

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin IV  
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
(Direktor: Prof. Dr. med. C. Müller-Tidow)

**Allogene Stammzelltransplantation bei Erwachsenen im Universitätsklinikum  
Halle von 2005 bis 2008**

-

**Identifikation von Risikofaktoren für eine erhöhte transplantationsassoziierte  
Mortalität bei Auftreten einer akuten Graft versus Host Erkrankung**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Ulrike Viktoria Gläser  
geboren am 03.08.1985 in Güstrow

Betreuer: PD Dr. med. L.P. Müller

Gutachter/Gutachterin:

1. Prof. Dr. med. Dirk Vordermark
2. Prof. Dr. med. Wolfgang Bethge (Thübingen)
3. PD Dr. med. Lutz Peter Müller

17.09.2015

14.07.2016

## Referat

Die vorliegende Arbeit diente der retrospektiven Beschreibung und Erfassung der bei Erwachsenen durchgeführten allogenen Stammzelltransplantationen (SZT) in Halle. Es wurde eine Vielzahl allgemeiner patienten- und krankheitsspezifischer Daten erhoben und deskriptiv ausgewertet. Insgesamt wurden 68 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen, welche im Zeitraum von 2005 bis 2008 allogene transplantiert wurden. Das Gesamtüberleben, das krankheitsspezifische Überleben sowie die transplantationsassoziierte Mortalität (TRM) wurden untersucht. Die Patienten wurden bis in das Jahr 2014 bezüglich des Gesamtüberlebens und der Graft versus Host Erkrankung (GvHD) als wichtige Ursache für eine erhöhte TRM nachverfolgt. Darauf aufbauend diente die Arbeit der Untersuchung von krankheitsunabhängigen Faktoren und Parametern, welche die TRM beeinflussen. Es zeigte sich ein Gesamtüberleben von 44 % sowie eine TRM von 19 % bis Tag 100 nach allogener SZT. Diese Werte sind mit denen anderer Erhebungen vergleichbar. Es wurden zunächst klassische Parameter wie u. a. der Karnofsky-Index, der HCT-CI (Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index (HCT-CI) und die Art des Spenders ausgewertet. Zudem wurden Analysen bezüglich des Einflusses des Immunstatus an Tag 30, 100, 180 und 360 nach allogener SZT durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass eine Thrombozytopenie und eine Hypalbuminämie bei Beginn einer akuten GvHD mit einer schlechten Prognose assoziiert sind, resultierend in einer erhöhten TRM sowie einem schlechteren Gesamtüberleben. Die Berücksichtigung dieser einfach zu erfassenden Parameter könnte eine schnelle und unkomplizierte Methode darstellen, die Prognose einer GvHD besser einzuschätzen. Weiterhin konnte in dieser Arbeit ein Karnofsky-Index  $\geq 90$  vor allogener SZT als Prognoseparameter für ein besseres Gesamtüberleben und eine verminderte TRM identifiziert werden.

Gläser, Ulrike Viktoria: Allogene Stammzelltransplantation bei Erwachsenen im Universitätsklinikum Halle von 2005 bis 2008 - Identifikation von Risikofaktoren für eine erhöhte transplantationsassoziierte Mortalität bei Auftreten einer akuten Graft versus Host Erkrankung, Halle (Saale), Med. Fak., Diss., 73 Seiten, 2015

## I. Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	6
1.1	Allogene SZT.....	6
1.2	Grundlagen der Durchführung der allogenen SZT .....	7
1.3	Instrumente zur Abschätzung des Allgemeinzustandes vor allogener SZT .....	9
1.4	Immunrekonstitution .....	9
1.5	TRM und deren bekannte Risikofaktoren.....	10
1.6	GvHD .....	12
1.6.1	Pathophysiologie der GvHD.....	12
1.6.2	Verlaufsformen der GvHD.....	13
1.6.3	Akute GvHD.....	14
1.6.4	Chronische GvHD .....	15
1.6.5	Prophylaxe und Therapie der GvHD .....	16
1.6.6	Risikofaktoren für eine akute GvHD .....	16
1.7	Hypalbuminämie und Thrombozytopenie nach allogener SZT .....	17
2	Ziele der Arbeit .....	19
3	Methoden .....	20
3.1	Datenerfassung .....	20
3.2	Patientencharakteristika .....	20
3.3	Krankheitscharakteristika.....	20
3.4	Transplantationscharakteristika .....	21
3.4.1	Engraftment und Immunrekonstitution.....	21
3.4.2	Remissionsstatus, Gesamtüberleben, krankheitsspezifisches Überleben, TRM .....	21
3.5	GvHD .....	22
3.6	Statistische Analyse.....	23
4	Ergebnisse .....	25
4.1	Patientencharakteristika .....	25
4.2	Krankheitscharakteristika.....	25

4.3	Transplantationscharakteristika .....	27
4.3.1	Engraftment und Immunrekonstitution.....	28
4.3.2	GvHD.....	31
4.4	Thrombozytopenie und Hypalbuminämie zum Zeitpunkt der GvHD.....	32
4.4.1	Rezidiv.....	33
4.5	Follow up und Überlebensdaten .....	34
4.5.1	Gesamtüberleben .....	34
4.5.2	TRM.....	34
4.6	Einflussfaktoren für das Gesamtüberleben .....	35
4.6.1	Patientenspezifische Einflussfaktoren .....	35
4.6.2	Transplantationsspezifische Einflussfaktoren.....	36
4.7	Einflussfaktoren für die TRM.....	40
4.7.1	Patientenspezifische Einflussfaktoren .....	40
4.7.2	Transplantationsspezifische Einflussfaktoren.....	40
4.7.3	Multivariate Analyse der TRM beeinflussenden Faktoren.....	46
4.8	Einflussfaktoren auf die TRM der Patienten mit akuter GvHD.....	46
4.8.1	Patientenspezifische Einflussfaktoren .....	46
4.8.2	Transplantationsspezifische Einflussfaktoren.....	47
4.8.3	Hypalbuminämie und Thrombozytopenie-Score.....	54
5	Diskussion.....	56
5.1	Wesentliche Ergebnisse der Arbeit.....	56
5.2	Patientenkollektiv und Transplantationscharakteristika .....	56
5.3	Gesamtüberleben und TRM.....	58
5.3.1	Karnofsky-Index.....	60
5.3.2	Hypalbuminämie und Thrombozytopenie bei akuter GvHD .....	61
5.4	Stärken und Schwächen der Arbeit.....	64
5.5	Ausblick.....	65
5.6	Zusammenfassung .....	65

## II. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ALL	akute lymphatische Leukämie
AML	akute myeloische Leukämie
APC	Aktivierung von Antigen-präsentierenden Zellen
ATG	Anti-Thymozyten-Globulin
bes.	besonders
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CD	Cluster of Differentiation
CLL	chronisch lymphatische Leukämie
CML	chronisch myeloische Leukämie
CMV	Cytomegalievirus
CR	komplette Remission
CSA	Ciclosporin
DAG-KBT	Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e.V.
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma, diffus großzelliges B-Zell Lymphom
DSS	disease specific survival, krankheitsspezifisches Überleben
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
EBV	Ebstein-Barr-Virus
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
ggf.	gegebenenfalls
GIT	Gastrointestinaltrakt
g/l	Gramm/ Liter
Gpt/l	Gigapartikel pro Liter
GvL	Graft-versus-Leukaemia-Effekt, Spender-gegen-Leukämie-Effekt
GvHD	Graft versus Host Disease, Graft versus Host Erkrankung
HCT-CI	Hematopoietic cell transplantation - specific comorbidity index

Hib	Haemophilus influenzae
HLA	Human Leukocyte Antigen, humans Leukozytenantigen
HSV	Herpes simplex Virus
IL-6	Interleukin-6
JAK ½	Januskinase 1/2
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
MA	myeloablative conditioning regimen
MDS	myelodysplastische Syndrome
Max.	Maximum
Min.	Minimum
MM	Multiples Myelom
MMF	Mycophenolat Mofetil
MMRD	mismatched related donor
MMUD	mismatched unrelated donor
MPN	myeloproliferative Neoplasien
MR	minimale Resterkrankung
MRD	matched related donor
MTX	Methotrexat
MUD	matched unrelated donor
n	Anzahl der Patienten
NC	no change/ no response
NIH	National Institutes of Health (NIH) Consensus Conference
NMA	non myeloablative contitioning regimen
OS	overall survival, Gesamtüberleben
p	p-value, Signifikanzwert
PLL	Prolymphozytenleukämie
PMF	Primäre Myelofibrose

PR	partielle Remission
RIC	reduced intensity conditioning regimen
SZT	Stammzelltransplantation
TBI	total body irradiation
TRM	transplant related mortality, transplantationsassoziierte Mortalität
u. a.	unter anderem
UKH	Universitätsklinikums Halle
u./ o.	und/ oder
VOD	Veno-occlusive Hepatic Disease, Lebervenen-Verschlusskrankheit
VZV	Varizella-Zoster-Virus
Tab.	Tabelle
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor-alpha
z. B.	zum Beispiel

## 1 Einleitung

### 1.1 Allogene SZT

Die allogene SZT bezeichnet die Übertragung von hämatopoetischen Stammzellen eines Individuums auf ein anderes und wird bereits seit mehr als 60 Jahren als ein Therapiekonzept für hämatologisch-onkologische Erkrankungen entwickelt.

Laut des Berichtes der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) wurden im Jahr 2009 ca. 12400 allogene SZT in 43 teilnehmenden Ländern durchgeführt. Hauptindikationen stellten hierbei Leukämien und Lymphome dar, aber auch einige nicht maligne Erkrankungen wurden mittels einer allogenen SZT behandelt. Die Verteilung der Indikationen zur allogenen SZT ist in Tab. 1 dargestellt [1]. Im Detail ist hier auf die aktuellen Empfehlungen der EBMT sowie der DAG-KBT (Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e.V.) zu verweisen [2] [3].

**Tab. 1: Hauptindikationen der allogenen SZT in Europa**

Indikation	Anteil an der allogenen SZT in %
AML, ALL, CML, CLL, MDS/MPN	70
Lymphome	16
Nicht maligne Erkrankungen	13
Andere (z.B. solide Tumore)	1

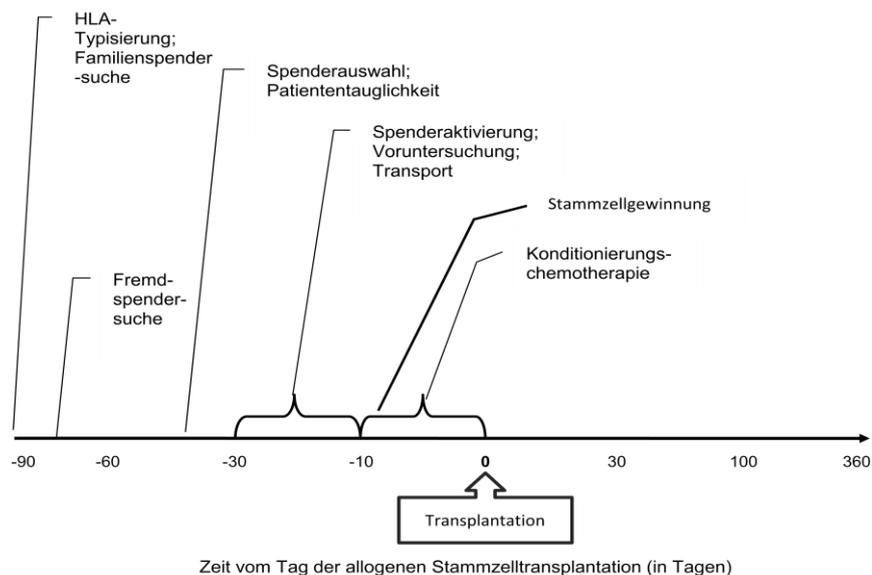
[4]; AML = akute myeloische Leukämie, ALL = akute lymphatische Leukämie, CML = chronisch myeloische Leukämie, CLL = chronisch lymphatische Leukämie, MDS/MPN = myelodysplastische Syndrome/ myeloproliferative Neoplasien

Der therapeutische Effekt der allogenen SZT wird zum einen auf die vorangehende Chemotherapie und/ oder Bestrahlung zur Elimination der malignen Zellen und zum anderen auf eine Reaktivität des sich aus den Spenderzellen entwickelnden Immunsystems gegen die malignen Zellen zurückgeführt [5]. Letztgenannter Effekt wird als Spender-gegen-Leukämie-Effekt (Graft-versus-Leukaemia-Effekt; GvL) bezeichnet.

Als erster Beweis für diesen Effekt gilt die Beobachtung, dass Patienten, welche nicht an einer GvHD erkrankten, ein höheres Rezidivrisiko nach allogener SZT aufwiesen [6]. Weiterhin konnten bei an einer CML erkrankten Patienten, welche nach allogener SZT ein Rezidiv erlitten, durch die Infusion von Spenderlymphozyten langfristige Remissionen der Erkrankung erreicht werden [7]. Auch andere Erkrankungen, wie beispielsweise die AML oder MDS haben sich als sensibel für den Wirkeffekt der Spenderlymphozyten gezeigt [7]. Es sind hauptsächlich die Spender T-Zellen, welche die Minor-Histokompatibilitäts-Antigene der malignen Zellen und auch der gesunden Gewebszellen des Empfängers, als allogene erkennen. Dies kann sowohl zum GvL-Effekt, als auch zur Entwicklung einer GvHD führen [8] [9] [10].

## 1.2 Grundlagen der Durchführung der allogenen SZT

Die wichtigsten zeitlichen Abläufe der allogenen SZT sind in Abb. 1 schematisch dargestellt. Die einzelnen Themengebiete werden im Verlauf des Textes erläutert.



**Abb. 1: Zeitlicher Ablauf der allogenen SZT**

Bei Patienten mit potentieller Indikation erfolgen die HLA-Typisierung und die Einleitung der Spendersuche. Eine wichtige Voraussetzung für eine erfolgreiche SZT ist die Identifikation eines passenden HLA-kompatiblen Spenders. Ziel ist es, einen Spender zu finden, welcher an mindestens 9 der 10 Genorte HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 (sogenanntes 9/10 oder 10/10-Match) mit dem Empfänger in einer hochauflösenden HLA-Typisierung übereinstimmt.

Wenn möglich wird die allogene SZT mit einem HLA-identen Geschwisterspender (matched related donor, MRD) durchgeführt. Alternative Spender können verwandte

HLA-ident oder partiell HLA-ident Familien- (mismatched related donor, MMRD) oder Fremdspender (matched unrelated donor, MUD; bzw. mismatched unrelated donor, MMUD) sein. Weiterhin können haplo-identische allogene SZT von einem „Drei-Locus-Mismatch-Familienspender“ (Eltern) und mittels Nabelschnurblut (cord blood) durchgeführt werden [11].

Nach erfolgter Spenderauswahl und Prüfung der Patiententauglichkeit werden die hämatopoetischen Stammzellen des Spenders zumeist aus dem peripheren Blut, welches mit Hilfe von Wachstumsfaktoren (G-CSF) durch Stimulation und Mobilisation des Knochenmarks mit hämatopoetischen Stammzellen angereichert wird, gewonnen [12]. Ebenfalls können hämatopoetische Stammzellen aus dem Nabelschnurblut Neugeborener, sowie aus dem Knochenmark verwendet werden [13]. Die so gewonnenen Stammzellen werden dem Empfänger mittels einer intravenösen Infusion zugeführt.

Patienten, welche eine allogene SZT erhalten sollen, erhalten davor eine Konditionierung. Hierunter versteht man eine alleinige Chemotherapie oder deren Kombination mit einer Bestrahlungstherapie. Man unterscheidet zwischen myeloablativen (myeloablative conditioning regimen, MA), nicht myeloablativen (non myeloablative conditioning regimen, NMA) und in der Intensität reduzierten Konditionierungsprotokollen (reduced intensity conditioning regimen, RIC), welche weder MA- oder NMA-Protokollen zuzuordnen sind [14]. MA-Konditionierungsregime bewirken ohne SZT-Rückgabe irreversible Zytopenien. Im Gegensatz dazu haben NMA-Konditionierungsregime geringere, stets reversible Zytopenien zur Folge und können auch ohne darauffolgende Stammzellrückgabe verabreicht werden. Die RIC-Konditionierungsregime führen zu Zytopenien unterschiedlicher Dauer die nur ggf. ohne Stammzellrückgabe reversibel sind [14]. Durch die Konditionierung wird einerseits die hämatologische Grunderkrankung bekämpft und andererseits die Voraussetzung geschaffen, dass die neuen Spenderstammzellen anwachsen können, ohne vom Immunsystem des Empfängers angegriffen zu werden [1]. Die Art der Konditionierung richtet sich nach der Grunderkrankung, dem Alter und den Komorbiditäten der Patienten [15]. Gängige Konditionierungsregime beinhalten u. a. die Kombination von Ganzkörperbestrahlung (total body irradiation, TBI) und Cyclophosphamid, Busulfan, Fludarabin, sowie seltener andere Chemotherapeutika wie Melphalan oder Etoposid [16].

### **1.3 Instrumente zur Abschätzung des Allgemeinzustandes vor allogener SZT**

#### **HCT-CI**

Der HCT-CI wird zur Risikoabschätzung vor allogener SZT eingesetzt und erfasst die vorhandene Komorbiditäten an Hand der Organfunktionen. Die Organfunktionen werden mit Hilfe von Laborparametern und Funktionstests quantifiziert, weiterhin werden u. a. vorangegangene solide Tumorerkrankungen, rheumatologische Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen und psychiatrische Krankheitsbilder erfasst. Mit einem gewichteten Punktesystem für die einzelnen Komorbiditäten lässt sich ein Score zur Risikoabschätzung berechnen. Die Patienten werden in drei Risikogruppen eingeteilt: 0 Punkte (niedriges Risiko), 1 - 2 Punkte (intermediäres Risiko),  $\geq 3$  Punkte (hohes Risiko) [17].

#### **Karnofsky-Index**

Der Karnofsky-Index ist eine Skala, mit der bei Patienten mit malignen Tumorerkrankungen eine einfache Einschätzung der symptombezogenen Einschränkung der Selbstversorgung, Selbstbestimmung und Aktivität vorgenommen wird. Es erfolgen Abstufungen in 10-Punkt-Schritten von maximal 100 Prozent (keinerlei Einschränkungen) bis zu 0 Prozent (Tod) [18].

### **1.4 Immunrekonstitution**

Die Rekonstitution der einzelnen Populationen der Zellen des Immunsystems verläuft nach der allogenen SZT in unterschiedlichen Geschwindigkeiten. Die Zellen des unspezifischen Immunsystems wie Granulozyten, Monozyten, Makrophagen und natürlich Killerzellen regenerieren als erstes innerhalb der ersten 100 Tage. Monozyten sind die ersten Zellen, welche nach der Transplantation regenerieren [19]. Die neutrophilen Granulozyten regenerieren nach der, durch die Konditionierung induzierten aplastischen Phase (Neutropenie) zwischen dem 10. und 25. Tag nach Transplantation. Definiert wird eine granulozytäre Regeneration als ein Wert von  $> 0,5$  Granulozyten/ $\mu\text{l}$  [20] [21]. Die natürlichen Killerzellen (CD16<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup>) regenerieren als eine der ersten Lymphozytenpopulation innerhalb von 30 Tagen bis 3 Monaten [19] [22]. Hingegen zeigen sich B- und T-Lymphozyten für Monate bis Jahre in Anzahl und Funktion vermindert. Nach etwa einem Jahr hat sich die Anzahl der B-Lymphozyten (CD19<sup>+</sup>) normalisiert. Jedoch zeigt sich eine verzögerte Antikörperproduktion auf Grund der noch fehlenden T-Helfer Lymphozyten. Die Population der T-Lymphozyten regeneriert deutlich verzögert. Zu Beginn dominieren aktivierte T-Lymphozyten, welche HLA-DR exprimieren und eine

beträchtliche Anzahl von CD8<sup>+</sup> T-Zellen bei einer deutlich verminderten Anzahl von naiven T-Zellen [23] [24].

Eine verzögerte Immunrekonstitution erhöht das Risiko für Infektionen, besonders für Pilz- und Virusinfektionen. Auch das Risiko für ein Erkrankungsrezidiv steigt bei verzögerter Immunrekonstitution. Insgesamt ist eine verzögerte Immunrekonstitution mit einer erhöhten TRM und einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert [23].

### **1.5 TRM und deren bekannte Risikofaktoren**

Die TRM bezeichnet, gemäß der Empfehlungen zur statistischen Auswertung der EBMT, das Risiko für das Eintreten des Todes nach Transplantation, ohne dass eine Progression oder Wiederkehren der Grunderkrankung vorliegt [25]. In der Literatur werden zumeist Auswertungszeiträume von 100 bis zu 200 Tagen nach allogener SZT genutzt. Die TRM Rate liegt durchschnittlich bei 15% bei Verwendung eines MUD, abhängig vom Auswertungszeitraum [26] [27].

In den letzten Jahren konnte die TRM deutlich reduziert werden. In einer Analyse von *Gooley et al.* wurde die TRM von 1418 Patienten, welche zwischen 1993-1997 allogenen transplantiert wurden und von 1148 Patienten, welche zwischen 2003-2007 transplantiert wurden, verglichen. Es zeigte sich eine Reduktion der 2-Jahres-TRM um 60% [27]. Dies ist beispielsweise durch Verkürzung der Zeit bis zur Transplantation, durch Verbesserung der antiinfektiven Prophylaxen, sowie auf eine verbesserte Immunsuppression zurückzuführen. Weiterhin spielt auch die Einführung der dosisreduzierten Konditionierung eine Rolle [15]. *Alyea et al.* zeigten in einer Studie mit 152 Patienten, in der eine MA-Konditionierung mit einer NMA-Konditionierung verglichen wurde, dass die TRM bei Patienten welche eine MA-Konditionierung erhielten mit 50% über der TRM (32%) von Patienten mit einer NMA-Konditionierung lag [28].

Zu den Hauptursachen der TRM zählen die akute und chronische GvHD, Infektionen und Organversagen z. B. in Form des sinusoidalen Obstruktionssyndroms (Lebervenen-Verschlusskrankheit, hepatische VOD) oder interstitieller Pneumonien [26]. Die akute GvHD stellt mit einem Anteil von 40 - 50% einen bedeutenden Anteil der TRM dar [29].

Zu den Faktoren, welche die TRM erhöhen gehören u. a. ein höheres Patientenalter, das Fehlen eines HLA-identen Familienspenders, die Nutzung eines weiblichen Spenders für einen männlichen Empfänger, ein Zeitraum von mehr als 12 Monaten zwischen Diagnosestellung und allogener SZT, ein CMV positiver Serostatus und ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium. In einer großen retrospektiven Analyse mit 56505 Patienten von *Gratwohl et al.* zeigte sich für alle

Faktoren ein deutlicher Einfluss auf die TRM. Patienten ohne Risikofaktor zeigten ein 5-Jahresüberleben von 71%, während sich bei Patienten mit allen 6 Risikofaktoren ein 5-Jahresüberleben von 24% zeigte [30].

In einer Studie von *Broers et al.* mit 115 Patienten zeigte sich für CMV positive Patienten oder für Patienten mit einem CMV positiven Spender eine TRM nach 5 Jahren von 42% im Gegensatz zu CMV negativen Patienten mit einem CMV negativen Spender mit einer TRM von 18% [31].

Bezüglich der HLA-Kompatibilität konnte in einer Studie von *Saber et al.* mit 2223 AML-Patienten eine erhöhte TRM bei Verwendung eines MMUD von 32% gezeigt werden, im Gegensatz zu einer TRM von 21% mit einem MRD/ MUD. Zwischen der TRM bei Verwendung eines MRD oder MUD zeigte sich in mehreren Untersuchungen kein Unterschied [32] [33]. Eine erhöhte TRM bei Verwendung eines MUD im Gegensatz zu einem MRD konnten *Woolfrey et al.* in einer Studie mit 1448 Patienten aufzeigen, falls bei Verwendung eines HLA-kompatiblen Fremdspenders beim Empfänger ein intermediäres Erkrankungsrisiko (im Gegensatz zu einem hohen Erkrankungsrisiko) vorliegt und periphere Blutstammzellen (im Gegensatz zu Knochenmark) als Stammzellquelle genutzt werden [34]. Insgesamt legen diese Daten nahe, dass die Verwendung von MUD durch moderne Konditionierungsprotokolle, bei vielen Patientengruppen zu vergleichbaren TRM-Raten wie bei der Verwendung von MRD führen kann.

Zudem sind ein hoher HCT-CI sowie ein niedriger Karnofsky-Index mit einer erhöhten TRM assoziiert. In einer Studie von *Sorrer et al.* mit 341 Patienten mit einem medianen HCT-CI von 2 Punkten und einem medianen Karnofsky-Index von 85% zeigte sich eine erhöhte TRM bei Patienten mit einem HCT-CI  $\geq 3$  Punkte oder einem Karnofsky-Index von  $< 80\%$  [35].

