

# UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Onkologie

Interdisziplinäre Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation

Direktor: Prof. Dr. med. Nicolaus Kröger

## **Etablierung eines Risiko-Scores für nicht-rezidiv-bedingte Mortalität nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation auf der Basis von objektivierbaren Parametern**

### **Dissertation**

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

vorgelegt von:

Gunnar Weise  
aus Potsdam

Hamburg 2022

**Angenommen von der**

**Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 13.07.2022**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der**

**Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Kai Lehmborg**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Francis Ayuketang Ayuk**

# Inhalt

1. Einleitung.....	5
1.1. Stammzellquellen .....	5
1.1.1. Nabelschnurblut.....	5
1.1.2. Knochenmark und periphere Blutstammzellen.....	6
1.2. Immunologische Grundlagen der SZT .....	7
1.2.1. HLA-Immunogenetik .....	7
1.2.2. Minor Histokompatibilität Antigene und Nicht-HLA-Immunogenetik.....	7
1.3. Spenderauswahl.....	8
1.4. Konditionierung.....	9
1.4.1. Ganzkörperbestrahlung .....	9
1.4.2. Chemotherapie .....	9
1.4.3. MAC/RIC .....	9
1.5. GvHD und Prophylaxe .....	10
1.6. Risikostratifizierung von Komorbiditäten .....	11
1.6.1. HCT-CI .....	12
1.6.2. CGA .....	12
1.7. Organspezifische Komplikationen und Toxizität.....	13
1.7.1. Komplikationen der Leber .....	13
1.7.2. Komplikationen der Niere.....	13
1.7.3. Komplikationen der Lunge .....	14
1.7.4. Komplikationen des Herzes .....	15
1.7.5. Komplikationen des Muskuloskelettal-Systems.....	16
1.8. Indikationen zur Stammzelltransplantation.....	17
1.8.1. AML.....	17
1.8.2. ALL.....	18
1.8.3. MDS .....	19
1.8.4. MPN .....	20
1.8.5. Maligne Lymphome .....	21
2. Zielsetzung .....	23
3. Methodik.....	24
3.1. Datenerhebung.....	24
3.2. Statistische Auswertung.....	24
3.3. Patientencharakteristika und Spendercharakteristika.....	25
3.4. Charakteristika der Performance und BMI .....	27
3.5. Transplantationscharakteristika .....	28

3.6.	Konditionierungscharakteristika .....	29
3.7.	Charakteristika der T-Zell-Depletion .....	31
3.8.	Charakteristika der GvHD .....	31
4.	Ergebnisse.....	33
4.1.	2-Jahres Nicht-Rezidiv-Mortalität (2 Jahres NRM) .....	33
4.1.1.	2-Jahres-NRM der Patientencharakteristika.....	33
4.1.2.	2-Jahres-NRM der Patientenperformance .....	40
4.1.3.	2-Jahres-NRM der Spendercharakteristika .....	43
4.1.4.	2-Jahres-NRM der Transplantation.....	49
4.1.5.	2-Jahres-NRM der Laborparameter .....	56
4.1.6.	2-Jahres-NRM der Funktionsparameter.....	67
4.1.7.	Tabellarische Übersicht der 2-Jahres-NRM .....	74
4.2.	Ergebnisse der Multivariaten Analyse .....	82
4.2.1.	Score in Hinblick auf die 2-Jahres-NRM .....	85
4.2.2.	Score in Hinblick auf das Gesamtüberleben .....	87
4.3.	Etablierung des Risiko-Scores.....	89
4.3.1.	3-Punkte-Risiko-Score.....	89
4.3.2.	4-Punkte-Risiko-Score.....	93
4.3.3.	3-Punkte-Risiko-Score II.....	97
5.	Diskussion .....	101
5.1.	Darstellung der Ergebnisse.....	101
5.2.	Limitationen .....	102
5.3.	Literaturvergleich .....	102
5.4.	Ausblick .....	105
6.	Zusammenfassung .....	106
7.	Conclusion.....	107
8.	Abkürzungsverzeichnis.....	108
9.	Literaturverzeichnis.....	112
10.	Danksagung .....	122
11.	Lebenslauf.....	123
12.	Eidesstattliche Versicherung.....	124

## 1. Einleitung

Die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) wird kurativ bei malignen und nicht-malignen hämatologischen Erkrankungen sowie Stoffwechselkrankheiten und Autoimmunerkrankungen eingesetzt. Was in den sechziger Jahren noch einen hoch experimentellen Ansatz darstellte, ist heute gängige Praxis; 2018 wurde ein neuer Höchstwert mit über 47.000 hämatopoetischen Stammzelltransplantationen in Europa erreicht (Passweg et al., 2020). HLA-kompatible Fremdspenderzellen, breite Indikationsstellungen, die periphere Blutstammzellspende von zirkulierenden CD34<sup>+</sup> Stammzellen und Reduced Intensity Conditioning (RIC) und nicht-myeloablative Transplantationen sind nebst anderen ursächlich für diesen Erfolg (Singh und McGuirk, 2016). Deswegen kommen zunehmend Ältere und schwerer Erkrankte Menschen für eine HSZT infrage, sodass für Behandler bei der individuellen Nutzen-Risikobestimmung Komorbiditäten in den Fokus treten und Therapieentscheidungen beeinflussen. Geeignete Risiko-Scores sind Bestandteil aktueller Forschung und basieren auf patientenorientierten, krankheitsorientierten oder kombinierten Parametern (Elsawy und Sorror, 2016). Jüngst gewinnt auch das geriatrische Assessment an Bedeutung, um verborgene Risiken von geriatrischen Patienten aufzudecken (Muffly et al., 2013). Jedoch mangelt es an Objektivität, da bis jetzt jegliche Scores subjektiven Einflüssen der Untersucher unterliegen, da Parameter nicht scharf definiert sind oder kein Konsens unter den transplantierenden Zentren besteht.

### 1.1. Stammzellquellen

Die hämatopoetische Stammzelle ist eine CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>-</sup>, lineage-negative und regenerative Zelle, die nach intravenöser Gabe die Möglichkeit hat, in das Knochenmark des Empfängers zu migrieren und sich dort zu vermehren und zu differenzieren. Der Empfänger bildet ein dauerhaftes lymphohämatopoetisches System aller Blutzelllinien des Spenders aus (Kröger und Zander, 2015).

#### 1.1.1. Nabelschnurblut

Nabelschnurblutbanken bewahren schnell verfügbare, kryokonservierte und hochauflösend HLA-typisierte Einheiten auf. Stammzelltransplantate aus Nabelschnurblut (Cord Blood; CB) enthalten einerseits hochproliferative Zellen, andererseits besitzen die Zellen eine immunologische Plastizität. Ein niedrigerer Grad von HLA-Kompatibilität kann insofern akzeptiert werden; Empfänger mit einer höheren Körpermasse wie Erwachsene werden allerdings aufgrund der niedrigeren Zellzahl im Engraftment limitiert. Diesem Umstand kann mit der Gabe von zwei Präparaten oder der Verzicht auf *in-vivo* T-Zell-depletierenden

Maßnahmen, wie z.B. die Verwendung von ATG, begegnet werden, andererseits steigt hiermit das Auftreten der akuten GvH-Disease (GvHD) an (Kröger und Zander, 2015, Wagner et al., 2014). Weiter kann die Gabe zweier Präparate das Rezidiv-Risiko senken, indem ein höherer GvL-Effekt ausgenutzt wird (Wagner et al., 2014). Das Gesamtüberleben ist aber bei der Verwendung eines oder zweier Präparate vergleichbar, sodass bei ausreichender Zellzahl des Präparats die Verwendung eines Einzelpräparats ausreicht (Wagner et al., 2014, Michel et al., 2016).

#### 1.1.2. Knochenmark und periphere Blutstammzellen

Das Knochenmark (BM) besteht zu 1% aus hämatopoetischen Stammzellen, für eine Transplantation werden  $2-3 \times 10^8$  nukleäre Zellen pro Kilogramm Körpergewicht des Empfängers benötigt. Dem Spender werden somit unter Narkose umgerechnet bis zu 20 ml pro Kilogramm Körpergewicht Knochenmark aus dem Beckenkamm aspiriert und mit Heparin-Zusatz aufbewahrt. Liegt zwischen Spender und Empfänger eine AB0-Blutgruppen Inkompatibilität vor, muss das gewonnene Knochenmark von roten Blutzellen durch z.B. Sedimentation oder Zentrifugation befreit werden. Anschließend wird dem Empfänger das möglichst warme Präparat intravenös verabreicht oder alternativ kryokonserviert (Kröger und Zander, 2015).

Im Blut kommen hämatopoetische Stammzellen 20-mal seltener vor; nur ca. 0,05% dieser Zellen kommen im peripheren Blut (PBSC) vor, sodass man dem Spender hämatopoetische Wachstumsfaktoren verabreicht (Kröger und Zander, 2015). Zum Einsatz kommen bspw. Filgrastim und Lenograstim als G-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor), sodass die  $CD34^+$  Zellen um das 100-fache ansteigen und durch Leukapharese, meist an Tag 5, abgeschöpft werden können. Die Zielzellzahl beträgt mindestens  $2 \times 10^6$  Zellen pro Kilogramm Körpergewicht des Empfängers (Kröger und Zander, 2015, Hubel, 2019).

PBSC als Stammzellquelle kommen deutlich häufiger zum Einsatz als Knochenmarkzellen (Passweg et al., 2020). Transplantierte Patienten mit Knochenmark erfahren eine signifikante Reduktion der allgemeinen und extensiven chronischen GvHD sowie einer schweren akuten GvHD Grad III-IV, während bei HLA-identischen Familienspendern mobilisierte Blutstammzellen die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv senken (Übersicht in Holtick et al., 2015). Weiter ist das Engraftment der Blutplättchen und neutrophilen Granulozyten einer PBSC beschleunigt. Ein signifikanter Unterschied zwischen BM und PBSC für das Gesamtüberleben (OS), krankheitsfreies Überleben und nicht-Rezidiv-Mortalität (NRM) besteht jedoch nicht (Übersicht in Holtick et al., 2015).

## 1.2. Immunologische Grundlagen der SZT

### 1.2.1. HLA-Immunogenetik

Abstoßung und Erfolg, Graft-versus-Host- und Graft-versus-Leukämie- (GvL) Reaktion bestimmen jede Transplantation und werden durch den Major-Histokompatibilitäts-Komplex (MHC) bzw. humane Leukozyten Antigene (HLA) mitbeeinflusst. Jede Zelle des Körpers exprimiert einen solchen MHC-Komplex auf seiner Oberfläche und dient dem Immunsystem als Unterscheidung zwischen körpereigenen und körperfremden.

Klasse I HLA-A, -B und -Cw Moleküle jeder körpereigenen kernhaltigen Zelle präsentieren intrazelluläre Protein-Fragmente aus proteosomalem Abbau. Sie werden vom T-Zell-Rezeptor CD8<sup>+</sup> T-Zellen erkannt, die eine zytotoxische Reaktion auslösen, Zytokine freisetzen und Natürliche Killerzellen (NK) stimulieren. Klasse II HLA-DR, -DQ und -DP Moleküle der Antigen-präsentierenden-Zellen (APC) wie B-Zellen, Makrophagen und dendritische Zellen präsentieren extrazelluläre Peptide und können auf der Zelloberfläche durch den T-Zell-Rezeptor CD4<sup>+</sup> T-Zellen detektiert werden und zur Zytokinausschüttung führen. Ihre Oberflächendichte kann durch proinflammatorische Zytokine wie IFN-gamma und TNF-alpha hochreguliert werden (Vyas et al., 2008, Spierings und Fleischhauer, 2019)

Das HLA-System unterliegt einem starken Polymorphismus, um auf viele Antigene reagieren zu können. Es wird kodominant vererbt und ist an das mütterliche bzw. väterliche Chromosom 6 gekoppelt. Die Bindungsstellen für Antigene und des CD4/CD8 Korezeptors werden in einer hypervariablen Region exprimiert (Kröger und Zander, 2015).

Vor Transplantation müssen die HLA-Antigene der Empfänger sowie Spender serologisch bzw. molekularbiologisch (SSP sequence-specific priming, SSOP sequence-specific oligonucleotide probing, SBT sequencing-based typing, NGS next generation sequencing) bestimmt werden, wobei die Auflösungsgrade Allelic, High, Intermediate und Low unterschieden werden (Nunes et al., 2011). Die Typisierungsergebnisse können durch Untersuchung der Eltern, Kinder und Geschwister noch verbessert werden (La Nasa et al., 2002). Eine HLA-Kompatibilität (10/10) der HLA-A, -B, -C, -DRB1 und -DQB1-Allele ist anzustreben, jedoch ist eine Teilkompatibilität in dringlichen Fällen akzeptabel. Eine HLA-Kompatibilität von 8/10 bzw. 8/8 ohne das DQB1-Allel ist gleichwertig mit einer 10/10 Kompatibilität (Kröger und Zander, 2015).

### 1.2.2. Minor Histokompatibilität Antigene und Nicht-HLA-Immunogenetik

Zuletzt treten auch abseits der HLA-Immunogenetik andere Faktoren in den Fokus. So spielen mHAg's (Minor histocompatibility antigens) eine große Rolle bei der GvH- sowie GvL-Reaktion, da sie trotz HLA-identischer Transplantation die Angriffspunkte von alloreaktiven T-Zellen sind bzw. als Immuntherapie für hämatologische Erkrankungen

eingesetzt werden könnten. Ein Spender-Empfänger-Matching von mHAg's ist jedoch noch nicht möglich (Spierings, 2014).

Die natürliche Immunität von natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) wird durch ihren Killerzell-Immunglobulin ähnlichen Rezeptor (KIR) gesteuert. HLA Moleküle dienen als KIR-Ligand; ein Fehlen des KIR-Liganden führt zur Zellyse durch die NK-Zellen (Kröger und Zander, 2015). Bei einer Transplantation mit KIR-Liganden-Mismatch vermitteln die NK-Zellen einen potenten GvL-Effekt (Heidenreich und Kröger, 2017). Ebenso könnte ein KIR-Matching von Spender und Empfänger den Vorteil der GvL-Reaktion nutzen, ohne dadurch erhöhte GvHD zu befürchten (Shaffer und Hsu, 2016).

Single-Nucleotide-Polymorphisms (SNPs) sind die häufigsten genetischen Variationen, sie treten im Mittel in 1 von 300 Basenpaaren auf. Ein Auftreten im SNP-miRNA-mRNA Kreislauf von HSZT-assoziierten Genen kann diese Genexpression oder daraus entstehende Proteinstrukturen beeinflussen. Über daraus folgende Zytokine und Chemokine wird das pro- und antiinflammatorische Gleichgewicht gestört und das Outcome von GvHD und HSZT verschlechtert (Gam et al., 2017).

### 1.3. Spenderauswahl

Wegen der Mendelsche Vererbung der HLA-Merkmale, besteht eine 25-prozentige Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein von HLA-identischen Geschwistern, die die am besten geeigneten Stammzellspender darstellen. Da nur ca. 30% der Patienten solch ein Geschwister aufweisen, kommen alternative Spenderquellen zum Einsatz (Kröger und Zander, 2015).

Bei der Auswahl eines HLA-kompatiblen Fremdspenders (matched unrelated donor; MUD) werden neben einer 10/10 HLA-Kompatibilität ein niedriges Spenderalter, eine negative CMV-Serologie bei Spender und Empfänger und eine ideale Spender-Empfänger-Geschlechtskonstellation angestrebt. (Kollman et al., 2016, Ljungman, 2014, Nakasone et al., 2015). Erst dann kommen 9/10 HLA-kompatible Fremdspender, Haploidentische Familienspender und Nabelschnurblut zum Einsatz. Bei ihnen sind auch Spender-spezifische HLA-Antikörper und die Erfahrung des transplantierenden Zentrums für das Transplantationsergebnis relevant (Ciurea et al., 2015).

Nabelschnurblut-Transplantationen kommen wegen des schlechteren Engraftment zurzeit vor allem bei Kindern zum Einsatz, bei denen die Suche nach MUD-Grafts zu lange dauern würde oder kein HLA-kompatibler Spender gefunden wurde; sie stellen bei allogenen HSZT



bei Erwachsenen zurzeit eine nur selten genutzte Alternative dar (Kröger und Zander, 2015, Passweg et al., 2021).

Die Haploidentische Transplantation mit einem Familienspender nimmt einen Drei-Locus-Mismatch in Kauf, sodass nur ein HLA-Haplotyp zwischen Spender und Empfänger übereinstimmt. Früher wurde dem hohen GvHD-Risiko dieser Spenderalternative mit intensivierten Konditionierungsregimes, T-Zell-Depletion und hochangereicherten PBSC entgegnet (Kröger und Zander, 2015). Heute verbessern prätransplantäres ATG, sowie posttransplantäres Cyclophosphamid und alpha-beta TCD das Transplantationsergebnis enorm und lassen die Zahlen der Haploidentischen Transplantation ansteigen (Huang et al., 2006, Luznik et al., 2008, Bertaina et al., 2014, Passweg et al., 2020).

#### 1.4. Konditionierung

Die der Transplantation vorangestellte Konditionierung soll für ein sicheres Engraftment immunsupprimieren, vorhandene hämatologische Tumorzellen beseitigen und eine Myeloablation induzieren, um Platz für die Spender-Hämatopoese zu schaffen. Dabei können Regime mit oder ohne Bestrahlung sowie hochdosierte oder reduzierte Chemotherapieregime eingesetzt werden.

##### 1.4.1. Ganzkörperbestrahlung

Die Ganzkörperbestrahlung (TBI) wird mit einer Dosis von 8-14 Gy fraktioniert appliziert, um gesundem Gewebe die Möglichkeit der Regeneration zu geben, und in den meisten Fällen mit Cyclophosphamid (CY) oder Fludarabin (FLU) kombiniert (Kröger und Zander, 2015).

##### 1.4.2. Chemotherapie

Rein Chemotherapie-basierte Regime verzichten auf TBI und nutzen eine Kombination aus Busulfan / Fludarabin (BU/FLU) oder Busulfan/Cyclophosphamid (BU/CY). Weitere Chemotherapeutika wie Thiotepa/Etoposide und Clofarabin werden ebenfalls eingesetzt (Nagler und Shimoni, 2019).

##### 1.4.3. MAC/RIC

Um Toxizität und treatment-related-mortality (TRM) zu senken, wurden klassische MAC Regime aus TBI und hochdosis Chemotherapie mit niedrigeren Dosen von Chemotherapie und reduced-intensity-conditioning (RIC) Protokollen verglichen. So können niedrigere Dosen aus Fludarabin/Busulfan oder Fludarabin/Melphalan (FLU/MEL) eingesetzt werden. Einige Studien zeigen, dass mit der niedrigeren Konditionierungsdosis die TRM sinkt, aber die Rezidivrate steigt, sodass das Gesamtüberleben nach MAC oder RIC vergleichbar ist (Shimoni et al., 2016, Scott et al., 2017), eine andere Arbeit findet ebenfalls ähnliche

Überlebensraten nach MAC oder RIC, aber keinen Unterschied hinsichtlich der Rezidivrate (Kröger et al., 2017), sodass hier weitere Vergleichsarbeiten nötig sind.

Das Intensitätsreduzierte FLAMSA-Protokoll zur Konditionierung besteht aus Cytosin Arabinosid (Ara-C), Fludarabin und Amsacrin an Tag -12 bis -9, TBI mit einer Dosis von 4 Gy an Tag -4, ATG-Gabe an Tag -3 bis -1 und Cyclophosphamid an Tag -3 und -2 bis zur Transplantation, gefolgt von Donor-Lymphozyten-Infusionen (DLI) zur GvHD-Prävention bis zu 180 Tage post-HSZT (Schmid et al., 2005). Zum Bridging zwischen HSZT und DLI kommen Azacytidin and Lenalidomid, Panobinostat und Sorafenib zum Einsatz (Kolb und Schmid, 2020). Die 4 Gy TBI kann auch mit Busulfan (Heinicke et al., 2018) oder Treosulfan (Holtick et al., 2017) substituiert werden, um bei bestimmten Patienten die Risiken noch weiter zu minimieren.

### 1.5. GvHD und Prophylaxe

Die GvHD stellt neben Infektionen, die wichtigste, potenziell tödlich verlaufende Komplikation in der HSZT dar und wird durch immunkompetente T-Zellen des Spenders gegen Gewebe des Empfängers vermittelt, sodass der Prophylaxe durch eine optimierte Spender-Empfänger Konstellation, Immunsuppression (IS) und T-Zell Depletion (TZD) eine große Rolle zukommt.

Konditionierung, Bestrahlung und Zytostatika führen direkt zu Zellschädigung und einer konditionierungsassoziierten Inflammation infolge der Aktivierung von Antigen-präsentierenden Zellen (APC) durch pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) und danger/damage-associated molecular patterns (DAMPs), Neutrophile, Makrophagen und aktivierten, proliferierenden Spender-T-Zellen. Sie gehen mit einer Freisetzung inflammatorischer Zytokine (IL-1, TNF $\alpha$ ) einher, die zur Zellnekrose führen. Die Inflammation kann mittels inhibitorischen Immunantworten durch regulatorische T-Zellen (Tregs), Type 1 regulatorische T-Zellen (Tr1 Zellen), invarianten NKT-Zellen und myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) moduliert werden (Wilhelm et al., 2010, Ferrara et al., 2009, Teshima et al., 2016). Bei HLA-major- oder minor-Differenz führt die Expansion empfängerreaktiver T-Zellen zur akuten GvHD (Kröger und Zander, 2015), was durch KIR-Mismatch oder SNPs noch verschlechtert wird. Hauptmanifestationsorte der aGvHD sind Epithelien der Haut, Leber bzw. Gallengänge und des Gastrointestinaltrakts.

Die Erstlinientherapie der aGvHD besteht aus systemisch verabreichtem hochdosiertem Methyl-Prednisolon von 2 mg/kgKG/Tag über 7-14 Tage, dann ausschleichend. Zusätzlich kommen Budesonid oder Beclomethason bei gastrointestinaler aGvHD oder topische Steroide bei reinem Hautbefall zum Einsatz. Eine Steroid-Resistenz (SR) wird als

ausbleibendes Ansprechen und Verbesserung der aGvHD nach 5-7 Tagen definiert und kann in bis zu 50% der Fälle gesehen werden (Ruutu et al., 2014). Als Zweitlinientherapien treten nunmehr selektive Inhibitoren von Signalwegen oder monoklonale Antikörper in den Vordergrund. Ruxolitinib inhibiert selektiv JAK1 und JAK2. In der REACH2-Studie konnte Ruxolitinib signifikante Verbesserungen in Ansprechen, Verlust des Ansprechens, Störungsfreiem Überleben und Gesamtüberleben bei steroidresistenter aGvHD zeigen (Zeiser et al., 2020). Die weitere Inhibition von JAK, ROCK1, PI3K, MEK, Proteine 1 und 2, Aurora A Kinase und CDK2 führte in Mausmodellen und ersten klinischen Erprobungen zur weiteren Reduktion der aGvHD und befinden sich in der Erforschung (Zeiser und Blazar, 2017, Hill et al., 2018).

Die Extrakorporale Photopherese (ECP) stellt eine weitere Möglichkeit dar, die steroidrefraktäre aGvHD sowie cGvHD zu behandeln, oder den Einsatz von Steroiden zu senken, indem sie immunmodulierende Effekte ausnutzt (Greinix, 2019, Knobler et al., 2014). Gleichzeitig ist die ECP besonders sicher, da sie wenig toxisch ist, keine virale Reaktivierung fördert oder mit anderen Medikamenten interagiert (Martin et al., 2012).

Die prophylaktische immunsuppressive Therapie besteht aus unspezifischer IS (Steroide, CY, MTX), der spezifischen Hemmung der T-Zell-Funktion (Calcineurin-Inhibitoren, mTOR-Inhibitoren, Inhibition der Purinsynthese), Hemmung der Zytokinproduktion (Monoklonale Antikörper) und Antizellulären Antikörpern (ATG, Alemtuzumab). Als Standard werden in der IS zur Zeit Kombinationen aus CSA/MTX nach MAC, CSA/MMF nach RIC und posttransplantäres CY (PT-CY) nach Haploidentischer Transplantation angesehen (Michonneau und Socie, 2019).

Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) wird zur IS und TZD eingesetzt; es greift unterschiedliche T-Zell- und NK-Zell-Epitope an und führt zur Komplement-vermittelten Zellyse (Kröger und Zander, 2015). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die ATG-Gabe sowohl aGvHD- sowie cGvHD-Inzidenzen senken konnte (zusammengefasst in Michonneau und Socie, 2019).

#### 1.6. Risikostratifizierung von Komorbiditäten

Im Rahmen der HSZT kommt es durch Konditionierung, Bestrahlung und medikamentöser Therapie zu Organtoxizität. Die GvHD ist eine häufige Komplikation, die wiederum Ursache der HSZT ist und direkt durch immunologische Prozesse sowie indirekt durch die Behandlung der GvHD mit Medikamenten Organtoxizität zur Folge hat. Um Patienten mit erhöhtem Risiko dafür aufzudecken, finden eine umfangreiche Diagnostik und Screening statt, indem Labor- und Funktionsparameter erhoben werden. Zu den individuellen

Risikofaktoren gehören das Alter des Patienten und des Spenders, die Performance, die Grunderkrankung, die Art der Spende und deren Kompatibilität, die CMV-Serologie von Spender und Empfänger, vorhandene Komorbiditäten, eine Eisenüberladung und die Erfahrung des behandelnden Zentrums (Carreras und Rambaldi, 2019).

Besonders das Vorhandensein von Komorbiditäten hat Einfluss auf die Wahl der Konditionierungsintensität und den Erfolg der HSZT. Vor dem Hintergrund des immer älter werdenden Patientenkollektivs in der Stammzelltherapie steigt die Prävalenz für Vorerkrankungen kontinuierlich an, sodass standardisierte Bewertungsmaßstäbe zur Risikostratifizierung und ein ganzheitlicher Blick für die Erkrankten an Bedeutung gewinnen.

#### 1.6.1. HCT-CI

2005 entwickelten Sorror et al. den HCT-Comorbidity-Index (HCT-CI), der auf den Charlson Comorbidity Index (CCI) aufbaut und weitere teils objektivierbare stammzellspezifische Risiken definiert, mit dem Ziel, die 2-Jahres-NRM vorherzusagen. Der Punktwert des HCT-CI unterscheidet drei Risikogruppen - 0 niedriges Risiko, 1-2 mittleres Risiko,  $\geq 3$  hohes Risiko - mit den 2-Jahres-NRM-Raten von 14%, 21% bzw. 41% (Sorror et al., 2005). Der HCT-CI wurde wiederholt angepasst, indem ihm Parameter wie das Alter mit einem Cut-off bei 40 Jahren (HCT-CI/age), Ferritin, Albumin und Thrombozyten (augmented HCT-CI) oder eine Kombination aus augmented HCT-CI, Altersrisikogruppen sowie cytogenetischen und molekularen Risikogruppen (AML composite model, AML-CM) hinzugefügt wurden (Sorror et al., 2014, Vaughn et al., 2015, Sorror et al., 2017). Heute findet vor allem der HCT-CI mit und ohne Alterskomponente breite Anwendung; ein Online-Kalkulator steht unter [www.hctci.org](http://www.hctci.org) zur Verfügung (letzter Aufruf 24.02.2021 18:56). Problematisch ist, dass der HCT-CI keine Verschiedenheiten bei Patientenkollektiven, der Konditionierungsintensität und der Grunderkrankung sowie dessen Schwere differenziert. Weiter wird das Risiko des Alters ungenügend abgebildet und einige Parameter sind nicht objektivierbar und unterliegen somit einer Varianz von Untersucher zu Untersucher.

#### 1.6.2. CGA

Um mehr das biologische als das chronologische Alter abzubilden, erarbeiteten Muffly et al. ein Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) mit Parametern zur physischen und mentalen Leistung, Komorbidität, Gebrechlichkeit, Behinderung und Ernährungszustand (Muffly et al., 2013). Weitere Untersuchungen stellten einen signifikanten Einfluss des Alters über 60 Jahre, Einschränkungen des Instrumental activities of daily living (IADL), erhöhte HCT-CI-Werte und erhöhte Entzündungswerte für die 2-Jahres-NRM dar. Da sich insbesondere die IADL-Einschränkung als prognostisch wichtig herausstellte, konnte ein vereinfachter IADL/HCT-CI-Score signifikant schlechtere Überlebensraten bei Score-Werten von 1 mit einem 2-Jahres-Überleben von 44% bzw. einem Überleben bei 2

Punktwerten von 13% der Patienten zeigen (Muffly et al., 2014). Andere Studien kommen hinsichtlich der prognostischen Signifikanz der IADL-Einschränkung zu widersprüchlichen Ergebnissen (Lin et al., 2020, Polverelli et al., 2020, Deschler et al., 2018).

Die Schwierigkeiten des geriatrischen Assessments liegen in der großen Auswahl von Tools und deren nicht-einheitlicher Anwendung. Mit weiterer Standardisierung des GA in der Stammzelltransplantation, würden verborgene Risiken bei besonders alten Stammzellpatienten sicher aufgedeckt.

### 1.7. Organspezifische Komplikationen und Toxizität

Im Folgenden sind häufige Komplikationen dargestellt, die gut mit Labor- und Funktionsparametern aufgedeckt werden können.

#### 1.7.1. Komplikationen der Leber

Das Sinusoidale-Obstruktions-Syndrom (SOS) nach hepatotoxischer Konditionierung (z.B. CY, BU, MEL, TT) zeigt sich zwischen 35 bis 40 Tagen nach HSZT mit Ikterus, Flüssigkeitsretention und Hepatomegalie (Carreras, 2015). Klinisch ist ein Multiorganversagen zu befürchten. Cyclophosphamid wird hepatisch über das Cytochrom P450 zum nicht-toxischen Glutathion metabolisiert und eliminiert. Ist Glutathion durch Lebererkrankungen oder Medikamente wie Busulfan, BCNU oder TBI reduziert, ist die Metabolisierung beeinträchtigt und Hepatozyten und sinusoidales Endothel werden geschädigt, was durch Embolien der Sinusoide zu einem reduzierten hepatisch-venösen Blutabfluss und portaler Hypertension führt (Carreras et al., 2011). Mohty et al. definierte für Erwachsene folgende Diagnostikkriterien: Klassische SOS in den ersten 21 Tagen nach HSZT mit Bilirubin-Erhöhung und schmerzhafter Hepatomegalie, Gewichtszunahme >5% und Aszites (Mohty et al., 2016). Erhöhtes Bilirubin vor HSZT, Eisen-Überladung, allogenetische HSZT, MAC-Konditionierung, Busulfan, Fludarabin und Calcineurin-Inhibitoren in Kombination mit Sirolimus sind Risikofaktoren für eine SOS-Entstehung. Zur Therapie von schwerer SOS kommt Defibrotide zum Einsatz (Dignan et al., 2013).

Zu den weiteren hepatischen Komplikationen zählen akut-virale, medikamenteninduzierte oder autoimmun Hepatitiden, hepatische GvHD und Leberzirrhose, die durch Cholestase bzw. Erhöhung der Leberenzyme AST, ALT und Alkalische Phosphatase sowie bei ikterischem Verlauf durch eine Bilirubin-Erhöhung imponieren.

#### 1.7.2. Komplikationen der Niere

Ein akutes Nierenversagen tritt häufiger nach allogener als nach autologer HSZT auf, was mit dem schnelleren Engraftment, reduzierter Zytopenie, selteneren Infektionen und der

Abwesenheit von GvHD bei autologer Transplantation erklärt wird. Dabei schädigt eine GvHD die Niere direkt durch inflammatorische Zytokine, indirekt durch CMV-Reaktivierung, Dehydratation und durch die zur GvHD-Prophylaxe und Therapie genutzten Medikamente wie Calcineurin-Inhibitoren, MTX und Steroide (Lopes et al., 2016). Weiter wirken mancher Chemotherapeutika (Ifosphamid, CY, Carboplatin, Cisplatin) und die antibiotische Therapie von Infektionen (z.B. Amphotericin B, Aminoglykoside, Vancomycin, Cotrimoxazol) direkt nephrotoxisch (Hingorani, 2016). Klinisch stehen die Symptome der Grunderkrankung im Vordergrund (bspw. hepatische SOS, akute GvHD, virale Infektionen, Sepsis, Schock), die durch den Anstieg des Serum-Kreatinins und Abnahme der Urinproduktion klassifiziert werden (Lopes et al., 2016). Therapeutisch ist die Behandlung der Grunderkrankung und Volumentherapie indiziert. Früh auftretendes akutes Nierenversagen ist mit einer schlechteren Prognose nach HSZT und schlechterem Gesamtüberleben assoziiert (Shingai et al., 2015).

### 1.7.3. Komplikationen der Lunge

Pulmologische Komplikationen durch Infektionen infolge der Immunsuppression können heute durch Breitspektrum-Antibiotika gut behandelt werden, sodass nicht-infektiöse Komplikationen zunehmen (Carreras und Cooke, 2019). Trotzdem erfolgt die Erreger-Fokussuche nach einem vordefinierten Protokoll aus Blutkulturen, Bronchoalveolärer Lavage (BAL), CT, Bronchoskopie und Biopsie bei Verdacht auf Lungenbeteiligung (Lucena et al., 2014).

Das Idiopathische Pneumonie Syndrom (IPS) zeigt sich nach Tag 20 nach HSZT mit Fieber, nicht-produktivem Husten, Dyspnoe und alveolaren oder interstitiellen Infiltraten. Pathogenetisch liegt eine immunvermittelte Schädigung des Lungengewebes durch T-Zellen und inflammatorische Zytokine vor. Diagnostisch müssen Infektionen, kardiale oder renale Funktionsstörungen und eine iatrogene Flüssigkeitsüberladung ausgeschlossen werden. Immunsuppression mit Prednisolon, Anti-TNF $\alpha$ , Anti-IL6 oder Anti-IL7 werden als Therapie eingesetzt. Höheres Alter, ein erniedrigter Karnofsky Index <90, MAC, TBI, HLA-Inkompatibilität, MTX, aGvHD, virale Infektionen oder andere Malignitäten als Leukämien sind Risikofaktoren für das IPS (Cooke und Yanik, 2009, Carreras und Cooke, 2019).

Wird in der BAL Blut festgestellt, kann es auf die dem IPS ähnliche diffus alveoläre Hämorrhagie (DAH) hinweisen, die ebenso infektiöser wie nicht-infektiöser Ätiologie sein kann (Majhail et al., 2006). Das Risiko für DAH wird durch TBI und hoch-dosiertes CY erhöht und ist mit einer schlechten Prognose und erhöhter Mortalität von bis zu 85% bis Tag 100 assoziiert (Carreras und Cooke, 2019, Rathi et al., 2015).

Als Komplikationen nach 100 Tagen nach Transplantation werden die obstruktive Lungenerkrankung Bronchiolitis obliterans Syndrom (BOS) und die restriktive Lungenerkrankung Kryptogene organisierende Pneumonie (COP) gesehen. Während das BOS mit einer chronischen GvHD assoziiert ist, ist die genaue Ätiologie der COP noch unbekannt.

Pathognomonisch für das BOS ist ein früher Abfall der FEV1 und FEV25-50 nach HSZT (Abedin et al., 2015); weitere diagnostische Kriterien sind ein Infektionsausschluss durch BAL, cGvHD mit anderer Lokalisation, positive Bildgebung und die obstruktive Ventilationsstörung mit einer verminderten FEV1/FVC von  $<0,7$ , Residualvolumen  $>120\%$ , nicht-signifikanter Bronchodilatation und verminderter DLCO. Die Klinik variiert mit mildem Verlauf bis zu starker Ausprägung von Symptomen (Chien et al., 2010, Uhlving et al., 2012, Carreras und Cooke, 2019). Als Therapie kommen supportive und spezifische Maßnahmen in Frage sowie eine Lungentransplantation bei stark fortgeschrittener respiratorischer Insuffizienz. Die Prognose des BOS ist mit einer TRM von 32% nach zwei Jahren und einem Überleben bei Steroidresistenz von  $<20\%$  nach 5 Jahren post-HSZT schlecht und oft gefolgt von progressiver respiratorischer Insuffizienz (Carreras und Cooke, 2019).

Die COP imponiert klinisch durch Fieber, Leukozytose und CRP-Erhöhung und in der Lungenfunktion äußert sie sich durch eine restriktive Ventilationsstörung mit einer FEV1/FVC  $>80\%$ , reduzierter Totaler Lungenkapazität, TLC  $<80\%$  sowie reduzierter DLCO und bedarf einer Lungenbiopsie zur definitiven Diagnose. Anders als das BOS ist die COP oft steroidsensibel und potentiell reversibel (Carreras und Cooke, 2019).

#### 1.7.4. Komplikationen des Herzes

Akute und subakute Kardiotoxizität drückt sich durch Gefäßerkrankungen, Herzstillstand, Erkrankungen der Herzklappen, Herzrhythmusstörungen, Hypertension und metabolische Syndrome aus (Armenian et al., 2017). Im Rahmen einer HSZT gibt es viele Risiken der Kardiotoxizität. Prä- und peritransplantäre Chemotherapien mit Anthrazyklinen, hochdosiertes CY, Tyrosinkinase-Inhibitoren oder Alemtuzumab, Bestrahlung sowie nicht-maligne hämatologische Erkrankungen, die mit Herzerkrankungen assoziiert sind, können direkt das Herz schädigen oder sind vorgeschädigt (Leger et al., 2016, Moslehi, 2016, Adams et al., 2004, Oshima et al., 2005, Gottdiener et al., 1981, Rotz et al., 2017). Patienten mit chronischer GvHD oder erschöpften kardiopulmonalen Reserven in Folge des Metabolischen Syndroms, Hypertension und akutem Koronarsyndrom sind anfälliger für Kardiotoxizität (Rackley et al., 2005, DeFilipp et al., 2016, Leger et al., 2016). Therapeutisch kommen weniger toxische Regime bei bekanntem Risiko, Dexrazoxane, ACE-Hemmer, AT-Blocker, Betablocker, Statine und Lebensstilinterventionen zum Einsatz (Übersicht in Rotz et al., 2017).

Da sich die Kardiotoxizität in vielen Fällen mit einer Verminderung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) in der transthorakalen Echokardiografie (TTE) zeigt, kommt dieser eine große Bedeutung in Diagnostik und Screening zu. Eine TTE ist weit verfügbar, kommt ohne Strahlung aus und lässt die Beurteilung der Hämodynamik zu. Eine therapiebedingte kardiale Einschränkung wird als Erniedrigung der LVEF vom unteren Grenzwert (lower limit of normal, LLN) von >10% definiert (Zamorano et al., 2016).

Kardiale Biomarker wie Troponin und NT-proBNP sind gut verfügbar, liefern akkurate und reproduzierbare Ergebnisse und sind sensitiv. Sie können Patienten mit erhöhtem Risiko für Kardiotoxizität aufdecken (Zamorano et al., 2016). NT-proBNP entsteht nach enzymatischer Spaltung des B-type natriuretischen Peptids (BNP), beide werden direkt vom Myokard als Reaktion auf eine erhöhte enddiastolische Wandspannung bei erhöhtem Volumen oder Druck in die Blutstrombahn abgegeben (Iwanaga et al., 2006, Yasue et al., 1994, Nakagawa et al., 1995). NT-proBNP wird von Organen mit hohem Blutfluss wie Muskeln, Leber und Niere ausgeschieden (Richards et al., 1993, Schou et al., 2005). Natriuretische Peptide und insbesondere NT-proBNP sind neben Troponin-T und der Albuminausscheidung im Urin am besten geeignet, um eine Herzinsuffizienz mit erniedrigter Ejektionsfraktion (HFrEF) aufzudecken und zum Monitoring der Herzinsuffizienz (Velagaleti et al., 2010, Glick et al., 2013, Chow et al., 2017).

#### 1.7.5. Komplikationen des Muskuloskelettal-Systems

Als muskuloskelettale Komplikationen treten Osteopenie und Osteoporose nach allogener HSZT und häufig bei schwerer cGvHD auf (Pirsl et al., 2016). Zusammen mit älter werdenden Empfängern tragen dadurch Knochenverlust und Knochenbrüche zur hohen Morbidität bei. Der Knochenverlust wird direkt durch hochdosierte und protrahierte Steroidtherapie, Radiotherapie, Chemo- und Konditionierungstherapie mit Calcineurin-Inhibitoren, MTX, CY, Cisplatin verursacht (Kendler et al., 2018, Pirsl et al., 2016). Nieren- und Leberfunktionsstörungen als direkte Folge der HSZT beeinflussen den Vitamin D Metabolismus und die Calcium-Aufnahme negativ und führen sekundär zu erhöhter Osteoklasten-Aktivität (Serio et al., 2013). Als weitere Risikofaktoren zählen ein niedrigeres Körpergewicht, weibliches Geschlecht, Fehlernährung und physische Inaktivität (Pirsl et al., 2016). Wird eine Osteoporose diagnostiziert, müssen Hyperthyreoidismus, Hyperparathyreoidismus und ein Hypogonadismus ausgeschlossen werden. Präventiv kommen Vitamin D Supplemente, ausreichende Calcium-Zufuhr und Bewegung bzw. spezifische Therapien mit Bisphosphonaten zum Einsatz. Die prolongierte Nutzung von Steroiden sollte minimiert und andere Risikofaktoren wie Rauchen und Alkoholgenuss eingestellt werden (McClune et al., 2011, Majhail et al., 2012).



Osteonekrosen als Komplikation der HSZT gehen auf die Risikofaktoren GvHD, Steroidtherapie, mikrovaskuläre Veränderungen wie bspw. Vaskulitiden, jüngeres Alter, und TBI zurück (Socié et al., 1997, Jagasia et al., 2010). Häufig sind die Hüften betroffen oder Gelenke; die Diagnosesicherung erfolgt anhand des klinischen Verdachts und durch Magnetresonanzbildgebung. Die Therapie beschränkt sich auf eine ausreichende Schmerztherapie, bei der neben medikamentöser Therapie auch chirurgische Dekompressionen und Gelenkersätze zum Einsatz kommen (Übersicht in Ayuk und Savani, 2019).

Darüber hinaus werden immunmodulatorische Effekte des Vitamin D diskutiert: es soll pro-inflammatorische Lymphozyten inhibieren und antiinflammatorische stimulieren. Ein Vitamin D Mangel wird mit autoimmun- und entzündlichen Krankheiten assoziiert; Untersuchungen des Einflusses von Vitamin D auf akute und chronische GvHD kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen, sodass bis jetzt kein definitiver Einfluss nachgewiesen werden konnte (Übersicht in Ros-Soto et al., 2019).

Die Vitamin D Versorgung des Körpers kann gut an der Konzentration von 25-Hydroxyvitamin-D im Blutplasma bestimmt werden, eine Konzentration von 50nmol/l (20µg/l) oder höher stellt eine optimale Vitamin D Versorgung dar. Die diätetische Aufnahme des Vitamins beträgt 2-4µg pro Tag bei Jugendlichen und Erwachsenen und muss durch endogene Synthese in Form von UV-B Exposition im Sonnenlicht oder durch Supplementation ergänzt werden. Menschen, die sich größtenteils in Gebäuden aufhalten, nur bekleidet in die Sonne gehen oder Menschen, die älter als 65 Jahre sind und für die die Vitamin D Produktion der Haut vermindert ist, sind für Mangel oder Unterversorgung gefährdet (Deutsche Gesellschaft für Ernährung, 2012, DGE-Stellungnahme: Vitamin D und Prävention ausgewählter chronischer Krankheiten, dge.de, letzter Aufruf 04.01.2021 17:34).

## 1.8. Indikationen zur Stammzelltransplantation

### 1.8.1. AML

Die akute myeloische Leukämie (AML) wird durch das Auftreten von über 20% unreifer myeloischer Blasten im peripheren Blut oder Knochenmark definiert. Mit einer Inzidenz von 3-4 pro 100.000 Einwohner pro Jahr betrifft sie vor allem ältere Menschen mit einem Median-Alter von 70 Jahren. Ätiologisch können Knochenmarkschädigungen wie Benzole oder ionisierende Strahlung, genetische Faktoren, hämatopoetische Vorerkrankungen wie MDS oder Rauchen sein, wobei in einem Großteil der Fälle keine Ursache festgestellt werden kann. Es werden zytomorphologisch-zytochemische, immunphänotypische,

zytogenetische und molekulare Klassifikationen der French-American-British-Group (FAB) und der World-Health-Organisation (WHO) zur Unterscheidung der AML Subtypen vorgenommen. Die Klassifikation der European LeukemiaNet (ELN) definiert drei Prognosegruppen, und zwar Niedrigrisiko, Intermediäres Risiko und Hochrisiko. Die AML zeigt sich mit Symptomen der Trizytopenie wie Anämie mit Leistungsminderung, Erschöpfung sowie Kopfschmerzen und Thrombozytopenie, die bei einem Drittel der Patienten zu Verletzungsblutungen, Schleimhautblutungen oder Epistaxis führen kann. Schwere Blutungsstörungen treten insbesondere bei der Akuten Promyelozyten-Leukämie (APL) auf. Ein weiteres Drittel imponiert durch Infektionen meist bakterieller Genese infolge der Granulozytopenie. Chlorome, Gingivahyperplasie, Meningeosis leucaemica und Leukaemia cutis sind seltene Ausdrücke von leukämischen Infiltrationen. In der körperlichen Untersuchung können selten Lymphknotenschwellungen und eine Splenomegalie palpirt werden (Appelbaum, 2009, Versluis et al., 2019, Herold, 2019).

Die Therapieprinzipien bauen auf eine Induktionstherapie mit Antimetaboliten und Anthracyclinen unter Hinzunahme von Gemtuzumab Ozogamicin oder Midostaurin (abhängig von der Molekulargenetik) (Onkopedia Leitlinien 2021, [www.onkopedia.com](http://www.onkopedia.com), letzter Aufruf 05.02.2022 11:00) mit dem Ziel der kompletten Remission (complete Remission, CR), gefolgt von einer Konsolidierungstherapie in Risikoadaptierter Dosis oder HSZT. Zytologische CR wird bei einem Blastenanteil des Knochenmarks von unter 5% erreicht. Die Indikation zur HSZT ist an Krankheitsfortschritt, Risikoprofil und genetische Faktoren gekoppelt: wird in CR1 noch minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD) detektiert, wird keine CR1 nach Induktion erreicht oder gehört der Patient der Hochrisikogruppe an, sollte eine allogene HSZT aus Familien-, Fremd- oder haploidentischer Spende sowie Nabelschnurblut erfolgen. Patienten mit intermediärem Risiko sollten vornehmlich mit HLA-identischen Geschwistern oder gut gematchten Fremd Spendern transplantiert werden. Voraussetzung für eine Transplantation ist eine Abwägung der Therapie-bedingten-Mortalität (TRM) mit dem Risikoprofil des Patienten (Übersicht in Duarte et al., 2019).

