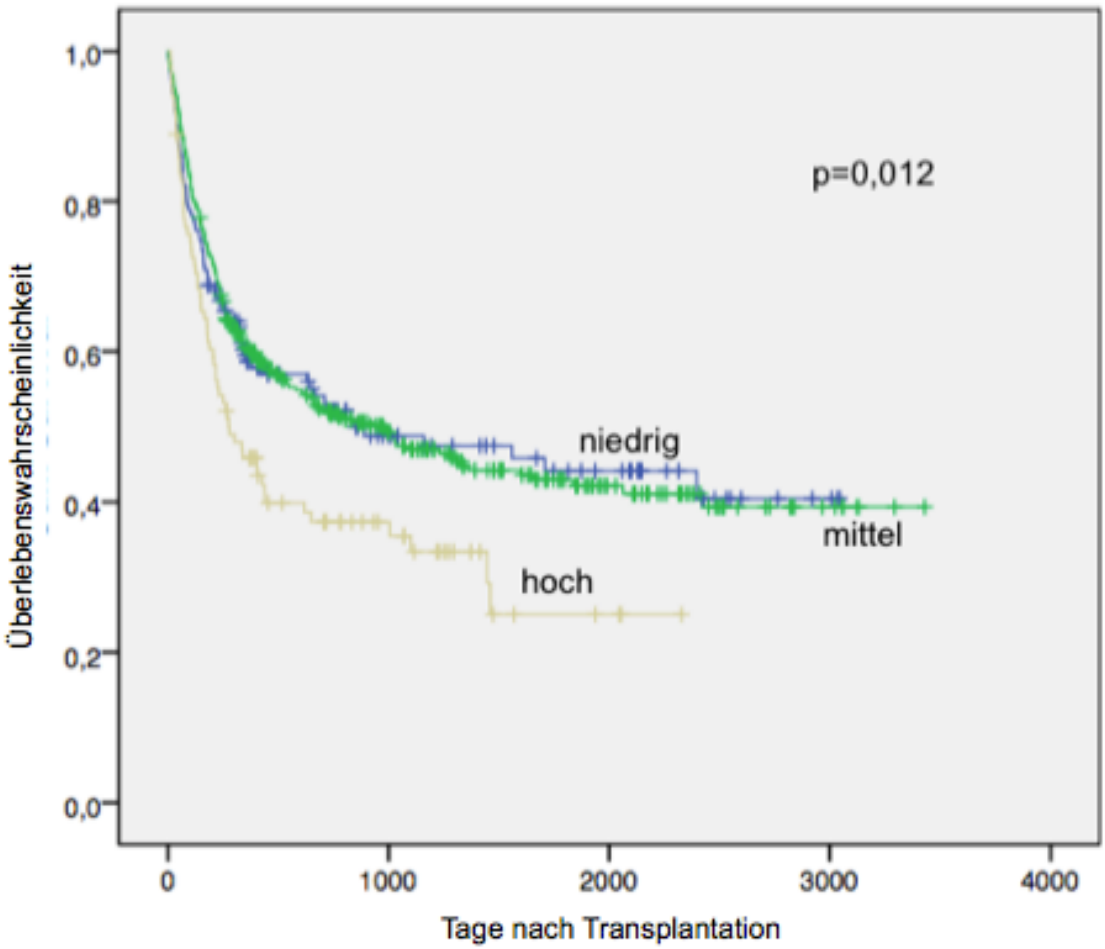
Patienten, die ATG-Fresenius® bzw. Neovii® erhielten hatten, zeigten eine Gesamtüberlebensarte von 60% (95%CI: 55,2-64,6). Im Vergleich war die Prognose der Patienten, bei denen ATG-Merieux® (Thymoglobulin) verwendet worden war, schlechter bei 50,5% 895%CI: 43,1-57,9).

*Abbildung 19: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des ATG-Typs*



Die Verwendung der Maximaldosis von ATG (ATG-Fresenius®/Neovii® 90mg/kgKG, ATG-Merieux® 6,5mg/kgKG) war mit einem signifikant schlechteren Gesamtüberleben nach einem Jahr assoziiert (p=0,012) (58,2%, 95CI: 50,1-65,9 vs. 60,2%, 95%CI. 44,8-55,4 vs. 45,9%, 95%CI:36,3-55,9).

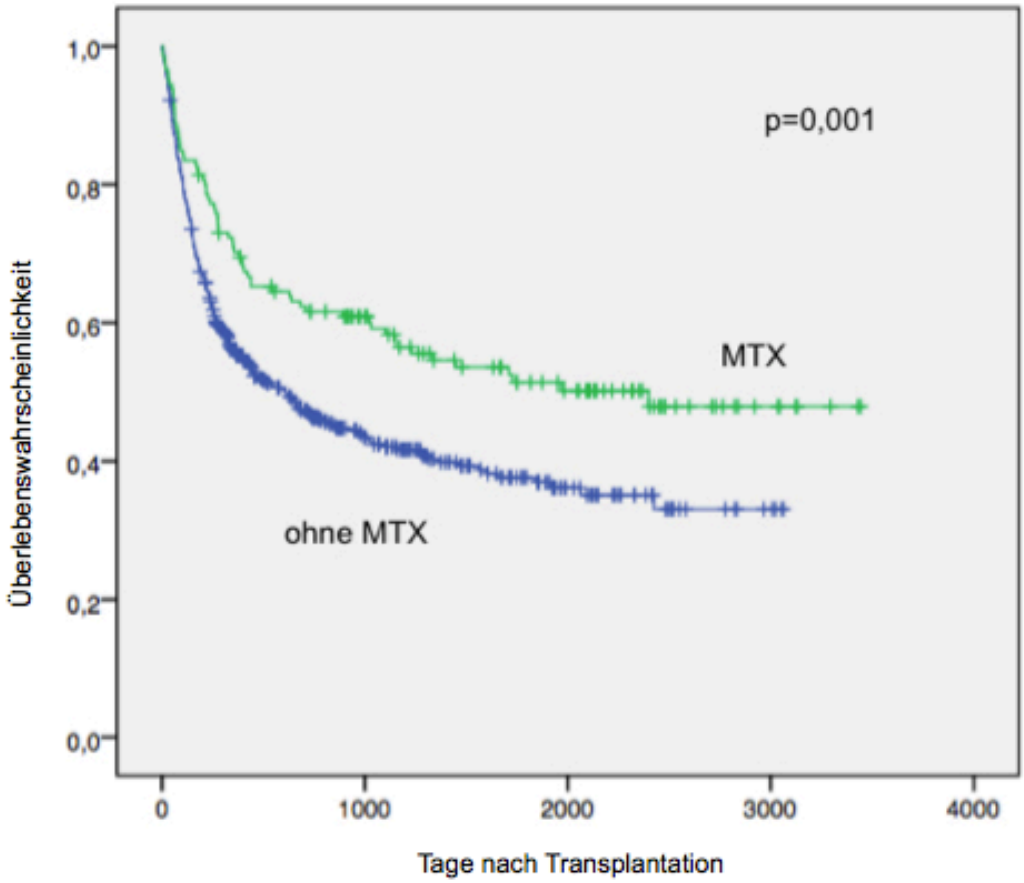
*Abbildung 20: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der ATG-Dosis*



### 4.4.6 Immunsuppressions-Charakteristika

Patienten, bei denen ab Tag +1 nach der Transplantation Methotrexat (MTX) zur immunsuppressiven Therapie verwendet worden war, hatten ein signifikant besseres (p=0,001) Ein-Jahres-Gesamtüberleben von 70,2% (95%CI: 62,3-77). Im Vergleich war die Ein-Jahres-Gesamtüberlebensrate Überlebensrate 55,4% (95%CI: 51,1-59,7) bei den Patienten, die kein MTX erhalten hatten.

*Abbildung 21: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Methotrexat (MTX)*

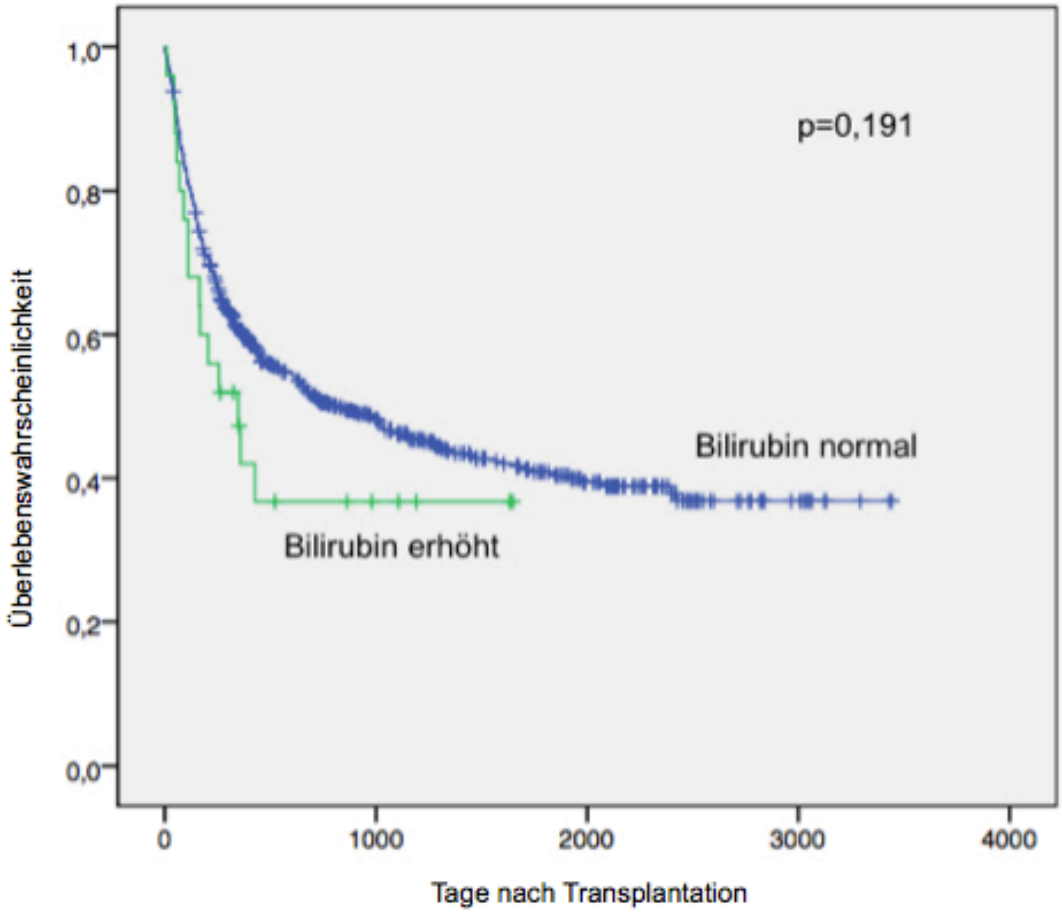


### 4.4.7. Bilirubin

Im Folgenden werden die Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit von erhöhten Bilirubinwerten zu bestimmten Zeitpunkten dargestellt. Als Cut-Off-Wert für die Bilirubinwerte wurde ein Wert von ≥ 2 mg/dl gewählt, analog zur Toxizitäts-Klassifikation nach Bearman. Ein Bilirubinwert von <2mg/dl wurde als normal gewertet.

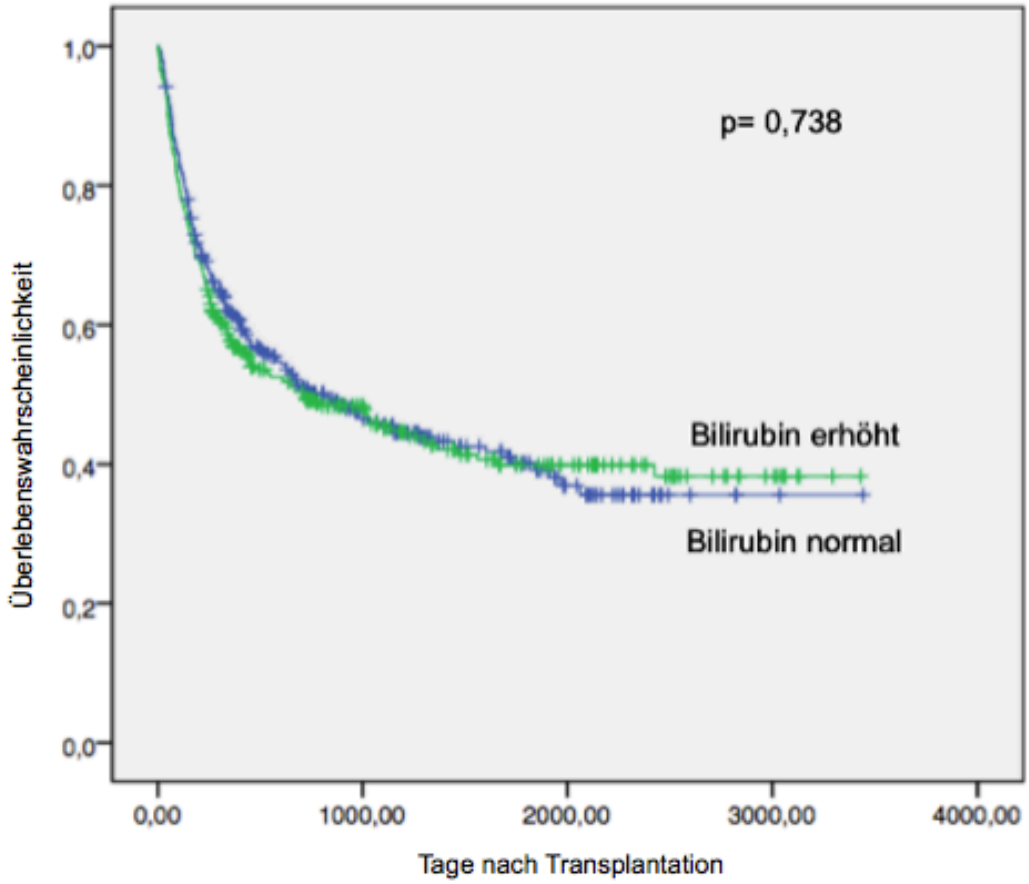
Patienten, die bereits vor Start der Konditionierungstherapie einen Bilirubinanstieg aufwiesen, hatten kein statistisch signifikant schlechteres Ein-Jahresgesamtüberleben (p=0,191) (42%, 95%CI:24,4-61,9 vs. 60,1%, 95%CI:56,3-63,8). Allerdings war die Anzahl der Patienten die, einen Bilirubinanstieg hatten zu diesem Zeitpunkt bei 25.

*Abbildung 22: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) zum Zeitpunkt vor Konditionierungsstart (Gesamtkollektiv)*



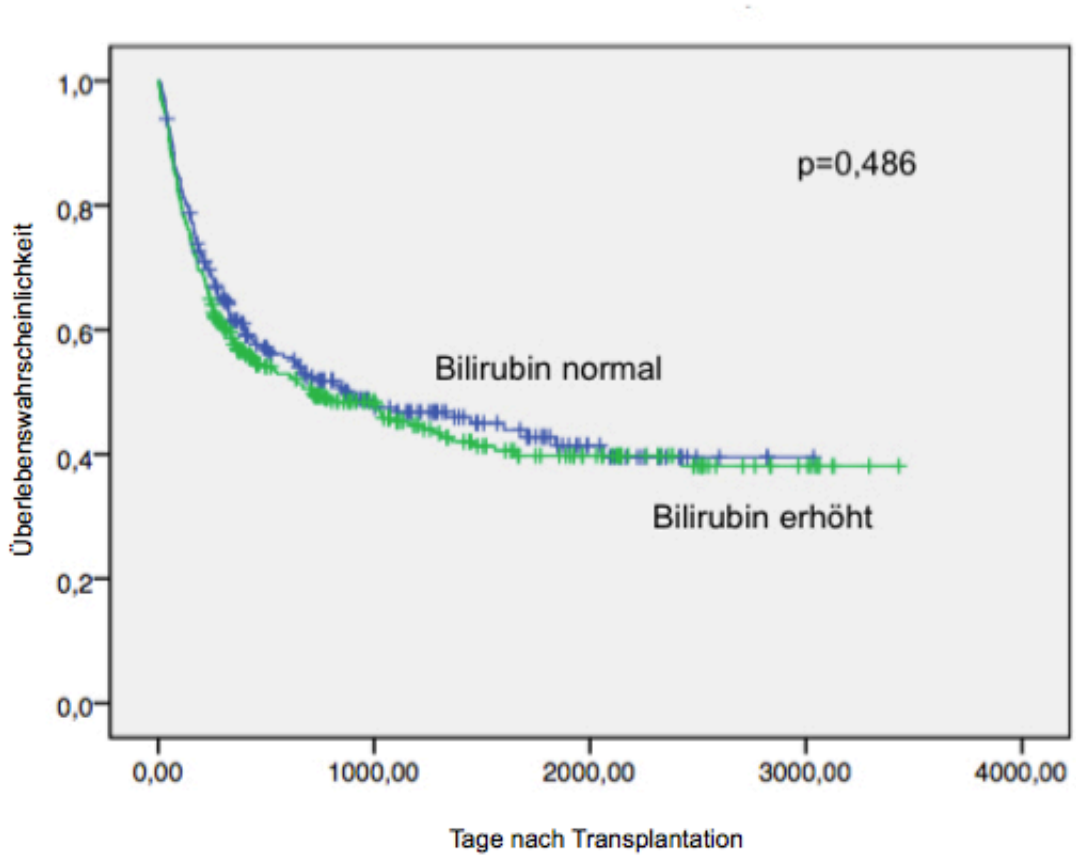
Patienten mit einem Bilirubinwert von ≥ 2mg/dl unterscheiden sich hinsichtlich des Ein-Jahres-Gesamtüberlebens nicht von den Patienten, die keine Bilirubinerhöhung hatten (p=0,738).

*Abbildung 23: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) zum Zeitpunkt zwischen den Tagen -2 bis +2 vor/nach Transplantation (Gesamtkollektiv)*



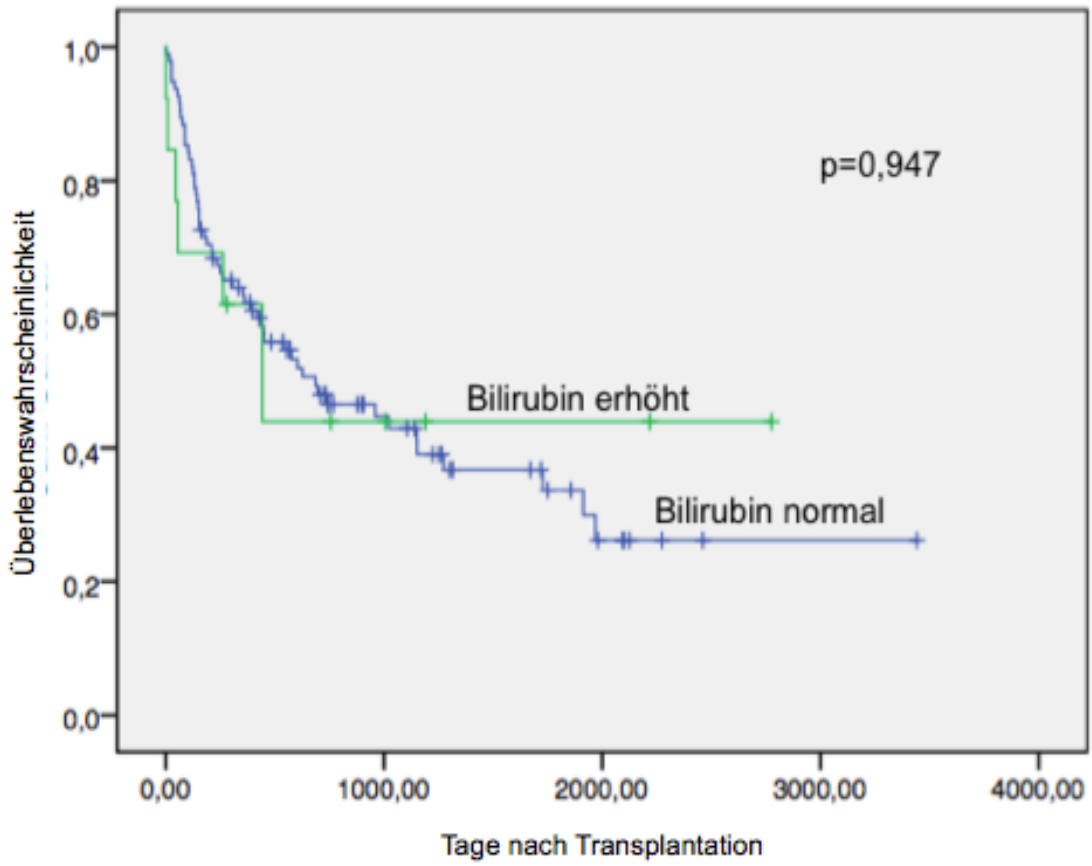
Patienten, die ATG erhalten und einen Bilirubinanstieg von ≥ 2mg/dl hatten, unterschieden sich hinsichtlich der Ein-Jahres-Gesamtüberlebensrate nicht (p=0,486).

