

Aus der Kinderklinik & Poliklinik
der Universität Würzburg

Direktor:

Professor Dr. med. C. P. Speer, FRCPE

**Komplikationen und Langzeitfolgen
nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation
in der Pädiatrie**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

vorgelegt von

Sophie Anna Hierlmeier

aus Erding

Würzburg, Januar 2019

Referent: Prof. Dr. Paul-Gerhardt Schlegel

Korreferent: PD Dr. Götz-Ulrich Grigoleit

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 22.06.2020

Die Promovendin ist Ärztin

Für Michael

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VIII
1. Einleitung und Grundlagen	1
1.1 Einleitung	1
1.2 Grundlagen	3
1.2.1 Formen der Stammzelltransplantation	3
1.2.2 Allogene Stammzelltransplantation	3
1.2.3 Autologe Stammzelltransplantation	5
1.3 Die hämatopoetische Stammzelle	5
1.3.1 Stammzellquellen	6
1.3.2 Nabelschnurbluttransplantation (Cord-blood Transplantation, CBT)	6
1.3.3 Periphere Blutstammzellen	6
1.3.4 Stammzellen aus dem Knochenmark	8
1.4 Graft-Manipulation (Stammzellbearbeitung)	9
1.5 Indikation zur hämatopoetischen Stammzelltransplantation	12
1.6 Konditionierung	13
1.7 GvHD - Risiken	15
1.8 GvHD - Prophylaxe	16
1.9 Graft- versus- Leukämie (GvL)	17
1.10 Transplantatversagen (Graft Failure) und Abstoßung	18
1.11 Zell-Regeneration	19
1.12 Hämatopoetischer Chimärismus	19
1.13 Infektionsrisiken in Aplasie, Immunrekonstitution und Spätphase	20
1.14 Spätfolgen und Nachsorge nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation	21
1.15 Zielsetzung der Arbeit	22
2. Datenmaterial und Methoden	24
2.1 Studienziele	24

2.2	Patientenkollektiv.....	24
2.3	Datenmanagement.....	24
2.4	Definitionen.....	25
2.4.1	Komplikationen.....	25
2.4.2	Follow-up.....	25
2.4.3	Zell-Engraftment.....	26
2.4.4	Rezidiv.....	26
2.4.5	Event-free Survival.....	26
2.4.6	Overall Survival.....	27
2.5	Statistische Auswertung.....	27
2.5.1	Patientenkollektiv.....	27
2.5.2	Statistische Methoden.....	28
3.	Ergebnisse.....	31
3.1	Gruppe 1: Geschlechterverteilung, Transplantationsart, Diagnosegruppen, Vortherapie, Altersverteilung bei Erstdiagnose und HSCT.....	31
3.1.1	Stammzell-Charakteristika.....	32
3.1.2	Zell-Rekonstitution.....	34
3.1.3	Komplikationen und Auffälligkeiten in der Gesamtkohorte.....	36
3.1.5	Einflussfaktor Grunderkrankung auf das Auftreten von Komplikationen.....	41
3.1.6	Komplikationen in Bezug auf das Geschlecht,.....	43
3.1.7	Konditionierungstherapien in Bezug auf die Diagnosegruppen.....	43
3.1.8	Nachtherapie, Follow-up, Event-free Survival und Overall Survival.....	44
3.2	Gruppe 2: Klassifizierung der Patienten in Subgruppen.....	48
3.2.1	Art der HSCT, Geschlecht, Alter und Diagnosegruppen.....	49
3.2.2	Diagnosegruppen, Stammzellherkunft und Graft-Manipulation im Vergleich.....	50
3.2.3	Vortherapien im Vergleich.....	53
3.2.4	Zell-Rekonstitution nach allogener und autologer HSCT.....	54

3.2.5	Komplikationen im Rahmen allogener und autologer HSCT im Vergleich	58
3.2.6	Nachtherapie, Status nach HSCT, Outcome, Overall Survival und Event-free Survival im Subgruppen-Vergleich	64
3.2.7	Komplikation GvHD – Analyse der allogenen Patientengruppe.....	67
3.2.8	Event-free Survival im Vergleich allogenen vs. autolog mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode	73
3.2.9	Overall Survival im Vergleich allogenen vs. autolog mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode	74
4.	Diskussion	75
4.1	Komplikationen im Rahmen einer Stammzelltherapie	76
4.2	Fazit und Ausblick.....	90
5.	Zusammenfassung.....	91
6.	Literaturverzeichnis	93

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Relative Häufigkeit der an das deutsche Krebsregister gemeldeten Erkrankungsfälle nach Diagnose-Hauptgruppen von 2009 bis 2014, basierend auf insgesamt 12.568 unter 18-jährigen Patienten (Jahresbericht Kinderkrebsregister 2015).....2
- Abb. 2: Stammzellapherese
(https://www.cellex.me/informationen/uer-spender/entnahme/peripherestammzellennahme-e/PBSC_K.png).....8
- Abb. 3: Modifiziert aus: Drei Ziele der Konditionierung (Prof. Dr. Nicolaus Kröger: Allogene Stammzelltherapie – Grundlagen, Indikationen und Perspektiven. Uni-Med Verlag AG, 3. Auflage 2011, S. 89). 13
- Abb. 4: Dargestellt ist die Kaplan-Meier-Kurve für das Event-free Survival der Patientengruppen nach autologer und allogener Stammzelltransplantation.73
- Abb. 5: Dargestellt ist die Kaplan-Meier-Kurve für das Overall Survival der Patientengruppen nach autologer und allogener Stammzelltransplantation.74

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Techniken der Stammzellbearbeitung (Klingebiel T: Knochenmark und Stammzelltransplantation, in Gutjahr P: Krebs bei Kindern und Jugendlichen, Deutscher Ärzteverlag Köln, 5. Aufl. 2004, S. 85).....	11
Tab. 2: Modifiziert aus: Akute GvHD – Einteilung der Schweregrade bezogen auf die jeweiligen Organe. (Klingebiel T: Knochenmark und Stammzelltransplantation, in Gutjahr P: Krebs bei Kindern und Jugendlichen. Deutscher Ärzteverlag Köln, 5. Auflage 2005, S. 92).....	15
Tab. 3: Modifiziert aus: Strategien zur GvHD-Prophylaxe (Prof. Dr. Nicolaus Kröger: Allogene Stammzelltherapie – Grundlagen, Indikationen und Perspektiven. Uni-Med Verlag AG, 3. Auflage 2011, S. 95).	17
Tab. 4: Patientencharakteristika: Geschlecht, Art der Stammzelltransplantation, Diagnosegruppen und Vortherapie in absoluten Zahlen (n) und in Prozent (%). Zur Darstellung des Patientenalters bei Erstdiagnose (ED) sowie bei HSCT sind Mittelwert, Median und Standardabweichung angegeben.....	32
Tab. 5: Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs: Stammzellherkunft, HLA-Merkmale und Graft-Manipulation.	34
Tab. 6: Engraftment im Gesamtkollektiv. Dargestellt sind Zellart, Grenzwert, Mittelwert, Median, s und der IQR.....	35
Tab. 7: Komplikationen im Gesamtkollektiv unter Angabe der absoluten Zahl sowie Prozentangaben.	40
Tab. 8: Verteilung der Komplikationen auf die Diagnosegruppen unter Angabe der p-Werte und Angabe der Testanwendung innerhalb der Gesamtkohorte.....	42

Tab. 9: Komplikationen in Bezug auf das Geschlecht unter Angabe der Komplikationsart, Anzahl, Prozent und p-Werte.....	43
Tab. 10: Medikamente und Bestrahlung im Rahmen der Konditionierung mit Verteilung auf die Diagnosegruppen unter Angabe absoluter Zahlen, Prozent- und p-Werte.	44
Tab. 11: Patientenzahlen der Gesamtkohorte für Arten der Nachtherapien, aufgetretener Rezidive, einer SD, eines Tumorprogresses sowie das Follow-up im Patientenkollektiv.....	46
Tab. 12: Verteilung der Nachtherapien, Rezidive, SD, Tumorprogression sowie das Follow-up und Überleben in Bezug auf die Diagnosegruppe.	48
Tab. 13: Verteilung nach Art der Stammzelltransplantation allogener oder autolog. Geschlechterverteilung bei allogener/autologer Stammzelltransplantation, Patientenalter bei ED und bei HSCT unter Angabe des Mittelwerts, Medians, der s und des IQR.	50
Tab. 14: Diagnosegruppe, Stammzellherkunft, Graftmanipulation im Vergleich bei allogener/autologer HSCT im Vergleich	52
Tab. 15: Verteilung HLA sowie Verteilung der Spender nach Verwandtschaftsgrad innerhalb der allogenen Gruppe.	53
Tab. 16: Vortherapie im Vergleich zwischen der allogenen und der autolog transplantierten Patientengruppe.....	54
Tab. 17: Zellengraftment im Vergleich nach allogener und nach autologer HSCT unter Angabe der p-Werte, des Mittelwertes, Medians, der Standardabweichung sowie des IQR in Tagen.....	56
Tab. 18: Komplikationen im Rahmen der Stammzelltherapie im Vergleich zwischen autologer und allogener HSCT unter Angabe der p-Werte.	62