#### 1.8.2. ALL

Ein Anteil von über 25% unreifer lymphatischer Blasten im peripheren Blut oder Knochenmark definiert die ALL. In 80% der Fälle sind Kinder betroffen; ein zweiter Häufigkeitsgipfel ist im Alter von 50 Jahren zu sehen. Die Inzidenz von 1,1 pro 100.000 Patienten pro Jahr verteilt sich auf das Alter unter 5 Jahre mit 5,3/100.000/J und auf über 80 Jahre mit 2,3/100.000/J. ALL und AML ähneln sich in Klinik und Ätiologie, jedoch werden Erbkrankheiten vermehrt im Zusammenhang mit ALL gesehen. Die Leukämiezellen entsprechen weitestgehend ihren lymphatischen Vorläuferzellen, sodass sie entsprechend

ihrer Zelllinien B-Linien-ALL, B-Vorläufer-ALL, Reife B-ALL und T-Zell-ALL klassifiziert werden (Forman, 2009, Herold, 2019)

Eine Risikostratifizierung der ALL findet anhand ihres Differenzierungsgrades, Immunphänotypisierung und der Zytogenetik statt. So definiert die German Multicenter Study Group on ALL (GMALL) drei Risikogruppen – Standardrisiko, Hochrisiko und Höchstisiko – wobei eine Philadelphia-/BCR-ABL1 positive ALL zur Höchstisikogruppe gezählt wird und in 20-30% der Patienten vorkommt. Alter, Krankheitsausprägung, Zeit bis zur Remission und MRD stellen zusätzlich ungünstige Prognosefaktoren dar. Therapeutisch werden international unterschiedliche Chemotherapie-Protokolle genutzt; der Einsatz von gezielten Therapien wie Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) bei der BCR-ABL-ALL haben große Bedeutung. Eine allogene HSZT in der Standardrisikogruppe kommt bei langsamer Remission, Steroid- oder Chemotherapie-resistenten Patienten und bei Rezidiv nach CR1 zum Einsatz. In Fällen höheren Risikos mit persistierender oder rezidivierender MRD folgt eine allogene HSZT mit dem bestmöglichen Spender (Übersicht in Duarte et al., 2019, DGHO: Akute Lymphatische Leukämie, onkopedia.com, letzter Aufruf 17.01.2021 11:37).

### 1.8.3. MDS

Die myelodysplastischen Syndrome (MDS) gehen mit einer qualitativen und quantitativen Veränderung der Hämatopoese einher und treten sehr heterogen auf. Ihre Inzidenz kann mit 4 Fällen pro 100.000 Patienten pro Jahr angegeben werden und es erkranken vor allem alte Menschen mit einem Alters-Median von 74 Jahren, dabei vervielfacht sich die Inzidenz bei den über 70-Jährigen auf 20-50/100.000/J. Über 90% der MDS sind primärer Genese unklarer Ursache; ca. 10% gehen auf chromosomale Aberrationen durch Knochenmarkschädigungen zurück (Herold, 2019). Die WHO trifft die Klassifizierung der MDS nach morphologischen und genetischen Kriterien sowie der Ausprägung der Zytopenie. Zusätzlich wird eine MDS/MPN Kategorie klassifiziert, die der Mischung aus beiden Krankheitsbildern bei Erstmanifestation Rechnung trägt (Orazi und Germing, 2008, Arber et al., 2016).

Klinisch zeigen sich MDS als Zufallsbefund oder bei Symptomen infolge der Zytopenie über einen Zeitraum mehrerer Jahre bis hin zu einer sekundären AML als Ausdruck schneller Krankheitsprogression. Der Internationale Prognose-Score (IPSS) und der Revised IPSS (IPSS-R) mit Augenmerk auf Zytogenetik, dem medullären Blastenanteil und der Ausprägung von Zytopenien erlaubt eine Risikoabschätzung sowie Prognose der medianen Überlebenszeit und steuert damit die Indikation zur allogenen HSZT (Herold, 2019, Greenberg et al., 2012, IPSS-R.com, letzter Aufruf 17.01.2021 17:44). Fitte Patienten mit höheren IPSS-R Werten sowie Patienten mit niedrigeren IPSS-R Werten, die zusätzlich

ungünstige genetische Faktoren, ausgeprägte Zytopenie oder hohe Transfusionspflichtigkeit aufweisen profitieren von einer allogenen HSZT. Ein sehr hoher Risikoscore aus hohem Alter, hohen HCT-CI Werten, sehr ungünstiger Genetik und hohen IPSS-R Werten haben niedrige Heilungschancen nach allogener HSZT (de Witte et al., 2017).

#### 1.8.4. MPN

Myeloproliferative Neoplasien (MPN) gehen mit einer Hyperplasie, also vor allem quantitativer Veränderung, reifer Zellen der Hämatopoese einher. Zu den MPN werden die Polycythaemia vera (PV), essenzielle Thrombozythämie (ET), primäre Myelofibrose (PMF) und chronische myeloische Leukämie (CML) zusammengefasst. Die WHO definiert zusätzlich weitere seltene Krankheiten als MPN (Arber et al., 2016). PV, ET und PMF sind zum großen Teil mit einer JAK2-Mutation, extramedullärer Blutbildung und Splenomegalie assoziiert. Initial können alle Blutzelllinien proliferieren; PV drückt sich insbesondere durch eine gesteigerte Proliferation der Erythropoese aus, ET durch eine gesteigerte Proliferation der Thrombozytopoese. Thromboembolien oder hämorrhagische Diathesen treten als Komplikationen auf. PV und ET können in eine post-ET/PV Myelofibrose übergehen oder zu einer sekundären AML führen. PMF geht nach einer hyperproliferativen Frühphase in eine myelofibrotische Spätphase mit Panzytopenie, extramedullärer Blutbildung mit Zellvorstufen sowie Splenomegalie mit thrombozytopenischen Blutungen und Infektionen über. In bis zu 10% der Fälle entwickelt sich eine AML (Herold, 2019). Besonders bei der PMF und der post-ET/PV Myelofibrose werden schlechte Überlebensraten gesehen, sodass die allogene HSZT mit intermediär-2- oder hoch-Risiko nach dem dynamic IPSS (DIPSS) mit kurativem Ansatz durchgeführt wird (Kröger et al., 2015).

##### 1.8.4.1. CML

Die t(9;22) reziproke Translokation (Philadelphia Chromosom) kodiert für das BCR-ABL Fusionsprotein mit Tyrosinkinase-Aktivität, das durch seine konstitutionelle Aktivierung zur Proliferationssteigerung der Granulozyten führt und ihre Apoptose hemmt. Unterschieden werden eine chronische Phase (CP) mit meist asymptomatischem Verlauf und Splenomegalie und eine Akzelerationsphase (AP) mit zunehmenden Blasten, Milzvergrößerung und Leukozytose, die in die Blastenkrise (BP) mit ähnlichem Verlauf einer akuten Leukämie übergeht. Mit der Etablierung der gezielten Therapien durch TKI, verliert die HSZT an Bedeutung. Als Erst- und Zweitlinientherapie werden TKI eingesetzt, TKI als Drittlinientherapie nur bei bestimmten ABL-Mutationen. Nach Nicht-Ansprechen der Zweit- oder Drittlinientherapie durch TKI sowie T315I-Mutation kommt je nach EBMT-Risk-Score die allogene HSZT in Frage. Die Transplantation wird ebenfalls für Patienten mit

fortgeschrittener CML oder Patienten mit syngenen Spender angestrebt (Übersicht in Duarte et al., 2019).

#### 1.8.5. Maligne Lymphome

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) sind maligne klonale Neoplasien aus der B- oder T-Zell Reihe, Hodgkin-Lymphome (HL) sind monoklonale B-Zell-Lymphome; die WHO klassifiziert eine Vielzahl von Subtypen basierend auf Ursprung, Histologie, Immunologie, Genetik und Klinik (Swerdlow et al., 2016).

##### 1.8.5.1. HL

HL treten mit einer Inzidenz von 3 pro 100.000 Patienten pro Jahr auf mit zwei Häufigkeitsgipfeln bei 20 bis 30 Jahren sowie über 60 Jahren. Klinisch treten HL unter B-Symptomatik, Lymphadenopathie und Hepatosplenomegalie auf. Therapeutisch kommen vor allem Radiochemotherapien zum Einsatz, die zu häufigen Spätkomplikationen wie Zweit-Neoplasien und Organtoxizität führen, sowie gezielte Therapien mit CD30- und PDL1-Antikörpern; die allogene HSZT findet nur bei rezidiviertem HL und nach gescheiterter autologer HSZT Anwendung (Übersicht in Duarte et al., 2019, Herold, 2019).

##### 1.8.5.2. NHL

10-12 pro 100.000 Patienten pro Jahr entwickeln ein NHL und es sind vor allem ältere Patienten betroffen. Wegweisend sind auch hier Symptome der B-Symptomatik, Lymphadenopathie, Splenomegalie und die Beeinträchtigung der Hämatopoese. Klinisch lassen sich NHL in 70% der Fälle als niedrig maligne bzw. low grade NHL wie folliculäre Lymphome oder CLL und in 30% der Fälle als hoch maligne bzw. high grade NHL klassifizieren, was auch Einfluss auf die Therapieprinzipien hat: hoch-maligne NHL haben anders als die niedrig-malignen NHL das primäre Therapieziel der vollkommenen Heilung, sodass ein schneller Therapiebeginn mit Protokollen aus Radiochemotherapie und gezielter Therapie angestrebt werden sollte. Die allogene HSZT kommt bei diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen, T-Zell-Lymphomen oder folliculären Lymphomen nach Rezidiv, refraktärer Erkrankung sowie erfolgloser Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation zum Einsatz und seltener für individuelle Therapiekonzepte bei anderen NHL. Für Patienten einer CLL wird die Indikation zur allogenen HSZT nur bei hohem Risiko und gutem Allgemeinzustand gestellt, zum Beispiel wenn die pharmakologische Therapie ausgereizt ist, bei begleitendem MDS sowie klonal verwandter aggressiver Transformation der CLL (Übersicht in Duarte et al., 2019, Herold, 2019).

##### 1.8.5.3. MM

Das multiple Myelom (MM) als niedrig-malignes monoklonales B-Zell-NHL ist mit konventioneller Chemotherapie nicht heilbar, es kann allerdings eine langanhaltende

Remission mit dem pharmakologischem Hochdosiskonzept und autologer Transplantation erreicht werden. Die allogene HSZT stellt einen kurativen Ansatz dar, ist aber aufgrund der hohen Mortalität von 17-56% und hohen Rezidivraten nur einer kleinen Gruppe von Patienten mit hohem Risiko und Frührezidiv vorbehalten (Übersicht in Kröger und Zander, 2015). Die Plasmazell-Leukämie (PCL) mit >20% Plasmazellen im peripheren Blut stellt eine sehr aggressive Variante des MM mit schlechter Prognose dar.

## 2. Zielsetzung

Mit dieser retrospektiven, statistischen Arbeit soll untersucht werden, inwieweit bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen, die eine Therapie durch allogene Stammzelltransplantation erhalten, Veränderungen in objektivierbaren organspezifischen und laborchemischen Parametern mit der nicht-rezidiv-Mortalität (NRM) assoziiert sind. Weiter ist das Ziel, einen Risiko-Score zu etablieren, der die 2-Jahres-NRM anhand dieser objektivierbaren Parameter vorhersagen kann.

## 3. Methodik

### 3.1. Datenerhebung

Es wurden für insgesamt 1049 Patienten, die im Zeitraum von 2013 bis 2018 transplantiert wurden, retrospektiv Daten aus der klinischen Datenbank der Interdisziplinären Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf abgefragt. Für die Untersuchung wurden erwachsene Patienten mit den Diagnosen AML, ALL, CML, Myelodysplastische Syndrome, Myeloproliferative Syndrome und maligne Lymphome herangezogen, fehlende Labor- und Funktionsdaten wurden aus der elektronischen Gesundheitsakte (Soarian) entnommen, die Erfassung erfolgte als Access- und Excel-Tabelle. Die so bereinigte Gesamtkohorte belief sich auf 915 Patienten. Jeder Patient wurde zusammen mit einer fortlaufenden Patientenummer und einer internen ID der Datenbankabfrage pseudonymisiert für die statistische Auswertung übernommen.

### 3.2. Statistische Auswertung

Die Auswertung erfolgte mit SPSS (Version 27) sowie RStudio (Version 1.3.1073). Alle erhobenen Labor- und Funktionsparameter wurden, soweit durch Common Terminology Criteria for Adverse Events CTCAE (National Cancer Institute, November 2017, CTCAE v5.0, [www.ctep.cancer.gov](http://www.ctep.cancer.gov), letzter Aufruf 19.05.2021 19:00) und HCT-CI definiert, kategorial und binär codiert. Die Gradeinteilung erfolgt anhand der oberen Grenzwerte (Upper Limit of Normal, ULN) bzw. der unteren Grenzwerte (Lower Limit of Normal, LLN) der Normwerte des Instituts für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (Stand 11.04.2020, 13:14Uhr). Kreatinin ist alters- und geschlechtsabhängig, ALT und AST sind geschlechtsabhängig. Labor- und Funktionsparameter ohne Definition flossen zunächst als kontinuierliche Werte ein und wurden dann mit den weiteren kontinuierlichen Parametern der Datenbankabfrage als Median und Quartile binär codiert. Wenn keine binäre Codierung der Parameter möglich war, wurde die kategorische Codierung übernommen (bspw. Diagnose). Der Beobachtungszeitraum erstreckt sich von der Datenerhebung der Labor- und Funktionsparameter der nächstgelegenen Untersuchung vor stationärer Aufnahme, bzw. dem Tag des Beratungsgesprächs bis zum letzten Patientenkontakt. Als Ereignis gelten das Versterben sowie Rezidive, das untersuchte Hauptereignis ist die 2-Jahres-nicht-Rezidiv-Mortalität (2-Jahres-NRM).

Die Gesamtkohorte wurde in ein Trainingsset (2/3) und Validierungsset (1/3) randomisiert sowie mittels Chi-Quadrat-Test auf ihre Unabhängigkeit überprüft. Jeder Patient des Trainings- und Validierungssets wurde anhand transplantologischer sowie objektivierbarer organspezifischer und laborchemischer Parameter hinsichtlich der 2-Jahres-NRM mittels



Grays Test kumulativer Inzidenzen für konkurrierende Ereignisse univariat untersucht. Die im Trainingsset erhobenen signifikanten Parameter der univariaten Analyse gingen in eine multivariate Analyse ein, anhand derer eine Gewichtung der Hazard Ratios für ein Risiko-Score erfolgte.

### 3.3. Patientencharakteristika und Spendercharakteristika

Das mediane Alter der Patienten beträgt 58 Jahre, die Hälfte aller Patienten ist zwischen 49 und 66 Jahre alt, dabei sind 565 (62%) männlich und 348 (38%) weiblich, bei zwei Patienten ist das Geschlecht unbekannt. Die Spender sind im Median 34 Jahre alt, 50% aller Spender sind zwischen 26 und 45 Jahre alt. In 673 (74%) der Fälle war der Spender männlich und in 241 (26%) der Fälle weiblich, in einem Fall ist das Spendergeschlecht unbekannt. Somit konnten die meisten Patienten (65%) gleichgeschlechtlich (männlich/männlich und weiblich/weiblich) transplantiert werden.

Der CMV-Status ist bei 379 (41%) Patienten negativ und bei 533 (59%) positiv, ein unbekannter Status liegt bei 3 Patienten vor. Bei den Spendern waren 407 (44%) negativ sowie 508 (56%) positiv, sodass der Großteil von 694 (76%) Patienten mit einer gleichen CMV-Konstellation transplantiert werden konnte.

Die meisten Patienten hatten zum Zeitpunkt der Transplantation die Diagnose der AML mit 342 (37%) Erkrankungen, gefolgt von MDS mit 142 (16%) der Diagnosen. PMF, MDS/MPN, ET und CML machen zusammengefasst 167 (18%) der Erkrankungen aus. Maligne Lymphome mit NHL und HD machen 96 (10%), MM und PCL machen 94 (10%) aus. Bei 74 (8,1%) der Patienten wurde eine ALL und andere akute Leukämien diagnostiziert. Ein niedriges Krankheitsrisiko bestand für 376 (41%) aller Patienten mit akuter Leukämie in erster Vollremission, CML in erster chronischer Phase sowie myelodysplastischer refraktärer Anämie. 539 (59%) der Patienten hatten dementsprechend ein hohes Krankheitsrisiko. Nach erfolgter Transplantation konnte in 321 (46%) der Fälle eine Vollremission (CR, complete remission) erreicht werden, bei 374 (54%) jedoch nicht; bei 220 Patienten ist der Remissionsstatus unbekannt.

Tabelle 1: Patientencharakteristika

Charakteristik	N = 915 <sup>1</sup>
Patientenalter	58 (49, 66)
Patientengeschlecht	
männlich	565 (62%)
weiblich	348 (38%)
unbekannt	2
CMV-Status	
negativ	379 (41%)
positiv	533 (59%)
unbekannt	3
Diagnose	
AML	342 (37%)
MDS	142 (16%)
PMF + MDS/MPN + ET + CML	167 (18%)
NHL + HD	96 (10%)
MM + PCL	94 (10%)
ALL + other AL	74 (8.1%)
Krankheitsrisiko	
niedriges Risiko	376 (41%)
hohes Risiko	539 (59%)
Remissionsstatus	
CR	321 (46%)
PR	106 (15%)
PD	268 (39%)
unbekannt	310

<sup>1</sup>Statistik dargestellt als: Median (IQR); n (%)

Tabelle 2: Spendercharakteristika

Charakteristik	N = 915 <sup>1</sup>
Spenderalter	34 (26, 45)
unbekannt	1
Spendergeschlecht	
männlich	673 (74%)
weiblich	241 (26%)
unbekannt	1
Geschlechterkonstellation Empfänger/Spender	
männlich/männlich	460 (50%)
weiblich/weiblich	135 (15%)
weiblich/männlich	213 (23%)

Charakteristik	N = 915 <sup>1</sup>
männlich/weiblich	104 (11%)
unbekannt	3
Spender CMV-Status	
negativ	407 (44%)
positiv	508 (56%)
CMV-Status Empfänger/Spender	
positiv/positiv	411 (45%)
positiv/negativ	122 (13%)
negativ/positiv	96 (11%)
negativ/negativ	283 (31%)
unbekannt	3

<sup>1</sup>Statistik dargestellt als: Median (IQR); n (%)

#### 3.4. Charakteristika der Performance und BMI

Die Karnofsky performance status scale oder Karnofsky Index (KI) und ECOG-Score (Eastern Co-operative Oncology Group, ECOG) geben den Performance Status des Patienten an. Demnach kamen 186 (23%) Patienten auf 100 Punkte des KI bzw. 185 (22%) auf Grad 0 des ECOG und hatten somit keine Einschränkungen. Der größte Teil der Transplantierten – 541 (66%) mit einem KI von 80-99 und 544 (66%) mit einem ECOG Grad 1 – hatte leichte Einschränkungen bei körperlicher Anstrengung oder geringe Krankheitssymptome. Von eingeschränkter Leistungsfähigkeit, Arbeitsunfähigkeit aber bestehender Selbstversorgung waren 85 (10%) Patienten mit einem KI von 60-79 bzw. 88 (11%) Patienten mit einem ECOG 2. Grades betroffen. Starke Einschränkungen mit begrenzter Selbstversorgung, krankenschwangerischer oder ärztlicher Betreuung oder teilweiser Bettlägerigkeit betrafen 10 (1,1%) Patienten mit KI werten von 40-59 bzw. 9 (1,1%) mit ECOG Grad 3. Bei 92 bzw. 88 Patienten konnte kein KI oder ECOG-Score erhoben werden (Karnofsky-Index und ECOG-Status, [www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de), letzter Aufruf 19.02.2021 18:56)

In der untersuchten Gruppe waren 437 (48%) Menschen normalgewichtig mit einem BMI zwischen 18,5 und 24,9, jedoch waren 21 (2,3%) Patienten untergewichtig mit BMI-Werten <18,5 und 456 (50%) hatten mindestens ein geringes Übergewicht mit BMI-Werten >25. (DAG - Adipositas - Prävention und Therapie, [www.awmf.org](http://www.awmf.org), letzter Aufruf 19.02.2021 19:02)

Tabelle 3: Charakteristika der Performance und BMI

Charakteristik	N = 915 <sup>1</sup>
<b>Karnofsky Index</b>	
100	186 (23%)
80-99	541 (66%)
60-79	85 (10%)
40-59	10 (1.1%)
unbekannt	92
<b>ECOG</b>	
0	185 (22%)
1	544 (66%)
2	88 (11%)
3	9 (1.1%)
unbekannt	88
<b>BMI</b>	
<18,5	21 (2.3%)
18,5-24,9	437 (48%)
25-29,9	308 (34%)
30-34,9	117 (13%)
35-39,9	23 (2.5%)
≥40	8 (0.9%)

<sup>1</sup>Statistik dargestellt als: n (%)

### 3.5. Transplantationscharakteristika

Zum größten Teil waren die 865 (95%) Transplantate Ursprung peripherer Blutstammzellen (PBSC), in 50 Fällen (5,5%) kam Knochenmark als Stammzellquelle zum Einsatz. Dabei waren 711 (78%) Fremdspender und 204 (22%) Familienspender.

Die Mehrzahl der Patienten konnte HLA-kompatibel transplantiert werden, 667 (76%) Personen erhielten ein 10/10 gematchtes Transplantat. In 159 (17%) der Fälle wurde eine Transplantation bei einem vorliegendem 9/10 Match vollzogen. 62 (6,8%) Patienten wurden mit einer Teil-Kompatibilität von 8/10 transplantiert, worunter auch 49 Fälle mit einem 8/8 Match fallen. Eine Transplantation mit einem Match-Grad unterhalb von 8/10, der auf 26 (2,8%) der Patienten entfiel, kam vor allem bei der haplo-identischen Spende zum Einsatz.

Für 777 Patienten (85%) war die allogene Transplantation die erstmalige Transplantation. 110 (12%) der Patienten erhielten vor der allogenen Transplantation eine autologe Transplantation, 20 (2,2%) erhielten zwei autologe Transplantationen und 8 (0,9%) der Patienten haben drei autologe SZT vor der allogenen Transplantation erhalten.

Tabelle 4: Transplantationscharakteristika

Charakteristik	N = 915 <sup>1</sup>
Stammzellquelle	
Knochenmark	50 (5.5%)
Blutstammzelle	865 (95%)
Verwandtschaft	
Familienspender	204 (22%)
Fremdspender	711 (78%)
HLA Match Grad	
10/10	667 (76%)
9/10	159 (17%)
8/10	62 (6.8%)
<8/10	26 (2.8%)
unbekannt	1
Transplantation chronologisch	
1	777 (85%)
2	110 (12%)
3	20 (2.2%)
4	8 (0.9%)

<sup>1</sup>Statistik dargestellt als: n (%)

### 3.6. Konditionierungscharakteristika

Die Intensität der Konditionierung teilt sich in die myeloablative Konditionierung (MAC) mit 527 (58%) der Patienten und in die intensitätsreduzierte Konditionierung (RIC) mit 388 (43%) aller Patienten. Zudem wurden insgesamt 195 (21%) aller Patienten ganzkörperbestrahlt, 720 (79%) Transplantierte wurden ohne eine Bestrahlungstherapie behandelt.

Tabelle 5: Charakteristika der Konditionierung I

Charakteristik	N = 915 <sup>1</sup>
Konditionierungsintensität	
MAC	527 (58%)
RIC	388 (42%)
Ganzkörperbestrahlung	
keine TBI	720 (79%)
TBI	195 (21%)

<sup>1</sup>Statistik dargestellt als: n (%)

In der untersuchten Kohorte wurden 19 verschiedene Kombinationen aus Chemotherapeutika mit oder ohne TBI angewendet. Zur Wahrung der Übersichtlichkeit werden folglich die häufigsten Konditionierungsschemata genannt und nach der Intensität unterschieden.

Am häufigsten wurde eine Konditionierung mit BU / FLU durchgeführt, bei den meisten Patienten, 134 (26%), im Rahmen einer myeloablativen Konditionierung, 90 (23%) Personen erhielten hiermit eine intensitätsreduzierte Therapie.

Zur myeloablativen Konditionierung kamen überwiegend Kombinationen aus TBI mit Flu oder Cy bzw. BU / CY zum Einsatz: 146 (28%) bzw. 73 (14%) Patienten wiesen diese Regime auf. Viel seltener kann eine intensitätsreduzierte Therapie mit diesen Medikamenten bei 4 (1%) bzw. 1 (0,3%) Patienten beobachtet werden.

Als überwiegend intensitätsreduzierte Regime kamen das FLAMSA-Protokoll und Kombinationen aus Treo / FLU bzw. FLU / MEL zur Anwendung: 161 (42%), 91 (23%) bzw. 17 (4,4%) der Patienten wurden demnach intensitätsreduziert therapiert, 58 (11%), 28 (5,3%) bzw. 2 (0,4%) Patienten wurden mit diesen Kombinationen myeloablativ konditioniert.

83 (16%) der MAC-Gruppe bzw. 24 (6,2%) der RIC-Gruppe wiesen andere Kombinationen der Konditionierungstherapie auf.

Tabelle 6: Charakteristika der Konditionierung II

Charakteristik	MAC, N = 524 <sup>1</sup>	RIC, N = 388 <sup>1</sup>
Konditionierung		
BU / FLU	134 (26%)	90 (23%)
FLAMSA	58 (11%)	161 (42%)
TBI / FLU + TBI / CY	146 (28%)	4 (1.0%)
Treo / FLU	28 (5.3%)	91 (23%)
BU / CY	73 (14%)	1 (0.3%)
FLU / MEL	2 (0.4%)	17 (4.4%)
Andere	83 (16%)	24 (6.2%)

<sup>1</sup>Statistik dargestellt als: n (%)

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

Das zur T-Zell-Depletion verwendete ATG kam bei 733 (80%) aller Patienten zum Einsatz, lediglich bei 182 (20%) wurde keine ATG-Behandlung eingeleitet. Unter allen ATG-Gaben war das Präparat Fresenius am häufigsten vertreten: 677 (94%) aller Behandlungen entfallen auf dieses Präparat, 41 (5,7%) der Gaben entfallen auf das Präparat Merieux. Die Verteilung der Dosis beider Medikamente ist wie folgt: 225 (31%) aller Patienten wurden mit niedrigen Dosen von 30mg/kg Fresenius bzw. unter 4mg/kg Merieux behandelt. Der größte Teil, 470 (65%) Personen, erhielt mittlere Dosen zwischen 31-60mg/kg Fresenius bzw. 4,5-6mg/kg Merieux. In 23 (3,2%) der Fälle wurden hohe Dosen mit 61-90mg/kg Fresenius bzw. über 8mg/kg Merieux verabreicht.

Tabelle 7: Charakteristika der T-Zell-Depletion

Charakteristik	N = 915 <sup>1</sup>
ATG	
kein ATG	182 (20%)
mit ATG	733 (80%)
ATG Typ	
Fresenius	677 (94%)
Merieux	41 (5.7%)
ATG Dosis (mg/kg) (Fresenius/Merieux)	
niedrig ( $\leq 30/2,5-4$ )	225 (31%)
mittel (31-60/4,5-6)	470 (65%)
hoch (61-90/ $\geq 8$ )	23 (3.2%)

<sup>1</sup>Statistik dargestellt als: n (%)

### 3.8. Charakteristika der GvHD

Um prophylaktisch gegen das Auftreten einer akuten GvHD vorzugehen, wurde vorwiegend eine Kombination aus CSA und MMF gewählt. 691 (78%) aller Patienten wurden so behandelt. Für den Rest der Patienten kamen andere Medikamente zum Einsatz, die zum überwiegenden Teil nicht näher bezeichnet wurden.

Immerhin konnte bei 526 (57%) der Transplantierten eine akute GvHD beobachtet werden. Dabei verteilte sich das Ausmaß bei 390 (43%) Patienten auf eine aGvHD ersten Grades, 524 (57%) erkrankten an den Graden 2-4 in absteigender Häufigkeit. Weiter lag der Tag des ersten Auftretens der aGvHD im Median am 26. Tag nach Transplantation.

Des Weiteren konnte im Verlauf bei 376 (41%) Transplantierten ein chronischer Verlauf der GvHD festgestellt werden.

Tabelle 8: Charakteristika der GvHD

Charakteristik	N = 915 <sup>1</sup>
<b>GvHD Prophylaxe</b>	
CSA + MMF	691 (78%)
CSA + MTX	1 (0.1%)
CSA	2 (0.2%)
MMF + Tacrolimus	25 (2.8%)
Andere	165 (19%)
unbekannt	31
<b>Anzahl der aGvHD Ereignisse</b>	
aGvHD Ereignis	526 (57%)
kein aGvHD Ereignis	389 (43%)
<b>Grad der aGvHD</b>	
0	390 (43%)
1	319 (35%)
2	172 (19%)
3	30 (3.3%)
4	3 (0.3%)
unbekannt	1 (0.1%)
aGvHD Auftreten	26 (16, 48)
<b>Anzahl der cGvHD Ereignisse</b>	
cGvHD Ereignis	376 (41%)
kein cGvHD Ereignis	536 (59%)

<sup>1</sup>Statistik dargestellt als: n (%); Median (IQR)



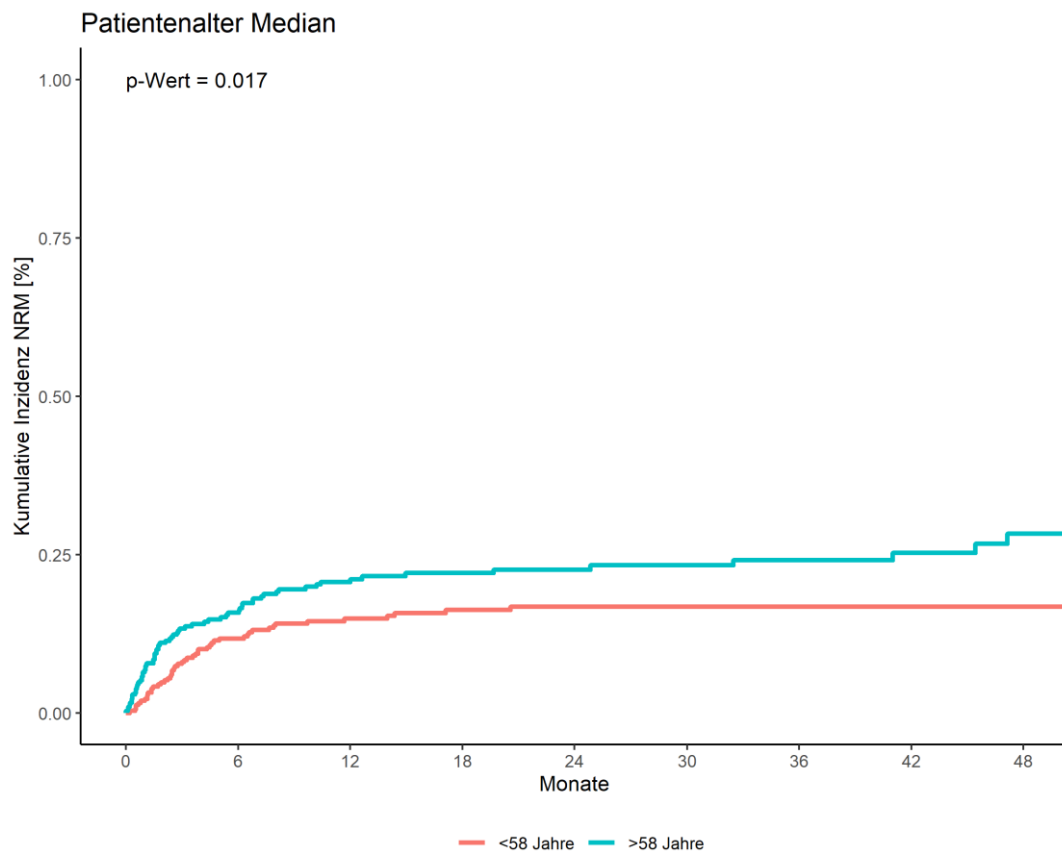
## 4. Ergebnisse

Folgend sind die Ergebnisse der univariaten Analyse hinsichtlich der 2-Jahres-NRM des Trainingssets dargestellt.

### 4.1. 2-Jahres Nicht-Rezidiv-Mortalität (2 Jahres NRM)

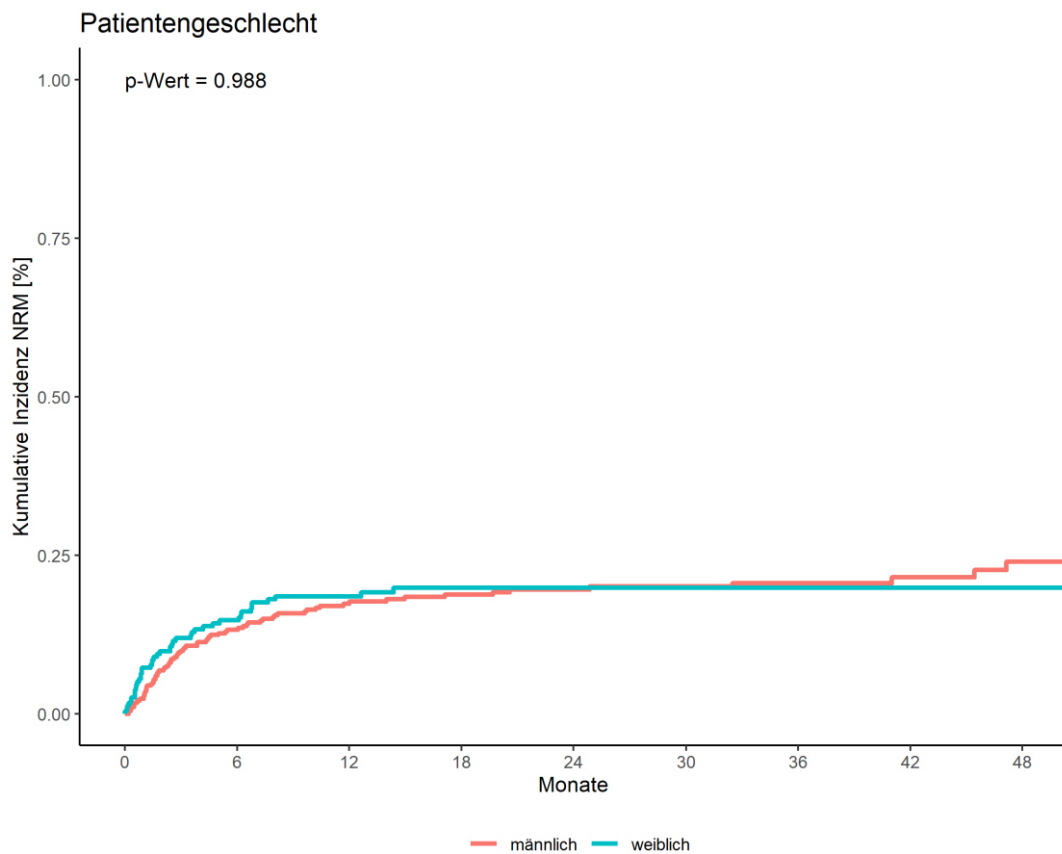
#### 4.1.1. 2-Jahres-NRM der Patientencharakteristika

Abbildung 1: 2-J-NRM des Alters



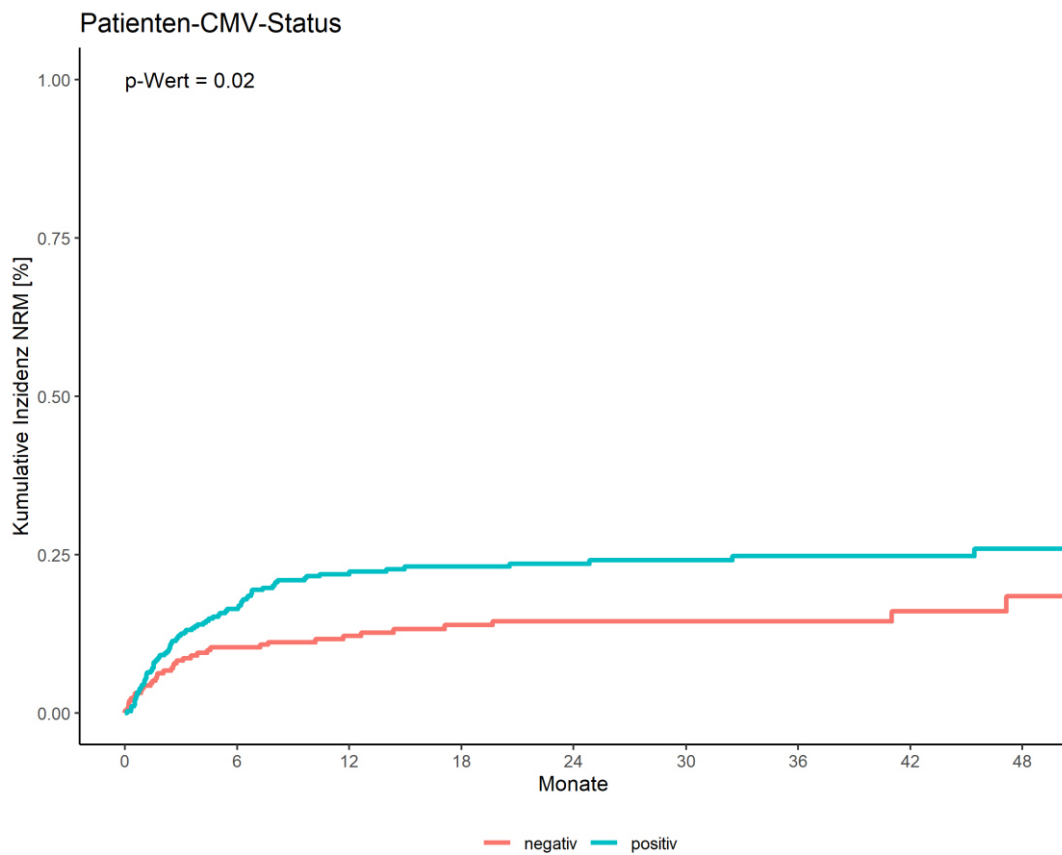
Hinsichtlich des Alters gab es einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten, die jünger als der Median von 58 Jahren waren mit einer 2-Jahres-NRM von 17% (95% KI: 14,6-19,0). Patienten die älter als der Median von 58 Jahren waren verstarben nach 2 Jahren zu 23% (95% KI: 20,1-25,2).

Abbildung 2: 2-J-NRM des Patientengeschlechts



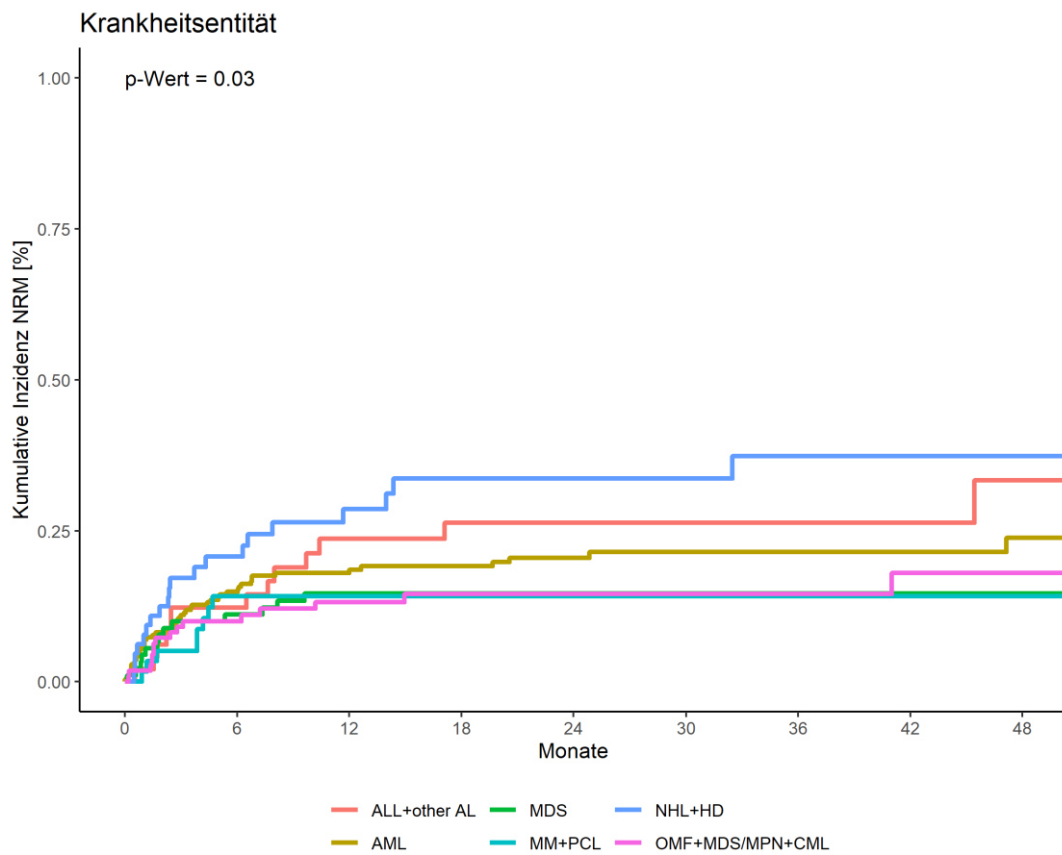
Das Patientengeschlecht ist für das Versterben nicht signifikant. Weibliche Patienten verstarben nach 2 Jahren zu 20% (95% KI: 17,1-22,6), während männliche Patienten zu 20% (95% KI: 17,5-21,7) an der Transplantation verstarben.

Abbildung 3: CMV-Status des Patienten



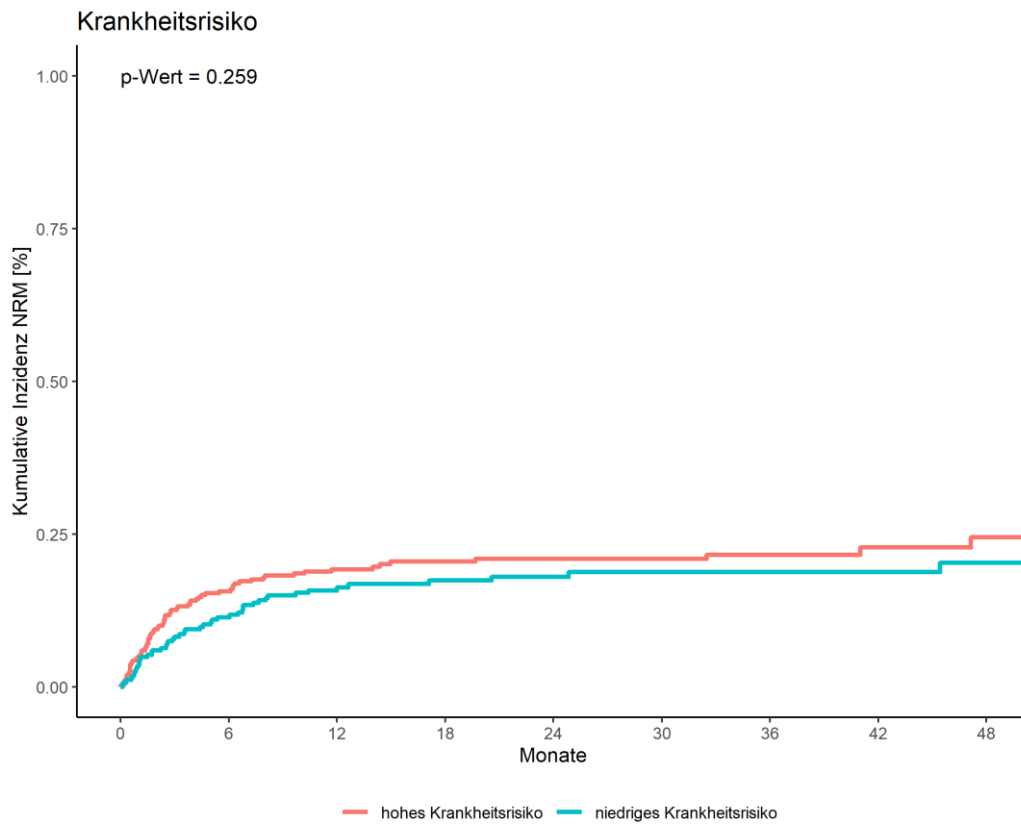
Ein positiver CMV-Status des Patienten hatte einen signifikanten Einfluss auf seine 2-Jahres-NRM, so verstarben 24% (95% KI: 21,2-25,9) mit einem positiven CMV-Status, während 15% (95% KI: 12,2-16,8) mit einem negativen CMV-Status nach zwei Jahren verstarben.