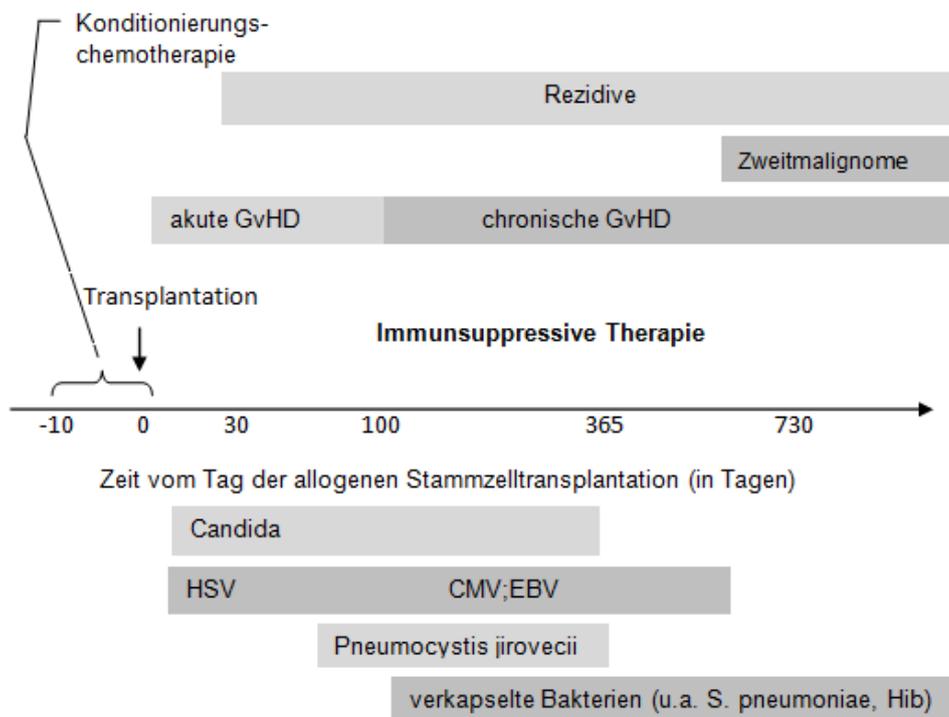
Auch eine AB-Blutgruppeninkompatibilität zwischen Empfänger und Spender bei allogener SZT kann eine Erhöhung der TRM bedingen [36].

In einer Studie mit 145 Patienten von *Pinana et al.* wurde die Immunsuppression mit Mycophenolat Mofetil (MMF) und Ciclosporin (CSA) mit Methotrexat (MTX) und CSA verglichen. Patienten mit einer Immunsuppression mit MTX/ CSA zeigten eine TRM von 35% im Gegensatz zu den Patienten, welche MMF/ CSA erhielten (TRM 25%) [37]. *Bolwell et al.* konnten in einer Studie mit 40 Patienten eine schnellere Immunrekonstitution der neutrophilen Granulozyten nach allogener SZT bei Patienten, welche MMF/ CSA erhielten nachweisen (11 Tage), im Gegensatz den Patienten, welche eine Immunsuppression mit MTX/ CSA erhielten (18 Tage) [38]. Auch die Immunrekonstitution nach allogener SZT beeinflusst die TRM. *Fedele et al.* zeigten in einer Studie mit 99 Patienten, dass eine frühe Regeneration der CD4<sup>+</sup>

Zellen mit einer Reduktion der TRM um 20% assoziiert ist [39]. Außerdem trägt eine hohe Anzahl an übertragenen CD34<sup>+</sup> Zellen zur Verbesserung des Gesamtüberlebens und der TRM bei [40].

Wie aufgezeigt sind bereits viele Einflussfaktoren für die TRM bekannt, jedoch fehlt es an weiteren Einflussfaktoren, um Risikopatienten für eine erhöhte TRM noch besser und so früh wie möglich zu erkennen, um entsprechende Prophylaxen und Therapien optimaler einzuleiten.

Als spät auftretende Komplikationen nach allogener SZT sind u. a. die Ausbildung einer Katarakt, Infertilität, Hypothyreose und das vermehrte Auftreten von Zweitmalignomen zu beobachten [41] [42]. Das typische zeitliche Auftreten einiger potentieller Komplikationen nach allogener SZT ist in Abb. 2 aufgezeigt.



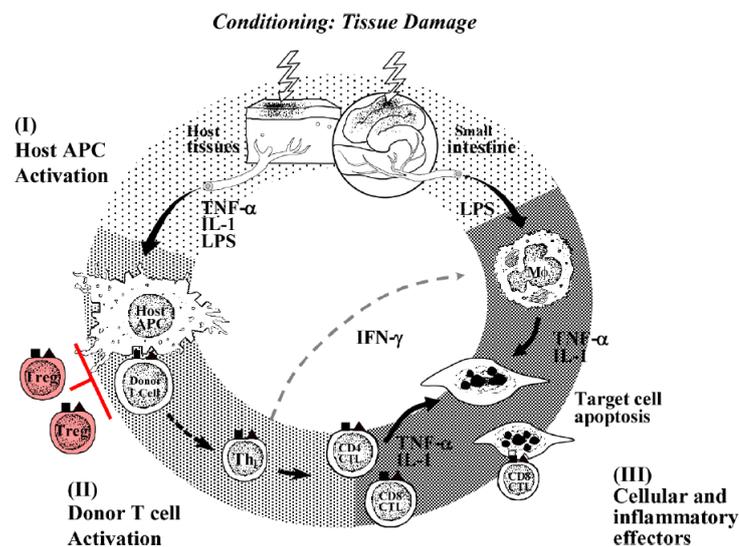
**Abb. 2: Komplikationen der allogenen SZT im zeitlichen Verlauf;** (GvHD = Graft versus Host Disease; HSV = Herpes simplex Virus; CMV = Cytomegalievirus; EBV = Epstein-Barr-Virus; Hib = Haemophilus influenzae)

## 1.6 GvHD

### 1.6.1 Pathophysiologie der GvHD

Die GvHD ist mit einer medianen Inzidenz von 40% eine der Hauptursachen für die TRM nach allogenen SZT [43]. Die Reaktion des Immunsystems richtet sich meist gegen epitheliale Oberflächenantigene, im Besonderen der Haut, des

Gastrointestinaltraktes und der Leber. Die Pathophysiologie dieser Erkrankung kann mit Hilfe eines Drei-Phasen-Modells erklärt werden. Die erste Phase in der Entstehung der GvHD ist durch die Aktivierung Antigen-präsentierender Zellen (APC) charakterisiert, sowie durch die Konditionierung hervorgerufene Organtoxizitäten [43]. In der zweiten Phase der GvHD-Entstehung kommt es zur Aktivierung, Differenzierung und Migration von Spender T-Zellen durch die aktivierten APC [44]. Die Effektorphase, als dritte Phase, ist durch komplexe Wirkkaskaden charakterisiert, in denen zytotoxische T-Zellen, natürliche Killer-Zellen, Zytokine und makrophagenassoziierte Toxizität an den Zielgeweben, insbesondere Haut, Darm und Leber, über verschiedene Mechanismen in Apoptose resultieren [45] [44]. Ein schematischer Ablauf der Entstehungsmechanismen der GvHD ist in Abb. 3 dargestellt.



**Abb.: 3 Pathophysiologie der GvHD, entnommen aus Ferrara et. al 2009 [43]**  
 Phase 1: Schädigung des Gewebes durch die Konditionierung; Freisetzung von Zytokinen; Aktivierung von Antigen-präsentierenden Zellen (APC) des Empfängers.  
 Phase 2: durch APC Aktivierung/ Ausreifung der Spender T- Zellen.  
 Phase 3: Reaktion zytotoxischer T-Zellen und natürlicher Killerzellen gegen Wirtsgewebe.

### 1.6.2 Verlaufsformen der GvHD

Man unterscheidet bei den Verlaufsformen der GvHD die akute und die chronische GvHD. Die klassische Definition der akuten und der chronischen GvHD wird an Hand der Zeit des Auftretens der Erkrankung festgelegt. Eine akute GvHD tritt in den ersten 100 Tagen nach allogener SZT auf, während sich eine chronische GvHD erst nach Tag 100 nach allogener SZT manifestiert [46]. Die National Institutes of Health (NIH) Consensus Conference hat in einer Klassifikation neben dem Zeitpunkt

der Manifestation der GvHD auch spezielle Symptome der jeweiligen Entität berücksichtigt, da sich u. a. unter einer dosisreduzierten Konditionierung erst nach über 3 Monaten eine akute GvHD ausbilden kann und Symptome einer chronischen GvHD auch schon vor Tag 100 nach allogener SZT auftreten können [47].

### 1.6.3 Akute GvHD

Die Inzidenz der akuten GvHD liegt im Median bei 40%, variiert jedoch zwischen 10 und 80%, abhängig von verschiedenen Risikofaktoren. Die akute GvHD manifestiert sich an der Haut in Form eines makulopapulösen Exanthems (bes. Hand- und Fußsohlen), welches Juckreiz und Schmerzen auslösen kann. In der Leber kann die akute GvHD eine Cholestase auslösen (mit/ ohne Ikterus). Die Mitbeteiligung des Gastrointestinaltraktes zeigt sich durch Übelkeit und grün-wässrige Diarrhöen, bei schwerer Beteiligung in Form von blutigen Diarrhöen und starken abdominellen Schmerzen [48]. Ebenfalls können Fieber, Abgeschlagenheit und Gewichtsverlust auftreten. Die erste Klassifikation des Schweregrades der akuten GvHD wurde 1974 von *Glucksberg* erstellt [46]. Hierbei wird die Schädigung der Haut, der Leber und des Gastrointestinaltraktes separat bewertet (Organstadien). Je nach Ausprägung und Symptomatik wird jede Organschädigung in ein Stadium zwischen 0 und 4 eingeteilt. Aus der Kombination der Organstadien wird der Gesamtschweregrad von I°–IV° (I°=leicht; II°=mäßig; III°=schwer; IV°=lebensbedrohlich) festgelegt [46]. Die entsprechenden Einteilungen sind in Tab. 2 und Tab. 3 dargestellt. Die Letalität der akuten GvHD variiert je nach Grad zwischen 28% (Grad 0) und 92% (Grad IV°) [49].

**Tab. 2: Organstadien der akuten GvHD nach *Glucksberg* 1974 [46]**

Stadium	Haut/ makulo-papulöses Exanthem	Leber/ Bilirubin	Gastrointestinaltrakt/ Diarrhoen
+	< 25% der KOF	34 - 50 µmol/l	> 500 ml
++	25 - 50% der KOF	51 - 102 µmol/l	> 1000 ml
+++	generalisierte Erythrodermie	103 - 2055 µmol/l	> 1500 ml
++++	generalisierte Erythrodermie, Blasenbildung, Desquamation	> 255 µmol/l	schwerste abdominelle Schmerzen mit/ohne Ileussyptomatik

**Tab. 3: Stadium der akuten GvHD nach Glucksberg 1974 [46]**

Stadium der akuten GvHD	Grad der Organbeteiligung
I°	Haut: + bis +++
II°	Haut: + bis +++ GIT u./ o. Leber: +
III°	Haut: ++ bis +++ GIT u./ o. Leber: ++ bis +++
IV°	Haut: ++ bis ++++ GIT u./ o. Leber: ++ bis ++++

GIT = Gastrointestinaltrakt; KOF = Körperoberfläche

#### 1.6.4 Chronische GvHD

Die chronische GvHD ist die führende Spätkomplikation nach allogener SZT [47]. Die Inzidenz der chronischen GvHD liegt zwischen 6 und 80% [47]. Zur Einteilung des Schweregrades der chronische GvHD kann auch hier ein Gradierungssystem der National Institutes of Health (NIH) Consensus Conference genutzt werden, bei welchem ähnlich wie bei der akuten GvHD aus den Schweregraden der Schädigung der einzelnen betroffenen Organe ein Gesamtgrad gebildet wird [47]. Am Beispiel der Haut sind in Tab. 4 die verschiedenen klinischen Ausprägungen dargestellt. Außer Haut, Leber und Gastrointestinaltrakt werden hier u. a. die Lunge, die Augen und die Muskulatur mit einbezogen. Es wird zwischen einer milden, moderaten und schweren chronischen GvHD unterschieden. Klinisch kann sie sich in Form von Autoimmunphänomenen manifestieren. Risikofaktoren für eine chronische GvHD sind eine vorangegangene akute GvHD und die Risikofaktoren für eine akute GvHD, welche unter 1.6.6. dargestellt werden [45] [47, 50].

**Tab. 4: Charakteristika der chronischen GvHD der Haut als Beispiel für die Ausprägung [47]**

Diagnostik	Piokilodermie, Lichen planus, Lichen sclerosus
Charakteristik	Depigmentierung
andere Charakteristika	verminderte Schweißneigung, Hypopigmentierung, Hyperpigmentierung
Gemeinsamkeit akute und chronische GvHD	Erythem, makulo-papulöses Exanthem, Pruritus

### **1.6.5 Prophylaxe und Therapie der GvHD**

Zur Prophylaxe einer GvHD werden heute zumeist Calcineurininhibitoren, wie CSA oder Tacrolimus eingesetzt. Die Calcineurininhibitoren können mit MTX oder MMF kombiniert werden [43]. Zusätzlich kann Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) eingesetzt werden [51]. Zur Therapie der akuten GvHD werden als primäre Therapie Glukokortikoide eingesetzt. Ein Ansprechen auf diese Therapie zeigt sich bei 20 - 40% der Patienten [52]. Falls es innerhalb von drei Tagen nach Therapiebeginn zu einer weiteren Verschlechterung der entsprechenden Symptomatik bzw. innerhalb von fünf Tagen zu keiner Verbesserung des Hautbildes kommt, liegt eine glukokortikoidrefraktäre GvHD vor [53]. Zur Behandlung einer glukokortikoidrefraktären GvHD kommen viele verschiedene Substanzen zum Einsatz, wie beispielsweise ATG, Infliximab, Sirolimus und MMF. Hierfür gibt es jedoch keine einheitlichen Empfehlungen [54]. Neue, ggf. aufwändige und kostenintensive Therapieoptionen bei refraktärer GvHD sind z.B. die Infusion von mesenchymalen Stammzellen oder die Behandlung mit Ruxolitinib als JAK1/2 Inhibitor [55] [56]. Eine frühe Abschätzung der Prognose bei Beginn der GvHD ist daher für die Planung der Behandlung notwendig.

Eine chronische GvHD wird primär mit Glukokortikoiden (ggf. topisch), mit oder ohne die Kombination von Calcineurininhibitoren, behandelt [43] [54]. Eine therapierefraktäre chronische GvHD kann ebenso wie die akute GvHD mit verschiedenen immunsuppressiven Substanzen behandelt werden. Auch hier liegen keine einheitlichen Therapieempfehlungen vor [57].

Eine häufige Komplikation der GvHD ist das Auftreten von Infektionen. Dies ist einerseits auf die immunsuppressive Therapie, und andererseits auf die immunsuppressive Wirkung der GvHD selber, u. a. durch die Schädigung epithelialer Barrieren, zurückzuführen. Zudem wirkt sich das Auftreten einer GvHD negativ auf die Rekonstitution der T-Zellen aus. Dies wird durch eine Schädigung des Thymus im Rahmen der GvHD erklärt [21]. Zu den häufigsten Infektionen unter einer GvHD zählen z.B. CMV- und VZV-Reaktivierungen, invasive Pilzinfektionen, Pneumocystis-Pneumonien und Septikämien mit bekapselten Bakterien [58].

### **1.6.6 Risikofaktoren für eine akute GvHD**

Ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer akuten GvHD entsteht u. a. durch die Verwendung eines nicht verwandten Spenders, ein HLA-mismatch, ein höheres Alter des Spenders, einer Multipara als Spenderin und durch bestimmte Konditionierungsregime [59]. Eine dosisreduzierte Konditionierung und die Verwendung einer Immunsuppression können durch eine geringere

Gewebstoxizität, kombiniert mit niedrigerer Zytokinentstehung, zu einem geringeren Auftreten einer GvHD führen [60]. Weiterhin ist das verwendete Stammzellprodukt von Bedeutung, also Knochenmark, periphere Blutstammzellen oder Nabelschurblut; GvHD-Risiko: periphere Blutstammzellen > Knochenmark > Nabelschnurblut [61].

Einflussfaktoren für den Verlauf einer akuten GvHD sind neben den Risikofaktoren für ihre Entstehung u. a. die Spenderauswahl, der initiale Ausprägungsgrad der akuten GvHD, eine Leberbeteiligung, die Serumalbuminkonzentration, die absolute Lymphozytenzahl und die Thrombozytenzahl. In einer Studie von *Lee et al.* (303 Patienten) zeigten diese Parameter, erhoben bei Start der Immunsuppression, einen signifikanten Einfluss auf den Verlauf der akuten GvHD [62]. Als weiterer Prognoseparameter der akuten GvHD wurde u. a. von *Bacigalupo et al.* die Serumcholinesterase beschrieben [63]

## **1.7 Hypalbuminämie und Thrombozytopenie nach allogener SZT**

### **Hypalbuminämie**

Albumin stellt mit einem Anteil von 55 - 60% das häufigste Plasmaprotein dar. Es ist ein Protein mit verschiedenen Funktionen, wie der Aufrechterhaltung des onkotischen Druckes, die vielfältige Bindung von Substraten und Beteiligung an ihrem Metabolismus, einer antioxidativen und einer antikoagulativen Wirkung [64]. Albumin wird in der Leber gebildet und weist eine Halbwertszeit von 18 Tagen auf. Die normale Plasmakonzentration beträgt 30 - 50 g/l und ist das Ergebnis eines komplexen Zusammenspiels von Synthese, Abbau und Verbrauch, sowie einer unterschiedlichen Verteilung des Proteins in den verschiedenen Kompartimenten [65]. Die Albuminsynthese wird durch den Ernährungszustand und den Erkrankungsstatus beeinflusst.

Eine Hypalbuminämie hat sich bei verschiedensten Krankheiten, wie beispielsweise terminaler Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, verschiedenen Krebserkrankungen und bei chirurgischen Krankheitsbildern als ein Prognosefaktor für ein schlechteres Überleben und eine höhere Komplikationsrate herausgestellt [66] [67]. Durch verstärkte inflammatorische Prozesse infolge einer Erkrankung kommt es zu einer vermehrten Synthese von Akute-Phase-Proteinen in der Leber. Dies führt zu einer konsekutiven Herabsetzung der Albuminsynthese und zu einer Umverteilung des Albumins zu Gunsten des extravasalen Raumes [65]. Hieran sind u. a. Zytokine wie IL-6 (Interleukin-6) und auch TNF- $\alpha$  (Tumornekrosefaktor-alpha) beteiligt [67].

Auch nach einer allogenen SZT steht eine Hypalbuminämie mit einem schlechteren Gesamtüberleben in Zusammenhang [66]. In einer Studie von *Lee et al.* mit 303

Patienten konnte ein signifikant schlechtes GvHD-spezifisches Überleben bei Patienten mit einer Hypalbuminämie < 28 g/l nachgewiesen werden. Auch zwischen der Entwicklung einer höhergradigen GvHD und einer Hypalbuminämie konnte ein Zusammenhang aufgezeigt werden [68].

Weiterhin führt der Einsatz von Glukokortikoiden zur Therapie der GvHD zu einem verstärkten Albuminkatabolismus. Ein erniedrigtes Albumin ist ebenfalls ein Indikator für eine schlechtere Syntheseleistung der Leber und eignet sich eventuell besser als das Serum-Bilirubin zur frühen Beurteilung der Leberbeteiligung bei einer akuten GvHD, da letzteres bereits auf eine fortgeschrittene Leberschädigung hinweist [66].

### **Thrombozytopenie**

Thrombozyten sind kernlose Zellen mit einer Überlebenszeit von neun Tagen, die von den Megakaryozyten des Knochenmarks gebildet werden. Die normale Thrombozytenzahl liegt zwischen 140 und 400 / $\mu$ l Blut. Die Hauptfunktionen der Thrombozyten bestehen in der Aufrechterhaltung der Gefäßintaktheit, der Bildung eines Plättchenthrombus in der ersten Phase der Blutgerinnung, sowie in der Bildung von Thromboplastin. Sie spielen somit eine große Rolle in der Gerinnungskaskade [69]. Eine prolongierte bzw. sekundäre Thrombozytopenie stellt eine häufige Komplikation nach allogenen SZT dar. Sie ist entweder durch eine verminderte Thrombozytenbildung, oder durch einen verstärkten Abbau der Thrombozyten bedingt [70]. Es ist von einer multifaktoriellen Entstehung einer Thrombozytopenie, inbegriffen der folgenden Faktoren auszugehen: die Entwicklung einer GvHD, das Ausbleiben des Anwachsens des Transplantates, der Einsatz bestimmter Medikamente, eine VOD, eine CMV-Infektion, opportunistische Infektionen, sowie das Wiederkehren der Grunderkrankung. Besonders durch die Entwicklung einer GvHD und Infektionen kommt es zu einer vermehrten Bildung von Zytokinen. Diese führen zur Aktivierung von Monozyten und Makrophagen, welche am verstärkten Abbau der Thrombozyten beteiligt sind. Auch eine verstärkte Zerstörung der Thrombozyten durch Allo- sowie Autoantikörper wurde beschrieben [71] [72] [73]. Es besteht eine Assoziation zwischen einer Thrombozytopenie und der Entwicklung einer schweren akuten GvHD (Grad III° und IV°). Nach einer allogenen SZT zeigen Patienten, welche eine Thrombozytopenie entwickeln, ein schlechteres Gesamtüberleben, ein geringeres krankheitsfreies Überleben, sowie eine erhöhte TRM [70, 71].

## **2 Ziele der Arbeit**

Die allogene SZT ist eine wichtige Behandlungsmöglichkeit und häufig die einzige kurative Option bei einer Vielzahl von malignen Erkrankungen und wird bei Erwachsenen seit 2005 in der Klinik für Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Halle (Saale) (UKH) und der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg durchgeführt. Trotz vieler Fortschritte limitiert weiterhin die TRM den Erfolg und Einsatz der allogenen SZT. Eine der Hauptursachen der TRM ist die GvHD.

Als transplantationsassoziierte Risikofaktoren für eine erhöhte TRM bzw. eine GvHD als einer der wichtigen Gründe der TRM sind u. a. das Fehlen eines HLA-identen Familienspenders, die Nutzung eines weiblichen Spenders für einen männlichen Empfänger und ein CMV positiver Serostatus von Spender oder Empfänger bekannt. Die Identifikation von Faktoren, welche bei Eintreten einer akuten GvHD eine Prognoseabschätzung erlauben, um Patienten mit einer schlechten Prognose frühzeitig zu erkennen, welche neue Therapien benötigen, ist daher weiterhin ein wichtiger Gegenstand der aktuellen Forschung.

Die vorliegende Arbeit sollte zunächst das Kollektiv der mit einer allogenen SZT am UKH behandelten erwachsenen Patienten deskriptiv beschreiben und mit in der Literatur vorhandenen transplantationsbezogenen Daten bezüglich Patienten-, Erkrankungs- und Transplantationscharakteristika sowie TRM und Überlebensdaten vergleichen.

Zudem sollte anhand der erhobenen Daten der Einfluss von neuen und bekannten Risikofaktoren, wie u. a. Konditionierungsschema, CMV-Status, verwendete Immunsuppression und Spenderherkunft, der mit Hilfe des Karnofsky-Index und des HCT-CI erfasste Vorerkrankungsstatus der Patienten und der Einfluss der Immunrekonstitution auf die TRM und das Gesamtüberleben untersucht werden.

Dritter Schwerpunkt der Arbeit war die Analyse von neuen potentiellen Faktoren die zum Zeitpunkt des Auftretens einer akuten GvHD mit dem späteren Risiko einer GvHD-assoziierten TRM in Zusammenhang stehen. Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen dazu beitragen, den Verlauf einer akuten GvHD mit in der klinischen Praxis einfach zu erhebenden Prognosefaktoren besser vorherzusagen.

### **3 Methoden**

#### **3.1 Datenerfassung**

Für die vorliegende Arbeit wurden retrospektive Daten der 68 Patienten erhoben, welche im Zeitraum vom Mai 2005 bis zum Dezember 2008 in der Klinik für Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Halle (Saale), Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg mit einer allogenen SZT behandelt wurden. Die verwendeten Patienten-, Erkrankungs- und Transplantationsdaten wurden mittels der archivierten ambulanten und stationären Patientenakten sowie aus den digitalen Datenerfassungssystemen des Universitätsklinikums Halle (Saale) erhoben (u. a. Orbis, xserv, megamanager Datensysteme). Für die Datenerhebung wurden Originalbefunde, Arztbriefe und die pflegerische sowie ärztliche Verlaufsdokumentation genutzt. Die Zellzahlen der einzelnen Zellpopulationen des Transplantats sowie die Daten zur Erfassung der Immunrekonstitution an Tag 30, Tag 100, Tag 180 und Tag 360 ( $\pm 10$  Tage) nach allogener SZT wurden an Hand der Befunde des Interdisziplinären hämatologischen Labors des Universitätsklinikums Halle (Saale) erfasst.

#### **3.2 Patientencharakteristika**

Zu den Daten der Patientencharakteristika, welche im Untersuchungszeitraum erhoben wurden, zählen u. a. das Patientenalter bei allogener SZT in Jahren, das Geburtsdatum, das Geschlecht, sowie der Karnofsky-Index der Patienten vor allogener SZT. Vorerkrankungen der Patienten wurden mit dem HCT-CI bewertet [17] [18].

#### **3.3 Krankheitscharakteristika**

Als Krankheitscharakteristika wurden u. a. die zur allogenen SZT führende Grunderkrankung (Einteilung nach WHO 2008) und die Zeit von der Diagnosestellung bis zur allogenen SZT in Monaten sowie der Remissionsstatus vor allogener SZT erhoben. Hinsichtlich des Remissionsstatus wurde je nach Grunderkrankung unterschieden zwischen kompletter Remission (CR), partieller Remission (PR), no change/ no response (NC), Progression, Rezidiv und minimaler Resterkrankung (MR). Die Beurteilung erfolgte u. a. für die Lymphomkrankungen gemäß *Cheson et al.* [74], für die ALL, AML und das MDS gemäß der European LeukemiaNet Guidelines [75] [76] [77], für das Multiple Myelom und die Primäre Myelofibrose wurden die aktuellen Leitlinien der DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. ) genutzt [78].