Tab. 19: Deskriptive Statistik der Patienten auf Intensivstation und Beatmung.	63
Tab. 20: Nachtherapien, Status nach HSCT, Outcome, Overall Survival und Event-free Survival im Subgruppenvergleich unter Angabe absoluter Zahlen, Prozent- und p-Werte.....	66
Tab. 21: Anzahl der Patienten mit akuter und chronischer GvHD unter Angabe der Organbeteiligung, maximaler Ausprägung, Verteilung auf die Diagnosegruppen, HLA, Verwandtschaftsgrad und Graft-manipulation	69
Tab. 22: GvHD – Prophylaxe/Immunsuppression im Rahmen einer allogenen HSCT.	71
Tab. 23: Zeigt das Engraftment im Vergleich bei aGvHD / keine aGvHD sowie bei cGvHD/keine cGvHD unter Angabe von Mittelwert, Median, Standardabweichung und IQR in Tagen.....	72

Abkürzungsverzeichnis

Abb:	Abbildung;
aGvHD:	akute Graft-versus-host-disease;
ARDS:	Acute Respiratory Distress Syndrom;
AB:	Antibiotika;
Bu:	Busulfan;
CD:	Cluster – of – Differentiation;
CB:	Cordblood (Nabelschnurblut);
CBT:	Cord – Blood – Transplantation;
cGvHD:	chronische Graft-versus-host-disease;
CMV:	Zytomegalievirus;
CPM:	Cyclophosphamid;
CsA:	Cisclorsporin A;
Cy:	Cyclophosphamid;
DKMS:	Deutsche Knochenmarkspenderdatei;
DLI:	Donor - Lymphozyten – Infusion;
EBMT;	European Group for Blood and Marrow Transplantation (Europäische Knochenmarktransplantationsgesellschaft);
EBV:	Ebstein-Barr-Virus;
ED:	Erstdiagnose;
EFS:	Event - Free - Survival;
G-CSF:	Granulocyte – Colony Stimulating Factor;
GvHD:	Graft-versus-host-disease;
GvL:	Graft-versus-leukemia;
Gy:	Gray (Einheit);
HDCT:	Hochdosis – Chemotherapie;
HLA:	Humanes – Leukozyten – Antigen;
HSCT:	Hematopoietic Stemcell Transplantation;
HSV:	Herpes-simplex Virus;
HHV:	Human herpesvirus;
IQR:	Interquartilbereich;
KG:	Körpergewicht;

KHK:	Koronare Herzkrankheit;
KM:	Knochenmark;
KMP:	Knochenmarkspunktion;
KMT:	Knochenmarkstransplantation;
MMF:	Mycophenolate Mofetil (Cellcept);
MTX:	Methotrexat;
MW:	Mittelwert;
NIBP:	Non – invasive – Blood – Pressure;
NK-Zellen:	natürliche Killerzellen;
NG:	Neutrophile Granulozyten;
PB:	Peripheres Blut;
PBPC:	Peripheral Blood Progenitor Cells;
pAVK:	Periphere arterielle Verschlusskrankheit;
rhGM-CSF:	Rekombinant Human Granulocyte / Monocyte Colony Stimulating Factor;
RIC:	Reduced Intensity Conditioning;
s:	Standardabweichung;
SD:	Stable Disease;
SWL:	Stoffwechsellage;
SZ:	Stammzelle;
TBI:	Total-Body-Irradiation (Ganzkörperbestrahlung);
TNC:	Total Nucleated Cells;
TRM:	Transplant-Related-Mortality (transplantationsassoziierte Mortalität);
UD:	Unrelated Donor;
UBF:	Unterschiedliche Beatmungsformen;
ZNS:	Zentrales Nervensystem;
ZVK:	Zentraler Venenkatheter;

1. Einleitung und Grundlagen

1.1 Einleitung

Im letzten Jahrhundert hat sich die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) zu einer anerkannten Therapieform für angeborene und erworbene Funktionsstörungen des blutbildenden Systems entwickelt. Ursprünglich war die Transplantation von Stammzellen eine Behandlungsform für Schäden durch Strahlen (Barnes et al. 1956, Thomas et al. 1957). Die Transplantation blutbildender Stammzellen basiert grundsätzlich auf hämatologischen tierexperimentellen Untersuchungen, deren Beginn etwa 30 bis 60 Jahre zurückliegt. Nach zahlreichen Transplantationsversuchen mit wenig erfolgreichen Ergebnissen, konnten Epstein und Storb im Jahr 1968 im Tiermodell die entscheidende Rolle der notwendigen Übereinstimmung bestimmter Gewebemerkmale zwischen Stammzellspender und Empfänger zeigen (Epstein et al. 1968). Maßgeblich beteiligt an den heutigen Möglichkeiten dieser Therapiemethode war Edward Donnall Thomas. Thomas initiierte 1969 ein Transplantationsprogramm in Seattle für Patienten mit rezidivierenden Leukämien. Dreizehn der ersten 100 transplantierten Patienten überlebten mehr als zehn Jahre. Diese Ergebnisse förderten die Ausweitung von Transplantationsbehandlungen. Thomas erhielt für seine wegweisenden Forschungs- und Therapieergebnisse im Jahr 1990 den Nobelpreis für Medizin (Thomas 2000). Heute findet diese Therapieform vorwiegend Verwendung in der Behandlung von malignen Erkrankungen wie Leukämien, Lymphomen oder soliden Tumoren wie bspw. Rhabdomyosarkome oder das Ewing-Sarkom. Auch bei bestimmten nicht-malignen Erkrankungen wie erworbenen hämatopoetischen Störungen, Immundefekten oder kongenitalen, genetischen Defekten kann eine Stammzelltransplantation als mögliche kurative Therapieform erforderlich sein (Gratwohl et al. 2004). Auch in der Pädiatrie spielt die Stammzelltransplantation eine äußerst wichtige Rolle. Jedes Jahr werden in Deutschland etwa 2000 Kinder aus pädiatrisch-onkologischen Zentren gemeldet, die an einer bösartigen Zellneubildung erkrankt sind (Kaatsch et al. 1995). Kindliche Neoplasien manifestieren sich in anderen Organsystemen als die von Erwachsenen. Erwachsene onkologische Erkrankun-

gen treten mit mehr als 80% in den Atmungs-, Verdauungs- und Reproduktionsorganen auf. Diese Organsysteme sind in der Pädiatrie, onkologisch gesehen, kaum betroffen. Neubildungen finden sich hauptsächlich in den blutbildenden oder lymphatischen Organen sowie im ZNS. Seltener finden sich Nieren-, Knochen- und Weichteiltumoren, Neuroblastome oder Keimzelltumoren (Abb. 1).

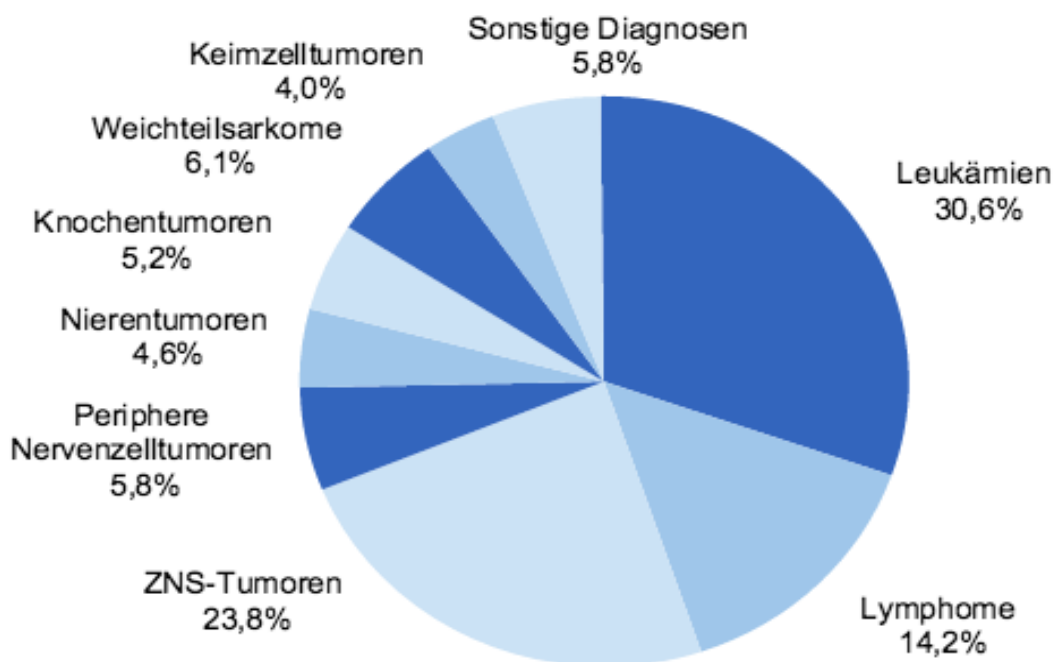


Abb. 1: Relative Häufigkeit der an das deutsche Krebsregister gemeldeten Erkrankungsfälle nach Diagnose-Hauptgruppen von 2009 bis 2014, basierend auf insgesamt 12.568 unter 18-jährigen Patienten (Jahresbericht Kinderkrebsregister 2015).