Abbildung 4: 2-J-NRM der Diagnose zum Zeitpunkt der Transplantation



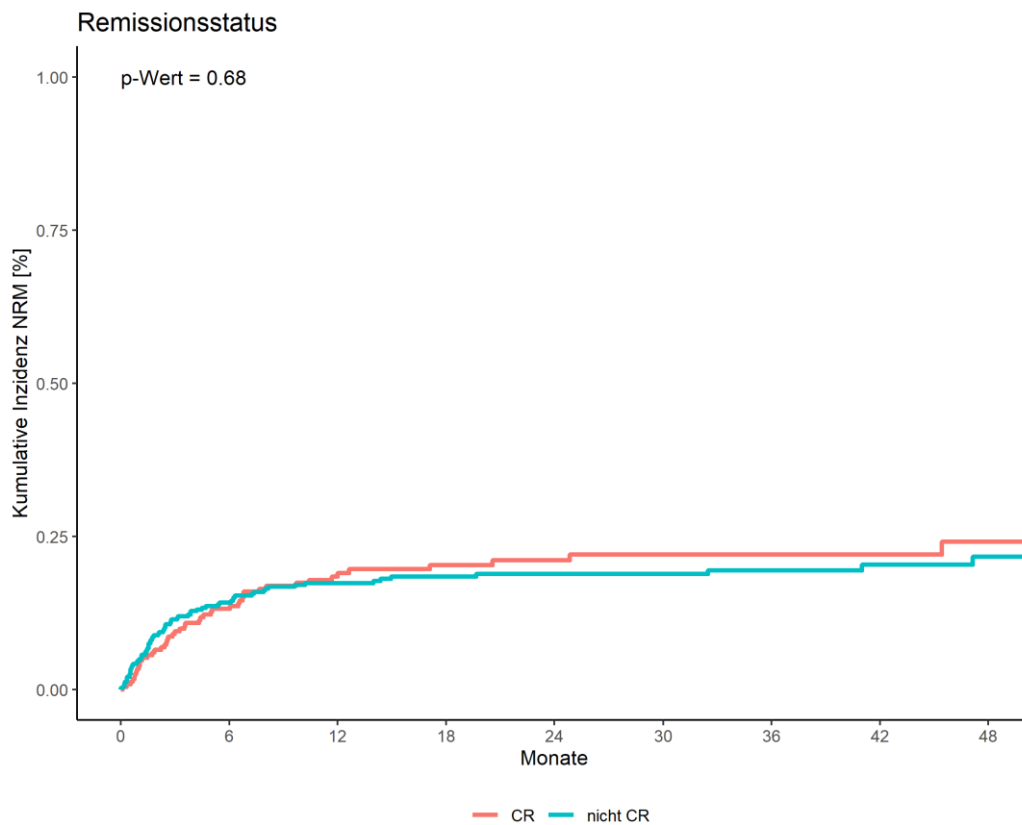
Signifikant war auch die Diagnose des Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation für sein Versterben. Das höchste Versterben wurde in der Gruppe der NHL und HD verzeichnet mit 34% (95% KI: 27,0-40,2), gefolgt von den akuten lymphatischen Leukämien mit 26% (95% KI: 19,6-33,0). Akute myeloische Leukämien führten zu einem Versterben der Patienten nach zwei Jahren von 21% (95% KI: 17,8-23,3). MDS, die Gruppe der MM und PCL sowie die Gruppe der OMF, MDS/MPN und CML hatten eine ähnliche 2-Jahres-NRM von 15% (95% KI: 10,8-18,3), 14% (95% KI: 9,4-18,8) bzw. 15% (95% KI: 11,0-18,1).

Abbildung 5: 2-J-NRM des Krankheitsrisikos



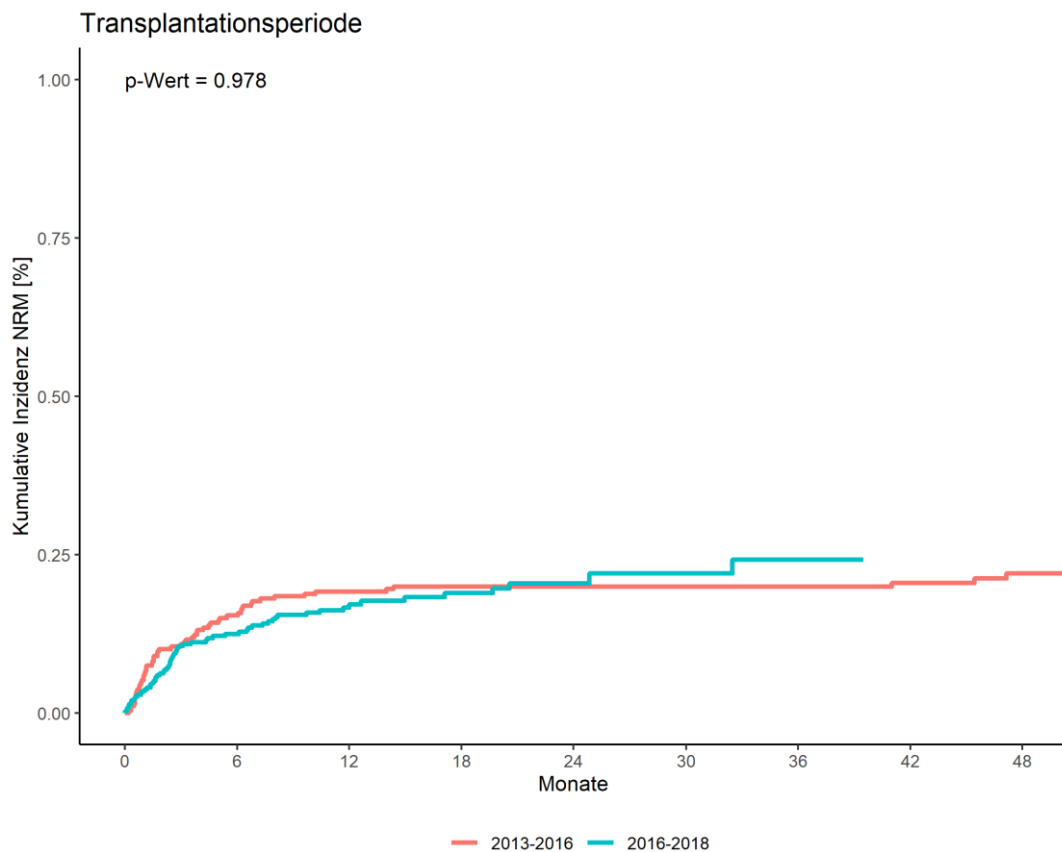
Die 2-Jahres-NRM war hinsichtlich des Krankheitsrisikos nicht signifikant. Patienten mit niedrigem Krankheitsrisiko zeigten eine 2-Jahres-NRM von 18% (95% KI: 15,6-20,5). Demgegenüber hatten Patienten hohen Risikos eine NRM-Rate von 21% (95% KI: 18,7-23,2).

Abbildung 6: 2-J-NRM des Remissionsstatus



Weder signifikant noch unabhängig von der Validierungskohorte ( $p=0,022$ ) war der Remissionsstatus. Patienten mit einer kompletten Remission (CR) verzeichneten eine 2-Jahres-NRM von 21% (95% KI: 18,2-23,9), Patienten ohne komplette Remission von 19% (95% KI: 16,8-20,9).

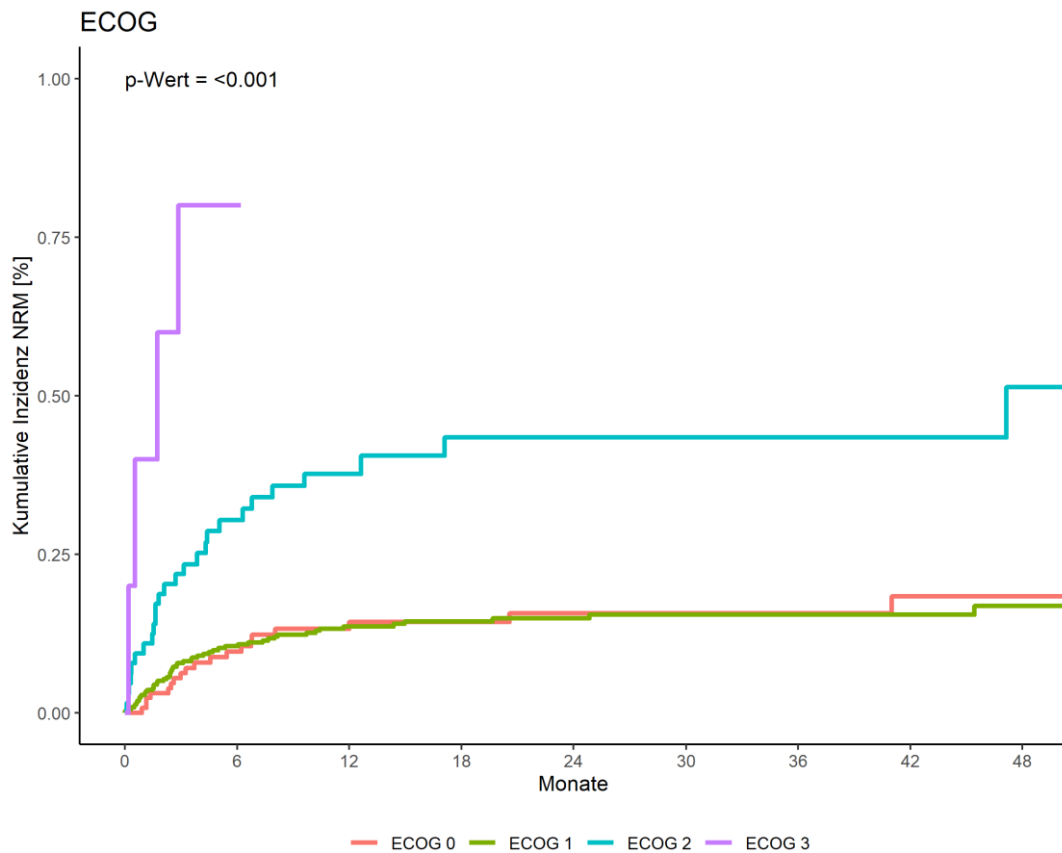
Abbildung 7: 2-J-NRM der Transplantationsperiode



Ebenso nicht signifikant für die 2-Jahres-NRM war die Periode der Transplantation; für die Transplantationsperioden konnte eine signifikante Abhängigkeit mittels Chi-Quadrat-Test von  $p=0,035$  festgestellt werden. In der Periode von 2013-2016 verstarben nach zwei Jahren 20% (95% KI: 17,5-22,4), in der Periode von 2016-2019 20% (95% KI: 17,9-22,9) der Patienten.

#### 4.1.2. 2-Jahres-NRM der Patientenperformance

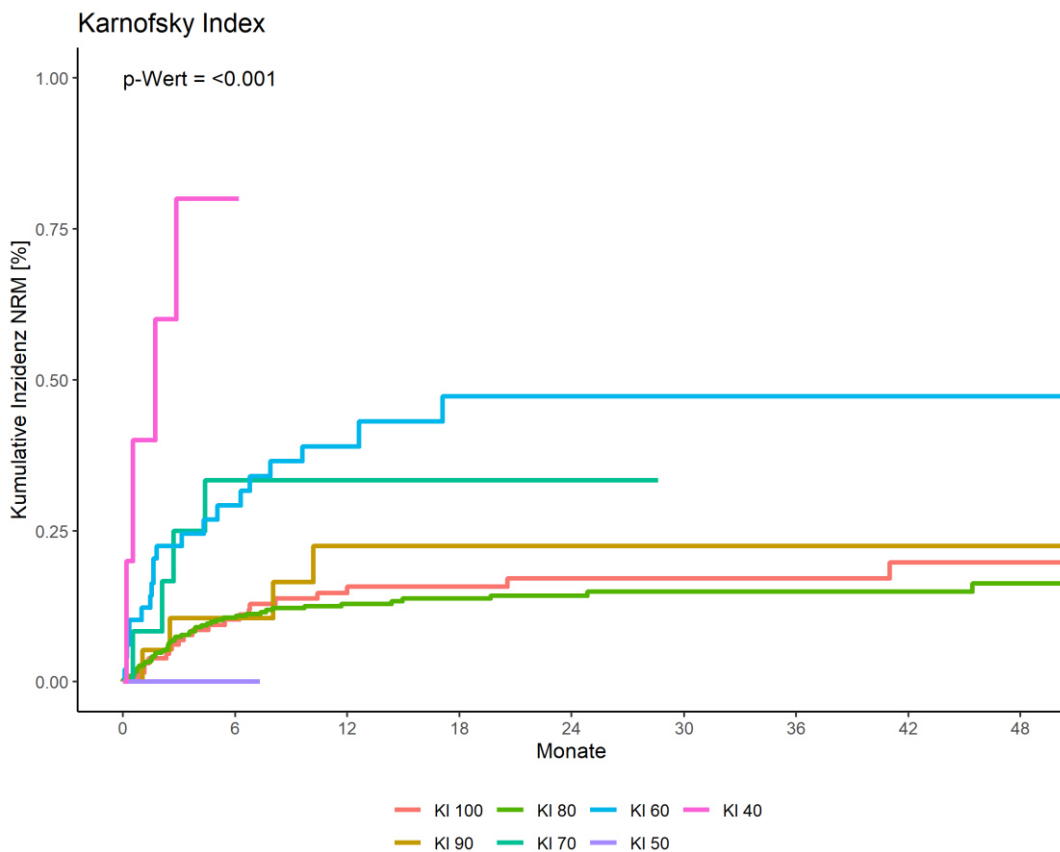
Abbildung 8: 2-J-NRM des ECOG-Score



Signifikant für die 2-Jahres-NRM war der ECOG-Score der Patienten. So verstarben Patienten mit einem ECOG-Score von 0 ähnlich wie Patienten mit einem ECOG-Score von 1 zu 16% (95% KI: 12,2-19,2) bzw. zu 15% (95% KI: 12,9-16,9). Patienten die Score Werte von 2 erreichten, verstarben zu 43% (95% KI: 36,4-50,4). Patienten mit ECOG-Werten von 4 verzeichneten die höchste Sterblichkeit, jedoch erreichte kein Patient ein Überleben von zwei Jahren nach Transplantation.

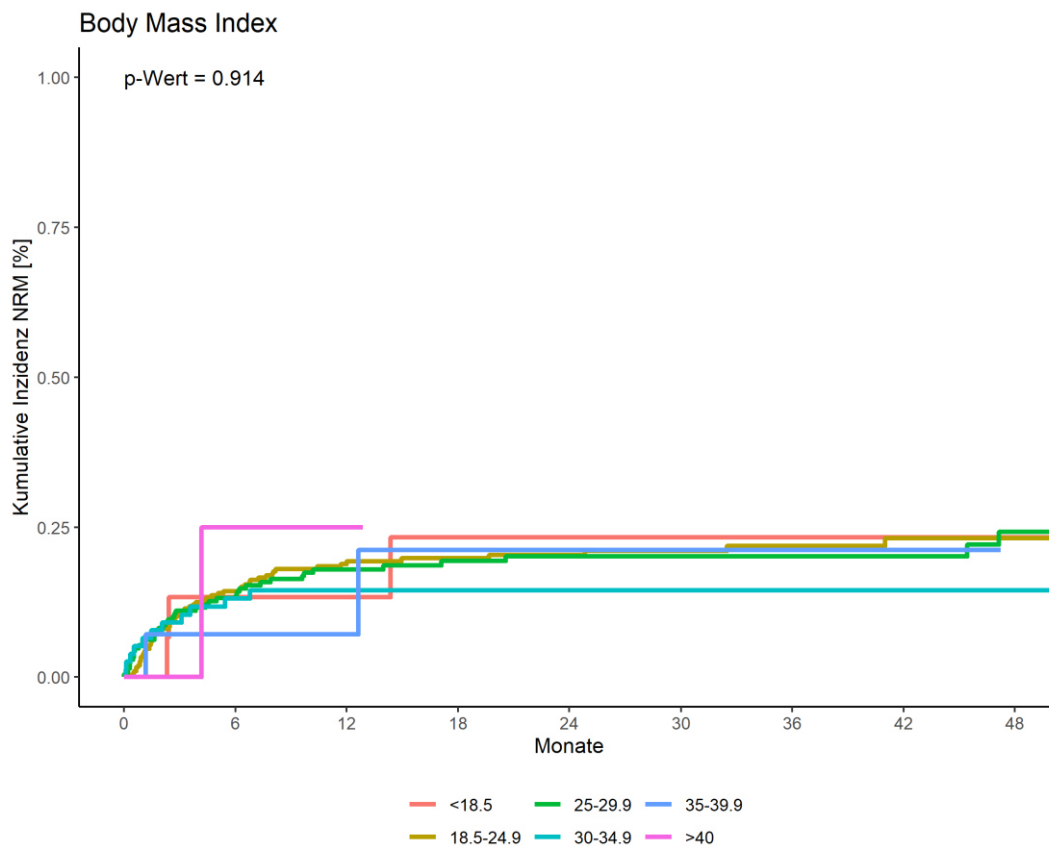


Abbildung 9: 2-J-NRM des Karnofsky-Index



Der Karnofsky-Index zeigte sich in der Untersuchung signifikant. Patienten mit den höchsten Werten von 100, 90 oder 80 Punkten hatten dementsprechend das beste Überleben mit einer 2-Jahres-NRM von 17% (95% KI: 13,6-20,7), 22% (95% KI: 12,2-32,8) bzw. 14% (95% KI: 12,3-16,2). Für die Punktwerte 70 und 60 des Karnofsky-Index ergeben sich NRM-Raten von 33% (95% KI: 18,8-47,4) bzw. 47% (95% KI: 38,7-55,8). Für die Patienten mit 50 und 40 Punkten liegen zum beobachteten Zeitraum nach Zwei Jahren keine Daten vor.

Abbildung 10: 2-J-NRM des Body Mass Index

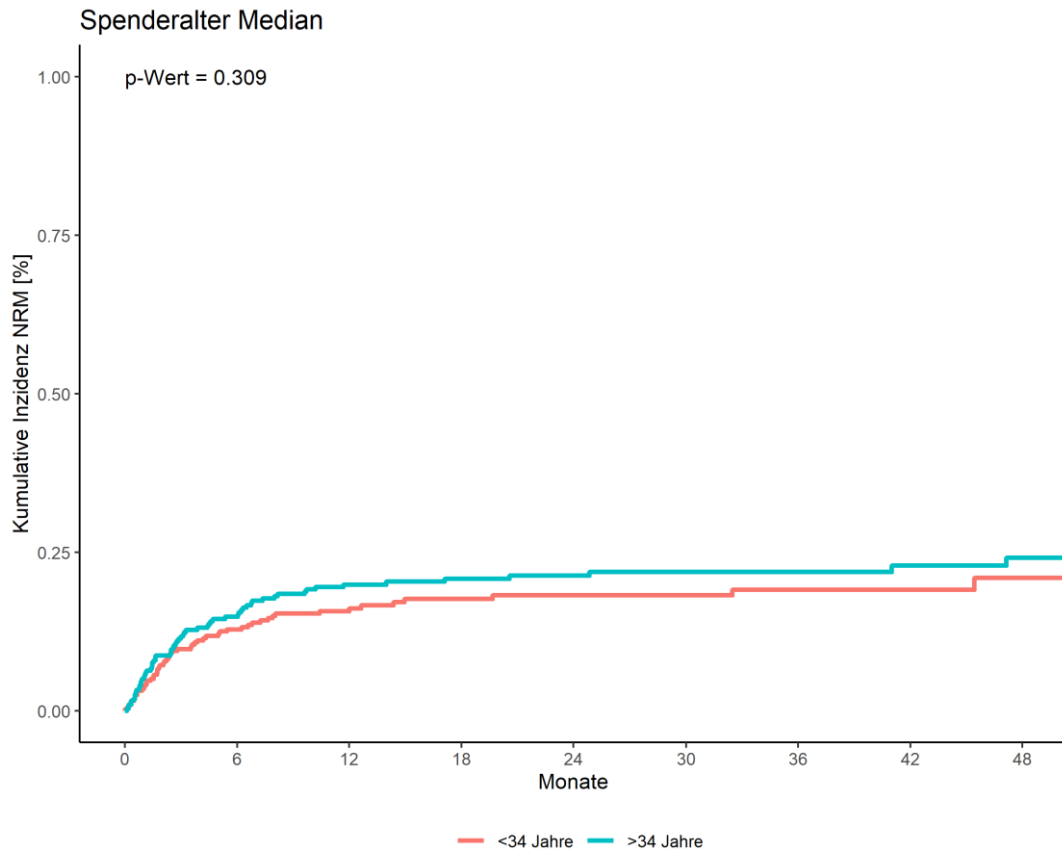


Der BMI ist hinsichtlich 2-Jahres-NRM nicht signifikant. Untergewichtige Patienten mit BMI-Werten <18,5 verstarben nach zwei Jahren zu 23% (95% KI: 10,5-36,2). Die größte Anzahl der Patienten mit BMI-Werten von 18,5-24,9 sowie 25-29,9 erzielten Sterberaten von 20% (95% KI: 17,9-22,8), sowie 20% (95% KI: 17,2-23,1). Patienten mit geringem (BMI: 30-34,9), moderatem (BMI: 35-39,9) und schweren (BMI: >40) Übergewicht verstarben zu 14% (95% KI: 10,4-18,6), 21% (95% KI: 5,7-36,6) bzw. überlebten den Beobachtungszeitraum von zwei Jahren nicht.

Weder signifikant war die alternative Gruppierung des BMI gruppiert nach Unter-, Normal- oder Übergewicht, noch die Gruppierung nach BMI-Werten unter 35 und darüber.

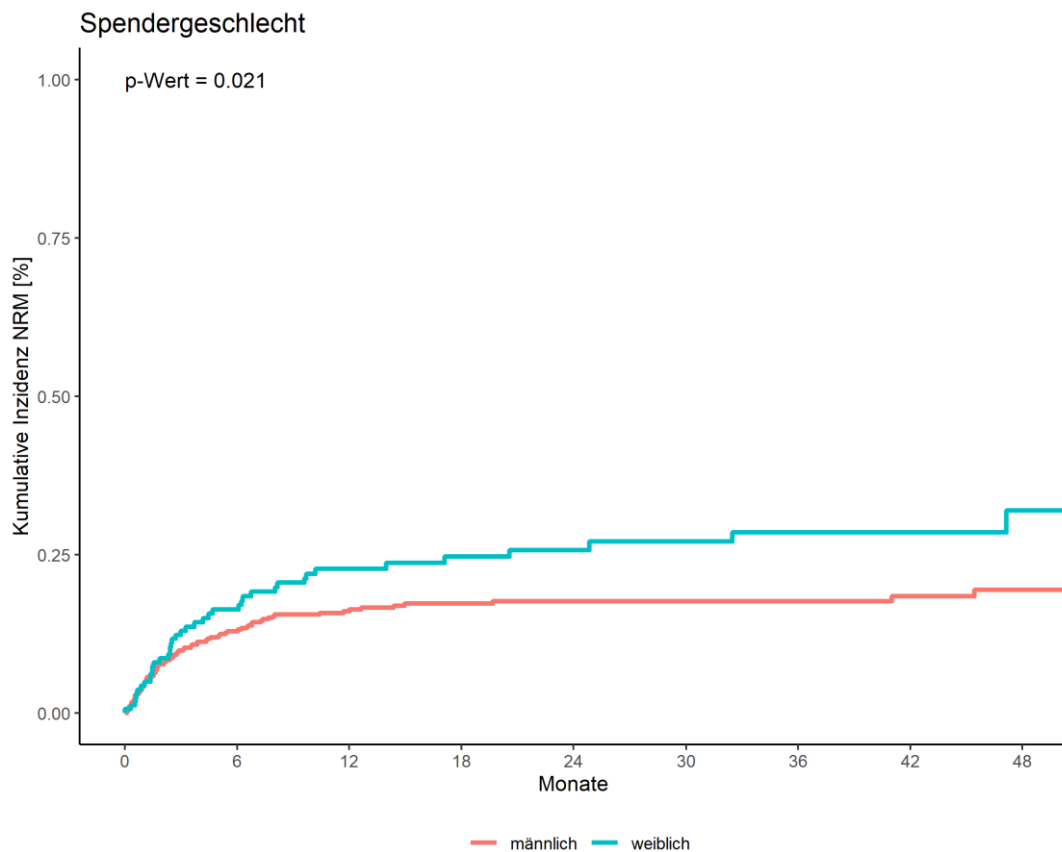
#### 4.1.3. 2-Jahres-NRM der Spendercharakteristika

Abbildung 11: 2-J-NRM des Spenderalters



Das Alter der Spender hatte keinen signifikanten Einfluss auf die 2-Jahres-NRM der Patienten. Während Patienten mit einem Transplantat von Spendern jünger als das mediane Alter von 34 Jahren versorgt wurden ein Versterben von 18% (95% KI: 15,9-20,5) aufwiesen, verzeichneten Patienten mit einem Transplantat von Spendern über 34 Jahren eine 2-Jahres-NRM von 21% (95% KI: 18,8-23,7).

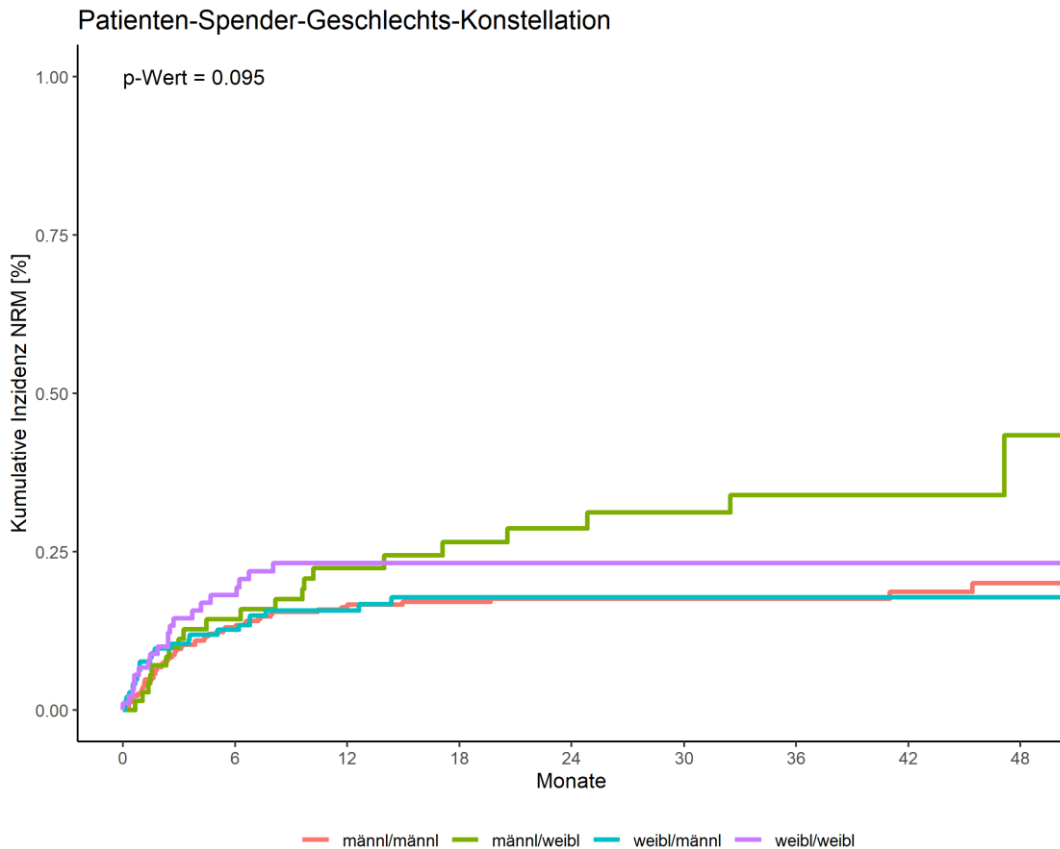
Abbildung 12: 2-J-NRM des Spendergeschlechts



Signifikant hingegen war, ob der Stammzellspender männlichen oder weiblichen Geschlechts war.

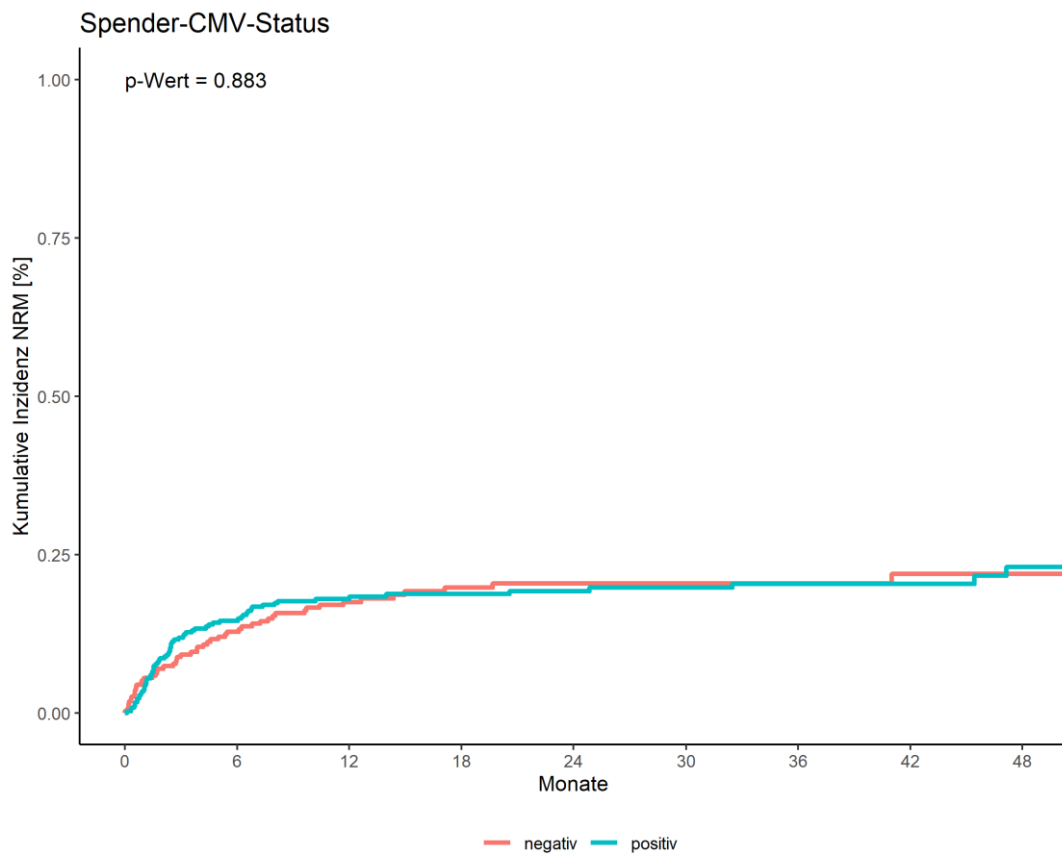
So verstarben 18% (95% KI: 15,8-19,5) der Patienten nach zwei Jahren, die ein Transplantat von einem männlichen Spender erhielten, jedoch 26% (95% KI: 22,0-29,4) der Patienten, die von einem weiblichen Spender Stammzellen erhielten und somit eine schlechtere Prognose hatten.

Abbildung 13: 2-J-NRM der Patienten-Spender-Geschlechtskonstellation



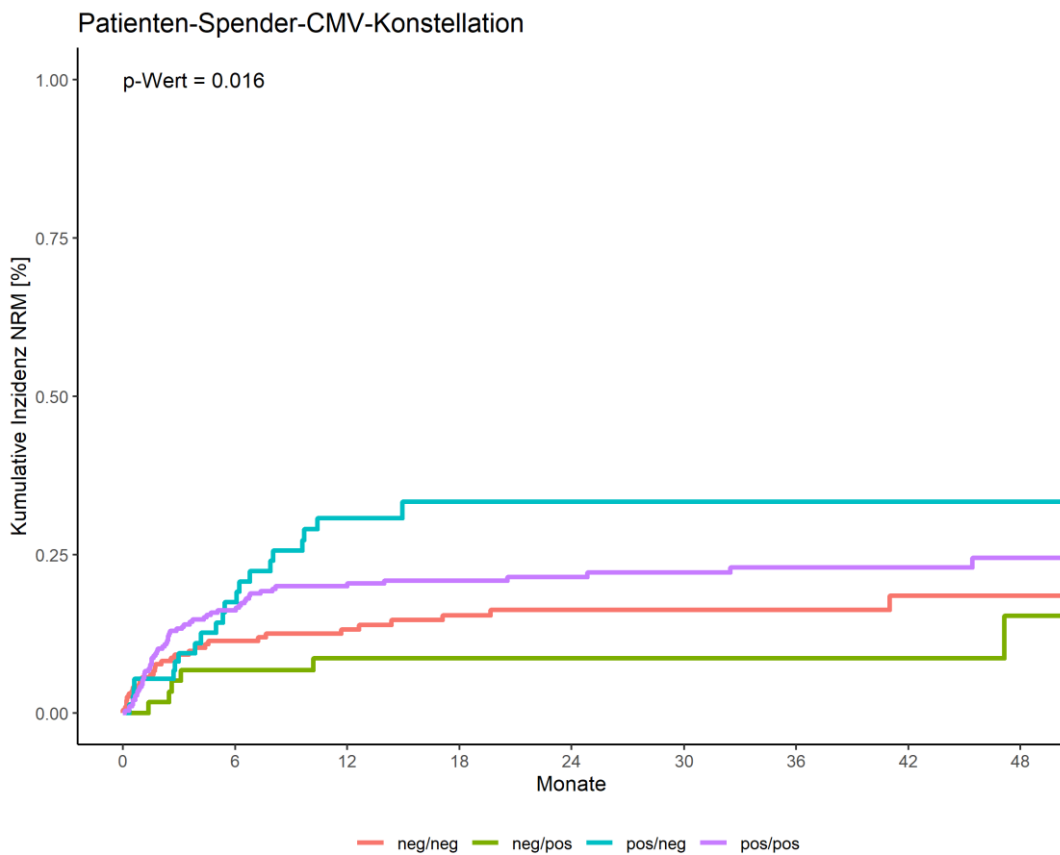
Die Patienten-Spender-Konstellation hinsichtlich des Geschlechts hatte keinen signifikanten Einfluss auf die 2-Jahres-NRM. Männliche bzw. weibliche Patienten, die Stammzellen eines männlichen Spenders erhielten, verzeichneten eine 2-Jahres-NRM von 17% (95% KI: 15,3-19,9) bzw. 18% (95% KI: 14,4-21,1). Weibliche Patientinnen, die ein Transplantat einer weiblichen Spenderin bekamen, verstarben nach zwei Jahren zu 23% (95% KI: 18,6-27,8). Die schlechteste Prognose hatten männliche Patienten, die mit Stammzellen einer weiblichen Spenderin transplantiert wurden, sie verstarben nach zwei Jahren zu 29% (95% KI: 22,7-34,6).

Abbildung 14: 2-J-NRM des Spender-CMV-Status



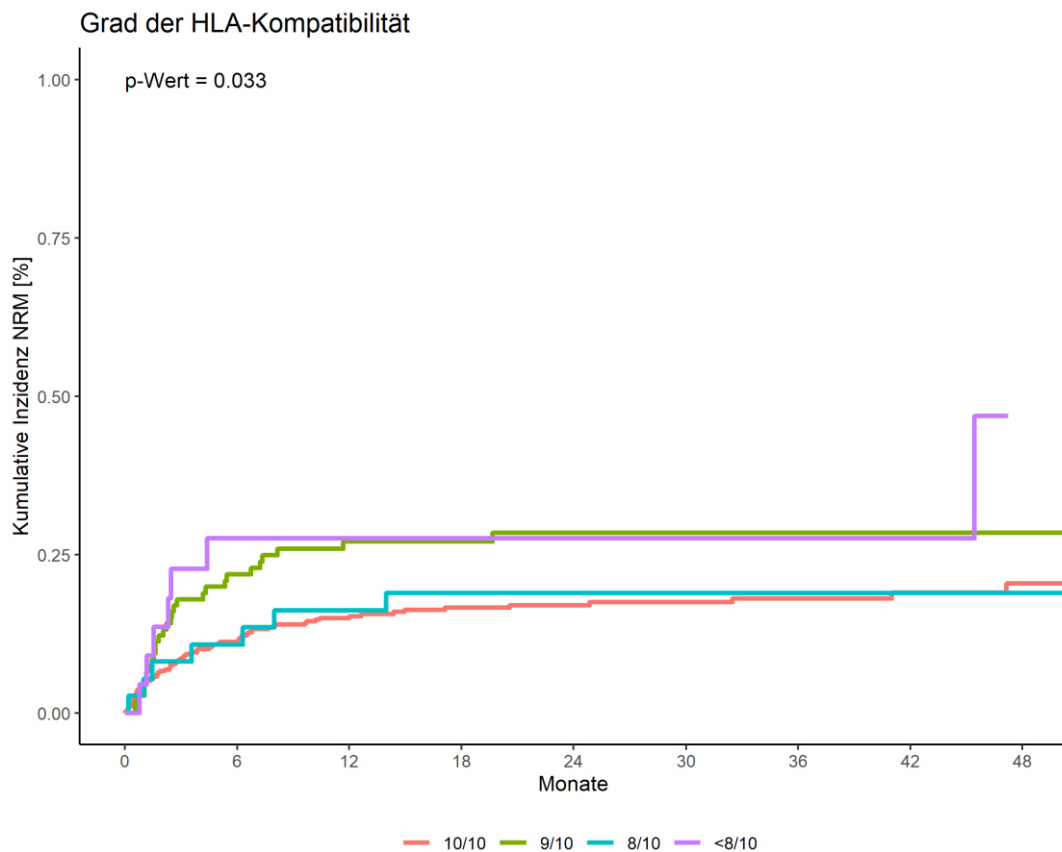
Ob ein Spender einen positiven oder negativen CMV-Status aufwies, war für die 2-Jahres-NRM nicht signifikant. So verstarben 19% (95% KI: 17,0-21,4) der Patienten nach zwei Jahren, die von einem CMV-positiven Spender Stammzellen erhielten, sowie 19% (95% KI: 17,0-21,4) der Patienten, die ein Transplantat eines CMV-negativen Spenders erhielten.

Abbildung 15: 2-J-NRM der Patienten-Spender CMV-positiv/negativ Konstellation



Einen signifikanten Einfluss auf die 2-Jahres-NRM hatte die Konstellation des Patienten-Spender CMV-Status. Patienten mit einem negativen CMV-Status, die mit CMV-positiven bzw. CMV-negativen Spender-Stammzellen transplantiert wurden, wiesen eine NRM von 9% (95% KI: 4,9-12,4) bzw. 16% (95% KI: 13,4-19,1) auf. CMV-positive Patienten, die mit CMV-positiven bzw. CMV-negativen Spender-Transplantaten versorgt wurden, verstarben nach zwei Jahren zu 21% (95% KI: 18,9-23,9) bzw. 33% (95% KI: 27,2-39,5).

Abbildung 16: 2-J-NRM des Grads der HLA-Kompatibilität

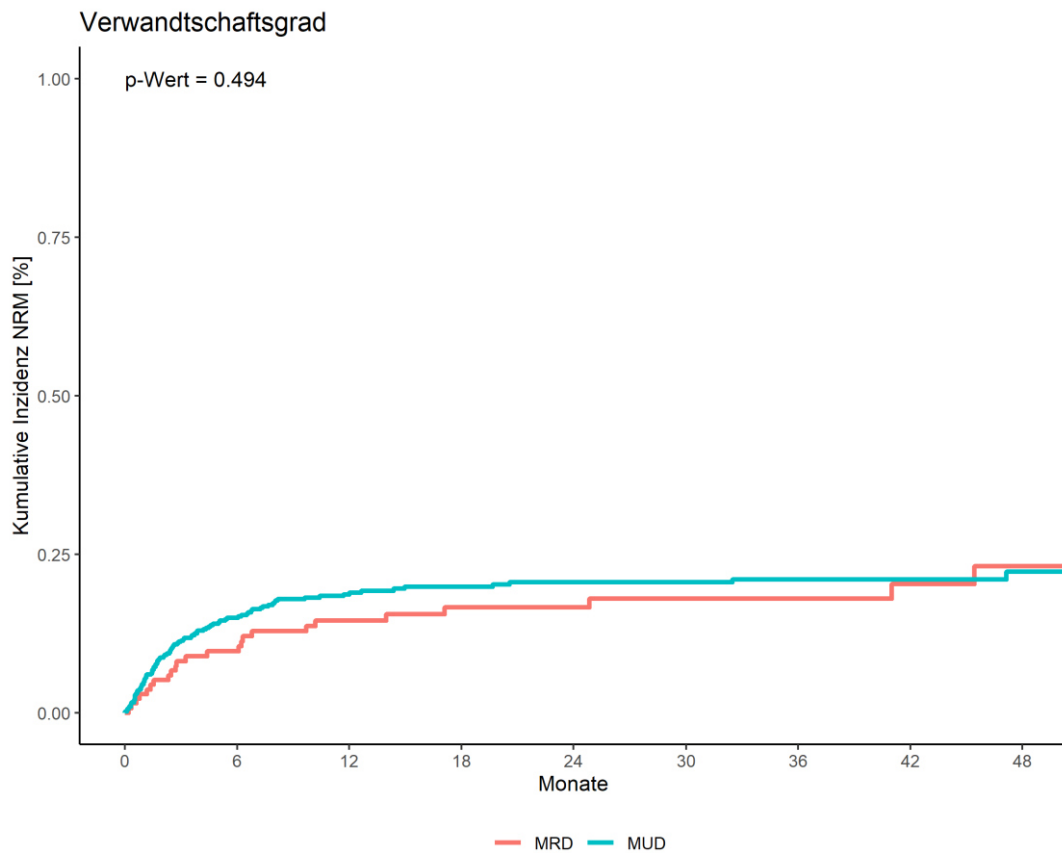


Ebenso signifikant war die Ausprägung der HLA-Übereinstimmung. Patienten, die ein voll-HLA-kompatibles 10/10 Transplantat erhielten, hatten eine ähnliche 2-Jahres-NRM von 17% (95% KI: 15,1-18,9) wie Patienten mit einer HLA-Kompatibilität von 8/10 bzw. 8/8 mit einer NRM von 19% (95% KI: 12,4-25,5). Teil-HLA-kompatible 9/10 Transplantationen führten zu einem Versterben nach zwei Jahren von 28% (95% KI: 23,9-32,9). Ähnliche Sterberaten mit 28% (95% KI: 17,7-37,4) lagen bei Patienten vor, die bei einer niedrigeren HLA-Kompatibilität als 8/10 transplantiert wurden.



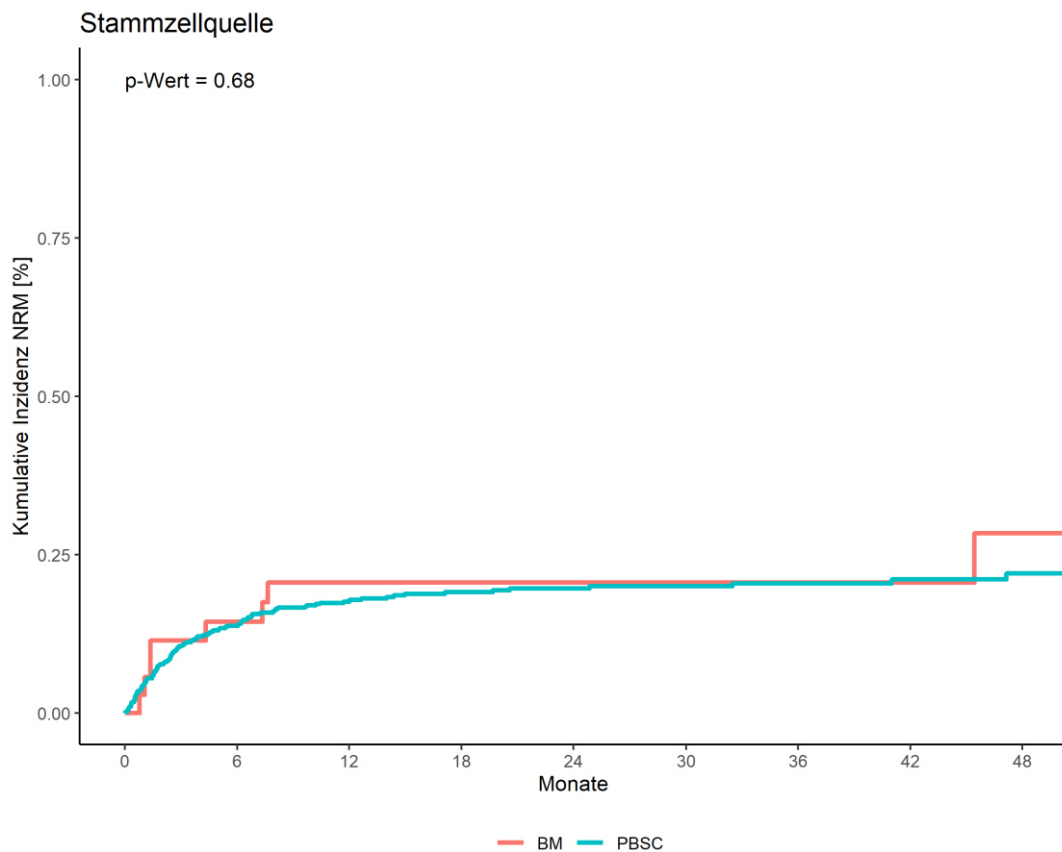
#### 4.1.4. 2-Jahres-NRM der Transplantation

Abbildung 17: 2-J-NRM des Verwandtschaftsgrades



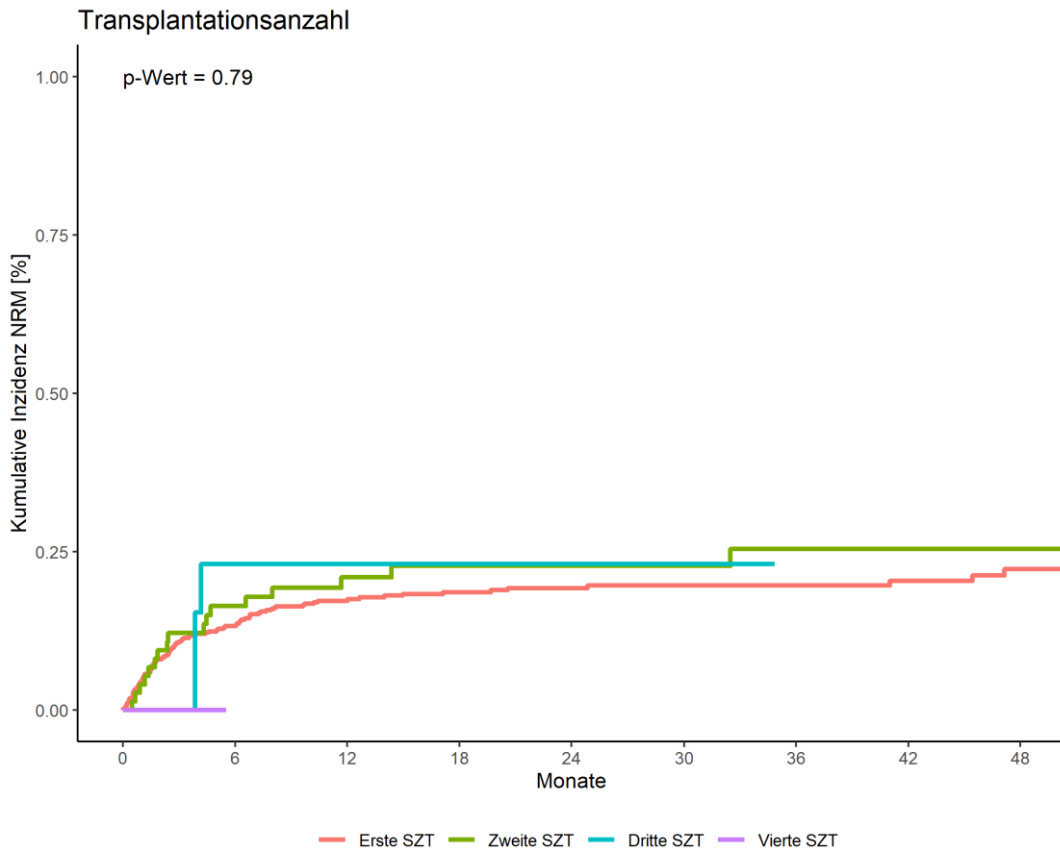
Keinen signifikanten Einfluss auf die Prognose hatte die Art der Verwandtschaft zwischen Spender und Empfänger. Demnach wiesen gematchte verwandte Spender eine Sterblichkeit nach zwei Jahren des Empfängers von 17% (95% KI: 13,2-20,0) auf, wobei gematchte unverwandte Spender zu einer 2-Jahres-NRM des Patienten von 21% (95% KI: 18,6-22,5) führten.