*Abbildung 24: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) zum Zeitpunkt zwischen den Tagen -2 bis +2 vor/nach Transplantation (nur mit ATG)*



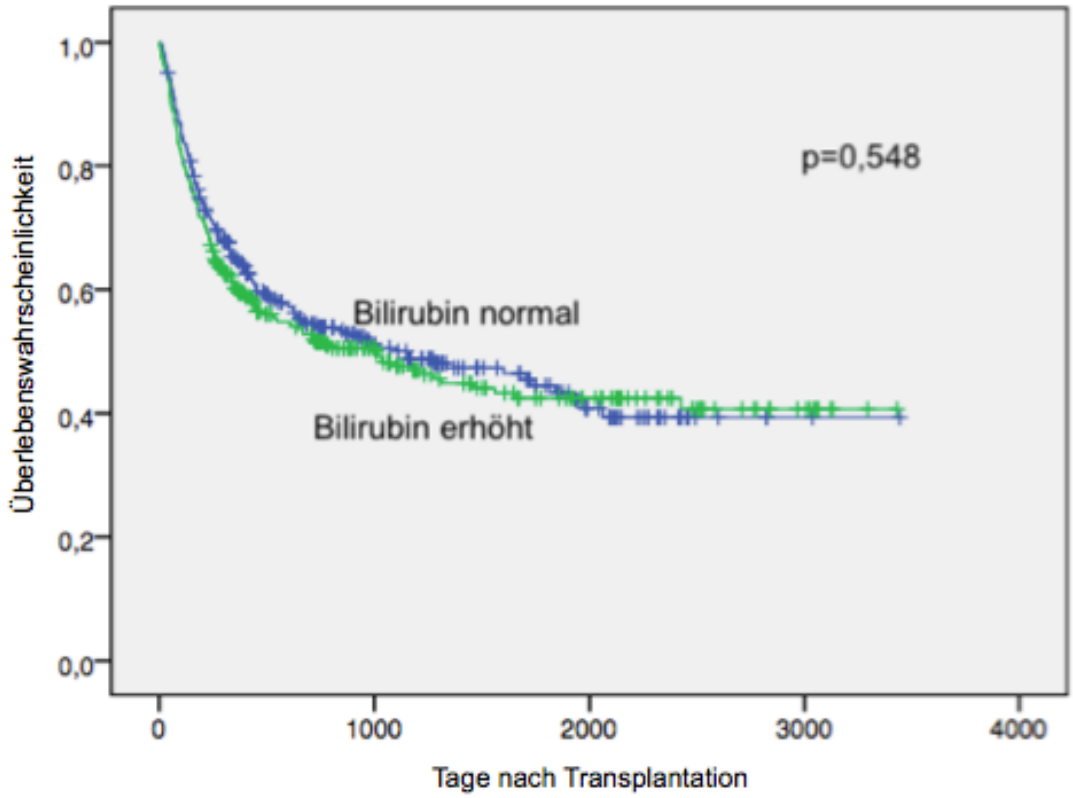
In der Patientengruppe, in der kein ATG appliziert wurde zeigten lediglich 13 Patienten eine Bilirubinerhöhung. Einen Unterscheid im Ein-Jahres-Gesamtüberleben konnte nicht gezeigt werden (p=0,947).

*Abbildung 25: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) zum Zeitpunkt zwischen den Tagen -2 bis +2 vor/nach Transplantation (ohne ATG)*



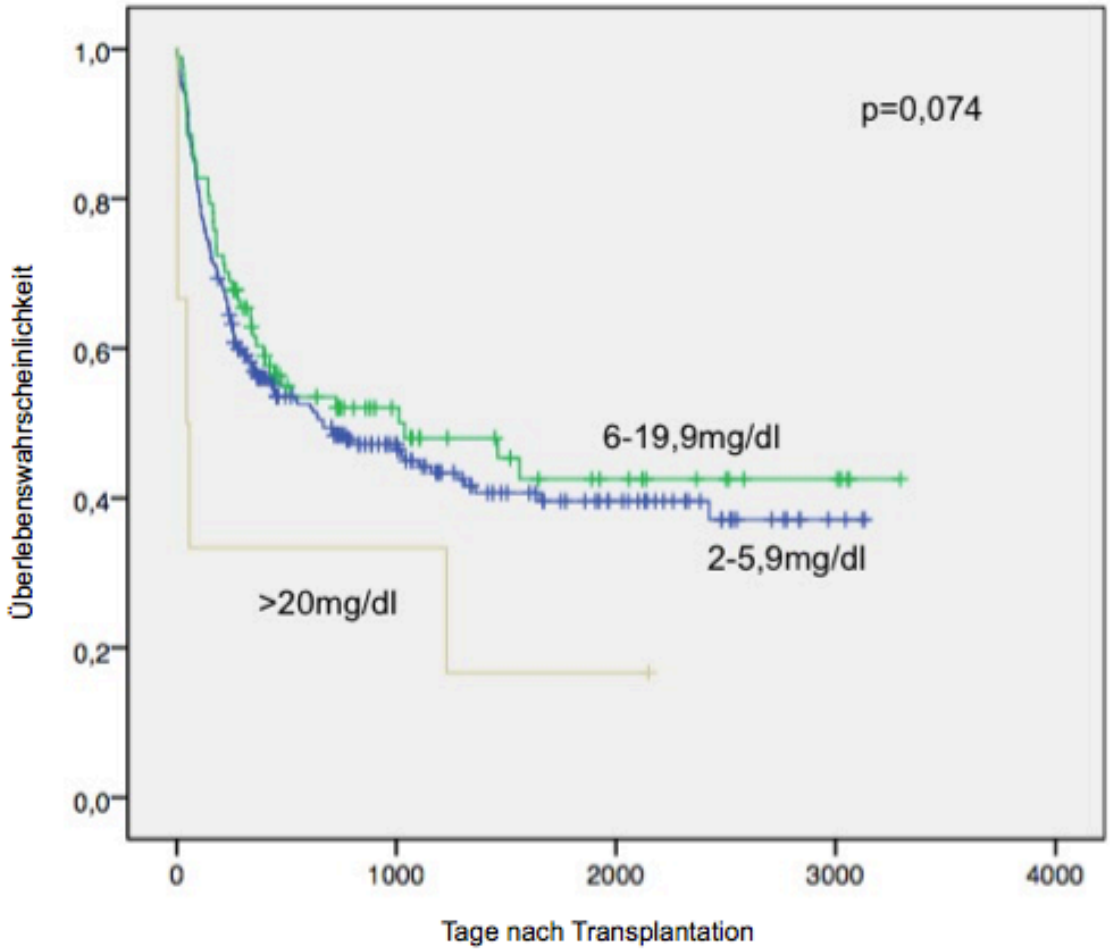
Patienten, die ihre erste Stammzelltransplantation erhalten hatten, unterschieden sich mit einer Bilirubinerhöhung nicht von Patienten, die normwertige Bilirubinwerte aufwiesen (p=0,548).

*Abbildung 26: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) zum Zeitpunkt zwischen den Tagen -2 bis +2 vor/nach Transplantation (Ersttransplantation)*



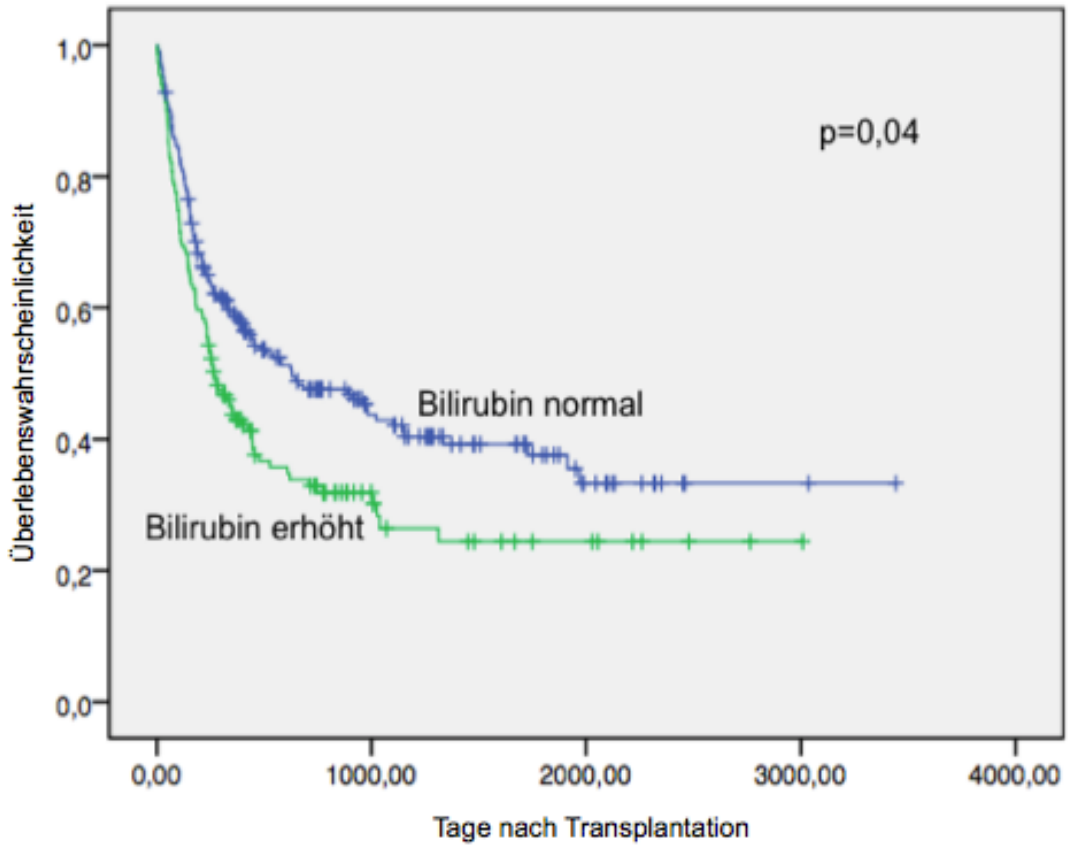
Die Höhe des Bilirubinanstieges im Rahmen der ATG-Phase erbrachte statistisch keinen signifikanten Unterschied (p=0,074).
Patienten, die jedoch einen Bilirubinanstieg >20mg/dl hatten, hatten eine niedrigere Ein-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit.

*Abbildung 27: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) zum Zeitpunkt zwischen den Tagen -2 bis +2 vor/nach Transplantation (Bearman-Toxizitätsskala)*



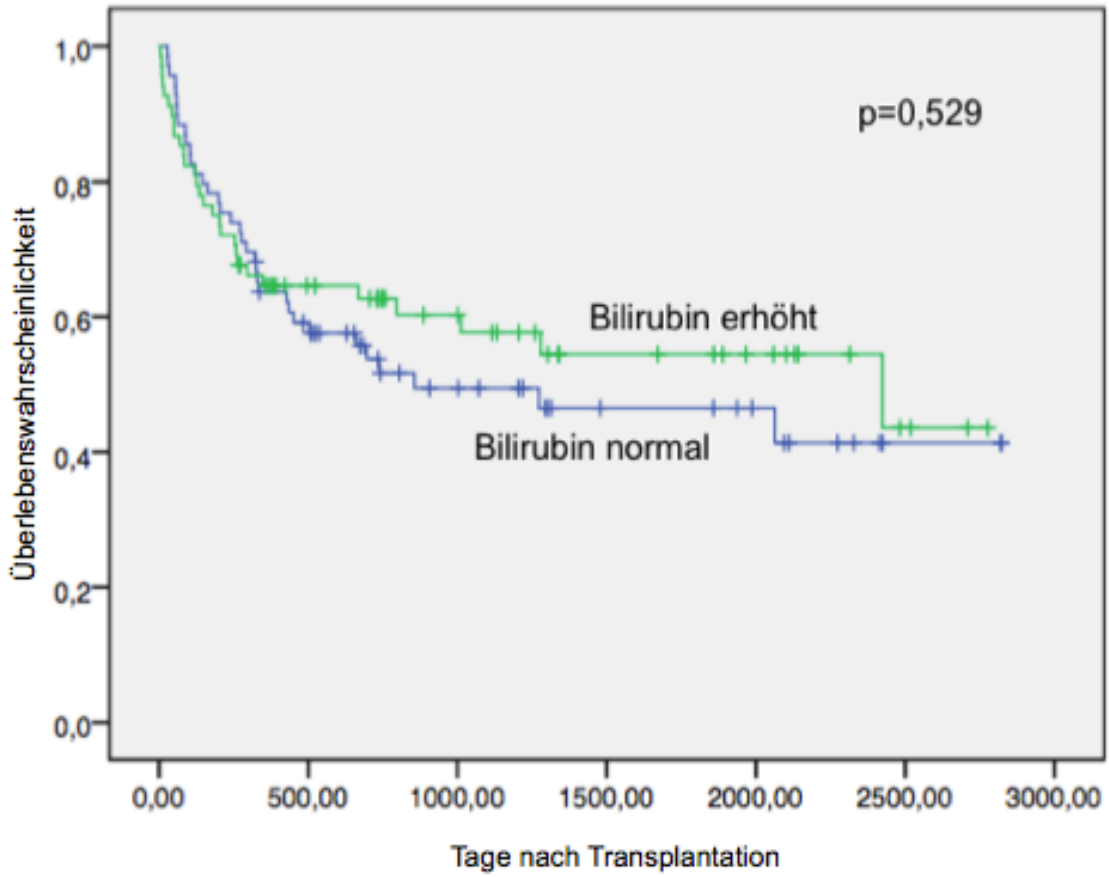
Patienten, deren Grunderkrankung eine AML war, unterscheiden sich hinsichtlich der Ein-Jahres-Überlebensrate signifikant (p=0,04) hinsichtlich einer Bilirubinberhöhung zum Zeitpunkt der ATG-Phase. Patientin mit einem Bilirubinwert von <2mg/dl hatten eine Ein-jahres-Gesamtüberlebensrate von 58,3% (95%CI: 51,5-64,8) im Gegensatz zu Patienten, die eine Bilirubinerhöhung von ≥2mg/dl hatten. Hier lag die Ein-Jahres-Gesamtüberlebensrate bei 44% (95%CI: 36,2-52,1).

*Abbildung 28: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) zum Zeitpunkt zwischen den Tagen -2 bis +2 vor/nach Transplantation (AML)*



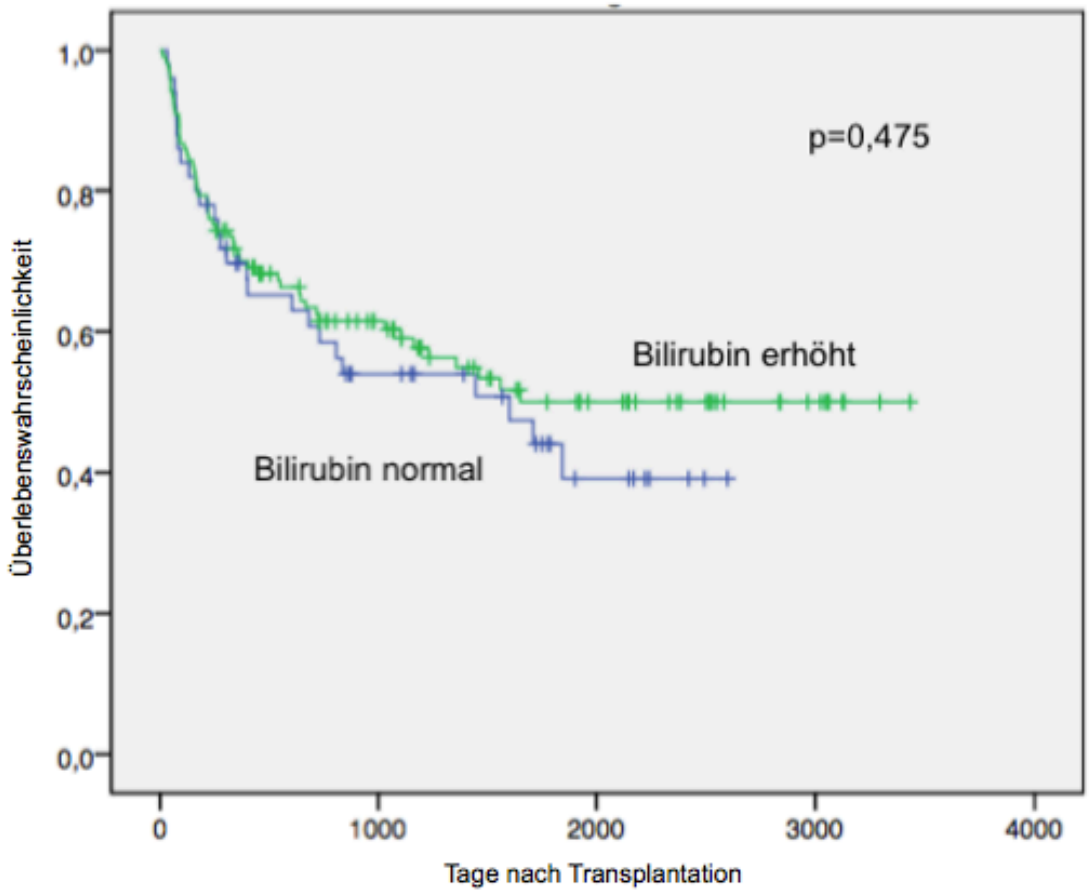
Bei Patienten mit einem Myelodysplastischen Syndrom zeigte sich während der ATG-Phase kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit einem Bilirubinwert von <2mg/dl und den Patienten mit einer Bilirubinwerterhöhung (p=0,529).

*Abbildung 29: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) zum Zeitpunkt zwischen den Tagen -2 bis +2 vor/nach Transplantation (MDS)*



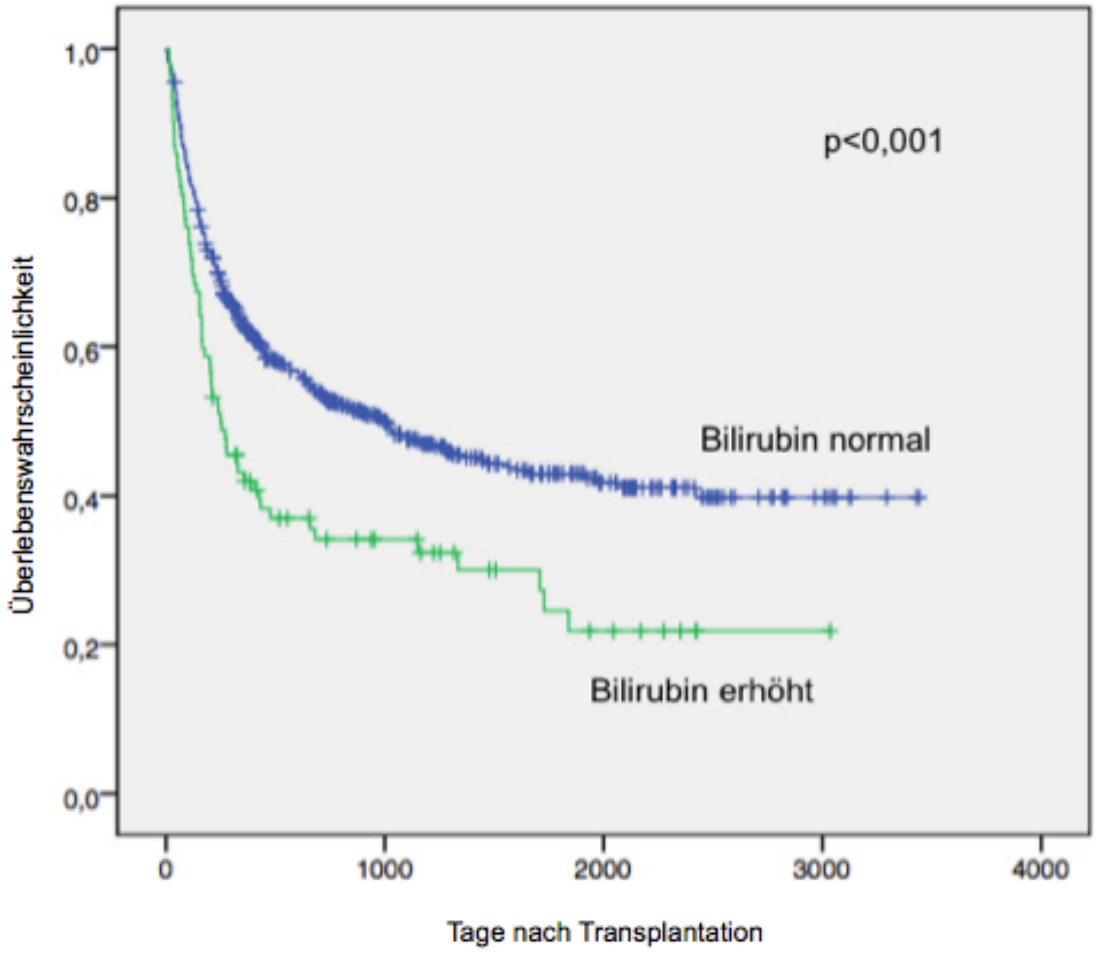
Patienten mit einer Myeloproliferativen Neoplasie zeigten keinen signifikanten Unterschied im Hinblick auf das Ein-Jahres-Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einem erhöhten Bilirubinwert (p=0,475).