Die Tumorbehandlung dauert, je nach Art der Erkrankung, in der Regel ein bis drei Jahre, die anschließende Nachsorge und die Kontrollen erstrecken sich meist auf fünf bis sieben Jahre. Jedes Kind wird in Deutschland nach Protokollrichtlinien, die einzelnen Erkrankungen berücksichtigend, therapiert. Diese Konzepte sind Therapieoptimierungsstudien, in denen Patienten nach einheitlichen Standards behandelt werden. Durch die systematische Auswertung erhobener Behandlungsdaten ist es möglich, neue Kenntnisse zu erlangen, die der schrittweisen Therapieverbesserung dienen (Dtsch Arztebl 2000; 97(45)). Aufgrund neu etablierter Behandlungsmethoden stieg die Kuration und somit die Überlebenschancen bei pädiatrisch-onkologischen Patienten in den

letzten Jahren auf 70 bis 80 % (Duell et al. 1997, Gifford et al. 2014). Für viele maligne und auch nicht-maligne Erkrankungen ist die letzte kurative Therapieoption die Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender Stammzelltransplantation. Nach Erstellung eines individuellen Risikoprofils des Patienten, wird die Indikation zur Transplantation von den behandelnden Ärzten getroffen. Die Therapieprotokolle werden dann optimal auf die Parameter des Patienten abgestimmt.

1.2 Grundlagen

1.2.1 Formen der Stammzelltransplantation

Bei einer Stammzelltransplantation wird das Knochenmark des Patienten durch gesunde Zellen ersetzt. Die Übertragung der Zellen auf den Empfänger erfolgt durch eine Transfusion. Zu unterscheiden sind die Stammzelltransplantationen nach Art des Spenders. Bei der autologen Stammzelltransplantation werden dem Patienten eigene Stammzellen übertragen, die zuvor entnommen und ggf. bearbeitet werden. Bei der allogenen Stammzelltransplantation erhält der Patient Zellen eines Fremdspenders. Eine besondere Form der allogenen Stammzelltransplantation ist die syngene Stammzellspende. Hierbei handelt es sich um eine Stammzellübertragung zwischen eineiigen Zwillingen. Bei dieser Form sind durch die identischen Gewebemerkmale transplantationsbedingte Komplikationen äußerst gering.

1.2.2 Allogene Stammzelltransplantation

Bei der allogenen Stammzelltransplantation erhält der Patient Stammzellen eines gesunden Fremdspenders. Das defekte oder maligne transformierte hämatopoetische System wird durch ein gesundes System eines Spenders ersetzt. Vorausgehende Vortherapie zur Vermeidung einer Abstoßung ist die myeloablative und immunsuppressive Vorbehandlung (Konditionierung). Die Gewebemerkmale (HLA = Humanes Leukozyten-Antigen) sollten idealerweise übereinstimmen. Topografisch lassen sich die HLA-Antigene in drei Klassen einteilen. Die unterschiedlichen Klassen werden jeweils auf unterschiedlichen Zellen des Organismus exprimiert und besitzen spezifische Funktionen in der Immunab-

wehr. Sie bilden die Schlüsselrolle bei der Vermittlung der immunologischen Antwort auf körperfremde Strukturen. Die humanen Leukozyten-Antigene steuern bei Transplantationen das Anwachsen oder die Abstoßung des Transplantats. Die Übereinstimmung der Gewebemerkmale bestimmt somit den Erfolg der Transplantation (Pidala et al. 2014). Es bestehen ca. 1 Million Kombinationsmöglichkeiten, welche die Spendersuche entsprechend erschweren. Die Wahrscheinlichkeit einer Eignung eines Geschwister- oder eines Elternteils als Stammzellspender liegt bei etwa 30 %. In diesem Fall spricht man von HLA-identen Familienspendern. Eine weitere Möglichkeit der Suche nach einem passenden Spender sind nationale und internationale Stammzellspender-Dateien. Für etwa 80 % der Patienten findet sich ein HLA-identer Fremdspender. In vielen Fällen sind Spender in der Familie haploident, das heißt, der Spender ist nur zu einer Hälfte HLA-übereinstimmend. Für fast jeden Patienten ist in der Familie ein haploidenter Spender verfügbar (Aversa et al. 1994, Ottinger et al. 2001). Eine haploidente Stammzelltransplantation birgt jedoch hohe Risiken für Transplantatversagen, Abstoßungsreaktionen, infektiöse und toxische Komplikationen mit entsprechend erhöhter therapieinduzierter Sterblichkeit (engl. Transplantation-related Mortality, TRM) (Fuchs 2012). Nach allogener Transplantation trägt der Empfänger die Gewebemerkmale des Spenders. Typischerweise findet bei Kindern und Jugendlichen die allogene HSCT Anwendung bei:

- ungünstigen Subgruppen der akuten Leukämie
- Rezidiven von Leukämien
- ungünstige Subgruppen von Non-Hodgkin-Lymphomen
- refraktären soliden Tumoren
- einigen Stoffwechseldefekten
- schweren angeborenen Immundefekten
- angeborenen und erworbenen Erkrankungen der Blutbildung (Apperley et al. 2016).

1.2.3 Autologe Stammzelltransplantation

Bei der autologen Stammzelltransplantation werden dem Patienten seine eigenen Stammzellen nach Hochdosis-Chemo- und/oder Strahlentherapie reinfundiert. Anwendung findet die autologe HSCT bei Erkrankungen, welche nicht das Knochenmark (KM) selbst betreffen. Ziel der Therapie ist es, die Tumorerkrankung mittels Chemo- und/oder Strahlentherapie zu behandeln. Risiken stellen die hohe Organtoxizität der hochdosierten Chemotherapeutika und die erhöhte, jedoch notwendige Strahlenbelastung bei der Radiotherapie dar, welche für eine erfolgreiche Behandlung von Tumoren erforderlich ist. Ein weiterer Risikofaktor ist die Knochenmarkdepression mit verminderten Leukozyten- und Thrombozytenzahlen sowie Anämien als Folge von Hochdosis-Chemotherapie und Bestrahlungen. Um die Stammzellen des Patienten davor zu schützen, werden diese vor Therapiebeginn entnommen. Nach Therapieende erhält der Patient die aufbewahrten Stammzellen wieder zurück, wodurch eine gesunde Hämatopoese ermöglicht werden kann. Anwendung findet die autologe SZT am häufigsten bei Lymphomen aber auch bei anderen Tumoren wie beispielsweise Neuroblastomen und seltener auch bei ZNS-Tumoren oder Weichteilsarkomen (Philip et al. 1995, Yalcin et al. 2015).

1.3 Die hämatopoetische Stammzelle

Allgemein werden Zellen nach ihren Oberflächenmerkmalen differenziert. Diese Oberflächenmerkmale sind Proteine auf der Zellmembran mit unterschiedlichen Funktionen. Die Differenzierung wird als CD (engl. Cluster of Differentiation = Unterscheidungsgruppen) bezeichnet. Die Stammzelle gehört zu einer Zellfraktion im Knochenmark, die auf ihrer Oberfläche das Antigen CD 34 exprimiert. Charakteristisch für die Stammzelle sind die Fähigkeiten, sich selbst zu regenerieren, nach Übertragung aus dem peripheren Blut ins Knochenmark zu wandern, sich dort einzunisten und sich neu zu differenzieren. Nach der Transplantation der Stammzellen können diese im Knochenmark des Empfängers ein komplettes, neues hämatopoetisches System aufbauen. Das neue Knochenmark ist in der Lage, alle Zellreihen zu bilden (Berenson et al. 1991, Osawa et al. 1996).

1.3.1 Stammzellquellen

Stammzellen können aus drei verschiedenen Quellen gewonnen werden. Aus Nabelschnurblut, aus peripherem Blut und aus dem Knochenmark. Die Stammzellen werden heute für autologe wie auch für allogene Stammzellübertragungen zum größten Teil aus peripherem Blut entnommen (Gratwohl et al. 2005). Bei einer allogenen Spende (Fremdspender) ist ein Zellgewinn von etwa 4 bis 6×10^6 kernhaltiger Zellen (engl. Total Nucleated Cells, TNC) pro kg Körpergewicht anzustreben. Bei autologen Spenden sollte mindestens eine Entnahme von 2×10^6 /kg KG kernhaltiger Zellen erreicht werden, um die sichere Etablierung der Hämatopoese zu gewährleisten. Optimal gilt ein Zielwert von $\geq 5 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg KG. Die Zielzellzahlen werden in der Regel mit einer Entnahme von etwa 10 bis 15 ml pro kg Körpergewicht des Empfängers erreicht (Perez-Simon et al. 1999).