### **3.4 Transplantationscharakteristika**

Als transplantationsbezogene Daten wurde zunächst das Transplantationsdatum erfasst. Weiterhin wurden die Spender-Empfänger-Konstellationen bezüglich des Geschlechtes, des Verwandtschaftsgrades, der HLA-Kompatibilität und des CMV-Status erfasst. Hinsichtlich des Verwandtschaftsgrades bzw. der HLA-Kompatibilität wurde zwischen einem MRD (10/10 Genloci identisch), einem MUD ( $\geq 9/10$  Genloci identisch) und MMUD ( $< 9/10$  Genloci identisch) unterschieden. Es wurde ausgewertet, ob die Patienten eine MA-Konditionierung, eine NMA- oder eine RIC-Konditionierung vor allogener SZT erhielten [14]. Ebenso wurde erfasst, ob die Patienten im Rahmen ihrer Konditionierung eine TBI erhielten.

Das Stammzelltransplantat, welches die Patienten jeweils erhielten wurde in Hinblick auf die Quantität der CD34<sup>+</sup> Stammzellen sowie der Leukozytensubpopulationen untersucht. Die Anzahl der enthaltenen CD34<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup> und CD56<sup>+</sup> Zellen wurde mit  $10^6$  Zellen pro kg Körpergewicht des Empfängers angegeben. Die jeweiligen Zellzahlen im Transplantat konnten für die CD34<sup>+</sup> Zellen von 67 Patienten, für die CD3<sup>+</sup> Zellen von 52 Patienten und für die CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup> und die CD56<sup>+</sup> Zellen von 49 Patienten erhoben werden.

#### **3.4.1 Engraftment und Immunrekonstitution**

Um das Anwachsen (Engraftment) der Stammzelltransplantate bei den Patienten nach der Transplantation beurteilen zu können, wurde die Zeit in Tagen nach allogener SZT erhoben, ab der die Patienten eine Thrombozytenzahl von  $> 50$  Gpt/l oder an mehr als drei aufeinander folgenden Tagen aufwiesen. Dieser Zeitpunkt wurde außerdem für eine Thrombozytenzahl von  $> 100$  Gpt/l, sowie für eine Leukozytenzahl von  $> 1$  Gpt/l erfasst.

Desweiteren wurde die quantitative Rekonstitution der Leukozytensubpopulationen der Patienten an Tag 30, Tag 100, Tag 180 und Tag 360 ( $\pm 10$  Tage) nach der allogenen SZT erfasst. Hierfür wurden die Zellzahlen der CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>-Ratio, CD19<sup>+</sup> und die CD56<sup>+</sup> Zellen pro  $\mu$ l erhoben.

#### **3.4.2 Remissionsstatus, Gesamtüberleben, krankheitsspezifisches Überleben, TRM**

Es wurde der Remissionsstatus an den Remissionskontrollen der Patienten zu den festen Zeitpunkten vor der Konditionierungstherapie, Tag 30, Tag 100, Tag 180 und Tag 360 ( $\pm 10$  Tage) und dann jährlich nach der allogenen SZT gemäß den Remissionskriterien abhängig von der Grunderkrankung erhoben (siehe Abschnitt Krankheitscharakteristika) [74] [75] [76] [77] [79] [78]. In einer zweiten Variable wurden

die Remissionsstadien für alle Erkrankungen verallgemeinert in folgende Kategorien zusammengefasst: komplette Remission, partielle Remission, stabile Erkrankung, Progression und Rezidiv der Erkrankung. Auch der Überlebensstatus der Patienten wurde zu diesen Zeitpunkten ausgewertet.

Alle Patienten wurden bezüglich des Überlebens bis ins Jahr 2014 nachverfolgt. Es wurde die Zeit vom Tag der allogenen SZT zum einen bis zum Eintreten des Rezidives bzw. Progresses der Grunderkrankung und zum anderen bis zum Tod bzw. bis zum letzten Follow up nach allogener SZT in Tagen erhoben.

Die Zeit bis zum Eintreten eines Rezidivs oder Progresses der Grunderkrankung (time to progression, TTP) wurde definiert als Zeit von der allogenen SZT bis zum Auftreten des ersten Rezidives oder Progresses. Patienten, welche an allen anderen Ursachen als einem Rezidiv/ Progress verstarben wurden zensiert, ebenso wie die Patienten, welche bis zum Ende des Follow ups kein Rezidiv/ Progress aufzeigten.

Die TRM wurde als Tod durch alle Ursachen außer der Grunderkrankung definiert und zum einen bis Tag 100 nach allogener SZT und zum anderen für den gesamten Beobachtungszeitraum erfasst. Patienten mit davor eingetretenem Progression oder Rezidiv der Grunderkrankung wurden zensiert.

Das krankheitsspezifische Überleben (disease specific survival, DSS) wurde definiert als die Zeit von der allogenen SZT bis zum Eintreten des Todes durch die Grunderkrankung. Patienten mit zuvor eingetretenem Tod aus anderen Gründen als der Grunderkrankung wurden zensiert.

Es wurde zudem untersucht, ob verschiedene Faktoren wie der Karnofsky-Index, der HCT-CI, die Verwendung eines MRD im Gegensatz zu einem MUD, die Art der Konditionierung und der Immunsuppression sowie der CMV-Status von Empfänger und Spender einen Einfluss auf das Gesamtüberleben und die TRM in dieser Erhebung aufzeigen. Zusätzlich wurden der Einfluss der Albuminwerte an Tag 30 nach allogener SZT und der Verlauf der Immunrekonstitution in Bezug auf die TRM untersucht.

### **3.5 GvHD**

Desweiteren wurden Daten zum Auftreten der ersten GvHD nach allogener SZT erhoben. Es wurde mit Hilfe der EBMT Definition (2008) zwischen einer akuten GvHD und einer chronischen GvHD unterschieden [45]. Die akute GvHD bezeichnet das Auftreten einer GvHD vor Tag 100 nach allogener SZT, während eine chronische GvHD nach Tag 100 nach allogener SZT auftritt. Für das Auftreten einer akuten GvHD wurden weitere Daten erhoben, wie u. a. die Zeit bis zum Auftreten

der GvHD in Tagen, der Grad der GvHD (Grad I° bis IV°) und das zuerst befallene Organ (Haut, Leber, Darm, andere)(siehe Tab. 2 und 3).

Bei der Betrachtung der ersten Therapie der GvHD wurde zwischen selbstlimitierender GvHD ohne Therapie sowie GvHD mit Therapie (unterteilt in: Prednisolon > 50mg/ Tag, CSA, anderen Therapien) unterschieden. Es wurde die Zeit vom Auftreten der ersten Symptome bis zum Beginn der medikamentösen Therapie erfasst. Zudem wurde das Versagen der Primärtherapie, definiert als Umstellung bzw. Erweiterung der GvHD-Primärtherapie oder Tod unter GvHD-Primärtherapie außer durch die Grunderkrankung, erhoben.

Weiterhin erfolgten Analysen ob Patienten-, Transplantations- und GvHD-spezifische Faktoren die TRM bei Patienten mit akuter GvHD beeinflussen. Es wurde der Einfluss des Karnofsky-Index, des HCT-CI-Score, der Art der Konditionierung und der Immunsuppression, des CMV-Status und der HLA-Kompatibilität von Empfänger und Spender auf die TRM bei Patienten, welche im Verlauf eine akute GvHD entwickelten, untersucht. Zudem wurden Analysen bezüglich der TRM bei Patienten mit akuter GvHD abhängig vom Erstmanifestationsorgan und dem Grad der akuten GvHD durchgeführt. Außerdem wurde der Einfluss einer Hypalbuminämie und Thrombozytopenie bei Beginn der akuten GvHD in Bezug auf die TRM untersucht. Dazu wurde erhoben, ob die Patienten, welche eine akute GvHD entwickelten, zum Zeitpunkt des Beginns der akuten GvHD eine Hypalbuminämie und/ oder eine Thrombozytopenie aufwiesen. Als Hypalbuminämie wurde ein Albuminwert von  $\leq 28$  g/l gewertet (Normwert: 30 - 35 g/l). Eine Thrombozytopenie lag bei einer Thrombozytenzahl von  $< 100$  Gpt/l vor (Normwert: 140 – 440 Gpt/l). Zur Durchführung weiterer Analysen wurde ein Thrombozytopenie/ Hypalbuminämie-Score gebildet. Hierbei wurde unterschieden, ob die Patienten weder eine Thrombozytopenie noch eine Hypalbuminämie (Gruppe 1), eine Hypalbuminämie oder eine Thrombozytopenie (Gruppe 2) oder eine Thrombozytopenie und eine Hypalbuminämie (Gruppe 3) aufwiesen.

### **3.6 Statistische Analyse**

Es wurde eine pseudonymisierte Datenbank erstellt, in der alle Variablen bezüglich u. a. ihren Ausprägungen und ihres Messniveaus (nominal, ordinal, metrisch) definiert und die Daten für alle Patienten eingepflegt wurden. Dazu, wie auch für die statistische Datenanalyse wurde SPSS 15.0 (SPSS Inc.) verwendet. Es erfolgte zunächst die deskriptive statistische Auswertung der Variablen. Hierfür wurden entsprechend die Häufigkeitsverteilungen mit Median, Quartilen, minimale und

maximale Werte, der Mittelwert sowie die Standardabweichung bestimmt und in Balkendiagrammen sowie Boxplots visualisiert.

Zur Analyse von Assoziationen zwischen nominalverteilten Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson, sowie, bei weniger als 5 analysierbaren Fällen für eine Ausprägungsmöglichkeit, der Exakte Test nach Fisher genutzt. Zur Analyse der Zusammenhänge zwischen normalverteilt metrischen Variablen wurden Korrelationen nach Pearson und für nicht normalverteilte, metrische Variablen die Korrelationen nach Spearman angewendet.

Zum Vergleich der Verteilung zwischen den Gruppen kategorialskalierteter Variablen bzgl. der Endpunkte Gesamtüberleben, TRM, GvHD-TRM, wurde der Log-Rang-Test genutzt. Es wurden Kaplan-Meier Kurven zur Visualisierung dieser Überlebenszeitanalysen verwendet. Unter Annahme proportionaler Hazards wurden für metrische Variablen Cox-Regressionsanalysen durchgeführt um den prädiktiven Wert der untersuchten metrisch skalierten Einflussfaktoren auf die TRM und die GvHD-TRM zu analysieren. Zudem erfolgte eine multivariate Analyse ebenfalls mittels Cox-Regression mit der Wald-Ausschlussmethode bei einem Signifikanzniveau von 0,05.

Bei allen statistischen Tests erfolgte die Auswertung unter zweiseitiger Betrachtung. Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als signifikant gewertet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 28 Frauen und 40 Männer im Untersuchungszeitraum mit einer allogenen SZT behandelt. Das mediane Alter betrug 58 Jahre. Die mediane Zeit von der Diagnosestellung bis zur allogenen SZT betrug 22,5 Monate (Min.:3; Max.:159). Es konnte von allen 68 Patienten der Karnofsky-Index erhoben werden. Der mediane Karnofsky-Index vor Transplantation betrug 90. Einen Karnofsky-Index von 90 und 100 wiesen 43 Patienten auf (63%). 25 Patienten hatten einen Karnofsky-Index < 90 (37%). Der HCT-CI wurde ebenfalls für die Patienten ermittelt. Im Median wiesen die Patienten einen HCT-CI von 1,5 auf. Insgesamt hatten 20 der Patienten (29,4%) einen Wert von null Punkten im HCT-CI. Eine Punktzahl von ein bis zwei Punkten konnte bei 24 Patienten (35,3%) ermittelt werden. Es wiesen ebenfalls 24 Patienten eine Punktzahl von drei oder mehr Punkten auf (35,3%). Diese beschriebenen Ergebnisse sind Tab. 5 zusammengefasst.

**Tab. 5: Charakteristika der Patienten**

Geschlecht	männlich N (%)	40	(58,8)
	Weiblich N (%)	28	(41,2)
Alter in Jahren	Median (Min.; Max.)	58	(22; 70)
Karnofsky-Index	Median (Min./ Max.)	90	(40; 100)
	≥ 90 N (%)	43	(63,2)
	< 90 N (%)	25	(36,8)
Vorerkrankungen nach HCT-CI	Median (Min.; Max.)	1,5	(0; 6)
	0 Punkte N (%)	20	(29,4)
	1 - 2 Punkte N (%)	24	(35,3)
	≥ 3 Punkte N (%)	24	(35,3)

N = Anzahl; Min. = Minimum; Max. = Maximum

### 4.2 Krankheitscharakteristika

Als zur allogenen SZT führende Grunderkrankung wiesen 25 Patienten eine akute Leukämie (37%), 18 Patienten ein niedrig malignes Lymphom (27%), acht Patienten ein hochmalignes Lymphom (12%) und 13 Patienten ein MM (19%) auf. Außerdem wurden drei Patienten mit MDS (4,4%) und ein Patient mit Primärer Myelofibrose (PMF) (1,5%) allogenen transplantiert. Die Verteilung der Grunderkrankungen ist in Tab. 6 dargestellt.

Insgesamt befanden sich 18 Patienten (72%) mit einer akuten Leukämie vor der allogenen SZT in einer ersten kompletten Remission, vier Patienten (16%) im ersten Rezidiv der Erkrankung und ein Patient (4%) im zweiten Rezidiv. Zwei Patienten (8%) wiesen ein primäres Induktionsversagen auf.

Es zeigte sich bei drei Patienten (38%) mit einem hochmalignen Lymphom ein Ansprechen auf die Chemotherapie vor der allogenen SZT im Sinne einer kompletten oder partiellen Remission, während fünf Patienten (62%) eine stabile Erkrankung auf die letzte Therapie zeigten.

Von den Patienten mit niedrig malignen Lymphomen befanden sich vier Patienten (36%) vor allogener SZT in einer kompletten bzw. partiellen Remission, sieben Patienten (64%) hatten eine stabile Erkrankung oder einen Progress.

Drei Patienten (42%) mit einer CLL/ PLL (Prolymphozytenleukämie) befanden sich vor der allogenen SZT in kompletter oder partieller Remission und jeweils vier Patienten (58%) wiesen eine stabile Erkrankung oder einen Progress auf.

Es zeigte sich bei zehn Patienten (77%) mit einem MM eine mindestens partielle Remission als Ansprechen auf die letzte Therapie vor der allogenen SZT. Dagegen wiesen drei Patienten (23%) kein Ansprechen auf die letzte Therapie auf. Eine autologe SZT vor der allogenen SZT erhielten acht Patienten (61,5%).

Ein Patient mit MDS hatte Chemotherapien vor der allogenen SZT mit einem darauffolgenden Ansprechen auf die Therapien, während die anderen beiden Patienten keine Chemotherapien erhielten. Der eine an der PMF erkrankte Patient wies ein Ansprechen auf eine Chemotherapie vor der allogenen SZT auf.

**Tab. 6: Verteilung der Indikationen der zur allogenen SZT führenden Grunderkrankungen**

Erkrankung		Anzahl der Patienten	Anteil der Patienten in %
Akute Leukämien	AML	19	28
	ALL	6	8,8
Hoch maligne Lymphome	DLBCL	7	10,3
	Follikuläres Lymphom IIIb/IV	1	1,5
Niedrig maligne Lymphome	Mantelzelllymphom	5	7,3
	Follikuläres Lymphom I-IIIa	3	4,4
	Marginalzonenlymphom	3	4,4
	CLL	6	8,8
	PLL	1	1,5
MM		13	19,1
MDS		3	4,4
PMF		1	1,5

(DLBCL = Diffuse large B-cell lymphoma, diffus großzelliges B-Zell Lymphom)

### 4.3 Transplantationscharakteristika

Bei 50 allogenen SZT gab es keinen Unterschied zwischen dem Geschlecht von Spender und Empfänger (73,5%), bei 18 Transplantationen lag ein Geschlechtsunterschied vor (26,5%).

Es wurden 13 Transplantationen mit einem MRD (19%), 42 mit einem MUD (62%) und 13 mit einem MMUD durchgeführt (19%).

Der CMV-Status von Spender und Empfänger war bei sieben allogenen SZT negativ (10,3%). Bei den anderen 61 Transplantationen waren entweder der Spender, der Empfänger, oder beide, Spender und Empfänger CMV positiv (89,7%).

Insgesamt erhielten 15 Patienten (22,1%) eine MA-Konditionierung. Bei 40 Patienten (58,8%) wurde eine NMA- und bei 13 Patienten (19,1%) eine RIC-Konditionierung durchgeführt. Von den Patienten erhielten 43 Patienten (63%) eine TBI. Die detaillierten Transplantationscharakteristika sind in Tab. 7 aufgeführt.

**Tab. 7: Transplantationscharakteristika**

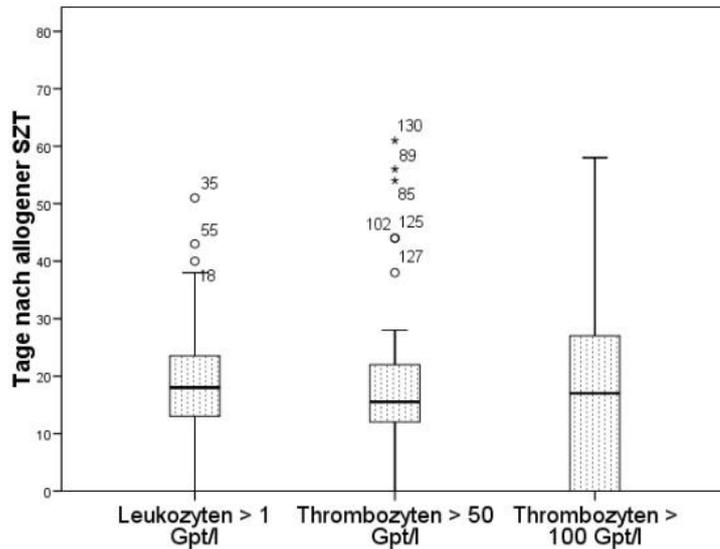
		Anzahl der Patienten	Anteil der Patienten in %
Geschlechtsstatus	männlich in weiblich	9	13,3
	männlich in männlich	31	45,5
	weiblich in weiblich	19	27,9
	weiblich in männlich	9	13,3
HLA-Status	MRD	13	19,2
	MUD	42	61,6
	MMUD	13	19,2
ABO-Blutgruppen-Status	ident	26	38,4
	nicht ident	42	61,6
CMV-Status	positiv in positiv	28	41,1
	negativ in negativ	7	10,3
	negativ in positiv	31	45,6
	positiv in negativ	2	3,0
Konditionierung	MA	15	22,1
	RIC	40	58,8
	NMA	13	19,1
TBI	ja	43	63,2
	nein	25	36,8
Immunsuppression	CSA/ MMF	50	73,5
	CSA/ MTX	18	26,5
Stammzellquelle	Knochenmark	2	2,9
	Periphere Blutstammzellen	66	97,1
Medianes Follow up	Tage	424	

#### 4.3.1 Engraftment und Immunrekonstitution

Es wurden zwei allogene SZT mit Knochenmark durchgeführt (2,9%), 66 Patienten erhielten periphere Blutstammzellen (97,1%). Die allogenen Stammzelltransplantate mit peripheren Blutstammzellen enthielten im Median  $7,7 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> Zellen/kgKG (Min.:  $1,34 \times 10^6$ ; Max.:  $15,42 \times 10^6$ ).

Das leukozytäre Engraftment (Leukozytenzahl  $\geq 1$  Gpt/l) dauerte im Median 18 Tage (Min.:7; Max.:51). Insgesamt zeigte sich bei fünf Patienten (7,4%) kein Anstieg der Leukozytenzahl  $\geq 1$  Gpt/l im Beobachtungszeitraum. Eine Thrombozytenzahl von  $\geq 50$  Gpt/l zeigte sich bei den Patienten im Median nach 15 Tagen (Min.:0; Max.:607), eine Thrombozytenzahl von  $\geq 100$  Gpt/l nach 17 Tagen (Min.:0; Max.:924). 18

Patienten (27%) hatten kein Engraftment der Thrombozyten. Die Daten sind in Abb. 4 dargestellt.



**Abb. 4: Dauer des leukozytären und thrombozytären Engraftments in Tagen nach allogener SZT (Leukozyten > 1 Gpt/l, Thrombozyten > 50/100 Gpt/l).** Dargestellt sind Boxplots mit dem der medianen Dauer bis zum leukozytären und thrombozytären Engraftments sowie Ausreißerwerte.

Die Lymphozytensubpopulationen zur Untersuchung der Immunrekonstitution konnte am Tag 30 nach der Transplantation für 38 Patienten (55%), am Tag 100 für 40 Patienten (58%), am Tag 180 für 25 Patienten (38%) und ein Jahr nach der allogenen SZT (Tag 360) für 22 Patienten (32%) erhoben werden.

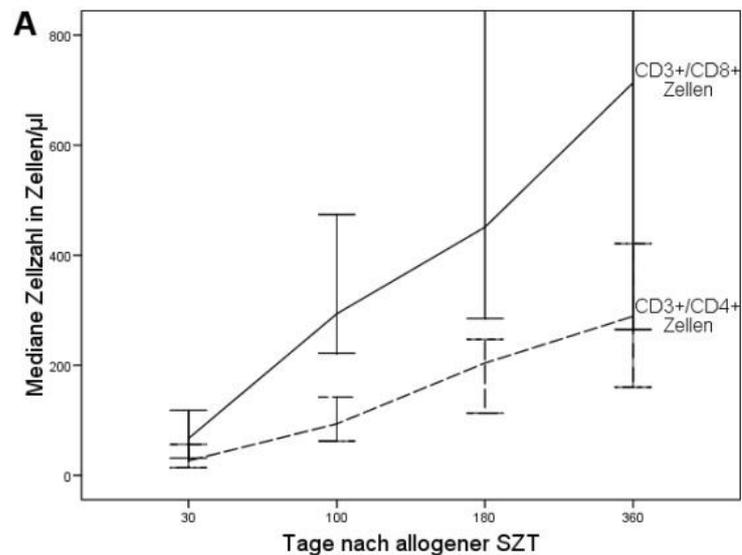
Der Verlauf der Immunrekonstitution der CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup> Zellen und der CD3<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> Zellen zeigte einen linearen Verlauf mit einer medianen CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup> Zellzahl von 27/ $\mu$ l an Tag 30 nach allogener SZT und 289/ $\mu$ l an Tag 360. An Tag 30 nach allogener SZT wiesen die CD3<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> Zellen eine Median von 67/ $\mu$ l, an Tag 360 von 714/ $\mu$ l auf und zeigten somit einen exponentiellen Anstieg. Der Anstieg der CD19<sup>+</sup> Zellen verlief bis Tag 180 nach allogener SZT linear mit einem Median von 52/ $\mu$ l und zeigte dann einen exponentiellen Anstieg mit einem Median von 274/ $\mu$ l an Tag 360. Die Immunrekonstitution der CD56<sup>+</sup>Zellen zeigte ein Plateau mit den medianen Werten von 246/ $\mu$ l an Tag 30, 177/ $\mu$ l an Tag 180 und 186/ $\mu$ l an Tag 360 nach allogener SZT.

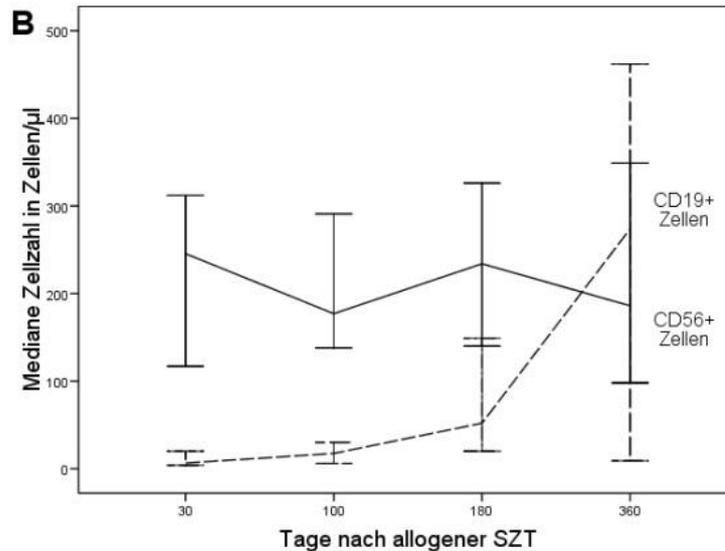
Die Zellzahlen der einzelnen Lymphozytensubpopulationen sind für die vier verschiedenen Erhebungszeitpunkte in Tab. 8 dargestellt. Ebenso wurden die zeitlichen Verläufe der Immunrekonstitution der einzelnen Zellpopulationen in Abb. 5 A/B grafisch dargestellt.

**Tab. 8: Quantitative Rekonstitution der Lymphozytensubpopulationen**

Tage nach allogener SZT	30	100	180	360
	Zellen/ $\mu$ l Median (Min.; Max)			
CD3 <sup>+</sup>	100 (1; 1734)	426 (20; 3303)	703 (178; 3579)	1028 (93; 3272)
CD3 <sup>+</sup> /CD4 <sup>+</sup>	27 (0; 686)	94 (0; 874)	204 (53; 1143)	289 (19; 1396)
CD3 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	67 (0; 1239)	294 (12; 2969)	451 (74; 2902)	714 (70; 2230)
CD19 <sup>+</sup>	7 (0; 2526)	18 (0; 507)	52 (0; 609)	274 (0; 794)
CD56 <sup>+</sup>	246 (16; 788)	177 (31; 1691)	234 (19; 1533)	186 (25; 960)

(Min. = Minimum; Max. = Maximum)





**Abb. 5: Rekonstitution der Lymphozytensubpopulationen an Tag 30, 100, 180, 360 nach allogener SZT.** Dargestellt sind die medianen Zellzahlen der einzelnen Lymphozytensubpopulationen mit Standardabweichung (A: CD3<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> Zellen und der CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup> Zellen/ μl, KI 95%; B: CD56<sup>+</sup> Zellen und CD19<sup>+</sup> Zellen, KI 95%). Die üblichen Normwerte betragen jeweils in Zellen/μl: CD3<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> Zellen 190 - 1140; der CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup> Zellen 410 - 1590; CD56<sup>+</sup> Zellen 90 - 590; CD19<sup>+</sup> Zellen 90 - 660.