*Abbildung 30: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) zum Zeitpunkt zwischen den Tagen -2 bis +2 vor/nach Transplantation (MPN)*



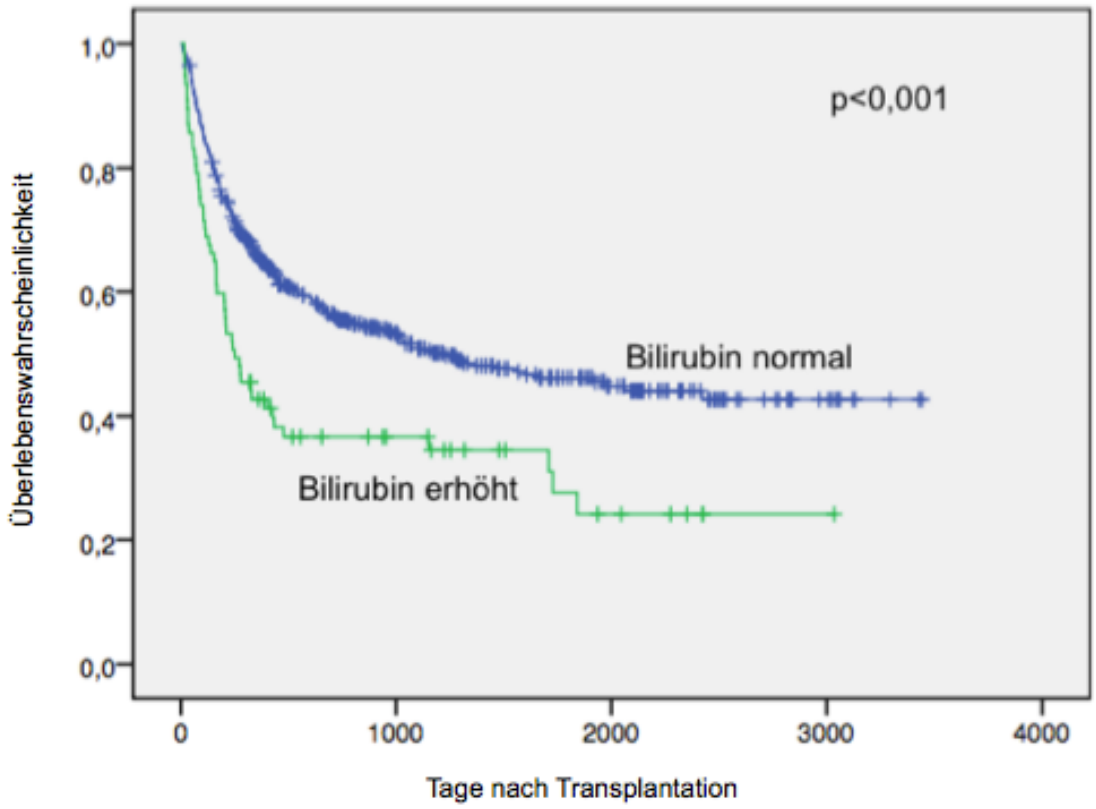
Patienten, die isoliert beginnend ab Tag 4, also außerhalb der Phase von ATG, einen Bilirubinanstieg von ≥ 2mg/dl hatten ,hatten eine signifikant (p<0,001) schlechtere Ein-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 42% (95%CI: 32,3-52,3) als Patienten mit einem normalen Bilirubinwert von <2mg/dl (62,3%, 95%CI: 58,3-66,1).

*Abbildung 31: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) zum Zeitpunkt ab Tag 4 nach Transplantation (Gesamtkollektiv)*



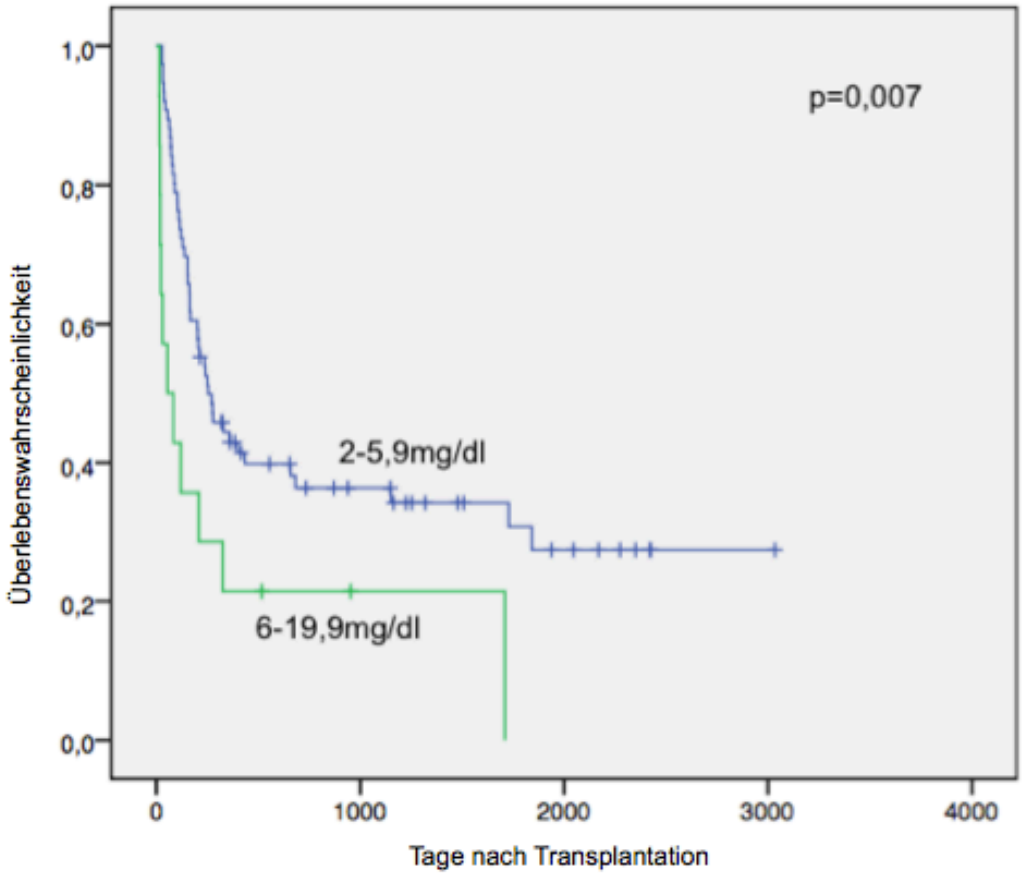
Patienten mit Ersttransplantation, die beginnend ab Tag 4 einen Bilirubinanstieg hatten, hatten eine signifikant (p<0,001) schlechtere Ein-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 42,7% (95%CI: 32,2-54) als Patienten mit einem normalen Bilirubinwert von <2mg/dl (65,2%, 95%CI: 61-69,2).

*Abbildung 32: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) zum Zeitpunkt ab Tag 4 nach Transplantation (Ersttransplantation)*



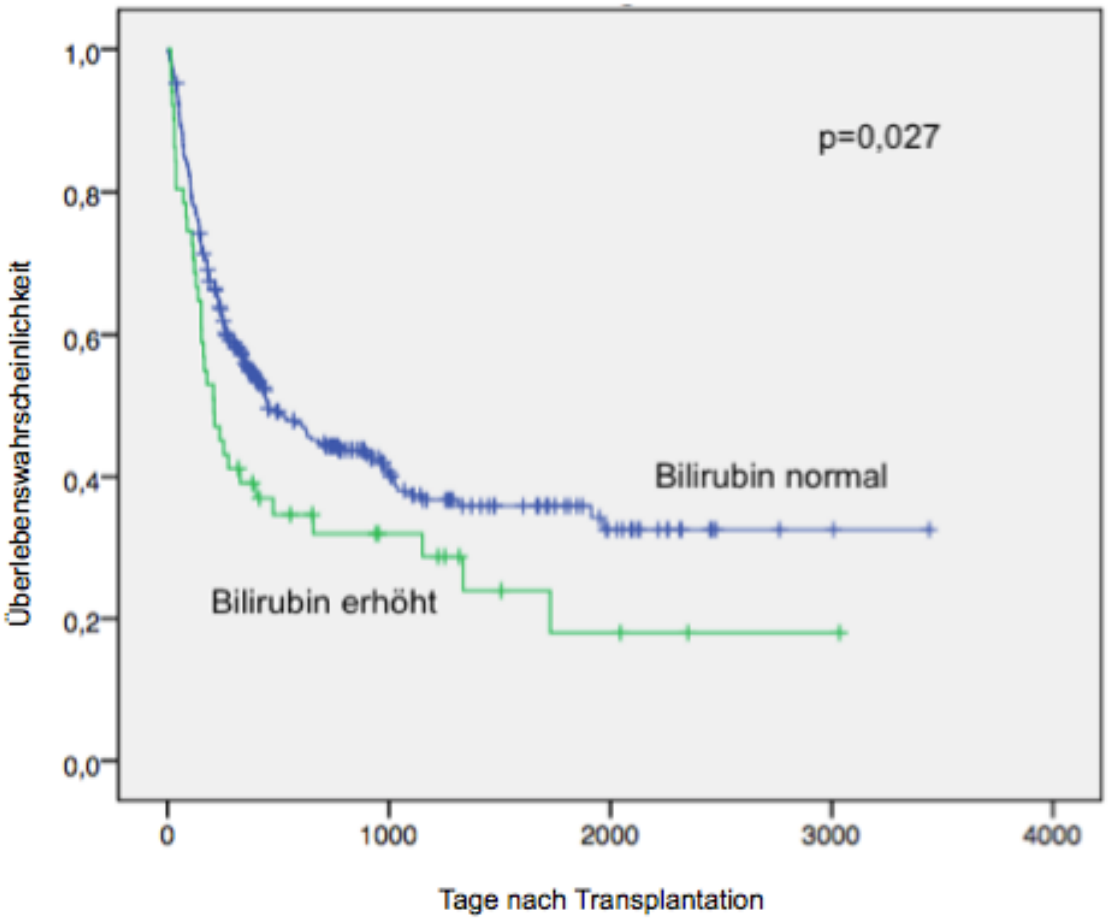
Je höher der Anstieg des Bilirubins bei den Patienten war, die ab Tag mit dem Bilirubin angestiegen sind, desto schlechter war das Gesamtüberleben (p=0,007).

*Abbildung 33: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) zum Zeitpunkt ab Tag 4 nach Transplantation (Bearman-Toxizitätsskala)*



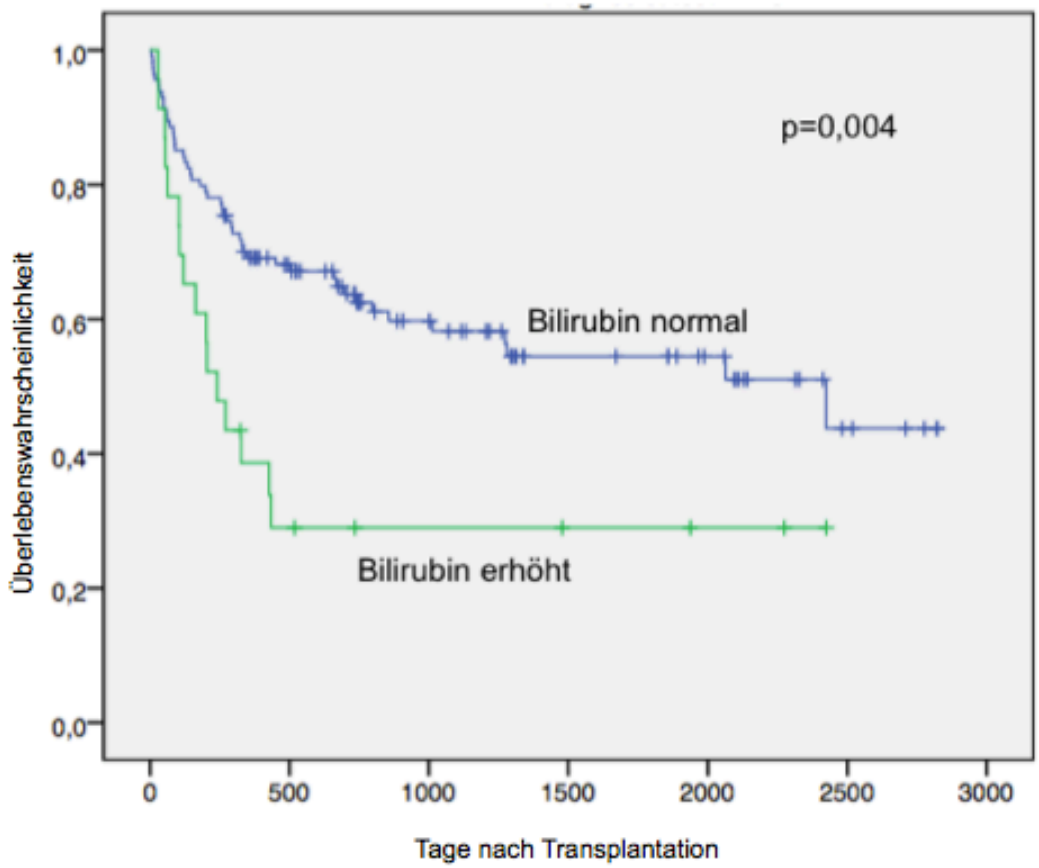
Patienten, die an einer AML litten und ab Tag 4 nach Transplantation einen Bilirubin-Anstieg auf ≥ 2mg/dl hatten, hatten eine signifikant schlechtere (p=0,027) Ein-Jahresüberlebensrate von 39,1% (95%CI: 27-52,7) als die Patienten, die keinen Bilirubinanstieg aufwiesen (55,3%, 95%CI: 49,8-60,7).

*Abbildung 34: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) zum Zeitpunkt ab Tag 4 nach Transplantation (AML)*



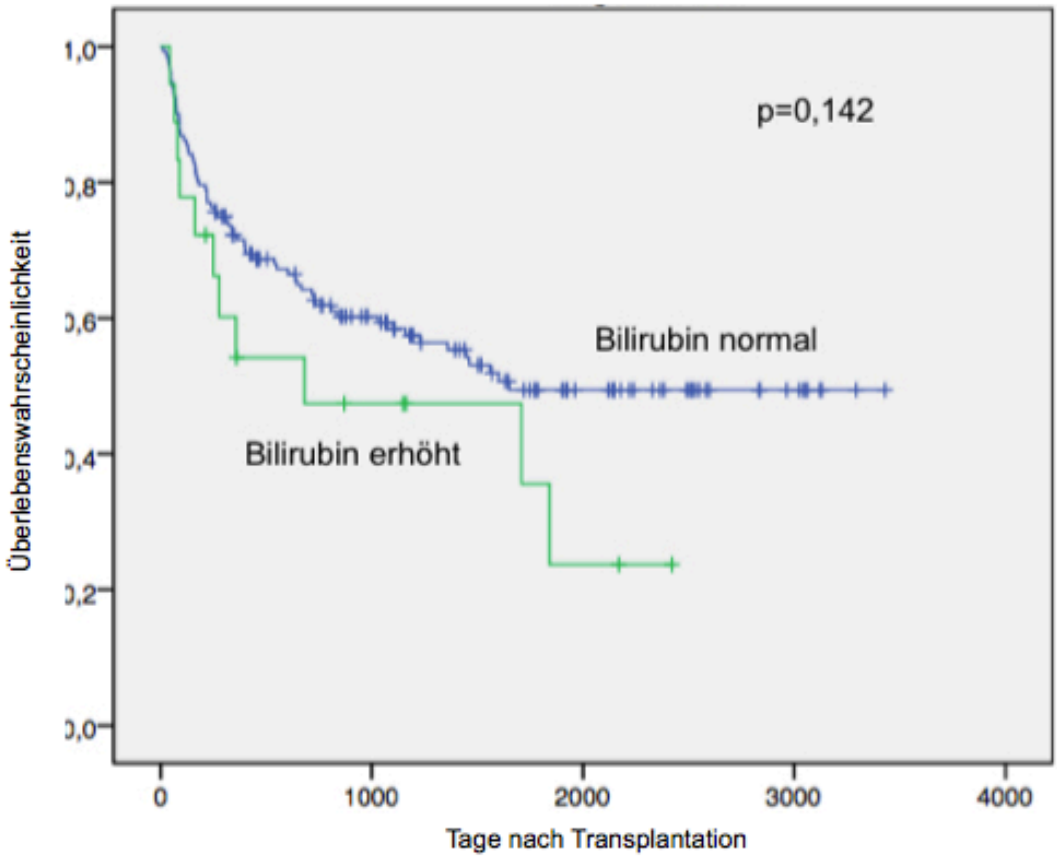
Bei Patienten mit einem MDS lag die Ein-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit einem Bilirubinanstieg auf ≥ 2mg/dl bei 38,6% (95%CI: 21,5-59). Im Vergleich lag die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten ohne Bilirubinanstieg bei 69,1% (95%CI: 60,2-76,8). Somit unterschieden sich die Ein-Jahres-Gesamtüberlebensraten signifikant (p=0,004).

*Abbildung 35: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) zum Zeitpunkt ab Tag 4 nach Transplantation (MDS)*



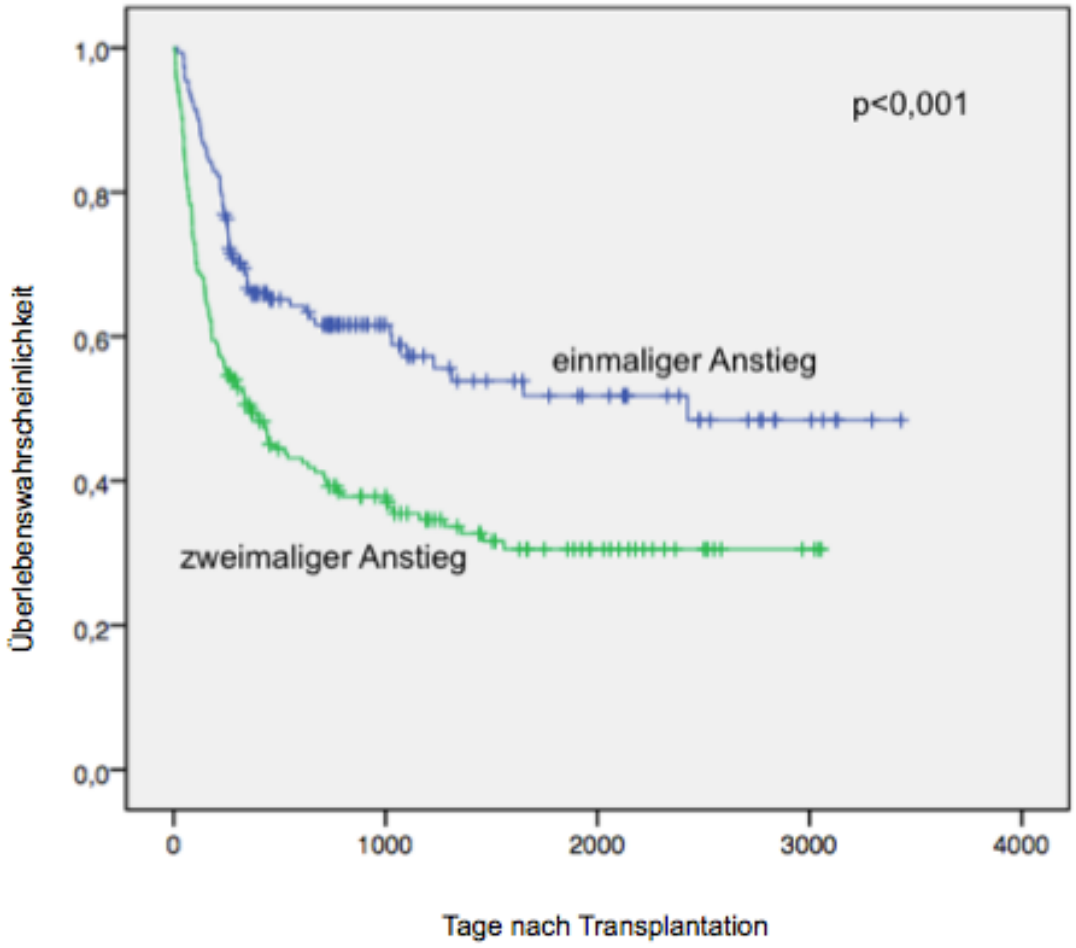
Die Ein-Jahresüberlebensrate bei Patienten mit und ohne einer Bilirubinerhöhung, die an einer MPN litten, unterschied sich statistisch nicht signifikant (p=0,142).

*Abbildung 36: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) zum Zeitpunkt ab Tag 4 nach Transplantation (MPN)*



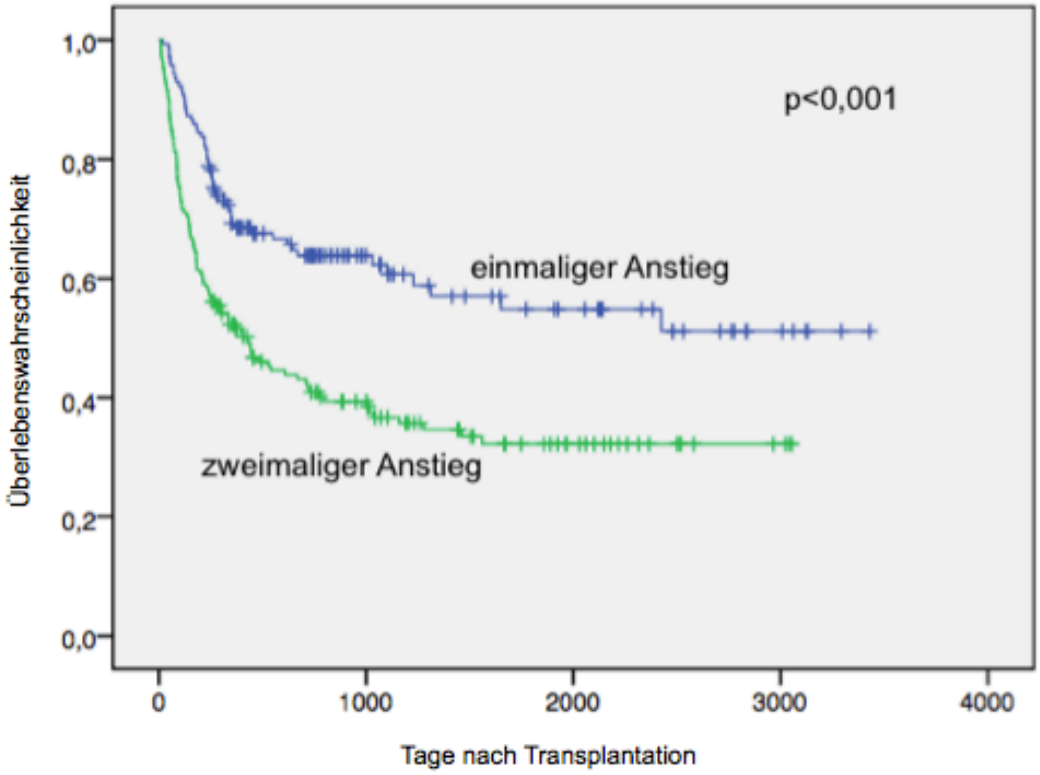
Patienten, die sowohl während der Tage -2 bis +2 vor/nach Transplantation als auch ab Tag 4 einen Bilirubinanstieg zeigten, hatten mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit 50% (95%CI: 42,8-57,2) eine signifikant schlechtere Prognose (p<0,001). Im Vergleich lag die Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit einem einmaligen Bilirubinanstieg während der Konditionierungsphase bei 65,9% (95%CI: 57,9-73,1).