1.3.2 Nabelschnurbluttransplantation (Cord-blood Transplantation, CBT)

Als eine mögliche Quelle dient das stammzellreiche Nabelschnurblut. Als Vorteil gilt bei der Stammzelltransplantation aus Nabelschnurblut eine niedrigere Proliferation an spezifischen Immunzellen, welche ein geringeres Risiko einer Abstoßungsreaktion (engl. Graft-versus-Host-Disease, GvHD) birgt (Gluckman et al. 2001). Ebenso ist das Nabelschnurblut ein Abfallprodukt, wodurch die Manipulation am Spender entfällt. Konsequenz der wenigen Stammzellen im Nabelschnurblut ist ein verzögertes Anwachsen des Transplantats. Dies erhöht folglich das Risiko eines Transplantatversagens (engl. Graft Failure), und durch die längere Phase der Aplasie besteht eine erhöhte verlängerte Infektanfälligkeit (Rocha et al. 2004). Die Zellmengen aus Nabelschnurblut sind für Säuglinge oder Kleinkinder noch ausreichend, für die Transplantation bei Erwachsenen jedoch in vielen Fällen zu niedrig (Barker et al. 2002, Bojanic et al. 2006).

1.3.3 Periphere Blutstammzellen

Inzwischen sind die peripheren Blutstammzellen (engl. Peripheral Blood Stem Cells, PBSC) die am häufigsten übertragenen Stammzellen. Nur zu einem geringen Prozentsatz von ca. 0.05 zirkulieren hämatopoetische Stammzellen im

peripheren Blut. Zu einem signifikanten Anstieg auf 6 bis 8×10^6 der CD-34⁺-Progenitorzellen führt die Verabreichung von biosimilaren Zytokinen wie beispielsweise der G-CSF (Granulocyte Colony-stimulating Factor) oder der rhGM-CSF (recombinant human Granulocyte/Monocyte Colony-stimulating Factor) (Antelo et al. 2016). Diese Wachstumsfaktoren sind ähnlich zu körpereigenen Hormonen, die das Wachstum und die Mobilisation der Stammzellen aus dem Knochenmark ins periphere Blut fördern. Studien zeigen, dass Patienten, die Stammzellen von fremden Spendern erhielten, bei denen zuvor die Stammzellen mittels G-CSF mobilisiert wurden, ein schnelleres Erholen der Zellbildung (engl. Engraftment) zeigten (Chen et al. 2002). Nach vier bis fünf Tagen steigen die Stammzellen im peripheren Blut bis auf das 100-fache an. Danach folgt ein rapider Abfall auf den Ausgangsprozentsatz. Im Anschluss an die Zytokingabe folgt die Leukapherese. Ziel dessen ist die Separation von Leukozyten und Blutstammzellen aus dem Vollblut des Patienten bzw. des Spenders. In der Regel erfolgt nun das Legen zweier Venenkatheter, am linken und rechten Arm, in manchen Fällen eines zentralen Venenkatheters (ZVK) (Abb.2).

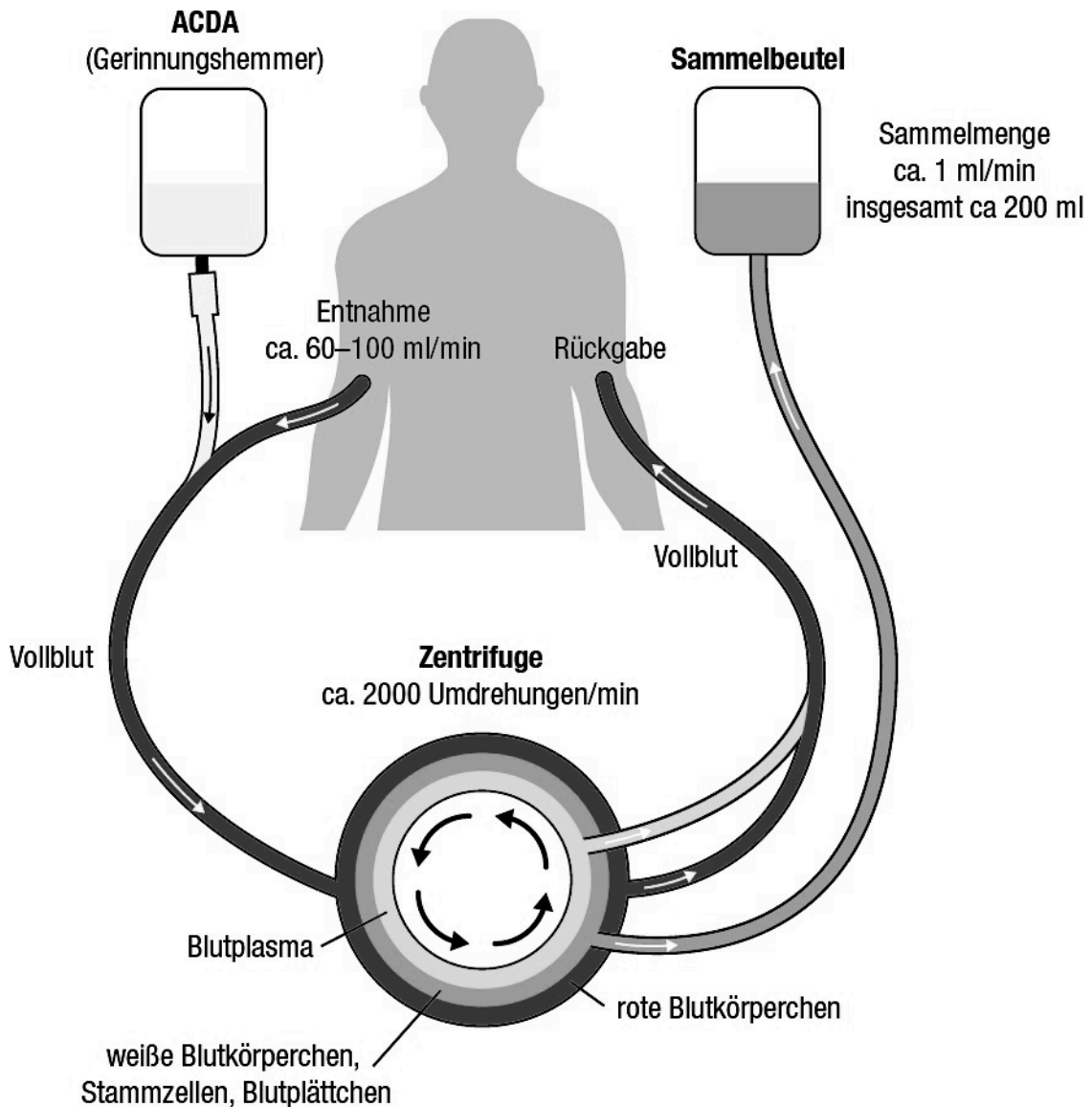


Abb. 2: Stammzellapherese (https://www.cellex.me/informationen/uer-spender/entnahme/peripherestammzellennahm-e/PBSC_K.png)

Im Leukapheresepräparat wird mittels Durchflusszytometrie sowie durch Bestimmung eines Differentialblutbildes die absolute Zellzahl von Stammzellen und Leukozyten gemessen. Bei fünf bis sechs Apherese-Sitzungen können 6×10^8 Stammzellen peripher entnommen werden (Dicke et al. 1994).

1.3.4 Stammzellen aus dem Knochenmark

Bei der Stammzellgewinnung aus dem Knochenmark erfolgt die Entnahme direkt durch Punktion der Beckenkämme des Spenders. Die Punktion erfolgt in

Vollnarkose und zieht einen ein- bis zweitägigen Krankenhausaufenthalt für den Spender nach sich. Das Entnahmevolumen bei Erwachsenen sollte nicht mehr als 20 ml/kg Körpergewicht des Spenders betragen und bei Kindern max. 25 % des Körperblutvolumens (Deutsches Ärzteblatt, 18. August 2014, DOI: 10.3238/arztebl.2014.rl_haematop_sz01). Die Risiken der Knochenmarkpunktion sind niedrig. Hauptsächlich ereignen sich Komplikationen in der Anästhesie, durch lokale Infektionen, Hämatome, postoperatives Fieber und äußerst selten Frakturkomplikationen des Beckenknochens.

Auch bei KM-Spenden werden heute zum Teil zuvor G-CSF verabreicht, da sich in Studien dadurch eine geringere Entwicklung einer aGvHD bei den Stammzellempfängern zeigte (Ji et al. 2001). Die Zellen werden dem Empfänger entweder direkt intravenös transfundiert oder alternativ zunächst nach standardisierten Bedingungen kryokonserviert, d. h. Aufbewahrung durch Einfrieren mit Stickstoff, und zu einem späteren Zeitpunkt transplantiert.