Abbildung 18: 2-J-NRM der Stammzellquelle



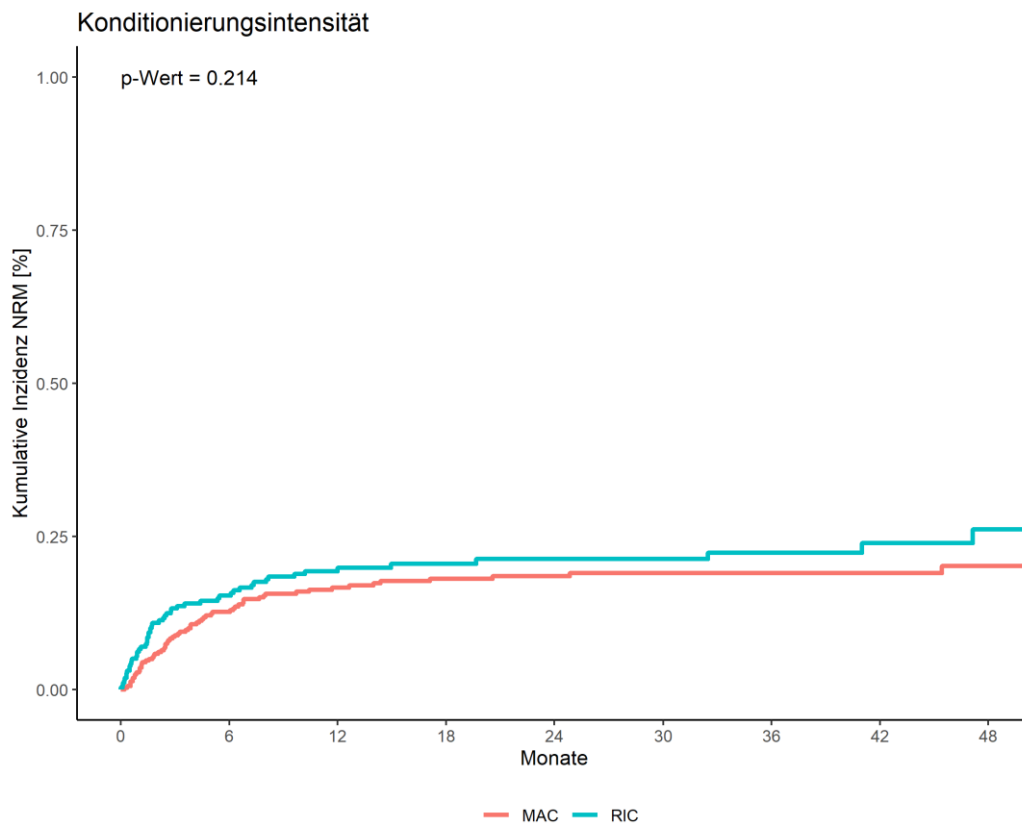
Weitaus häufiger wurden PBSC als KM-Zellen für eine Stammzelltransplantation genutzt, jedoch führte dies nicht zu einem signifikanten Überlebensvorteil. Patienten mit einer Stammzellspende aus PBSC verstarben nach zwei Jahren zu 20% (95% KI: 17,9-21,4), während Patienten mit einer Knochenmarkspende nach zwei Jahren zu 21% (95% KI: 13,5-27,7) verstarben.

Abbildung 19: 2-J-NRM der chronologischen Transplantationsanzahl



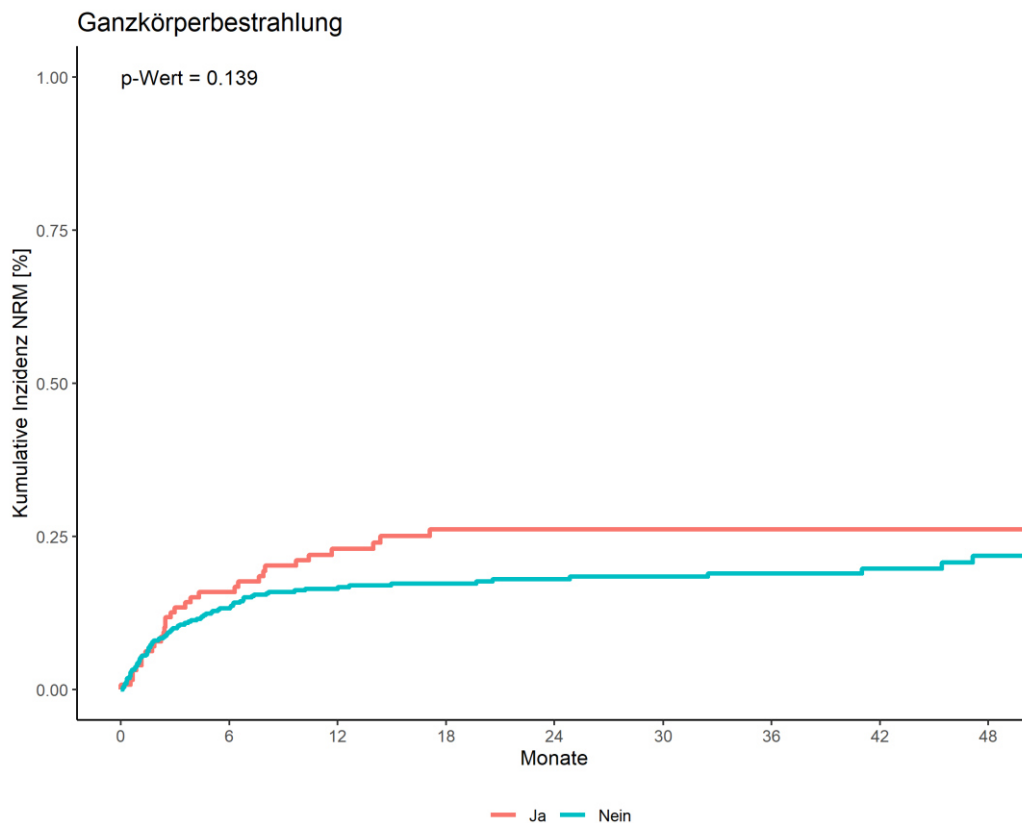
Die chronologische Anzahl der Stammzelltransplantationen stellte keine signifikante Ursache für ein wahrscheinlicheres Versterben unserer Patienten dar. Der größte Teil der Patienten erhielt ihre erste SZT, ihr versterben nach zwei Jahren betrug 19% (95% KI: 17,4-21,0). Patienten, die ihre zweite bzw. dritte SZT erhielten, verzeichneten eine 2-Jahres-NRM von 23% (95% KI: 17,7-27,9) bzw. 23% (95% KI: 10,6-35,5). Für Patienten, die ihre vierte Transplantation erhielten, liegen nach zwei Jahren keine Daten zur NRM vor.

Abbildung 20: 2-J-NRM der Konditionierungsintensität



Die Intensität des Konditionierungsregime war nicht signifikant für eine Überlebensprognose. Konditionierte Patienten mit verringerter Intensität wiesen eine 2-Jahres-NRM von 21% (95% KI: 18,6-24,0) auf. Die Prognose für Patienten mit myeloablativer Konditionierung belief sich hinsichtlich der NRM nach zwei Jahren auf 18% (95% KI: 16,4-20,6).

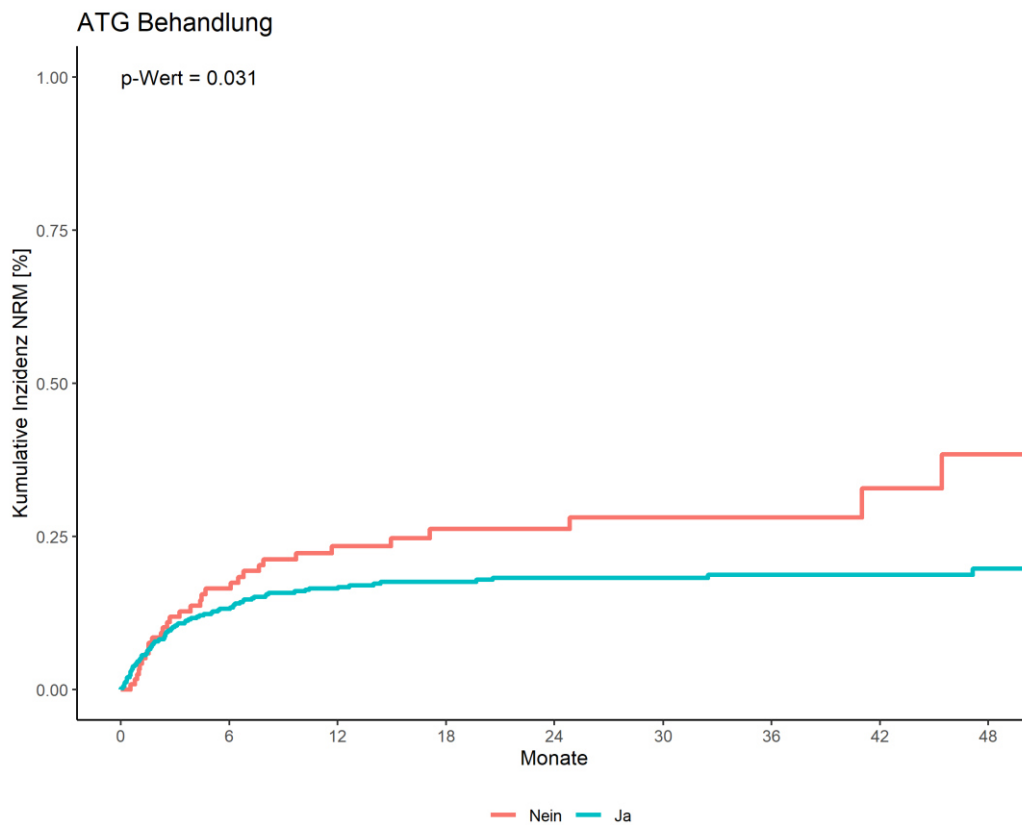
Abbildung 21: 2-J-NRM der Ganzkörperbestrahlung



Eine Ganzkörperbestrahlung wies keinen signifikanten Einfluss auf ein Versterben der Patienten auf. Bestrahlte Transplantierte verzeichneten eine 2-Jahres-NRM von 26% (95% KI: 22,0-30,2). Kam keine Bestrahlung zum Einsatz, verstarben die Patienten nach zwei Jahren zu 18% (95% KI: 16,2-19,8).

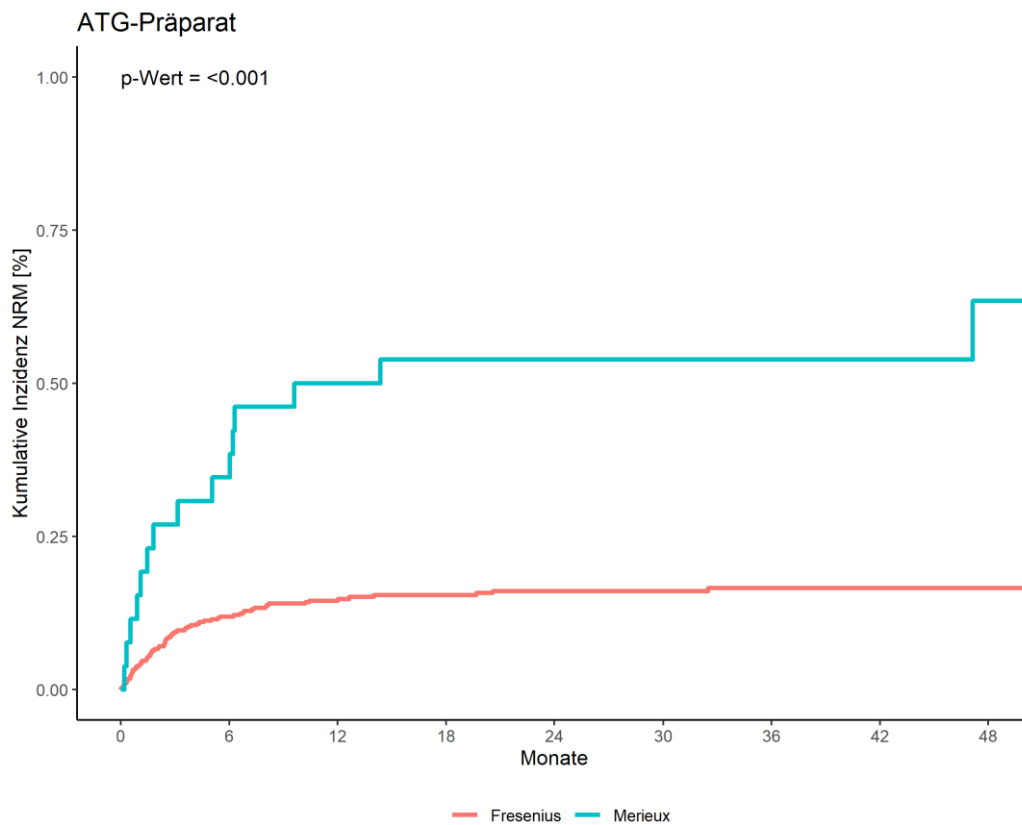
Eine weitere Gruppierung innerhalb der bestrahlten Kohorte in Hinsicht auf die Bestrahlungsdosis von mehr als 8Gy oder darunter konnte keinen Überlebensvorteil hinsichtlich der 2-Jahres-NRM feststellen.

Abbildung 22: 2-J-NRM der ATG-Behandlung



Patienten, die ATG erhielten, hatten eine signifikant niedrigere Wahrscheinlichkeit für eine 2-Jahres-NRM. Ihr kumulierter Prozentsatz nach zwei Jahren betrug 18% (95% KI: 16,4-20,0). Transplantierte Patienten, die ohne ATG therapiert wurden, verstarben nach zwei Jahren zu 26% (95% KI: 21,8-30,6).

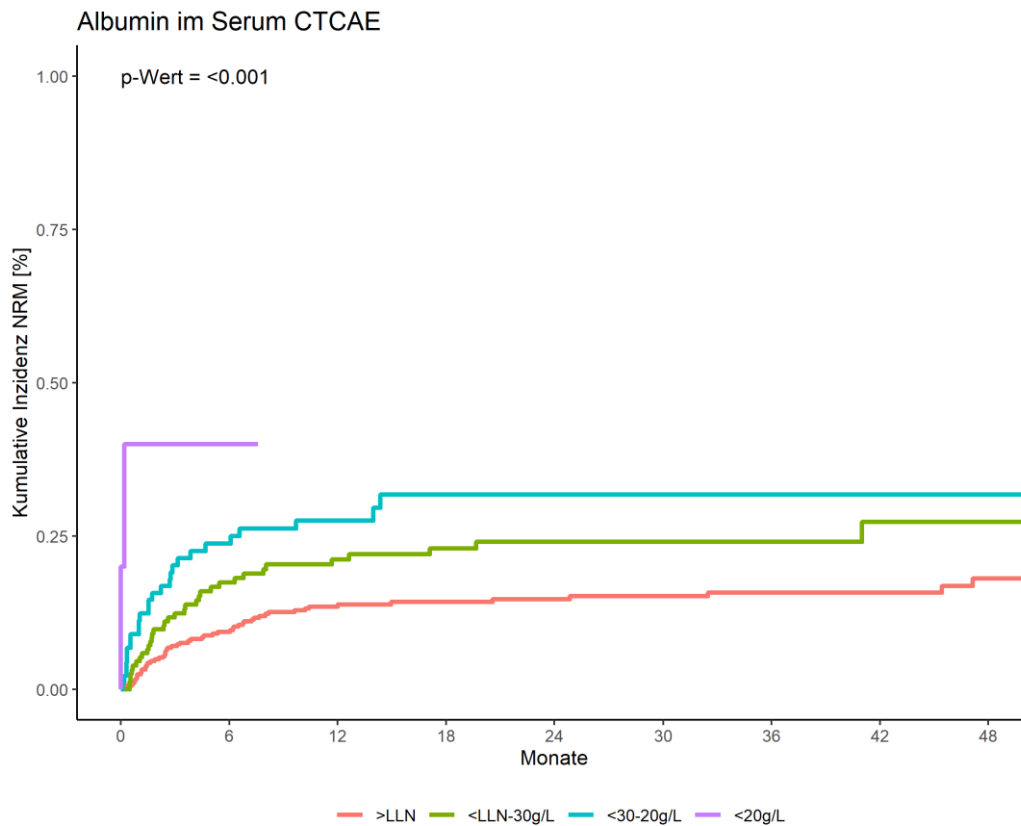
Abbildung 23: 2-J-NRM des ATG-Präparats



Weiter signifikant war die Art der ATG-Gabe. Patienten, die eine ATG-Therapie mit dem Präparat Fresenius erhielten, wiesen eine 2-Jahres-NRM von 16% (95% KI: 14,3-17,9) auf, während Patienten, die das Präparat Merieux erhielten, nach zwei Jahren ein Versterben von 54% (95% KI: 43,7-64,0) verzeichneten.

#### 4.1.5. 2-Jahres-NRM der Laborparameter

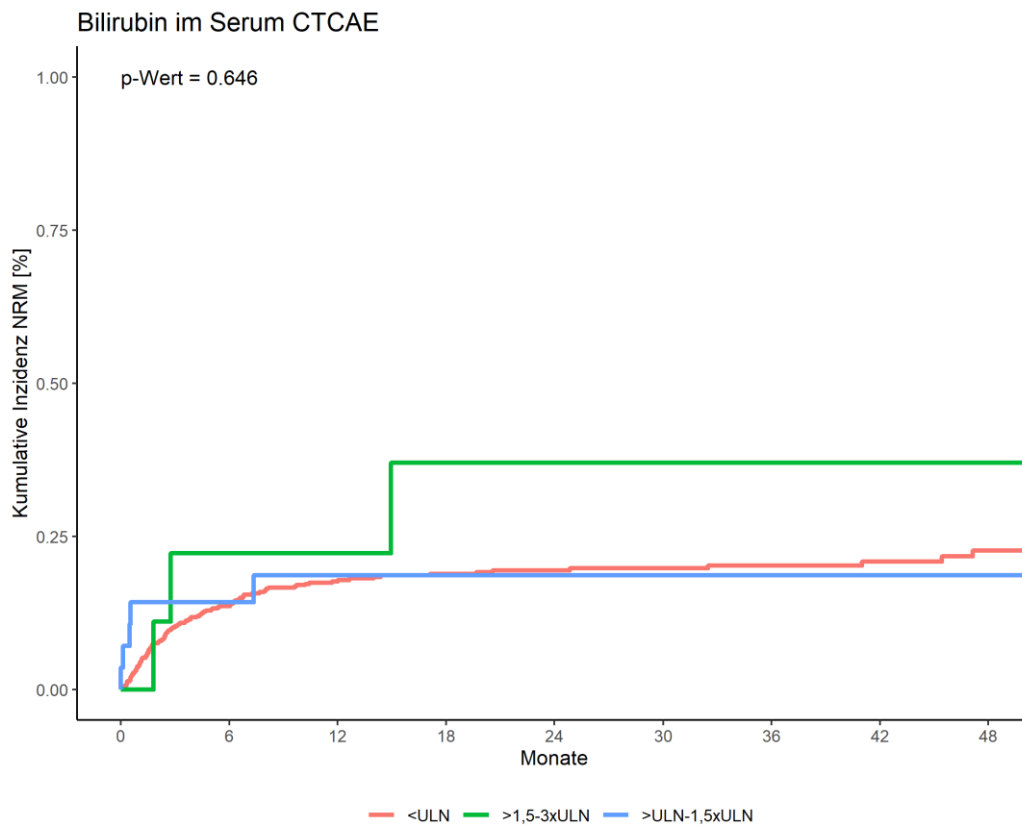
Abbildung 24: 2-J-NRM des Albumins



Hinsichtlich des Albumins kann eine signifikante Prognoseabschätzung für die NRM gegeben werden. Zum Zeitpunkt der 2-Jahres-NRM hatten Patienten, die Albumin-Werte über dem LLN (Grad 0) aufwiesen die beste Überlebensprognose mit einer NRM von 15% (95% KI: 12,7-16,6), gefolgt von Patienten mit LLN-30g/l (Grad 1) mit NRM-Raten von 24% (95% KI: 20,4-27,7). Patienten mit Albumin-Werten zwischen 20-30g/l (Grad 2) verstarben nach zwei Jahren zu 32% (95% KI: 26,3-37,2). Die schlechteste Prognose hatten Patienten mit Albumin-Werten unter 20g/l (Grad 3); kein Patient dieser Gruppe wurde hinsichtlich der NRM für zwei Jahre beobachtet.

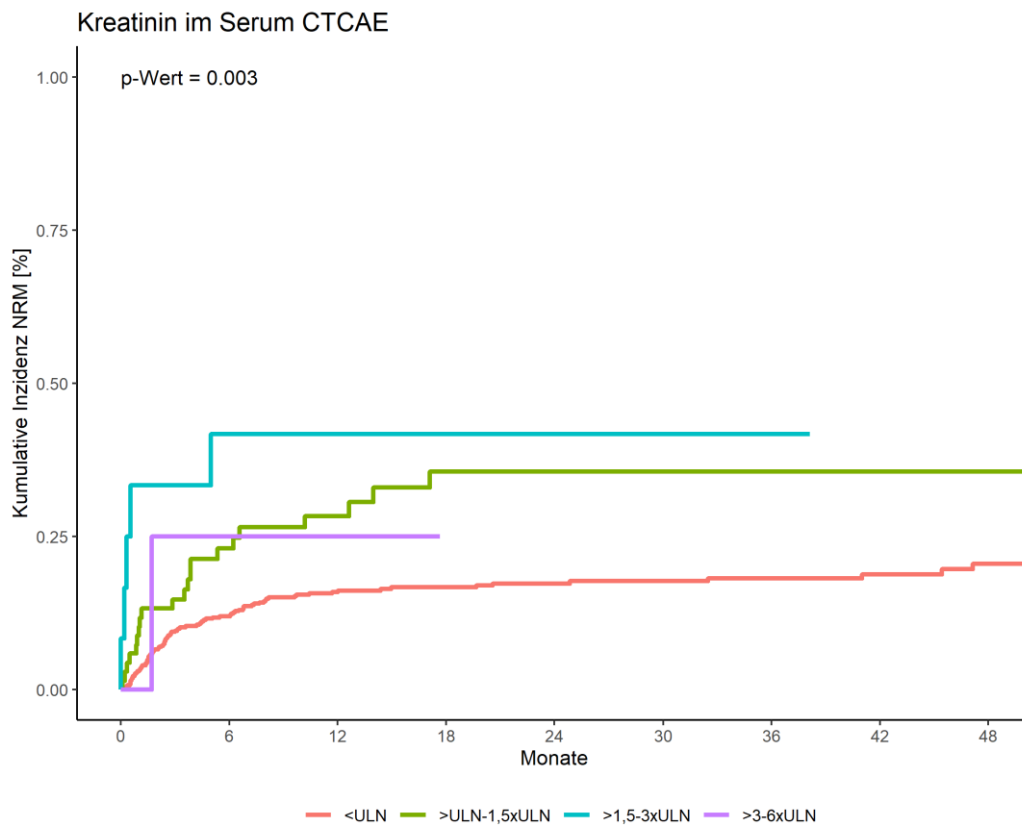


Abbildung 25: 2-J-NRM des Bilirubins



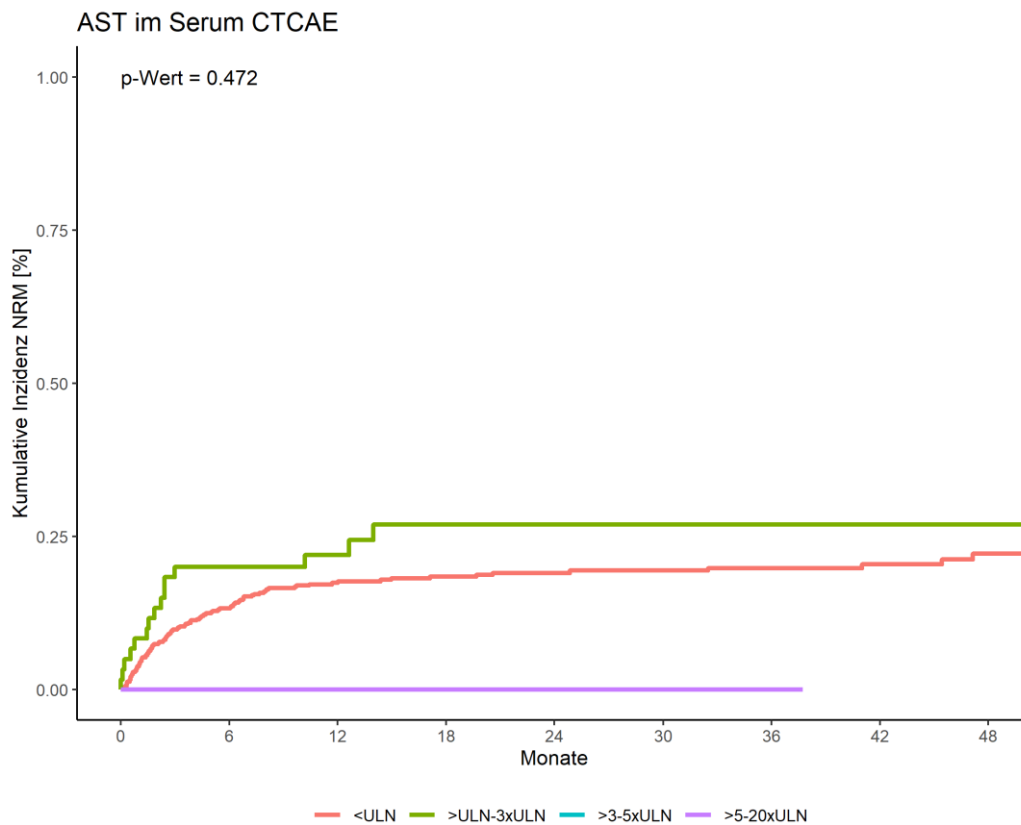
Es konnte kein signifikantes Ergebnis bezüglich des Gesamtbilirubins getroffen werden. Die 2-Jahres-NRM für Patienten mit Bilirubin-Werten unter dem ULN (Grad 0) betrug 19% (95% KI: 17,7-21,2), ähnliches konnte für Patienten mit Werten zwischen ULN-1,5xULN (Grad 1) beobachtet werden, sie hatten eine NRM von 19% (95% KI: 10,9-26,4) zu verzeichnen. Erreichte Bilirubin-Werte von 1,5-3xULN (Grad 2) führten in 37% (95% KI: 17,2-56,8) der Fälle zu einem Versterben nach zwei Jahren.

Abbildung 26: 2-J-NRM des Kreatinins



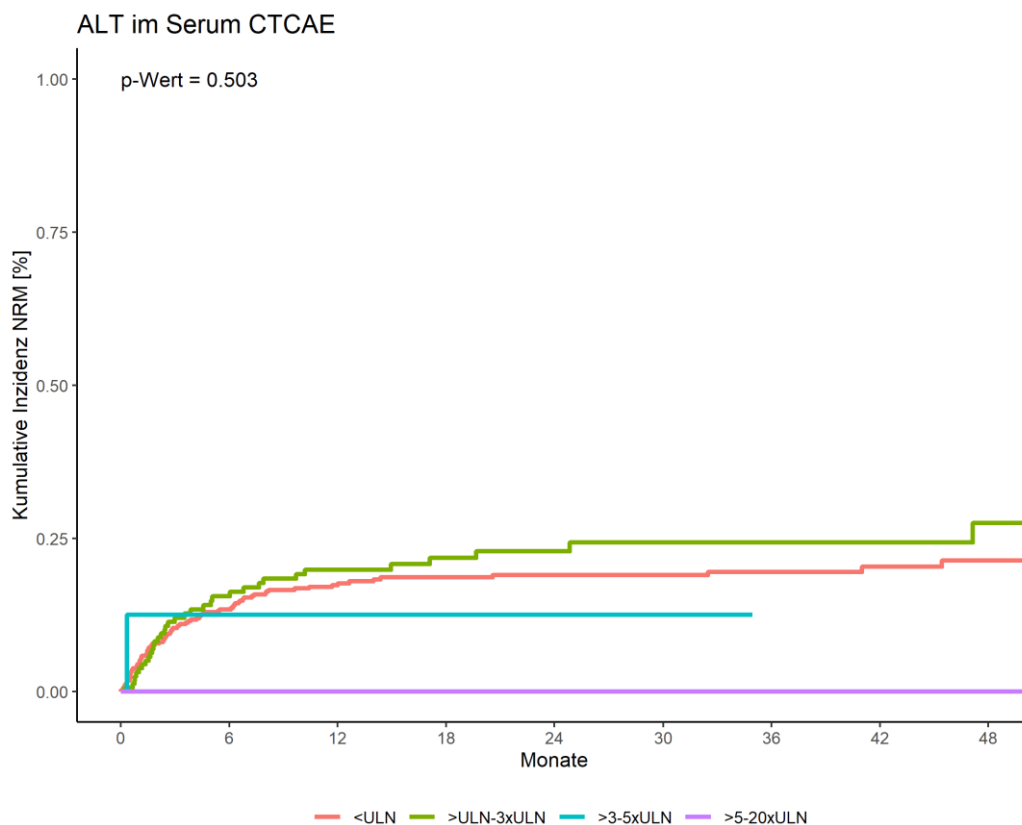
Betrachtet man die Kreatinin-Werte, lässt sich eine 2-Jahres-NRM signifikant abschätzen. Patienten mit einem Kreatinin-Wert unter dem ULN (Grad 0) hatten mit 17% (95% KI: 15,6-19,0) Versterben nach zwei Jahren die beste Prognose, gefolgt von Werten zwischen ULN-1,5xULN (Grad 1) mit 36% (95% KI: 29,0-42,1) Versterben. Die Patienten mit einem Kreatinin von 3-6xULN (Grad 2) hatten die schlechteste Überlebensprognose mit einer 2-Jahres-NRM von 42% (95% KI: 26,6-56,8). Kein Patient wies eine NRM für Werte über 6xULN (Grad 3) nach zwei Jahren auf. Außerdem enthielt die Trainingskohorte keinen Patienten mit Kreatinin-Werten über 6xULN (Grad 4).

Abbildung 27: 2-J-NRM der AST



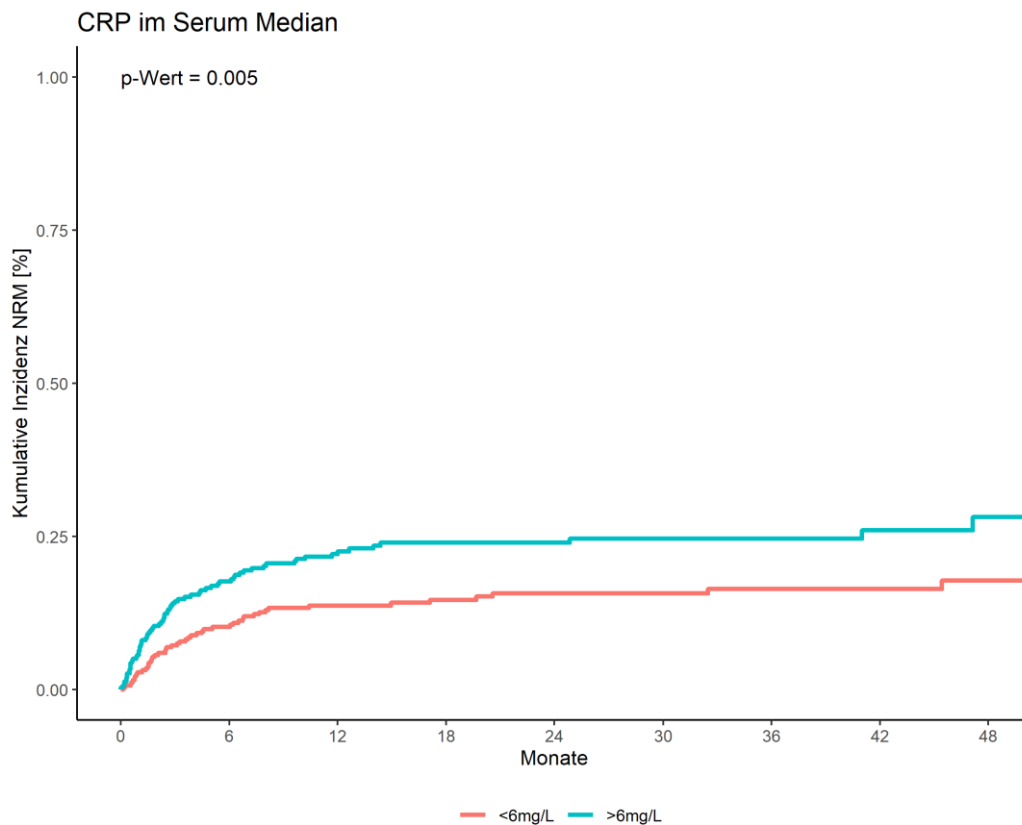
Die Laborwerte der Aspartat-Aminotransferase (AST) wiesen keinen signifikanten Zusammenhang für die NRM auf. Die größte Gruppe der Patienten mit AST-Werten unter dem ULN (Grad 0) hatte ein Versterben nach zwei Jahren von 19% (95% KI: 17,3-20,8), gefolgt von der Gruppe mit Werten zwischen ULN-1,5xULN (Grad 1) mit der Sterberate von 27% (95% KI: 20,7-33,1). Lediglich ein Patient konnte dem Grad 2 mit Werten zwischen 3-5xULN und zwei Patienten dem Grad 3 mit Werten zwischen 5-20xULN zugeordnet werden, für sie konnte nach zwei Jahren keine NRM-Beobachtung ausgemacht werden.

Abbildung 28: 2-J-NRM der ALT



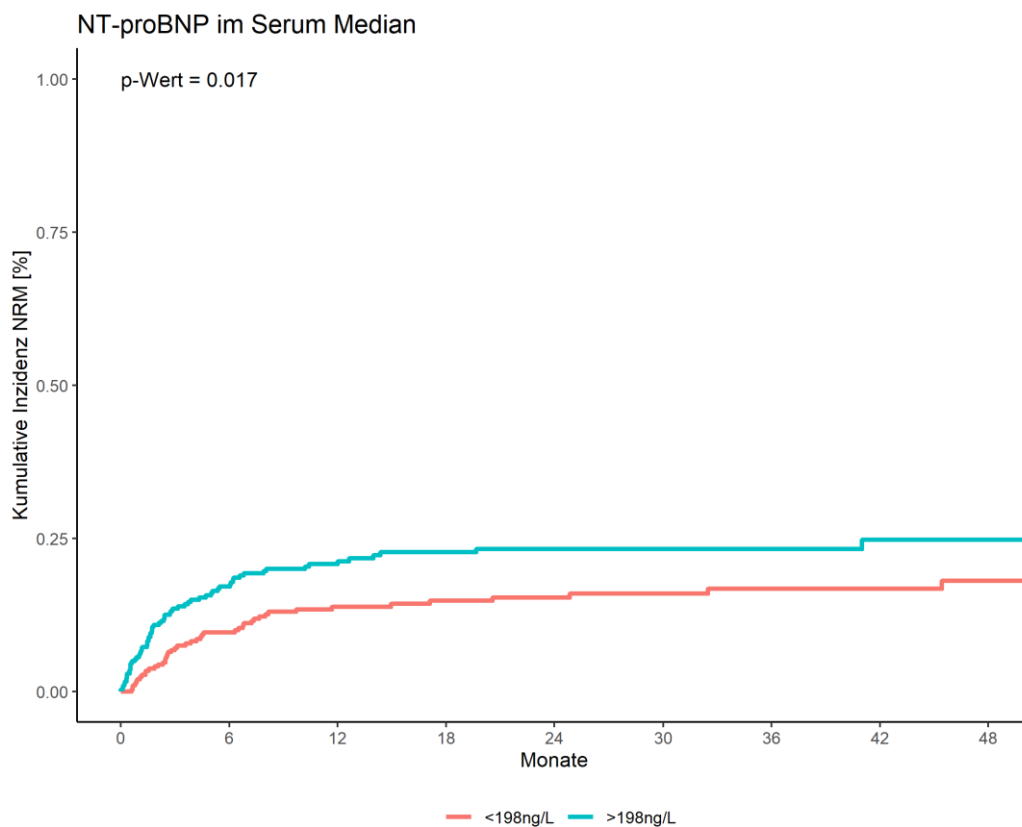
Ebenso konnte kein signifikanter Zusammenhang der Alanin-Aminotransferase (ALT) in Hinblick auf die NRM ermittelt werden. Der größte Anteil der Patienten mit ALT-Werten unter dem ULN (Grad 0) wiesen eine 2-Jahres-NRM von 19% (95% KI: 17,1-20,9) auf, gefolgt von den Patienten des 1. Grads mit einer ALT von ULN-3xULN mit 23% (95% KI: 19,3-26,5). Werte zwischen 3-5xULN (Grad 2) wiesen ein Versterben von 13% (95% KI: 0-25,0) nach zwei Jahren auf und Werte von 5-20xULN (Grad 3) ergaben kein NRM-Ereignis. Die Testung der beiden Kohorten auf Unabhängigkeit mittels Chi-Quadrat-Test ergab jedoch ein signifikantes Ergebnis mit  $p=0,04$ .

Abbildung 29: 2-J-NRM des CRP



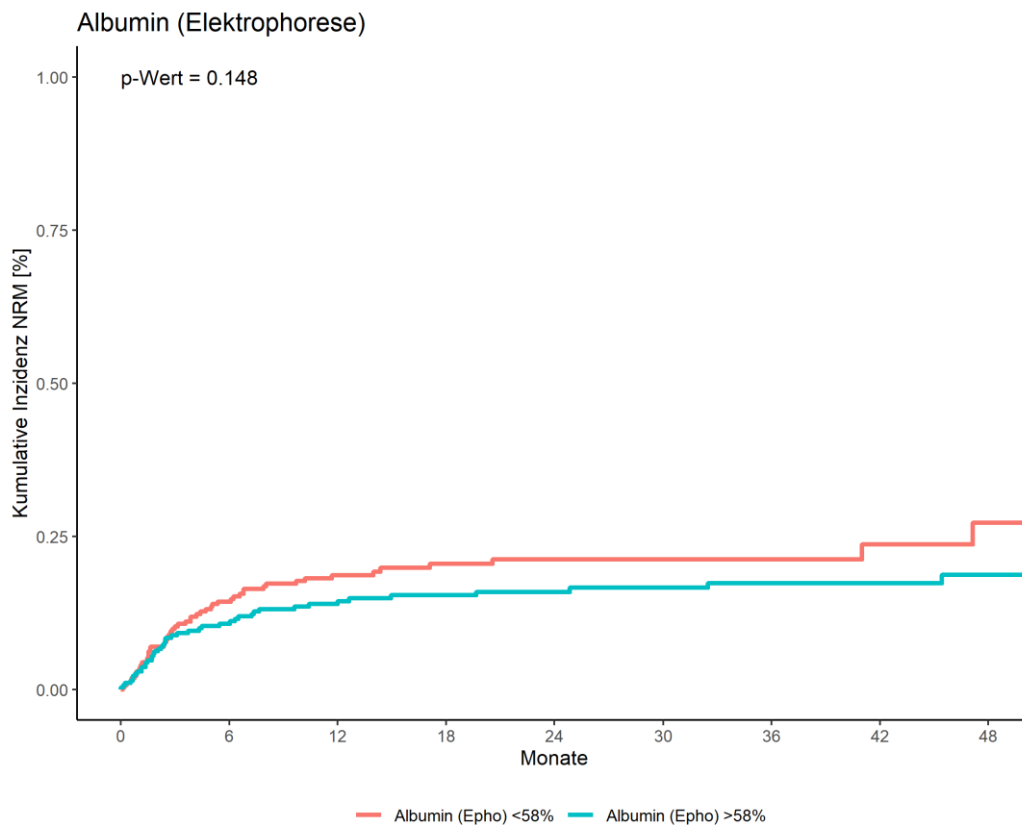
Hinsichtlich des CRP-Werts kann eine signifikante Prognose für die NRM gegeben werden. Patienten, die einen CRP-Wert unterhalb des Medians von 6mg/l aufwiesen, zeigten eine 2-Jahres-NRM von 16% (95% KI: 13,5-17,9), während Patienten mit Werten ab 6mg/l und höher ein Versterben von 24% (95% KI: 21,4-26,5) aufwiesen.

Abbildung 30: 2-J-NRM des proBNP



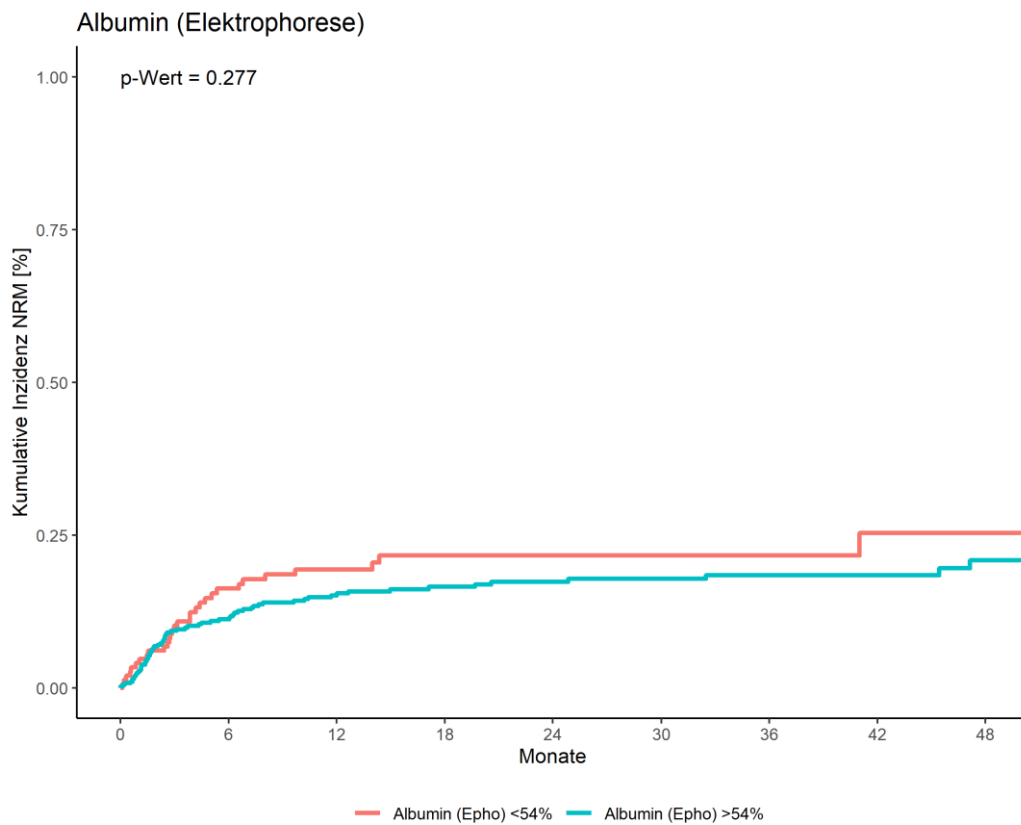
Signifikant ist auch der proBNP-Wert bezüglich einer NRM-Aussage. So verstarben 15% (95% KI: 13,1-17,6) der Patienten, bei denen ein niedrigerer proBNP-Wert als der Median von 198ng/l ermittelt wurde. Bei Patienten, die mindestens Werte von 198ng/l zeigten, ist eine 2-Jahres-NRM von 23% (95% KI: 20,7-25,8) festzustellen.

Abbildung 31: 2-J-NRM für Albumin (Elektrophorese) Median



Keine signifikante Mortalitäts-Aussage kann für das Albumin aus der Elektrophorese getroffen werden. Patienten mit Werten unterhalb des Medians von 58% starben zu 21% (95% KI: 18,6-23,9), während Patienten mit mindestens 58% und höher Sterberaten von 16% (95% KI: 13,6-18,2) aufzeigten.

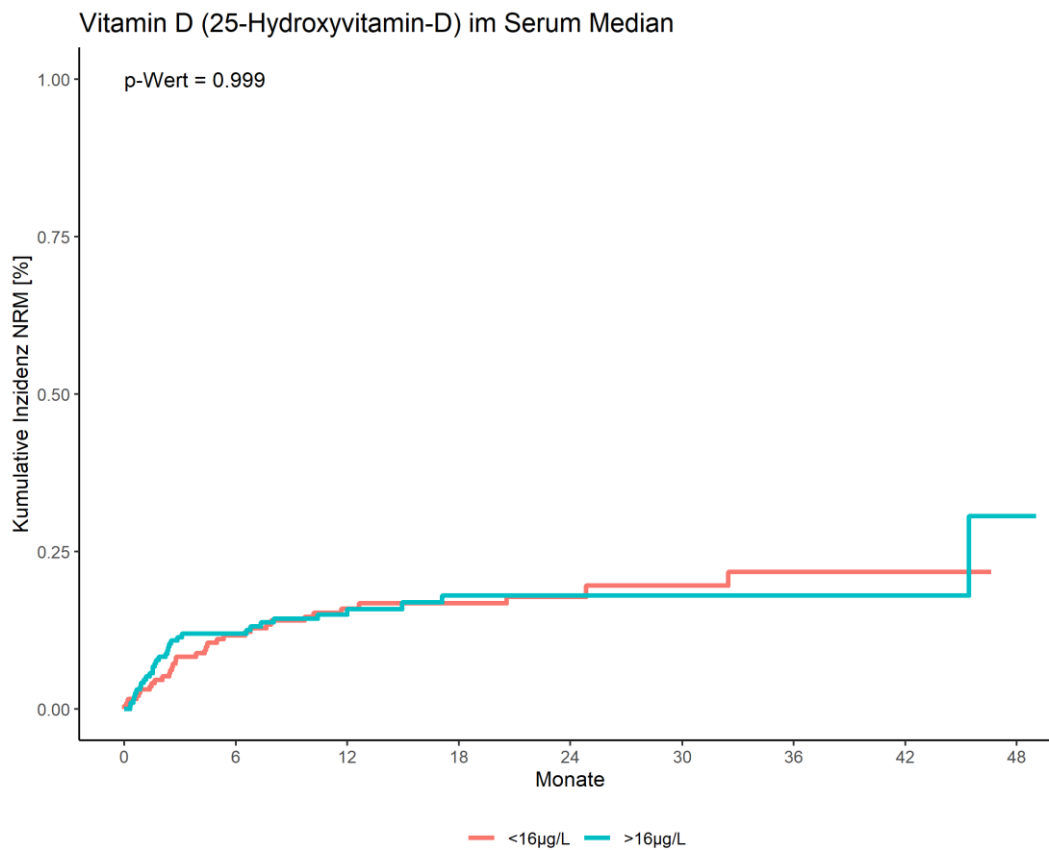
Abbildung 32: 2-J-NRM für Albumin (Elektrophorese) 1. Quartil



Da der Median des Albumins aus der Elektrophorese innerhalb der Normgrenzen liegt, wurde die NRM hinsichtlich des 1. Quartils (54%) untersucht. Jedoch konnten hier erneut kein signifikantes Ergebnis erzielt werden.