*Abbildung 37: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) an zwei verschiedenen Zeitpunkten ( Tag -2 bis +2 und auch ab Tag 4) (Gesamtkollektiv)*



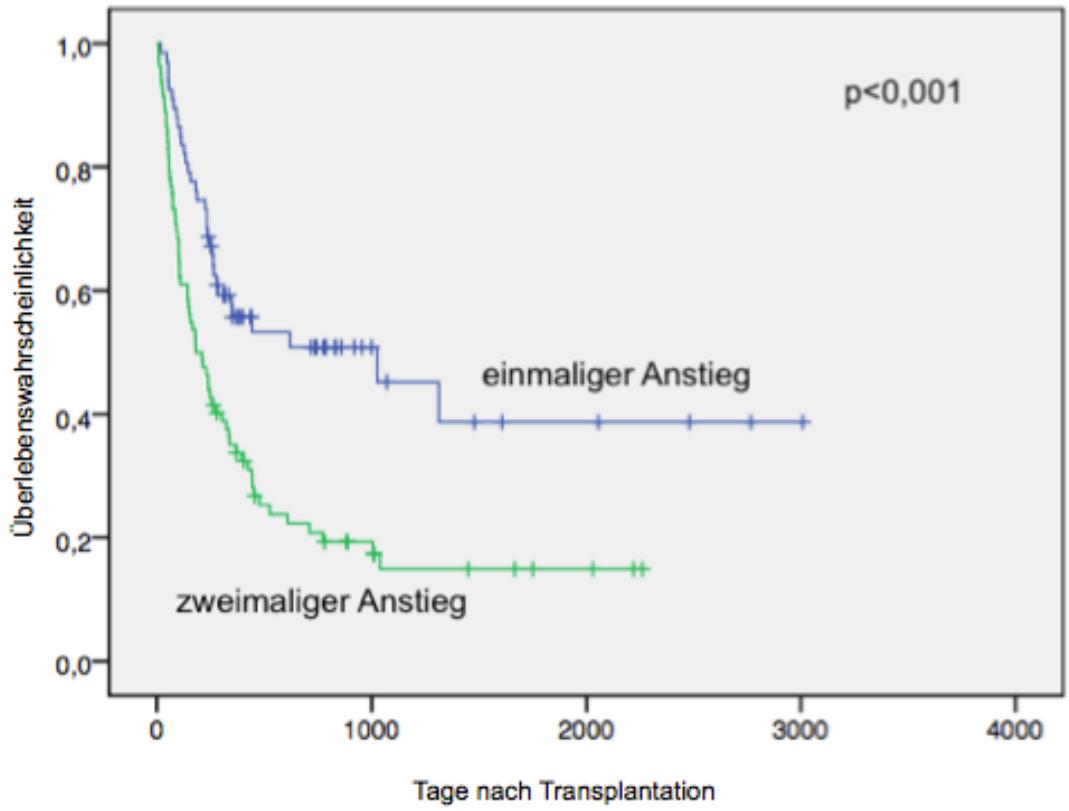
Patienten mit einem Bilirubinanstieg zu zwei verschiedenen Zeitpunkten hatten ein signifikant (p<0,001) schlechteres Ein-Jahres-Gesamtüberleben von 52,2% (95%CI:44,6-59,7) als Patienten ohne einen erneuten Bilirubinanstieg (68,5% , 95% CI: 60,5-75,6).

*Abbildung 38: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) an zwei verschiedenen Zeitpunkten ( Tag -2 bis +2 und ab Tag 4) (Ersttransplantation)*



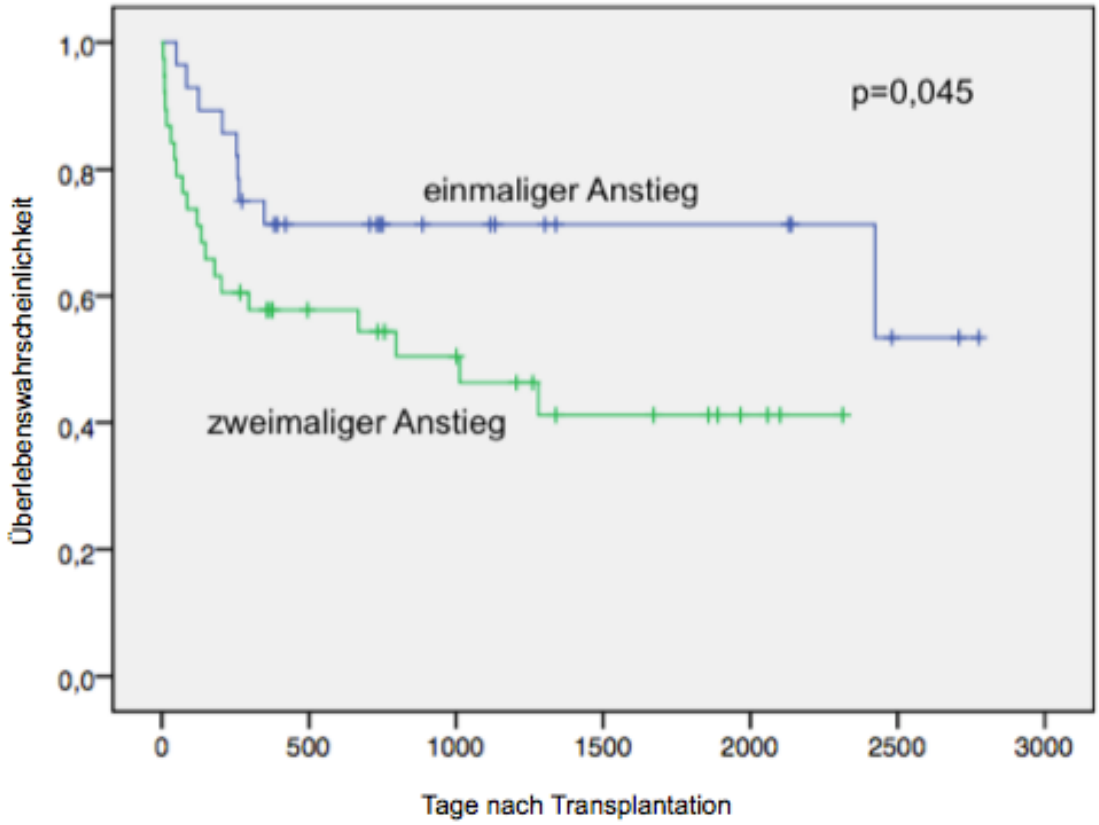
Patienten mit einer AML und einem Bilirubinanstieg zu zwei verschiedenen Zeitpunkten hatten eine signifikant schlechtere Ein-Jahres-Gesamtüberlebensrate (35%, 95%CI:25,5-45,9) als Patienten ohne einen erneuten Bilirubinanstieg (55,7%, 95%CI: 43,6-67,2) (p<0,001).

*Abbildung 39: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) an zwei verschiedenen Zeitpunkten ( Tag -2 bis +2 und ab Tag 4) (AML)*



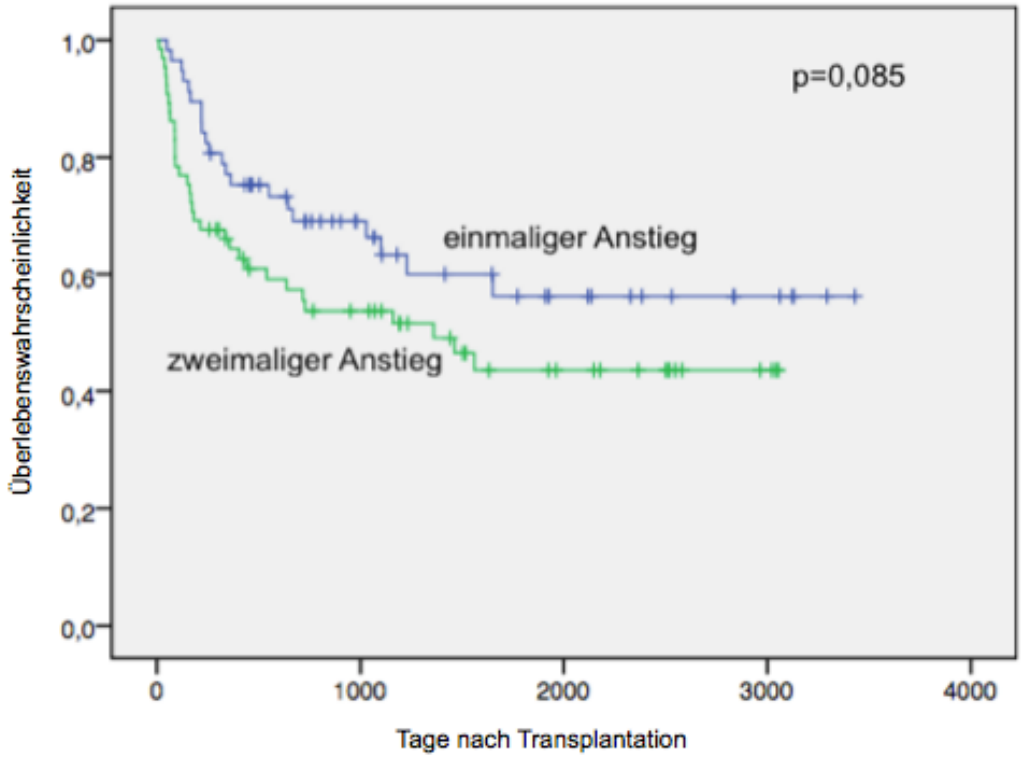
In dem Kollektiv der MDS-Patienten ließ sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit einem Bilirubinanstieg an zwei verschiedenen Zeitpunkten der Transplantation (71,3%, 95%CI:52,7-84,7) im Vergleich zu Patienten mit einem einmaligen Anstieg des Bilirubins feststellen (71,3%, 95%CI:52,7-84,7) (p=0,045).

*Abbildung 40: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) an zwei verschiedenen Zeitpunkten ( Tag -2 bis +2 und ab Tag 4) (MDS)*



In dem Kollektiv der MPN-Patienten ließ sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten, mit und ohne einer Bilirubinerhöhung feststellen (p=0,085).

*Abbildung 41: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) an zwei verschiedenen Zeitpunkten ( Tag -2 bis +2 und ab Tag 4) (MPN)*



### 4.4.8. Zusammenfassende Aufstellung der Ergebnisse der univariaten Analyse (Ein-Jahres-Überlebensrate)

Tabelle 17 fasst die Ergebnisse der Patientencharakteristika aus der univariaten Analyse in Bezug auf das Gesamtüberleben nach einem Jahr zusammen.

*Tabelle 17: Ein-Jahres-Gesamtüberleben (Patientencharakteristika)*

| **Patientencharakteristika** | **1-Jahres-ÜR (%)** | **Konfidenzinter-vall (95% CI)** | **Signifikanz (p-Wert)** |
|---|---|---|---|
| **Alter (Median)** | | | |
| ≤ 58 Jahre | 58,9 | 53,9-63,7 | 0,247 |
| > 58 Jahre | 56,1 | 50,8-61,3 | |
| **Geschlecht** | | | |
| Männlich | 55 | 50,3-59,6 | 0,104 |
| Weiblich | 61,4 | 55,6-66,9 | |
| **CMV-Status** | | | |
| Seropositiv | 53 | 48,3-57,7 | <0,001 |
| Seronegativ | 64,9 | 59-70,3 | |
| **Grunderkrankungen** | | | |
| AML | 50,9 | 46-55,8 | <0,001 |
| MDS | 63,2 | 54,9-70,8 | |
| MPN | 68,9 | 61,7-75,3 | |
| **Remissionsstatus** (vor Konditionierungsbeginn) | | | |
| Vollremsission (CR) | 67,7 | 60,7-74 | <0,001 |
| keine Vollremission | 43,4 | 37,8-49,1 | |
| **Anzahl der Transplantationen** | | | |
| 1. | 60,8 | 56,8-64,6 | <0,001 |
| 2. | 40,9 | 31,1-51,5 | |
| 3. | 0 | | |

*Tabelle 18: Ein-Jahres-Gesamtüberleben (Spendercharakteristika)*

| **Patientencharakteristika** | **1-Jahres-ÜR (%)** | **(95% CI)** | **p-Wert** |
|---|---|---|---|
| **Alter (Median)** | | | |
| ≤ 39 Jahre | 64,8 | 59,5-69,5 | <0,001 |
| > 39 Jahre | 50,1 | 44,8-55,4 | |
| **Geschlecht** | | | |
| Männlich | 59,9 | 55,3-64,3 | 0,081 |
| Weiblich | 53,4 | 47,3-59,4 | |
| **Geschlechtskonstellation (Patient/Spender** ) | | | |
| männlich/männlich | 56,7 | 51-62,4 | 0,032 |
| weiblich/weiblich | 55,5 | 46,8-63,8 | |
| weiblich/männlich | 66,2 | 58,9-72,8 | |
| männlich/weiblich | 50,2 | 41,5-58,9 | |
| **CMV-Status Spender** | | | |
| Seropositiv | 55,1 | 48,3-57,7 | 0,131 |
| Seronegativ | 61,2 | 59-70,3 | |
| **CMV-Status (Empfänger/Spender)** | | | |
| negative/negativ | 65,3 | 58,4-71,6 | <0,001 |
| positiv/positiv | 53,2 | 48,1-58,2 | |
| positiv/negativ | 52,2 | 41,8-62,5 | |
| negativ/positive | 63,7 | 52,3-73,7 | |
| **Stammzellquelle** | | | |
| Peripheres Blut (PBSC) | 58,2 | 54,4-61,9 | 0,024 |
| Knochenmark (KM) | 37,0 | 20,6-57,1 | |
| Nabelschnurblut (CB) | | | |

*Tabelle 19: Ein-Jahres-Gesamtüberleben (Konditionierungscharakteristika)*

| **Konditionierungscharakteristika** | **1-Jahres-ÜR (%)** | **(95%CI)** | **p-Wert** |
|---|---|---|---|
| **Konditionierungsschemata** | | | |
| Myeloablativ (MAC) | 60,9 | 54,7-66,8 | 0,241 |
| Reduzierte Intensität (RIC) | 56,0 | 51,5-60,4 | |
| **Busulfanhaltige Konditionierung** | | | |
| Busulfan | 61 | 56,6-65,2 | <0,001 |
| ohne Busulfan | 50,1 | 43,5-56,7 | |
| **TBI-haltige Konditionierung** | | | |
| TBI | 45,6 | 37,8-53,6 | <0,001 |
| ohne TBI | 60,6 | 56,6-64,4 | |
| **FLAMSA-haltige Konditionierung** | | | |
| FLAMSA | 50,7 | 45,2-56,1 | <0,001 |
| ohne FLAMSA | 63,2 | 58,4-67,8 | |

*Tabelle 20: Ein-Jahres-Gesamtüberleben (T-Zell-Depletions-Charakteristika)*

| **Charakteristika T-Zell-Depletion** | **1-Jahres-ÜR (%)** | **(95% CI)** | **p-Wert** |
|---|---|---|---|
| **ATG** | | | |
| ATG | 57,3 | 53,3-61,2 | 0,553 |
| Kein ATG | 59,6 | 50,6-68 | |
| **ATG Typ** | | | |
| ATG Fresenius | 60 | 55,2-64,6 | 0,02 |
| ATG Merieux (Thymoglobulin) | 50,5 | 43,1-57,9 | |
| **ATG Dosis** | | | |
| niedrig | 58,2 | 50,1-65,9 | 0,012 |
| mittel | 60,2 | 44,8-55,4 | |
| hoch | 45,9 | 36,3-55,9 | |

*Tabelle 21: Ein-Jahres-Gesamtüberleben (GvHD-Prophylaxe-Charakteristika)*

| **GvHD-Prophylaxe** | **1-Jahres-ÜR (%)** | **(95% CI)** | **p-Wert** |
|---|---|---|---|
| **GVHD Prophylaxe**<br>Mit MTX<br>Ohne MTX | <br>70,2<br>55,4 | <br>62,3-77<br>51,1-59,7 | 0,001 |

*Tabelle 22: Ein-Jahres-Gesamtüberleben (Bilirubinerhöhung vor Konditionierungs- und ATG-Start)*

| **Bilirubin** | **1-Jahres-ÜR (%)** | **(95%CI)** | **p-Wert** |
|---|---|---|---|
| **Bilirubin vor Konditionierungsstart (Gesamtkollektiv)**<br><2 mg/dl<br>≥ 2mg/dl | <br>60,1<br>42 | <br>56,3-63,8<br>24,4-61,9 | 0,191 |
| **Bilirubin vor Konditionierungsstart (Bearman) (Gesamtkollektiv)**<br>2-5,9mg/dl<br>6-19,9 mg/dl<br>>20mg/dl | 43,8 | 25,5-63,9 | zu wenig Pat. |
| **Bilirubin an d-3 (vor ATG-Start) (Gesamtkollektiv)**<br><2 mg/dl<br>≥ 2mg/dl | 59,9<br>42,3 | 56,1-63,6<br>26,2-60,2 | 0,031 |
| **Bilirubin d-3 (vor ATG-Start) (Gesamtkollektiv)**<br>2-5,9mg/dl<br>6-19,9 mg/dl<br>>20mg/dl | 42,3 | 26,2-60,2 | zu wenig Pat. |

*Tabelle 23: Ein-Jahres-Gesamtüberleben (Bilirubinerhöhung Tag -2 bis +2 vor/nach Transplantation)*

| **Bilirubin** | **1-Jahres-ÜR (%)** | **(95%CI)** | **p-Wert** |
|---|---|---|---|
| **Bilirubin d-2 bis+2 (Gesamtkollektiv)**<br><2 mg/dl<br>≥2mg/dl | <br><br>61,4<br>57,1 | <br><br>56-66,6<br>51,8-62,3 | 0,738 |
| **Bilirubin d-2 bis+2 (Ersttransplantation)**<br><2 mg/dl<br>≥2mg/dl | <br><br>64,5<br>59,5 | <br><br>58,7-69,9<br>53,9-64,8 | 0,548 |
| **Bilirubin d-2 bis+2 (Bearman)**<br>2-5,9mg/dl<br>6-19,9 mg/dl<br>>20mg/dl | <br>56,1<br>60,3<br>33,3 | <br>49,8-62,2<br>49,7-70<br>9,7-69,9 | 0,074 |
| **Bilirubin d-2 bis+2 (mit ATG)**<br><2 mg/dl<br>≥2mg/dl | <br>61,4<br>57,1 | <br>55,3-67,4<br>51,5-62,4 | 0,486 |
| **Bilirubin d-2 bis+2 (ohne ATG)**<br><2 mg/dl<br>≥2mg/dl | <br>61,8<br>61,5 | <br>51,7-71<br>35,5-82,3 | 0,947 |
| **Bilirubin d-2 bis+2 (AML)**<br><2 mg/dl<br>≥2mg/dl | <br>58,3<br>44 | <br>51,5-64,8<br>36,2-52,1 | 0,04 |
| **Bilirubin d-2 bis+2 (MDS)**<br><2 mg/dl<br>≥2mg/dl | <br>63,7<br>64,6 | <br>51,9-74,1<br>52,7-74,9 | 0,529 |
| **Bilirubin d-2 bis+2 (MPN)**<br><2 mg/dl<br>≥2mg/dl | <br>69,7<br>70 | <br>55,9-80,7<br>61,2-77,5 | 0,475 |

*Tabelle 24: Ein-Jahres-Gesamtüberleben (Bilirubinerhöhung ab Tag 4 nach Transplantation)*

| **Bilirubin** | **1-Jahres-ÜR (%)** | **(95%CI)** | **p-Wert** |
|---|---|---|---|
| **Bilirubin ab d4 (Gesamtkollektiv)**<br><2 mg/dl<br>≥2mg/dl | <br>62,3<br>42 | <br>58,3-66,1<br>32,3-52,3 | <0,001 |
| **Bilirubin ab d4 (Ersttransplantation)**<br><2 mg/dl<br>≥2mg/dl | <br>65,2<br>42,7 | <br>61-69,2<br>32,2-54 | <0,001 |
| **Bilirubin ab d4 (Bearman)**<br>2-5,9mg/dl<br>6-19,9 mg/dl<br>>20mg/dl | <br>43<br>21,4<br>0 | <br>32,4-54,2<br>7,5-47,7<br>0 | 0,007 |
| **Bilirubin ab d4 (AML)**<br><2 mg/dl<br>≥2mg/dl | <br>55,3<br>39,1 | <br>49,8-60,7<br>27-52,7 | 0,027 |
| **Bilirubin ab d4 (MDS)**<br><2 mg/dl<br>≥2mg/dl | <br>69,1<br>38,6 | <br>60,2-76,8<br>21,5-59 | 0,004 |
| **Bilirubin ab d4 (MPN)**<br><2 mg/dl<br>≥2mg/dl | <br>71,5<br>54,2 | <br>63,8-78,1<br>32,3-74,7 | 0,014 |