1.4 Graft-Manipulation (Stammzellbearbeitung)

Um die Risiken einer Abstoßung (GvHD), eines Non-Engraftments oder eines Transplantatversagens zu vermindern, beziehungsweise das Engraftment zu beschleunigen und dessen Rate zu steigern, besteht nach der Stammzellgewinnung die Möglichkeit, diese bei Bedarf weiter zu bearbeiten (Talmadge 2003). Anwendung findet diese Manipulation bei der HLA-Disparität, bestehend bei haploidenten Stammzelltransplantation oder bei nicht passenden Fremdspendern (engl. mismatch) oder auch bei HLA-passenden Fremdspendern ohne Notwendigkeit eines GvL-Effektes. Durch diese Bearbeitung können HLA-Barrieren überwunden werden, und somit ist für jedes Kind prinzipiell ein zumindest teilidentischer Spender verfügbar. Ziel dieser Zellbearbeitung ist eine Gewinnung von Stammzellen von hoher Reinheit. Bei der allogenen Stammzelltransplantation vor allem, um nur Zellelemente auf den Empfänger zu übertragen, die vom Patienten benötigt werden, um unerwünschte Immunreaktionen durch spezifische B- oder T-Zellen durch deren Elimination weitestgehend zu vermeiden. Die Graft-Manipulation hat auch in der autologen Transplantation

einen hohen therapeutischen Stellenwert. Bei dieser Form der Transplantation kann eine Stammzellbearbeitung, im Besonderen die Stammzellaufreinigung (CD34⁺-Selektion), sinnvoll sein, um Resttumorzellen im Transplantat zu eliminieren und diese dem Patienten bei der Re-Transplantation nicht wieder zurückzuführen. Man unterscheidet verschiedene Formen der Graft-Manipulation. Eine Möglichkeit der Manipulation ist die sogenannte Stammzellanreicherung. Hier werden die CD34⁺-Zellen selektioniert. Die Progenitorzellen werden durch das Antigen erkannt und von anderen Zellen aus dem Zellgemisch herausisoliert. Nach der Stammzellaufreinigung werden dem Empfänger ausschließlich hämatopoetische CD34⁺-Stammzellen verabreicht. Im Transplantat befinden sich keine T-Zellen, da diese bei dieser Form der Graft-Manipulation so weit als möglich depletiert werden (Messner 1998). Vorteil der Übertragung eines hochreinen Transplantats ist der bei allogener Transplantation mögliche Verzicht auf eine Immunsuppression und dadurch Reduktion einer Vielzahl von unerwünschten Nebenwirkungen. Nachteil ist ein durch das hohe Ausmaß der T-Zelldepletion verzögertes Engraftment und erhöhtes Risiko viraler Infektionen. Eine weitere Möglichkeit der Graft-Manipulation ist die CD3/CD19-Depletion. Die unerwünschte Zellpopulation der CD3⁺-T-Zellen sowie CD19⁺-B-Zellen wird aus dem Zellgemisch entfernt. Bei dieser Form der Manipulation werden selektiv die T-Zellen, die für die Hauptkomplikation GvHD, und die B-Zellen, welche für lymphoproliferative Erkrankungen, im Besonderen für die Übertragung des Epstein-Barr-Virus (EBV), verantwortlich sind, aus dem Transplantat entfernt. Hier wird jedoch eine Reihe von Effektorzellen im Transplantat belassen, welche für das Engraftment von Bedeutung sind (Huenecke et al. 2016). Das Transplantat enthält immunkompetente Zellen wie beispielsweise CD14-Monozyten, CD56⁺/CD3⁻-NK-Zellen, dendritische Zellen sowie CD34-negative Progenitorzellen. Durch die Elimination der T-Zellen ist das Risiko einer GvHD gering (Handgretinger 2012, Locatelli et al. 2013). Bei der TCR- $\alpha\beta$ ⁺-CD19⁺-Depletion verhält es sich wie bei der CD3⁺/CD19⁺-Depletion. Aus dem Zellgemisch werden CD19⁺-Zellen und T-Zellen, welche α – und β -Rezeptoren enthalten, vor Übertragung eliminiert, um unerwünschte Immunreaktionen zu vermindern (Handgretinger 2012). Bei dieser Art der Manipulation zeigt sich eine deut-

lich schnellere Immunrekonstitution, sie führt zu einem geringeren Bedarf an Transfusionen von Blutbestandteilen, zu einer geringeren Anzahl an Infektionen (z. B. Sepsis, Candidosen, Herpes Simplex) sowie zu einer verringerten Sterblichkeit des Stammzellempfängers (Lang et al. 2015). Die Graft-Manipulation erlaubt eine dosisreduzierte Vorbehandlung vor HSCT (Konditionierung), welche die transplantationsassoziierten Komplikationen wesentlich vermindert (Gonzalez-Vicent et al. 2010). Bei einer allogenen Stammzelltransplantation kann eine Inkompatibilität zwischen Spender und Empfänger im AB0-System eine weitere Zellseparation erforderlich machen. Als Minor-Inkompatibilität wird die Differenz von Plasmaprodukten mit den darin enthaltenen Antikörpern des Spenders zu denen des Empfängers bezeichnet. Bei der Major-Inkompatibilität sind die Erythrozyten des Spenders different zu denen des Empfängers. Bei Vorliegen einer Major- oder Minor-Inkompatibilität ist ebenfalls eine Zellseparation erforderlich, um eine Hämolyse nach Transplantation zu vermeiden.

Tab. 1: Techniken der Stammzellbearbeitung (Klingebl T: Knochenmark und Stammzelltransplantation, in Gutjahr P: Krebs bei Kindern und Jugendlichen, Deutscher Ärzteverlag Köln, 5. Aufl. 2004, S. 85).

Ziel	Technik
T- und B-Zellverminderung durch Positivselektion	Positivselektion von CD34 ⁺ -Zellen mittels Antikörpermarkierung (Techniken von Miltenyi CliniMACS und Baxter-Isolex)
T-Zellverminderung durch Negativselektion in vitro	<ul style="list-style-type: none"> - Markierung der T-Zellen durch Antikörper (z. B. antiCD3 und anschließende Entfernung über Magnetverfahren); ebenso infrage kommt eine Inkubation mit Campath-IgH-AK) - T-Zellreduktion durch Rosettierungstechniken mittels Schaferythrozyten und Sojabohnenagglutination
Major-Inkompatibilität	Reduktion der Erythrozyten durch Zentrifugation und Ficoll-Separation
Minor-Inkompatibilität	Reduktion des Plasmas

1.5 Indikation zur hämatopoetischen Stammzelltransplantation

Eine Stammzelltransplantation ist eine sehr intensive medizinische Therapie. Eingesetzt wird diese bei Erkrankungen mit begrenzten Heilungsaussichten durch alleinige medikamentöse oder strahleninduzierte Therapieformen, bei Therapierefraktärität sowie bei Rezidiven. Auch bei nicht-malignen Erkrankungen kommt die HSCT als Therapiemöglichkeit in Betracht wie beispielsweise bei T- oder B-Zell-Defekten, chronischen Anämien sowie Formen der Thalassemien oder bei Sichelzellanämien mit hohem Transfusionsbedarf und einem damit verbundenen erhöhten Risiko einer sekundären Hämosiderose, bei Stoffwechselerkrankungen wie X-ALD (x-chromosomal vererbte Adrenoleukodystrophie) oder auch schwer verlaufenden rheumatischen/autoimmunen Erkrankungen (Ljungman et al. 2006). Durch die Stammzelltransplantation können die Heilungschancen deutlich verbessert werden. Aufgrund der allgemeinen Risiken, der Therapieintensität und der Nebenwirkungen ist eine Transplantation nur angezeigt, wenn keine andere Therapiemöglichkeit besteht, die dem Patienten ein vergleichbar gutes Resultat verspricht (Muller et al. 2015). Die Entscheidung zur HSCT ist immer individuell zu treffen. Die Schwierigkeit besteht darin, die individuelle Prognose des Patienten abzuschätzen. Derzeit indiziert ist eine Stammzelltransplantation bei Patienten, deren Mortalitätsrisiko höher ist als das Risiko einer Transplantationstherapie (Leung et al. 2011). Auch bei nicht-bösartigen oder erworbenen Erkrankungen des hämatopoetischen Systems kann eine HSCT infrage kommen, wenn die Erkrankung selbst zu zunehmendem Leiden mit lebensbedrohlichen Folgen führt. Zu den Hauptindikationen der allogenen Stammzelltransplantation im Kindes- und Jugendalter zählen die Leukämien. Indikationen sind hier die sogenannten Hochrisiko-Patienten, Patienten mit frühen Rezidiven oder durch vorangegangene Vorbehandlung therapierefraktären Erkrankungen. Zu einem geringeren Teil wird die Indikation bei Lymphomen und nicht-malignen Erkrankungen gestellt. Zur Indikation der autologen Stammzelltransplantation zählen lymphoproliferative Störungen sowie solide Tumoren im Kindesalter (Gratwohl 2004).