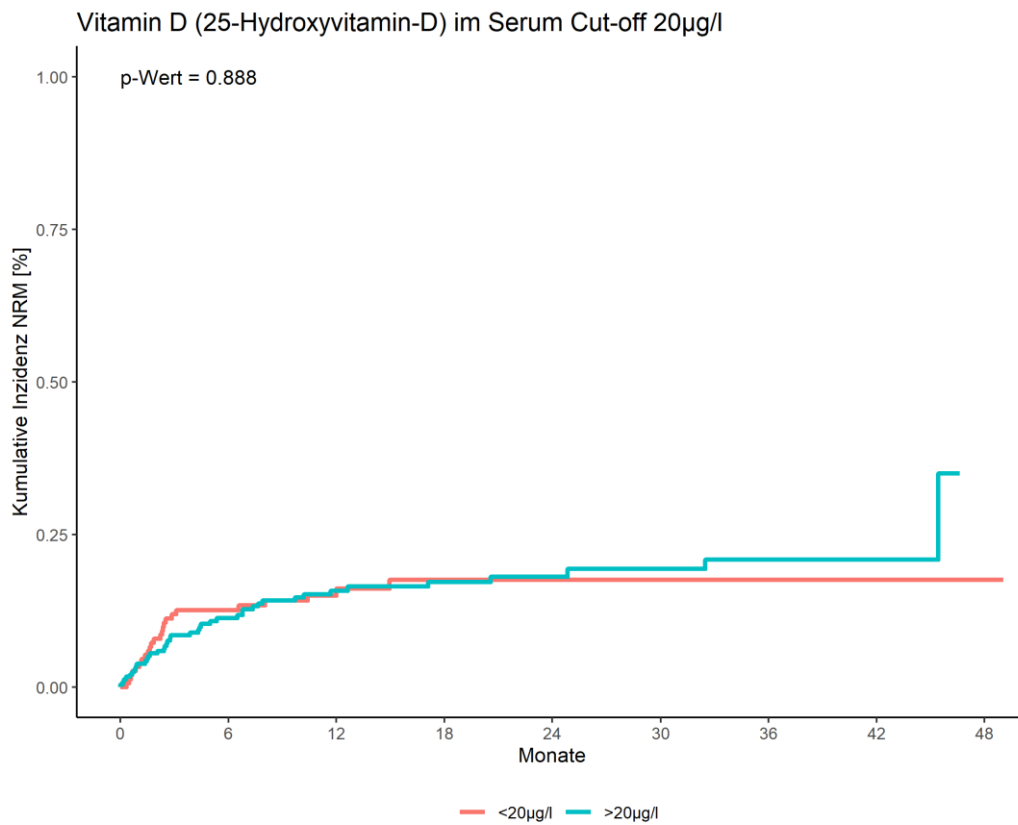


Abbildung 33: 2-J-NRM des Vitamin D



Keine Signifikanz bezüglich der NRM konnte für das Vitamin D festgestellt werden. Transplantierte, die niedrigere Werte als der Median von 16µg/l aufwiesen, hatten eine 2-Jahres-NRM von 18% (95% KI: 14,8-20,8). Werte, die mindestens 16 µg/l überschritten, waren mit einer NRM von 18% (95% KI: 14,9-21,1) assoziiert.

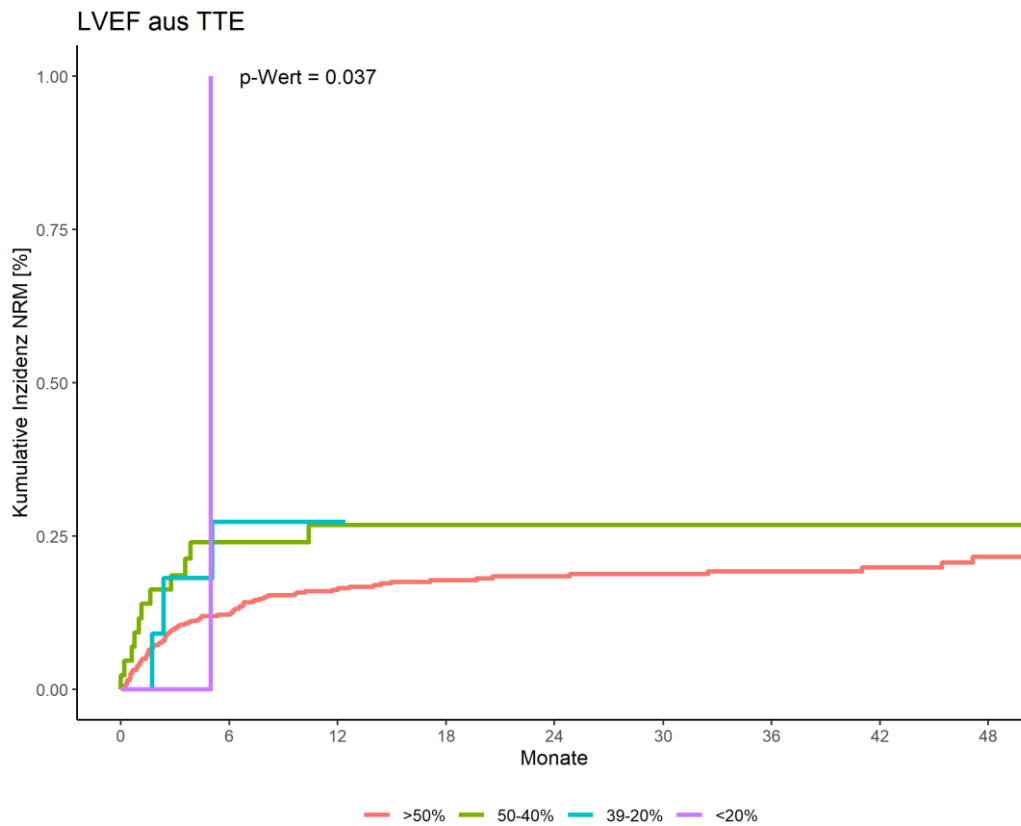
Abbildung 34: 2-J-NRM des Vitamin D Cut-off 20µg/l



Auch hier lieferte eine weitere Gruppierung des 1. Quartils mit einem alternativer Cut-off entsprechend des Grenzwerts für Vitamin D von 20µg/l keine signifikanten Ergebnisse.

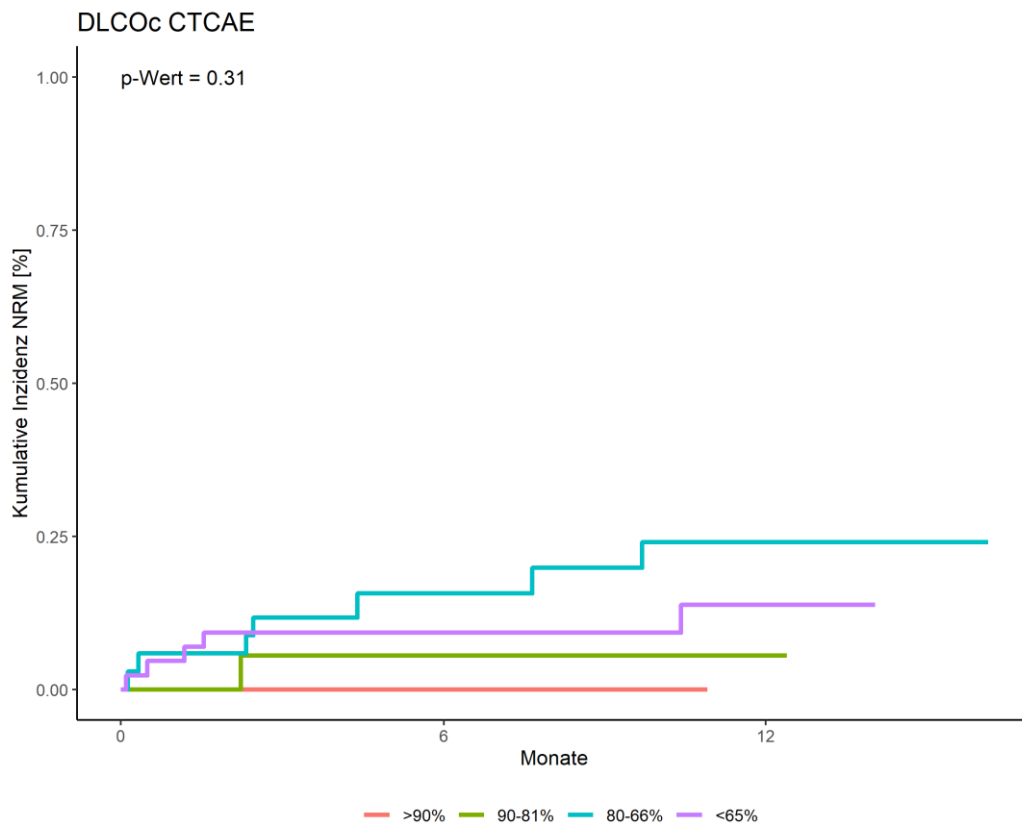
#### 4.1.6. 2-Jahres-NRM der Funktionsparameter

Abbildung 35: 2-J-NRM der transthorakalen Echokardiografie



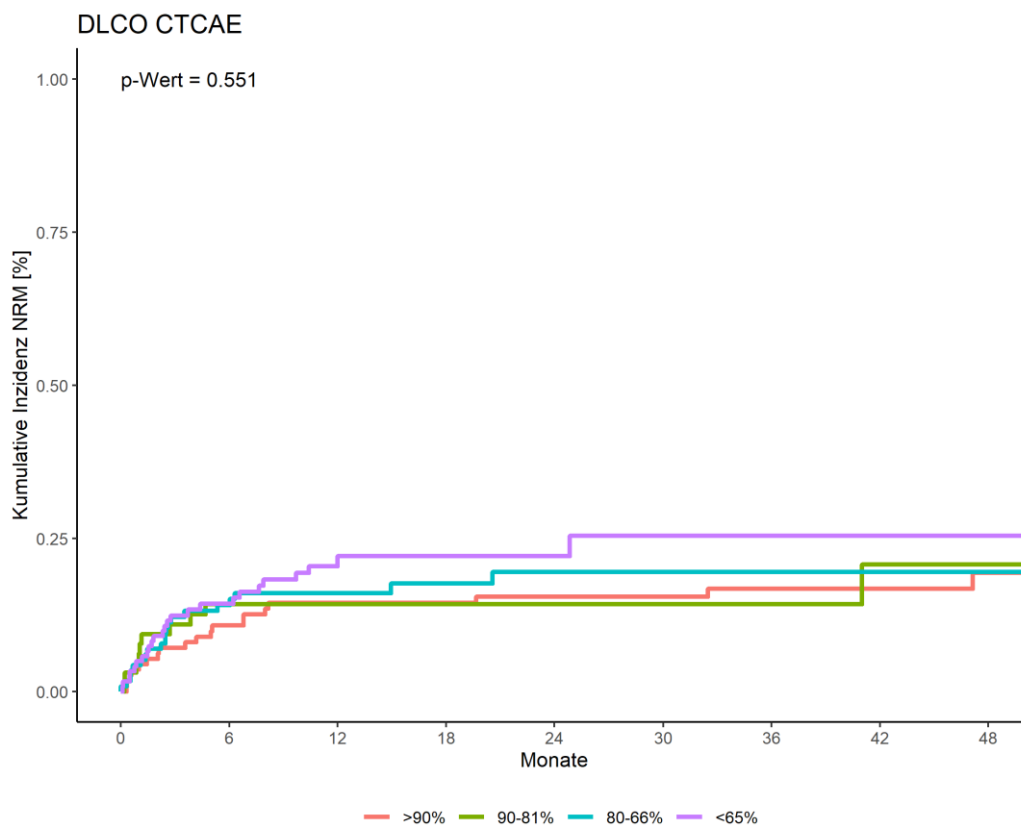
Die Untersuchung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) in der transthorakale Echokardiografie (TTE) zeigte einen signifikanten Einfluss auf die NRM. Patienten, die in der TTE eine LVEF von über 50% (Grad 0) erreichten, hatten die beste Prognose mit einem Versterben nach zwei Jahren von 18% (95% KI: 16,6-20,2). Erreichten Patienten eine LVEF von 40-50% (Grad 2), konnte eine 2-Jahres-NRM von 27% (95% KI: 19,7-33,9) gezeigt werden. Kein Patient in der untersuchten Kohorte konnte zum Zeitpunkt zwei Jahre nach Transplantation hinsichtlich der NRM beobachtet werden, wenn LVEF-Werte von 20-39% (Grad 3) erzielt wurden. Lediglich ein Patient wies eine schlechtere LVEF von unter 20% (Grad 4) auf und verstarb an der Therapie, bevor eine Aussage über die 2-Jahres-NRM getroffen werden konnte.

Abbildung 36: 2-J-NRM der DLCOc



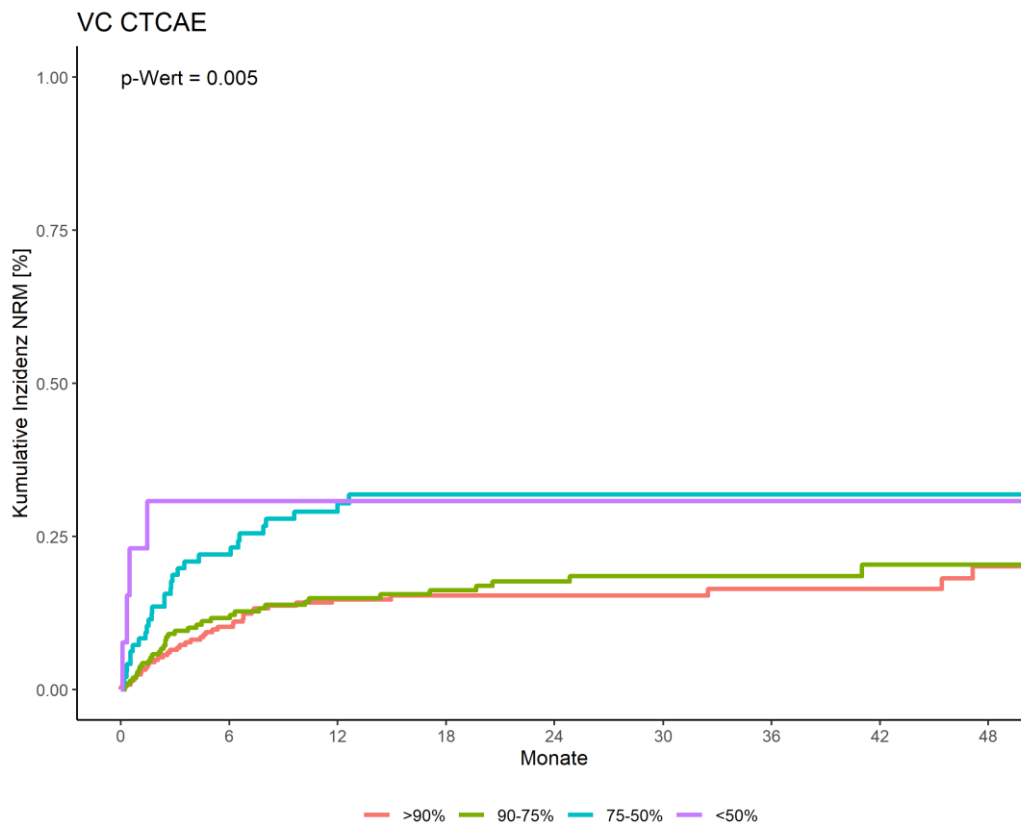
Die korrigierte DLCO konnte nur von einem kleinen Teil der Patienten erhoben werden, ihr Einfluss auf die NRM zeigt sich als nicht signifikant. Außerdem erreicht kein Patient in unserem Beobachtungszeitraum die zwei Jahres Grenze für eine Abschätzung der 2-Jahres-NRM.

Abbildung 37: 2-J-NRM der DLCO



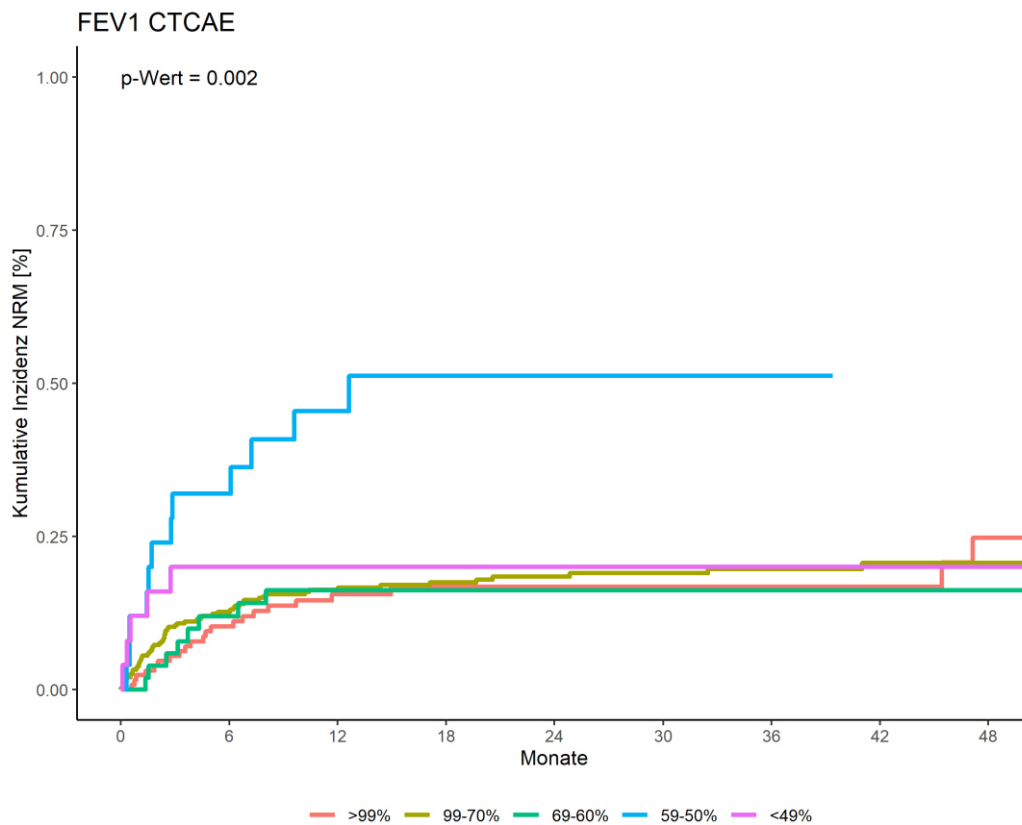
Die DLCO liefert kein signifikantes Ergebnis für eine Mortalitätsprognose. Patienten mit einer DLCO von mehr als 90% (Grad 0) zeigen eine 2-Jahres-NRM von 15% (95% KI: 12,0-19,0), gefolgt von der Gruppe 81-90% (Grad 1) mit 14% (95% KI: 9,8-18,7). Geringere DLCO-Werte mit 66-80% (Grad 2) und unterhalb von 65% (Grad 3) wiesen ein Versterben von 20% (95% KI: 15,4-23,7) bzw. 22% (95% KI: 18,0-26,2) auf.

Abbildung 38: 2-J-NRM der VC



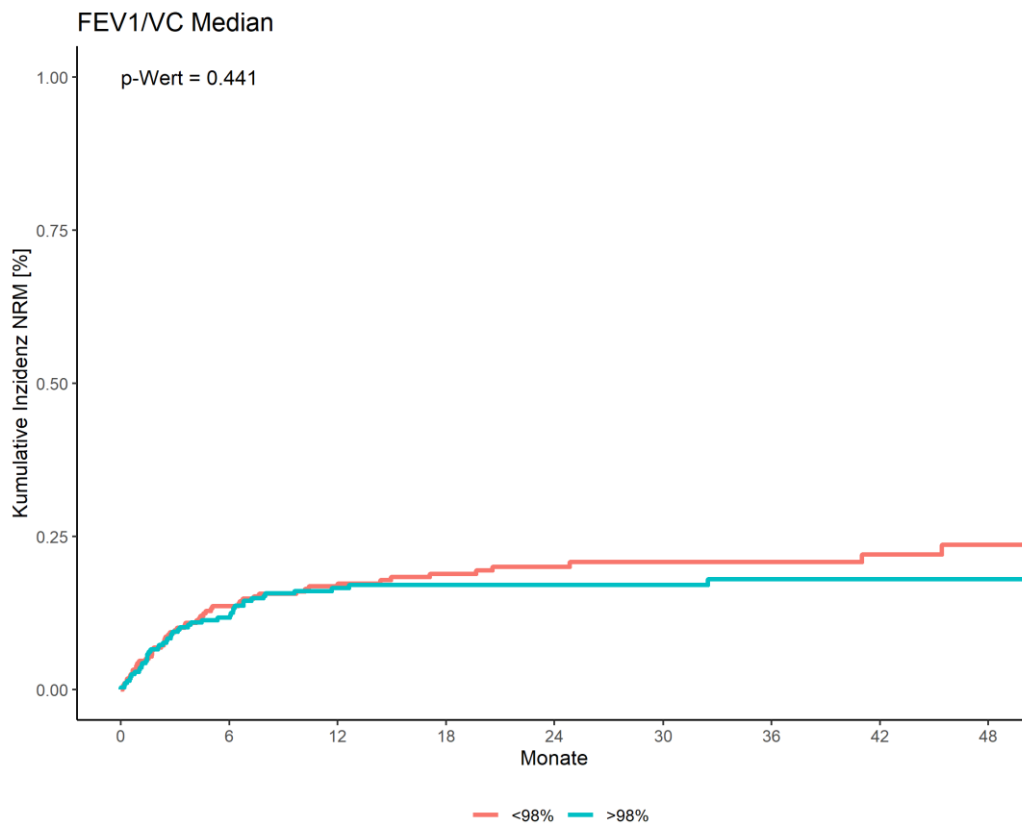
Anhand der VC lässt sich die NRM signifikant abschätzen. VC-Werte oberhalb von 90% (Grad 0) zeigen eine 2-Jahres-NRM von 15% (95% KI: 13,0-17,7). Werte zwischen 75-90% (Grad 1), 50-75% (Grad 2) sowie unterhalb von 50% (Grad 3) treten mit einem Versterben nach zwei Jahren von 18% (95% KI: 14,8-20,4), 32% (95% KI: 26,9-36,8) bzw. 31% (95% KI: 17,4-44,2). auf.

Abbildung 39: 2-J-NRM der FEV1



Die FEV1-Kapazität lässt einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit erkennen. Patienten, die gute FEV1-Werte aufwiesen mit über 99% (Grad 0), 70-99% (Grad 1) sowie 60-69% (Grad 2) hatten eine Wahrscheinlichkeit nach zwei Jahren an der Therapie zu versterben von 17% (95% KI: 13,3-20,3), 18% (95% KI: 16,2-20,6), bzw. 16% (95% KI: 10,9-21,6). Wie in der Grafik zu sehen, unterscheiden sich Grad 0-3 bis zu zwei Jahre nach Transplantation nur wenig, sodass hier von keinen großen Überlebensunterschieden ausgegangen werden sollte. Patienten mit FEV1-Werten zwischen 50-59% (Grad 3) setzten sich deutlich ab und wiesen eine 2-Jahres-NRM von 51% (95% KI: 40,1-62,3) auf. Patienten mit noch niedrigeren FEV1-Werten unterhalb von 49% verzeichneten eine Mortalität nach zwei Jahren von 20% (95% KI: 11,8-28,2).

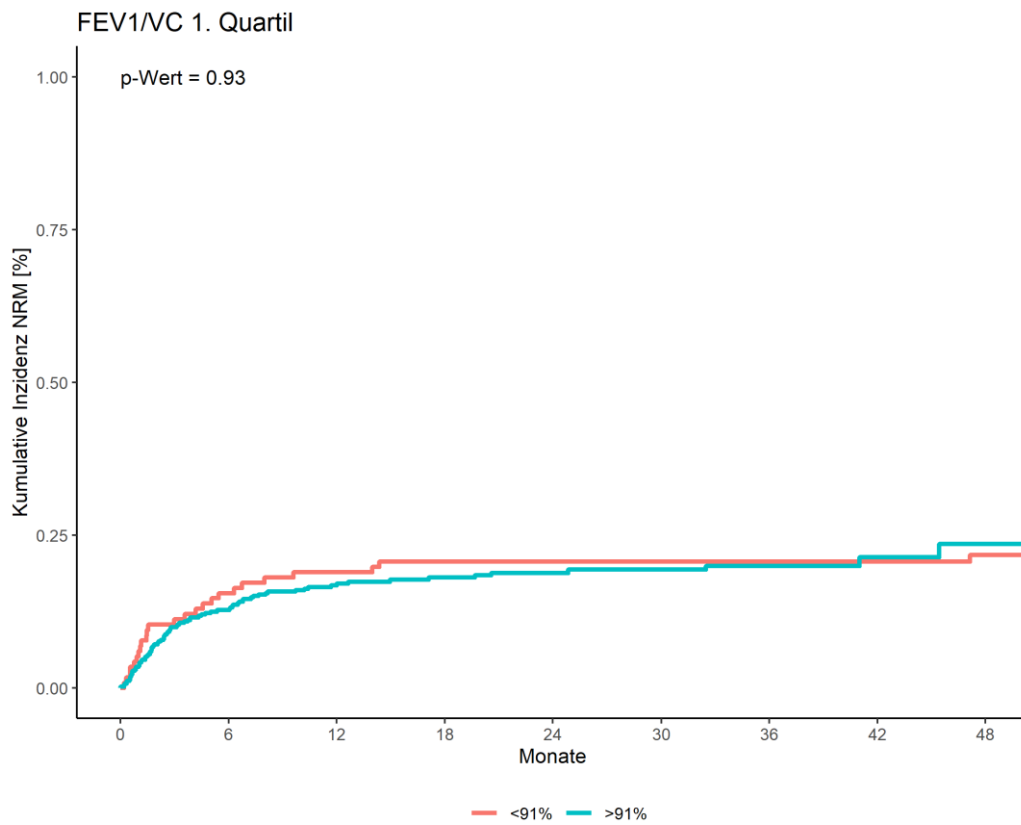
Abbildung 40: 2-J-NRM des FEV1/VC-Quotienten Median



Bei der Untersuchung des Quotienten aus FEV1 und VC konnte kein signifikanter Unterschied für die NRM festgestellt werden. Patienten mit FEV1/VC-Werten oberhalb des Medians von 98% hatten eine 2-Jahres-NRM von 17% (95% KI: 14,7-19,4) zu verzeichnen, während Patienten mit niedrigeren Werten als 98% auf 20% (95% KI: 17,5-22,6) kamen.



Abbildung 41: 2-J-NRM des FEV1/VC-Quotienten 1. Quartil



Eine weitere Untersuchung des 1. Quartils des FEV1/VC-Quotienten ergab ebenso keinen signifikanten Überlebensunterschied.

#### 4.1.7. Tabellarische Übersicht der 2-Jahres-NRM

Im Folgenden sind die Ergebnisse aller untersuchten Parameter und deren Variationen der univariaten Analyse hinsichtlich des Chi-Quadrat-Tests auf Unabhängigkeit mit  $p < 0,05$  sowie des Gray-Tests für kumulative Inzidenzen von konkurrierenden Ereignissen in Hinblick auf die NRM mit  $p < 0,1$  für die Trainings- und Validierungskohorte tabellarisch zusammengefasst.

Tabelle 9: Tabellarische Übersicht der Univariaten Analyse

Parameter	Kategorie	N (%) <sup>1</sup> Training	N (%) <sup>1</sup> Validierung	p Chi2 ( $<0,05$ ) <sup>2</sup>	p NRM ( $<0,1$ ) <sup>3</sup> Training	p NRM ( $<0,1$ ) <sup>3</sup> Validierung
Patienten				NS	-	-
	Anzahl	617 (67)	298 (33)			
HLA match/mismatch (alt)				NS	<b>&lt;0.001</b>	NS
	Match	478 (78)	231 (78)			
	Missmatch	138 (22)	67 (22)			
HLA-Kompatibilitäts-Grad				NS	<b>0.033</b>	<b>0.023</b>
	10/10	451 (73)	216 (72)			
	9/10	106 (17)	53 (18)			
	8/10	37 (6)	25 (8)			
	<8/10	22 (4)	4 (1)			
HLA-Kompatibilitäts-Grad_A				NS	<b>0.004</b>	NS
	10/10 + 8/10	488 (79)	241 (81)			
	9/10 + <8/10	128 (21)	57 (19)			
HLA-Kompatibilitäts-Grad_B				NS	<b>0.016</b>	NS
	10/10	451 (73)	216 (72)			
	andere	165 (27)	82 (28)			
Transplantationsperiode				<b>0.035</b>	NS	NS
	2013-2016	267 (43)	151 (51)			
	2016-2018	350 (57)	147 (49)			
chronologische				NS	NS	<b>0.078</b>
Transplantationsanzahl	Ersttransplantation	527 (85)	250 (84)			
	Zweittransplantation	74 (12)	36 (12)			
	Dritttransplantation	13 (2)	7 (2)			
	Vierttransplantation	3 (0)	5 (2)			
chronologische				NS	NS	NS
Transplantationsanzahl_A	Ersttransplantation	527 (85)	250 (84)			
	andere	90 (15)	48 (16)			
Verwandtschaftsgrad				NS	NS	NS
	MRD	135 (22)	69 (23)			
	MUD	482 (78)	229 (77)			
Stammzellquelle				NS	NS	NS
	BM	35 (6)	15 (5)			
	PBSC	582 (94)	283 (95)			
Patientengeschlecht				NS	NS	NS

Parameter	Kategorie	N (%) <sup>1</sup> Training	N (%) <sup>1</sup> Validierung	p Chi2 (<0,05) <sup>2</sup>	p NRM (<0,1) <sup>3</sup> Training	p NRM (<0,1) <sup>3</sup> Validierung
	männlich	382 (62)	183 (62)			
	weiblich	234 (38)	114 (38)			
Patienten-Spender-				NS	NS	NS
Geschlecht	match	401 (65)	194 (66)			
match/mismatch	mismatch	215 (35)	102 (34)			
Patienten-Spender-				NS	<b>0.095</b>	NS
Geschlechts-Konstellation	männlich/männlich	311 (51)	149 (50)			
	weiblich/weiblich	90 (15)	45 (15)			
	männlich/weiblich	71 (12)	33 (11)			
	weiblich/männlich	144 (23)	69 (23)			
Patienten-Spender-				NS	<b>0.03</b>	NS
Geschlechts-Konstellation_A	männlich/weiblich	71 (12)	33 (11)			
	andere	545 (88)	263 (89)			
Patienten-Spender-				NS	<b>0.016</b>	NS
CMV-Konstellation	pos/pos	286 (47)	125 (42)			
	pos/neg	74 (12)	48 (16)			
	neg/pos	59 (10)	37 (12)			
	neg/neg	195 (32)	88 (30)			
Patienten-Spender-				NS	<b>0.03</b>	NS
CMV-Konstellation_A	pos/neg	74 (12)	48 (16)			
	andere	540 (88)	250 (84)			
Patienten-CMV-Status				NS	<b>0.02</b>	NS
	neg	254 (41)	125 (42)			
	pos	360 (58)	173 (58)			
	unbekannt	2 (0)	0 (0)			
Karnofsky-Index_90				NS	NS	NS
	≤90	423 (76)	213 (79)			
	>90	130 (24)	56 (21)			
Karnofsky-Index				NS	<b>&lt;0.001</b>	NS
	40	5 (1)	4 (2)			
	50	1 (0)	0 (0)			
	60	49 (9)	21 (8)			
	70	12 (2)	3 (1)			
	80	337 (61)	175 (65)			
	90	13 (3)	10 (4)			
	100	130 (24)	56 (21)			
ECOG				NS	<b>&lt;0.001</b>	NS
	0	128 (23)	57 (21)			
	1	358 (65)	186 (69)			
	2	64 (12)	24 (9)			
	3	5 (1)	4 (1)			
ECOG_A				NS	NS	NS
	0	128 (23)	57 (21)			

Parameter	Kategorie	N (%) <sup>1</sup> Training	N (%) <sup>1</sup> Validierung	p Chi2 (<0,05) <sup>2</sup>	p NRM (<0,1) <sup>3</sup> Training	p NRM (<0,1) <sup>3</sup> Validierung
ECOG_B	>0	427 (77)	214 (79)	NS	<0.001	NS
	0+1	486 (88)	243 (90)			
	2+3	69 (12)	28 (10)			
BMI	<18,5	15 (2)	6 (2)	NS	NS	NS
	18,5-24,9	298 (48)	139 (47)			
	25-29,9	208 (34)	100 (34)			
	30-34,9	77 (13)	40 (13)			
	35-39,9	14 (2)	9 (3)			
	≥40	4 (1)	4 (1)			
	BMI_A	<35	598 (97)			
	>35	18 (3)	13 (4)			
BMI_B	<18,5	15 (2)	6 (2)	NS	NS	NS
	18,5-30	506 (82)	239 (80)			
	>30	95 (15)	53 (18)			
Spender-Geschlecht	männlich	455 (74)	218 (73)	NS	0.021	NS
	weiblich	162 (26)	79 (27)			
	Patientenalter_58	<58	310 (50)			
	>58	307 (50)	142 (48)			
Patientenalter_A	<30	43 (7)	15 (5)	NS	NS	0.069
	30-39	43 (7)	14 (5)			
	40-49	79 (13)	47 (16)			
	50-59	162 (26)	87 (29)			
	≥60	290 (47)	135 (45)			
	Patientenalter_B	<30	43 (7)			
	30-39	43 (7)	14 (5)			
	40-49	79 (13)	47 (16)			
	50-59	162 (26)	87 (29)			
	60-69	203 (33)	95 (32)			
	≥70	87 (14)	40 (13)			
Patientenalter_C	<60	327 (53)	163 (55)	NS	0.008	0.048
	60-69	203 (33)	95 (32)			
	>70	87 (14)	40 (13)			
Spenderalter_34	<34	318 (52)	161 (54)	NS	NS	NS

Parameter	Kategorie	N (%) <sup>1</sup> Training	N (%) <sup>1</sup> Validierung	p Chi2 (<0,05) <sup>2</sup>	p NRM (<0,1) <sup>3</sup> Training	p NRM (<0,1) <sup>3</sup> Validierung
Spenderalter_A	>34	299 (48)	136 (46)	NS	NS	NS
	<30	237 (38)	111 (37)			
	30-39	168 (27)	81 (27)			
	40-49	105 (17)	48 (16)			
	50-59	78 (13)	37 (12)			
	≥60	29 (5)	20 (7)			
Spender-CMV-Status				NS	NS	<b>0.021</b>
	neg	271 (44)	136 (46)			
	pos	346 (56)	162 (54)			
Krankheitsentität				NS	<b>0.03</b>	NS
	AML	245 (40)	97 (33)			
	MDS	90 (15)	52 (17)			
	NHL+HD	64 (10)	32 (11)			
	ALL+other AL	49 (8)	25 (8)			
	MM+PCL	59 (10)	35 (12)			
	OMF+MDS/MPN+CML	110 (18)	57 (19)			
Krankheitsrisiko				NS	NS	NS
	niedriges Risiko	267 (43)	109 (37)			
	hohes Risiko	350 (57)	189 (63)			
Remissionsstatus				<b>0.045</b>	NS	NS
	CR	232 (49)	89 (40)			
	PR	64 (14)	42 (19)			
	PD	176 (37)	92 (41)			
	andere	145 (24)	75 (25)			
Remissionsstatus_A				<b>0.022</b>	NS	NS
	CR	232 (38)	89 (30)			
	nicht CR	385 (62)	209 (70)			
TBI				NS	NS	NS
	nein	490 (79)	230 (77)			
	ja	127 (21)	68 (23)			
TBI_8Gy				NS	NS	NS
	<8	40 (31)	23 (33)			
	>8	87 (69)	46 (67)			
TBI_12Gy				NS	NS	NS
	<12	44 (35)	27 (39)			
	>12	83 (65)	42 (61)			
Konditionierungsintensität				NS	NS	NS
	MAC	360 (58)	167 (56)			
	RIC	257 (42)	131 (44)			
ATG-Behandlung				NS	<b>0.031</b>	NS
	nein	118 (19)	64 (21)			
	ja	499 (81)	234 (79)			

Parameter	Kategorie	N (%) <sup>1</sup> Training	N (%) <sup>1</sup> Validierung	p Chiz (<0,05) <sup>2</sup>	p NRM (<0,1) <sup>3</sup> Training	p NRM (<0,1) <sup>3</sup> Validierung
ATG-Präparat				NS	<0.001	NS
	Fresenius	468 (95)	215 (93)			
	Merieux	26 (5)	15 (7)			
ATG-Dosis Fresenius;Merieux				NS	NS	NS
	<30;4	157 (32)	71 (31)			
	>30;4	339 (68)	161 (69)			
Albumin_CTC				NS	<0.001	0.001
	>LLN	369 (60)	186 (62)			
	<LLN-30g/L	153 (25)	69 (23)			
	<30-20g/L	89 (14)	40 (13)			
	<20g/L	5 (1)	3 (1)			
Albumin_CTC_A				NS	0.001	0.008
	>30g/l	522 (85)	255 (86)			
	<30g/l	94 (15)	43 (14)			
Albumin_CTC_B				NS	<0.001	0.005
	>LLN	369 (60)	186 (62)			
	<LLN	247 (40)	112 (38)			
Bilirubin_CTC				NS	NS	NS
	<ULN	580 (94)	282 (95)			
	>ULN-1,5xULN	28 (5)	11 (4)			
	>1,5-3xULN	9 (1)	5 (2)			
Bilirubin_A				NS	NS	0.076
	<ULN	580 (94)	282 (95)			
	>ULN	37 (6)	16 (5)			
Kreatinin_CTC				NS	0.003	0.022
	<ULN	532 (86)	253 (85)			
	>ULN-1,5xULN	68 (11)	35 (12)			
	>1,5-3xULN	12 (2)	7 (2)			
	>3-6xULN	4 (1)	1 (0)			
	>6xULN	0 (0)	1 (0)			
Kreatinin_B				NS	<0.001	0.014
	<ULN	532 (86)	253 (85)			
	>ULN	84 (14)	44 (15)			
Kreatinin_A				NS	0.001	0.038
	<ULN	532 (86)	253 (85)			
	>ULN-1,5xULN	68 (11)	35 (12)			
	>1,5xULN	16 (3)	9 (3)			
GOT_CTC				NS	NS	<0.001
	<ULN	553 (90)	269 (91)			
	>ULN-3xULN	60 (10)	25 (8)			
	>3-5xULN	1 (0)	3 (1)			
	>5-20xULN	2 (0)	0 (0)			
GOT_A				NS	NS	<0.001

Parameter	Kategorie	N (%) <sup>1</sup> Training	N (%) <sup>1</sup> Validierung	p Chiz (<0,05) <sup>2</sup>	p NRM (<0,1) <sup>3</sup> Training	p NRM (<0,1) <sup>3</sup> Validierung
GPT_CTC	<ULN	553 (90)	269 (91)	<b>0.04</b>	NS	NS
	>ULN	63 (10)	28 (9)			
GPT_A	<ULN	445 (72)	233 (78)	<b>0.044</b>	NS	NS
	>ULN-3xULN	158 (26)	55 (19)			
	>3-5xULN	8 (1)	8 (3)			
	>5-20xULN	5 (1)	1 (0)			
	>5-20xULN	5 (1)	1 (0)			
TTE_CTC	<ULN	445 (72)	233 (78)	NS	<b>0.037</b>	NS
	>ULN	171 (28)	64 (22)			
	>50%	541 (91)	272 (94)			
	50-40%	43 (7)	16 (6)			
	39-20%	11 (2)	1 (0)			
TTE_B	<20%	1 (0)	0 (0)	NS	<b>0.06</b>	NS
	>55%	541 (91)	272 (94)			
	<50%	55 (9)	17 (6)			
TTE_A	>55%	541 (91)	272 (94)	NS	NS	NS
	50-40%	43 (7)	16 (6)			
	<40%	12 (2)	1 (0)			
	<40%	12 (2)	1 (0)			
DLCOc_CTC	>90%	8 (8)	2 (4)	NS	NS	<b>0.061</b>
	90-81%	18 (17)	4 (9)			
	80-66%	34 (33)	15 (32)			
	<65%	43 (42)	26 (55)			
	<65%	43 (42)	26 (55)			
DLCOc_A	>80%	26 (25)	6 (13)	NS	NS	NS
	<80%	77 (75)	41 (87)			
	<80%	77 (75)	41 (87)			
DLCO_CTC	>90%	112 (27)	60 (29)	NS	NS	<b>0.026</b>
	90-81%	64 (16)	36 (18)			
	80-66%	115 (28)	47 (23)			
	<65%	121 (29)	62 (30)			
	<65%	121 (29)	62 (30)			
DLCO_B	>80%	176 (43)	96 (47)	NS	NS	<b>0.006</b>
	<80%	236 (57)	109 (53)			
	<80%	236 (57)	109 (53)			
DLCO_A	>90%	112 (27)	60 (29)	NS	NS	<b>0.005</b>
	<90%	300 (73)	145 (71)			
VC_CTC	>90%	248 (44)	126 (46)	NS	<b>0.005</b>	<b>&lt;0.001</b>
	>90%	248 (44)	126 (46)			

Parameter	Kategorie	N (%) <sup>1</sup> Training	N (%) <sup>1</sup> Validierung	p Chiz (<0,05) <sup>2</sup>	p NRM (<0,1) <sup>3</sup> Training	p NRM (<0,1) <sup>3</sup> Validierung
	90-75%	209 (37)	101 (37)			
	75-50%	96 (17)	43 (16)			
	<50%	13 (2)	2 (1)			
VC_B				NS	<b>0.059</b>	<b>&lt;0.001</b>
	>90%	248 (44)	126 (46)			
	<90%	318 (56)	146 (54)			
VC_A				NS	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
	>75%	457 (81)	227 (83)			
	<75%	109 (19)	45 (17)			
FEV1_CTC				NS	<b>0.002</b>	<b>0.001</b>
	>99%	128 (22)	72 (26)			
	99-70%	343 (60)	157 (56)			
	69-60%	51 (9)	29 (10)			
	59-50%	25 (4)	14 (5)			
	<49%	25 (4)	6 (2)			
FEV1_B				NS	NS	<b>0.017</b>
	>99%	128 (22)	72 (26)			
	<99%	444 (78)	206 (74)			
FEV1_CTC_A				NS	<b>0.002</b>	<b>&lt;0.001</b>
	>60%	522 (91)	258 (93)			
	<60%	50 (9)	20 (7)			
FEV1/VC98				NS	NS	<b>0.022</b>
	>98%	277 (50)	124 (48)			
	<98%	276 (50)	134 (52)			
FEV1/VC91				NS	NS	NS
	>91%	433 (79)	194 (74)			
	<91%	116 (21)	68 (26)			
FEV1/VC70				NS	NS	<b>0.004</b>
	>70%	542 (98)	252 (98)			
	<70%	11 (2)	6 (2)			
FEV1/VC80				NS	NS	<b>0.013</b>
	>80%	518 (94)	240 (93)			
	<80%	35 (6)	18 (7)			
CRP6				NS	<b>0.005</b>	<b>0.008</b>
	<6mg/L	319 (52)	164 (55)			
	>6mg/L	298 (48)	134 (45)			
CRP17				NS	<b>0.005</b>	<b>0.004</b>
	<17mg/L	462 (75)	229 (77)			
	>17mg/L	155 (25)	69 (23)			
proBNP198				NS	<b>0.017</b>	<b>&lt;0.001</b>
	<198ng/L	294 (49)	147 (52)			
	>198ng/L	303 (51)	138 (48)			
proBNP493				<b>0.006</b>	<b>0.002</b>	<b>0.009</b>



Parameter	Kategorie	N (%) <sup>1</sup> Training	N (%) <sup>1</sup> Validierung	p Chi2 (<0,05) <sup>2</sup>	p NRM (<0,1) <sup>3</sup> Training	p NRM (<0,1) <sup>3</sup> Validierung
AlbuminEpho58	<493ng/L	431 (72)	230 (81)	NS	NS	NS
	>493ng/L	166 (28)	55 (19)			
AlbuminEpho54	<58%	271 (50)	115 (44)	NS	NS	NS
	>58%	272 (50)	149 (56)			
AlbuminEpho50	<54%	147 (27)	60 (23)	NS	NS	NS
	>54%	396 (73)	204 (77)			
AlbuminEpho46	>50%	487 (89)	220 (85)	<b>0.034</b>	<b>0.052</b>	NS
	<50%	60 (11)	40 (15)			
VitaminD16	>46%	526 (96)	241 (93)	NS	NS	NS
	<46%	21 (4)	19 (7)			
VitaminD10	<16µg/L	194 (50)	84 (50)	NS	NS	<b>0.045</b>
	>16µg/L	193 (50)	85 (50)			
VitaminD20	<10µg/L	108 (28)	42 (25)	NS	NS	NS
	>10µg/L	279 (72)	127 (75)			
	>20µg/L	151 (39)	63 (37)	NS	NS	NS
	<20µg/L	236 (61)	106 (63)			

NS - nicht signifikant; ULN - upper limit of normal; LLN - lower limit of normal; CTC - Common Terminology Criteria (for Adverse Events, CTCAE)

<sup>1</sup>Statistik dargestellt als: N (%)

<sup>2</sup>Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit

<sup>3</sup>Gray's Test der kumulativen Inzidenz für konkurrierende Ereignisse (hier NRM)

#### 4.2. Ergebnisse der Multivariaten Analyse

Zunächst erfolgte eine Multivariate Analyse anhand aller signifikanten Parameter der Trainingskohorte. Diese Herangehensweise war aber rasch limitiert durch die hohe Anzahl der signifikanten Parameter im Vergleich zur Trainingskohorte von 553 Patienten, sodass eine logische Herangehensweise praktikabler umzusetzen war. Da sich in der univariaten Analyse neben den zu erwartenden transplantationsbezogenen Parametern viele patientenbezogene Parameter signifikant zeigten, erfolgte eine logische Aufstellung von patientenbezogenen Parametern, die in die multivariate Analyse einfließen und anhand ihrer Hazard Ratios gewichtet wurden. Die patientenbezogenen Parameter sollten folgende Ansprüche erfüllen: 1) direkt dem Patienten zuzuordnen, 2) Signifikanz in der Trainingskohorte, 3) durch CTCAE definiert, 4) die großen Organsystem Niere, Leber, Herz, Lunge abbilden. Es erfolgte eine Adjustierung anhand des Krankheitsrisikos.