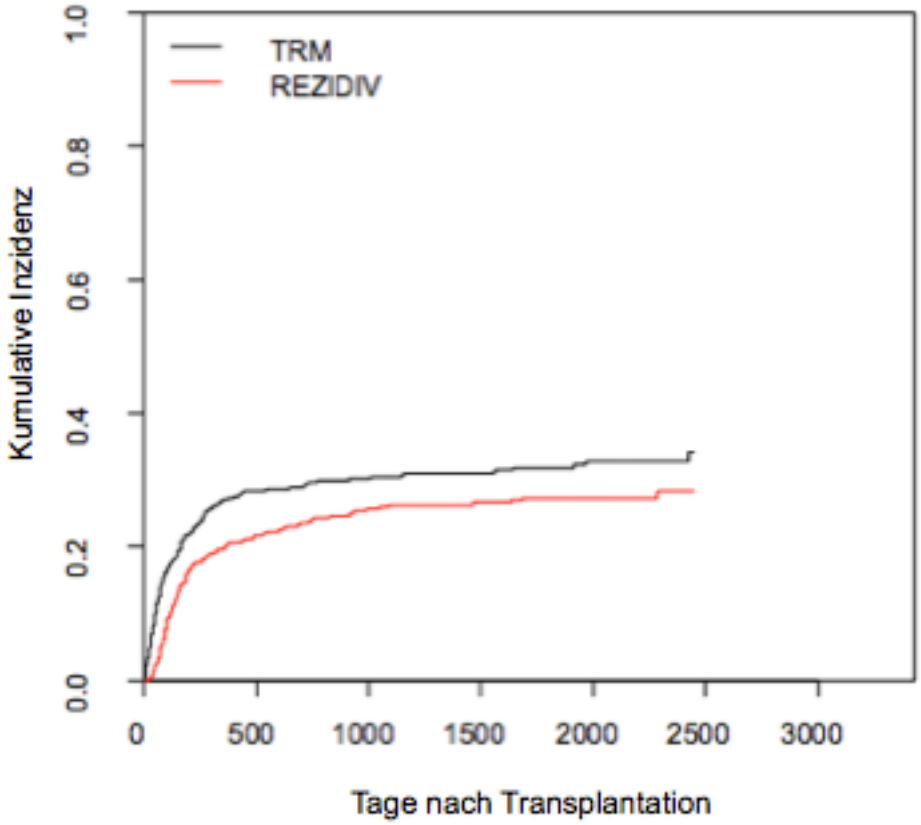
*Tabelle 25: Ein-Jahres-Gesamtüberleben (Bilirubinerhöhung an Tag -2 bis +2 vor/nach Transplantation und ab Tag 4 nach Transplantation)*

| **Bilirubin** | **1-Jahres-ÜR (%)** | **(95%CI)** | **p-Wert** |
|---|---|---|---|
| **Bilirubin 2. Anstieg (Gesamtkollektiv)**<br>einmalig<br>zweimalig | <br>65,9<br>50 | <br>57,9-73,1<br>42,8-57,2 | <br><0,001 |
| **Bilirubin 2. Anstieg (Ersttransplantation)**<br>einmalig<br>zweimalig | <br>68,5<br>52,2 | <br>60,5-75,6<br>44,6-59,7 | <br><0,001 |
| **Bilirubin 2. Anstieg (AML)**<br>einmalig<br>zweimalig | <br>55,7<br>35 | <br>43,6-67,2<br>25,5-45,9 | <br><0,001 |
| **Bilirubin 2. Anstieg (MDS)**<br>einmalig<br>zweimalig | <br>71,3<br>57,8 | <br>52,7-84,7<br>42,1-72 | <br>0,045 |
| **Bilirubin 2. Anstieg (MPN)**<br>einmalig<br>zweimalig | <br>75,3<br>64,3 | <br>62,8-84,6<br>52-74,9 | <br>0,085 |

### 4.5. Kumulative Inzidenzen (d365) für die Therapiebedingte Sterblichkeit (TRM) und Rezidive der Grunderkrankung

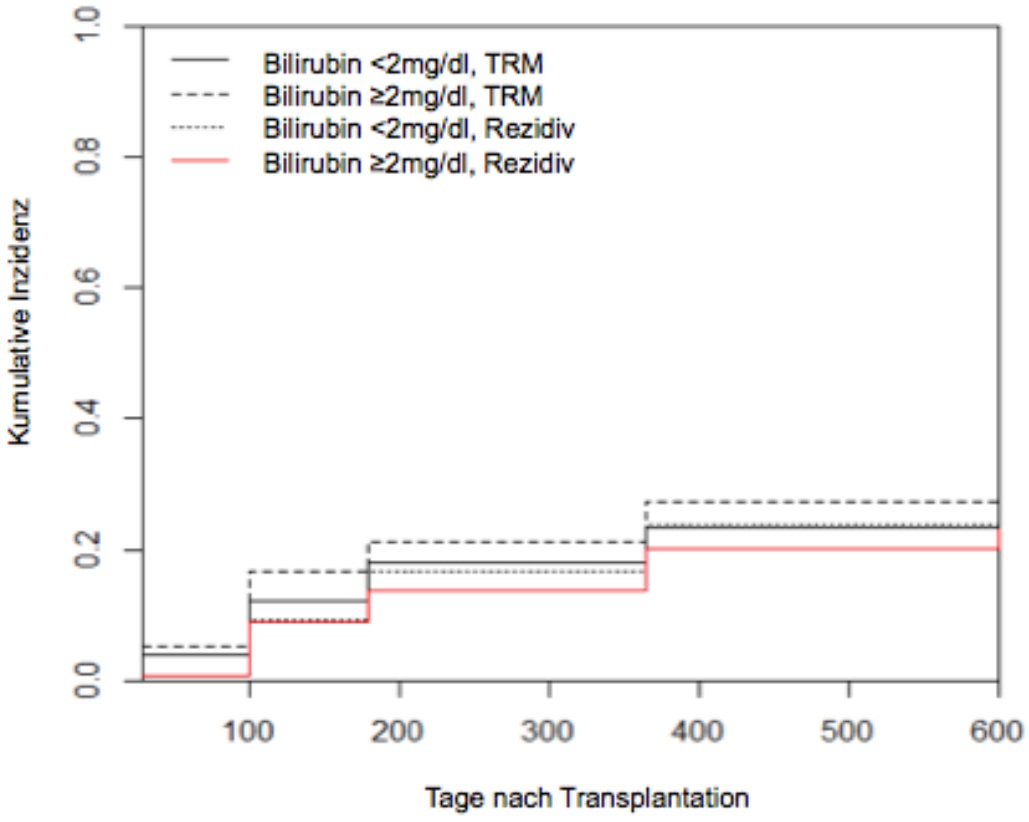
Die kumulative Inzidenz für das Versterben an einem Rezidiv nach einem Jahr betrug im Gesamtkollektiv 27,1% (95%CI: 23,9-30,4) im Vergleich zu einer transplantations-assoziierten Mortalität (TRM) von 20,3% (95%CI: 17,5-23,4).

*Abbildung 42: Kumulative Inzidenz von TRM und Rezidiv (Gesamtkollektiv)*



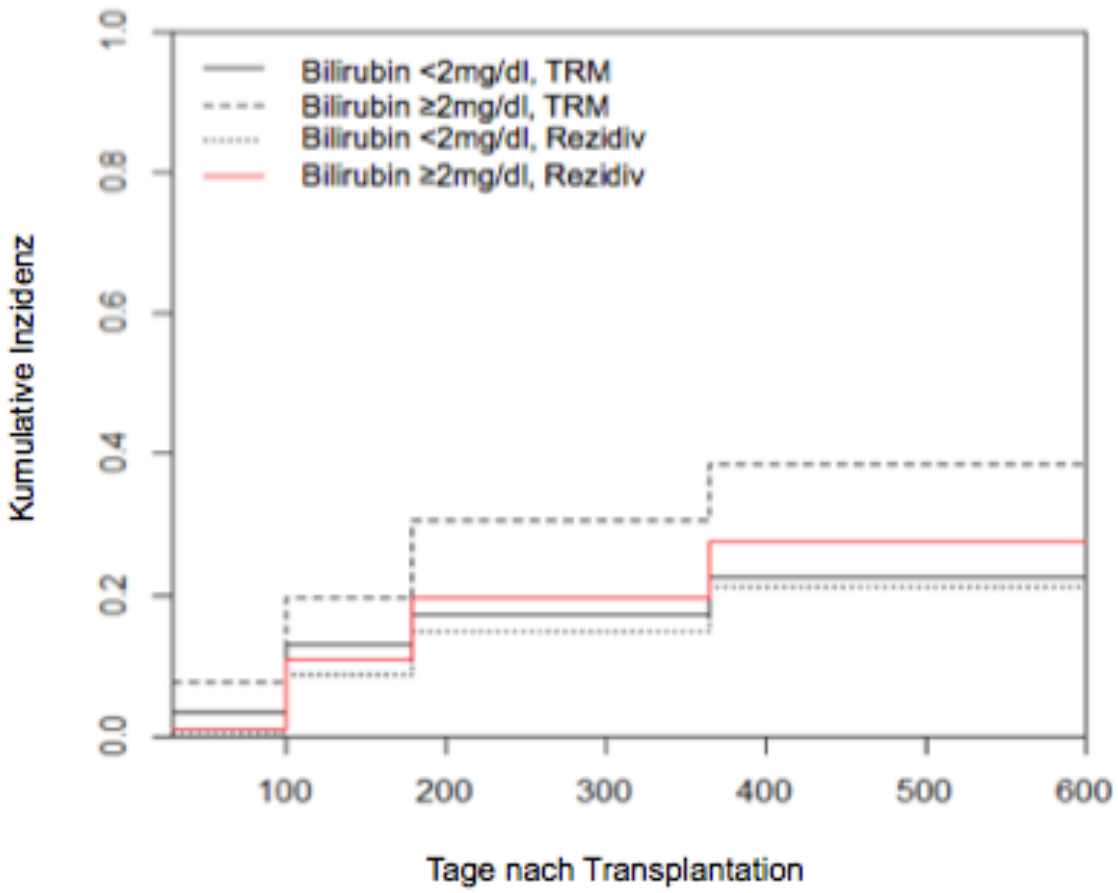
Hinsichtlich der Non-Relapse-Mortality gab es unter der ATG-Phase im Gesamtkollektiv keinen signifikanten Unterschied bei den Patienten mit und ohne Bilirubinerhöhung (p=0,158).
Patienten mit einem normalen Bilirubinwert an den Tagen -2 bis +2 hatten eine gering höhere Rate des Verstrebens an einem Rezidiv (23,9%, 95%CI: 19,6-28,8) im Vergleich zu 20,1% (95%CI: 16,2-24,8). Allerdings war dies nicht statistisch signifikant (p=0,058).

*Abbildung 43: Kumulative Inzidenz von TRM und Rezidiv in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) zum Zeitpunkt zwischen den Tagen -2 bis +2 vor/nach Transplantation (Gesamtkollektiv)*



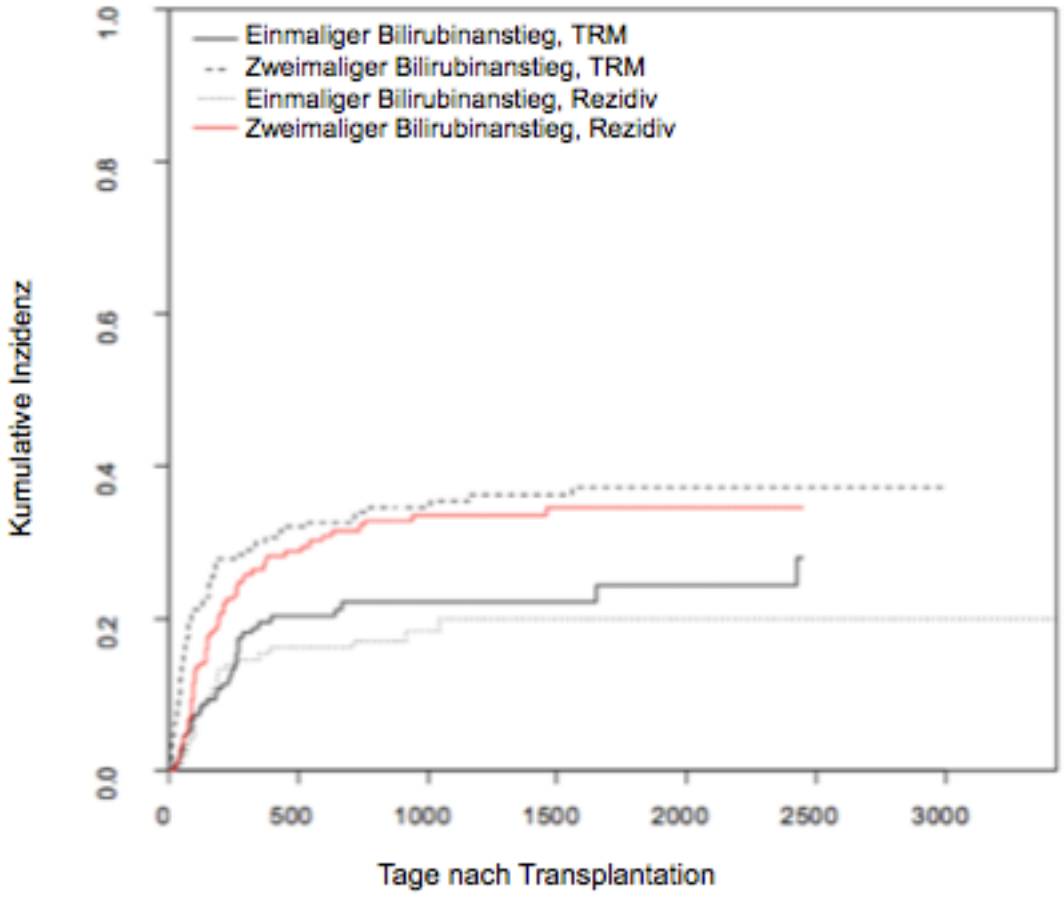
Hinsichtlich der kumulativen Inzidenz eines Verstrebens an einer Rezidiv-unabhängigen und somit transplantationsassoziierten Ursache gab es einen signifikanten Unterschied (p=0,003) zwischen den Patienten, die eine Bilirubinerhöhung ab Tag 4 nach Transplantation aufwiesen (38,5%, 95%CI: 29,1-48,9%) und den Patienten, die keine Bilirubinerhöhung aufwiesen (22,6%, 95%CI: 19,4-26,2).
Die Rate an Patienten, die an einem Rezidiv verstarben, unterschied sich nicht signifikant (p=0,673).

*Abbildung 44: Kumulative Inzidenz von TRM und Rezidiv in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) zum Zeitpunkt ab Tag 4 nach Transplantation (Gesamtkollektiv)*



Patienten, die eine Bilirubinerhöhung an zwei verschiedenen Zeitpunkten hatten, hatten eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit (p=0,007) von 30,1% (95%CI: 23,9-37,1) an einer therapie-bedingten Folgen zu versterben als Patienten ohne einen Bilirubinanstieg (19,5%, 95%CI: 13,9-26,6).
Hinsichtlich des Versterbens an einem Rezidiv gab es ebenfalls einen signifikanten Unterscheid zwischen beiden Gruppen (p=0,003). Patienten mit einer erneuten Bilirubinerhöhung hatten mit 26,9% (95%CI: 21-33,8) eine höhere Inzidenz an Rezidiv. Im Vergleich lag die Rezidivrate bei Patienten mit einem einmaligen Bilirubinanstieg bei 15,3% (95%CI: 10,5-21,8).

*Abbildung 45: Kumulative Inzidenz von TRM und Rezidiv in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) an zwei verschiedenen Zeitpunkten ( Tag -2 bis +2 und ab Tag 4) (Gesamtkollektiv)*



### 4.5.1. Darstellung der Ergebnisse der kumulativen Inzidenzen (Tag 365)

*Tabelle 26: Kumulative Inzidenz von TRM und Rezidiv in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) zum Zeitpunkt zwischen den Tagen -2 bis +2 vor/nach Transplantation*

| TRM/Rezidiv (d-2 bis +2) | Kumulative Inzidenz (%) an d365 | 95%CI | p-Wert |
|---|---|---|---|
| **Rezidiv (Gesamtkollektiv)** | | | |
| Bilirubin<2mg/dl | 23,9 | 19,2-28,8 | 0,058 |
| Bilirubin ≥2mg/dl | 20,1 | 16,2-24,8 | |
| **TRM (Gesamtkollektiv)** | | | |
| Bilirubin<2mg/dl | 23,2 | 19-28,1 | 0,158 |
| Bilirubin ≥2mg/dl | 27,3 | 22,7-32,7 | |
| **Rezidiv (AML)** | | | |
| Bilirubin<2mg/dl | 27 | 21,6-33,2 | 0,702 |
| Bilirubin ≥2mg/dl | 29 | 22,3-36,7 | |
| **TRM (AML)** | | | |
| Bilirubin<2mg/dl | 21 | 16,1-27 | 0,001 |
| Bilirubin ≥2mg/dl | 32,7 | 25,6-40,7 | |
| **Rezidiv (MDS)** | | | |
| Bilirubin<2mg/dl | 16 | 9,1-26,6 | 0,97 |
| Bilirubin ≥2mg/dl | 16,2 | 9,3-26,8 | |
| **TRM (MDS)** | | | |
| Bilirubin<2mg/dl | 27,6 | 18,4-39,2 | 0,49 |
| Bilirubin ≥2mg/dl | 23,6 | 9,3-26,8 | |
| **Rezidiv (MPN)** | | | |
| Bilirubin<2mg/dl | 22,4 | 12,9-35,9 | 0,16 |
| Bilirubin ≥2mg/dl | 11,7 | 7,1-18,6 | |
| **TRM (MPN)** | | | |
| Bilirubin<2mg/dl | 25,2 | 14,9-39,3 | 0,99 |
| Bilirubin ≥2mg/dl | 22,5 | 15,7-30,4 | |

*Tabelle 27: Kumulative Inzidenz von TRM und Rezidiv in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) zum Zeitpunkt ab Tag 4 nach Transplantation*

| **TRM/Rezidiv (ab Tag 4)** | **Kumulative Inzidenz (%) an d365** | **95%CI** | **p-Wert** |
|---|---|---|---|
| **Rezidiv (Gesamtkollektiv)**<br>Bilirubin<2mg/dl<br>Bilirubin ≥2mg/dl | <br>21,2<br>27,6 | <br>18,1-24,8<br>19,3-37,6 | 0,67 |
| **TRM(Gesamtkollektiv)**<br>Bilirubin<2mg/dl<br>Bilirubin ≥2mg/dl | <br>22,6<br>38,5 | <br>19,4-26,2<br>29,1-48,9 | 0,003 |
| **Rezidiv (AML)**<br>Bilirubin<2mg/dl<br>Bilirubin ≥2mg/dl | <br>27,3<br>31,5 | <br>22,7-32,4<br>20,3-45,4 | 0,99 |
| **TRM (AML)**<br>Bilirubin<2mg/dl<br>Bilirubin ≥2mg/dl | <br>22,8<br>37,5 | <br>17,5-29,2<br>22,3-36,7 | 0,07 |
| **Rezidiv (MDS)**<br>Bilirubin<2mg/dl<br>Bilirubin ≥2mg/dl | <br>17,6<br>8,7 | <br>11,4-26,2<br>1-46,5 | 0,059 |
| **TRM (MDS)**<br>Bilirubin<2mg/dl<br>Bilirubin ≥2mg/dl | <br>20,3<br>52,7 | <br>10,2-36,2<br>40,9-64,2 | <0,001 |
| **Rezidiv (MPN)**<br>Bilirubin<2mg/dl<br>Bilirubin ≥2mg/dl | <br>11,9<br>40,9 | <br>7,7-17,9<br>20,6-64,9 | 0,012 |
| **TRM (MPN)**<br>Bilirubin<2mg/dl<br>Bilirubin ≥2mg/dl | <br>23,3<br>24,2 | <br>17,2-35,9<br>9,3-49,8 | 0,79 |

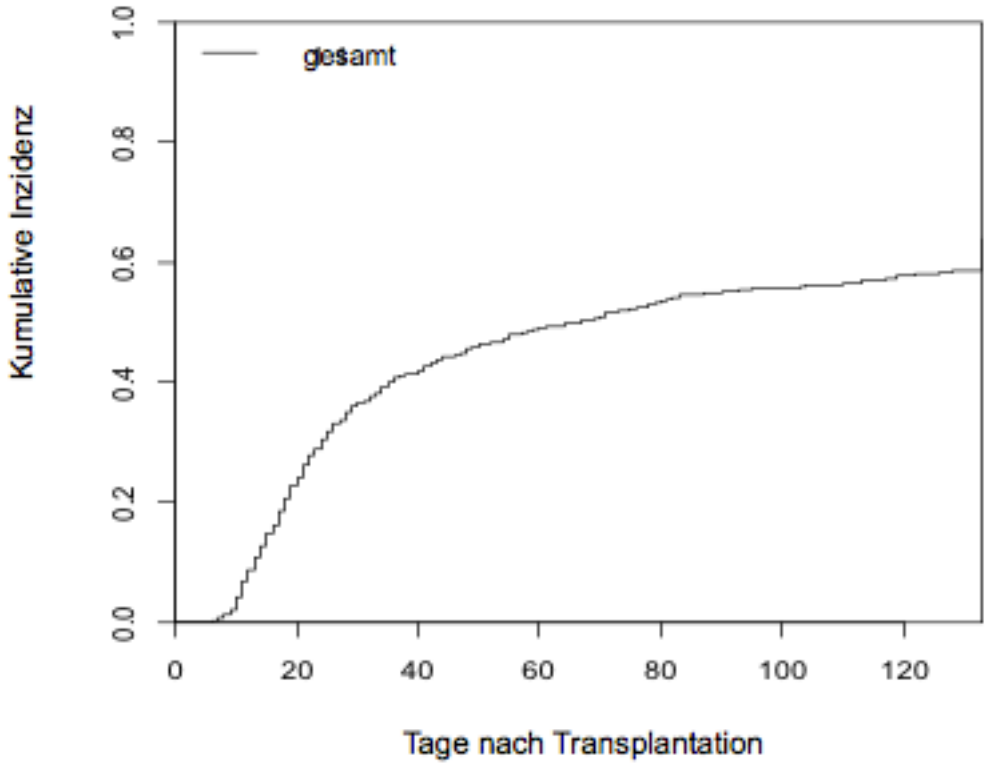
*Tabelle 28: Kumulative Inzidenz von TRM und Rezidiv in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) an zwei verschiedenen Zeitpunkten ( Tag -2 bis +2 und ab Tag* 4**)**

| **TRM/Rezidiv (2.Anstieg)** | **Kumulative Inzidenz (%) an d365** | **95%CI** | **p-Wert** |
|---|---|---|---|
| **Rezidiv (Gesamtkollektiv)**<br>einmaliger Anstieg<br>zweimaliger Anstieg | <br>15,3<br>26,9 | <br>10,5-21,8<br>21-37,1 | 0,003 |
| **TRM (Gesamtkollektiv)**<br>einmaliger Anstieg<br>zweimaliger Anstieg | <br>19,5<br>30,1 | <br>13,9-26,6<br>23,9-37,1 | 0,007 |
| **Rezidiv (AML)**<br>einmaliger Anstieg<br>zweimaliger Anstieg | <br>23,7<br>39,9 | <br>15-35,4<br>30,2-50,5 | 0,075 |
| **TRM (AML)**<br>einmaliger Anstieg<br>zweimaliger Anstieg | <br>22,4<br>31,8 | <br>13,9-34<br>22,5-42,8 | 0,04 |
| **Rezidiv (MDS)**<br>einmaliger Anstieg<br>zweimaliger Anstieg | <br>3,5<br>16,7 | <br>0,6-17,8<br>7,3-33,9 | 0,44 |
| **TRM (MDS)**<br>einmaliger Anstieg<br>zweimaliger Anstieg | <br>27,8<br>33,3 | <br>14,7-46,3<br>19-51,6 | 0,017 |
| **Rezidiv (MPN)**<br>einmaliger Anstieg<br>zweimaliger Anstieg | <br>11,1<br>14,3 | <br>5,2-22,3<br>7,7-25 | 0,46 |
| **TRM (MPN)**<br>einmaliger Anstieg<br>zweimaliger Anstieg | <br>11,3<br>26,4 | <br>5,2-22,7<br>17,2-38,3 | 0,027 |