1.6 Konditionierung

Die Konditionierung ist eine vorbereitende Therapie, die der Stammzelltransplantation vorgeschaltet ist. Man unterscheidet verschiedene Konditionierungsregime, die anhand von Therapieprotokollen zur Vortherapie herangezogen werden. Traditionell wird die myeloablative Konditionierung eingesetzt, die das Knochenmark des Patienten gänzlich zerstört. Diese Konditionierungsform umfasst eine Ganzkörperbestrahlung von etwa 10 bis 15 Gy sowie eine Kombination aus zwei bis vier Chemotherapeutika. Am häufigsten eingesetzt werden die Kombinationen aus 120 mg/kg KG Cyclophosphamid und einer TBI (engl. Total Body Irradiation = Ganzkörperbestrahlung) oder 120 mg/kg KG Cyclophosphamid kombiniert mit 16 mg/kg KG Busulfan oral (Santos et al. 1983, Thomas et al. 1977). Bei diesem Konditionierungsregime sind Patienten durch die hohe Dosierung einer erhöhten Toxizität ausgesetzt, diese wiederum ist mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert.

Drei elementare Ziele der Konditionierung:

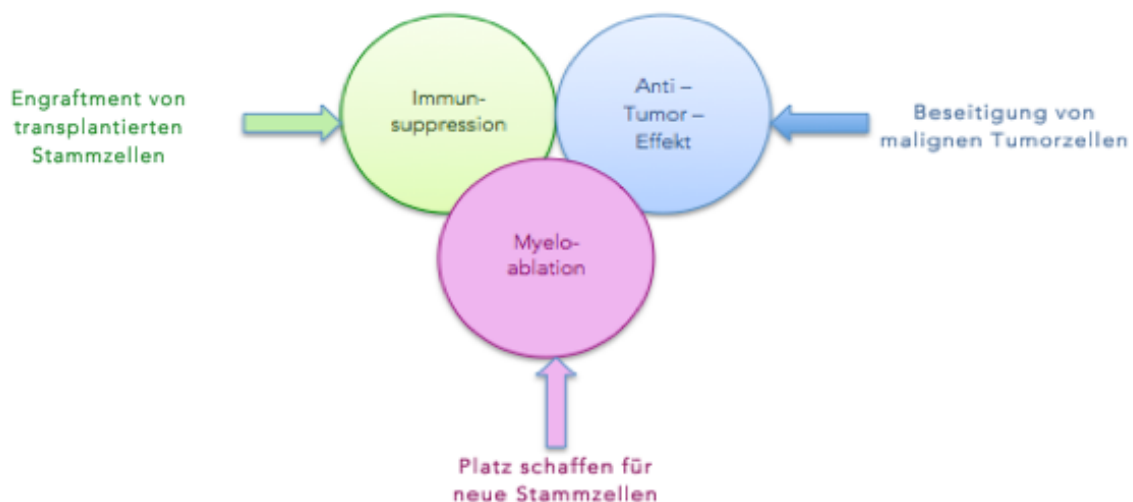


Abb. 3: Modifiziert aus: Drei Ziele der Konditionierung (Prof. Dr. Nicolaus Kröger: *Allogene Stammzelltherapie – Grundlagen, Indikationen und Perspektiven*. Uni-Med Verlag AG, 3. Auflage 2011, S. 89).

Ein weiteres Regime der vorbereitenden Therapie ist die RIC (engl. Reduced Intensity Conditioning = Dosisreduzierte Konditionierung). Ziel hier ist es, die

Hämato- und Organtoxizität zu minimieren (Martino et al. 2006). Insgesamt werden bei der RIC ca. 30 % der herkömmlichen Dosis verabreicht. Die RIC beinhaltet somit eine niedrig dosierte Ganzkörperbestrahlung von 2 bis 3 Gy, mit einer bestimmten Kombination aus Zytostatika wie Fludarabin plus beispielsweise Busulfan mit Fludarabin oder Treosulfan (Nemecek et al. 2011, Shi-Xia et al. 2010). Die RIC zeigt annähernd gleichwertige Ergebnisse im Zell-Engraftment sowie in der Rückfallquote zum herkömmlichen myeloablativen Konditionierungsregime. Das Konditionierungsregime ist der Erkrankungsart und dem klinischen Zustand des Patienten entsprechend zu wählen (Nemecek 2011). Das optimale Konditionierungsregime zu einzelnen Erkrankungen zu erstellen, ist derzeit Inhalt vieler klinischer Studien. Ziele dieser Optimierung sind die Verbesserung des Überlebens sowie die Verminderung von Organschädigungen durch die Toxizität der hochdosierten Bestrahlung und Zytostatika (Crawley et al. 2005, Giralt et al. 2009).

Ganzkörperbestrahlung (Total Body Irradiation, TBI)

Bei hämatologischen Neoplasien, wie Leukämien und Lymphomen, ist die TBI integraler Bestandteil der Konditionierung. Durch hochdosierte Chemotherapien ist es teilweise nicht möglich, Tumorzellen restlos zu eliminieren. Mit einer TBI soll die Anzahl an Tumorzellen möglichst vollständig abgetötet werden. Ziel hierbei ist es, den malignen Zellen durch die fraktionierte Bestrahlung keine Regenerationszeit zu geben. Maligne Zellen haben eine niedrigere Regenerationskapazität als Zellen gesunden Gewebes. Der Wirkmechanismus besteht in der Zerstörung dieser Zellen durch Apoptose, welche durch eine DNA-Schädigung oder eine Schädigung der Zellmembran durch Strahlen erreicht wird. Man unterscheidet drei Behandlungsmodelle in der TBI. Die Einzeldosis mit 1 bis 8 Gy, die fraktionierte Dosis mit 5 bis 6 Fraktionen über drei Tage bis zu einer maximalen Gesamtdosis von 15 Gy und eine hyperfraktionierte Ganzkörperbestrahlung, welche aus 10 bis 12 Fraktionen über vier Tage ebenfalls aus einer maximalen Gesamtdosis von 15 Gy besteht. Kritische Organe, wie beispielsweise die Lunge, welche durch die hohe Strahlenintensität einem erhöhten Risiko ausgesetzt sind, eine Pneumonitis oder Fibrose zu entwickeln, werden weitestgehend durch Bleiblöcke abgeschirmt.

1.7 GvHD - Risiken

Die Graft-versus-Host-Disease ist eine immunologische Reaktion des Transplantates gegen Zellen des Empfängers. Sie tritt definitionsgemäß nur nach allogener HSCT auf und gilt bei dieser Transplantationsform als Hauptkomplikation. Die im Transplantat enthaltenen Abwehrzellen des Spenders können nicht übereinstimmende Gewebemerkmale des Empfängers erkennen und diese „fremden“ Zellen angreifen. Die GvHD kann verschiedene Organsysteme wie Gastrointestinal-Trakt, Leber, Lunge und vor allem die Haut betreffen. Trotz HLA-Identität zwischen Spender und Empfänger kommt es in 20 bis 60 % aller Fälle zu einer GvHD. Man unterscheidet die akute GvHD (aGvHD) von der chronischen GvHD (cGvHD). Die aGvHD tritt in 35 bis 60 % der Fälle nach einer alloHSCT in der Regel innerhalb von sieben bis 21 Tagen nach der Transplantation auf. Klinisch imponiert ein Syndrom aus Dermatitis, Hepatitis und Enteritis. Bei der aGvHD handelt es sich pathophysiologisch um eine Immunreaktion gegen histo-inkompatible Antigene des Empfängers (Jacobsohn et al. 2007).

Tab. 2: Modifiziert aus: Akute GvHD – Einteilung der Schweregrade bezogen auf die jeweiligen Organe. (Klingebiel T: Knochenmark und Stammzelltransplantation, in Gutjahr P: Krebs bei Kindern und Jugendlichen. Deutscher Ärzteverlag Köln, 5. Auflage 2005, S. 92).