#### 4.3.2 GvHD

Im Beobachtungszeitraum trat bei 50 der untersuchten Patienten (73,5%) eine GvHD auf. Es zeigte sich bei 40 Patienten (48,8%) eine akute GvHD. Bei acht Patienten (11,8%) entwickelte sich eine chronische GvHD und bei zwei Patienten (2,9%) eine akut und chronische GvHD. Alle weiteren Ergebnisse beziehen sich auf die akute GvHD.

Das Erstmanifestationsorgan war bei 36 der Patienten (90%) mit einer akuten GvHD die Haut. Eine GvHD Grad I° entwickelte sich bei 17 Patienten (42,5%), eine GvHD Grad II° bei zehn Patienten (25%), eine GvHD Grad III° bei sechs Patienten (15%) und eine GvHD Grad IV° zeigte sich bei sieben Patienten (17%). Insgesamt wurden 20 Patienten (50%) auf Grund ihrer akuten GvHD mit Prednisolon, sechs Patienten (15%) mit CSA und ein Patient mit einer anderen Therapie außer Prednisolon oder CSA behandelt. Bei 13 Patienten (33%) war die akute GvHD eine selbstlimitierende Erkrankung. Von den 26 Patienten mit behandlungspflichtiger GvHD benötigten 14 Patienten (53%) eine sekundäre Therapie (vier Patienten CSA, fünf Patienten MMF, fünf Patienten andere Therapien). Die Ergebnisse zur GvHD sind in Tab. 9 zusammengefasst.

#### 4.4 Thrombozytopenie und Hypalbuminämie zum Zeitpunkt der GvHD

Es konnten von 38 Patienten die Albumin- und Thrombozytenwerte zu Beginn der akuten GvHD erhoben werden. Eine Hypalbuminämie und eine Thrombozytopenie traten gemeinsam bei 14 Patienten (35%) auf, während zwölf Patienten (30%) weder eine Thrombozytopenie noch eine Hypalbuminämie entwickelten. Zwölf Patienten (30%) hatten zu Beginn der akuten GvHD eine Hypalbuminämie oder eine Thrombozytopenie, siehe Tab. 9.

**Tab. 9: Charakteristika der Patienten mit akuter GvHD**

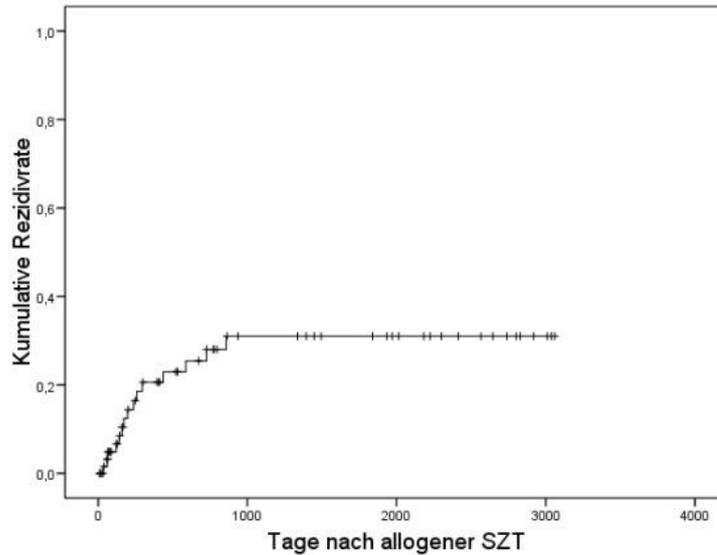
		Anzahl der Patienten (%)
Grad der akuten GvHD N = 40	Grad I°	17 (42,5)
	Grad II°	10 (25)
	Grad III°	6 (15)
	Grad IV°	7 (17,5)
Organ an dem sich die akute GvHD zuerst gezeigt hat N = 40	Haut	36 (90)
	Leber	2 (5)
	Darm	2 (5)
Ersttherapie der GvHD N = 40	Prednisolon	20 (50)
	CsA	6 (15)
	andere	1 (2,5)
	selbstlimitierend	13 (32,5)
Thrombozytopenie ( $< 100$ Gpt/l) bei Beginn der akuten GvHD N = 38	ja	22 (55)
	nein	16 (40)
Hypalbuminämie ( $\leq 28$ g/l) bei Beginn der akuten GvHD N = 38	ja	18 (45)
	nein	20 (50)

#### 4.4.1 Rezidiv

Im Beobachtungszeitraum zeigte sich bei 20 Patienten (29%) ein Rezidiv oder ein Progress der Grunderkrankung. Die kumulative Rezidivrate ist in Abb. 6 dargestellt. Die mediane Zeit bis zum Eintreten eines Rezidives/ Progresses lag bei 72 Tagen nach allogener SZT (Min.:0; Max.:414). Ein Rezidiv der Grunderkrankung trat bei sieben Patienten mit einer akuten Leukämie auf. Es verstarben alle Patienten mit ALL und AML Rezidiv an Ihrer Grunderkrankung. Ebenso kam es bei acht Patienten mit einem MM zu einem Erkrankungsrezidiv, an dem vier Patienten im Follow up Zeitraum verstarben. In der Patientengruppe der niedrig malignen Lymphome trat bei zwei Patienten im untersuchten Zeitraum ein Rezidiv auf, ein Patient verstarb am Rezidiv. Bei den Patienten mit einem hochmalignen Lymphom kam es in zwei Fällen zu einem Rezidiv nach allogener SZT, beide Patienten verstarben im Rahmen des Rezidivs. Die Anzahl der Rezidive abhängig von der Grunderkrankung sind in Tab. 10 zusammengefasst. Das DSS 2 Jahre nach allogener SZT betrug 87% und im gesamten Follow up 80,8%.

**Tab. 10: Anzahl der Rezidive abhängig von der Grunderkrankung**

Erkrankung	Anzahl der Patienten	Anzahl Rezidiv	Tod durch Rezidiv Anzahl (%)
AML	19	3	3 (15%)
ALL	6	4	4 (67%)
MDS	3	0	0
MM	13	8	4 (30%)
Hochmaligne Lymphome	13	2	2 (15%)
Niedrigmaligne Lymphome	7	2	1 (14%)
CLL	6	1	1 (16%)
PMF	1	0	0



**Abb. 6: Kumulative Rezidivrate nach allogener SZT.** Dargestellt ist die Kaplan-Meier-Statistik für die Zeit in Tagen nach allogener SZT.

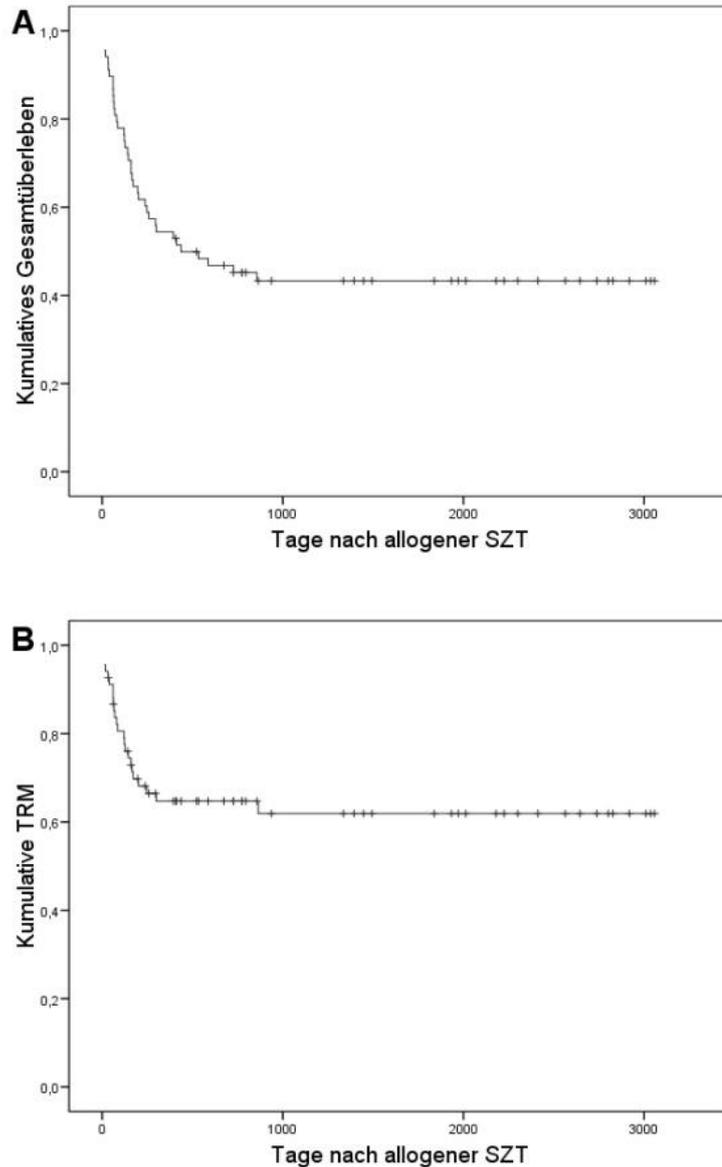
## 4.5 Follow up und Überlebensdaten

### 4.5.1 Gesamtüberleben

Für alle 68 Patienten standen Follow up Daten zur Verfügung. Die mediane Nachverfolgungszeit der Patienten betrug 424 Tage (Min.:13; Max.:3059), für die nicht verstorbenen Patienten betrug sie 1934 Tage (Min.:201; Max.:3059). Insgesamt verstarben 38 der 68 allogenen transplantierten Patienten im Beobachtungszeitraum (56%). Das Gesamtüberleben der Patienten betrug somit 44% im untersuchten Zeitraum und ist in Abb. 7 A graphisch dargestellt.

### 4.5.2 TRM

Die TRM bis Tag 100 nach allogener SZT betrug 19%, es verstarben 13 Patienten an anderen Ursachen als durch einen Rückfall der Grunderkrankung. Im gesamten Nachbeobachtungszeitraum verstarben 24 Patienten auf Grund einer TRM (35%), siehe Abb.7 B. An einer akuten GvHD verstarben insgesamt 15 Patienten (37,5% der TRM).



**Abb. 7 A: Gesamtüberleben nach allogener SZT; B: TRM nach allogener SZT**  
 Dargestellt ist die Kaplan-Meier-Statistik für die Zeit in Tagen nach allogener SZT.

## 4.6 Einflussfaktoren für das Gesamtüberleben

### 4.6.1 Patientenspezifische Einflussfaktoren

#### Patientenalter

Das Alter bei allogener SZT hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben; (Hazard-Rate 1,0; 95% KI 0,97 - 1,03;  $p = 0,869$ ).

#### Karnofsky-Index und HCT-CI

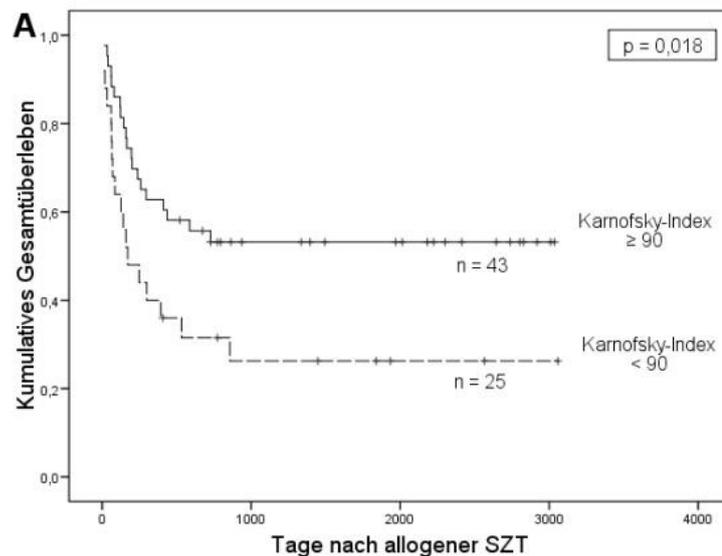
In den Untersuchungen zeigte sich ein signifikant besseres Überleben der 43 Patienten mit einem Karnofsky-Index von 90 und 100 vor allogener SZT ( $p = 0,018$ ).

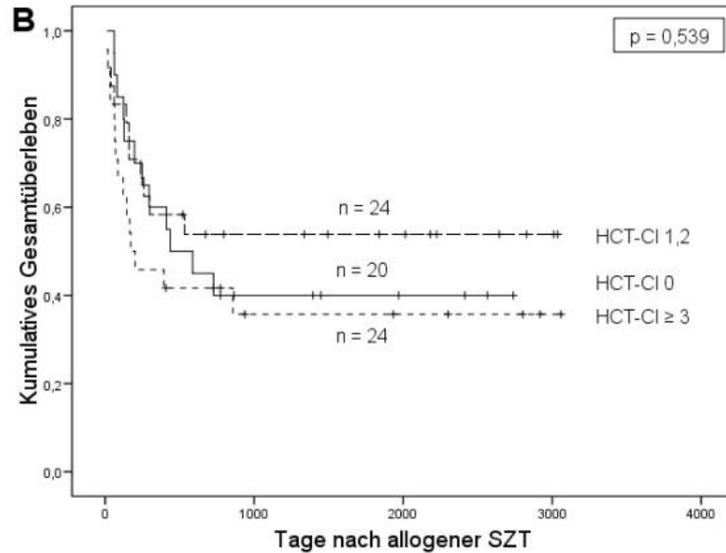
im Gegensatz zu den 25 Patienten mit einem Karnofsky-Index < 90, dargestellt in Abb. 8 A. Der HCT-CI wies keinen Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben auf ( $p = 0,539$ ). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Risikogruppen (HCT-CT 0 Punkte, HCT-CI 1-2 Punkte, HCT-CI  $\geq 3$  Punkte), siehe Abb. 8 B.

#### 4.6.2 Transplantationsspezifische Einflussfaktoren

##### Spenderherkunft

Auf Grund der geringen Patientenzahl wurde bei der Auswertung der HLA-Kompatibilität eine Vereinfachung der Unterscheidung vorgenommen, es wurden alle 13 Transplantationen mit einem MRD gegen die 42 Transplantationen mit einem MUD verglichen. Das mediane Überleben der Patienten, welche eine allogene SZT von einem MUD erhielten betrug 437 Tage. Da im Beobachtungszeitraum weniger als 50% der Patienten verstarben konnte für die Patienten mit einem MRD die mediane Überlebenszeit mittels des Kaplan-Meier-Verfahrens nicht berechnet werden. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens zwischen den Patienten, bei denen eine allogene SZT von einem MRD durchgeführt wurde und den Patienten, welche einen MUD hatten ( $p = 0,343$ ). Die Ergebnisse sind in Abb. 9 dargestellt.

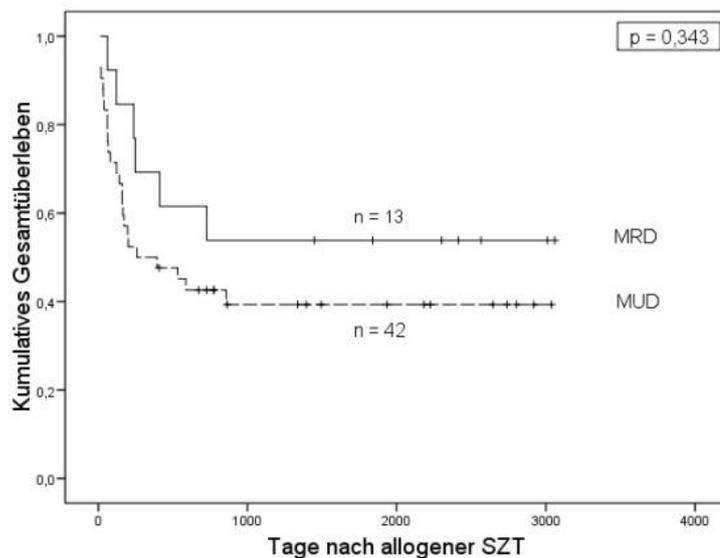




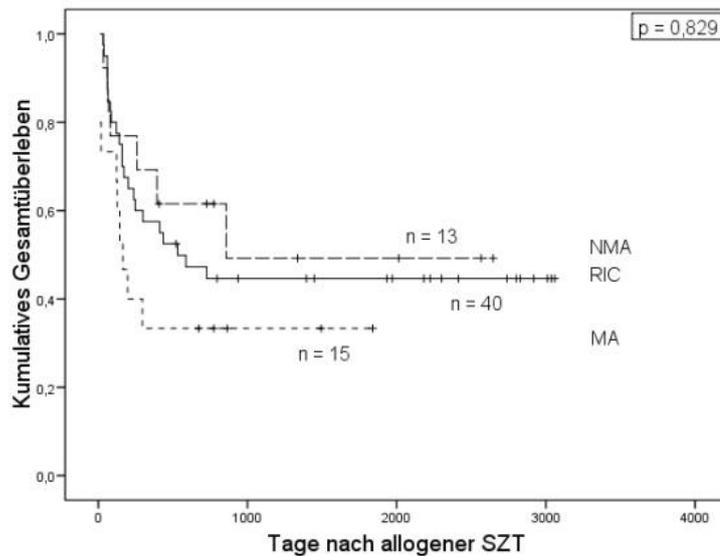
**Abb. 8 A/B: Kumulatives Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom A: Karnofsky-Index und B: HCT-CI.** Dargestellt ist die Kaplan-Meier-Statistik für die Zeit in Tagen nach allogener SZT.

### Konditionierung

Das mediane Überleben der Patienten, welche eine RIC-Konditionierung (n = 40) erhielten betrug 437 Tage. Da im Beobachtungszeitraum weniger als 50% der Patienten verstarben, welche eine MA- (n = 15) oder eine NMA-Konditionierung (n = 13) erhielten, konnte die mediane Überlebenszeit mittels des Kaplan-Meier-Verfahrens nicht berechnet werden, ( $p = 0,829$ ), siehe Abb. 10.



**Abb. 9: Kumulatives Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Spenderherkunft.** Dargestellt ist die Kaplan-Meier-Statistik für die Zeit in Tagen nach allogener SZT.



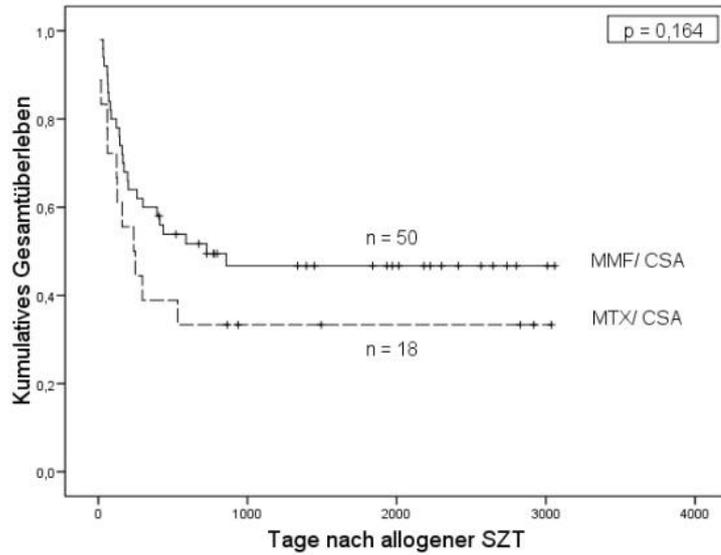
**Abb. 10: Kumulatives Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Art der Konditionierung.** Dargestellt ist die Kaplan-Meier-Statistik für die Zeit in Tagen nach allogener SZT.

### Immunsuppression

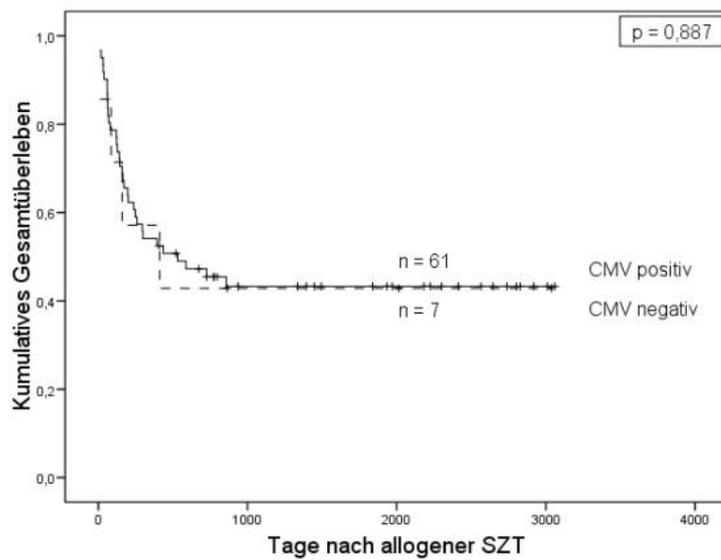
Es erhielten 50 Patienten eine Immunsuppression mit CSA und MMF. Eine Immunsuppression mit CSA und MTX wurde bei 18 Patienten durchgeführt. Das mediane Überleben der Patienten, welche eine Immunsuppression mit CSA und MMF erhielten betrug 857 Tage. Die Patienten mit CSA und MTX als Immunsuppression wiesen ein medianes Überleben von 238 Tagen auf, dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant ( $p = 0,164$ ). Die Ergebnisse sind in Abb. 11 graphisch dargestellt.

### CMV-Status

Bei CMV negativen Patienten, welche eine allogene SZT mit einem CMV negativen Spender erhielten ( $n = 7$ ) betrug die mediane Überlebenszeit 412 Tage. Die mediane Überlebenszeit nach allogener SZT, falls Spender oder der Empfänger bzw. Spender und Empfänger CMV positiv waren ( $n = 61$ ), betrug 587 Tage. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant ( $p = 0,887$ ), siehe Abb. 12.



**Abb. 11 Kumulatives Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Immunsuppression.** Dargestellt ist die Kaplan-Meier-Statistik für die Zeit in Tagen nach allogener SZT.



**Abb. 12: Kumulatives Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom CMV-Status.** Dargestellt ist die Kaplan-Meier-Statistik für die Zeit in Tagen nach allogener SZT. (CMV negativ = Empfänger und Spender CMV negativ; CMV positiv = Empfänger und/ oder Spender CMV positiv)

## **4.7 Einflussfaktoren für die TRM**

### **4.7.1 Patientenspezifische Einflussfaktoren**

#### **Patientenalter**

Das Alter bei allogener SZT hatte keinen signifikanten Einfluss auf die TRM (Hazard-Rate 1,0; 95% KI 0,97 - 1,05;  $p = 0,562$ ).

#### **Karnofsky-Index und HCT-CI**

Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem Karnofsky-Index  $\geq 90$  vor allogener SZT ( $n = 43$ ) ein geringeres Risiko haben, an Folgen der allogenen SZT zu versterben als Patienten mit einem Karnofsky-Index  $< 90$  ( $n = 25$ ) ( $p = 0,052$ ). Das mediane Überleben der Patienten mit einem Karnofsky-Index  $< 90$  betrug 300 Tage. Da im Beobachtungszeitraum weniger als 50% der Patienten verstarben konnte für die Patienten mit einem Karnofsky-Index  $\geq 90$  die mediane Überlebenszeit mittels des Kaplan-Meier-Verfahrens nicht berechnet werden, siehe Abb. 13 A.

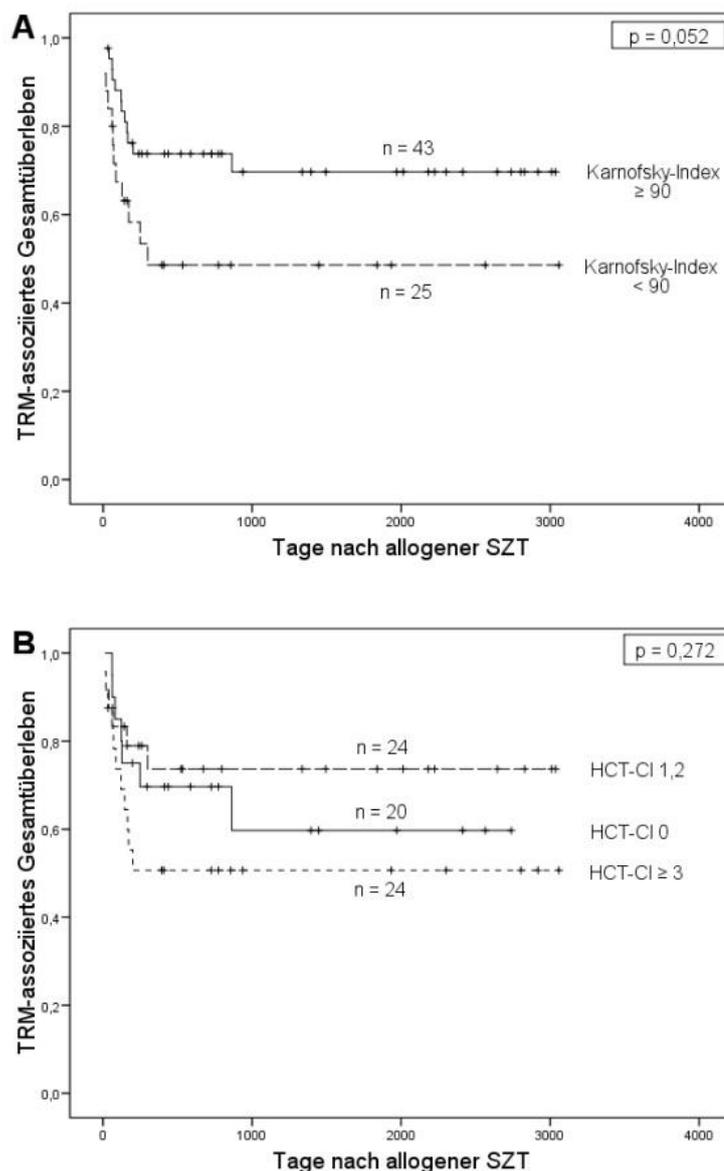
Bezüglich des HCT-CI zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Risikogruppen (HCT-CI 0 Punkte, HCT-CI 1-2 Punkte, HCT-CI  $\geq 3$  Punkte;  $p = 0,272$ ).