Die Organsysteme Niere, Leber, Herz und Lunge werden durch die Parameter Kreatinin, Albumin, LVEF, FEV1 und VC abgebildet. Zwar zeigte sich proBNP in der Univariaten Analyse als signifikant, ist jedoch nicht durch CTCAE definiert wie die LVEF und verringert die Fallzahl der Trainingskohorte weiter; es kam deswegen nicht in Betracht. Ebenso zeigten sich FEV1 und VC unabhängig voneinander signifikant in der Univariaten Analyse, sodass beide Parameter getrennt und nicht als Quotient einfließen. Um den Risikofaktor Infektion in die Risikostratifizierung einfließen zu lassen, wurde das CRP inkludiert; es zeigt zusammen mit Albumin einen reziproken Zusammenhang für das Vorhandensein einer Infektion und ist ein sensibler Infektionsparameter, sodass bei CRP auf die Definition durch CTCAE verzichtet wurde. Ebenso floss das Patientenalter in die multivariate Analyse ein.

Für besonders risikoreiche Parameter des Trainingssets mit einer Hazard Ratio von mindestens 1.2 Punkten wurde die folgende Gewichtung vorgenommen: HR 1,2-2,0 entsprechen 1 Punkt, HR 2,1-3,0 entsprechen 2 Punkten und HR von mindestens 3,1 entsprechen 3 Punkten.

Tabelle 10: Gewichtung der Multivariater Analyse

HR	Gewichtung
<1.2	keine Berücksichtigung
1.2-2.0	1
2.1-3.0	2
≥3.1	3

Die Ergebnisse der multivariaten Analyse sind in folgender Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 11: Multivariate Analyse der 2-Jahres-NRM

<b>Faktor</b>	<b>HR (95% KI)</b>	<b>Gewichtung</b>
Albumin >LLN	1	0
Albumin <LLN-30g/L	1.29 (0.77-2.15)	1
Albumin <30-20g/L	1.60 (0.91-2.81)	1
Albumin <20g/L	3.47 (0.42-28.53)	3
Kreatinin <ULN	1	0
Kreatinin >ULN-1,5xULN	1.86 (1.09-3.17)	1
Kreatinin >1,5xULN	2.21 (0.66-7.35)	2
LVEF >50%	1	0
LVEF 50-40%	1.65 (0.78-3.46)	1
LVEF 39-20%	1.28 (0.31-5.25)	1
LVEF <20%	5.56 (1.62-19.05)	3
Patientenalter <60	1	0
Patientenalter 60-69	1.56 (0.95-2.55)	1
Patientenalter >70	2.14 (1.23-3.75)	2
FEV1 >60%	1	0
FEV1 <60%	1.45 (0.72-2.91)	1
VC >75%	1	0
VC <75%	1.43 (0.79-2.59)	1
CRP <6mg/L	1	0
CRP ≥ 6mg/L	1.25 (0.8-1.96)	1

Adjustiert für Krankheitsrisiko

Für das Trainingsset N=553

Bezogen auf eine Albumin-Konzentration im Serum oberhalb des LLN wurde 1 Punkt für Patienten mit einem Albumin zwischen LLN und 30g/L (HR 1,29) und zwischen 30g/L bis 20g/L (HR 1,6) vergeben. Maximal 3 Punkte erhielten Patienten mit einer Albumin-Konzentration unterhalb 20g/L (HR 3,47).

Bezugnehmend auf die Kreatinin-Konzentration im Serum unterhalb des ULN wurde 1 Punkt für Patienten mit einem Kreatinin zwischen dem ULN und dem 1,5-fachen des ULN (HR 1,86) vergeben. 2 Punkte erhielten Patienten mit einem Kreatinin unterhalb des 1,5-fachen des ULN (HR 2,21).

Basierend auf eine normale linksventrikuläre Pumpfunktion im TEE mit einer Ejektionsfraktion über 50% erhielten Patienten 1 Punkt mit einer erniedrigten LVEF zwischen 50% bis 40% (HR 1,65) sowie mit einer LVEF zwischen 39% bis 20% (HR 1,28). 3 Punkte wurden an Patienten vergeben, die eine LVEF unterhalb von 20% (HR 5,56) aufwiesen.

Bezogen auf ein Patientenalter von unter 60 Jahren, konnte 1 Punkt an Patienten zwischen 60 bis 69 Jahren (HR 1,56) sowie 2 Punkte an über 70-jährige Patienten (HR 2,14) vergeben werden.

Bezugnehmend auf eine FEV1 in der Lungenfunktion über 60% erhielten Patienten mit einer erniedrigten FEV1 unter 60% einen Punkt (HR 1,45). Basierend auf einer VC in der Lungenfunktion über 75% konnte ebenfalls 1 Punkt an Patienten mit einer VC unterhalb von 75% (HR 1,43) vergeben werden.

Basierend auf einer CRP-Konzentration im Serum unter 6mg/L erhielten Patienten mit einem CRP von mindestens 6mg/L einen Punkt (HR 1,25)

Alle Parameter wurden für das Krankheitsrisiko adjustiert. Ein niedriges Krankheitsrisiko entsprach akuter Leukämie in erster CR, CML in erster chronischer Phase und MDS in Refraktöser Anämie. Ein hohes Risiko entsprach allen anderen Diagnosen (Sorrör et al., 2005).

#### 4.2.1. Score in Hinblick auf die 2-Jahres-NRM

Die Summe der Punkte aus der Gewichtung (Score) im Trainings- sowie Validierungsset betrug zwischen 0 und 10 Punkten. Patienten des Trainingssets mit einem Score von 0 oder 1 Punkten wiesen die niedrigsten NRM-Werte mit 12% bzw. 7% auf. 40% der Patienten des Trainingssets konnten dem Score 0 oder 1 zugeordnet werden. Patienten, die Score-Werte von 2 und 3 Punkten erreichten, wiesen eine Sterblichkeit nach zwei Jahren von 22% bzw. 19% auf und machten anteilig 25% bzw. 18% des Trainingssets aus. Jeweils 9% der Patienten aus der Trainingskohorte erreichten 4 Punkte oder mindestens 5 Punkte und mehr. Bei 4 Punkten wurde eine 2-Jahres-NRM von 28% gesehen, während mindestens 5 Punkte mit der höchsten NRM von 46% nach zwei Jahren einhergingen.

Die grafische Darstellung des Scores der 2-Jahres-NRM zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen höheren Score-Werten und 2-Jahres-NRM mit  $p < 0.001$ . Dieser Zusammenhang kann ebenfalls in der Validierungskohorte mit  $p < 0.001$  gezeigt werden.

Tabelle 12: NRM Score nach Gewichtung

**NRM Score nach Gewichtung**

Score	Trainingsset			Validierungsset		
	Patienten (%)	HR (95% KI)	2-J-NRM (%)	Patienten (%)	HR (95% KI)	2-J-NRM (%)
0	18	1	12	21	1	12
1	22	0.67 (0.3-1.6)	7	23	1.18 (0.4-3.4)	14
2	25	2.02 (1.0-4.0)	22	27	1.31 (0.5-3.6)	16
3	18	1.90 (0.9-4.0)	19	14	3.66 (1.4-9.7)	34
4	9	3.05 (1.4-6.7)	28	9	3.00 (1.0-9.0)	32
≥5	9	5.52 (2.6-11.6)	46	6	6.07 (2.0-18.3)	48

Für das Trainingsset N=553, für das Validierungsset N=267

Abbildung 42: NRM Score nach Gewichtung; Trainingsset

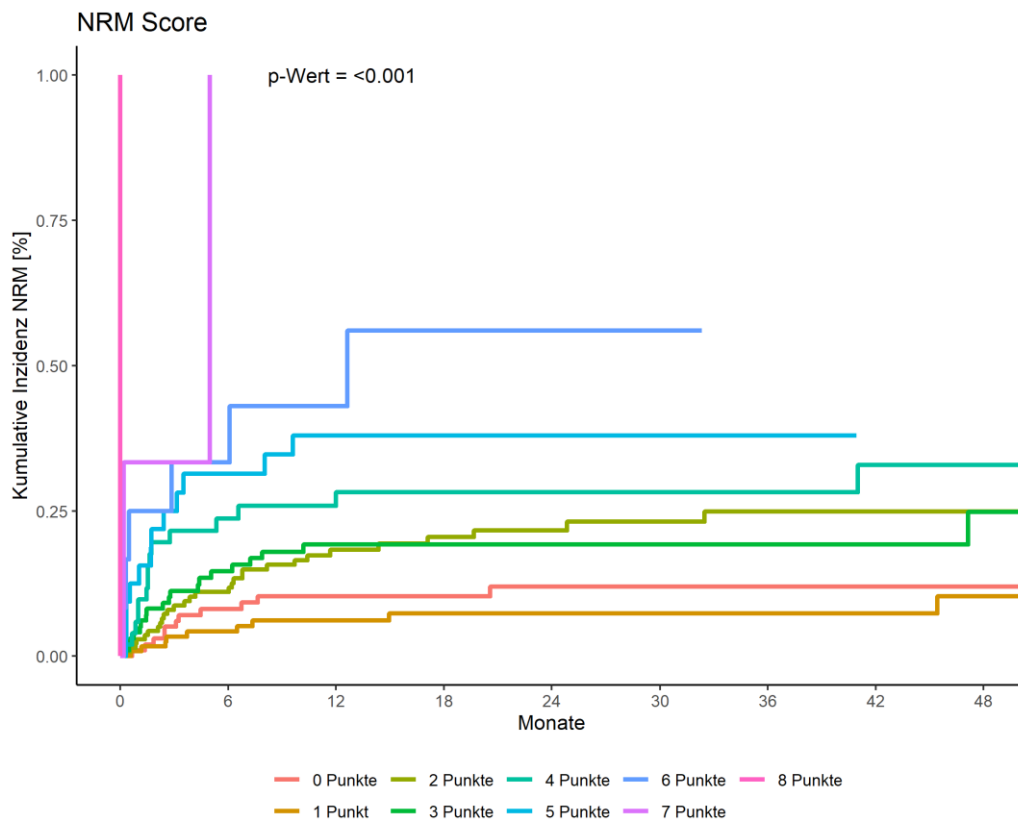
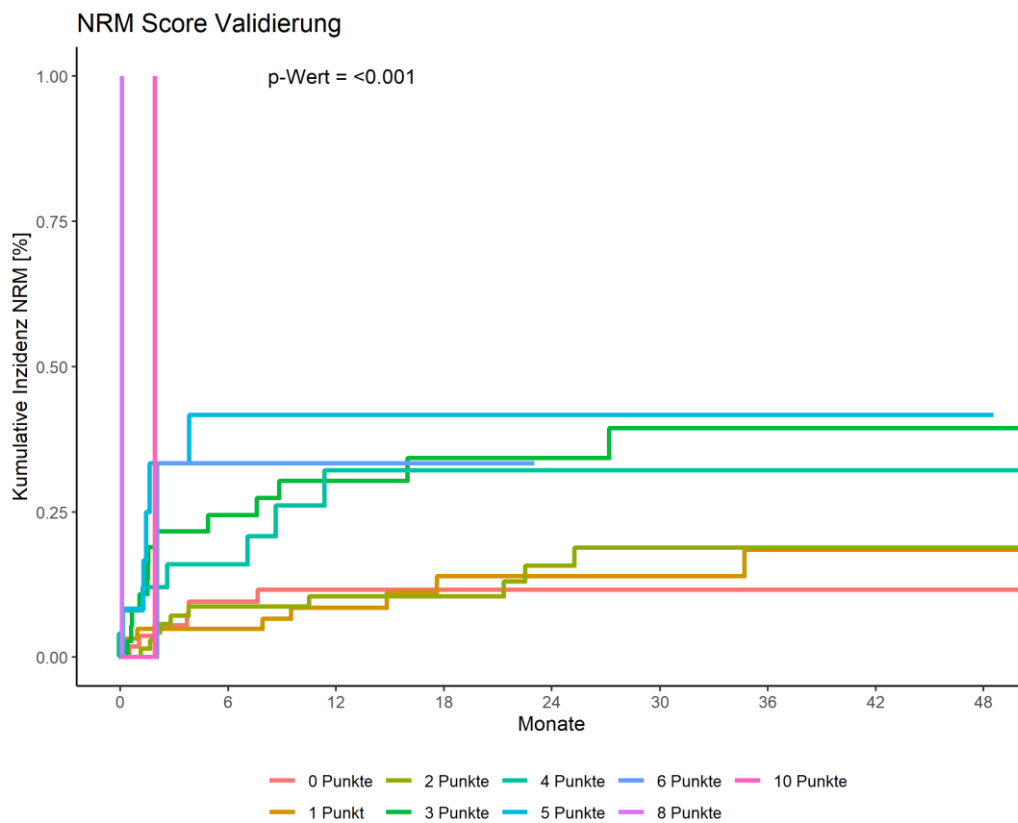


Abbildung 43: NRM Score nach Gewichtung; Validationsset



#### 4.2.2. Score in Hinblick auf das Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben nach zwei Jahren (2-Jahres-OS) betrug für Patienten mit niedrigen Score-Werten von 0 und 1 im Trainingsset 71% bzw. 75%. Sie machten anteilig 18% bzw. 22% dieser Kohorte aus. Patienten mit 2 und 3 Punkten hatten jeweils ein Überleben nach zwei Jahren von 56%. 25% bzw. 18% des Trainingssets sind dieser Gruppe zuzuweisen. Patienten mit 4 Punkten oder mindestens 5 Punkten und mehr zeigten ein 2-Jahres-OS von 52% bzw. 35%. Jeweils 9% der beobachteten Patienten erreichten diese Score-Werte.

Die grafische Betrachtung des 2-Jahres-OS zeigt ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen höheren Score-Werten und schlechterem Überleben im Trainings- sowie Validierungsset mit  $p < 0.0001$ .

Tabelle 13: OS Score nach Gewichtung

#### OS Score nach Gewichtung

Score	Trainingsset			Validierungsset		
	Patienten (%)	HR (95% KI)	2-J-OS (%)	Patienten (%)	HR (95% KI)	2-J-OS (%)
0	18	1	71	21	1	74
1	22	0.97 (0.7-1.2)	75	23	1.46 (1.1-1.8)	72
2	25	2.06 (1.8-2.3)	56	27	2.32 (2-2.7)	49
3	18	2.31 (2.1-2.6)	56	14	3.3 (2.9-3.7)	46
4	9	2.45 (2.2-2.7)	52	9	3.49 (3.1-3.9)	41
≥5	9	4.13 (3.9-4.4)	35	6	7.41 (7.0-7.8)	18

Für das Trainingsset N=553, für das Validierungsset N=267

Abbildung 44: OS Score nach Gewichtung; Trainingsset

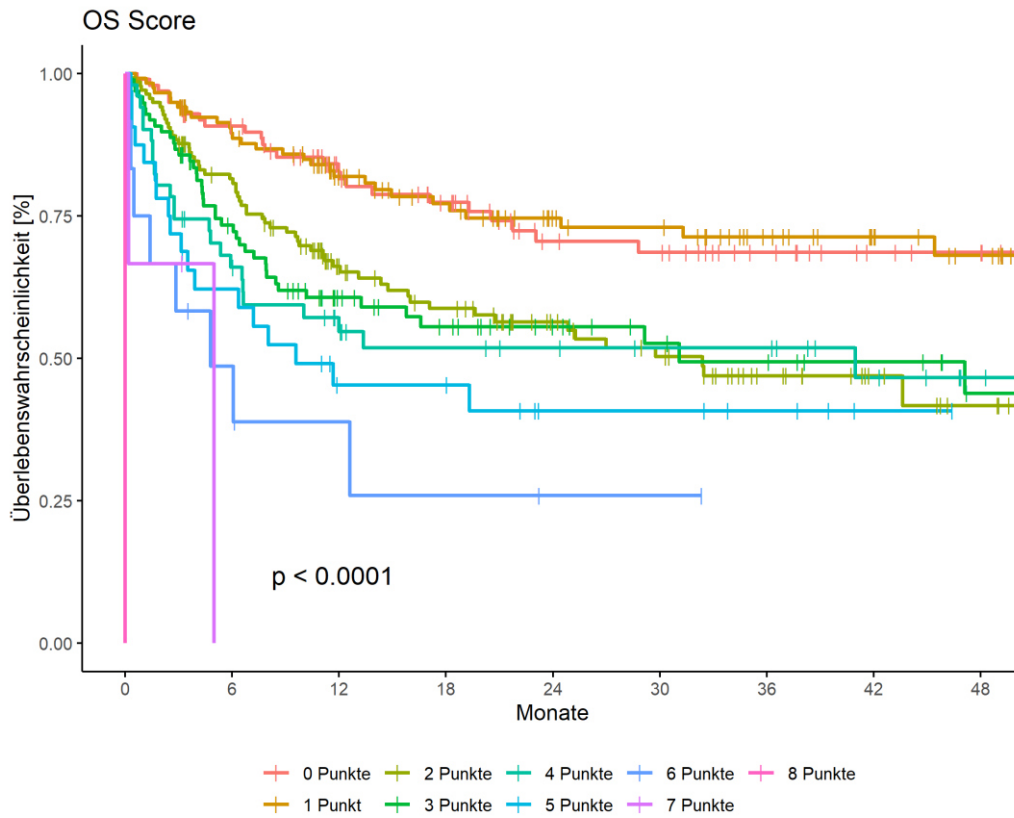
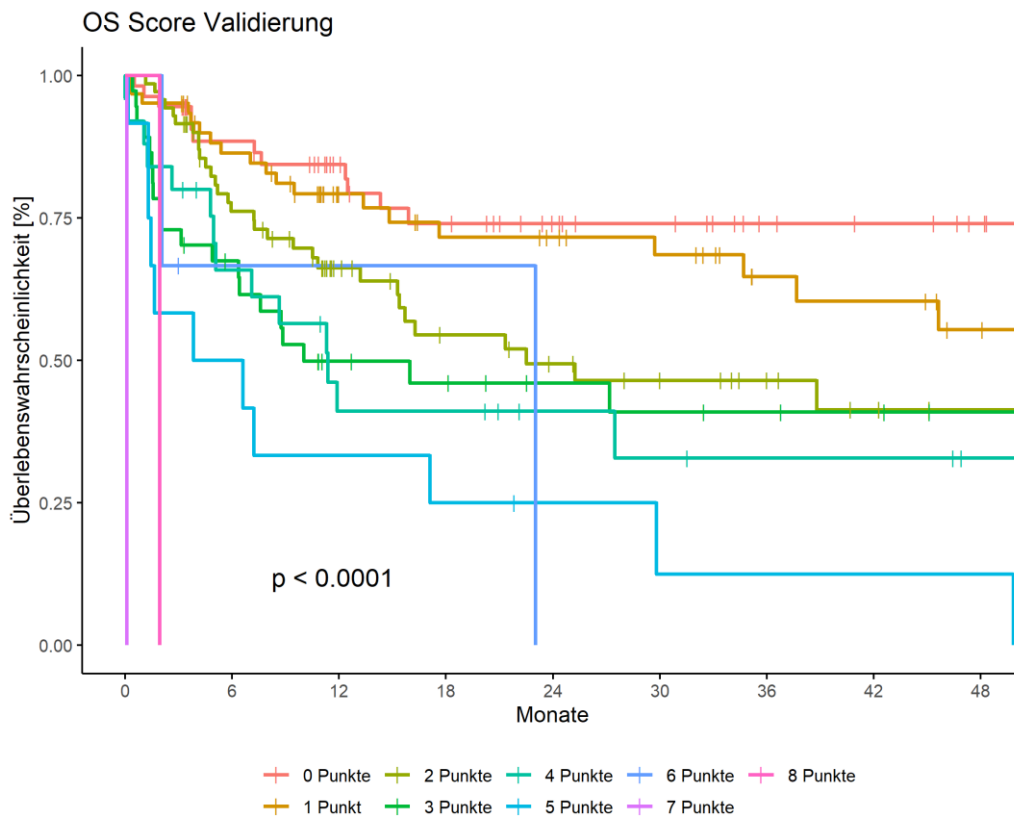


Abbildung 45: OS Score nach Gewichtung; Validationsset





#### 4.3. Etablierung des Risiko-Scores

Die grafische Darstellung der 2-Jahres-NRM nach Gewichtung durch ihre Hazard Ratios (Abbildung 42) zeigt, dass die Risikogruppen durch die Punktwerte nicht scharf getrennt werden und somit weiter zusammengefasst werden können. Je nach Gruppierung kann ein 3-Punkte-Risiko-Score und ein 4-Punkte-Risiko-Score gebildet werden.

##### 4.3.1. 3-Punkte-Risiko-Score

Für den 3-Punkte-Risiko-Score wurden die Gruppen 0-1 (niedriges Risiko), 2-3 (intermediäres Risiko) und  $\geq 4$  (hohes Risiko) formuliert. Demnach hatten 39% der Patienten des Trainingssets ein niedriges Risiko. Ihre 2-Jahres-NRM betrug 9%. Die größte Gruppe der Patienten mit anteilig 43% hatte ein intermediäres Risiko. Ihre Wahrscheinlich an der Therapie zu versterben, betrug nach zwei Jahren 21% und war mit einem relativen Risiko von 2.40 (95% KI: 1.4-4.0) assoziiert. Zur höchsten Risikogruppe konnten 18% aller Patienten des Trainingssets gezählt werden. Ihre Therapiesterblichkeit nach zwei Jahren beläuft sich auf 37% mit einem relativen Risiko von 5.04 (95% KI: 2.9-8.7).

Die Trainingskohorte weist eine signifikante 2-Jahres-NRM mit  $p < 0.001$  auf und lässt sich anhand der Validierungskohorte mit  $p = 0.001$  validieren. Ein Vergleich der Fallzahl pro Risikogruppe und 2-Jahres-NRM zeigt keine deutlichen Unterschiede.

Tabelle 14: 3-Punkte-Risiko-Score für 2-Jahres-NRM

<b>Risiko-Score 1 (3 Punkte Score) für 2-Jahres-NRM</b>						
	<b>Trainingsset</b>			<b>Validierungsset</b>		
<b>Score</b>	<b>Patienten (%)</b>	<b>HR (95% KI)</b>	<b>2-J-NRM (%)</b>	<b>Patienten (%)</b>	<b>HR (95% KI)</b>	<b>2-J-NRM (%)</b>
0-1	39	1	9	44	1	13
2-3	43	2.40 (1.4-4.0)	21	40	1.88 (1.0-3.6)	22
$\geq 4$	18	5.04 (2.9-8.7)	37	16	3.75 (1.8-7.8)	38

Für das Trainingsset N=553, für das Validierungsset N=267

Abbildung 46: 3-Punkte-Risiko-Score für 2-Jahres-NRM; Trainingsset

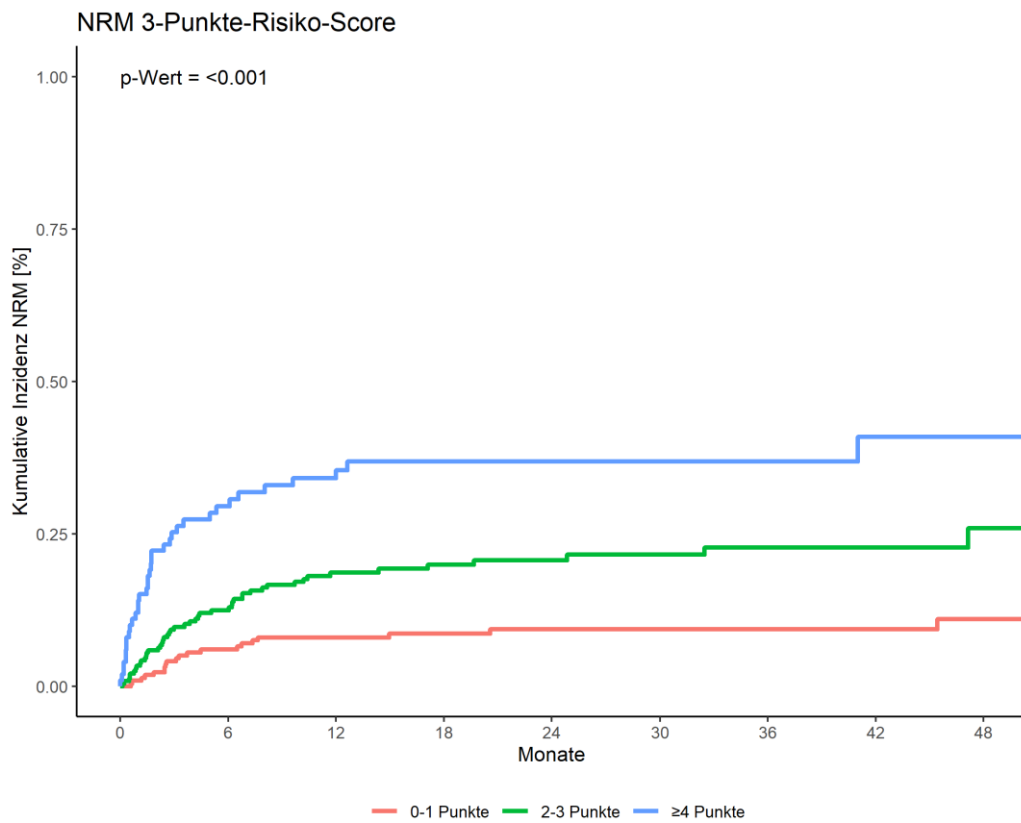
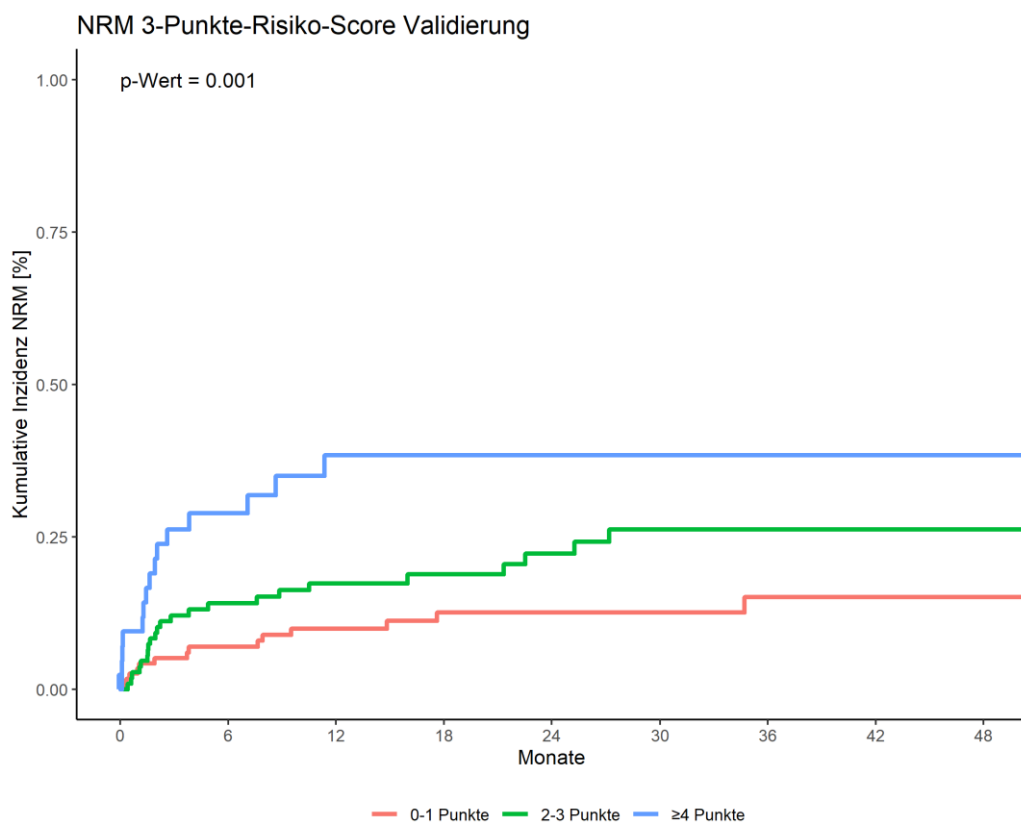


Abbildung 47: 3-Punkte-Risiko-Score für 2-Jahres-NRM; Validierungsset



Hinsichtlich des Gesamtüberlebens nach zwei Jahren wurde bei der Niedrig-Risiko Gruppe ein Überleben von 73% beobachtet. Patienten mit intermediärem Risiko überlebten nach zwei Jahren zu 56%. Das relative Risiko lag bei 2.19 (95% KI: 2.0-2.4). Die Hoch-Risiko-Gruppe zeigte ein 2-Jahres-OS von 44% mit einem relativen Risiko von 3.19 (95% KI: 3.0-3.4).

Sowohl Trainings- als auch Validierungsset sind hinsichtlich des 2-Jahres-OS signifikant mit  $p < 0.0001$ . Im Vergleich erreicht die Hoch-Risiko-Gruppe der Validierungskohorte deutlich schlechtere Überlebensraten von 31% vs. 44% im Trainingsset. Bezüglich der Fallzahl pro Risikogruppe bestehen keine großen Differenzen.

Tabelle 15: 3-Punkte-Risiko-Score für 2-Jahres-OS

**Risiko-Score 1 (3 Punkte Score) für 2-Jahres-OS**

Score	Trainingsset			Validierungsset		
	Patienten (%)	HR (95% KI)	2-J-OS (%)	Patienten (%)	HR (95% KI)	2-J-OS (%)
0-1	39	1	73	44	1	73
2-3	43	2.19 (2.0-2.4)	56	40	2.12 (1.9-2.3)	49
≥4	18	3.19 (3.0-3.4)	44	16	3.86 (3.6-4.1)	31

Für das Trainingsset N=553, für das Validierungsset N=267

Abbildung 48: 3-Punkte-Risiko-Score für 2-Jahres-OS; Trainingsset

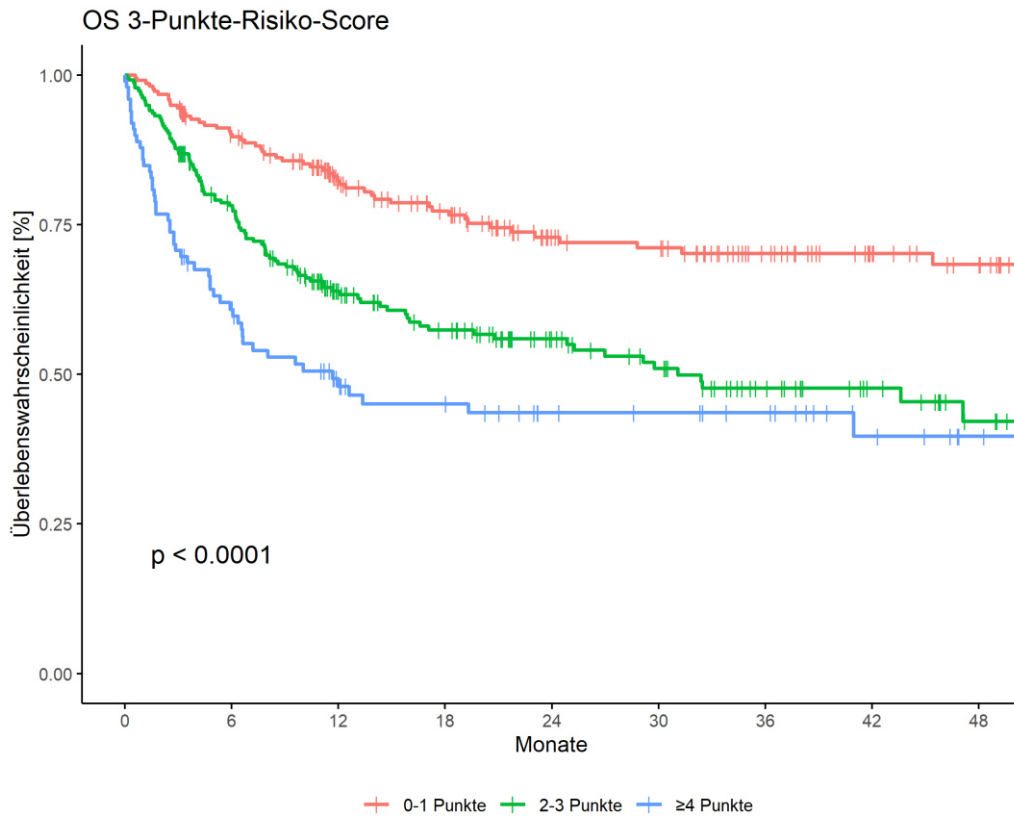
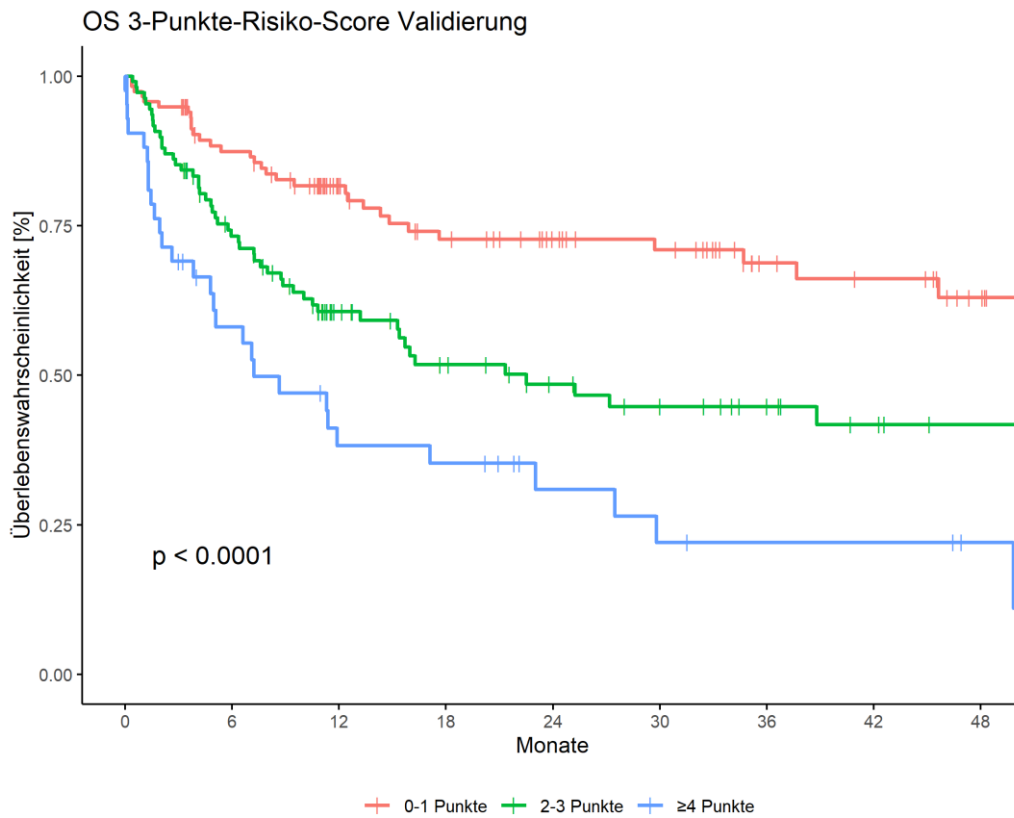


Abbildung 49: 3-Punkte-Risiko-Score für 2-Jahres-OS; Validierungsset



#### 4.3.2. 4-Punkte-Risiko-Score

Der 4-Punkte-Risiko-Score unterscheidet die Gruppen 0-1 (niedriges Risiko), 2-3 (intermediär I Risiko) 4 (intermediär II Risiko) und  $\geq 5$  (hohes Risiko). Die niedrig- und mittleres-Risiko-Gruppe sind jeweils identisch mit dem des 3-Punkte-Risiko-Scores. Sie machen den größten Anteil der Patienten des Trainingssets mit 39% bzw. 43% aus und weisen eine 2-Jahres-NRM von 9% bzw. 21% auf mit einem relativen Risiko von 2.41 (95% KI: 1.4-4.0) der Gruppe mittleren Risikos. Die zusätzlich formulierte Gruppe mit erhöhtem Risiko macht anteilig 9% der Patienten des Trainingssets aus. Es konnte hier eine 2-Jahres-NRM von 28% mit einem relativen Risiko von 3.73 (95% KI: 1.9-7.3) beobachtet werden. Die hohes-Risiko-Gruppe kommt mit ebenfalls 9% der Patienten auf eine 2-Jahres-NRM von 46% bei einem relativen Risiko von 9.74 (95% KI: 3.6-12.6).

Die Trainingskohorte zeigt eine signifikante 2-Jahres-NRM mit  $p < 0.001$ . Sie kann durch die Validierungskohorte mit  $p = 0.001$  validiert werden. Ein Vergleich der Fallzahl pro Risikogruppe und 2-Jahres-NRM zeigt keine deutlichen Unterschiede. Lediglich das relative Risiko der Hoch-Risiko-Gruppe ist im Trainingsset höher mit 9.74 (95% KI: 3.6-12.6) vs. 5.54 (95% KI: 2.2-13.8)

Tabelle 16: 4-Punkte-Risiko-Score für 2-Jahres-NRM

**Risiko-Score 2 (4 Punkte Score) für 2-Jahres-NRM**

Score	Trainingsset			Validierungsset		
	Patienten (%)	HR (95% KI)	2-J-NRM (%)	Patienten (%)	HR (95% KI)	2-J-NRM (%)
0-1	39	1	9	44	1	13
2-3	43	2.41 (1.4-4.0)	21	40	1.88 (1.0-3.6)	22
4	9	3.73 (1.9-7.3)	28	9	2.74 (1.1-6.8)	32
$\geq 5$	9	9.74 (3.6-12.6)	46	6	5.54 (2.2-13.8)	48

Für das Trainingsset N=553, für das Validierungsset N=267

Abbildung 50: 4-Punkte-Risiko-Score für 2-Jahres-NRM; Trainingsset

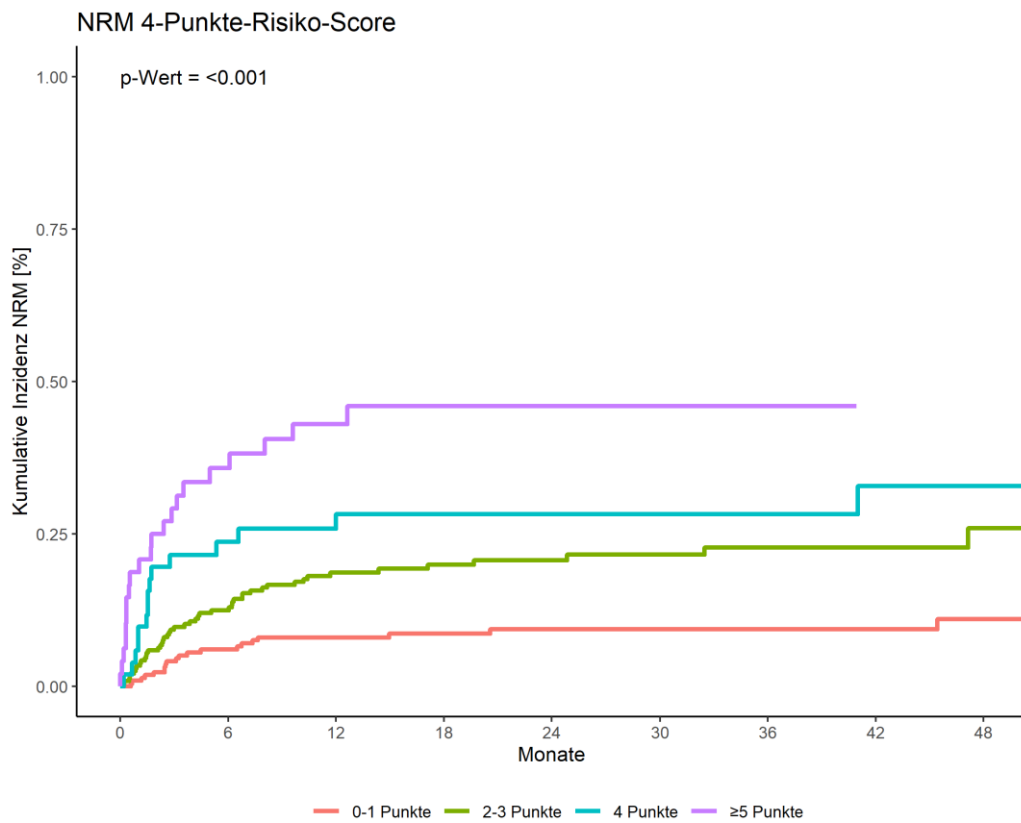
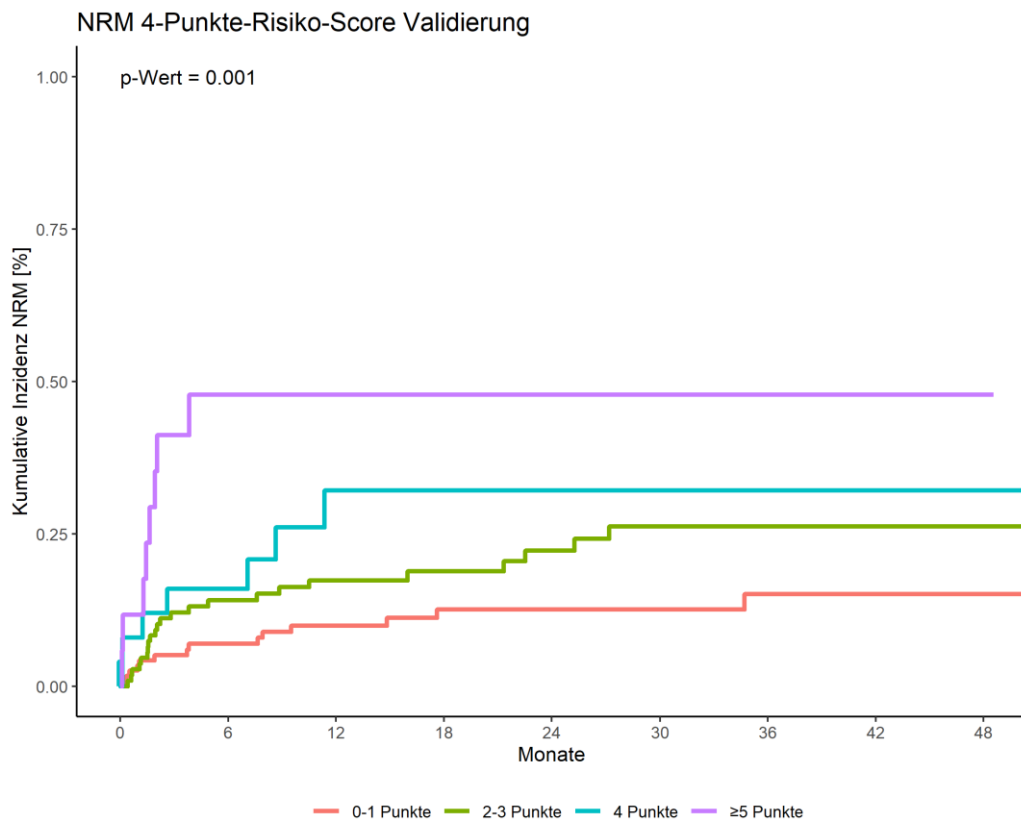


Abbildung 51: 4-Punkte-Risiko-Score für 2-Jahres-NRM; Validierungsset



Das Gesamtüberleben zeigte sich je nach Risikogruppe wie folgt: Patienten mit niedrigem Risiko hatten ein 2-Jahres-OS von 73%, Patienten mit mittlerem Risiko entsprechend 56% und ein relatives Risiko von 2.19 (95% KI: 2.0-2.4). Diejenigen Patienten, die nach der Einteilung ein erhöhtes Risiko aufwiesen, überlebten nach zwei Jahren zu 52% und hatten ein relatives Risiko von 2.49 (95% KI: 2.2-2.7). In Hoch-Risiko-Gruppe konnte ein 2-Jahres-OS von 35% und ein relatives Risiko von 4.19 (95% KI: 4.0-4.4) beobachtet werden. Im Vergleich zur Validierungskohorte ergeben sich hinsichtlich der 2-Jahres-OS Unterschiede im Überleben der Gruppen mit erhöhtem und hohem Risiko von 41% bzw. 18% vs. 52% bzw. 35% des Trainingssets und entsprechenden Unterschieden des relativen Risikos.

Trainings- und Validierungsset zeigen sich bezüglich des 2-Jahres-OS signifikant mit  $p < 0.0001$ . Im Vergleich bestehen deutliche Unterschiede der 2-Jahres-OS-Raten zwischen den Gruppen mittleren, erhöhten und hohen Risikos mit Differenzen von 7%, 11% bzw. 17%. Die Hoch-Risiko-Gruppe erreicht in der Validierungskohorte ein besonders schlechtes Überleben mit 18% nach zwei Jahren.