Stadium	Haut	Leber	Darm
1	Makulopapulöses Exanthem <25 % KOF	Bilirubin: 2-3 mg/dl	Diarrhoen >30 ml/kg KG/d
2	Makulopapulöses Exanthem <25 % KOF	Bilirubin: 3-6 mg/dl	Diarrhoen >60 ml/kg KG/d
3	Erythrodermie	Bilirubin: 6-15 mg/dl	Diarrhoen > 90 ml/kg KG/d
4	Blasige Umwandlung (toxische Epidermolyse)	Bilirubin: >15 mg/dl	zusätzlich kolikartige Schmerzen oder Ileus

Die cGvHD tritt erst im späteren Verlauf nach drei Monaten bis zu zwei Jahren posttransplant auf (Filipovich et al. 2005). 20 % bis 70 % der alloHSCT-

Patienten entwickeln eine cGvHD (Lee et al. 2003). Klinisch zeigt die cGVHD unterschiedliche Ausprägungen. Sie kann im Prinzip jedes Organsystem treffen. Häufig ist dann eine verlängerte Immunsuppression erforderlich, einhergehend mit immunologischer Dysfunktion. Klinisch zeigt sich eine Immundefizienz mit Bildung von Auto-Antikörpern. Die cGvHD ähnelt in ihren Ausprägungen Autoimmunerkrankungen (engl. Autoimmune Disease, AD). Auch der Pathomechanismus der Entstehung einer AD und einer cGvHD sind ähnlich (Daikeler et al. 2007). Als Symptome resultieren hieraus Kollagenablagerungen in der Haut sowie pulmonale Fibrosen, die sich ähnlich einer Sklerodermie zeigen. Auch Hautveränderungen wie bei einem systemischen Lupus erythematoses (SLE) oder Symptome einer rheumatoiden Arthritis (RA) werden beim Auftreten einer cGvHD beschrieben (Tyndall et al. 2008). Im Gastrointestinaltrakt kommt es zu Malabsorptionsstörungen und einer verminderten ösophagealen Motilität. Die gebildeten Antikörper richten sich vornehmlich gegen Schilddrüsengewebe, Muskulatur sowie gegen manche Blutbestandteile (Parkman 1991). In manchen Fällen ist eine konkrete Zuordnung zur aGvHD oder zur cGvHD nicht möglich. Dieses klinische Erscheinungsbild wird als „Overlap-Syndrome“ bezeichnet (Pidala et al. 2012).

1.8 GvHD-Prophylaxe

Zur Prävention der gefürchteten GvHD nach Stammzelltransplantation gehört die Reduktion immunologischer Reaktionen, ausgelöst durch die Spenderzellen. Zu den sogenannten „First-line“-Medikamenten gehört die Therapie mit Cyclosporin A (CsA) kombiniert mit Kortikosteroiden oder mit Azathioprin, zu den „Second-line“-Medikamenten der Immunsuppressiva als Monotherapie CsA oder Cellcept (Mycophenolat Mofetil = MMF). Bei schweren Verlaufsformen kommen auch Antikörper wie Rituximab oder Zytostatika wie Cyclophosphamid zum Einsatz (Sullivan et al. 1988). Eine weitere Möglichkeit zur GvHD-Prophylaxe ist beispielsweise die Blockade der spezifischen Abwehrfunktion des Immunsystems des Empfängers, im Speziellen der T-Zell-Funktion oder die T-Zell-Depletion vor Transplantation der Spenderzellen (Graft-Manipulation).

Tab. 3: Modifiziert aus: Strategien zur GvHD-Prophylaxe (Prof. Dr. Nicolaus Kröger: Allogene Stammzelltherapie – Grundlagen, Indikationen und Perspektiven. Uni-Med Verlag AG, 3. Auflage 2011, S. 95).

Spender-Empfänger-Faktoren	Pharmakologische Immunsuppression	Graft-Manipulation (Stammzellbearbeitung)
<ul style="list-style-type: none"> • HLA-Kompatibilität • Alter • Geschlecht • Stammzellprodukt • Keimmilieu 	<ul style="list-style-type: none"> • unspezifische Immunsuppression • Herabregulation der T-Zell-Funktion • Herabregulation der Zytokinausschüttung • Antizelluläre Antikörper 	<ul style="list-style-type: none"> • T- und B-Zellverminderung durch Positivselektion • T-Zell-Verminderung durch Negativselektion • Major-/Minor- Inkompatibilität

1.9 Graft- versus- Leukämie (GvL)

Die GvL (engl. Graft-versus-Leukemia-Effect = „Spender gegen Leukämie“-Effekt) ist ein erwünschter Effekt der allogenen transplantierten Zellen gegen maligne Zellen im Empfängerorganismus. Zellen des Spenders greifen Zellen des Empfängers an, wie auch bei der GvHD. Diese Spenderzellen richten sich jedoch auch gegen noch verbliebene maligne Tumorzellen. Bei der allogenen HSCT trägt die GvL somit wesentlich zur Reduktion von Rezidiven bei. Um diesen Effekt positiv zu nutzen, wird derzeit versucht, den GvL-Effekt besser zu steuern. Der GvL-Effekt ist effektiv, jedoch ist es schwierig, diesen Effekt bis zum Auftreten einer GvHD gezielt zu steuern. Die T-Zell-Depletion (Graft-Manipulation) vermindert einerseits das Risiko einer GvHD, aber auch den erwünschten GvL-Effekt. Erfolgreiche Therapieansätze bestehen darin, dem Patienten nach der HSCT vom gleichen Spender erneut Lymphozyten zu verabreichen, um die minimale Resterkrankung, die auf die Konditionierung nicht angesprochen hat, zu bekämpfen. Diese Lymphozytengabe wird als DLI (Donor-Lymphozyten-Infusion) bezeichnet. Es besteht jedoch das Risiko, durch DLI eine GvHD auszulösen. Der Verlauf ist jedoch meist milder und besser kontrollierbar. Der GvL-Effekt ist abhängig von mehreren Faktoren, wie beispielsweise dem Grad der Erkrankung, der HLA-Kompatibilität, dem Status des Chimärismus und den supportiven Therapien (Kolb 2008).

1.10 Transplantatversagen (Graft Failure) und Abstoßung

Ein „Graft Failure“ wird definiert als ein Nicht-Anstieg der neutrophilen Granulozyten $>0,5 \times 10^9/L$ am Tag 28 nach Transplantation. Dieser Zustand wird als primäres Transplantatversagen (engl. Primary Graft Failure) bezeichnet. Ein primärer Anstieg der neutrophilen Granulozyten auf den Referenzwert von $>0,5 \times 10^9/L$ mit anschließendem Abfall gilt als sekundäres Transplantatversagen (engl. Secondary Graft Failure). Ein temporärer Abfall der Lymphozyten, nicht definiert als „Graft Failure“, kann durch Infektionen (CMV-HHV₆-Parvovirus-Reaktivierung), eine GvHD oder Medikamente begründet sein (Champlin et al. 1989).

Risiken für ein Transplantatversagen:

- HLA-Inkompatibilität (Haupttrisikofaktor)
- unverwandte Spender
- Sensibilisierung durch Bluttransfusionen oder Schwangerschaft
- T-Zell-Depletion
- „Cord-Blood-Transplantation“
- Dosisreduzierte Konditionierung (nicht-myeloablativ)
- geringe Stammzellzahl im Transplantat

Prävention eines Transplantatversagens:

- optimale Spenderauswahl (HLA-ident)
- ausreichende Konditionierung
- hohe Zellausbeute
- Immunsuppression mittels ATG (Antithymozytenglobulin)

Eine Möglichkeit bei drohendem Transplantatversagen ist die Verabreichung von DLI oder ein Stammzell-Boost. Die Behandlung bei auftretendem Versagen des Transplantates besteht in der Therapie der Ursache, beispielsweise bei Entwicklung einer GvHD die Immunsuppression oder eine antivirale Therapie bei Infektionen. Die Gabe von Wachstumsfaktoren oder eine zeitnahe Re-Transplantation sind mögliche Behandlungsmethoden um ein Transplantatver-

sagen abzuwenden. Bei der Re-Transplantation besteht die Möglichkeit zu einem Spenderwechsel und zur Erhöhung der zu übertragenden Zellzahl, sowie eine Konditionierungsoptimierung und im Zuge dessen die Intensivierung der Immunsuppression (The EBMT Handbook 2011: Tapani Ruutu, Helsinki Universal Hospital: „Engraftment“).

1.11 Zell-Regeneration

Als Engraftment bezeichnet man definitionsgemäß, die Aufnahme der Zellbildung durch das Knochenmark des Empfängers. Ausschlaggebend ist hier die Anzahl der neutrophilen Granulozyten im peripheren Blut. Ein Engraftment liegt vor bei einem Anstieg an drei aufeinander folgenden Tagen von $>0,5 \times 10^9/L$ neutrophiler Granulozyten. Weitere diagnostische Kriterien sind die Anzahl der Leukozyten $>1,0 \times 10^9/L$ sowie eine Thrombozytenzahl von $>20.000 \times 10^9/L$ mit einem konsequenten Anstieg auf $>50.000 \times 10^9/L$. Der Thrombozytenanstieg gilt ausschließlich als Kriterium für das Engraftment ohne vorherige Verabreichung von Thrombozyten-Transfusionen. Um die Thrombozytenzahl als Engraftment-Kriterium einzuberechnen, ist eine transfusionsfreie Zeit von sieben Tagen einzuhalten. Das Engraftment wird bei anhaltenden Zellzahlen über den vorgegebenen Grenzwerten als erfolgreich bezeichnet. Nach myeloablativer Konditionierung ist ein vorübergehender Abfall mancher Zellreihen unter den Referenzwert nicht ungewöhnlich, strenge Laborkontrollen sind erforderlich (The EBMT Handbook 2011: Tapani Ruutu, Helsinki Universal Hospital: „Engraftment“).