Da im Beobachtungszeitraum weniger als 50% der Patienten mit einem HCT-CI 0 Punkte, HCT-CI 1-2 Punkte und HCT-CI  $\geq 3$  Punkte verstarben konnte die mediane Überlebenszeit mittels des Kaplan-Meier-Verfahrens nicht berechnet werden. Die Ergebnisse sind in Abb. 13 B dargestellt.

### **4.7.2 Transplantationsspezifische Einflussfaktoren**

#### **Spenderherkunft**

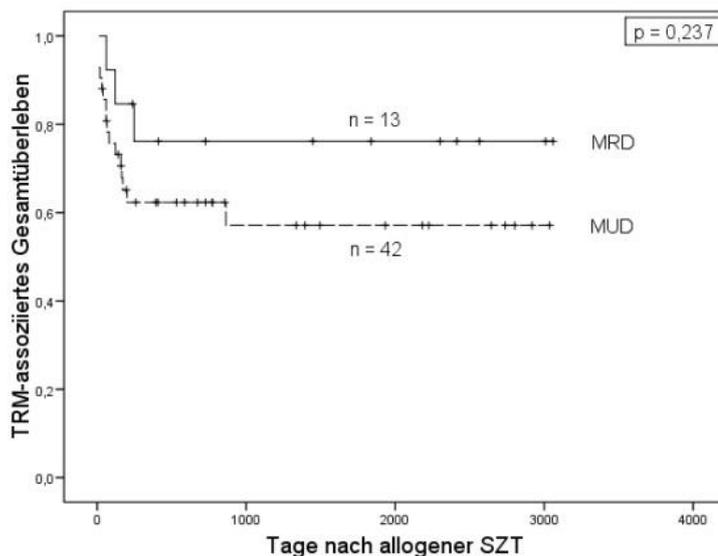
Es wurden, auf Grund der geringen Patientenzahl, alle Transplantationen mit einem MRD ( $n = 13$ ) gegen die Transplantationen mit einem MUD ( $n = 42$ ) verglichen, dargestellt in Abb. 14. Da im Beobachtungszeitraum weniger als 50% der Patienten in beiden Gruppen verstarben, konnte die mediane Überlebenszeit mittels des Kaplan-Meier-Verfahrens nicht berechnet werden. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der TRM zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0,237$ ).



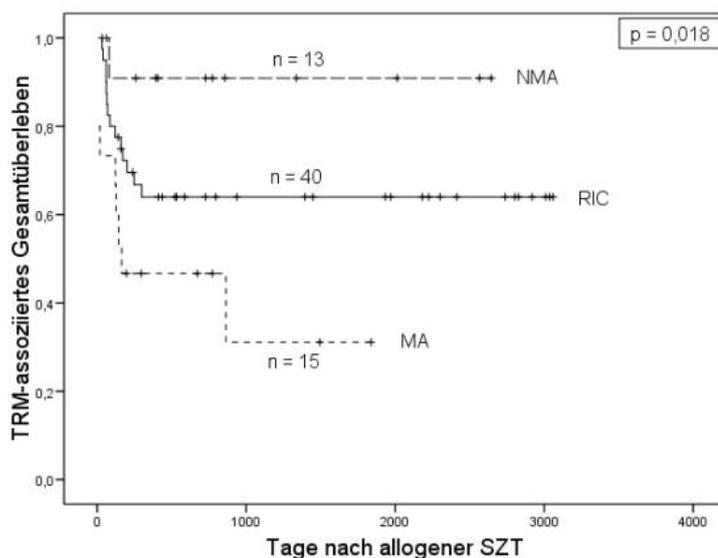
**Abb. 13 A/B: TRM-assoziiertes Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom A: Karnofsky-Index und vom B: HCT-CI.** Dargestellt ist die Kaplan-Meier-Statistik für die Zeit in Tagen nach allogener SZT.

### Konditionierung

Eine MA-Konditionierung erhielten 15 Patienten. Bei 13 Patienten wurde eine NMA- und bei 40 Patienten eine RIC-Konditionierung durchgeführt. Das mediane Überleben der Patienten, welche eine MA-Konditionierung erhielten betrug 165 Tage nach allogener SZT. Da im Beobachtungszeitraum weniger als 50% der Patienten mit einer NMA- und RIC Konditionierung verstarben, konnte die mediane Überlebenszeit für diese Patienten nicht berechnet werden. Es zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Intensität der Konditionierung in Bezug auf die TRM ( $p = 0,018$ ), siehe Abb. 15.



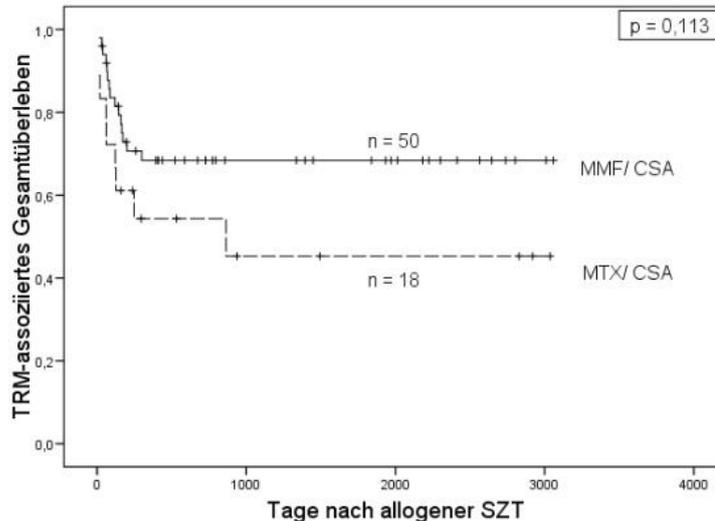
**Abb. 14: TRM-assoziiertes Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Spenderherkunft.** Dargestellt ist die Kaplan-Meier-Statistik für die Zeit in Tagen nach allogener SZT.



**Abb. 15: TRM-assoziiertes Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Art der Konditionierung.** Dargestellt ist die Kaplan-Meier-Statistik für die Zeit in Tagen nach allogener SZT.

### Immunsuppression

Da im Beobachtungszeitraum weniger als 50% der Patienten verstarben, welche eine Immunsuppression mit CSA und MMF erhielten konnte die mediane Überlebenszeit mittels des Kaplan-Meier-Verfahrens nicht berechnet werden. Die mediane Überlebenszeit der Patienten mit CSA und MTX als Immunsuppression betrug 864 Tage. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant ( $p = 0,113$ ). Die Ergebnisse sind in Abb. 16 dargestellt.



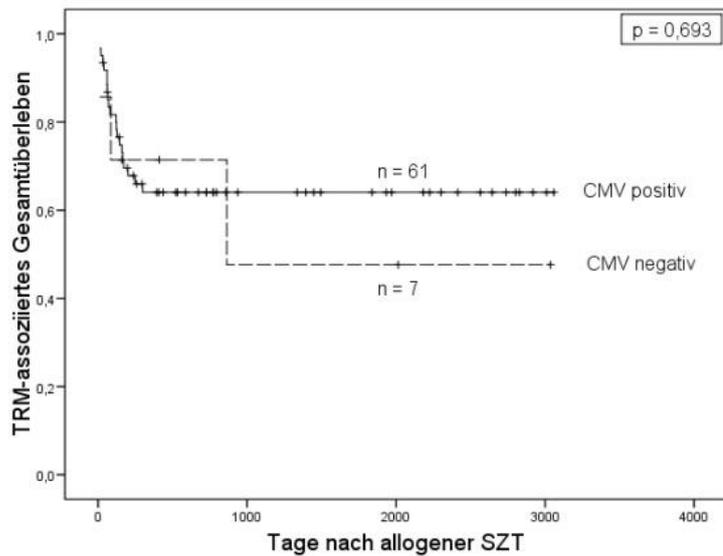
**Abb. 16: TRM-assoziiertes Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Art der Immunsuppression.** Dargestellt ist die Kaplan-Meier-Statistik für die Zeit in Tagen nach allogener SZT.

### CMV-Status

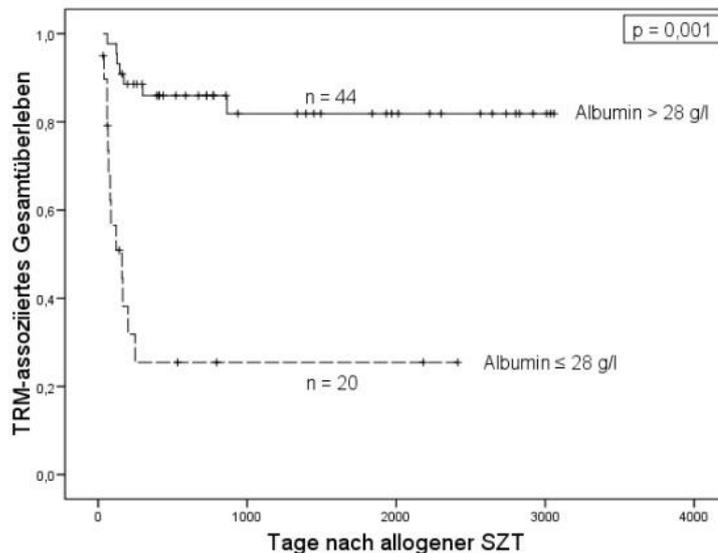
Die mediane Überlebenszeit für die CMV negativen Patienten, welche eine allogene SZT von einem CMV negativen Spender erhielten betrug 864 Tage, die der übrigen Patienten konnte nicht berechnet werden, da im Beobachtungszeitraum weniger als 50% der Patienten verstarben. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der TRM abhängig vom CMV Status nachgewiesen werden ( $p = 0,693$ ), siehe Abb. 17.

### Albumin an Tag 30 nach allogener SZT

Von 64 Patienten konnte ein Albuminwert an Tag 30 nach allogener SZT erhoben werden. Es wiesen 44 Patienten einen Albuminwert  $> 28$  g/l auf, während 20 Patienten einen Wert  $\leq 28$  g/l hatten. Das mediane Überleben der Patienten mit einem Albuminwert  $\leq 28$  g/l an Tag 30 nach allogener SZT betrug 160 Tage. Das mediane Überleben der Patienten mit einem Albuminwert  $> 28$  g/l an Tag 30 nach allogener SZT konnte nicht berechnet werden, da weniger als 50 % der Patienten im Beobachtungszeitraum verstarben. Patienten mit einem Albuminwert  $\leq 28$  g/l an Tag 30 nach allogener SZT wiesen eine signifikant erhöhte TRM auf ( $p = 0,001$ ). Die Ergebnisse sind in Abbildung Abb. 18 dargestellt.



**Abb. 17: TRM-assoziiertes Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom CMV-Status.** Dargestellt ist die Kaplan-Meier-Statistik für die Zeit in Tagen nach allogener SZT. (CMV negativ = Empfänger und Spender CMV negativ; CMV positiv = Empfänger und/ oder Spender CMV positiv)



**Abb. 18: TRM-assoziiertes Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Albumin an Tag 30 nach allogener SZT.** Dargestellt ist die Kaplan-Meier-Statistik für die Zeit in Tagen nach allogener SZT.

### Immunrekonstitution der Lymphozytensubpopulationen

Es wurden ausführliche Analysen bezüglich der Immunrekonstitution der einzelnen Lymphozytensubpopulationen (CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup> und CD56<sup>+</sup> Zellen) zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten Tag 30, 100 und 180 nach allogener SZT und der TRM durchgeführt. Hier konnten keine Zusammenhänge zwischen einer verminderten Immunrekonstitution und einer erhöhten TRM

ausgezeigt werden. Für Tag 360 konnten keine Werte der Lymphozytensubpopulationen bezüglich der TRM erhoben werden. An Tag 30 betrug die Hazard-Rate für jede Erhöhung der Zellzahl um  $1/\mu\text{l}$  für die CD3<sup>+</sup> Zellen 0,99 (95% KI 0,99 - 1,00; p = 0,23), für die CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup> Zellen 0,96 (95% KI 0,96 - 1,01; p = 0,16), für die CD3<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> Zellen 0,99 (95% KI 0,98 - 1,00; p = 0,15), für die CD19<sup>+</sup> Zellen 0,96 (95% KI 0,91 - 1,02; p = 0,16) und für die CD16<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup> Zellen 0,99 (95% KI 0,99 - 1,00; p = 0,23). Dies bedeutet z. B. für die CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup> Lymphozytensubpopulation, dass eine Erhöhung der Zellzahl um  $1/\mu\text{l}$  das relative Risiko zu Versterben um 4% reduziert. Es ließ sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Rekonstitution der einzelnen Lymphozytensubpopulationen an Tag 30 nach allogener SZT und der TRM nachweisen. Für die Rekonstitution der einzelnen Lymphozytensubpopulationen an den Tagen 100 und 180 nach allogener SZT konnte ebenfalls kein Zusammenhang mit der TRM aufgezeigt werden. Die beschriebenen Ergebnisse sind in Tab. 11 dargestellt.

**Tab. 11: Einfluss der Rekonstitution der Lymphozytensubpopulationen an Tag 30 nach allogener SZT auf die TRM**

Tag nach allogener SZT	Lymphozyten-subpopulation	HR	95% KI	p
Tag 30	CD3 <sup>+</sup>	0,99	0,99 - 1,00	0,23
	CD4 <sup>+</sup>	0,96	0,96 - 1,01	0,16
	CD8 <sup>+</sup>	0,99	0,98 - 1,00	0,15
	CD19 <sup>+</sup>	0,96	0,91 - 1,02	0,16
	CD56 <sup>+</sup>	0,99	0,99 - 1,00	0,23
Tag 100	CD3 <sup>+</sup>	0,99	0,99 - 1,00	0,06
	CD4 <sup>+</sup>	0,98	0,96 - 1,00	0,11
	CD8 <sup>+</sup>	0,99	0,98 - 1,00	0,11
	CD19 <sup>+</sup>	0,87	0,76 - 1,01	0,08
	CD56 <sup>+</sup>	0,99	0,98 - 1,00	0,16
Tag 180	CD3 <sup>+</sup>	1,00	0,99 - 1,00	0,83
	CD4 <sup>+</sup>	0,99	0,99 - 1,01	0,87
	CD8 <sup>+</sup>	1,00	0,99 - 1,00	0,71
	CD19 <sup>+</sup>	0,99	0,96 - 1,02	0,61
	CD56 <sup>+</sup>	0,97	0,91 - 1,03	0,41

### 4.7.3 Multivariate Analyse der TRM beeinflussenden Faktoren

Es wurde eine multivariate Analyse der Faktoren Karnofsky-Index, Konditionierung und Albuminwert Tag 30 nach allogener SZT mittels Cox-Regression durchgeführt. Alle eingeschlossenen Faktoren wiesen ein Signifikanzniveau von 0,05 auf. Es zeigte sich für die Konditionierung eine Hazard-Rate von 0,31 (95% KI 0,09 – 0,98) mit  $p = 0,04$  für eine RIC- vs. MA-Konditionierung, eine Hazard-Rate von 0,14 (95% KI 0,02 – 1,26) mit  $p = 0,08$  für eine NMA- vs. MA-Konditionierung, für den Karnofsky-Index eine Hazard-Rate von 2,27 (95% KI 0,90 – 5,73) mit  $p = 0,08$  und für den Albuminwert Tag 30 nach allogener SZT eine Hazard-Rate von 8,31 (95% KI 2,89 – 23,89) mit  $p = 0,00$ . Mit der Ausschlussmethode nach *Wald* blieb nur diese Variable im Modell. Die Ergebnisse sind in Tab. 12 zusammengefasst.

**Tab. 12: Multivariate Analyse der Faktoren Karnofsky-Index, Konditionierung und Albuminwert Tag 30 nach allogener SZT in Bezug auf die TRM**

Variable	HR	95% KI	p
Karnofsky-Index < 90	2,27	0,90 - 5,73	0,08
Konditionierung			
RIC vs. MA	0,31	0,09 – 0,98	0,04
NMA vs. MA	0,14	0,02 – 1,26	0,08
Albuminwert Tag 30 ≤ 28 g/l	8,31	2,89 – 23,89	0,00

## 4.8 Einflussfaktoren auf die TRM der Patienten mit akuter GvHD

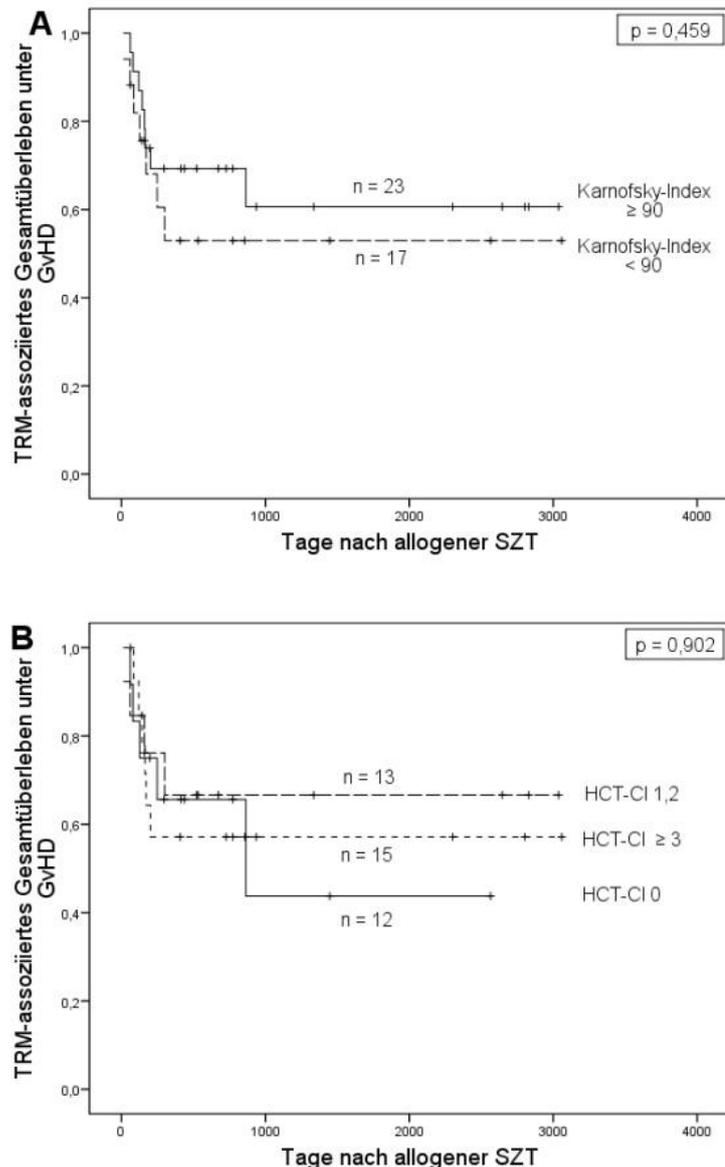
### 4.8.1 Patientenspezifische Einflussfaktoren

#### Karnofsky-Index und HCT-CI

Insgesamt hatten 23 Patienten (47,5%) der 40 Patienten mit einer akuten GvHD einen Karnofsky-Index von  $\geq 90$  vor allogener SZT und 17 Patienten wiesen einen Karnofsky-Index  $< 90$  auf. Drei Monate nach Auftreten der akuten GvHD lebten noch 20 Patienten (86%) mit einem Karnofsky-Index  $\geq 90$  und elf Patienten (64%) mit einem Karnofsky-Index  $< 90$ . In der Überlebensanalyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen für eine erhöhte TRM ( $p = 0,459$ ), siehe Abb. 19 A.

Der HCT-CI wies keinen Zusammenhang mit der TRM bei Patienten mit akuter GvHD auf. Drei Monate nach Auftreten der akuten GvHD lebten in der Gruppe mit

einem HCT-CI von 0 Punkten zehn Patienten (83%), in der Gruppe mit einem HCT-CI von 1-2 Punkten elf Patienten (84%) und in der Gruppe mit einem HCT-CI von  $\geq 3$  Punkten elf Patienten (73%). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Risikogruppen HCT-CT 0 Punkte ( $n = 12$ ), HCT-CI 1-2 Punkte ( $n = 13$ ), HCT-CI  $\geq 3$  Punkte ( $n = 15$ ), ( $p = 0,902$ ), dargestellt in Abb. 19 B.



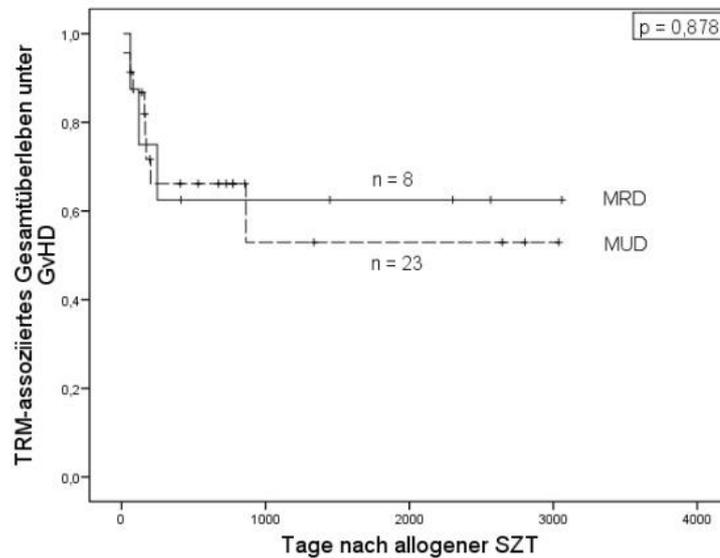
**Abb. 19 A/B: TRM-assoziiertes Gesamtüberleben unter akuter GvHD in Abhängigkeit vom A: Karnofsky-Index; B: HCT-CI.** Dargestellt ist die Kaplan-Meier-Statistik für die Zeit in Tagen nach allogener SZT.

#### 4.8.2 Transplantationsspezifische Einflussfaktoren

##### Spenderherkunft

Bei den hier untersuchten Patienten wiesen die Patienten mit einem MUD eine akute GvHD-Rate von 54% auf, bei den Patienten mit einem MRD zeigte sich eine akute GvHD-Rate von 61%. Drei Monate nach Auftreten der akuten GvHD lebten

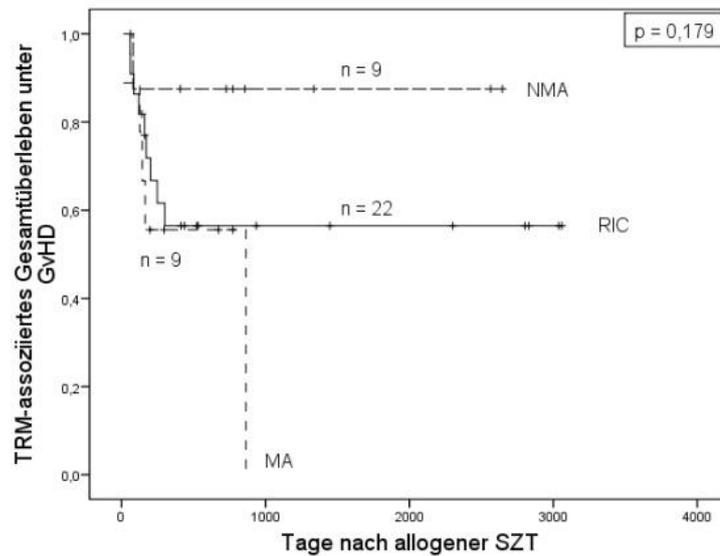
sechs Patienten (75%), welche eine allogene SZT von einem MRD erhielten und 16 Patienten (69%) mit einem MUD. Es zeigte sich bei den Patienten mit einer akuten GvHD kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der TRM zwischen den beiden Patientengruppen ( $p = 0,878$ ), siehe Abb. 20.



**Abb. 20: TRM-assoziertes Gesamtüberleben unter akuter GvHD in Abhängigkeit von der Spenderherkunft.** Dargestellt ist die Kaplan-Meier-Statistik für die Zeit in Tagen nach allogener SZT.

### Konditionierung

Eine MA-Konditionierung erhielten neun Patienten mit einer akuten GvHD. Bei 22 Patienten wurde eine RIC- und bei neun Patienten eine NMA-Konditionierung durchgeführt. Die Überlebenszeit der Patienten, welche eine MA-Konditionierung erhielten betrug 864 Tage. Da im Beobachtungszeitraum weniger als 50% der Patienten verstarben, welche eine NMA- oder RIC-Konditionierung erhielten konnte die mediane Überlebenszeit mittels des Kaplan-Meier-Verfahrens nicht berechnet werden. Drei Monate nach Auftreten der akuten GvHD lebten acht Patienten (88%), welche eine MA-Konditionierung erhielten, 17 Patienten (77%) die eine RIC-Konditionierung erhielten und acht Patienten (88%) mit einer NMA-Konditionierung. Die statistischen Analysen zeigten keinen Einfluss der Intensität der Konditionierung bei Patienten mit einer akuten GvHD in Bezug auf die TRM ( $p = 0,179$ ), siehe Abb. 21.



**Abb. 21: TRM-assoziiertes Gesamtüberleben unter akuter GvHD in Abhängigkeit von der Art der Konditionierung.** Dargestellt ist die Kaplan-Meier-Statistik für die Zeit in Tagen nach allogener SZT.