### 4.6. Kumulative Inzidenzen für das Auftreten einer akuten GvHD (d100)

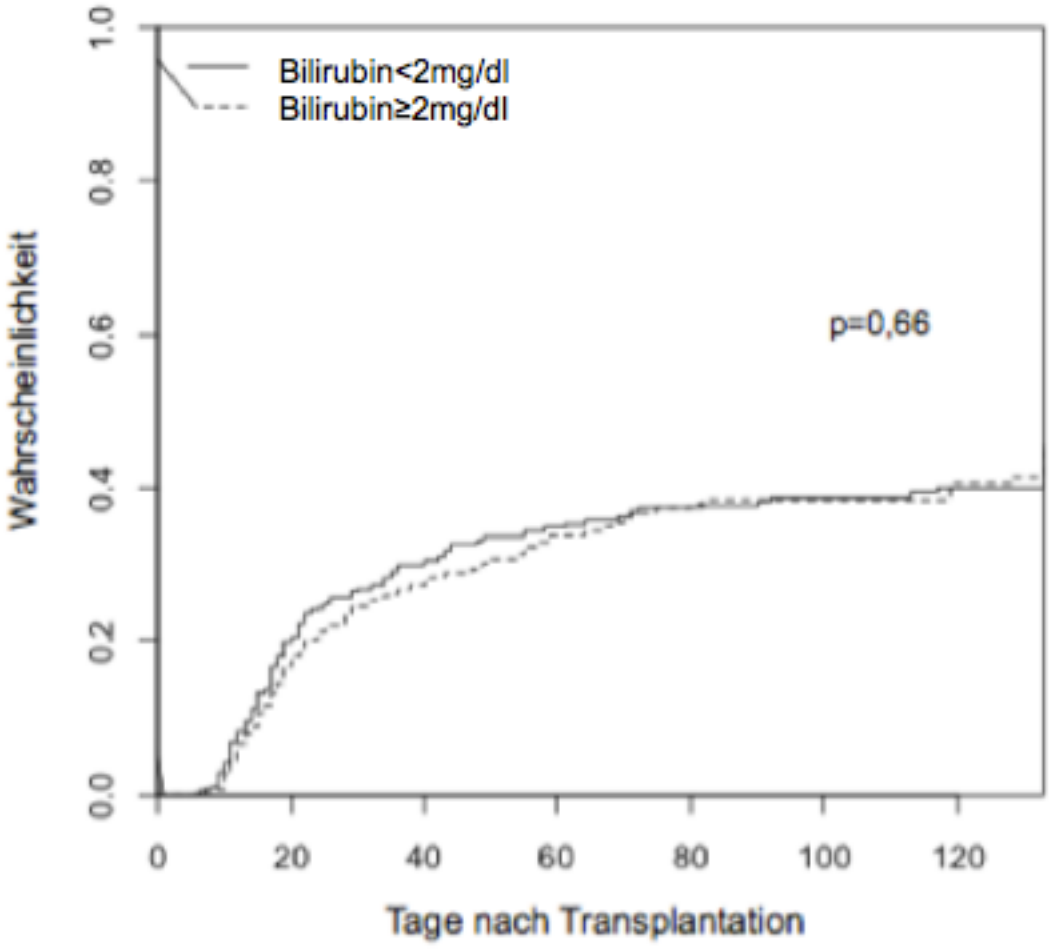
Die kumulative Inzidenz für das Auftreten einer akuten GvHD lag im Gesamtkollektiv bei 57,4%.

*Abbildung 46: Kumulative Inzidenz von einer akuten GvHD (Gesamtkollektiv)*



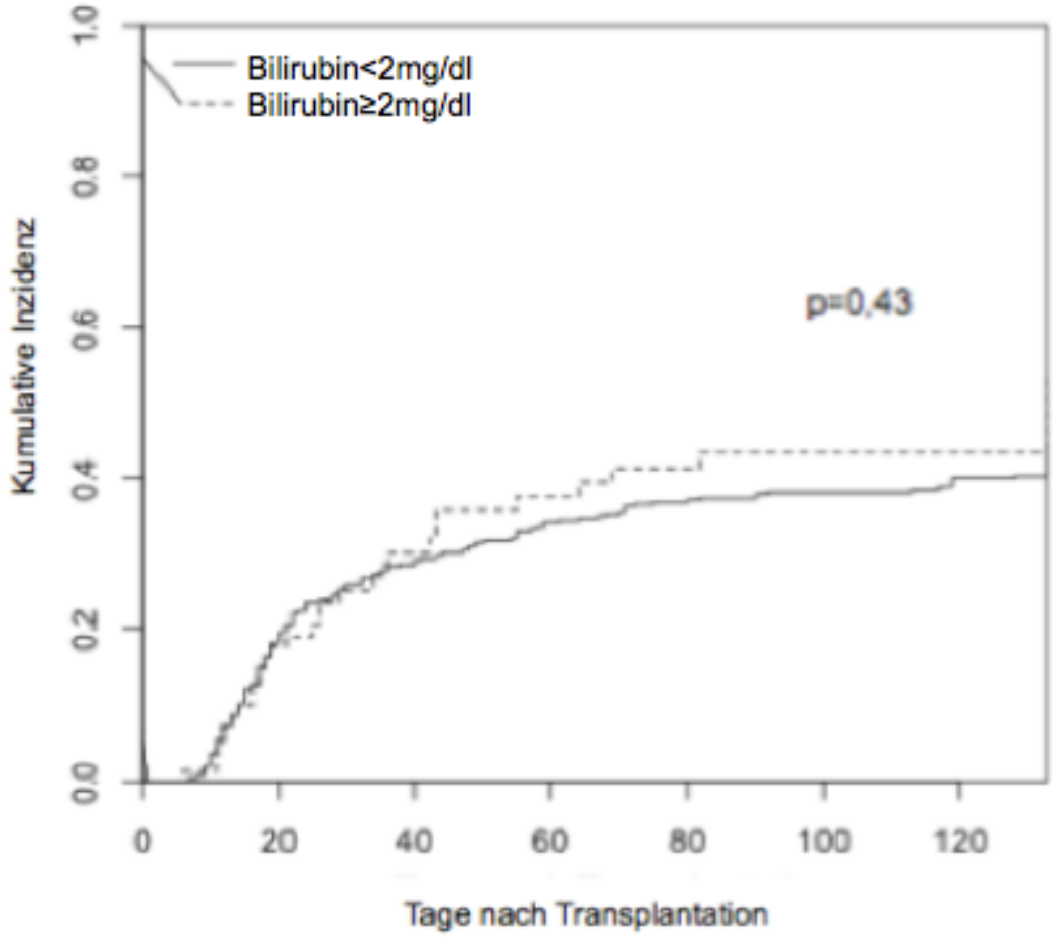
Zwischen den Patienten, die zwischen den Tagen -2 bis +2 nach Transplantation eine Bilirubinerhöhung bzw. keine Bilirubinerhöhung aufwiesen, gab es keinen signifikanten Einfluss auf die kumulative Inzidenz einer akuten GvHD (p=0,66).

*Abbildung 47: Kumulative Inzidenz von einer akuten GvHD in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) zum Zeitpunkt zwischen den Tagen -2 bis +2 vor/nach Transplantation (Gesamtkollektiv)*



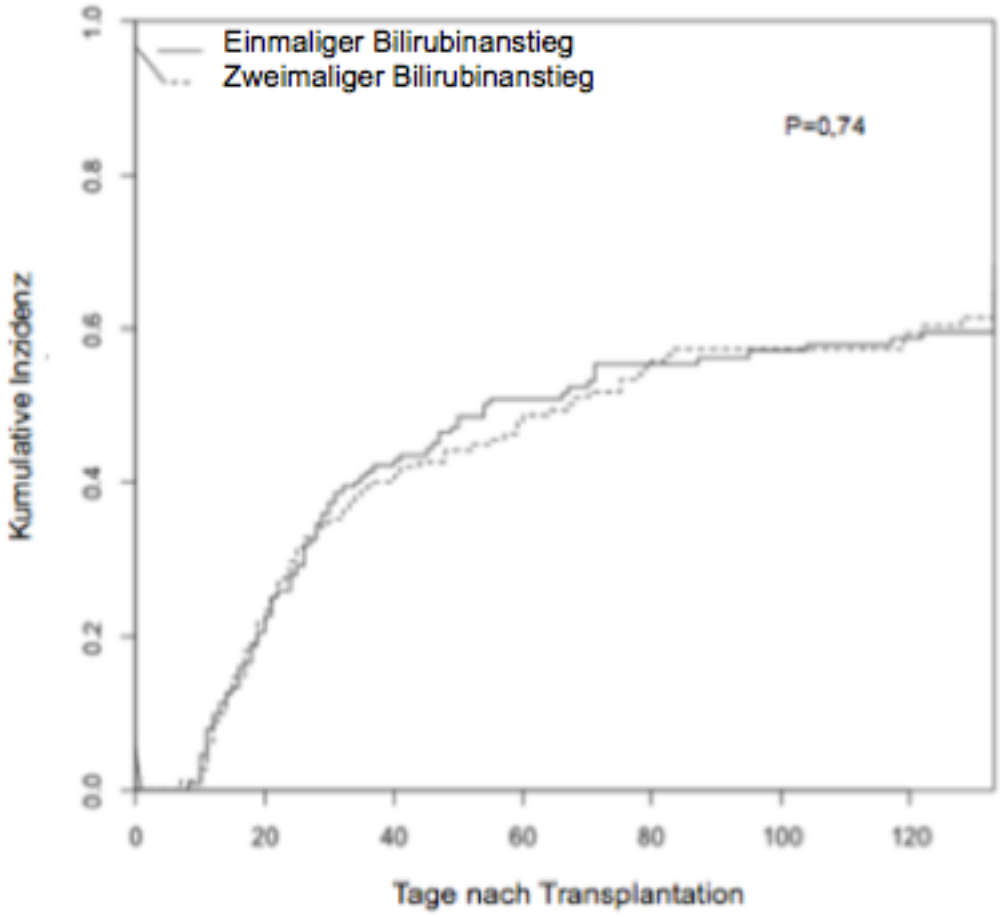
Ein Bilirubinanstieg ab Tag 4 nach Transplantation hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer akuten GvHD (p=0,43).

*Abbildung 48: Kumulative Inzidenz von einer akuten GvHD in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) zum Zeitpunkt ab Tag 4 nach Transplantation (Gesamtkollektiv)*



Im Vergleich zu einem einmaligen Anstieg des Bilirubinwertes gab es bei Patienten mit einem erneuten Anstieg keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer akuten Spender-gegen-Wirt-Erkrankung.

*Abbildung 49: Kumulative Inzidenz von einer akuten GvHD in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) an zwei verschiedenen Zeitpunkten ( Tag -2 bis +2 und ab Tag 4) (Gesamtkollektiv)*



### 4.6.1 Darstellung der Ergebnisse der kumulativen Inzidenzen für das Auftreten einer akuten GvHD (Tag 100)

*Tabelle 29: Kumulative Inzidenz einer akuten GvHD in Abhängigkeit einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) zu den verschiedenen Zeitpunkten*

| **akute GvHD** | **Kumulative Inzidenz (%) an d 100** | **95% CI** | **p-Wert** |
|---|---|---|---|
| **aGVHD gesamt** | 57,4 | 53,8-61,6 | |
| **aGvHD (ATG)** | | | |
| Bilirubin<2mg/dl | 40 | 34,1-46,2 | 0,66 |
| Bilirubin ≥2mg/dl | 40,6 | 34,4-47,2 | |
| **aGvHD (ab d4)** | | | |
| Bilirubin<2mg/dl | 39,5 | 34,6-44,6 | 0,43 |
| Bilirubin ≥2mg/dl | 44 | 34,9-53,5 | |
| **aGvHD (2.peak)** | | | |
| einmaliger Anstieg | 57,2 | 48,9-65,1 | 0,74 |
| zweimaliger Anstieg | 57,6 | 49,5-65,3 | |

### 4.7. Multivariate Analyse (Gesamtüberleben)

In der Multivariaten Analyse konnten ein Bilirubinanstieg ab Tag 4 nach Transplantation und auch ein zweimaliger Bilirubinanstieg als negative Prädiktoren für das Gesamtüberleben dargestellt werden.

*Tabelle 30: Ergebnisse der multivariaten Analyse*

| **Faktor** | **Relatives Risiko (95%CI)** | **p-Wert** |
|---|---|---|
| **Bilirubinanstieg ab Tag 4** | | |
| ja | 1,993 (1,51-2,63) | <0,001 |
| nein | 1 | |
| **zweimaliger Bilirubinanstieg** | | |
| einmalig | 1 | <0,001 |
| zweimalig | 1,626 (1,284-2,059) | |
| **Busulfanhaltige Therapie** | | |
| Busulfanhaltig | 1,0 | <0,001 |
| ohne Busulfan | 1,643 (1,295-2,084) | |
| **ATG-Dosis** | | |
| niedrig | 0,809 (0,574-1,14) | |
| mittel | 0,688 (0,517-0,916) | 0,032 |
| hoch | 1,0 | |
| **FLAMSA-haltige Therapie** | | |
| Flamsa-haltig | 1,0 | <0,001 |
| ohne Flamsa | 0,551 (0,437-0,694) | |
| **CMV-Serostatus (Patient)** | | |
| positiv | 1 | 0,02 |
| negativ | 0,693 (0,549-0,875) | |
| **SZT chronologisch** | | |
| 1. | 0,275 (0,112-0,676) | |
| 2. | 0,502 (0,2-1,261) | <0,001 |
| 3. | 1,0 | |
| **Remissionsstatus** | | |
| keine CR | 1,068 (0,75-1,52) | <0,001 |
| CR | 1,0 | |
| **Grunderkrankung** | | |
| AML | 2,373 (1,673-3,365) | |
| MDS | 1,135 (0,772-1,668) | <0,001 |
| MPN | 1,0 | |

## 5. Diskussion

Die allogene Stammzelltransplantation ist eine kurative Behandlungsoption bei hämatolgischen Neoplasien, wobei die Überlebensrate zwischen den verschiedenen Krankheitsentitäten und auch abhängig vom Risikostadium und Remissionsstatus der Erkrankungen variiert.

Im Rahmen dieser retrospektiven Analyse wurden 725 erwachsenen Patienten, die im Zeitraum von 2005-2014 in der interdisziplinären Klinik für Stammzelltransplantation allogen transplantiert wurden, analysiert. Die Patienten hatten folgende Grunderkrankungen: akute myeloische Leukämie (AML), myelodysplastisches Syndrom (MDS) und myeloproliferative Erkrankungen (MPN).

Ziel der Analyse war es, den Einfluss einer Bilirubinerhöhung zu verschiedenen Zeitpunkten in der frühen prä-und post-Transplantationsphase im Hinblick auf das Gesamtüberleben ein Jahr nach Transplantation zu untersuchen. Sekundäre Endpunkte waren der Einfluss einer Bilirubinerhöhung auf die Inzidenz einer transplantations-assoziierten Mortalität (TRM) und auf die Inzidenz einer akuten GvHD an Tag 100 nach Transplantation.

### 5.1. Darstellung der Ergebnisse

Gesamtkollektiv

Das Ein-Jahres-Gesamtüberleben im Gesamtkollektiv betrug nach einem Jahr 57,6%. Unterteilt in Subgruppen nach den Krankheitsentitäten, lag die Ein-Jahresüberlebensrate bei den AML- Patienten bei 50,9%, wobei hier keine weitere Selektion anhand des Remissionsstatus oder des Risikoprofiles vorgenommen wurde. Bei Patienten mit einem MDS lag die Ein-Jahres-Gesamtüberlebensrate bei 63,2%. Auch hier wurden alle Patienten unabhängig von ihrem Remissionsstatus, oder ihres Risikoprofiles nach IPSS (bzw. IPSS-R) analysiert.

Die mit 68,9% höchste Ein-Jahres-Gesamtüberlebensrate hatten Patienten mit chronischen myeloproliferativen Neoplasien (MPN).

In Gesamtkollektiv ließ sich kein altersabhängiger signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens feststellen (p=0,247) (58,9% vs. 56,1%), wobei der Median mit einem Alter von 58 Jahren relativ hoch war. Das mediane

Patientenalter von Patienten mit einer AML lag bei 56 Jahren, das der MDS-Patienten bei 58 Jahren und das der MPN-Patienten bei 61 Jahren.
Ebenso gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied (p=0,241) im Ein-Jahres-Gesamtüberleben getrennt nach der Konditionierungsintensität (MAC 60,9%, RIC 56%). Patienten, die eine myeloablative Konditionierung erhalten hatten, waren jünger als Patienten mit einer dosisreduzierten Konditionierungstherapie (Medianes Alter MAC: 49 Jahre, medianes Alter RIC: 62 Jahre).

Untersuchte Zeitpunkte der Bilirubinerhöhung

Der Einfluss einer Bilirubinerhöhung unter Antithymozytenglobulingabe auf das Ein-Jahres-Überleben nach allogener Stammzelltransplantation war die primäre Fragestellung im Rahmen dieser Arbeit. Die ATG-bedingte Bilirubinerhöhung tritt klassischerweise zwischen den Tagen -2 bis +2 vor/nach Transplantation auf. Es wurden am Kollektiv und in Subgruppen (Krankheitsentitäten) zusätzlich auch andere Zeitpunkte (vor Konditionierungsstart, ab Tag 4 nach Transplantation und zu zwei verschiedenen Zeitpunkten vor/nach Transplantation) hinsichtlich einer Bilirubinerhöhung untersucht, da diese möglicherweise einen anderen Einfluss auf das Gesamtüberleben, die TRM/Rezidivrate oder eine akute GvHD haben können.

Bilirubinerhöhung vor Start der Konditionierungstherapie

Wenn auch bei zu geringer Patientenzahl (25 Patienten) statistisch nicht signifikant (p=0,191), ließ sich bereits bei Patienten, die zum Zeitpunkt vor Konditionierungsstart eine Bilirubinerhöhung aufwiesen, nach einem Jahr eine geringere Überlebensrate feststellen (41% vs. 60,1%).

Bilirubinerhöhung in der ATG-Phase (Tag -2 bis +2 vor/nach Transplantation)

Ein Anstieg des Bilirubins konnte während der ATG-Phase (Tage -2 bis +2) bei 50% der Patienten beobachtet werden, wobei der Median des Bilirubinwertes bei 3,75 mg/dl lag.
Patienten, die während der Tage -2 bis +2 vor/nach Transplantation (Phase der ATG-bedingten Hyperbilirubinämie) einen Anstieg des Bilirubinwertes ≥2 mg/dl

hatten, unterschieden sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens nicht von Patienten ohne eine Bilirubinerhöhung (p=0,738). Die Höhe des Bilirubinwertes (eingeteilt anhand der Toxizitätsskala nach Bearman et al. 1988), hatte ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (p=0,074). In der Subgruppenanalyse aufgeteilt nach den Krankheitsentitäten, zeigte sich für AML-Patienten mit einem Bilirubinanstieg während der Tage -2 bis +2 nach Transplantation ein signifikant schlechteres Ein-Jahres-Überleben (p=0,04; 58,3 vs. 44%). Hingegen konnte bei den weiteren Krankheitsentitäten, ähnlich wie im Gesamtkollektiv, kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens ausgemacht werden (MDS: p= 0,529, MPN: p= 0,475). AML-Patienten wiesen eine signifikant höhere TRM-Rate von 32,7 vs. 21% (p=0,001) auf, wenn sie eine Bilirubinerhöhung zum Zeitpunkt der ATG-Gabe hatten.

Bilirubinerhöhung ab Tag +4 nach Transplantation

Der Median der Bilirubinwerterhöhung nach Tag 4 lag bei 3,4 mg/dl. 13,6% der Patienten wiesen eine isolierte Bilirubinerhöhung nach Tag 4 auf. Die Patienten, die bereits zu vorherigen Zeitpunkten eine Bilirubinerhöhung hatten, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Es konnte am Gesamtkollektiv gezeigt werden, dass eine Bilirubinerhöhung ab Tag 4 nach Transplantation mit einer signifikant (p<0,001) schlechteren Ein-Jahres-Gesamtüberlebensrate einherging (65,2 vs. 42,7%). Die Hazard- Ratio für einen Bilirubinanstieg ab Tag 4 lag bei 1,99 (p<0,001). Die TRM-Rate nach einem Jahr war mit 38,5% (Patienten mit Bilirubin ≥2 mg/dl) im Vergleich zu 22,6% (Bilirubin <2mg/dl) signifikant erhöht (p=0,003). Ein Einfluss auf die Rezidivrate ließ sich nicht nachweisen. Je höher der Bilirubinwert war, desto schlechter war das Gesamtüberleben. Aufgeteilt nach Krankheitsentitäten konnte ein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben und die TRM-Rate bei den Entitäten MDS und AML gezeigt werden. Bei Patienten mit einer Myelofibrose hingegen, unterschieden sich das Gesamtüberleben und auch die TRM-Rate nicht signifikant. Interessanterweise konnte bei diesen Patienten jedoch eine erhöhte Rezidivhäufigkeit gezeigt werden (40,9 vs. 11,9%, p=0,012).