Tabelle 17: 4-Punkte-Score für 2-Jahres-OS

<b>Risiko-Score 2 (4 Punkte Score) für 2-Jahres-OS</b>						
	<b>Trainingsset</b>			<b>Validierungsset</b>		
<b>Score</b>	<b>Patienten (%)</b>	<b>HR (95% KI)</b>	<b>2-J-OS (%)</b>	<b>Patienten (%)</b>	<b>HR (95% KI)</b>	<b>2-J-OS (%)</b>
0-1	39	1	73	44	1	73
2-3	43	2.19 (2.0-2.4)	56	40	2.12 (1.9-2.3)	49
4	9	2.49 (2.2-2.7)	52	9	2.81 (2.5-3.1)	41
≥5	9	4.19 (4.0-4.4)	35	6	5.96 (5.6-6.3)	18

Für das Trainingsset N=553, für das Validierungsset N=267

Abbildung 52: 4-Punkte-Risiko-Score für 2-Jahres-OS; Trainingsset

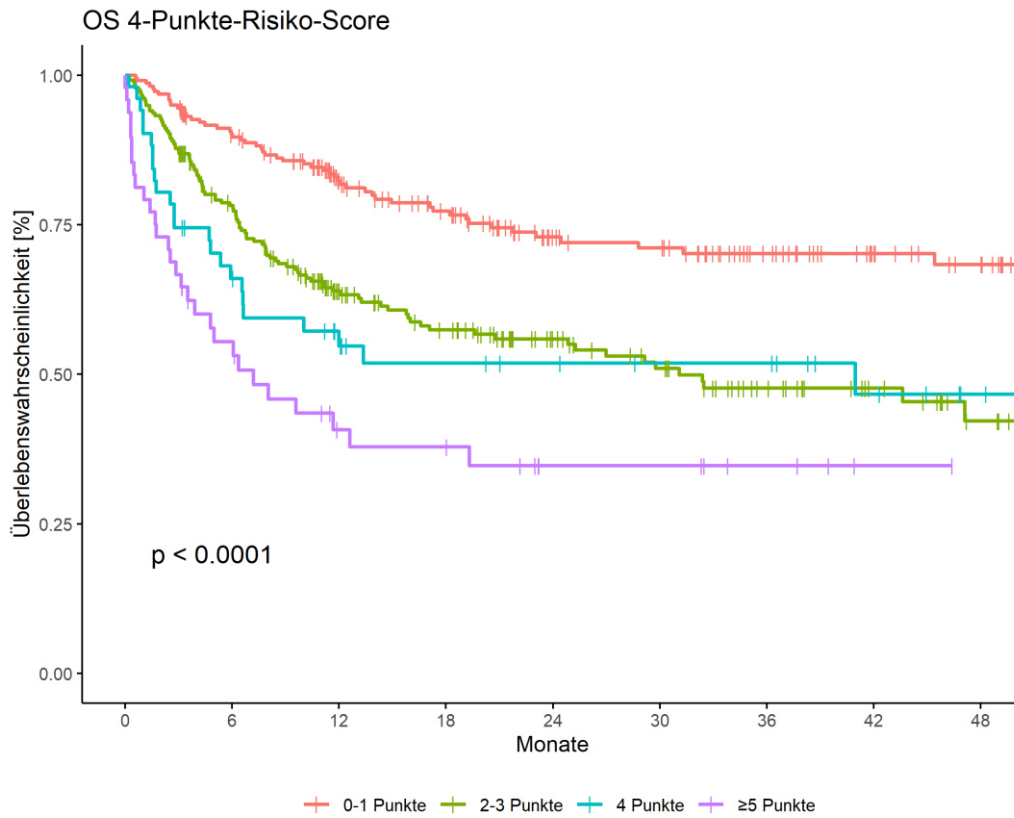
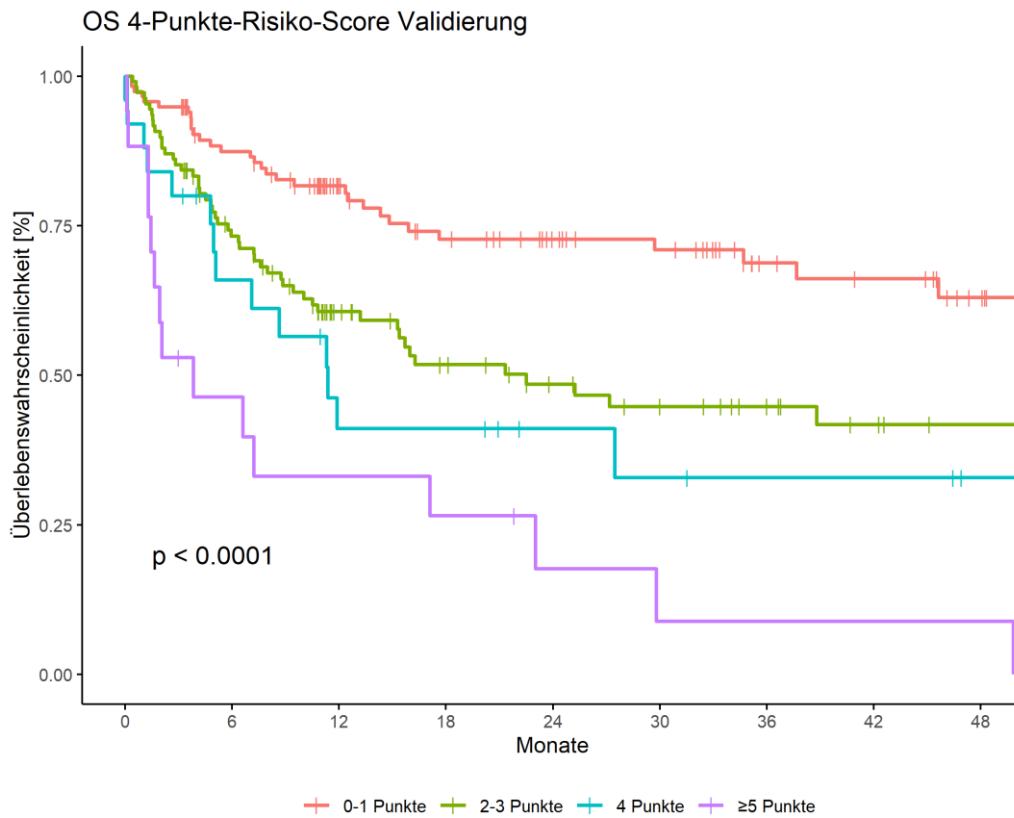


Abbildung 53: 4-Punkte-Risiko-Score für 2-Jahres-OS; Validierungsset





#### 4.3.3. 3-Punkte-Risiko-Score II

Im Vergleich vom oben gezeigten 3-Punkte-Risiko-Score und 4-Punkte-Risiko-Score ergibt sich eine dritte Gruppierung. Im 3-Punkte-Risiko-Score ist die Gruppe hohen Risikos mit 18% der Patienten doppelt so groß wie im 4-Punkte-Risiko-Score, der die Unterteilung in Intermediär I und Intermediär II vornimmt und so das hohe Risiko entzerrt. Ebenso zeigt sich in Abbildung 52 die Annäherung von Intermediär I und Intermediär II im OS, sodass eine stärkere Trennung des hohen Risikos eines 3-Punkte-Risiko-Scores möglich erscheint.

Der 3-Punkte-Risiko-Score II unterscheidet die Gruppen 0-1 (niedriges Risiko), 2-4 (intermediäres Risiko) und  $\geq 5$  (hohes Risiko). Der Großteil der Patienten kann in die Gruppen niedrigen Risikos mit einer 2-Jahres-NRM von 9% und intermediären Risikos mit 22% 2-Jahres-NRM und dem relativen Risiko 2,63 (95% KI: 2,4-2,9) eingeteilt werden. Die hohe-Risiko-Gruppe ist mit 9% der Fallzahlen klar von den Gruppen niedrigen und intermediären Risikos getrennt. Dadurch fällt die 2-Jahres-NRM mit 46% bei einem relativen Risiko von 6,75 (95% KI: 6,4-7,1) doppelt so hoch aus wie im intermediärem Risiko. Die Trainingskohorte zeigt eine signifikante 2-Jahres-NRM mit  $p < 0.001$ . Sie kann durch die Validierungskohorte mit  $p < 0.001$  validiert werden.

Tabelle 18: 3-Punkte-Risiko-Score II für 2-Jahres-NRM

**Risiko-Score 3 (3 Punkte Score) für 2-Jahres-NRM**

Score	Trainingsset			Validierungsset		
	Patienten (%)	HR (95% KI)	2-J-NRM (%)	Patienten (%)	HR (95% KI)	2-J-NRM (%)
0-1	39	1	9	44	1	13
2-4	52	2.63 (2.4-2.9)	22	49	2.03 (1.7-2.4)	24
$\geq 5$	9	6.75 (6.4-7.1)	46	7	5.54 (5.1-6.0)	48

Für das Trainingsset N=553, für das Validierungsset N=267

Abbildung 54: 3-Punkte-Risiko Score 2 für 2-Jahres-NRM; Trainingsset

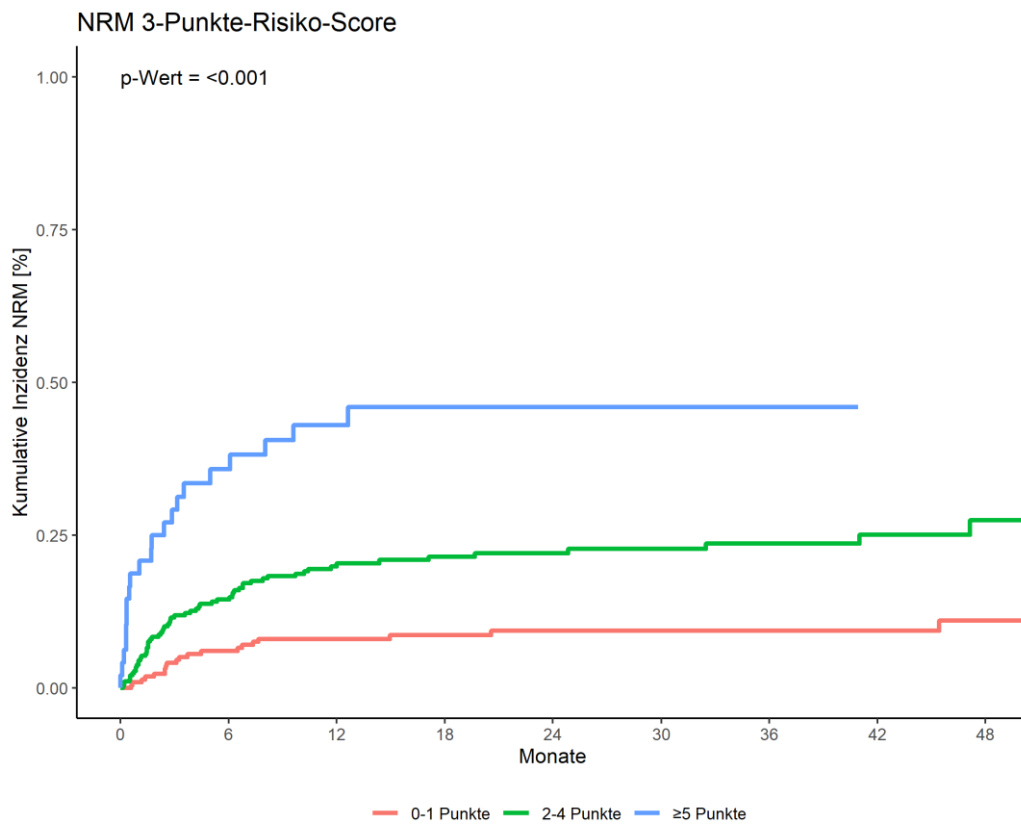
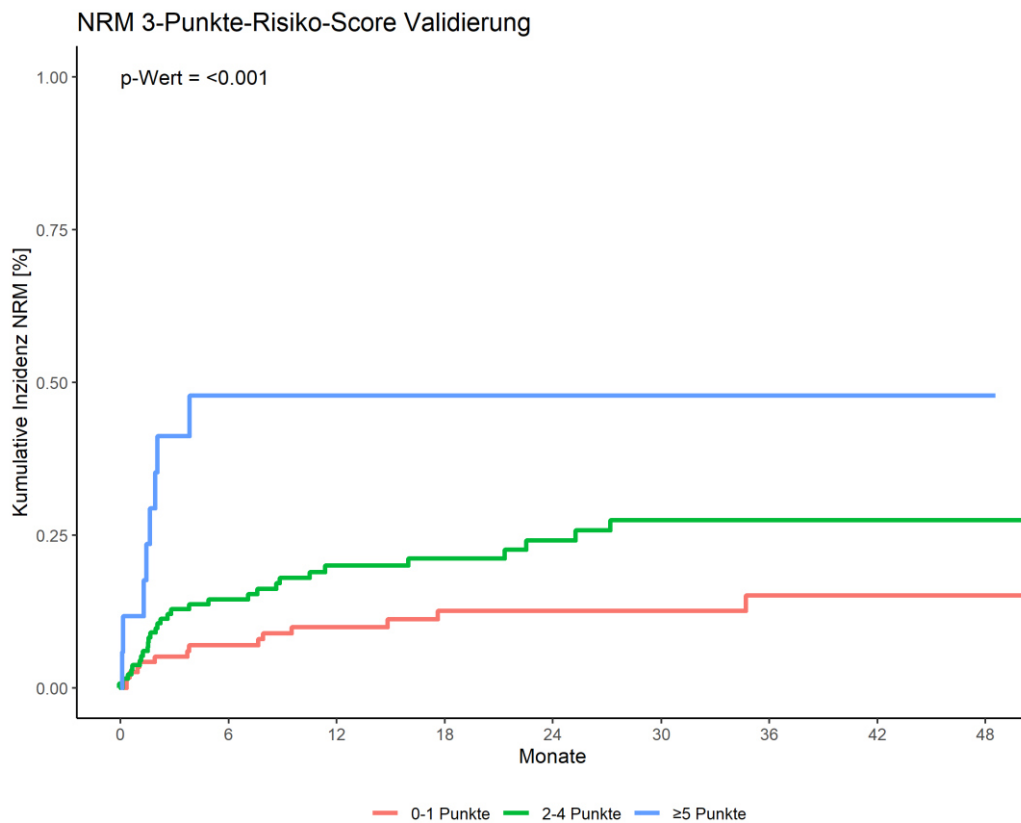


Abbildung 55: 3-Punkte-Risiko Score 2 für 2-Jahres-NRM; Validierungsset



Das Gesamtüberleben zeigt für die niedrig-Risiko-Gruppe ein 2-Jahres-OS von 73%. Die Zusammenführung der intermediären Gruppen kommt auf ein 2-Jahres-OS von 55% mit einem relativen Risiko von 2,24 (95% KI: 2,1-2,4) und umfasst nun 52% der Fallzahlen. Für die hoch-Risiko-Gruppe mit nunmehr 9% der Patienten wird ein 2-Jahres-OS von 35% gesehen mit einem relativen Risiko von 4,19 (95% KI: 4,0-4,4). Das Trainingsset ist mit  $p < 0,0001$  signifikant und kann durch die Validierungskohorte mit  $p < 0,0001$  validiert werden. Ähnlich wie im 4-Punkte-Score bestehen bei der hoch-Risiko-Gruppe hohe Unterschiede zwischen Trainings- und Validierungsset, wobei das 2-Jahres-OS im Validierungsset halbiert ist.

Tabelle 19: 3-Punkte-Risiko-Score II für 2-Jahres-OS

**Risiko-Score 1 (3 Punkte Score) für 2-Jahres-OS**

Score	Trainingsset			Validierungsset		
	Patienten (%)	HR (95% KI)	2-J-OS (%)	Patienten (%)	HR (95% KI)	2-J-OS (%)
0-1	39	1	73	44	1	73
2-4	52	2.24 (2.1-2.4)	55	49	2.24 (2.0-2.5)	47
≥5	9	4.19 (4.0-4.4)	35	7	5.96 (5.6-6.3)	18

Für das Trainingsset N=553, für das Validierungsset N=267

Abbildung 56: 3-Punkte-Risiko-Score II für 2-Jahres-OS; Trainingsset

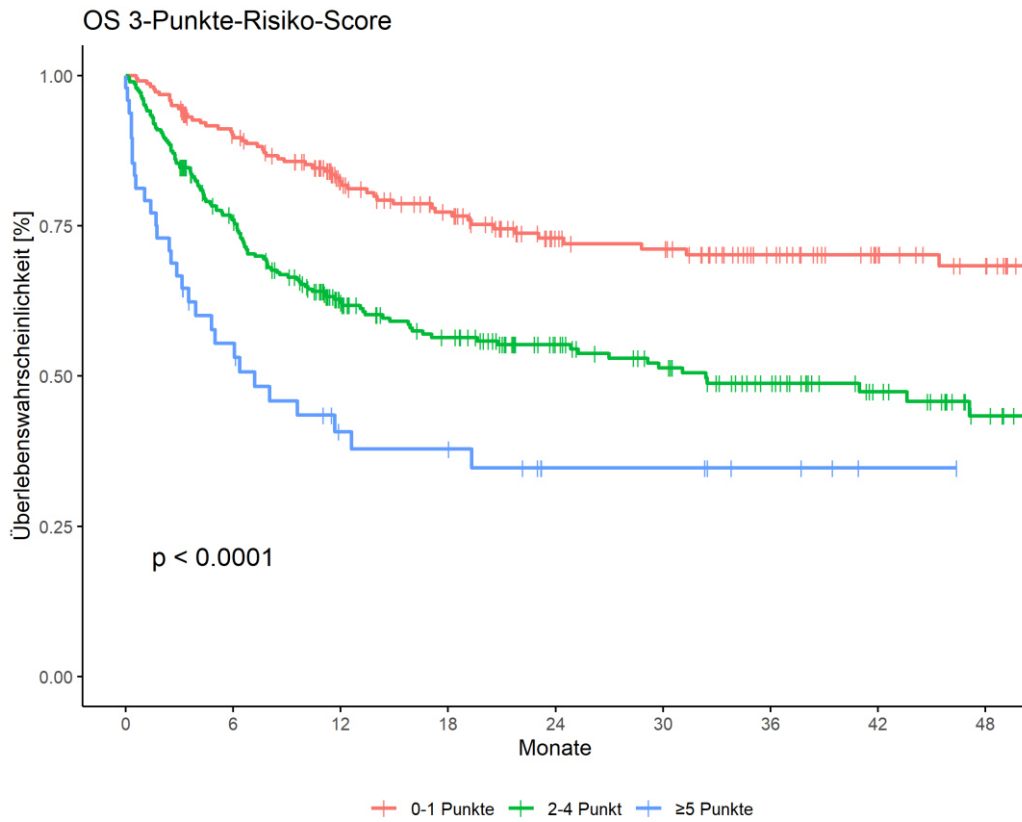
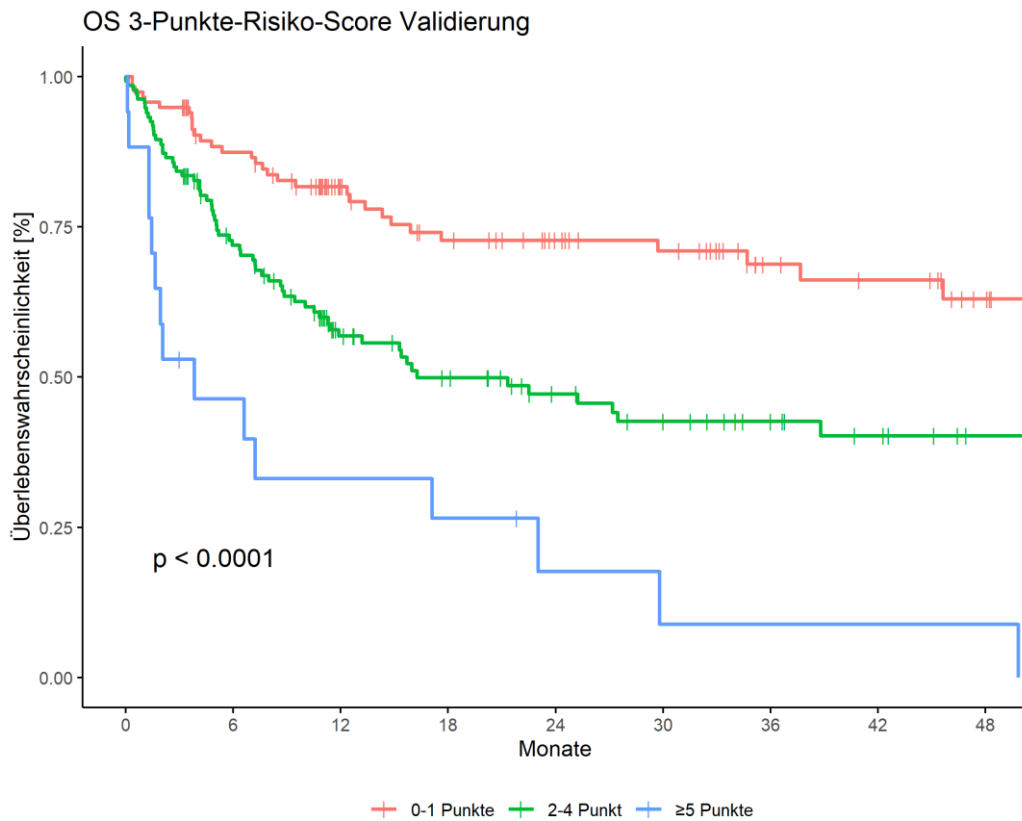


Abbildung 57: 3-Punkte-Risiko-Score II für 2-Jahres-OS; Validierungsset



## 5. Diskussion

### 5.1. Darstellung der Ergebnisse

Nach der randomisierten Zuteilung der Gesamtkohorte in Trainings- und Validierungskohorte wurde zunächst eine univariate Analyse aller Parameter durchgeführt. Der Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit zwischen dem Trainings- und Validierungsset zeigte lediglich eine signifikante Abhängigkeit ( $p < 0.05$ ) der Parameter Transplantationsperiode, Remissionsstatus, GPT, proBNP mit dem Cut-off 493ng/L sowie Albumin (Elektrophorese) mit dem Cut-off 46%. Die weiteren Parameter konnten unabhängig in ein Trainingsset sowie Validierungsset differenziert werden.

Parameter, die sich bezüglich der nicht-rezidiv-Mortalität für konkurrierende Ereignisse als signifikant ( $p < 0.1$ ) herausstellten, kamen zunächst für eine multivariate Analyse in Betracht. Hier konnten die Parameter Grad der HLA-Kompatibilität, Patientenalter, Albumin, Kreatinin, Vitalkapazität, FEV1, CRP und proBNP ebenso für Trainings- als auch Validierungskohorte signifikante NRM-Raten zeigen. Zu den Parametern, die ausschließlich im Trainingsset signifikant waren, gehören HLA match/mismatch, Patienten-Spender-Geschlechtskonstellation, Patienten-Spender-CMV-Konstellation, Patienten-CMV-Status, Karnofsky Index, ECOG, Spendergeschlecht, Krankheitsentität, ATG-Therapie, ATG-Präparat, TTE und Albumin (Elektrophorese) mit dem Cut-off 46%. Interessanterweise zeigen die Konditionierung nach MAC/RIC, die Art der Transplantation hinsichtlich MRD/MUD und Stammzellquelle oder das Krankheitsrisiko von niedrig/hoch sowie der Remissionsstatus nahezu identische Verläufe der NRM. Es stellt sich heraus, dass in der Gesamtkohorte vor allem patientenbezogene Parameter signifikante NRM-Einflüsse aufwiesen, zu denen insbesondere die objektivierbaren Laborparameter gehören. Dies stärkt die Vermutung, dass die patientenbezogenen Parameter hohen Einfluss auf den Ausgang der HSZT haben. Zudem ist ein Score aus Parametern sinnvoll, die bereits im Beratungsgespräch zur allogenen Transplantation vorliegen. Erst im weiteren Verlauf, wenn sich für eine Transplantation entschieden wurde, können weitere Parameter wie die HLA-Kompatibilität zur weiteren Therapiesteuerung hinzukommen.

In der Gesamtkohorte wurde nach Gewichtung der Hazard Ratios eine Spannbreite von 0 bis 10 Punkten in der Summe gesehen. 22% aller Patienten der Trainingskohorte wiesen mindestens einen Punkt auf; 18% gingen mit 0 Punkten ohne Risikobewertung in die Untersuchung ein. Die grafische Betrachtung der NRM-Raten lässt die Gruppierung in einen 3-Punkte-Risiko-Score und 4-Punkte-Risiko-Score zu. Der Erstere unterteilt die Gruppen niedriges, intermediäres und hohes Risiko mit den 2-Jahres-NRM-Raten von 9%, 21% bzw. 37% mit  $p < 0.001$  und den 2-Jahres-OS-Raten von 73%, 56% bzw. 44% mit  $p < 0.0001$ . In der Validierungskohorte konnten die 2-Jahres-NRM-Raten 13%, 22% bzw.

38% mit  $p=0.001$  und 2-Jahres-OS-Raten 73%, 49% bzw. 31% mit  $p<0.0001$  gesehen werden. Dieser Risiko-Score erzielt eine sehr gute Differenzierung der Risikogruppen über den Beobachtungszeitraum von zwei Jahren und beinhaltet pro Risikogruppe eine aussagekräftige Fallzahl.

Der 4-Punkte-Risiko-Score differenziert vier Gruppen in niedriges, intermediär-I, intermediär-II und hohes Risiko mit den 2-Jahres-NRM-Raten von 9%, 21%, 28% bzw. 46% mit  $p<0.001$  und den 2-Jahres-OS-Raten von 73%, 56%, 52% bzw. 35% mit  $p<0.0001$ . Die Validierungskohorte lieferte die 2-Jahres-NRM-Raten 13%, 22%, 32% bzw. 48% mit  $p=0.001$  und die 2-Jahres-OS-Raten 73%, 49%, 41% bzw. 18% mit  $p<0.0001$ . Die Unterteilung in vier Risikogruppen führt zu einer breiteren Risikodifferenzierung, sodass die Gruppen mit intermediär-II und hohem Risiko besser getrennt werden können. Dadurch kommt aber eine geringe Fallzahl der beiden Gruppen mit jeweils 9% vs. 39% und 43% der Niedrig- bzw. intermediär-I-Gruppe der Trainingskohorte zustande. Die Gruppen intermediär-I- und intermediär-II-Risiko zeigen im ersten Jahr der Beobachtung eine gute Differenzierung. Die Gruppen nähern sich daraufhin an, sodass die 2-Jahres-NRM-Werte eine Differenz von 9% aufweisen und sich nicht scharf trennen lassen. Die Trennschärfe der restlichen Risikogruppen ist über den Beobachtungszeitraum von zwei Jahren gut. Bezüglich des Gesamtüberlebens bestehen nach zwei Jahren deutliche Unterschiede in den Gruppen intermediär-I, intermediär-II und hohem Risiko mit der höchsten Differenz von 17% in der Hoch-Risiko-Gruppe zwischen Training und Validierung. Zudem kann eine Überlappung der 2-Jahres-OS-Raten der intermediär-I und intermediär-II Gruppe gesehen werden.

## 5.2. Limitationen

## 5.3. Literaturvergleich

Der disease risk index (DRI) von Armand et al. stratifiziert Patienten anhand von Krankheitsrisiko und Krankheitsstatus. Der DRI konnte an 1539 Patienten vier Risikogruppen – niedriges, mittleres, hohes und sehr hohes Risiko – unterscheiden und zeigt die 4-Jahres-OS-Raten von 64%, 46%, 26% bzw. 6% mit  $p<0.001$ . Für die 4-Jahres-NRM konnte kein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden (Armand et al., 2012). Im Unterschied zum 3-Punkte-Risiko-Score werden beim DRI Krankheiten mit hoher Mortalitätswahrscheinlichkeit gut abgebildet, es werden vier Risikogruppen mit guter Trennschärfe unterschieden und der beobachtete Zeitraum umfasst vier Jahre. Es findet

jedoch keine Berücksichtigung von individuellen Komorbiditäten statt und der DRI ist nur für OS und PFS signifikant, nicht aber für die NRM.

Sorrer et al. etablierte an 708 Patienten den HCT-CI, der vor allem Komorbiditäten der Patienten berücksichtigt. Die Summe des HCT-CI Scores wurde in die drei Risikogruppen niedriges Risiko (0 Punkte), mittleres Risiko (1-2 Punkte) und hohes Risiko ( $\geq 3$  Punkte) differenziert und zeigt die 2-Jahres-NRM-Raten 14%, 21% bzw. 41% mit  $p < 0.001$  sowie die 2-Jahres-OS-Raten 71%, 60% bzw. 34% mit  $p < 0.001$  (Sorrer et al., 2005). Gemeinsam mit dem HCT-CI hat der 3-Punkte-Risiko-Score die sehr ähnlichen NRM- und OS-Raten der differenzierten Risikogruppen. In beiden Scores erfolgte soweit möglich die Definition anhand des CTCAE des NCI. Im Unterschied dazu umfassen die vorgestellten Risiko-Scores sieben objektivierbare Parameter, die für das Krankheitsrisiko adjustiert sind. Der originale HCT-CI umfasst 17 objektive und teils subjektive Parameter, die für Alter, Krankheitsrisiko sowie Konditionierungsintensität adjustiert sind. Es werden die Organsysteme Herz, Lunge, Leber und Niere sowie Infektionen beiderseits abgedeckt, während der HCT-CI darüber hinaus gastrointestinale, metabolische, zerebrovaskuläre, psychiatrische und rheumatologische Komorbiditäten sowie Tumoren berücksichtigt.

Tabelle 20: Kategorien des HCT-CI/age

Kategorien	Definition	Punkte
Arrhythmien	Vorhofflattern oder -flimmern, Sick-Sinus-Syndrom, ventrikuläre Arrhythmien	1
Herzerkrankung	KHK, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, LVEF $\leq 50\%$	1
Entzündliche Darmerkrankung	Morbus Crohn, Colitis ulcerosa	1
Diabetes	falls medikamentöse Behandlung erforderlich	1
zerebrovaskuläre Erkrankung	TIA, Apoplex, Hirnblutung	1
psychische Erkrankung	Depression oder Angstzustände, die psychiatrische Behandlung erfordern	1
leichte Lebererkrankung	chronische Hepatitis, Hepatitis B, Hepatitis C, erhöhtes Bilirubin bis 1,5xLLN, erhöhtes AST/ALT bis 2,5xLLN	1
Übergewicht	BMI $> 35$	1
Infektion	falls antibiotische Therapie über Tag 0 hinaus erforderlich	1
rheumatische Erkrankung	SLE, RA, Polymyositis, Polymyalgia rheumatica, Mischkollagenosen	2
Magen- und Duodenulzera	nur wenn behandlungsbedürftig	2
starke Nierenerkrankung	Serumkreatinin $> 2\text{mg/dL}$ , Dialysepflichtigkeit, Z.n. Nieren-Tx	2
leichte Lungenerkrankung	DLCO oder FEV1 66-80%, Dyspnoe bei leichter Belastung	2
solider Tumor	alle früher behandelten Tumoren inklusive MM außer sonstige Hauttumoren	3
Herzklappenfehler	außer Mitralklappenprolaps	3
schwere Lungenerkrankung	DLCO oder FEV1 $\leq 65\%$ , Ruhedyspnoe oder Sauerstoffbedarf	3
schwere Lebererkrankung	Leberzirrhose, erhöhtes Bilirubin $> 1,5\text{xULN}$ oder AST/ALT $> 2,5\text{xULN}$	3
<b>HCT-CI/age</b>		
Alter	Alter $\geq 40$	1

Kategorien	Definition	Punkte
------------	------------	--------

Quelle: Nach Sorror et al., Blood 2005 und Sorror et al., J Clin Oncol 2014

Als Schwachpunkt nennt Sorror et al. selbst, dass es zu Interrater Variabilität und schlechter Test-Retest-Reliabilität kommt, da einige Parameter der subjektiven Auslegung des Untersuchers unterliegen (Sorror et al., 2005). Da das Alter im HCT-CI nicht in die Gewichtung einging und um der Alters-Komponente gerecht zu werden, wurde der HCT-CI/age etabliert, der das Alter über 40 Jahre mit einem weiteren Punkt gewichtet (Sorror et al., 2014). Der 3- oder 4-Punkte-Risiko-Score beinhaltet die Altersgruppen <60, 60-69 sowie  $\geq 70$  und gewichtet sie entsprechend mit 0, 1 und 2 Punkten. Da eine HSZT nicht mehr nur jüngeren Patienten angeboten werden kann, was auch am medianen Alter der untersuchten Kohorte dieser Arbeit von 58 Jahren zu sehen ist, findet beim vorgestellten Risiko-Score eine Risikobewertung erst ab 60 Jahren statt und trifft eine weitere Abstufung ab 70 Jahren.

Muffly et al. untersuchte an 203 Patienten den Einsatz von geriatrischem Assessment vor allogener HSZT als prognostischen Marker für das Überleben und NRM. Als signifikante Einflüsse der 2-Jahres-NRM konnte ein Alter von mindestens 60 Jahren ( $p=0.0005$ ), Einschränkungen der IADL ( $p=0.0003$ ), erhöhter HCT-CI ( $p=0.03$ ) sowie erhöhtes Serum-CRP ( $p=0.029$ ) gezeigt werden. Nach Adjustierung für Alter, HCT-CI, Krankheitsrisiko und Konditionierungsintensität, stellte sich die IADL-Einschränkung mit  $p<0.0001$  als besonders vorhersagekräftig für das OS heraus und wurde in Kombination mit erhöhten HCT-CI-Werten zu dem vereinfachten stratifizierungs-Tool IADL/HCT-CI (0, 1 oder 2 Punkte) für das Überleben mit den 2-Jahres-OS-Raten von 62%, 44% bzw. 13%. Weiter verglich die Autorin die OS-Raten der Patientengruppe 50-59 Jahre vs.  $\geq 60$  Jahre und betonte den größeren prognostischen Effekt des GA bei älteren Patienten (Muffly et al., 2014). Gemeinsam mit dem 3- oder 4-Punkte-Risiko-Score hat das geriatrische Assessment von Muffly et al. die Bedeutung des Alters als Einfluss auf OS und NRM herausgestellt. Im Unterschied dazu findet keine Gewichtung des Alters statt, sondern es fließt lediglich als Adjustierung in die multivariate Analyse des IADL/HCT-CI ein. Zudem bildet der IADL/HCT-CI nur OS-Raten ab.

Darüber hinaus gibt es vielzählige weitere Scores und Risk-Assessments, die weitere risikoreiche Parameter darstellen, aber nicht auf die NRM fokussiert sind und eine Ergänzung zu den oben genannten Scores darstellen. Der Pretransplantation Assessment of Mortality (PAM) Score kann Aussagen über die 2-J-Mortalität auf der Grundlage von Alter, Spenderart, Krankheitsrisiko, Konditionierungsintensität, DLCO, FEV1, Serum-Kreatinin und Serum-ALT geben (Parimon et al., 2006, Au et al., 2015). Der EBMT-Risk-



Score ist geeignet, eine Prognose der 5-Jahres-OS und der NRM auf Grundlage von Alter, Krankheitsstatus, Diagnoseintervall, Spenderart und Geschlechtskonstellation zu geben. Eine Bewertung von Komorbiditäten findet nicht statt (Gratwohl et al., 2009, Gratwohl et al., 1998).

#### 5.4. Ausblick

Mit dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass ausschließlich objektivierbare Parameter geeignet sind, die nicht-rezidiv-Mortalität vorauszusagen. Da Optimierungen in der Transplantation dazu geführt haben, dass Parameter der Immunologie und Konditionierung in den Hintergrund treten, liegt der Fokus nunmehr auf den patientenbezogenen Risiken. Wünschenswert wäre eine Risikostratifizierung anhand ausschließlich objektivierbarer Parameter, die für jedes Zentrum gleich definiert wären, um subjektive Einflüsse zu vermeiden. Diese sind in Zeiten der elektronischen Patientenakte und wachsenden Datenbanken der Transplantationszentren weit verfügbar und dienen einer immer umfangreicheren Nutzen-Risiko-Bestimmung vor der Transplantation. In Zukunft könnten so mithilfe von Machine Learning Algorithms und künstlicher Intelligenz die Datenmengen anhand von Vorhersagemodellen analysiert (Shouval et al., 2016, Shouval et al., 2014) oder etablierte Scores verglichen und validiert werden (Shouval et al., 2017), sodass man für jede mögliche Patientenkonstellation eine gründliche Nutzen-Risiko-Bestimmung vornehmen kann. Bemerkenswert ist auch der nahezu lineare Zusammenhang zwischen höheren Score-Werten und höherer NRM (vergleiche Abbildung 42), sodass ein Score in Form einer rationalen Funktion den asymptotischen Verlauf des Transplantationsrisikos abbilden könnte. Patienten würden dann nicht einer Risikogruppe angehören, die mit einer NRM-Rate assoziiert ist, sondern könnten ihr individuelles Risiko mit fortlaufenden NRM-Raten ermitteln, sodass der individuelle Patient noch weiter in den Fokus tritt.

## 6. Zusammenfassung

Die HSZT wird mit kurativem Ansatz bei malignen hämatologischen Krankheiten durchgeführt, geht aber mit hohen Risiken infolge der Immunsuppression und Toxizität einher. Durch die Einführung von dosisreduzierten Konditionierungsregimen kann die HSZT einem immer breiteren und älteren Patientenkollektiv angeboten werden, sodass aber auch Komorbiditäten und patientenbezogene Parameter in den Vordergrund treten. Neben dem Versterben durch ein Rezidiv oder anderen, der Krankheit unabhängigen, Todesursachen, bildet die nicht-rezidiv-Mortalität (NRM) das Risiko nach Transplantation entsprechend ab. Ziel dieser retrospektiven Analyse war es zu untersuchen, ob objektivierbare organspezifische und laborchemische Parameter mit der NRM assoziiert sind und genutzt werden können, um eine Prognose über die nicht-rezidiv-Mortalität zu treffen. Dazu wurden 915 erwachsene Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen, die sich einer allogenen Stammzelltransplantation unterzogen haben, hinsichtlich ihrer 2-Jahres-NRM untersucht. Die univariate Analyse von patientenbezogenen und transplantationsbezogenen Parametern hat gezeigt, dass vor allem die patientenbezogenen Parameter Serum-Albumin, Serum-Kreatinin, Serum-CRP, LVEF im TTE, VC, FEV1 sowie das Alter signifikant mit der 2-Jahres-NRM assoziiert waren, sodass sie für eine Multivariate Analyse (MVA) herangezogen wurden. Parameter mit einem relativen Risiko von mindestens 1,2 Punkten wurden entsprechend gewichtet und für das Krankheitsrisiko adjustiert. Je nach Gruppierung und Fragestellung können drei verschiedene Scores etabliert werden: ein 3-Punkte-Risiko-Score mit niedrigem, intermediärem und hohem Risiko und den 2-Jahres-NRM-Raten 9%, 21% bzw. 37% mit  $p < 0,001$ , ein 4-Punkte-Risiko-Score mit niedrigem, intermediärem-I, intermediärem-II und hohem Risiko und den 2-Jahres-NRM-Raten 9%, 21%, 28% und 46% mit  $p < 0,001$  sowie ein weiterer 3-Punkte-Risiko-Score II mit alternativer Gruppierung der intermediär-, und hoch-Risiko-Gruppe und den 2-Jahres-NRM-Raten von 9%, 22% und 46% mit  $p < 0,001$ . Alle drei Scores konnten durch eine interne Kohorte validiert werden mit  $p < 0,001$ . Es ließ sich zeigen, dass ausschließlich objektivierbare Parameter die 2-Jahres-NRM vorhersagen können. Limitiert wurde die MVA durch die niedrige Fallzahl der Trainingskohorte und der logischen Auswahl der Parameter. Durch Optimierungen in der HSZT treten nunmehr transplantationsbezogene Parameter in den Hintergrund, während patientenbezogene Parameter an Bedeutung gewinnen. Durch elektronische Patientenakten und Datenbanken sind diese Parameter breit verfügbar, können einer objektiven Nutzen-Risiko-Stratifizierung vor einer Transplantation dienen und wären für jedes transplantierende Zentrum fest definiert. In Zukunft könnte so aus Datenbanken mithilfe von Machine Learning Algorithms und künstlicher Intelligenz für jede denkbare Patientenkonstellation ein akkurates Nutzen-Risiko-Verhältnis anhand von objektivierbaren Parametern aufgestellt werden.

## 7. Conclusion

The haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is performed with a curative approach for hematologic malignancies but is associated with high risks due to immunosuppression and toxicity of conditioning. With the introduction of reduced intensity conditioning regimens, HSCT can be offered to an increasingly broader and older patient population, however, other risks such as comorbidities and patient-related parameters are becoming limiting factors for outcome. In addition to death from relapse or other causes of death unrelated to the disease, non-relapse mortality (NRM) is best suitable to determine the risk after transplantation. The aim of this retrospective analysis was to investigate whether objectifiable organ-specific and laboratory parameters are associated with NRM and can be used to predict non-relapse mortality. 915 adult patients with malignant hematologic diseases who underwent allogeneic stem cell transplantation were studied with respect to their 2-year NRM. Univariate analysis of patient-related and transplant-related parameters showed that especially the patient-related parameters serum albumin, serum creatinine, serum CRP, LVEF in TTE, VC, FEV1, and age were significantly associated with 2-year NRM, so they were used for multivariate analysis (MVA). Particularly high-risk parameters with a relative risk of at least 1.2 points were appropriately weighted and adjusted for disease risk. Depending on the grouping and the research question, three different scores can be established: a 3-point risk score with low, intermediate, and high risk and the 2-year NRM rates 9%, 21%, and 37% with  $p < 0.001$ , a 4-point risk score with low, intermediate-I, intermediate-II, and high risk and the 2-year NRM rates 9%, 21%, 28%, and 46% with  $p < 0.001$ , and another 3-point risk score II with alternative grouping of the intermediate-, and high-risk groups and the 2-year NRM rates of 9%, 22%, and 46% with  $p < 0.001$ . All three scores could be validated by an internal cohort with  $p < 0.001$ . It could be shown that only objectifiable parameters can predict the 2-year NRM. The MVA was limited by the low number of cases in the training cohort and the logical selection of parameters. Due to optimizations in HSCT, transplantation-related parameters are now receding in significance, while patient-related parameters are gaining in importance. Through electronic patient records and databases, these parameters are widely available, can serve an objective benefit-risk stratification before transplantation and would be defined for each transplanting center. In the future, an accurate benefit-risk ratio could be established for every conceivable patient constellation from databases using machine learning algorithms and artificial intelligence based on objectifiable parameters.