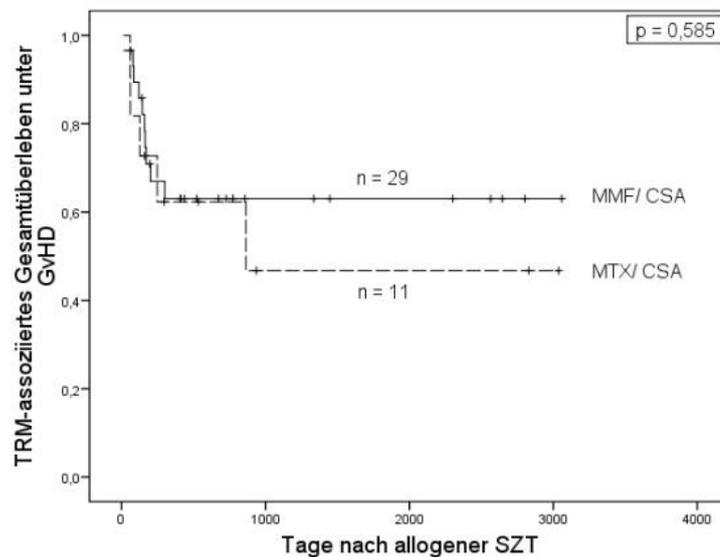
### Immunsuppression

Es entwickelte sich bei 29 der 50 Patienten (58%), welche eine Immunsuppression mit CSA/ MMF (n = 29) erhielten eine akute GvHD und elf der 18 Patienten (61%) welche CSA/ MTX erhielten, zeigten im Verlauf eine akute GvHD. Drei Monate nach Auftreten der akuten GvHD lebten 23 Patienten (79%), welche CSA/ MMF erhielten und acht Patienten (72%) die CSA/ MTX erhielten. Das mediane Überleben der Patienten, welche CSA und MTX als Immunsuppression erhielten betrug 864 Tage. Da im Beobachtungszeitraum weniger als 50% der Patienten verstarben, welche CSA und MMF erhielten, konnte das mediane Überleben mittels des Kaplan-Meier-Verfahrens nicht berechnet werden, ( $p = 0,585$ ). Die Ergebnisse sind in Abb. 22 dargestellt.

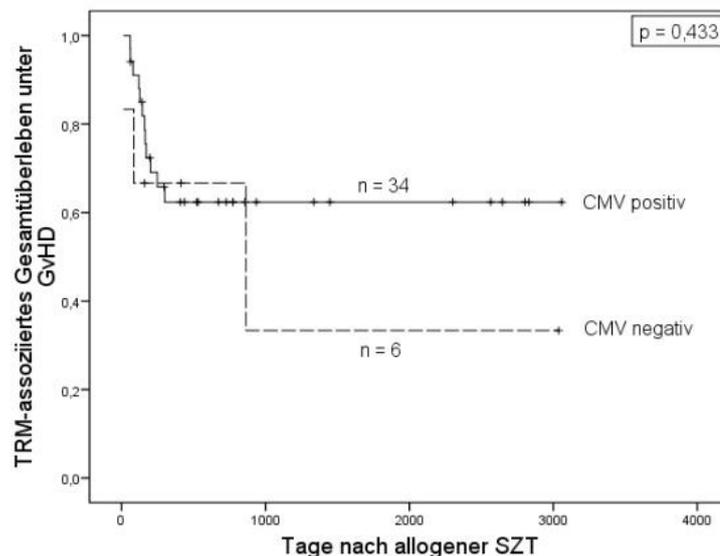
### CMV-Status

Es zeigte sich bei sechs der sieben CMV negativen Patienten (85%), welche einen CMV negativen Spender hatten eine akute GvHD. Bei den übrigen 34 Patienten mit einer akuten GvHD war entweder der Spender oder der Empfänger bzw. Spender und Empfänger CMV positiv (55% GvHD-Rate). Drei Monate nach Auftreten der akuten GvHD lebten vier CMV negative Patienten (66%), welche einen CMV negativen Spender hatten. In der anderen Patientengruppe lebten drei Monate nach Auftreten der GvHD 25 Patienten (73%). Für CMV negative Empfänger mit einem CMV negativen Spender zeigte sich ein medianes Überleben von 864 Tagen. Da im Beobachtungszeitraum weniger als 50% der übrigen Patienten verstarben, konnte

die mediane Überlebenszeit mittels des Kaplan-Meier-Verfahrens nicht berechnet werden. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der TRM abhängig vom CMV Status bei Patienten mit einer akuten GvHD nachgewiesen werden ( $p = 0,433$ ). Die Ergebnisse sind in Abb. 23 dargestellt.



**Abb. 22: TRM-assoziertes Gesamtüberleben unter akuter GvHD in Abhängigkeit von der Art der Immunsuppression.** Dargestellt ist die Kaplan-Meier-Statistik für die Zeit in Tagen nach allogener SZT.

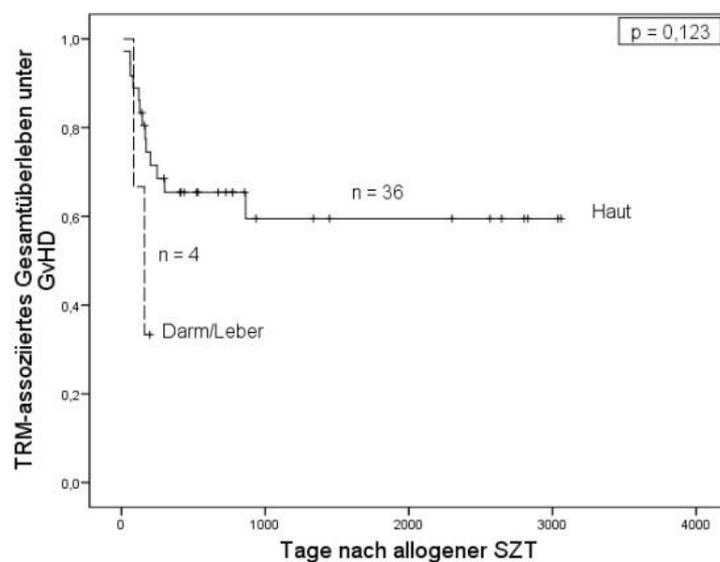


**Abb. 23: TRM-assoziertes Gesamtüberleben unter akuter GvHD in Abhängigkeit vom CMV-Status.** Dargestellt ist die Kaplan-Meier-Statistik für die Zeit in Tagen nach allogener SZT. (CMV negativ = Empfänger und Spender CMV negativ; CMV positiv = Empfänger und/ oder Spender CMV positiv)

### Primärorgan der GVHD Manifestation

Bei 36 Patienten mit einer akuten GvHD war die Haut das Organ der Erstmanifestation. Da im Beobachtungszeitraum weniger als 50% der Patienten mit

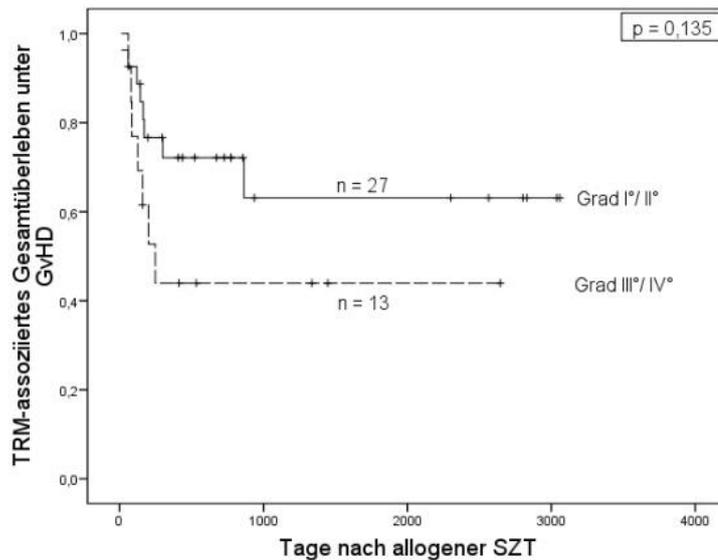
dem Erstmanifestationsorgan Haut verstarben, konnte die mediane Überlebenszeit nicht mittels des Kaplan-Meier-Verfahrens berechnet werden. Bei vier Patienten waren andere Organe wie Leber und Darm der Erstmanifestationsort der GvHD, die mediane Überlebenszeit dieser Patienten betrug 160 Tage. Drei Monate nach Auftreten einer GvHD lebten 29 Patienten (82%), bei denen die Haut das Erstmanifestationsorgan war, 2 Patienten (40%) lebten, bei denen ein anderes Organ wie Leber und Darm Erstmanifestationsorgan der akuten GvHD war. In der Überlebensanalyse bezüglich der TRM konnte zwischen beiden Gruppen ein deutlicher Unterschied gezeigt werden, jedoch ohne statistische Signifikanz ( $p = 0,123$ ), siehe Abb. 24.



**Abb. 24: TRM-assoziiertes Gesamtüberleben unter akuter GvHD in Abhängigkeit vom Organ der Erstmanifestation der GvHD.** Dargestellt ist die Kaplan-Meier-Statistik für die Zeit in Tagen nach allogener SZT.

### Grad der GvHD

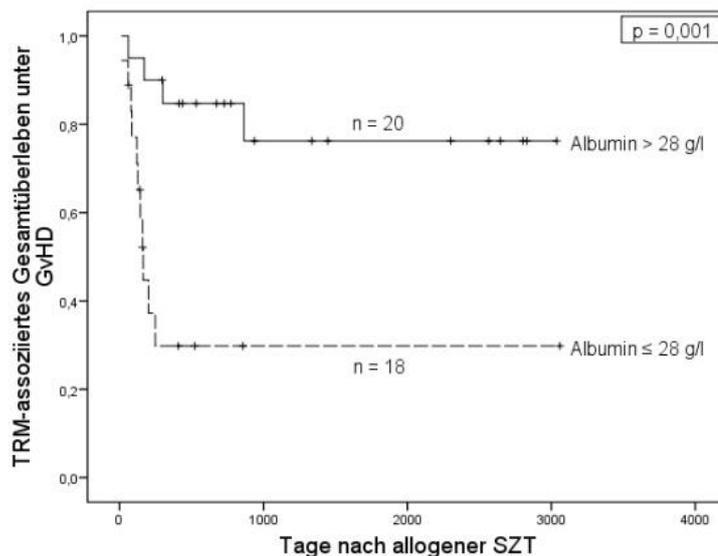
Es zeigte sich bei 27 Patienten mit einer akuten GvHD ein Grad der GvHD von I° oder II°. 13 Patienten mit einer akuten GvHD wiesen im Schweregrad der Ausprägung der akuten GvHD einen Grad III° oder IV° auf. Es lebten 20 Patienten (85%) drei Monate nach Auftreten der akuten GvHD, welche eine GvHD Grad I°-II° aufwiesen und acht Patienten (61%) mit einer GvHD Grad III°-IV°. Das mediane Überleben der Patienten mit einer GvHD Grad III° oder IV° betrug 248 Tage. Da im Beobachtungszeitraum weniger als 50% der Patienten verstarben, welche eine GvHD Grad I° oder II° im Verlauf entwickelten, konnte die mediane Überlebenszeit mittels des Kaplan-Meier-Verfahrens nicht berechnet werden. Im Log Rank Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ( $p = 0,135$ ). Die Ergebnisse sind in Abb. 25 dargestellt.



**Abb. 25: TRM-assoziiertes Gesamtüberleben unter akuter GvHD in Abhängigkeit vom Grad der GvHD.** Dargestellt ist die Kaplan-Meier-Statistik für die Zeit in Tagen nach allogener SZT.

#### Hypalbuminämie bei GvHD

Es konnte von 38 Patienten mit akuter GvHD ein Albuminwert bei Beginn der akuten GvHD erhoben werden. Eine Hypalbuminämie (Albumin  $\leq 28$  g/l) zeigte sich bei 18 Patienten (47%), von denen elf Patienten (61,1%) im Beobachtungszeitraum verstarben. Von den 20 Patienten (53%) mit einem Albuminwert  $> 28$ g/l verstarben bis zum Beobachtungsende vier Patienten (20%). Die mediane Überlebenszeit der Patienten mit einer Hypalbuminämie betrug 165 Tage nach allogener SZT. Da im Beobachtungszeitraum weniger als 50% der Patienten ohne Hypalbuminämie verstarben konnte die mediane Überlebenszeit mittels des Kaplan-Meier-Verfahrens nicht berechnet werden. Patienten mit einem Albuminwert  $\leq 28$  g/l ( $n = 20$ ) bei Beginn der akuten GvHD verstarben signifikant häufiger an allen anderen Ursachen als einem Erkrankungsrezidiv als Patienten mit einem Albuminwert  $> 28$ g/l ( $p = 0,001$ ), siehe Abb. 26. Zehn Patienten (26%) mit einer Hypalbuminämie bei Beginn der akuten GvHD wiesen an Tag 30 nach allogener SZT ebenfalls eine Hypalbuminämie, sieben Patienten (18%) wiesen keine Hypalbuminämie auf, ein Patient verstarb vor Tag 30 nach allogener SZT.

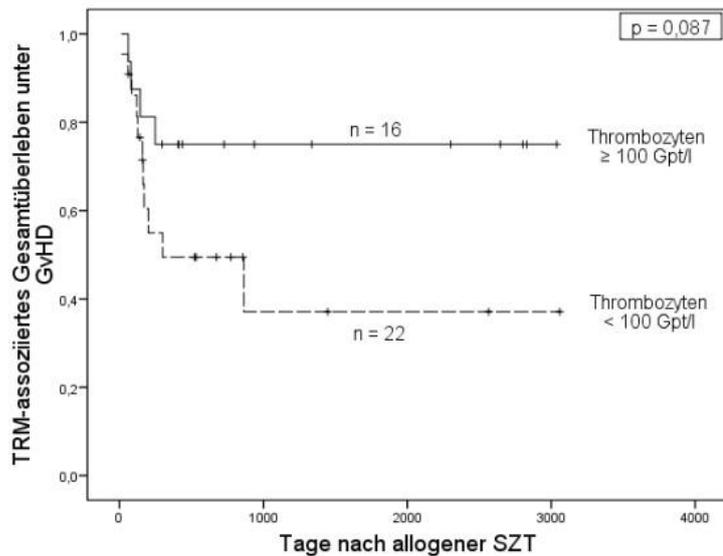


**Abb. 26: TRM-assoziiertes Gesamtüberleben unter akuter GvHD in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Hypalbuminämie ( $\leq 28$  g/l) bei Beginn der GvHD.** Dargestellt ist die Kaplan-Meier-Statistik für die Zeit in Tagen nach allogener SZT.

#### Thrombozytopenie bei GvHD

Ein Thrombozytenwert zum Zeitpunkt des Beginns der akuten GvHD konnte von 38 Patienten erhoben werden. Es zeigte sich bei 22 Patienten (58%) eine Thrombozytopenie  $< 100$  Gpt/l. Es verstarben elf Patienten (50%) im Beobachtungszeitraum. 16 Patienten (42%) wiesen einen Thrombozytenwert  $\geq 100$  Gpt/l auf, von denen vier Patienten (25%) im Beobachtungszeitraum verstarben. Das mediane Überleben der Patienten mit einer Thrombozytopenie betrug 300 Tage nach allogener SZT. Da im Beobachtungszeitraum weniger als 50% der Patienten ohne eine Thrombozytopenie verstarben, konnte die mediane Überlebenszeit mittels des Kaplan-Meier-Verfahrens nicht berechnet werden.

Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer Thrombozytopenie bei Beginn der akuten GvHD und dem Versterben auf Grund aller Ursachen außer einem Erkrankungsrezidiv aufgezeigt werden,  $p = 0,087$ . Die Ergebnisse sind in Abb. 27 dargestellt.



**Abb. 27: TRM-assoziiertes Gesamtüberleben unter akuter GvHD in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Thrombozytopenie (< 100 Gpt/l) bei Beginn der GvHD.** Dargestellt ist die Kaplan-Meier-Statistik für die Zeit in Tagen nach allogener SZT.

#### 4.8.3 Hypalbuminämie und Thrombozytopenie-Score

Durch die Vergabe von je einem Punkt für das Vorliegen einer Hypalbuminämie oder einer Thrombozytopenie bei Beginn der akuten GvHD wurden ein Score gebildet und die Patienten in folgende Gruppen eingeteilt: Gruppe 0 (weder Hypalbuminämie noch Thrombozytopenie), Gruppe 1 (Hypalbuminämie oder Thrombozytopenie) und Gruppe 2 (Hypalbuminämie und Thrombozytopenie). Der Score ist in Tab. 13 zusammengefasst.

Bei zwölf Patienten (30%) zeigte sich bei Beginn der akuten GvHD weder eine Thrombozytopenie noch eine Hypalbuminämie. Ebenfalls wiesen zwölf Patienten (30%) eine Thrombozytopenie oder eine Hypalbuminämie bei Beginn der GvHD auf. Eine Thrombozytopenie und eine Hypalbuminämie bei Beginn der GvHD ließen sich bei 14 Patienten (35%) nachweisen. Nach einem Jahr waren elf der Patienten (91%), welche weder eine Thrombozytopenie noch eine Hypalbuminämie bei Beginn der akuten GvHD aufwiesen am Leben. In der Patientengruppe, welche eine Thrombozytopenie oder eine Hypalbuminämie bei Beginn der akuten GvHD aufwiesen zeigte sich ein 1-Jahresüberleben von 59% (n = 7), während sich bei den Patienten mit einer Thrombozytopenie und einer Hypalbuminämie bei Beginn der GvHD ein TRM-assoziiertes 1-Jahresüberleben von 43% (n = 6) zeigte.

Das mediane Überleben der Patienten mit einer Thrombozytopenie und einer Hypalbuminämie bei Beginn der akuten GvHD betrug 165 Tage nach allogener SZT,

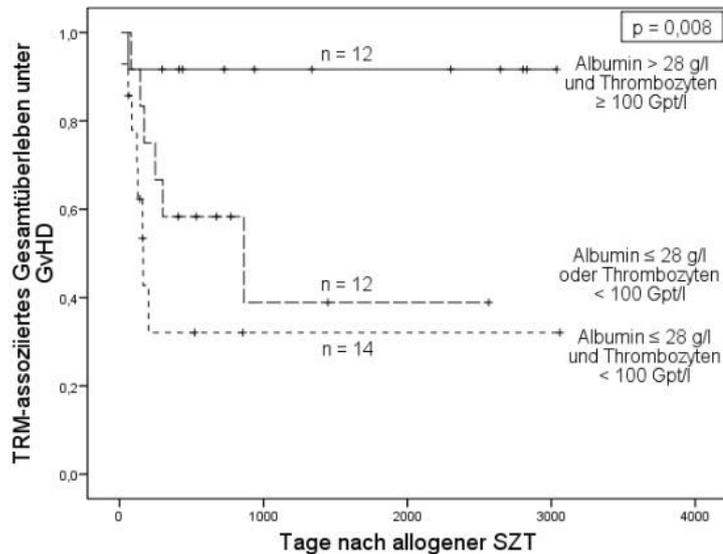
das der Patienten mit einer Thrombozytopenie oder einer Hypalbuminämie betrug 864 Tage. Da im Beobachtungszeitraum weniger als 50% der Patienten verstarben, welche weder eine Thrombozytopenie noch eine Hypalbuminämie aufwiesen, konnte die mediane Überlebenszeit nicht berechnet werden.

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Thrombozytopenie und einer Hypalbuminämie bei Beginn der akuten GvHD und dem Versterben aus allen Gründen außer einem Erkrankungsrezidiv ( $p = 0,008$ ). Die Ergebnisse sind in Abb. 28 dargestellt.

**Tab. 13: Hypalbuminämie und Thrombozytopenie-Score**

Gruppe nach Punkten	Anzahl (%)	1-Jahresüberleben Anzahl (%)
0	12 (30)	11 (91)
1	12 (30)	7 (59)
2	14 (35)	6 (43)

Je ein Punkt für das Vorliegen einer Hypalbuminämie  $\leq 28$  g/l oder einer Thrombozytopenie  $< 100$  Gpt/l bei Beginn der akuten GvHD



**Abb. 28: TRM-assoziiertes Gesamtüberleben unter GvHD in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Hypalbuminämie ( $\leq 28$  g/l) und/ oder einer Thrombozytopenie ( $< 100$  Gpt/l) bei Beginn der akuten GvHD.** Dargestellt ist die Kaplan-Meier-Statistik für die Zeit in Tagen nach allogener SZT.

## **5 Diskussion**

In dieser Arbeit wurden die allogenen SZT bei Erwachsenen, welche zwischen 2005 und 2008 in der Klinik für Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Halle (Saale) und der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg durchgeführt wurden, retrospektiv ausgewertet. Sie diente der deskriptiven Beschreibung des Patientenkollektivs, der Transplantationscharakteristika, des Gesamt- und krankheitsspezifischen Überlebens sowie der TRM. Desweiteren sollte diese Arbeit zur Suche nach im klinischen Alltag einfach zu bestimmenden Faktoren dienen, welche die TRM und insbesondere die Mortalität bei Auftreten einer akuten GvHD beeinflussen.

### **5.1 Wesentliche Ergebnisse der Arbeit**

Das untersuchte Patientenkollektiv ist bezüglich der Patienten- und Transplantationscharakteristika mit anderen Analysen ähnlich, allerdings wiesen die hier untersuchten Patienten ein höheres Alter bei allogener SZT auf [80] [81]. Bezüglich der zur allogenen SZT führenden Grunderkrankungen war ebenfalls die akute Leukämie bei den untersuchten Patienten die häufigste Grunderkrankung. Ebenfalls wurden mehr allogene SZT mit einem MUD als mit einem MRD durchgeführt.

Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem Karnofsky-Index  $\geq 90$  vor Beginn der allogenen SZT ein signifikant besseres Gesamtüberleben aufwiesen, als Patienten mit einem Karnofsky-Index  $< 90$ . Zudem konnten ein Albuminwert  $\leq 28$  g/l an Tag 30 nach allogener SZT, eine MA-Konditionierung sowie ein Karnofsky-Index  $< 90$  als Einflussfaktoren für eine erhöhte TRM bestätigt werden.

Eine Thrombozytopenie  $< 100$  Gpt/l und/ oder eine Hypalbuminämie  $\leq 28$  g/l bei Beginn der akuten GvHD zeigten sich ebenfalls als Prognoseparameter für eine erhöhte TRM. Durch Bildung eines Scores konnte so ein Patientenkollektiv bei Beginn der akuten GvHD bestehender Thrombozytopenie und Hypalbuminämie charakterisiert werden, welches eine deutlich erhöhte TRM aufweist. Diese Parameter können in Zukunft genutzt werden um Risikopatienten für eine erhöhte TRM bei akuter GvHD zu identifizieren. Dieses Patientenkollektiv könnte von neuen bzw. optimierten Ansätzen der GvHD- und supportiven Therapie profitieren.

### **5.2 Patientenkollektiv und Transplantationscharakteristika**

Das hier untersuchte Patientenkollektiv stellt eine sehr heterogene Gruppe in Bezug auf die Patienten- und Krankheitscharakteristika dar. Damit ist die untersuchte

Gruppe durchaus repräsentativ im Vergleich zu Patientenkollektiven aus anderen Transplantationszentren [81]. Das Mediane Alter ist mit 58 Jahren im Vergleich zu anderen Zentren erhöht. Das mediane Transplantationsalter liegt in größeren Registerstudien zwischen 30 und 40 Lebensjahren [82] [81]. In einer Untersuchung von *Passweg et al.* mit 1427 allogenen transplantierten Patienten lag das mediane Alter bei allogener SZT bei 39 Jahren [81]. Im Vergleich zeigen auch andere Untersuchungen ein höheres Patientenalter. In einer Studie von *Sorrer et al.* lag das mediane Alter der 341 untersuchten allogenen transplantierten Patienten bei 56 Jahren [35]. Das hier untersuchte Patientenkollektiv spiegelt somit die Entwicklung wider, dass zunehmend ältere Patienten transplantiert werden. Die Geschlechterverteilung der allogenen transplantierten Patienten mit 41% weiblichen und 59% männlichen Patienten ist mit anderen Zentren vergleichbar. In der Erhebung von *Passweg et al.* mit 1427 Patienten zeigte sich eine Geschlechterverteilung mit 39% weiblichen und 61% männlichen Patienten [81].

Auch der klinische Zustand der Patienten, bemessen mit dem Karnofsky-Index und dem HCT-CI ist mit anderen untersuchten Patientenpopulationen vergleichbar. Der mediane Karnofsky-Index der in dieser Arbeit untersuchten Patienten lag bei 90%, der mediane HCT-CI bei 1,5 Punkten. In der Untersuchung von *Sorrer et al.* an 341 Patienten zeigte sich ein medianer Karnofsky-Index bei 85% und ein medianer HCT-CI von 2 Punkten [35].

Wie auch in anderen Erhebungen sind die akuten Leukämien, besonders die AML, die häufigste Indikation zur allogenen SZT, gefolgt von der Gruppe der Lymphomkrankungen [77] [81, 83]. Gemäß des EBMT activity survey 2011 erfolgten 75% der 13470 durchgeführten allogenen SZT auf Grund einer akuten Leukämie [4]. In unserem Patientenkollektiv erfolgten 37% der allogenen SZT auf Grund einer akuten Leukämie.

Laut des EBMT activity survey 2011 werden mehr allogene SZT mit einem MUD (54%) als mit einem MRD (40%) durchgeführt [4]. Bei dem hier analysierten Patientenkollektiv wurden ebenfalls mehr SZT mit einem Fremdspender (MUD 62%, MMUD 19%) als mit einem Familienspender (MRD 19%) durchgeführt. Ein möglicher Grund hierfür ist auch in der zunehmenden Zahl allogener SZT bei älteren Patienten zu sehen. Bei diesen stehen mit geringerer Wahrscheinlichkeit als bei jüngeren Patienten spendefähige Familienspender zur Verfügung.