Bilirubinerhöhung zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten (ATG-Phase und erneut ab Tag +4 nach Transplantation)

Die Patienten, die zu zwei Zeitpunkten (während Tag -2 bis +2 vor/nach Transplantation und erneut ab Tag 4 nach Transplantation) eine Bilirubinerhöhung hatten, wiesen eine signifikant schlechtere Gesamtüberlebensrate auf ($p<0,001$, 65,5 vs. 50%). Die Vergleichsgruppe waren die Patienten, die isoliert während der ATG-Phase eine Bilirubinerhöhung hatten. In der Multivariatenanalyse zeigte sich hier im Gesamtkollektiv eine Hazard-Ratio von 1,64 ($p<0,001$) für Patienten mit einer zweimaligen Bilirubinerhöhung. Hier zeigten sich im Vergleich zu einem isolierten Anstieg des Bilirubins ab Tag 4 im Gesamtkollektiv und auch bei allen drei untersuchten Krankheitsentitäten signifikant höhere TRM-Raten. Interessanterweise konnte hier auch eine erhöhte Rate an Rezidiven im Gesamtkollektiv ($p=0,003$) und ein Trend bei AML-Patienten ($p=0,075$) gesehen werden.

Einfluss der Bilirubinerhöhung auf die kumulative Inzidenz einer akuten GvHD

Einen Einfluss auf eine akute GvHD zeigte sich zu keinem untersuchten Zeitpunkt. Eine akute GvHD der Leber trat in 13 Fällen (3,2%) auf.

Auftreten einer Lebervenenverschlusserkrankung und von Lebertoxizität

Die Diagnose einer VOD wurde in diesem Kollektiv in 15 Fällen (3,6%) gestellt, wobei die Diagnose meist klinisch und sonographisch (verminderte Flussraten in den Lebervenen bis hin zum Umkehrfluss in der Pfortader, Sharrafudin et al. 1997)) gestellt wurde. Lebertoxizität war nach Aktenlage die mit 93,2% häufigste Ursache der Hyperbilirubinämie (unabhängig vom Zeitpunkt der Bilirubinerhöhung).

### 5.2. Literaturvergleich

Das 5-Jahres- Gesamtüberleben von Patienten mit einer akuten myeloischen Leukämie nach allogener Stammzelltransplantation variiert je nach Vorliegen des Remissionsstaus und des zytogenetischen bzw. molekulargenetischen Risikoprofiles zwischen 25-58% (Schlenk et al. 2010, Nagler A et al. 2017, Weisdorf et al. 2017, Walter et al. 2010).

In der Literatur schwanken die Angaben zum Gesamtüberleben von Patienten mit einem MDS nach allogener Transplantation zwischen 28-58% je nach Risikostadium und Beobachtunsgzeitraum (Robin et al 2016, Arnold et al 1998, Runde et al .1998). Bei Myelofibrosepatienten variieren die zwei bis fünf-Jahres-Überlebensraten zwischen 38-67% in Abhängigkeit des Krankheitsstatus und der Risikostratifizierung anhand des IPSS/DIPSS zum Zeitpunkt der Transplantation (Keyzner et al 2016, Kröger N et al 2009). Die Ergebnisse unserer Arbeit entsprechen den Literaturdaten hinsichtlich des Gesamtüberlebens.

Myelodysplastisches Syndrom und Myeloproliferative Erkrankungen sind Erkrankungen, die vorwiegend bei Älteren Patienten auftreten (Kröger et al 2015). In unserem Kollektiv haben diese Patienten ein besseres Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten mit einer AML. Dies ist eine mögliche Erklärung warum im Gesamtkollektiv das Patientenalter keinen Einfluss auf das Überleben aufweist Die Patienten mit myelodysplastischen Syndromen und myeloproliferativen Erkrankungen erhalten aufgrund des eher höheren Patientenalters auch häufiger besser verträgliche dosis-reduzierte Konditionierungsregime (RIC) (Kröger et al 2003 und 2005). Dies ist eine mögliche Erklärung für den fehlenden Unterschied ($p=0,241$) im Ein-Jahresgesamtüberleben getrennt nach der Konditionierungsintensität (MAC vs. RIC).

Die hepatische Metabolisierung bzw. Aktivierung einzelner Chemotherapeutika (z.B. Cyclophosphamid) lässt sich mit bereits gestörter Leberfunktion nicht adäquat steuern. Barba et al. konnten 2011 bereits zeigen, dass erhöhte Bilirubinwerte vor Beginn der Transplantation mit einer höheren Vier-Jahres-TRM-Rate einhergeht (HR 2, $p=0,02$). Bei unseren Patienten konnte ein Trend hinsichtlich eines schlechteren Gesamtüberlebens gesehen werden, wenn die Patienten bereits vor dem Start der Konditionierungstherapie eine Bilirubinerhöhung aufwiesen. Die Fallzahl war mit 25 Patienten jedoch gering.

Bislang gibt es in der Literatur nur eine retrospektive Studie von Ecsedi et al. (2016), die sich mit dem Effekt einer ATG-bedingten Hyperbilirubinämie beschäftigt hat. Die in die retrospektive Studie 94 eingeschlossenen Patienten waren Patienten mit einer Myelofibrose. Als Kontrollgruppe diente ein aus 130 Patienten bestehende Kontrollgruppe (vorwiegend AML- und MDS -Patienten). Ecsedi et al. konnten zeigen, dass 90% aller Patienten mit Myelofibrose eine

Hyperbilirubinämie unter ATG-Therapie aufwiesen. In der Kontrollgruppe zeigte sich eine Hyperbilirubinämie unter ATG bei 55,8% der Patienten. Eine erhöhte Rate an Transplantations-assoziierter Mortalität (TRM) konnte wie auch in unserem 176 Patienten umfassenden MF-Kollektiv nicht gezeigt werden. Der Einfluss auf das Gesamtüberleben wurde von Escedi et al. nicht untersucht. Der Peak des Bilirubinanstieges konnte drei Tage nach Beginn der ATG-Gabe gesehen werden.

Neben der ATG-bedingten Hyperbilirubinämie (abklingend meist 3 Tagen nach applikation) gibt es in der späteren frühen Transplantationsphase ab Tag 4 weitere Gründe für einen Bilirubinanstieg. Hier sind vor allem die VOD, die Medikamententoxizität (z.B. Azoltherapie, MTX, Beta-Lactam-Antibiotika, Amiodaron) eine akute GvHD der Leber oder Infektionen wie eine Cholangitis lenta, eine Pilzinfektion oder auch virale Hepatitiden (v.a Herpesviridae wie CMV oder HSV oder Adenoviren) zu nennen (Norvell 2015). Um eine genau Einordung zu treffen, können Leberbiopsien erfolgen. In einer Studie von Hogan et al. aus 2004 waren bioptisch gesichert die Cholangitis lenta und eine akute GvHD die häufigsten Ursachen einer frühen Hepatopathie nach dosis-reduzierter Konditionierungstherapie. Kagoya et al. untersuchten anhand von Autopsien Ursachen der Hyperbilirubinämie bei 41 Patienten. Hier zeigte sich in einem Großteil der Autopsien eine akute GvHD der Leber (26,8%), bei 19,5% der Patienten konnte interessanterweise eine Infiltration der hämatologischen Grunderkrankung nachgewiesen werden.
Jordan et al. stellten in einer kürzlich erschienenen Publikation aus 2017 einen Zusammenhang zwischen einer Leberschädigung und einer Entzündungsreaktion her und zeigten eine positive Korrelation von CRP und Bilirubin bei stammzelltransplantierten Patienten (Kinder und Erwachsene). Hier kann eine Verbindung zu einer ATG-bedingten Hyperbilirubinämie gezogen werden, da hier durch den Wirkmechanismus von ATG auch eine Inflammationsreaktion ausgelöst wird. 46% der Patienten in dieser Studie erhielten ATG als Bestandteil der Konditionierungstherapie.

Gooley et al. hatten 2005 bereits bei Patienten, die myeloablativ konditioniert wurden, herausgefunden, dass jedoch die Ursache eines Ikterus, der mit der Bilirubinerhöhung einhergeht, nicht entscheidend für die Prognose ist.
Die im Vergleich schlechteren Überlebensraten und erhöhten TRM-Raten bei AML und MDS-Patienten lassen sich mit einer durch die meistens bereits erfolgten Chemotherapie-haltigen Vortherapien und somit eine kumulierte Toxizität erklären. Wong et al. haben 2012 die Inzidenz und Risikofaktoren der frühen Lebertoxizität bei Myelofibrosepatienten untersucht. Sie konnten bei Patienten, die einen Bilirubinwert > 6mg/dl in der frühen post-Transplantationsphase aufwiesen (102,6 µmol/l) eine signifikant schlechteres Ein-Jahres-Überleben zeigen (p=0,02).
Bei stammzelltransplantierten Kindern zeigte sich ebenfalls, dass eine frühe Lebertoxizität mit einer frühen und hohen TRM-Rate korreliert (1-Jahr-TRM 60,7%) (Radharkrishnan et al. 2013).
In dieser Arbeit wurde lediglich die Erhöhung von Bilirubin unabhängig von weiteren Cholestaseparametern oder der Transaminasen untersucht. Hämolyse oder auch erhöhte Ferritinwerte, die bei der differentialdiagnostischen Fragestellung weiterhelfen können, wurden nicht berücksichtigt, da eine Festlegung auf eine bestimmte Ursache meist nicht möglich ist. Erhöhte Ferritinwerte können auf eine Siderose (durch multiple Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten im Vorfeld) hinweisen. Durch die Eisenablagerung im Lebergewebe kann die Leberfunktion beeinträchtigt sein. Eine Erhöhung des Ferritinwertes als Ausdruck einer Siderose ist jedoch nur selten die alleinige Ursache einer Hepatopathie nach Stammzelltransplantation (Kida und McDonald 2012).
Bei ATG-Patienten kann eine ATG-bedingte Hämolyse bei zeitgleich deutlich erhöhten Transminasenwerten auftreten, die nicht auf eine Hämolyse zurückzuführen sind. Erhöhte LDH-Werte als Ausdruck der Hämolyse können wiederum durch denn Krankheitsbedingten Zellzerfall (Tumorlyse) bedingt sein. Haptoglobin und auch Coombs-Teste gehören in der interdisziplinären Klinik für Stammzelltransplantation nicht zur Routinediagnostik und konnten daher meist nicht analysiert werden. Eine genaue Diagnosestellung kann somit sehr häufig nicht erfolgen.

### 5.3. Ausblick

Leberbiopsien zur definitiven Ursachenklärung einer Hyperbilirubinämie ab Tag +4 wären wünschenswert, da in dieser Arbeit und auch in der Literatur ein Einfluss auf das Gesamtüberleben gezeigt werden konnte. Sie sind jedoch aufgrund der hohen Risiken nicht generell durchführbar. Durch die Knochenmarkplasie und der somit bedingten Thrombozytopenie, durch Verbrauchskoagulopathien oder die Therapie mit der gerinnungshemmenden Substanz Defibrotide (Indikation VOD) ist die Hauptkomplikation der Leberbiopsie weiterhin die Blutungskomplikation, auch wenn sie heutzutage meist angiographisch gesteuert, transjugulär durchgeführt wird.

## 6. Zusammenfassung

Die allogene hämatopoietische Stammzelltransplantation stellt eine kurative Behandlungsform bei vielen hämatologischen Erkrankungen dar.

Neben dem Rezidiv der Grunderkrankung ist die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) die häufigste Todesursache nach Transplantation. Durch die Einführung dosis-reduzierter Regime konnten die Rate an Transplantations-assoziierten Toden reduziert werden und die Transplantation kann heutzutage auch bei älteren und komorbiden Patienten eingesetzt werden.

Im Rahmen dieser retrospektiven Arbeit wurde ein aus 725 erwachsenen Patienten (Grunderkrankungen AML, MDS, MPN) bestehendes Kollektiv hinsichtlich des Einflusses einer Bilirubinwerterhöhung von ≥2 mg/dl auf das Ein-Jahres-Gesamtüberleben zu verschiedenen Zeitpunkten vor und nach Transplantation als primärer Endpunkt untersucht. Die Rate an einem Transplantationsbedingtem Versterben (TRM) und auch das Auftreten eines Krankheitsrezidives sowie einer akuten GvHD an Tag 100 nach Transplantation waren sekundäre Endpunkte.

Der Einfluss des Bilirubinanstieges wurde zu den folgenden Zeitpunkten untersucht: vor Konditionierungsstart, während den Tagen -2 bis +2 vor/nach Transplantation (Phase der ATG-bedingten Hyperbilirubinämie), ab Tag 4 nach Transplantation und zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten (ATG-Phase und erneut ab Tag +4).

Eine Bilirubinerhöhung zum Zeitpunkt der ATG-Phase hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben und die TRM-Rate. Hingegen hatten Patienten, die beginnend ab Tag 4 nach Transplantation einen Bilirubinanstieg aufwiesen, ein signifikant schlechteres Ein-Jahres-Gesamtüberleben (p<0,001, RR 1,99) und eine erhöhte TRM-Rate (p=0,003). Patienten mit einem Bilirubinanstieg ≥2 mg/dl zu zwei verschiedenen Zeitpunkten (ATG-Phase und auch dann erneut ab Tag 4) hatten ebenfalls ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben nach einem Jahr (p<0,001, RR 1,62) und eine erhöhte TRM-Rate (p=0,007) wobei sich hier auch eine höhere Rezidivrate zeigte (p=0,003).
Die kumulative Inzidenz einer akuten GvHD an Tag 100 war zu keinem Zeitpunkt erhöht.
Die Ursache der Hyperbilirubinämie war nach Aktenlage in 93,2% der Fälle eine akute Toxizität. Eine Lebervenenverschlusserkrankung (VOD) und eine akute GvHD der Leber wurden nur in 3,6 bzw. 3,2% der Fälle bestätigt, wobei Leberbiopsien nur selten durchgeführt wurden.
Für die genauere Differenzierung der Ursachen einer Hyperbilirubinämie wären regelmäßige Leberbiopsien nötig. Diese können jedoch aufgrund der hohen Blutungsbedingten-Komplikationsrate nicht standardmäßig durchgeführt werden.

## 6.1 Zusammenfassung (Englisch)

The aim of this retrospective study (725 adult patients with AML, MDS and MPN, who underwent allogeneic haematopoietic stem cell transplantation) was to analyse the impact of hyperbilirubinemia on the one-year overall-survival (primary endpoint) and the incidence of TRM (transplant related mortality), relapse and acute GvHD (secondary endpoints) at different time-points of the peri- and early post-transplant period, especially during days -2 until +2 (ATG-induced hyperbilirubinemia).
Hyperbilirubinemia during the ATG-phase had no impact on the one-year-overall survival after stem cell transplantation, whereas hyperbilirubinemia beginning from day 4 after transplantation had a negative impact on the overall-survival (p<0,001, HR 1,99). Patients, who showed hyperbilirubinemia at two different time-points (during day -2 until +2 and again from day +4 on) also showed an inferior overall-survival (p<0,001, HR 1,63).

## 7. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---|---|
| 1-JÜR | 1-Jahres-Überlebensrate |
| ACD-A | Acid-Citrate-Dextrose-A |
| ALL | Akute lymphatische Leukämie |
| AML | Akute myeloische Leukämie |
| ATG | Anti-Thymozyten-Globulin |
| BCR/ABL | Break Point Cluster Region/Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene |
| CALR | Calreticulin |
| CB | Cord Blood (Nabelschnurblut) |
| CD | Cluster of differentiation |
| CEL | Chronische Eosinophilen Leukämie |
| CI | Konfidenzintervall |
| CML | Chronische myeloische Leukämie |
| CMV | Cytomegalievirus |
| CNL | Chronische Neutrophilen Leukämie |
| CR | Komplette Remission (complete Remission) |
| CsA | Ciclosporin A |
| D | Tag (day) |
| DIC | Disseminierte intravasale Koagulopathie (disseminated intravascular coaculopathy) |
| DIPSS | Dynamic International Prognostic Scoring System |
| DLI | Spenderlymphozyten (Donor lymphocyte infusion) |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure |
| EBV | Epstein-Barr-Virus |
| EBMT | European Group for Bone and Marrow Transplantation |
| ECP | Extracorporale Photopherese |
| ET | Essentielle Thrombozythämie |
| FAB | French-American-British-Classification |
| FK 506 | Tacrolimus |
| FLAMSA | Fludarabin-Amsakrin-Cytarabin (Chemotherapieprotokoll) |
| G-CSF | Granulozytenkolonie-stimulierender Faktor (granulocyte stimulating factor) |

| | |
|---|---|
| GvHD | Spender-gegen-Wirt-Reaktion (Graft-versus-Host-Disaease) |
| GVL | Graft-versus-leukemia-Effekt |
| Gy | Gray |
| HES | Hypereosinophilen Syndrom |
| HHV-6 | Humanes Herpes Virus-6 |
| HLA | Humanes Leukozyten-Antigen |
| HSCT | Hematopoetic stem cell transplantation |
| IgG | Immunglobulin G |
| IPSS | International Prognostic Scoring System |
| IPSS-R | International Prognostic Scoring System-Revised |
| JAK-2 | Janus-Kinase-2 |
| KG | Körpergewicht |
| LDH | Laktat-Dehydrogenase |
| MAC | Myeloablative Konditionierungstherapie (myeloablative conditioning) |
| MDS | Myelodysplastisches Syndrom |
| MG/DL | Miligramm/Deziliter |
| MHC | Major Histocompatibility Complex (Haupthistokompatibilitätskomplex) |
| MMF | Mycophenolat-Mofetil |
| MPL | Myeloproliferative Leukemia Protein |
| MPN | Myeloproliferative Neoplasie |
| MRD | Familienspender, hla-ident (matched related donor) |
| MTX | Methotrexat |
| NIH | National Institute of Health |
| OS | Gesamtüberleben (overall-survival) |
| PBSC | Periphere Blutstammzellen (peripheral blood stem cells) |
| P.O. | Per Oral |
| PV | Polycythämia vera |
| RIC | Reduzierte Konditionierungstherapie (reduced intensity conditioning) |
| RR | Relatives Risiko |
| RUNX1 | Runt-related transcription factor 1 |

| | |
|---|---|
| sAML | Sekundäre AML |
| SCID | Severe combined immundefiency syndrome |
| SIRS | Sytemisches Inflammationssyndrom (Systemic Inflammatory Response Syndrome) |
| SOS | Sinusoidales Verschluss Syndrom (sinusoidal obstruction syndrome) |
| SPP | Spezies (Pluralform) |
| tAML | Therapie-assoziierte AML |
| TBI | Ganzkörperbestrahlung (Total body irradiation) |
| TET2 | Tet methylcytosine dioxygeanse 2 |
| TP53 | Tumor Protein 53 |
| TRM | Transplantationsbedingte Mortalität (Transplant-related mortality) |
| UDCA | Ursodeoxycholsäure (ursodeoxycholicacid) |
| VOD | Veno-occlusive disease |
| WHO | World Health Organization |
| WPSS | WHO-Prognostic Scoring System |
| ZB | Zum Beispiel |

## 8. Literaturverzeichnis

Apperley J, Carreras E. Gluckman E et al (Hrsg.) (2012): Haematopoietic stem cell transplantation. The EBMT Handbook. European School of Haematology; European Group for Blood and Marrow Transplantation. 6th Edition, rev. ed. Paris: European School of Haematology.

Arber D, Orazi A, Hasserjan R et al (2016): The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 127 820): 2391-2405.

Arnold R, de Witte T, van Biezen A et al (1998): Unrelated bone marrow transplantation in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid acute leukemia: An EBMT survey. European Blood and marrow Transplantation Group. Bone marrow Transplant. 21: 1213-1216.

Ashizawa M, Oshima K, Wada H et al (2013): Hyperbilirubinemia in the early phase after allogeneic HSCT: prognostic significance of the alkaline phopsphatase/total bilirubin ratio. Bone Marrow Transplant. 48: 94-98.

Barba P, Pinana JL, Fernández-Avilés F et al (2011): Pretransplantation liver function impacts on the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a study of 455 patients. Biol Blood Marrow Transplant. 17(11): 1653-1661.

Barba P, Martino R, Perez-Simón JA et al (2012): Incidence, characteristics and risk factors of marked hyperbilirubinemia after allogeneic transplantation with reduced-intensity conditioning. Bone Marrow Transplant. 47: 1343-1349.

Barker CC, Butzner JD, Anderson RA et al (2003): Incidence, survival and risk factors for the development of veno-occlusive disease in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant. 32: 79-87.

Bearman SI, Appelbaum FR, Buckner CD et al (1988): Regimen-related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation. J Clin Oncol. 6: 1562-1568.

Bolwell B, Sobecks R, Pohlman B et al (2004): A prospective randomized trial comparing cyclosporine and short course methotrexate with cyclosporine and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 34:621-625.

Carreras E, Diaz-Ricart M (2011): The role of the endothelium in the short-term complications of hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant. 46: 1495-1502.

Copelan EA (2006): Hematopoietic Stem-Cell-Transplantation, N Engl J Med. 27; 354(17): 1813-1826.

Copelan EA, Hamilton BK, Avalos B et al (2013): Better leukemia-free and overall survival in AML in first remission following cyclophosphamide in combination with busulfan compared with TBI. Blood. 122: 3863-3870.