## 8. Abkürzungsverzeichnis

2-J-NRM	2-Jahres Non Relapse Mortality
2-J-OS	2-Jahres Overall Survival
aGvHD	akute Graft versus Host Disease
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
ALT, GPT	Alanin-Aminotransferase
AML	Akute Myeloische Leukämie
AP	Akzelerationsphase
APC	Antigen Präsentierende Zelle
APL	Akute Promyelozyten Leukämie
AST, GOT	Aspartat-Aminotransferase
ATG	Anti-Thymozyten-Globulin
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BM	Bone Marrow
BMI	Body Mass Index
BNP	B-Type natriuretisches Peptid
BOS	Bronchiolitis obliterans Syndrom
BP	Blastenkrise
BU	Busulfan
CB	Cord Blood
CCI	Charlson Comorbidity Index
CGA	Comprehensive Geriatric Assessment
cGvHD	chronische Graft versus Host Disease
CLL	Chronische Lymphatische Leukämie
CML	Chronische Myeloische Leukämie
CMV	Cytomegalievirus
COP	Kryptogene organisierte Pneumonie
CP	Chronische Phase
CR	Complete Remission
CRP	C-reaktives-Protein
CSA	Cyclosporin-A
CT	Computertomografie
CTCAE, CTC	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CY	Cyclophosphamid
DAH	Diffuse alveoläre Hämorrhagie
DAMP	damage associated molecular patterns

DLCO, DLCOc	Diffusionskapazität
DLI	Donor Lymphozyten Infusion
DRI	Disease Risk Index
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
ECOG	Eastern Co-operative Oncology Group
ECP	Extracorporale Photopherese
ELN	European LeukemiaNet
ET	Thrombozythämie
FAB	French-American-British-Group
FEV1	Ein-Sekunden-Kapazität
FEV1/VC	Tiffeneau-Index
FLU	Fludarabin
FVC	Forcierte Vitalkapazität
GA	Geriatric Assessment
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GvH	Graft versus Host Disease
GvHD	Graft versus Host Disease
GvL	Graft versus Leukämie
Gy	Gray
HCT-CI	Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index
HFrEF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction
HL	Hodgkin Lymphom
HLA	humane Leukozyten Antigene
HR	Hazard Ratio
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltherapie
IADL	Instrumental Activities of Daily Living
IPSS	Internationaler Prognose-Score
IQR	Interquartile Range
IS	Immunsuppression
kgKG	kilogramm Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall, Karnofsky Index
KIR	Killerzell-Immunglobulin ähnlicher Rezeptor
KM	Knochenmark
LLN	Lower Limit of Normal
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
MAC	Myeloablative Conditioning

MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MEL	Melphalan
mHAGs	minor Histocompatibility Antigens
MICE	Multiple Imputation by Chained Equation
MMF	Mycophenolate Mofetil
MPN	Myeloproliferative Neoplasie
MRD	Minimal Residual Disease
MTX	Methotrexat
MUD	Matched Unrelated Donor
MVA	Multivariate Analyse
NCI	National Cancer Institute
NHL	Non Hodkin Lymphom
NK	Natürliche Killerzellen
NRM	Non Relapse Mortality
NS	Nicht signifikant
OMF	Osteomyelofibrose
OS	Overall Survival
PAM	Pretransplantation Assessment of Mortality
PAMP	Pathogen-associated molecular pattern
PBSC	Periphere Blutstammzellen
PCL	Plasmazell-Leukämie
PD	Progressive Disease
PFS	Progression Free Survival
PMF	Primäre Myelofibrose
PR	Partial Remission
PT-CY	posttransplantäres Cyclophosphamid
PV	Polycythaemia Vera
RA	Rheumatoide Arthritis
RIC	Reduced Intensity Conditioning
SLE	Systemische Lupus Erythematodes
SNPs	Single Nucleotide Polymorphisms
SOS	Sinusoidale-Obstruktions-Syndrom
SR	Steroid Resistenz
SZT	Stammzelltherapie
TBI	Total Body Irradiation, Ganzkörperbestrahlung
TCD	T-Cell Depletion
TIA	transitorische ischämische Attacke

TKI	Tyrosinkinase Inhibitor
TNF	Tumor Nekrose Faktor
Tregs	regulatorische T-Zellen
Treo	Treosulfan
TRM	Treatment Related Mortality
TT	Thiotepa
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TZD	T-Zell Depletion
ULN	Upper Limit of Normal
WHO	World Health Organization

## 9. Literaturverzeichnis

- ABEDIN, S., YANIK, G. A., BRAUN, T., PAWARODE, A., MAGENAU, J., GOLDSTEIN, S. C., LEVINE, J. E., KITKO, C. L. & COURIEL, D. R. 2015. Predictive value of bronchiolitis obliterans syndrome stage 0p in chronic graft-versus-host disease of the lung. *Biol Blood Marrow Transplant*, 21, 1127-31.
- ADAMS, M. J., LIPSITZ, S. R., COLAN, S. D., TARBELL, N. J., TREVES, S. T., DILLER, L., GREENBAUM, N., MAUCH, P. & LIPSHULTZ, S. E. 2004. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. *J Clin Oncol*, 22, 3139-48.
- APPELBAUM, F. R. 2009. Hematopoietic Cell Transplantation for Adult Acute Myeloid Leukemia. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*, 761-774.
- ARBER, D. A., ORAZI, A., HASSERJIAN, R., THIELE, J., BOROWITZ, M. J., LE BEAU, M. M., BLOOMFIELD, C. D., CAZZOLA, M. & VARDIMAN, J. W. 2016. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 127, 2391-405.
- ARMAND, P., GIBSON, C. J., CUTLER, C., HO, V. T., KORETH, J., ALYEA, E. P., RITZ, J., SORROR, M. L., LEE, S. J., DEEG, H. J., STORER, B. E., APPELBAUM, F. R., ANTIN, J. H., SOIFFER, R. J. & KIM, H. T. 2012. A disease risk index for patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Blood*, 120, 905-13.
- ARMENIAN, S. H., CHEMAITILLY, W., CHEN, M., CHOW, E. J., DUNCAN, C. N., JONES, L. W., PULSIPHER, M. A., REMALEY, A. T., ROVO, A., SALOOJA, N. & BATTIWALLA, M. 2017. National Institutes of Health Hematopoietic Cell Transplantation Late Effects Initiative: The Cardiovascular Disease and Associated Risk Factors Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*, 23, 201-210.
- AU, B. K., GOOLEY, T. A., ARMAND, P., FANG, M., MADTES, D. K., SORROR, M. L., BOECKH, M. J., GIBSON, C. J., DEEG, H. J., STORB, R., APPELBAUM, F. R., CHIEN, J. W. & MARTIN, P. J. 2015. Reevaluation of the pretransplant assessment of mortality score after allogeneic hematopoietic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 21, 848-54.
- AYUK, F. & SAVANI, B. N. 2019. Skin, Hair and Musculoskeletal Complications. In: TH, CARRERAS, E., DUFOUR, C., MOHTY, M. & KROGER, N. (eds.) *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham (CH).
- BERTAINA, A., MERLI, P., RUTELLA, S., PAGLIARA, D., BERNARDO, M. E., MASETTI, R., PENDE, D., FALCO, M., HANDGRETINGER, R., MORETTA, F., LUCARELLI, B., BRESCIA, L. P., LI PIRA, G., TESTI, M., CANCRINI, C., KABBARA, N., CARSETTI, R., FINOCCHI, A., MORETTA, A., MORETTA, L. & LOCATELLI, F. 2014. HLA-haploidentical stem cell transplantation after removal of  $\alpha\beta^+$  T and B cells in children with nonmalignant disorders. *Blood*, 124, 822-6.
- CARRERAS, E. 2015. How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol*, 168, 481-91.
- CARRERAS, E. & COOKE, K. R. 2019. Noninfectious Pulmonary Complications. In: TH, CARRERAS, E., DUFOUR, C., MOHTY, M. & KROGER, N. (eds.) *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham (CH).
- CARRERAS, E., DÍAZ-BEYÁ, M., ROSIÑOL, L., MARTÍNEZ, C., FERNÁNDEZ-AVILÉS, F. & ROVIRA, M. 2011. The incidence of veno-occlusive disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation has diminished and the outcome improved over the last decade. *Biol Blood Marrow Transplant*, 17, 1713-20.
- CARRERAS, E. & RAMBALDI, A. 2019. Evaluation and Counseling of Candidates. In: TH, CARRERAS, E., DUFOUR, C., MOHTY, M. & KROGER, N. (eds.) *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham (CH).



- CHIEN, J. W., DUNCAN, S., WILLIAMS, K. M. & PAVLETIC, S. Z. 2010. Bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation-an increasingly recognized manifestation of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*, 16, S106-14.
- CHOW, S. L., MAISEL, A. S., ANAND, I., BOZKURT, B., BOER, R. A. D., FELKER, G. M., FONAROW, G. C., GREENBERG, B., JANUZZI, J. L., KIERNAN, M. S., LIU, P. P., WANG, T. J., YANCY, C. W. & ZILE, M. R. 2017. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 135, e1054-e1091.
- CIUREA, S. O., THALL, P. F., MILTON, D. R., BARNES, T. H., KONGTIM, P., CARMAZZI, Y., LÓPEZ, A. A., YAP, D. Y., POPAT, U., RONDON, G., LICHTIGER, B., AUNG, F., AFSHAR-KHARGHAN, V., MA, Q., FERNÁNDEZ-VIÑA, M., CHAMPLIN, R. E. & CAO, K. 2015. Complement-Binding Donor-Specific Anti-HLA Antibodies and Risk of Primary Graft Failure in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 21, 1392-8.
- COOKE, K. R. & YANIK, G. A. 2009. Lung Injury Following Hematopoietic Cell Transplantation. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*, 1456-1472.
- DE WITTE, T., BOWEN, D., ROBIN, M., MALCOVATI, L., NIEDERWIESER, D., YAKOUB-AGHA, I., MUFTI, G. J., FENAUX, P., SANZ, G., MARTINO, R., ALESSANDRINO, E. P., ONIDA, F., SYMEONIDIS, A., PASSWEG, J., KOBBE, G., GANSER, A., PLATZBECKER, U., FINKE, J., VAN GELDER, M., VAN DE LOOSDRECHT, A. A., LJUNGMAN, P., STAUDER, R., VOLIN, L., DEEG, H. J., CUTLER, C., SABER, W., CHAMPLIN, R., GIRALT, S., ANASETTI, C. & KRÖGER, N. 2017. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. *Blood*, 129, 1753-1762.
- DEFILIPP, Z., DUARTE, R. F., SNOWDEN, J. A., MAJHAIL, N. S., GREENFIELD, D. M., MIRANDA, J. L., ARAT, M., BAKER, K. S., BURNS, L. J., DUNCAN, C. N., GILLEECE, M., HALE, G. A., HAMADANI, M., HAMILTON, B. K., HOGAN, W. J., HSU, J. W., INAMOTO, Y., KAMBLE, R. T., LUPO-STANGHELLINI, M. T., MALONE, A. K., MCCARTHY, P., MOHTY, M., NORKIN, M., PAPLHAM, P., RAMANATHAN, M., RICHART, J. M., SALOOJA, N., SCHOUTEN, H. C., SCHOEMANS, H., SEBER, A., STEINBERG, A., WIRK, B. M., WOOD, W. A., BATTIWALLA, M., FLOWERS, M. E. D., SAVANI, B. N. & SHAW, B. E. 2016. Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease after Hematopoietic Cell Transplantation: Screening and Preventive Practice Recommendations from the CIBMTR and EBMT. *Biol Blood Marrow Transplant*, 22, 1493-1503.
- DESCHLER, B., IHORST, G., SCHNITZLER, S., BERTZ, H. & FINKE, J. 2018. Geriatric assessment and quality of life in older patients considered for allogeneic hematopoietic cell transplantation: a prospective risk factor and serial assessment analysis. *Bone Marrow Transplant*, 53, 565-575.
- DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR ERNÄHRUNG 2012. New reference values for vitamin D. *Ann Nutr Metab.* 2012/06/09 ed.
- DIGNAN, F. L., WYNN, R. F., HADZIC, N., KARANI, J., QUAGLIA, A., PAGLIUCA, A., VEYS, P. & POTTER, M. N. 2013. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*, 163, 444-57.
- DUARTE, R. F., LABOPIN, M., BADER, P., BASAK, G. W., BONINI, C., CHABANNON, C., CORBACIOGLU, S., DREGER, P., DUFOUR, C., GENNERY, A. R., KUBALL, J., LANKESTER, A. C., LANZA, F., MONTOTO, S., NAGLER, A., PEFFAULT DE LATOUR, R., SNOWDEN, J. A., STYCZYNSKI, J., YAKOUB-AGHA, I., KRÖGER, N., MOHTY, M., FOR THE EUROPEAN SOCIETY FOR, B. & MARROW, T. 2019. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplantation*, 54, 1525-1552.

- ELSAWY, M. & SORROR, M. L. 2016. Up-to-date tools for risk assessment before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 51, 1283-1300.
- FERRARA, J. L., LEVINE, J. E., REDDY, P. & HOLLER, E. 2009. Graft-versus-host disease. *Lancet*, 373, 1550-61.
- FORMAN, S. J. 2009. Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*, 791-805.
- GAM, R., SHAH, P., CROSSLAND, R. E., NORDEN, J., DICKINSON, A. M. & DRESSEL, R. 2017. Genetic Association of Hematopoietic Stem Cell Transplantation Outcome beyond Histocompatibility Genes. *Front Immunol*, 8, 380.
- GLICK, D., DEFILIPPI, C. R., CHRISTENSON, R., GOTTDIENER, J. S. & SELIGER, S. L. 2013. Long-term trajectory of two unique cardiac biomarkers and subsequent left ventricular structural pathology and risk of incident heart failure in community-dwelling older adults at low baseline risk. *JACC Heart Fail*, 1, 353-360.
- GOTTDIENER, J. S., APPELBAUM, F. R., FERRANS, V. J., DEISSEROTH, A. & ZIEGLER, J. 1981. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med*, 141, 758-63.
- GRATWOHL, A., HERMANS, J., GOLDMAN, J. M., ARCESE, W., CARRERAS, E., DEVERGIE, A., FRASSONI, F., GAHRTON, G., KOLB, H. J., NIEDERWIESER, D., RUUTU, T., VERNANT, J. P., DE WITTE, T. & APPERLEY, J. 1998. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet*, 352, 1087-92.
- GRATWOHL, A., STERN, M., BRAND, R., APPERLEY, J., BALDOMERO, H., DE WITTE, T., DINI, G., ROCHA, V., PASSWEG, J., SUREDA, A., TICHELLI, A. & NIEDERWIESER, D. 2009. Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. *Cancer*, 115, 4715-26.
- GREENBERG, P. L., TUECHLER, H., SCHANZ, J., SANZ, G., GARCIA-MANERO, G., SOLÉ, F., BENNETT, J. M., BOWEN, D., FENAUX, P., DREYFUS, F., KANTARJIAN, H., KUENDGEN, A., LEVIS, A., MALCOVATI, L., CAZZOLA, M., CERMAK, J., FONATSCH, C., LE BEAU, M. M., SLOVAK, M. L., KRIEGER, O., LUEBBERT, M., MACIEJEWSKI, J., MAGALHAES, S. M., MIYAZAKI, Y., PFEILSTÖCKER, M., SEKERES, M., SPERR, W. R., STAUDER, R., TAURO, S., VALENT, P., VALLESPI, T., VAN DE LOOSDRECHT, A. A., GERMING, U. & HAASE, D. 2012. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*, 120, 2454-65.
- GREINIX, H. 2019. Photopheresis in Adults and Pediatrics. In: TH, CARRERAS, E., DUFOUR, C., MOHTY, M. & KROGER, N. (eds.) *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham (CH).
- HEIDENREICH, S. & KRÖGER, N. 2017. Reduction of Relapse after Unrelated Donor Stem Cell Transplantation by KIR-Based Graft Selection. *Front Immunol*, 8, 41.
- HEINICKE, T., LABOPIN, M., SCHMID, C., POLGE, E., SOCIÉ, G., BLAISE, D., MUFTI, G. J., HUYNH, A., BRECHT, A., LEDOUX, M. P., CAHN, J. Y., MILPIED, N., SCHEID, C., HICHERI, Y., MOHTY, M., SAVANI, B. N. & NAGLER, A. 2018. Reduced Relapse Incidence with FLAMSA-RIC Compared with Busulfan/Fludarabine for Acute Myelogenous Leukemia Patients in First or Second Complete Remission: A Study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 24, 2224-2232.
- HEROLD, G. 2019. *Innere Medizin 2019*, De Gruyter.
- HILL, L., ALOUSI, A., KEBRIAEI, P., MEHTA, R., REZVANI, K. & SHPALL, E. 2018. New and emerging therapies for acute and chronic graft versus host disease. *Therapeutic Advances in Hematology*, 9, 21-46.
- HINGORANI, S. 2016. Renal Complications of Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med*, 374, 2256-67.
- HOLTICK, U., ALBRECHT, M., CHEMNITZ, J. M., THEURICH, S., SHIMABUKURO-VORNHAGEN, A., SKOETZ, N., SCHEID, C. & VON BERGWELT-BAILDON, M.

2015. Comparison of bone marrow versus peripheral blood allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies in adults - a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*, 94, 179-88.
- HOLTICK, U., HERLING, M., PFLUG, N., CHAKUPURAKAL, G., LEITZKE, S., WOLF, D., HALLEK, M., SCHEID, C. & CHEMNITZ, J. M. 2017. Similar outcome after allogeneic stem cell transplantation with a modified FLAMSA conditioning protocol substituting 4 Gy TBI with treosulfan in an elderly population with high-risk AML. *Ann Hematol*, 96, 479-487.
- HUANG, X. J., LIU, D. H., LIU, K. Y., XU, L. P., CHEN, H., HAN, W., CHEN, Y. H., WANG, J. Z., GAO, Z. Y., ZHANG, Y. C., JIANG, Q., SHI, H. X. & LU, D. P. 2006. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T-cell depletion for the treatment of hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant*, 38, 291-7.
- HUBEL, K. 2019. Mobilization and Collection of HSC. In: TH, CARRERAS, E., DUFOUR, C., MOHTY, M. & KROGER, N. (eds.) *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham (CH).
- IWANAGA, Y., NISHI, I., FURUICHI, S., NOGUCHI, T., SASE, K., KIHARA, Y., GOTO, Y. & NONOGI, H. 2006. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 47, 742-8.
- JAGASIA, S., MISFELDT, A., GRIFFITH, M. & JAGASIA, M. 2010. Age and total-body irradiation in addition to corticosteroid dose are important risk factors for avascular necrosis of the bone. *Biol Blood Marrow Transplant*, 16, 1750-1.
- KENDLER, D. L., BODY, J. J., BRANDI, M. L., BROADY, R., CANNATA-ANDIA, J., CANNATA-ORTIZ, M. J., EL MAGHRAOUI, A., GUGLIELMI, G., HADJI, P., PIERROZ, D. D., DE VILLIERS, T. J., RIZZOLI, R., EBELING, P. R., FOR THE INTERNATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION COMMITTEE OF SCIENTIFIC ADVISORS WORKING GROUP ON, C. & BONE, D. 2018. Bone management in hematologic stem cell transplant recipients. *Osteoporosis International*, 29, 2597-2610.
- KNOBLER, R., BERLIN, G., CALZAVARA-PINTON, P., GREINIX, H., JAKSCH, P., LAROCHE, L., LUDVIGSSON, J., QUAGLINO, P., REINISCH, W., SCARISBRICK, J., SCHWARZ, T., WOLF, P., ARENBERGER, P., ASSAF, C., BAGOT, M., BARR, M., BOHBOT, A., BRUCKNER-TUDERMAN, L., DRENO, B., ENK, A., FRENCH, L., GNIADOCKI, R., GOLLNICK, H., HERTL, M., JANTSCHITSCH, C., JUNG, A., JUST, U., KLEMKE, C. D., LIPPERT, U., LUGER, T., PAPADAVID, E., PEHAMBERGER, H., RANKI, A., STADLER, R., STERRY, W., WOLF, I. H., WORM, M., ZIC, J., ZOUBOULIS, C. C. & HILLEN, U. 2014. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 28 Suppl 1, 1-37.
- KOLB, H. J. & SCHMID, C. 2020. The FLAMSA concept-past and future. *Ann Hematol*, 99, 1979-1988.
- KOLLMAN, C., SPELLMAN, S. R., ZHANG, M. J., HASSEBROEK, A., ANASETTI, C., ANTIN, J. H., CHAMPLIN, R. E., CONFER, D. L., DIPERSIO, J. F., FERNANDEZ-VIÑA, M., HARTZMAN, R. J., HOROWITZ, M. M., HURLEY, C. K., KARANES, C., MAIERS, M., MUELLER, C. R., PERALES, M. A., SETTERHOLM, M., WOOLFREY, A. E., YU, N. & EAPEN, M. 2016. The effect of donor characteristics on survival after unrelated donor transplantation for hematologic malignancy. *Blood*, 127, 260-7.
- KRÖGER, N., GIORGINO, T., SCOTT, B. L., DITSCHKOWSKI, M., ALCHALBY, H., CERVANTES, F., VANNUCCHI, A., CAZZOLA, M., MORRA, E., ZABELINA, T., MAFFIOLI, M., PEREIRA, A., BEELEN, D., DEEG, H. J. & PASSAMONTI, F. 2015. Impact of allogeneic stem cell transplantation on survival of patients less than 65 years of age with primary myelofibrosis. *Blood*, 125, 3347-50; quiz 3364.
- KRÖGER, N., IACOBELLI, S., FRANKE, G. N., PLATZBECKER, U., UDDIN, R., HÜBEL, K., SCHEID, C., WEBER, T., ROBIN, M., STELLJES, M., AFANASYEV, B., HEIM, D., DELILIERS, G. L., ONIDA, F., DREGER, P., PINI, M., GUIDI, S., VOLIN, L., GÜNTHER, A., BETHGE, W., POIRÉ, X., KOBBE, G., VAN OS, M., BRAND, R. &

- DE WITTE, T. 2017. Dose-Reduced Versus Standard Conditioning Followed by Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Patients With Myelodysplastic Syndrome: A Prospective Randomized Phase III Study of the EBMT (RICMAC Trial). *J Clin Oncol*, 35, 2157-2164.
- KRÖGER, N. & ZANDER, A. R. 2015. Allogene Stammzelltherapie Grundlagen, Indikationen und Perspektiven. *UNI-MED SCIENCE*. 4. Auflage ed. Bremen: UNI-MED Verlag AG.
- LA NASA, G., GIARDINI, C., ARGIOLOU, F., LOCATELLI, F., ARRAS, M., DE STEFANO, P., LEDDA, A., PIZZATI, A., SANNA, M. A., VACCA, A., LUCARELLI, G. & CONTU, L. 2002. Unrelated donor bone marrow transplantation for thalassemia: the effect of extended haplotypes. *Blood*, 99, 4350-6.
- LEGER, K. J., CUSHING-HAUGEN, K., HANSEN, J. A., FAN, W., LEISENRING, W. M., MARTIN, P. J., ZHAO, L. P. & CHOW, E. J. 2016. Clinical and Genetic Determinants of Cardiomyopathy Risk among Hematopoietic Cell Transplantation Survivors. *Biol Blood Marrow Transplant*, 22, 1094-1101.
- LIN, R. J., ELKO, T. A., DEVLIN, S. M., SHAHROKNI, A., JAKUBOWSKI, A. A., DAHI, P. B., PERALES, M. A., TAMARI, R., SHAFFER, B. C., SAUTER, C. S., PAPADOPOULOS, E. B., GYURKOCZA, B., KORC-GRODZICKI, B., BARKER, J. N., MALOY, M. A. & GIRALT, S. A. 2020. Impact of geriatric vulnerabilities on allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes in older patients with hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant*, 55, 157-164.
- LJUNGMAN, P. 2014. The role of cytomegalovirus serostatus on outcome of hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Hematol*, 21, 466-9.
- LOPES, J. A., JORGE, S. & NEVES, M. 2016. Acute kidney injury in HCT: an update. *Bone Marrow Transplant*, 51, 755-62.
- LUCENA, C. M., TORRES, A., ROVIRA, M., MARCOS, M. A., DE LA BELLACASA, J. P., SÁNCHEZ, M., DOMINGO, R., GABARRUS, A., MENSA, J. & AGUSTÍ, C. 2014. Pulmonary complications in hematopoietic SCT: a prospective study. *Bone Marrow Transplant*, 49, 1293-9.
- LUZNIK, L., O'DONNELL, P. V., SYMONS, H. J., CHEN, A. R., LEFFELL, M. S., ZAHURAK, M., GOOLEY, T. A., PIANTADOSI, S., KAUP, M., AMBINDER, R. F., HUFF, C. A., MATSUI, W., BOLAÑOS-MEADE, J., BORRELLO, I., POWELL, J. D., HARRINGTON, E., WARNOCK, S., FLOWERS, M., BRODSKY, R. A., SANDMAIER, B. M., STORB, R. F., JONES, R. J. & FUCHS, E. J. 2008. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*, 14, 641-50.
- MAJHAIL, N. S., PARKS, K., DEFOR, T. E. & WEISDORF, D. J. 2006. Diffuse alveolar hemorrhage and infection-associated alveolar hemorrhage following hematopoietic stem cell transplantation: related and high-risk clinical syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant*, 12, 1038-46.
- MAJHAIL, N. S., RIZZO, J. D., LEE, S. J., ALJURF, M., ATSUTA, Y., BONFIM, C., BURNS, L. J., CHAUDHRI, N., DAVIES, S., OKAMOTO, S., SEBER, A., SOCIE, G., SZER, J., VAN LINT, M. T., WINGARD, J. R. & TICHELLI, A. 2012. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 18, 348-71.
- MARTIN, P. J., RIZZO, J. D., WINGARD, J. R., BALLEEN, K., CURTIN, P. T., CUTLER, C., LITZOW, M. R., NIETO, Y., SAVANI, B. N., SCHRIBER, J. R., SHAUGHNESSY, P. J., WALL, D. A. & CARPENTER, P. A. 2012. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 18, 1150-63.
- MCCLUNE, B. L., POLGREEN, L. E., BURMEISTER, L. A., BLAES, A. H., MULROONEY, D. A., BURNS, L. J. & MAJHAIL, N. S. 2011. Screening, prevention and management of osteoporosis and bone loss in adult and pediatric hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplantation*, 46, 1-9.

- MICHEL, G., GALAMBRUN, C., SIRVENT, A., POCHON, C., BRUNO, B., JUBERT, C., LOUNDOU, A., YAKOUB-AGHA, I., MILPIED, N., LUTZ, P., MARIE-CARDINE, A., GANDEMER, V., BLAISE, D., MICHALLET, M., RIALLAND, F., RENARD, C., OUDIN, C., ESMIOL, S., SEUX, M., BAUMSTARCK, K., MOHTY, M., ROCHA, V. & DALLE, J. H. 2016. Single- vs double-unit cord blood transplantation for children and young adults with acute leukemia or myelodysplastic syndrome. *Blood*, 127, 3450-7.
- MICHONNEAU, D. & SOCIE, G. 2019. GVHD Prophylaxis (Immunosuppression). In: TH, CARRERAS, E., DUFOUR, C., MOHTY, M. & KROGER, N. (eds.) *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham (CH).
- MOHTY, M., MALARD, F., ABECASSIS, M., AERTS, E., ALASKAR, A. S., ALJURF, M., ARAT, M., BADER, P., BARON, F., BAZARBACHI, A., BLAISE, D., CICERI, F., CORBACIOGLU, S., DALLE, J. H., DIGNAN, F., FUKUDA, T., HUYNH, A., MASSZI, T., MICHALLET, M., NAGLER, A., NICHONGHAILE, M., OKAMOTO, S., PAGLIUCA, A., PETERS, C., PETERSEN, F. B., RICHARDSON, P. G., RUUTU, T., SAVANI, B. N., WALLHULT, E., YAKOUB-AGHA, I., DUARTE, R. F. & CARRERAS, E. 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, 906-12.
- MOSLEHI, J. J. 2016. Cardiovascular Toxic Effects of Targeted Cancer Therapies. *N Engl J Med*, 375, 1457-1467.
- MUFFLY, L. S., BOULUKOS, M., SWANSON, K., KOCHERGINSKY, M., CERRO, P. D., SCHROEDER, L., PAPE, L., EXTERMANN, M., VAN BESIEN, K. & ARTZ, A. S. 2013. Pilot study of comprehensive geriatric assessment (CGA) in allogeneic transplant: CGA captures a high prevalence of vulnerabilities in older transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*, 19, 429-34.
- MUFFLY, L. S., KOCHERGINSKY, M., STOCK, W., CHU, Q., BISHOP, M. R., GODLEY, L. A., KLINE, J., LIU, H., ODENIKE, O. M., LARSON, R. A., VAN BESIEN, K. & ARTZ, A. S. 2014. Geriatric assessment to predict survival in older allogeneic hematopoietic cell transplantation recipients. *Haematologica*, 99, 1373-9.
- NAGLER, A. & SHIMONI, A. 2019. Conditioning. In: TH, CARRERAS, E., DUFOUR, C., MOHTY, M. & KROGER, N. (eds.) *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham (CH).
- NAKAGAWA, O., OGAWA, Y., ITOH, H., SUGA, S., KOMATSU, Y., KISHIMOTO, I., NISHINO, K., YOSHIMASA, T. & NAKAO, K. 1995. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an "emergency" cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest*, 96, 1280-7.
- NAKASONE, H., REMBERGER, M., TIAN, L., BRODIN, P., SAHAF, B., WU, F., MATSSON, J., LOWSKY, R., NEGRIN, R., MIKLOS, D. B. & MEYER, E. 2015. Risks and benefits of sex-mismatched hematopoietic cell transplantation differ according to conditioning strategy. *Haematologica*, 100, 1477-85.
- NUNES, E., HESLOP, H., FERNANDEZ-VINA, M., TAVES, C., WAGENKNECHT, D. R., EISENBREY, A. B., FISCHER, G., POULTON, K., WACKER, K., HURLEY, C. K., NOREEN, H. & SACCHI, N. 2011. Definitions of histocompatibility typing terms. *Blood*, 118, e180-3.
- ORAZI, A. & GERMING, U. 2008. The myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms: myeloproliferative diseases with dysplastic features. *Leukemia*, 22, 1308-1319.
- OSHIMA, K., SAKATA-YANAGIMOTO, M., ASANO-MORI, Y., IZUTSU, K., WATANABE, T., SHODA, E., OGAWA, S., MOTOKURA, T., CHIBA, S., KUROKAWA, M., HIRAI, H. & KANDA, Y. 2005. Cardiac complications after haploidentical HLA-mismatched hematopoietic stem cell transplantation using in vivo alemtuzumab. *Bone Marrow Transplant*, 36, 821-4.

- PARIMON, T., AU, D. H., MARTIN, P. J. & CHIEN, J. W. 2006. A risk score for mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Ann Intern Med*, 144, 407-14.
- PASSWEG, J. R., BALDOMERO, H., CHABANNON, C., BASAK, G. W., CORBACIOGLU, S., DUARTE, R., DOLSTRA, H., LANKESTER, A. C., MOHTY, M., MONTOTO, S., PEFFAULT DE LATOUR, R., SNOWDEN, J. A., STYCZYNSKI, J., YAKOUB-AGHA, I. & KRÖGER, N. 2020. The EBMT activity survey on hematopoietic-cell transplantation and cellular therapy 2018: CAR-T's come into focus. *Bone Marrow Transplant*, 55, 1604-1613.
- PASSWEG, J. R., BALDOMERO, H., CHABANNON, C., BASAK, G. W., DE LA CÁMARA, R., CORBACIOGLU, S., DOLSTRA, H., DUARTE, R., GLASS, B., GRECO, R., LANKESTER, A. C., MOHTY, M., PEFFAULT DE LATOUR, R., SNOWDEN, J. A., YAKOUB-AGHA, I. & KRÖGER, N. 2021. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. *Bone Marrow Transplant*, 56, 1651-1664.
- PIRSL, F., CURTIS, L. M., STEINBERG, S. M., TELLA, S. H., KATIĆ, M., DOBBIN, M., HSU, J., HAKIM, F. T., MAYS, J. W., IM, A. P., PULANIĆ, D., MITCHELL, S. A., BARUFFALDI, J., MASUCH, L., HALVERSON, D. C., GRESS, R. E., BARSONY, J. & PAVLETIC, S. Z. 2016. Characterization and Risk Factor Analysis of Osteoporosis in a Large Cohort of Patients with Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*, 22, 1517-1524.
- POLVERELLI, N., TURA, P., BATTIPAGLIA, G., MALAGOLA, M., BERNARDI, S., GANDOLFI, L., ZOLLNER, T., ZANAGLIO, C., FARINA, M., MORELLO, E., TURRA, A., MOHTY, M. & RUSSO, D. 2020. Multidimensional geriatric assessment for elderly hematological patients (≥60 years) submitted to allogeneic stem cell transplantation. A French-Italian 10-year experience on 228 patients. *Bone Marrow Transplant*.
- RACKLEY, C., SCHULTZ, K. R., GOLDMAN, F. D., CHAN, K. W., SERRANO, A., HULSE, J. E. & GILMAN, A. L. 2005. Cardiac manifestations of graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*, 11, 773-80.
- RATHI, N. K., TANNER, A. R., DINH, A., DONG, W., FENG, L., ENSOR, J., WALLACE, S. K., HAQUE, S. A., RONDON, G., PRICE, K. J., POPAT, U. & NATES, J. L. 2015. Low-, medium- and high-dose steroids with or without aminocaproic acid in adult hematopoietic SCT patients with diffuse alveolar hemorrhage. *Bone Marrow Transplant*, 50, 420-6.
- RICHARDS, A. M., CROZIER, I. G., YANDLE, T. G., ESPINER, E. A., IKRAM, H. & NICHOLLS, M. G. 1993. Brain natriuretic factor: regional plasma concentrations and correlations with haemodynamic state in cardiac disease. *Br Heart J*, 69, 414-7.
- ROS-SOTO, J., ANTHIAS, C., MADRIGAL, A. & SNOWDEN, J. A. 2019. Vitamin D: is it important in haematopoietic stem cell transplantation? A review. *Bone Marrow Transplant*, 54, 810-820.
- ROTZ, S. J., RYAN, T. D., HLAVATY, J., GEORGE, S. A., EL-BIETAR, J. & DANDOY, C. E. 2017. Cardiotoxicity and cardiomyopathy in children and young adult survivors of hematopoietic stem cell transplant. *Pediatric Blood & Cancer*, 64, e26600.
- RUUTU, T., GRATWOHL, A., DE WITTE, T., AFANASYEV, B., APPERLEY, J., BACIGALUPO, A., DAZZI, F., DREGER, P., DUARTE, R., FINKE, J., GARDERET, L., GREINIX, H., HOLLER, E., KRÖGER, N., LAWITSCHKA, A., MOHTY, M., NAGLER, A., PASSWEG, J., RINGDÉN, O., SOCIÉ, G., SIERRA, J., SUREDA, A., WIKTOR-JEDRZEJCZAK, W., MADRIGAL, A., NIEDERWIESER, D., A WORKING GROUP OF THE EUROPEAN GROUP FOR, B., MARROW, T. & THE EUROPEAN, L. 2014. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT–ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone Marrow Transplantation*, 49, 168-173.
- SCHMID, C., SCHLEUNING, M., LEDDEROSE, G., TISCHER, J. & KOLB, H. J. 2005. Sequential regimen of chemotherapy, reduced-intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol*, 23, 5675-87.

- SCHOU, M., DALSGAARD, M. K., CLEMMESSEN, O., DAWSON, E. A., YOSHIGA, C. C., NIELSEN, H. B., GUSTAFSSON, F., HILDEBRANDT, P. R. & SECHER, N. H. 2005. Kidneys extract BNP and NT-proBNP in healthy young men. *J Appl Physiol* (1985), 99, 1676-80.
- SCOTT, B. L., PASQUINI, M. C., LOGAN, B. R., WU, J., DEVINE, S. M., PORTER, D. L., MAZIARZ, R. T., WARLICK, E. D., FERNANDEZ, H. F., ALYEA, E. P., HAMADANI, M., BASHEY, A., GIRALT, S., GELLER, N. L., LEIFER, E., LE-RADEMACHER, J., MENDIZABAL, A. M., HOROWITZ, M. M., DEEG, H. J. & HORWITZ, M. E. 2017. Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol*, 35, 1154-1161.
- SERIO, B., PEZZULLO, L., FONTANA, R., ANNUNZIATA, S., ROSAMILIO, R., SESSA, M., GIUDICE, V., FERRARA, I., ROCCO, M., DE ROSA, G., RICCI, P., TAUCHMANOVÀ, L., MONTUORI, N. & SELLERI, C. 2013. Accelerated bone mass senescence after hematopoietic stem cell transplantation. *Transl Med UniSa*, 5, 7-13.
- SHAFFER, B. C. & HSU, K. C. 2016. How important is NK alloreactivity and KIR in allogeneic transplantation? *Best Pract Res Clin Haematol*, 29, 351-358.
- SHIMONI, A., LABOPIN, M., SAVANI, B., VOLIN, L., EHNINGER, G., KUBALL, J., BUNJES, D., SCHAAP, N., VIGOUROUX, S., BACIGALUPO, A., VEELKEN, H., SIERRA, J., EDER, M., NIEDERWIESER, D., MOHTY, M. & NAGLER, A. 2016. Long-term survival and late events after allogeneic stem cell transplantation from HLA-matched siblings for acute myeloid leukemia with myeloablative compared to reduced-intensity conditioning: a report on behalf of the acute leukemia working party of European group for blood and marrow transplantation. *J Hematol Oncol*, 9, 118.
- SHINGAI, N., MORITO, T., NAJIMA, Y., KOBAYASHI, T., DOKI, N., KAKIHANA, K., OHASHI, K. & ANDO, M. 2015. Early-onset acute kidney injury is a poor prognostic sign for allogeneic SCT recipients. *Bone Marrow Transplantation*, 50, 1557-1562.
- SHOUVAL, R., BONDI, O., MISHAN, H., SHIMONI, A., UNGER, R. & NAGLER, A. 2014. Application of machine learning algorithms for clinical predictive modeling: a data-mining approach in SCT. *Bone Marrow Transplantation*, 49, 332-337.
- SHOUVAL, R., BONIFAZI, F., FEIN, J., BOSCHINI, C., OLDANI, E., LABOPIN, M., RAIMONDI, R., SACCHI, N., DABASH, O., UNGER, R., MOHTY, M., RAMBALDI, A. & NAGLER, A. 2017. Validation of the acute leukemia-EBMT score for prediction of mortality following allogeneic stem cell transplantation in a multi-center GITMO cohort. *Am J Hematol*, 92, 429-434.
- SHOUVAL, R., LABOPIN, M., UNGER, R., GIEBEL, S., CICERI, F., SCHMID, C., ESTEVE, J., BARON, F., GORIN, N. C., SAVANI, B., SHIMONI, A., MOHTY, M. & NAGLER, A. 2016. Prediction of Hematopoietic Stem Cell Transplantation Related Mortality-Lessons Learned from the In-Silico Approach: A European Society for Blood and Marrow Transplantation Acute Leukemia Working Party Data Mining Study. *PLoS One*, 11, e0150637.
- SINGH, A. K. & MCGUIRK, J. P. 2016. Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Historical and Scientific Overview. *Cancer Res*, 76, 6445-6451.
- SOCIÉ, G., CAHN, J. Y., CARMELO, J., VERNANT, J. P., JOUET, J. P., IFRAH, N., MILPIED, N., MICHALLET, M., LIOURE, B., PICO, J. L., WITZ, F., MOLINA, L., FISCHER, A., BARDOU, V. J., GLUCKMAN, E. & REIFFERS, J. 1997. Avascular necrosis of bone after allogeneic bone marrow transplantation: analysis of risk factors for 4388 patients by the Société Française de Greffe de Moëlle (SFGM). *Br J Haematol*, 97, 865-70.
- SORROR, M. L., MARIS, M. B., STORB, R., BARON, F., SANDMAIER, B. M., MALONEY, D. G. & STORER, B. 2005. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*, 106, 2912-9.

- SORROR, M. L., STORB, R. F., SANDMAIER, B. M., MAZIARZ, R. T., PULSIPHER, M. A., MARIS, M. B., BHATIA, S., OSTRONOFF, F., DEEG, H. J., SYRJALA, K. L., ESTEY, E., MALONEY, D. G., APPELBAUM, F. R., MARTIN, P. J. & STORER, B. E. 2014. Comorbidity-age index: a clinical measure of biologic age before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*, 32, 3249-56.
- SORROR, M. L., STORER, B. E., FATHI, A. T., GERDS, A. T., MEDEIROS, B. C., SHAMI, P., BRUNNER, A. M., SEKERES, M. A., MUKHERJEE, S., PEÑA, E., ELSAWY, M., WARDYN, S., WHITTEN, J., MOORE, R., BECKER, P. S., MCCUNE, J. S., APPELBAUM, F. R. & ESTEY, E. H. 2017. Development and Validation of a Novel Acute Myeloid Leukemia-Composite Model to Estimate Risks of Mortality. *JAMA Oncol*, 3, 1675-1682.
- SPIERINGS, E. 2014. Minor histocompatibility antigens: past, present, and future. *Tissue Antigens*, 84, 374-60.
- SPIERINGS, E. & FLEISCHHAUER, K. 2019. Histocompatibility. In: TH, CARRERAS, E., DUFOUR, C., MOHTY, M. & KROGER, N. (eds.) *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham (CH).
- SWERDLOW, S. H., CAMPO, E., PILERI, S. A., HARRIS, N. L., STEIN, H., SIEBERT, R., ADVANI, R., GHIELMINI, M., SALLES, G. A., ZELENETZ, A. D. & JAFFE, E. S. 2016. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 127, 2375-90.
- TESHIMA, T., REDDY, P. & ZEISER, R. 2016. Acute Graft-versus-Host Disease: Novel Biological Insights. *Biol Blood Marrow Transplant*, 22, 11-6.
- UHLVING, H. H., BUCHVALD, F., HEILMANN, C. J., NIELSEN, K. G., GORMSEN, M. & MÜLLER, K. G. 2012. Bronchiolitis obliterans after allo-SCT: clinical criteria and treatment options. *Bone Marrow Transplant*, 47, 1020-9.
- VAUGHN, J. E., STORER, B. E., ARMAND, P., RAIMONDI, R., GIBSON, C., RAMBALDI, A., CICERI, F., ONETO, R., BRUNO, B., MARTIN, P. J., SANDMAIER, B. M., STORB, R. & SORROR, M. L. 2015. Design and Validation of an Augmented Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index Comprising Pretransplant Ferritin, Albumin, and Platelet Count for Prediction of Outcomes after Allogeneic Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 21, 1418-24.
- VELAGALETI, R. S., GONA, P., LARSON, M. G., WANG, T. J., LEVY, D., BENJAMIN, E. J., SELHUB, J., JACQUES, P. F., MEIGS, J. B., TOFLER, G. H. & VASAN, R. S. 2010. Multimarker approach for the prediction of heart failure incidence in the community. *Circulation*, 122, 1700-6.
- VERSLUIS, J., CORNELISSEN, J. J., CRADDOCK, C., SANZ, M. A., CANAANI, J. & NAGLER, A. 2019. Acute Myeloid Leukemia in Adults. In: TH, CARRERAS, E., DUFOUR, C., MOHTY, M. & KROGER, N. (eds.) *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham (CH).
- VYAS, J. M., VAN DER VEEN, A. G. & PLOEGH, H. L. 2008. The known unknowns of antigen processing and presentation. *Nat Rev Immunol*, 8, 607-18.
- WAGNER, J. E., JR., EAPEN, M., CARTER, S., WANG, Y., SCHULTZ, K. R., WALL, D. A., BUNIN, N., DELANEY, C., HAUT, P., MARGOLIS, D., PERES, E., VERNERIS, M. R., WALTERS, M., HOROWITZ, M. M. & KURTZBERG, J. 2014. One-unit versus two-unit cord-blood transplantation for hematologic cancers. *N Engl J Med*, 371, 1685-94.
- WILHELM, K., GANESAN, J., MÜLLER, T., DÜRR, C., GRIMM, M., BEILHACK, A., KREML, C. D., SORICHTER, S., GERLACH, U. V., JÜTTNER, E., ZERWECK, A., GÄRTNER, F., PELLEGGATTI, P., DI VIRGILIO, F., FERRARI, D., KAMBHAM, N., FISCH, P., FINKE, J., IDZKO, M. & ZEISER, R. 2010. Graft-versus-host disease is enhanced by extracellular ATP activating P2X7R. *Nat Med*, 16, 1434-8.
- YASUE, H., YOSHIMURA, M., SUMIDA, H., KIKUTA, K., KUGIYAMA, K., JOUGASAKI, M., OGAWA, H., OKUMURA, K., MUKOYAMA, M. & NAKAO, K. 1994. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation*, 90, 195-203.



- ZAMORANO, J. L., LANCELLOTTI, P., RODRIGUEZ MUÑOZ, D., ABOYANS, V., ASTEGGIANO, R., GALDERISI, M., HABIB, G., LENIHAN, D. J., LIP, G. Y. H., LYON, A. R., LOPEZ FERNANDEZ, T., MOHTY, D., PIEPOLI, M. F., TAMARGO, J., TORBICKI, A. & SUTER, T. M. 2016. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 37, 2768-2801.
- ZEISER, R. & BLAZAR, B. R. 2017. Acute Graft-versus-Host Disease — Biologic Process, Prevention, and Therapy. *New England Journal of Medicine*, 377, 2167-2179.
- ZEISER, R., VON BUBNOFF, N., BUTLER, J., MOHTY, M., NIEDERWIESER, D., OR, R., SZER, J., WAGNER, E. M., ZUCKERMAN, T., MAHUZIER, B., XU, J., WILKE, C., GANDHI, K. K. & SOCIÉ, G. 2020. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *New England Journal of Medicine*, 382, 1800-1810.

## 10. Danksagung

Meinem besonderen Dank gilt meinem Doktorvater, der sich meinen Vorstellungen genaustens angenommen hat, mir viele Freiräume bei der Bearbeitung gelassen und mich stets tatkräftig unterstützt hat. Es freut mich, einen so positiven Einblick in die klinische Forschung bekommen zu haben, der mich sicherlich in meinem weiteren Berufsleben prägen und begleiten wird.

Ebenso dankbar bin ich für die große Unterstützung durch Radwan, der mich das statistische Arbeiten gelehrt hat und mir unzählige Fragen zu statistischen Methoden beantworten konnte.

Bedanken möchte ich mich auch bei meiner Mentorin Tatjana, die mir durch regelmäßige Mentoring-Treffen Lust auf das wissenschaftliche Arbeiten, die Doktorarbeit und das Berufsleben bereitet hat und mich in die Arbeit der Stammzelltransplantation Einblicken ließ.

Und natürlich danke ich allen lieben Mitarbeitenden der Stammzelltransplantation, die sich jeden Tag für die Patientinnen und Patienten einsetzen. Ob mit der Arbeit am Krankenbett oder der Arbeit drum herum.

Abschließend spreche ich meinen Dank an alle meine Freunde aus, die mit mir auch die schwierigen Zeiten gemeistert haben, sowie meiner liebsten Mutter, die mich mit all ihrer Kraft und sämtlichen Möglichkeiten immer vorangebracht hat, mich ermutigt hat und mich zum Kämpfen antrieb. Ohne sie wäre ich nicht dort, wo ich heute bin.

## 11. Lebenslauf

### **BILDUNG**

---

**Studium der Humanmedizin** Seit Oktober 2016  
Universität Hamburg, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)  
- Modellstudiengang iMed

**allg. Hochschulreife** 2013 - 2016  
Berufliches Gymnasium, BBS Oldenburg i. H., Schleswig-Holstein  
- Wirtschaftsprofil mit Volkswirtschaftslehre und Mathematik auf erhöhtem Niveau

### **PRAXIS**

---

#### **Praktisches Jahr 2021/22**

1. Terial – Allgemeinchirurgie, Traumatologie, Städtisches Klinikum Lüneburg, Lüneburg
2. Terial – Gynäkologie und Geburtshilfe, Katholisches Marienkrankenhaus, Hamburg
3. Terial – Innere Medizin, UKE, Hamburg

#### **Famulaturen**

Allgemeinchirurgie, Agaplesion Diakonieklinikum, Hamburg März 2021  
operative Orthopädie, Schön Klinik, Neustadt i. H. Juli 2020  
operative Gynäkologie, Frauenklinik an der Elbe, Hamburg März 2020  
Kardiologie, Universitäres Herzzentrum, Hamburg März 2019  
hausärztliche Versorgung, Böttcher und Dr. Kirschall, Oldenburg i. H. August 2018

### **ENGAGEMENT**

---

**Ehrenamt gemeinnütziger Verein für studentische Projekte** Seit Dezember 2019  
StudMed Hamburg e.V.  
- gewähltes Vorstandsmitglied und Geschäftsführer für die Jahre 2021 und 2022  
- vereinsmäßige Bündelung und Finanzierung von 20 studentischen Projekten am UKE  
- Verwaltung des Jahresumsatzes über 100.000 € für gemeinnützige Zwecke  
- Organisation und Verantwortung von Veranstaltungen bis zu 1000 Teilnehmenden

**Ehrenamt als studentischer Ultraschalltutor** Seit September 2018  
Sono4You, Hamburg  
- Durchführung von praktischen Abdomen- und Herzultraschallkursen für bis zu 8 Studierende und Betreuung des Ultraschallkurses der Regellehre iMed  
- Maßgebliche Erarbeitung und Etablierung des Herzultraschallkurses seit 2019  
- regelmäßige interne und externe Fortbildungen der DGUM und Sono4You

**Tutor der Orientierungseinheit Medizin** Seit September 2019  
Medizinische Fakultät, Universität Hamburg  
- Willkommen heißen der Erstsemester und Abhalten von zweiwöchigen Seminaren für bis zu 40 Studierende zu Themen der Studienorganisation und -aufbau  
- Ausarbeitung von Sponsoring-Verhältnissen und Eventmanagement  
- Organisation und Verantwortung von Veranstaltungen bis zu 400 Teilnehmenden

**Anatomischer Vorpräparand** Oktober 2018 – März 2020  
Anatomische Institute (Prof. Rune, Prof. Schumacher), Universität Hamburg  
- Betreuung mehrerer Präparationstische und bis zu 20 Studierende  
- Vorbereitung und Präparation der Körperspendenden, Vorführung des Präparationsgebiets, korrekte Präparation

## 12. 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: .....