Der Anteil der verwendeten NMA- und RIC-Konditionierungsregime lag im untersuchten Patientenkollektiv bei 76%, 24% der Patienten erhielten eine MA-Konditionierung vor allogener SZT. Gemäß des EBMT activity survey 2011 wurden NMA- und RIC-Konditionierungsregime bei ca. 60% der Patienten eingesetzt [4].

Die Daten bezüglich des Engraftments der untersuchten Patienten sind aufgrund anderer Schwellenwerte nur eingeschränkt mit anderen Analysen vergleichbar. Im analysierten Patientenkollektiv lag das mediane Engraftment der neutrophilen Granulozyten ( $\geq 1$  Gpt/l) bei 18 Tagen, das Engraftment der Thrombozyten ( $\geq 100$  Gpt/l) bei 17 Tagen. In einer Studie von *Champlin et al.* mit 288 Patienten lag das mediane Engraftment der neutrophilen Granulozyten ( $> 0,5$  Gpt/l für mehr als 3 Tage) bei 14 Tagen nach allogener SZT sowie der Thrombozyten ( $>$  bei 20 Gpt/l Zellen/ $\mu$ l) bei 18 Tagen nach allogener SZT [50].

### 5.3 Gesamtüberleben und TRM

Das Gesamtüberleben mit 44% der 2005 bis 2008 allogenen transplantierten Patienten bei einem medianen Follow up der nicht verstorbenen Patienten von 5,3 Jahren ist mit der Literatur vergleichbar. In einer Erhebung von *Passweg et al.* mit 1273 zwischen 1997 und 2008 allogenen transplantierten Patienten lag das Gesamtüberleben bei 60% bei einer Follow-up-Zeit von ca. 10 Jahren [81]. Die TRM für den Untersuchungszeitraum lag in der zitierten Studie bei 44%, die 2-Jahres-TRM lag bei 20% [81]. Bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv zeigte sich im gesamten Untersuchungszeitraum eine etwas niedrigere TRM von 35% und eine 2-Jahres-TRM von 33%. Die niedrigere TRM im gesamten Untersuchungszeitraum lässt sich mit einer kürzeren Nachverfolgungszeit erklären. Die etwas höhere 2-Jahres-TRM im hier untersuchten Patientenkollektiv ist u. a. durch ein höheres medianes Patientenalter bei allogener SZT von 58 Jahren im Gegensatz zu der Erhebung von *Passweg et al.* mit einem medianen Alter bei allogener SZT von 39 Jahren zu erklären. Zudem wurden in der Studie von *Passweg et al.* deutlich mehr allogene SZT mit einem MRD als mit einem Fremdspender durchgeführt. In einer Untersuchung von *Gooley et al.* mit 1148 zwischen 2003 und 2007 allogenen transplantierten Patienten zeigte sich ein Gesamtüberleben nach ca. 7 Jahren von 47% sowie eine TRM von 26% 200 Tage nach allogener SZT [27].

In der vorliegenden Arbeit wurde zudem untersucht, ob die Art des verwendeten Spenders, der Konditionierung, der verwendeten Immunsuppression und der CMV-Status einen Einfluss auf das Gesamtüberleben und die TRM haben. In Studien von *Oudin et al.* und *Alyea et al.* zeigte sich bei Patienten, welche eine nicht MA-Konditionierung erhielten ein besseres Gesamtüberleben und eine niedrigere TRM [28] [84]. Auch in der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine erhöhte TRM für Patienten welche eine MA-Konditionierung erhielten, im Gegensatz zu den Patienten, welche eine NMA- oder RIC-Konditionierung erhielten. Ein Zusammenhang zwischen einem

schlechteren Gesamtüberleben und der Verwendung einer MA-Konditionierung konnte nicht aufgezeigt werden.

*Saber et al.* konnten in einer Studie aus dem Jahr 2012 mit 2223 AML-Patienten ein vergleichbares Gesamtüberleben und TRM für Patienten mit einem MRD und einem MUD nachweisen [32]. Auch eine Untersuchung von *Yakoub-Agha et al.* mit 236 Patienten, welche allogene SZT mit einem MRD und einem MUD verglich, zeigte keinen Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens und der TRM in beiden Gruppen [33]. In einer Studie von *Walter et al.* zeigte sich für Patienten mit einem MUD ein schlechteres Gesamtüberleben und einer erhöhte TRM, jedoch ohne statistische Signifikanz [85]. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich ebenfalls eine um 15% höhere TRM für Patienten mit einem MUD als Spender, im Gegensatz zu den Patienten, die eine allogene SZT von einem MRD erhielten, jedoch auch ohne statistische Signifikanz. Als mögliche Ursache für eine erhöhte TRM bei Verwendung eines MUD als Spender kann eine erhöhte akute GvHD-Rate diskutiert werden. Bei den hier untersuchten Patienten wiesen die Patienten mit einem MUD jedoch eine niedrigere akute GvHD-Rate (54%) als die Patienten mit einem MRD (61%) auf. Einerseits ist die hier vorliegende Analyse durch die unterschiedliche Gruppengröße (MRD n = 13; MUD n = 42) limitiert. Eine weitere Erklärung für die höhere Rate der akuten GvHD bei Verwendung eines MRD besteht ggf. in der Verwendung von ATG im Rahmen der Konditionierung. Hierfür erfolgte in der vorliegenden Arbeit keine separate Analyse. Im Regelfall erhielten jedoch Patienten mit MRD kein ATG; Patienten mit MUD wurden dagegen mit ATG vor SZT behandelt.

Ebenfalls konnte in der Studie von *Yakoub-Agha et al.* ein schlechteres Gesamtüberleben und eine erhöhte TRM für Patienten nachgewiesen werden, bei denen eine allogene SZT mit einem CMV negativen Spender bei CMV Positivität des Empfängers durchgeführt wurde [33]. *Broers et al.* konnten in einer Studie ebenso ein schlechteres Gesamtüberleben und eine erhöhte TRM für CMV positive Patienten nachweisen [31]. In der vorliegenden Arbeit konnte dies nicht gezeigt werden, bedingt am ehesten durch die geringe Patientenzahl und damit einer sehr kleinen Gruppe mit CMV negativen Patienten, welche eine allogene SZT von einem CMV negativen Spender erhielten.

In Bezug auf die Art der GvHD-Prophylaxe als Einflussfaktor für das Gesamtüberleben und die TRM zeigten *Pinana et al.*, dass Patienten, welche CSA/MTX im Gegensatz zu CSA/MMF erhielten, eine erhöhte TRM aufwiesen. Dies ließ sich auch in der vorliegenden Arbeit zeigen. Ein Einfluss auf das Gesamtüberleben ließ sich, wie auch in der vorliegenden Arbeit, nicht nachweisen [37].

*Fedele et al.* und *Berger et al.* konnten in Ihren Studien zeigen, dass eine frühe Rekonstitution der CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup> Zellen mit einer geringeren TRM und einem besseren Gesamtüberleben assoziiert ist [39] [86]. Die Immunrekonstitution der einzelnen Lymphozytensubpopulationen ist u. a. von der Art der Stammzellquelle, der Art der verwendeten Konditionierung, dem Patientenalter, dem Auftreten einer GvHD und dem Spender- und Empfängeralter abhängig [19] [87] [23]. Weiterhin ist die Zusammensetzung der Stammzelltransplantats von Bedeutung, beispielsweise führt eine erhöhte CD56<sup>+</sup> Zellzahl im Transplantat zu einer schnelleren Immunrekonstitution [88]. Die Analysen zur Immunrekonstitution in der vorliegenden Arbeit zeigten, dass beispielsweise eine um 1/ $\mu$ l höhere Zahl der der CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup> Zellen das Risiko an einer transplantationsassoziierten Ursache zu versterben um 4 % vermindert, jedoch ohne statistische Signifikanz.

### 5.3.1 Karnofsky-Index

Der Karnofsky-Index vor Beginn der allogenen SZT wurde zur Erhebung der Selbstversorgung der Patienten und der möglichen Aktivitäten des Alltages genutzt [35]. Patienten mit einem Karnofsky-Index  $\geq 90$  wiesen ein besseres Gesamtüberleben (53%) und eine geringere TRM (27%) auf, als Patienten mit einem Karnofsky-Index  $< 90$  (Gesamtüberleben 28%; TRM 48%) zum Zeitpunkt der allogenen SZT. Dieses Ergebnis ist mit anderen bisher durchgeführten Studien vergleichbar. In einer Studie von *Guilfoyle et al.* mit 187 allogenen transplantierten Patienten konnte bei Patienten mit einem Karnofsky-Index  $\geq 90$  ein 2-Jahres Gesamtüberleben von 57% aufgezeigt werden, während Patienten mit einem Karnofsky-Index  $< 90$  ein geringes 2-Jahres Gesamtüberleben von 35% aufwiesen. Zudem zeigte sich eine 2-Jahres TRM von 22% bei Patienten mit einem Karnofsky-Index  $\geq 90$  im Gegensatz zu einer 2-Jahres TRM bei Vorliegen eines Karnofsky-Index  $\leq 90$  von 39% [89]. *Sorrer et al.* zeigte in einer Studie mit 408 allogenen transplantierten Patienten, dass Patienten mit einem Karnofsky-Index  $< 80$  eine erhöhte TRM und ein schlechteres Gesamtüberleben aufweisen [35]. Auch andere Studien, die einen Index für die Leistungsfähigkeit, wie den Karnofsky-Index und einen Index für die Vorerkrankungen verglichen, konnten einen größeren Vorhersagewert bezüglich der TRM und des Gesamtüberlebens für den Index der Leistungsfähigkeit (z.B. Kaplan-Feinstein-Scale) der Patienten nachweisen [90]. Der Karnofsky-Index stellt eine einfache und verlässliche Methode dar, um das Überleben der Patienten nach der allogenen SZT einzuschätzen. Die Unterteilung der Patienten nach dem Karnofsky-Index  $\geq 90$  und  $< 90$  ist sinnvoll, da ein Großteil der Patienten einen Karnofsky-Index  $\geq 80$  aufweist [89]. Die Ergebnisse an unserem

heterogenen Patientenkollektiv zeigen, dass der Karnofsky-Index ein sinnvolles Instrument ist, unabhängig z. B. von der Grunderkrankung oder dem Alter bei allogener SZT das Risiko für die TRM gut einschätzen zu können. Eine Limitation des Karnofsky-Index ist jedoch, dass die Einschätzung der Leistungsfähigkeit keinen klaren Vorgaben unterliegt und somit subjektiv geprägt ist [35].

Die Vorerkrankungen der Patienten wurden mit Hilfe des HCT-CI erhoben. In der Studie von *Sorrer et al.* mit 408 Patienten erwies sich der HCT-CI als ein starker Vorhersagewert für die TRM. Patienten mit einem HCT-CI  $\geq 3$  zeigten eine deutlich erhöhte TRM [35]. *Guilfoyle et al.* konnten allerdings in einer konfirmativen Studie mit 187 allogenen transplantierten Patienten keinen statistisch signifikanten Vorhersagewert für den HCT-CI bezüglich des Gesamtüberlebens und der TRM aufzeigen [89]. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich für Patienten mit einem HCT-CI  $\geq 3$  eine um 16% höhere TRM, als für Patienten mit einem HCT-CI von 0-2 Punkten, jedoch ohne statistische Signifikanz. In beiden Untersuchungen von *Sorrer et al.* und *Guilfoyle et al.* erfolgte die Analyse ebenso wie in der vorliegenden Arbeit an einem heterogenen Patientenkollektiv z.B. bezüglich der Grunderkrankung. Das mediane Alter der untersuchten Patienten lag in der Studie von *Sorrer et al.* bei 56 Jahren, damit ähnlich hoch wie in der vorliegenden Arbeit (58 Jahre). Da in der vorliegenden Arbeit eine deutlich geringere Fallzahl als in den genannten Studien vorliegt, sind die Analysen bezüglich der Aussagekraft des HCT-CI in Hinblick auf das Gesamtüberleben und die TRM in der vorliegenden Arbeit limitiert.

### **5.3.2 Hypalbuminämie und Thrombozytopenie bei akuter GvHD**

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob zum Zeitpunkt des Beginns der akuten GvHD eine Thrombozytopenie und/ oder eine Hypalbuminämie bei den Patienten vorlagen.

Eine sekundäre Thrombozytopenie ist eine häufige Komplikation nach einer allogenen SZT und geht mit einer erhöhten Gesamtmortalität und einer erhöhten TRM einher [71, 91, 92]. Als Zusammenhang zwischen GvHD und Thrombozytopenie wird zum einen der schon erwähnte verstärkte Abbau der Thrombozyten und eine verminderte Thrombozytenbildung durch eine Beeinflussung des Knochenmarkstromas infolge der GvHD gesehen [93].

In einer Studie von *Kim et al.* mit 63 Patienten, an denen der Einfluss der Thrombozytenzahl an Tag 30, 60 und 90 nach allogener SZT auf des Gesamtüberleben und die TRM untersucht wurde, zeigte sich bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl  $> 80$  Gpt/l an Tag 60 nach allogener SZT ein besseres

Gesamtüberleben sowie eine niedrigere TRM, als bei Patienten mit einer geringeren Thrombozytenzahl zu diesem Zeitpunkt [71]. *Dominietto et al.* konnten in einer Studie mit 342 Patienten einen deutlichen Einfluss der Thrombozytenzahl an Tag 50 nach allogener SZT auf die TRM nachweisen. Patienten mit einer Thrombozytenzahl > 50 Gpt/l wiesen eine TRM von 14% auf, im Gegensatz zu Patienten mit einer Thrombozytenzahl < 50 Gpt/l mit einer TRM von 49%. Besonders bei Patienten mit einer akuten GvHD Grad II° zeigte eine Thrombozytenzahl < 50 Gpt/l eine deutlich erhöhte TRM mit 40% (14% TRM bei Thrombozyten > 50 Gpt/l). Ebenfalls zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einem hohen Grad der akuten GvHD (Grad IV°) und einer erniedrigten Thrombozytenzahl (Median 22 Gpt/l) [70]. Auch für ein schlechteres GvHD-spezifisches Überleben konnte in einer Untersuchung von *Lee et al.* mit 83 Patienten ein Zusammenhang zu einer erniedrigten Thrombozytenzahl (< 20 Gpt/l) nachgewiesen werden [62].

In der vorliegenden Arbeit wurden Thrombozytenwerte < 100 Gpt/l als eine Thrombozytopenie festgelegt. Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einer Thrombozytopenie zum Zeitpunkt der GvHD und einer erhöhten TRM. Dies kann ein Hinweis darauf sein, dass bereits Thrombozytenwerte unterhalb dieser höher angesetzten Grenze, zum Zeitpunkt des Beginns der akuten GvHD eine prognostische Aussagekraft bezüglich der TRM haben.

Eine Hypalbuminämie ist bei bestimmten chronischen Erkrankungen, wie beispielsweise der hochgradigen chronischen Niereninsuffizienz und schweren Herzerkrankungen, ein Prognosefaktor für ein schlechteres Gesamtüberleben [66] [67]. Auch in der vorliegenden Untersuchung wiesen Patienten mit einer Hypalbuminämie an Tag 30 nach allogener SZT eine signifikant erhöhte TRM auf.

In einer Studie von *Kharfan-Dabaja et al.* mit 163 Patienten, in der die Aussagekraft der Albuminwerte an Tag 90 nach allogener SZT untersucht wurde, zeigte sich ebenfalls ein schlechteres Gesamtüberleben und eine erhöhte TRM, bei denen eine Hypalbuminämie mit Werten < 30 g/l vorlag. Aussagen bezüglich eines Zusammenhangs zum Auftreten einer akuten GvHD und einer Hypalbuminämie konnten in dieser Studie nicht getroffen werden [66].

Die Studie von *Lee et al.* mit 83 Patienten untersuchte ebenfalls die prognostische Aussagekraft von verschiedenen klinischen Parametern zu Beginn der therapeutischen Behandlung einer GvHD. Es wurden Untersuchungen u. a. hinsichtlich des Einflusses des Vorliegens einer Hochrisikoerkrankung, des Gastrointestinaltraktes als Erstmanifestationsort der GvHD, einer Hypalbuminämie

sowie verminderter Zellzahlen der korpuskulären Blutbestandteile in Bezug auf den Behandlungserfolg, und das GvHD-spezifische Überleben durchgeführt. Es zeigte sich ein schlechterer Behandlungserfolg der GvHD bei Patienten, welche eine Hypalbuminämie oder eine Lymphozytopenie aufwiesen. Eine Hypalbuminämie < 28 g/l zeigten sich als Prognosefaktoren für ein schlechteres GvHD-spezifisches Überleben [62]. Ähnliche Ergebnisse zeigte auch die Untersuchung von *Rezvani et al.* Hier konnte auch eine Beziehung zwischen einer Hypalbuminämie und der Entwicklung eines höheren Schweregrades der akuten GvHD festgestellt werden [68]. Infolge einer verminderten Synthese und einer vermehrt katabolen Stoffwechsellage, assoziiert mit einer Erhöhung von proinflammatorischen Zytokinen, lässt sich ein Hypalbuminämie im Zuge einer GvHD erklären. Auch ein Verlust über den Gastrointestinaltrakt in Folge einer GvHD-Mitbeteiligung ist möglich [62]. In einer Studie von *Ayuk et al.* mit 495 Patienten zeigte sich eine Hypalbuminämie < 34 g/l bei Patienten mit einer akuten GvHD des Gastrointestinaltraktes als Prognoseparameter für ein schlechteres Gesamtüberleben [94]. In der vorliegenden Arbeit ist eine Hypalbuminämie ≤ 28 g/l an Tag 30 nach allogener SZT und zum Zeitpunkt des Beginns der akuten GvHD mit einer erhöhten TRM assoziiert.

Eine Hypalbuminämie an Tag 30 nach allogener SZT, eine Hypalbuminämie als auch eine Thrombozytopenie zu Beginn der akuten GvHD hatten in der vorliegenden Studie einen Einfluss auf die TRM. Patienten, welche eine Thrombozytopenie und eine Hypalbuminämie aufwiesen hatten zudem eine höhere TRM als Patienten, welchen entweder eine Hypalbuminämie oder eine Thrombozytopenie aufweisen. In der vorliegenden Arbeit wurde ein Risiko-Score aus beiden, sich additiv auf die Prognose auswirkenden Faktoren Hypalbuminämie und Thrombozytopenie gebildet und somit ein Risikogruppe an Patienten identifiziert, welche auf Grund des gemeinsamen Auftretens einer Hypalbuminämie und einer Thrombozytopenie eine deutlich erhöhte TRM im Gegensatz zum restliche Patientenkollektiv aufwies. Der gebildete Score kann eine einfache und praktikable Methode im klinischen Alltag darstellen, um Risikopatienten zu identifizieren. Hinsichtlich der Auswirkung der Parameter auf den Behandlungserfolg der GvHD kann in dieser Arbeit keine Aussage getroffen werden. Bisher ist es unklar, ob Patienten mit einer Hypalbuminämie nach allogener SZT von einer Therapie mit Albumin profitieren würden [66]. Die Hypalbuminämie zu Beginn der akuten GvHD ist am ehesten als Ausdruck einer eingeschränkten Leberfunktion durch Toxizität

und Leberbeteiligung im Rahmen der GvHD zu sehen, sodass die Patienten wahrscheinlich nicht von einer Albuminsubstitution profitieren würden.

In einer asiatischen Studie wurden weitere Entgleisungen metabolische Parameter, wie z. B. Hyper- und Hypokaliämie nach allogener SZT untersucht, mit dem Ergebnis, dass Patienten mit einer oder mehreren metabolischen Entgleisungen eine erhöhte TRM bis Tag 100 nach allogener SZT aufwiesen, als Patienten ohne eine metabolische Verschiebung [95]. Dies zeigt, dass verschiedene metabolische Parameter nach der allogenen SZT eine prognostische Aussagekraft für das Gesamtüberleben der Patienten haben können. Die regelmäßige Bestimmung der Albumin- und Thrombozytenwerte kann dabei behilflich sein, die Risikopatienten auf eine einfache Art zu identifizieren.

#### **5.4 Stärken und Schwächen der Arbeit**

Die vorgelegte Arbeit stellt die erste und ausführliche Beschreibung der allogenen SZT bei Erwachsenen der Klinik für Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Halle (Saale) und der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg dar. Es erfolgte eine umfassende Datenerhebung, welche als Grundlage für weitere Untersuchungen genutzt werden kann. Die Patienten wurden bis ins Jahr 2014 bezüglich des Gesamtüberlebens und der TRM zeitlich nachverfolgt. Es konnten Follow up-Daten für einen langen Zeitraum von bis zu acht Jahren nach allogener SZT erhoben werden. Es wurde eine Vielzahl von Variablen vollständig für alle Patienten erhoben, sodass diese für weiterführende Analysen zur Verfügung stehen.

Der retrospektive Charakter der Arbeit und das damit teilweise verbundene Fehlen von Datenmaterial bei den Variablen bezüglich des Immunstatus und der Albuminwerte zu Beginn der akuten GvHD sind als kritisch zu betrachten. Zudem wurde hier ein heterogenes Patientenkollektiv bezüglich der vorliegenden Grunderkrankungen ausgewertet. Die geringe Patientenzahl bedingt zum Teil kleine Gruppengrößen bezüglich der analysierten Faktoren. Die multiplen statistischen Tests erhöhen die Möglichkeit, dass in dieser Arbeit als statistisch signifikant beschriebene Zusammenhänge auf Zufällen basieren. Weiterhin stellt dies eine monozentrische Analyse mit unklarer Übertragbarkeit der Daten auf in anderen SZT Zentren behandelte Patienten dar. Weitere konfirmative Analysen der Ergebnisse erscheinen deswegen notwendig.

## 5.5 Ausblick

Die hier vorgelegte Arbeit ist die erste Darstellung der allogener SZT in der Klinik für Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Halle (Saale) und der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Die gewonnenen Daten und Ergebnisse sollten durch weiterführende Untersuchungen kontrolliert und verglichen werden.

Es konnte gezeigt werden, dass eine Hypalbuminämie und eine Thrombozytopenie zu Beginn der akuten GvHD mit einer erhöhten TRM assoziiert sind. Der in der vorliegenden Arbeit gebildete Risiko-Score bezüglich Hypalbuminämie und Thrombozytopenie stellt eine Möglichkeit dar, Risikopatienten auf eine einfache Art und Weise zu identifizieren. Weiterführende Analysen diesbezüglich sollten die Parameter auch zu früheren Zeitpunkten der allogener SZT auch unabhängig vom Auftreten einer akuten GvHD untersuchen um festzustellen, ob eine Thrombozytopenie und/ oder eine Hypalbuminämie auch vor Beginn einer GvHD Risikofaktoren für eine erhöhte TRM darstellen. Dies könnte durch eine frühere Identifizierung der Risikopatienten und z. B. über eine Anpassung der Konditionierung, der Immunsuppression oder der GvHD-Therapie zu einer Verbesserung der TRM führen.

## 6 Zusammenfassung

Die Untersuchung der allogenen SZT in der Klinik für Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Halle (Saale) und der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg hinsichtlich des Gesamt- und krankheitsspezifischen Überlebens liefert bei einem repräsentativen Patientenkollektiv vergleichbare Ergebnisse mit anderen Erhebungen.

Ein Karnofsky-Index vor allogener SZT  $\geq 90$  ist mit einem besseren Gesamtüberleben und einer niedrigeren TRM assoziiert. Weiterhin konnten eine MA-Konditionierung und eine Hypalbuminämie an Tag 30 nach allogener SZT als Einflussfaktor für eine erhöhte TRM aufgezeigt werden.

Als wesentlicher Punkt konnte das gemeinsame Auftreten von einer Hypalbuminämie und Thrombozytopenie bei Beginn einer akuten GvHD, als aussagekräftiger, im klinischen Alltag gut nutzbarer, Prognoseparameter für eine erhöhte TRM identifiziert werden.