Copell JA, Richardson PG, Soiffer R et al (2010): Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. Biol Blood Marrow Transplant. 16: 157-168.

Dalle JH, Giralt SA (2016): Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors and stratification, prophylaxis, and treatment. Biol Blood Marrow Transplant. 22; 400-409.

Dignan FL, Wynn RF, Hadzic N et al (2013): BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and treatment of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haemtopoietic stem cell transplantation. Br J Haematol. 163: 444-457.

Döhner H, Estey E, Grimwade D et al (2017): Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 129 84): 424-447.

Einsele H, Bertz H, Beyer J et al. (2003): Infectious complications after allogeneic stem cell transplantation: epidemiology and interventional therapy strategies. In: Ann Hematol. 82(2): 175-185.

Escedi M, Schmohl J, Zeiser R et al (2016): Anti-thymocyte globulin-induced hyperbilirubinemia in patients with myelofibrosis undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. Ann Hematol. 95: 1627-1636.

Ferrara, JL, Levine JE, Reddy P et al (2009): Graft-versus-host disease. Lancet. 373(9674): 1550-1561.

Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S et al (2005): National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. Biol. Blood Marrow Transplant. 11: 945-956.

Finke J, Bethge WA, Schmoor C (2009): Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. Lancet Oncol. 10: 855-864.

Friedrichs B, Tichelli A, Bacigalupo A et al (2010). Long-term outcome and late effects in patients transplanted with mobilised blood or bone marrow: a randomised trial. Lancet Oncol. 11: 331-338.

Flowers MED, Inamoto Y, Carpenter PA et al (2011): Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. Blood. 117:3 214-3219.

Garcia-Manero G (2015): Myelodysplastic syndromes: 2015 Update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol. 90(9): 831-841.

Glucksberg H, Storb R, Fefer A et al (1974): Clinical manifestations of graft-versus- host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. Transplantation. 18: 295-304.

Gooley TA, Rajvanshi P, Schoch GH et al (2005): Serum bilirubin levels and mortality after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. Hepatology. 41(2): 345-352.

Greinix HT, Loddenkemper C, Pavletic SZ et al (2011): Diagnosis and staging of chronic graft-versus-host-disease in the clinical practice. Biol Blood Marrow Transplant. 17(2): 167-175.

Grüllich C, Ziegler C, Finke J (2009): Rabbit anti T-lymphocyte globulin induces apoptosis in peripheral blood mononuclear cell compartments and leukemia cells, while hematopoietic stem cells are apoptosis resistant. Biol Blood Marrow Transplant. 15: 173-182.

Hogan WJ, Maris M, Storer B et al (2004): Hepatic injury after nonmyeloablative conditioning followed by allogeneic cell transplantation: a study of 193 patients. Blood. 103(1):78-84.

Jones RJ, Lee KS, Beschorner WE et al (1987): Venoocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. Transplantation. 44: 778-83.

Jordan K, Pontopiddan P, Uhlving HH et al 82017): Gastrointestinal toxicity, systemic inflammation, and liver biochemistry in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 23: 1170-1176.

Kayoga Y, Takahashi T, Nannya Y et al (2011): Hyperbilirubinemia after hematopoietic stem cell transplantation: comparison of clinical and pathologic findings in 41 autopsied cases. Clin Transplant. 25: 552-557.

Keyzner A, Han S, Shapiro S et al (2016): Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with chronic and advanced phase myelofibrosis. Biol Blood Marrow Transplant. 22(12): 2180-2186.

Kentouche K (2004): Thrombotische Mikroangiopathie nach Stammzelltransplantation. Hämostaseologie. 24: 77-83.

Kida A und McDonald GB (2012): Gastrointestinal, hepatobiliary, pancreatic, and iron-related diseases in long-term survivors of allogeneic hematopoietic cell transplantation. Semin Hematol. 49(1): 43-58.

Krejci M, Doubek M, Dudek J et al (2013): Combination of fludarabine, amsacrine, and cytarabine followed by reduced-intensity conditioning and and allogeneic

hematopoietic stem cell transplantation in patients with high-risk acute myeloid leukemia. Ann. Hematol. 92(10): 1397-1403.

Kröger N, Bornhäuser M, Ehninger G et al (2003): Allogeneic stem cell transplantation afer a fludarabine/busulfan-based reduced-intensity conditioning in patients with ymelodysplastic syndrome or secondary acute leukemia. Ann Haematol. 82 (6): 336-342.

Kröger N, Zabelina T, Schieder H et al (2005): Pilot study of reduced-intensity conditioning followed by allogeneic stem cell transplantation from related and unrelated donors in patients with myelofibrosis. Br J Haematol. 128 (5): 690-697.

Kröger N, Holler E, Kobbe G et al (2009): Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the European Group for Blood and marrow transplantation. Blood. 114 826): 5264-5270.

Kröger N, Zander A (2015): 3. Stammzellquelle. In: Kröger N, (Hrsg) (2015): Allogene Stammzelltherapie. Grundlagen, Indikationen und Perspektiven. 4. Aufl. Bremen [u.a.]: UNI-MED-Verl. 28-33.

Kröger N, Zander A (2015): 2. Humanes Leukozyten-Antigen. In: Kröger N, (Hrsg) (2015): Allogene Stammzelltherapie. Grundlagen, Indikationen und Perspektiven. 4. Aufl. Bremen [u.a.]: UNI-MED-Verl. 20-27.

Kröger N, Zander A (2015): 7. GvHD-Prophylaxe. In: Kröger N, (Hrsg) (2015): Allogene Stammzelltherapie. Grundlagen, Indikationen und Perspektiven. 4. Aufl. Bremen [u.a.]: UNI-MED-Verl. 107-117.

Kröger N, Zander A (2015): 8. Komplikationen nach allogener Stammzelltransplantation. In: Kröger N, Hrsg. Allogene Stammzelltherapie. Grundlagen, Indikationen und Perspektiven. 4. Aufl. Bremen [u.a.]: UNI-MED-Verl. 118-144.

Kröger N, Solano C, Wolschke C et al (2016): Antilymphocyte Globulin for prevention of Chronic Graft-versus-Host-Disease. N Engl J Med. 374(1): 43-53.

Laughlin, MJ, Eapen M, Rubinstein P et al. (2004): Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. In: New England Journal of Medicine. 351(22): 2265–2275.

Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ et al (2002): Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. Blood. 100: 406-414.

Luskin MR, Abel GA (2017): Management of older adults with myelodysplastic syndromes (MDS). J Geriatr Oncol. 17: 30270-30279.

McSweeney PA (2001): Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. Blood. 97: 3390-3400.

Mohty M (2007): Mechanisms of action of antithymocyte globulin: T-cell depletion and beyond. Leukemia. 21: 1387-94.

Mohty M, Malard F, Abecassis M et al (2016): Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. 51 (7): 906-912.

Nagler A, Labopin M, Beelen D et al (2017): Long-term outcome after a treosulfan-based conditioning regimen for patients with acute myeloid leukemia: a report from the Acute leukemia Working Party of the European Society for Blood and marrow transplantation. Cancer. 123 (14): 2671-2679.

Norvell JP (2014): Liver disease after hematopoietic cell transplantation in adults. Transplantation Rev. 29(1): 8-15.

Olsson R, Remberger M, Schaffer M et al (2013): Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant. 48: 537-543.

Pihusch R, Holler E, Mühlbayer D et al (2002): The impact of antithymocyte globulin on short-term toxicity after allogeneic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 30(6): 347-354.

Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P et al (1995): 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. Bone Marrow Transplant. 15: 825-828.

Reisner Y, Martelli MF (2000): Tolerance induction by „megadose“ transplants of CD34+ stem cells: a new option for leukemia patients with an HLA-matched donor. Curr Opin Immunol. 12: 536-41.

Radhakrishan K, Bishop J, Jin Z et al (2013): Risk factors associated with liver injury and impact of liver injury on transplantation-related mortality in pediatric recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Biol Marrow Transplant. 19: 912-917.

Rio B, Andreu G, Nicod A et al (1986): Thrombocytopenia in venoocclusive disease after bone marrow transplantation or chemotherapy. Blood. 67: 1773-1776.

Rocha V, Labopin M, Sanz G et al (2004): Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. N Engl J Med. 351(22): 2276-2285.

Runde V, Witte de T, Arnold R et al (1998): Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as first-line treatment in patients with myelodysplastic syndromes: Early transplantation is associated with improved outcome. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. 21: 255-261.

Schaefer UW, Beelen DW (1991): 4. Technik der Markentnahme. In: Schaefer UW, Beelen DW, Hrsg. Knochenmarktransplantation. 2. Aufl. Basel, München [u.a.]: Karger. 30-32.

Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B et al (2011): Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. N Engl J Med. 365 (5): 430-8.

Schlenk R, Döhner K, Mack S et al (2010): Prospective evaluation of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation from matched related and matched

unrelated donors in younger adults with high-risk acute myeloid leukemia: German-Austrian trail AMLHD98A. J Clin Oncol. 28 (30): 4642-4648.

Schneidawind D, Federmann B, Faul C et al (2013): Allogeneic hematopoietic cell transplantation with reduced-intensity conditioning following FLAMSA for primary refractory or relapsed acute myeloid leukemia. Ann. Hematol. 92(10):1389-1395.

Sharafuddin MJ, Foshager MC, Steinbuch M et al (1997): Sonographic findings in bone marrow transplant patients with symptomatic hepatic venoocclusive disease. J Ultrasound Me. 16: 575-586.

Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL et al (1980): Chronic graft versus host syndrom in man- A long term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. Am J Med. 69: 204-17.

Slavin, S.; Nagler, A.; Naparstek, E et al (1998): Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. Blood. 91 (3): 756–763.

Socié G, Clift RA, Blaise D et al (2001): Busulfan plus cyclophosphamide compared with total-body irradiation plus cyclophosphamide before marrow transplantation for myeloid leukemia: long-term follow-up of 4 randomized studies. Blood. 98: 3569-3574.

Storb R, Antin JH, Cutler C et al (2010): Should Methotrexate plus Calcineurin Inhibitors Be Considered Standard of Care for Prophylaxis of acute Graft-versus-Host Disease? In: Biol Blood and Marrow Transplantation. 16 (1): 18.

Storb R, Deeg HJ, Whitehead J et al (1986): Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host dis- ease after marrow transplantation for leukemia. N Engl J Med. 314: 729-735.

Strasser SI, McDonald GB (2003): Hepatobiliary complications of hematopoietic cell transplantation. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, eds. Schiff`s disesaes of the liver. Philadelphia, PA: J.B. Lippincott Company.1636-1663.

Tay J, Tinmouth A, Fergusson D et al (2007): Systematic review of controlled clinical trials on the use of ursodeoxycholic acid fort he prevention of hepatic veno-occlusive disease in hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 13: 206-217.

Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H et al (2016): Infectious diseases in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. Ann Hematol. 95 (9): 1435-1455.

Walker I, Panzarella T, Couban S et al (2016): Pretreatment with anti-thymocyte globulin versus no anti-thymocyte globulin in patients with hematological malignancies undergoing haematopoietic cell transplantation from unrelated donors: a randomised, controlled, open-label, phase3, multicentre trial. Lancet Oncol. 17: 164-173.

Walter RB, Pagel JM, Gooley TA et al (2010): Comparison of matched unrelated and matched related donor myeloablative hematopoietic cell transplantation for adults with acute myeloid leukemia in first remission. Leukemia. 24(7): 1276-1282.

Weisdorf DJ, Milliard HR, Horowitz MM et al (2017): Allogeneic transplantation for advanced acute myeloid leukemia: the value of complete remission. Cancer. 123 811): 2025-2034.

Wong KM, Eshetu GA, Kim D et al (2012): Incidence and risk factors for early hepatotoxicity and its impact on survival in patients with myelofibrosis undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 18: 1589-1599.

## 9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kategorien der akuten und chronischen GvHD (NIH) ..... 14
Tabelle 2: Stadieneinteilung der akuten GvHD (nach Prezpiorka 1995) ..... 14
Tabelle 3: Gradeinteilung der akuten GvHD (modifiziert nach Prezpiorka et al.1995) ..... 15
Tabelle 4: Schweregrad der Leber-Toxizität (nach Bearman et al. 1988) ..... 17
Tabelle 5: EBMT-Diagnosekriterien der VOD (Mohty et al. 2016) ..... 18
Tabelle 7: Spendercharakteristika ..... 27
Tabelle 8: Transplantatcharakteristika ..... 28
Tabelle 9: Charakteristika der Konditionierungstherapie ..... 29
Tabelle 10: Charakteristika der T-Zell-Depletion ..... 30
Tabelle 11: Charakteristika der GvHD-Prophylaxe ..... 31
Tabelle 12: Auftreten einer akuten oder chronischen GvHD ..... 32
Tabelle 13: Erhöhung des Bilirubinwertes zu verschiedenen Zeitpunkten der Transplantation ..... 34
Tabelle 14: Erhöhung des Bilirubinwertes zu verschiedenen Zeitpunkten der Transplantation nach der Bearman-Toxizitätsskala ..... 35
Tabelle 15: Ursachen der Hyperbilirubinämie ..... 36
Tabelle 16: Mortalität und Mortalitätsursachen ..... 36
Tabelle 17: Ein-Jahres-Gesamtüberleben (Patientencharakteristika) ..... 79
Tabelle 18: Ein-Jahres-Gesamtüberleben (Spendercharakteristika) ..... 80
Tabelle 19: Ein-Jahres-Gesamtüberleben (Konditionierungscharakteristika) ..... 81
Tabelle 20: Ein-Jahres-Gesamtüberleben (T-Zell-Depletions-Charakteristika) ..... 81
Tabelle 21: Ein-Jahres-Gesamtüberleben (GvHD-Prophylaxe-Charakteristika) ..... 82
Tabelle 22: Ein-Jahres-Gesamtüberleben (Bilirubinerhöhung vor Konditionierungs-und ATG-Start) ..... 82
Tabelle 23: Ein-Jahres-Gesamtüberleben (Bilirubinerhöhung Tag -2 bis +2 vor/nach Transplantation) ..... 83
Tabelle 24: Ein-Jahres-Gesamtüberleben (Bilirubinerhöhung ab Tag 4 nach Transplantation) ..... 84
Tabelle 25: Ein-Jahres-Gesamtüberleben (Bilirubinerhöhung an Tag -2 bis +2 vor/nach Transplantation und ab Tag 4 nach Transplantation) ..... 85

Tabelle 26: Kumulative Inzidenz von TRM und Rezidiv in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) zum Zeitpunkt zwischen den Tagen -2 bis +2 vor/nach Transplantation .....90
Tabelle 27: Kumulative Inzidenz von TRM und Rezidiv in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) zum Zeitpunkt ab Tag 4 nach Transplantation .91
Tabelle 28: Kumulative Inzidenz von TRM und Rezidiv in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) an zwei verschiedenen Zeitpunkten ( Tag -2 bis +2 und ab Tag 4) .....92
Tabelle 29: Kumulative Inzidenz einer akuten GvHD in Abhängigkeit einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) zu den verschiedenen Zeitpunkten.....97

## 10. Abbildungsverzeichnis

*Abbildung 1: Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtkollektives* .....37
*Abbildung 2: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Patientenalters* .....38
*Abbildung 3: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Patientengeschlechtes*.....39
*Abbildung 4: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Grunderkrankung*.....40
*Abbildung 5: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Remissionsstatus*.....41
*Abbildung 6: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Spenderalters*.....42
*Abbildung 7: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Spendergeschlechtes* .....43
*Abbildung 8: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Patienten/Spender-Geschlechter-Konstellation*.....44
*Abbildung 9: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Patienten/Spender CMV- Status-Konstellation*.....45
*Abbildung 10: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der HLA-Kompatibilität*.....46
*Abbildung 11: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Spenderquelle* .....47
*Abbildung 12: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Stammzellquelle* .....48
*Abbildung 13: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Transplantationsperiode* ....49
*Abbildung 14: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Konditionierungsintensität* .50
*Abbildung 15: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Busulfan* .....51
*Abbildung 16: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von TBI* .....52
*Abbildung 17: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von FLAMSA*.....53
*Abbildung 18: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von ATG*.....54
*Abbildung 19: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des ATG-Typs*.....55
*Abbildung 20: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der ATG-Dosis* .....56
*Abbildung 21: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Methotrexat (MTX)* .....57
*Abbildung 22: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) zum Zeitpunkt vor Konditionierungsstart (Gesamtkollektiv)*.....59
*Abbildung 23: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) zum Zeitpunkt zwischen den Tagen -2 bis +2 vor/nach Transplantation (Gesamtkollektiv)* .....60
*Abbildung 24: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) zum Zeitpunkt zwischen den Tagen -2 bis +2 vor/nach Transplantation (nur mit ATG)* .....61

*Abbildung 25: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) zum Zeitpunkt zwischen den Tagen -2 bis +2 vor/nach Transplantation (ohne ATG)* .....62
*Abbildung 26: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) zum Zeitpunkt zwischen den Tagen -2 bis +2 vor/nach Transplantation (Ersttransplantation)*.....63
*Abbildung 27: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) zum Zeitpunkt zwischen den Tagen -2 bis +2 vor/nach Transplantation (Bearman-Toxizitätsskala)* .....64
*Abbildung 28: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) zum Zeitpunkt zwischen den Tagen -2 bis +2 vor/nach Transplantation (AML)* .....65
*Abbildung 29: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) zum Zeitpunkt zwischen den Tagen -2 bis +2 vor/nach Transplantation (MDS)*.....66
*Abbildung 30: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) zum Zeitpunkt zwischen den Tagen -2 bis +2 vor/nach Transplantation (MPN)*.....67
*Abbildung 31: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) zum Zeitpunkt ab Tag 4 nach Transplantation (Gesamtkollektiv)*.....68
*Abbildung 32: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) zum Zeitpunkt ab Tag 4 nach Transplantation (Ersttransplantation)* .69
*Abbildung 33: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) zum Zeitpunkt ab Tag 4 nach Transplantation (Bearman-Toxizitätsskala)* .....70
*Abbildung 34: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) zum Zeitpunkt ab Tag 4 nach Transplantation (AML)*.....71
*Abbildung 35: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) zum Zeitpunkt ab Tag 4 nach Transplantation (MDS)* .....72
*Abbildung 36: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) zum Zeitpunkt ab Tag 4 nach Transplantation (MPN)* .....73

*Abbildung 37: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) an zwei verschiedenen Zeitpunkten ( Tag -2 bis +2 und auch ab Tag 4) (Gesamtkollektiv)* ..... 74
*Abbildung 38: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) an zwei verschiedenen Zeitpunkten ( Tag -2 bis +2 und ab Tag 4) (Ersttransplantation)* ..... 75
*Abbildung 39: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) an zwei verschiedenen Zeitpunkten ( Tag -2 bis +2 und ab Tag 4) (AML)* ..... 76
*Abbildung 40: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) an zwei verschiedenen Zeitpunkten ( Tag -2 bis +2 und ab Tag 4) (MDS)* ..... 77
*Abbildung 41: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) an zwei verschiedenen Zeitpunkten ( Tag -2 bis +2 und ab Tag 4) (MPN)* ..... 78
*Abbildung 42: Kumulative Inzidenz von TRM und Rezidiv (Gesamtkollektiv)* ..... 86
*Abbildung 43: Kumulative Inzidenz von TRM und Rezidiv in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) zum Zeitpunkt zwischen den Tagen -2 bis +2 vor/nach Transplantation (Gesamtkollektiv)* ..... 87
*Abbildung 44: Kumulative Inzidenz von TRM und Rezidiv in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) zum Zeitpunkt ab Tag 4 nach Transplantation (Gesamtkollektiv)* ..... 88
*Abbildung 45: Kumulative Inzidenz von TRM und Rezidiv in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) an zwei verschiedenen Zeitpunkten (Tag -2 bis +2 und ab Tag 4) ( Gesamtkollektiv)* ..... 89
*Abbildung 46: Kumulative Inzidenz von einer akuten GvHD (Gesamtkollektiv)* ..... 93
*Abbildung 47: Kumulative Inzidenz von einer akuten GvHD in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) zum Zeitpunkt zwischen den Tagen -2 bis +2 vor/nach Transplantation (Gesamtkollektiv)* ..... 94
*Abbildung 48: Kumulative Inzidenz von einer akuten GvHD in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) ab Tag 4 nach Transplantation (Gesamtkollektiv)* ..... 95

*Abbildung 49: Kumulative Inzidenz von einer akuten GvHD in Abhängigkeit von einer Bilirubinerhöhung (≥ 2mg/dl) an zwei verschiedenen Zeitpunkten (Tag -2 bis +2 und ab Tag 4) ( Gesamtkollektiv)* .....96

## 11. Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei allen bedanken, die mich bei der Durchführung dieser Arbeit unterstützt haben.

Insbesondere möchte ich den folgenden Personen danken:

Herrn PD Dr. Francis Ayuk Ayuketang danke ich für die Bereitstellung des Themas der Dissertation und der tatkräftigen fachlichen Unterstützung während des gesamten Promotionsphase.

Herrn Prof. Dr. Kröger danke ich ebenfalls für die Unterstützung während der Promotionsphase und die Möglichkeit in der Klinik für Stammzelltransplantation ärztlich tätig zu sein.

Herrn Evgeny Klyuchnikov danke ich für so manche gemeinsam verbrachte Zeit nach Feierabend, die wir mit der Anfertigung der Statistik verbracht haben.

Petra Schmidt und Birgit Ramme danke ich für die unermüdliche Unterstützung während meiner ärztlichen Tätigkeit in der Klinik und die aufmunternden Worte besonders während der Fertigstellung dieser Arbeit.

Meiner Freundin Janine möchte ich für die ständige Unterstützung danken, und dafür, dass sie immer für mich da war.

Meiner Mutter und meinen Großeltern gilt der größte Dank. Sie haben mir nicht nur den Schüleraustausch in Amerika, sondern auch den Weg zu meinem Traumberuf ermöglicht.

**12. Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.**

## 13. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....