## Literaturverzeichnis

1. Gyurkocza B, Rezvani A, Storb R F (2010) Allogeneic hematopoietic cell transplantation: the state of the art. *Expert Rev Hematol* 3:285-99
2. Gratwohl A, B H, Sureda A. Indications for and current practice of allogeneic and autologous HSCT, EBMT-ESH Handbook on Haemopoietic Stem Cell Transplantation, 2012.
3. Indikationsliste DAG-KBT e.V 2014.
4. Passweg J R, Baldomero H, Bregni M, Cesaro S, Dreger P, Duarte R F, Falkenburg J H, Kroger N, Farge-Bancel D, Gaspar H B, Marsh J, Mohty M, Peters C, Sureda A, Velardi A, Ruiz de Elvira C, Madrigal A (2013) Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2011. *Bone Marrow Transplant* 48:1161-7
5. Chinen J, Buckley R H (2010) Transplantation immunology: solid organ and bone marrow. *J Allergy Clin Immunol* 125:S324-35
6. Weiden P L, Flournoy N, Thomas E D, Prentice R, Fefer A, Buckner C D, Storb R (1979) Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic-marrow grafts. *N Engl J Med* 300:1068-73
7. Kolb H J (2008) Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood* 112:4371-83
8. Marijt W A, Heemskerk M H, Kloosterboer F M, Goulmy E, Kester M G, van der Hoorn M A, van Luxemburg-Heys S A, Hoogeboom M, Mutis T, Drijfhout J W, van Rood J J, Willemze R, Falkenburg J H (2003) Hematopoiesis-restricted minor histocompatibility antigens HA-1- or HA-2-specific T cells can induce complete remissions of relapsed leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:2742-7
9. Imamura M, Tanaka J (2009) Graft-versus-leukemia effect of nonmyeloablative stem cell transplantation. *Korean J Intern Med* 24:287-98
10. Barrett A J (2008) Understanding and harnessing the graft-versus-leukaemia effect. *Br J Haematol* 142:877-88
11. Kröger N Z A, *Allogene Stammzelltherapie - Grundlagen, Indikationen und Perspektiven*. Vol. 2. 2008.
12. Larghero J, Garcia J, Gluckman E: Sources and procurement of stem cells, EBMT-ESH Handbook on Haemopoietic Stem Cell Transplantation, E.G.f.B.a.M. Transplantation, 2008, S. 113-127.
13. Brunstein C G (2011) Umbilical cord blood transplantation for the treatment of hematologic malignancies. *Cancer Control* 18:222-36
14. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralto S, Lazarus H, Ho V, Apperley J, Slavin S, Pasquini M, Sandmaier B M, Barrett J, Blaise D, Lowski R, Horowitz M (2009) Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant* 15:1628-33
15. Pollack S M, O'Connor T P, Jr., Hashash J, Tabbara I A (2009) Nonmyeloablative and reduced-intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a clinical review. *Am J Clin Oncol* 32:618-28
16. Barrett A J, Savani B N (2006) Stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimens: a review of ten years experience with new transplant concepts and new therapeutic agents. *Leukemia* 20:1661-72
17. Sorrow 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
18. Karnofsky D, Burchenal J (1949) *The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer*. Columbia Univ Press 196:
19. Storek J, Dawson M A, Storer B, Stevens-Ayers T, Maloney D G, Marr K A, Witherspoon R P, Bensinger W, Flowers M E, Martin P, Storb R, Appelbaum F

- R, Boeckh M (2001) Immune reconstitution after allogeneic marrow transplantation compared with blood stem cell transplantation. *Blood* 97:3380-9
20. Rihn C, Cilley J, Naik P, Pedicano A V, Mehta J (2004) Definition of myeloid engraftment after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 89:763-4
  21. Storek J, Geddes M, Khan F, Huard B, Helg C, Chalandon Y, Passweg J, Roosnek E (2008) Reconstitution of the immune system after hematopoietic stem cell transplantation in humans. *Semin Immunopathol* 30:425-37
  22. Palmer J M, Rajasekaran K, Thakar M S, Malarkannan S (2013) Clinical relevance of natural killer cells following hematopoietic stem cell transplantation. *J Cancer* 4:25-35
  23. Seggewiss R, Einsele H (2010) Immune reconstitution after allogeneic transplantation and expanding options for immunomodulation: an update. *Blood* 115:3861-8
  24. Morecki S, Gelfand Y, Nagler A, Or R, Naparstek E, Varadi G, Engelhard D, Akerstein A, Slavin S (2001) Immune reconstitution following allogeneic stem cell transplantation in recipients conditioned by low intensity vs myeloablative regimen. *Bone Marrow Transplant* 28:243-9
  25. Lapopin M. I S (2008) STATISTICAL GUIDELINES FOR EBMT
  26. Bacigalupo A, Sormani M P, Lamparelli T, Gualandi F, Occhini D, Bregante S, Raiola A M, di Grazia C, Dominietto A, Tedone E, Piaggio G, Podesta M, Bruno B, Oneto R, Lombardi A, Frassoni F, Rolla D, Rollandi G, Viscoli C, Ferro C, Garbarino L, Van Lint M T (2004) Reducing transplant-related mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 89:1238-47
  27. Gooley T A, Chien J W, Pergam S A, Hingorani S, Sorrow M L, Boeckh M, Martin P J, Sandmaier B M, Marr K A, Appelbaum F R, Storb R, McDonald G B (2010) Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* 363:2091-101
  28. Alyea E P, Kim H T, Ho V, Cutler C, Gribben J, DeAngelo D J, Lee S J, Windawi S, Ritz J, Stone R M, Antin J H, Soiffer R J (2005) Comparative outcome of nonmyeloablative and myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients older than 50 years of age. *Blood* 105:1810-4
  29. Jalali A, Alimoghaddam K, Mahmoudi M, Mohammad K, Zeraati H, Mousavi S A, Bahar B, Vaezi M, Jahani M, Ghavamzadeh A (2014) The EBMT Risk Score in the Presence of Graft Versus Host Disease in Allogeneic Stem Cell Transplantation in Adult Acute Myelogenous Leukemia: A Multistate Model for Competing Risks. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 8:1-11
  30. 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
  31. Broers A E, van Der Holt R, van Esser J W, Gratama J W, Henzen-Logmans S, Kuenen-Boumeester V, Lowenberg B, Cornelissen J J (2000) Increased transplant-related morbidity and mortality in CMV-seropositive patients despite highly effective prevention of CMV disease after allogeneic T-cell-depleted stem cell transplantation. *Blood* 95:2240-5
  32. Saber W, Opie S, Rizzo J D, Zhang M J, Horowitz M M, Schriber J (2012) Outcomes after matched unrelated donor versus identical sibling hematopoietic cell transplantation in adults with acute myelogenous leukemia. *Blood* 119:3908-16
  33. Yakoub-Agha I, Mesnil F, Kuentz M, Boiron J M, Ifrah N, Milpied N, Chehata S, Esperou H, Vernant J P, Michallet M, Buzyn A, Gratecos N, Cahn J Y, Bourhis J H, Chir Z, Raffoux C, Socie G, Golmard J L, Jouet J P (2006) Allogeneic marrow stem-cell transplantation from human leukocyte antigen-identical siblings versus human leukocyte antigen-allelic-matched unrelated donors (10/10) in patients with standard-risk hematologic malignancy: a prospective

- study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy. *J Clin Oncol* 24:5695-702
34. Woolfrey A, Lee S J, Gooley T A, Malkki M, Martin P J, Pagel J M, Hansen J A, Petersdorf E (2010) HLA-allele matched unrelated donors compared to HLA-matched sibling donors: role of cell source and disease risk category. *Biol Blood Marrow Transplant* 16:1382-7
  35. Sorror M, Storer B, Sandmaier B M, Maloney D G, Chauncey T R, Langston A, Maziarz R T, Pulsipher M, McSweeney P A, Storb R (2008) Hematopoietic cell transplantation-comorbidity index and Karnofsky performance status are independent predictors of morbidity and mortality after allogeneic nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Cancer* 112:1992-2001
  36. Resnick I B, Tsirigotis P D, Shapira M Y, Aker M, Bitan M, Samuel S, Abdul-Hai A, Ackerstein A, Or R, Slavin S (2008) ABO incompatibility is associated with increased non-relapse and GVHD related mortality in patients with malignancies treated with a reduced intensity regimen: a single center experience of 221 patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 14:409-17
  37. Pinana J L, Valcarcel D, Fernandez-Aviles F, Martino R, Rovira M, Barba P, Martinez C, Brunet S, Sureda A, Carreras E, Sierra J (2010) MTX or mycophenolate mofetil with CsA as GVHD prophylaxis after reduced-intensity conditioning PBSCT from HLA-identical siblings. *Bone Marrow Transplant* 45:1449-56
  38. Bolwell B, Sobecks R, Pohlman B, Andresen S, Rybicki L, Kuczkowski E, Kalaycio M (2004) A prospective randomized trial comparing cyclosporine and short course methotrexate with cyclosporine and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 34:621-5
  39. Fedele R, Martino M, Garreffa C, Messina G, Console G, Princi D, Dattola A, Moscato T, Massara E, Spiniello E, Irrera G, Iacopino P (2012) The impact of early CD4+ lymphocyte recovery on the outcome of patients who undergo allogeneic bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation. *Blood Transfus* 10:174-80
  40. Mavroudis D, Read E, Cottler-Fox M, Couriel D, Molldrem J, Carter C, Yu M, Dunbar C, Barrett J (1996) CD34+ cell dose predicts survival, posttransplant morbidity, and rate of hematologic recovery after allogeneic marrow transplants for hematologic malignancies. *Blood* 88:3223-9
  41. Tabbara I A, Zimmerman K, Morgan C, Nahleh Z (2002) Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: complications and results. *Arch Intern Med* 162:1558-66
  42. Wingard J R, Vogelsang G B, Deeg H J (2002) Stem cell transplantation: supportive care and long-term complications. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 422-44
  43. Ferrara J L, Levine J E, Reddy P, Holler E (2009) Graft-versus-host disease. *Lancet* 373:1550-61
  44. Sun Y, Tawara I, Toubai T, Reddy P (2007) Pathophysiology of acute graft-versus-host disease: recent advances. *Transl Res* 150:197-214
  45. Devergie A: Graft versus host disease, *The EBMT-ESH Handbook 2008*, E.G.f.B.a.M. Transplantation, 2008, S. 219-232.
  46. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner C D, Neiman P E, Clift R A, Lerner K G, Thomas E D (1974) Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 18:295-304
  47. Filipovich A H, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard J R, Lee S J, Martin P, Chien J, Przepiorka D, Couriel D, Cowen E W, Dinndorf P, Farrell A, Hartzman R, Henslee-Downey J, Jacobsohn D, McDonald G, Mittleman B, Rizzo J D, Robinson M, Schubert M, Schultz K, Shulman H, Turner M, Vogelsang G, Flowers M E (2005) National Institutes of Health consensus development

- project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 11:945-56
48. Couriel D, Caldera H, Champlin R, Komanduri K (2004) Acute graft-versus-host disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Cancer* 101:1936-46
  49. Garnett C, Apperley J F, Pavlu J (2013) Treatment and management of graft-versus-host disease: improving response and survival. *Ther Adv Hematol* 4:366-78
  50. Champlin R E, Schmitz N, Horowitz M M, Chappuis B, Chopra R, Cornelissen J J, Gale R P, Goldman J M, Loberiza F R, Jr., Hertenstein B, Klein J P, Montserrat E, Zhang M J, Ringden O, Tomany S C, Rowlings P A, Van Hoef M E, Gratwohl A (2000) Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. IBMTR Histocompatibility and Stem Cell Sources Working Committee and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood* 95:3702-9
  51. Ruutu T, van Biezen A, Hertenstein B, Henseler A, Garderet L, Passweg J, Mohty M, Sureda A, Niederwieser D, Gratwohl A, de Witte T (2012) Prophylaxis and treatment of GVHD after allogeneic haematopoietic SCT: a survey of centre strategies by the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 47:1459-64
  52. Martinez C, Urbano-Ispizua A (2011) Graft-versus-host disease therapy: something else beyond glucocorticoids? *Haematologica* 96:1249-51
  53. Deeg H J (2007) How I treat refractory acute GVHD. *Blood* 109:4119-26
  54. Pidala J (2011) Graft-vs-host disease following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Cancer Control* 18:268-76
  55. Spoerl S, Mathew N R, Bscheider M, Schmitt-Graeff A, Chen S, Mueller T, Verbeek M, Fischer J, Otten V, Schmickl M, Maas-Bauer K, Finke J, Peschel C, Duyster J, Poeck H, Zeiser R, von Bubnoff N (2014) Activity of therapeutic JAK 1/2 blockade in graft-versus-host disease. *Blood* 123:3832-42
  56. Resnick I B, Barkats C, Shapira M Y, Stepensky P, Bloom A I, Shimoni A, Mankuta D, Varda-Bloom N, Rheingold L, Yeshurun M, Bielorai B, Toren A, Zuckerman T, Nagler A, Or R (2013) Treatment of severe steroid resistant acute GVHD with mesenchymal stromal cells (MSC). *Am J Blood Res* 3:225-38
  57. Martin P J, Inamoto Y, Carpenter P A, Lee S J, Flowers M E (2011) Treatment of chronic graft-versus-host disease: Past, present and future. *Korean J Hematol* 46:153-63
  58. Weisdorf D (2007) GVHD the nuts and bolts. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 62-7
  59. Hahn T, McCarthy P L, Jr., Zhang M J, Wang D, Arora M, Frangoul H, Gale R P, Hale G A, Horan J, Isola L, Maziarz R T, van Rood J J, Gupta V, Halter J, Reddy V, Tiberghien P, Litzow M, Anasetti C, Pavletic S, Ringden O (2008) Risk factors for acute graft-versus-host disease after human leukocyte antigen-identical sibling transplants for adults with leukemia. *J Clin Oncol* 26:5728-34
  60. Mielcarek M, Martin P J, Leisenring W, Flowers M E, Maloney D G, Sandmaier B M, Maris M B, Storb R (2003) Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 102:756-62
  61. Eapen M, Rocha V, Sanz G, Scaradavou A, Zhang M J, Arcese W, Sirvent A, Champlin R E, Chao N, Gee A P, Isola L, Laughlin M J, Marks D I, Nabhan S, Ruggeri A, Soiffer R, Horowitz M M, Gluckman E, Wagner J E (2010) Effect of graft source on unrelated donor haemopoietic stem-cell transplantation in adults with acute leukaemia: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 11:653-60
  62. Lee K H, Choi S J, Lee J H, Lee J S, Kim W K, Lee K B, Sohn S K, Kim J G, Kim D H, Seol M, Lee Y S (2005) Prognostic factors identifiable at the time of

- onset of acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Haematologica* 90:939-48
63. Bacigalupo A, Oneto R, Bruno B, Lamparelli T, Gualandi F, Bregante S, Raiola A M, Di Grazia C, Dominietto A, Lombardi A, Frassoni F, Van Lint M T (2001) Serum cholinesterase is an early and sensitive marker of graft-versus host-disease (GVHD) and transplant-related mortality (TRM). *Bone Marrow Transplant* 28:1041-5
  64. Nicholson J P, Wolmarans M R, Park G R (2000) The role of albumin in critical illness. *Br J Anaesth* 85:599-610
  65. Williams N, Scott A D (1998) 'What's the serum albumin?'. *Ann R Coll Surg Engl* 80:157-8
  66. Kharfan-Dabaja M A, Chavez J C, Yu D, Zhu W, Fernandez-Vertiz E I, Perkins J, Shapiro J, Bookout R, Perez L, Fernandez H F, Komrokji R S, Lancet J, Brand L, Field T, Ayala E, Janssen W, List A F, Anasetti C (2011) Severe hypoalbuminemia at day 90 predicts worse nonrelapse mortality and overall survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 17:384-93
  67. Gupta D, Lis C G (2010) Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J* 9:69
  68. Rezvani A R, Storer B E, Storb R F, Mielcarek M, Maloney D G, Sandmaier B M, Martin P J, McDonald G B (2011) Decreased serum albumin as a biomarker for severe acute graft-versus-host disease after reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 17:1594-601
  69. Stiff P J: Platelets, *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*, H.K. Walker, W.D. Hall, and J.W. Hurst, 1990.
  70. Dominietto A, Raiola A M, van Lint M T, Lamparelli T, Gualandi F, Berisso G, Bregante S, Frassoni F, Casarino L, Verdiani S, Bacigalupo A (2001) Factors influencing haematological recovery after allogeneic haemopoietic stem cell transplants: graft-versus-host disease, donor type, cytomegalovirus infections and cell dose. *Br J Haematol* 112:219-27
  71. Kim D H, Sohn S K, Baek J H, Kim J G, Lee N Y, Won D I, Suh J S, Lee K B (2006) Clinical significance of platelet count at day +60 after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *J Korean Med Sci* 21:46-51
  72. Bernstein S H, Nademanee A P, Vose J M, Tricot G, Fay J W, Negrin R S, DiPersio J, Rondon G, Champlin R, Barnett M J, Cornetta K, Herzig G P, Vaughan W, Geils G, Jr., Keating A, Messner H, Wolff S N, Miller K B, Linker C, Cairo M, Hellmann S, Ashby M, Stryker S, Nash R A (1998) A multicenter study of platelet recovery and utilization in patients after myeloablative therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 91:3509-17
  73. Verdonck L F, de Gast G C, van Heugten H G, Nieuwenhuis H K, Dekker A W (1991) Cytomegalovirus infection causes delayed platelet recovery after bone marrow transplantation. *Blood* 78:844-8
  74. Cheson B D, Bennett J M, Kopecky K J, Buchner T, Willman C L, Estey E H, Schiffer C A, Doehner H, Tallman M S, Lister T A, Lo-Coco F, Willemze R, Biondi A, Hiddemann W, Larson R A, Lowenberg B, Sanz M A, Head D R, Ohno R, Bloomfield C D (2003) Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 21:4642-9
  75. Malcovati L, Hellstrom-Lindberg E, Bowen D, Ades L, Cermak J, Del Canizo C, Della Porta M G, Fenaux P, Gattermann N, Germing U, Jansen J H, Mittelman M, Mufti G, Platzbecker U, Sanz G F, Selleslag D, Skov-Holm M, Stauder R, Symeonidis A, van de Loosdrecht A A, de Witte T, Cazzola M (2013) Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood* 122:2943-64

76. N. G, *Recommendations of the European Working Group for Adult ALL (EWALL)2006*: European Leukemia Net.
77. Dohner H, Estey E H, Amadori S, Appelbaum F R, Buchner T, Burnett A K, Dombret H, Fenaux P, Grimwade D, Larson R A, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele G J, Sanz M A, Sierra J, Tallman M S, Lowenberg B, Bloomfield C D (2010) Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 115:453-74
78. *DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie: Leitlinien — Onkopedia*. 2014.
79. Cheson B D, Pfistner B, Juweid M E, Gascoyne R D, Specht L, Horning S J, Coiffier B, Fisher R I, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen S T, Stroobants S, Lister T A, Hoppe R T, Dreyling M, Tobinai K, Vose J M, Connors J M, Federico M, Diehl V (2007) Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 25:579-86
80. Passweg J R, Baldomero H, Gratwohl A, Bregni M, Cesaro S, Dreger P, de Witte T, Farge-Bancel D, Gaspar B, Marsh J, Mohty M, Peters C, Tichelli A, Velardi A, de Elvira C R, Falkenburg F, Sureda A, Madrigal A (2012) The EBMT activity survey: 1990-2010. *Bone Marrow Transplant* 47:906-23
81. Passweg J, Baldomero H, Stern M, Bargetzi M, Ghielmini M, Leibundgut K, Duchosal M, Hess U, Seger R, Buhrfeind E, Schanz U, Gratwohl A (2010) Hematopoietic stem cell transplantation in Switzerland: a comprehensive quality control report on centre effect. *Swiss Med Wkly* 140:326-34
82. Gratwohl A, Brand R, Apperley J, Crawley C, Ruutu T, Corradini P, Carreras E, Devergie A, Guglielmi C, Kolb H J, Niederwieser D (2006) Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica* 91:513-21
83. Baldomero H, Gratwohl M, Gratwohl A, Tichelli A, Niederwieser D, Madrigal A, Frauendorfer K (2011) The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years. *Bone Marrow Transplant* 46:485-501
84. Oudin C, Chevallier P, Furst S, Guillaume T, El Cheikh J, Delaunay J, Castagna L, Faucher C, Granata A, Devillier R, Chabannon C, Esterni B, Vey N, Mohty M, Blaise D (2014) Reduced-toxicity conditioning prior to allogeneic stem cell transplantation improves outcome in patients with myeloid malignancies. *Haematologica* 99:1762-8
85. Walter R B, Pagel J M, Gooley T A, Petersdorf E W, Sorrow M L, Woolfrey A E, Hansen J A, Salter A I, Lansverk E, Stewart F M, O'Donnell P V, Appelbaum F R (2010) Comparison of matched unrelated and matched related donor myeloablative hematopoietic cell transplantation for adults with acute myeloid leukemia in first remission. *Leukemia* 24:1276-82
86. Berger M, Figari O, Bruno B, Raiola A, Dominiotto A, Fiorone M, Podesta M, Tedone E, Pozzi S, Fagioli F, Madon E, Bacigalupo A (2008) Lymphocyte subsets recovery following allogeneic bone marrow transplantation (BMT): CD4+ cell count and transplant-related mortality. *Bone Marrow Transplant* 41:55-62
87. Baron F, Storer B, Maris M B, Storek J, Piette F, Metcalf M, White K, Sandmaier B M, Maloney D G, Storb R, Boeckh M (2006) Unrelated donor status and high donor age independently affect immunologic recovery after nonmyeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 12:1176-87
88. Kim D H, Won D I, Lee N Y, Sohn S K, Suh J S, Lee K B (2006) Non-CD34+ cells, especially CD8+ cytotoxic T cells and CD56+ natural killer cells, rather than CD34 cells, predict early engraftment and better transplantation outcomes in patients with hematologic malignancies after allogeneic peripheral stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 12:719-28

89. Guilfoyle R, Demers A, Bredeson C, Richardson E, Rubinger M, Szwajcer D, Seftel M D (2009) Performance status, but not the hematopoietic cell transplantation comorbidity index (HCT-CI), predicts mortality at a Canadian transplant center. *Bone Marrow Transplant* 43:133-9
90. Artz A S, Pollyea D A, Kocherginsky M, Stock W, Rich E, Odenike O, Zimmerman T, Smith S, Godley L, Thirman M, Daugherty C, Extermann M, Larson R, van Besien K (2006) Performance status and comorbidity predict transplant-related mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 12:954-64
91. Anasetti C, Rybka W, Sullivan K M, Banaji M, Slichter S J (1989) Graft-v-host disease is associated with autoimmune-like thrombocytopenia. *Blood* 73:1054-8
92. Bolwell B, Pohlman B, Sobecks R, Andresen S, Brown S, Rybicki L, Wentling V, Kalaycio M (2004) Prognostic importance of the platelet count 100 days post allogeneic bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant* 33:419-23
93. Nash R A, Gooley T, Davis C, Appelbaum F R (1996) The Problem of Thrombocytopenia after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Oncologist* 1:371-380
94. Ayuk F, Bussmann L, Zabelina T, Veit R, Alchalby H, Wolschke C, Lellek H, Bacher U, Zander A R, Kroger N (2014) Serum albumin level predicts survival of patients with gastrointestinal acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Ann Hematol* 93:855-61
95. Lee J H, Choi S J, Kim S E, Seol M, Lee Y S, Lee J S, Kim W K, Lee K H (2005) Severe metabolic abnormalities after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 35:63-9

## **Thesen der Dissertation**

1. Die Patienten, welche von 2005 bis 2008 in der Klinik für Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Halle (Saale) und der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg allogent transplantiert wurden, sind mit anderen Patientenkollektiven bezüglich Patienten- und Transplantationscharakteristika vergleichbar.
2. Das Gesamtüberleben sowie die TRM sind ebenfalls repräsentativ im Vergleich mit anderen Erhebungen.
3. Das Patientenalter, die HLA-Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger, der CMV Status und die Art der verwendeten Immunsuppression zeigten in dieser Untersuchung keine Beeinflussung der TRM oder des Gesamtüberlebens.
4. Die Immunrekonstitution an Tag 30, Tag 100, Tag 180 nach allogener SZT zeigte keinen Einfluss auf die TRM.
5. Ein Karnofsky-Index < 90 vor allogener SZT ist mit einem schlechteren Gesamtüberleben und einer erhöhten TRM assoziiert.
6. Eine Hypalbuminämie und/ oder eine Thrombozytopenie bei Beginn einer akuten GvHD gehen mit einer erhöhten TRM einher.
7. Es konnten bezüglich des Vorliegens einer Hypalbuminämie und/ oder Thrombozytopenie und einer erhöhten TRM drei Prognosegruppen identifiziert werden.
8. Patienten mit einer Hypalbuminämie und einer Thrombozytopenie bei Beginn einer akuten GvHD haben eine signifikant höhere TRM als Patienten ohne Hypalbuminämie und Thrombozytopenie.
9. Bezüglich einer Hypalbuminämie und Thrombozytopenie bei Beginn der akuten GvHD sind weiterführende, bestätigende Untersuchungen notwendig.
10. Albumin- und Thrombozytenwerte sind einfache Parameter, um Risikopatienten für eine erhöhte TRM im Rahmen einer GvHD zu identifizieren.

## **Lebenslauf**

### **Angaben zur Person**

---

Name	Ulrike Viktoria Gläser
Anschrift	Carl-von-Ossietzky-Str.11 06114 Halle/Saale
Telefon	015121780299
E-Mail	ulrike.glaeser@uk-halle.de
Geburtsdatum/-ort	03.08.1985 in Güstrow
Familienstand	ledig

### **Schulbildung**

---

08/1992-06/1996	Fritz-Reuter-Grundschule, Güstrow
08/1996-06/2005	John-Brinkmann-Gymnasium, Güstrow Abschluss: Abitur

### **Medizinstudium**

---

10/2005	Humanmedizin; Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
09/2007	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
08/2010-07/2011	Praktisches Jahr Wahlfach: Pädiatrie, Innere Medizin: Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Halle Saale Chirurgie: Allgemeinchirurgie, Diakoniekrankenhaus Halle
10/2011	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### **Beruflicher Werdegang**

---

03/2012	Ärztin in Weiterbildung Klinik für Innere Medizin IV – Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Halle (Saale)
---------	--

## **Posterbeiträge**

---

T. Weber, U. Glaeser, M. Christopeit, G. Behre

Hohe Serumferritinspiegel vor allogener Blutstammzelltransplantation ist assoziiert mit erniedrigter CD8+ Zellzahl und erhöhter Infektionsrate nach Transplantation; Jahrestagung 2010 der deutschen, österreichischen und schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie

U. Glaeser, J. Schaffrath, I. Hasche, K. Jordan, C. Müller-Tidow

Rituximab associated with an acute thrombocytopenia in a transformed diffuse large B-cell lymphoma; Jahrestagung 2014 der deutschen, österreichischen und schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie

Halle (Saale) im Juli 2015

---

Ulrike Gläser

## **Selbstständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich wahrheitsgemäß, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet wurden. Ich versichere weiterhin, dass die aus anderen Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen unter Angabe der Autoren als solche gekennzeichnet und vollständig angegeben wurden.

Halle (Saale) im Juli 2015

---

Ulrike Gläser

## **Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Hiermit erkläre ich, dass die vorliegende Dissertationsschrift an keiner anderen Universität oder Hochschule zur Promotion eingereicht wurde. Weiterhin versichere ich, dass an keiner anderen Medizinischen Fakultät ein Promotionsverfahren anhängig ist oder war.

Halle (Saale) im Juli 2015

---

Ulrike Gläser