1.12 Hämatopoetischer Chimärismus

Bei der allogenen HSCT ist der genetische Ursprung von Spender und Empfänger unterschiedlich. Chimärismus bedeutet, dass in einem Organismus Zellen von beiden Individuen existieren. Durch die Konditionierungstherapie wird im Optimalfall das komplette Knochenmark des Stammzellempfängers und somit die Hämatopoese zerstört. Durch die Transplantation soll die zukünftige Hämatopoese vom Transplantat des Spenders gebildet werden. Ziel bei der allogenen HSCT ist somit ein Spender-Chimärismus von $>95\%$, der sogenann-

te komplette Chimärismus (CC). Liegen trotz der vorbereitenden Konditionierung noch autologe Zellen des Empfängers vor, wird dies als gemischter Chimärismus (MC) bezeichnet. Sind keine Spenderzellen nachweisbar, spricht man von autologer Rekonstitution (AR). Dieser Zustand spricht für eine Abstoßung des Transplantates. Als Chimärismus-Analyse bezeichnet man die quantitative Messung des Anteils von Spender- und Empfänger-Hämatopoese. Bei dieser Form der Analyse können die Zellen aus peripherem Blut oder aber aus dem Knochenmark zur Statuserhebung herangezogen werden. Relevant für die Chimärismuserhebung ist die Zellpopulation der T-Zellen mit deren Untergruppen, die Anzahl der B-Zellen, der NK-Zellen, der myeloischen Zellen und der CD34-positiven Zellen. Der Chimärismusstatus erfolgt in der Regel an Tag +30 (ein Monat), Tag +100, Tag +180 (ein halbes Jahr) und an Tag +365 (ein Jahr) nach allogener HSCT. Ein Hinweis auf Rezidive oder Transplantatversagen kann der Abfall des Chimärismus unter 95 % oder das Nichterreichen der 95 % sein.

1.13 Infektionsrisiken in Aplasie, Immunrekonstitution und Spätphase

Die durch die Konditionierung erwünschte Immunsuppression birgt ein äußerst hohes Risiko von Infektionen. Die Infektionsarten sind abhängig von der jeweiligen Behandlungsphase. Bei der Transplantation unterscheidet man drei Phasen des jeweiligen Stadiums des Immunsystems des Patienten. Nach der Konditionierung sind die Zellen im Knochenmark auf das gewünschte Minimum reduziert (Aplasie). In dieser Phase sind alle Zellreihen vermindert. Nach etwa 14 bis 21 Tagen nach HSCT setzt die neue Blutbildung wieder ein. Bis zum Beginn der Blutbildung ist die Infektionsgefahr am höchsten, da der Patient keinerlei Abwehrzellen besitzt und sich somit in einer Neutropenie befindet (Childs et al. 1999). Im Vordergrund stehen zu dieser Zeit bakterielle Infektionen. Standardisierte Hygienemaßnahmen sind in dieser Phase strikt einzuhalten, um lebensgefährliche Infektionen zu verhindern. Erythrozyten und Thrombozyten können bei lebensbedrohlichen Komplikationen transfundiert werden (Shi et al. 2015). Die Immunrekonstitution ist abhängig von der Art der HSCT, nach Formen der

Erkrankung, der Toxizität der Vortherapie (Konditionierung, Chemotherapie, Bestrahlung), der HLA-Übereinstimmung sowie der Anzahl der transplantierten Zellen. Vor Einsetzen eines Engraftments kommt es zu einer obligatorischen sieben- bis 14-tägigen Stagnation der Zellproliferation. Diese Zeit wird von den Stammzellen benötigt, um sich im Knochenmark einzunisten und neu zu differenzieren. Die Regeneration der Lympho- und Hämatopoese („take“) zeigt sich durchschnittlich ab den Tagen 14 bis 28 (Marr et al. 2002). In dieser Phase sind Virusinfektionen wie EBV- oder CMV-Infektionen durch die geschwächte adaptive Immunabwehr und die folglich unzureichenden B- und T-Zellfunktionen häufig. Als Spätphase wird die Zeit ab Tag +100 nach SZT bezeichnet. Durch die Rekonvaleszenz des Immunsystems nimmt das Risiko für Infektionen zunehmend ab.

1.14 Spätfolgen und Nachsorge nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation

Spätfolgen der Stammzelltransplantation mit den zugehörigen Therapiekomponenten können alle Organsysteme betreffen. Ein besonderes Risiko stellt die GvHD dar, welche zu den Störungen des Immunsystems gehört. Hierzu gehören auch Infektionen, wie beispielsweise lebensbedrohliche Reaktivierungen von Herpesviren wie CMV oder VZV, ausgelöst durch die lange Immunsuppression (Rizzo et al. 2006). Regelmäßig werden Ton-Audiometrien durchgeführt, um Hörminderungen frühzeitig festzustellen. Risikofaktor ist hier vor allem die Schädelbestrahlung bei Patienten mit ZNS-Tumoren, aber auch die Verabreichung von Zytostatika. Insbesondere für das Hörsystem gefährdend ist die Gabe von Carboplatin. In hohem Maße gefährdet ist auch das endokrine System, welches durch Schädigung beispielsweise zu Funktionsstörungen der Schilddrüse sowie zu Pubertätsverzögerungen führen kann. Am häufigsten treten ein Hypogonadismus oder eine Wachstumsretardierung auf. Risiken für endokrinologische Funktionsstörungen sind Ganzkörperbestrahlungen oder auch Langzeittherapien mit Glucokortikosteroiden. Eine weitere endokrinologische Komplikation ist die häufig bleibende Infertilität durch Chemo- und Strahlentherapie. Es bestehen Risiken für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, hierzu gehören die Kar-

diomyopathie, Koronare Herzkrankheit (KHK), arterielle Hypertonie, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), EKG-Veränderungen oder in den schlimmsten Fällen ein Apoplex. Zunehmend treten im Rahmen der Therapie von malignen Erkrankungen Thrombosen oder Embolien auf. Am häufigsten kommt es zu venösen Thrombembolien (VTE). Diese treten im Rahmen der Vorerkrankung an sich wie beispielsweise bei Blutgerinnungsstörungen auf aber auch durch Laborveränderungen bei malignen Erkrankungen wie beispielsweise einer Leukozytose, mit Leukozyten $>11.000/\mu\text{l}$ bei Leukämien, oder Thrombozytosen mit Thrombozyten $>350.000/\mu\text{l}$. Zu Komplikationen im Urogenitaltrakt gehören die Niereninsuffizienz, die genitale GvHD sowie Infertilität. Auslöser sind hier der Einsatz nephrotoxischer Medikamente, die Ganzkörperbestrahlung, Infektionen sowie vorbestehende Nierenerkrankungen. Sekundärmalignome kommen gehäuft vor in der Mundhöhle, Haut, Schilddrüse, im ZNS und im blutbildenden System. Psychosoziale Störungen oder Probleme sind ebenfalls Komplikationen, die im Rahmen der Krebstherapie, insbesondere der Stammzelltransplantation, entstehen können. Das chronische Müdigkeitssyndrom (Fatigue), Angststörungen, Depressionen oder Schlafstörungen sind Beispiele hierfür. Risiken sind einerseits vorbestehende psychiatrische Erkrankungen, andererseits auch Malignome des ZNS. Um die Langzeitfolgen zeitgerecht zu erfassen und gegebenenfalls weitere Therapien einzuleiten, bedarf es langfristiger regelmäßiger Nachsorgen (Jesudas et al. 2013).

1.15 Zielsetzung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist eine retrospektive Analyse nach erfolgter Stammzelltransplantation im Kindesalter an der Universitäts-Kinderklinik Würzburg. Nach deskriptiver Analyse der allgemeinen Patientencharakteristika wird insbesondere erfasst, welche Komplikationen während und nach erfolgter Stammzelltransplantation im Patientenkollektiv auftreten. Aufgrund der unterschiedlichen Therapieformen einer allogenen oder autologen Stammzelltransplantation werden diese beiden Gruppen einzeln und anschließend im Vergleich zueinander betrachtet. Eine relativ häufige und teilweise schwerwiegende Komplikation, auftretend nach Stammzellerhalt eines Fremdspenders, ist die

GvHD. Die allogenen transplantierte Patientengruppe wird aufgrund dessen in der Analyse einzeln untersucht.

Für die vorliegende Analyse ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Gibt es signifikante Unterschiede zwischen den allogenen und autolog transplantierten Patientengruppen? Im Einzelnen untersucht werden:

- auftretende Komplikationen während und/oder nach Stammzellübertragung
- mögliche Risikofaktoren für das Auftreten bestimmter Komplikationen
- Zell-Regeneration der neutrophilen Granulozyten, Leukozyten, Thrombozyten sowie der CD3⁺-, CD45RA⁺- und CD19⁺-Linien
- Follow-up (Nachbeobachtung)
- Event-free Survival (Ereignisfreies Überleben)
- Overall Survival (Gesamtüberleben)

2. Gibt es signifikante Unterschiede innerhalb der allogenen transplantierten Patientengruppe bei Patienten mit einer akut und chronisch aufgetretenen GvHD? Im Einzelnen dargestellt werden:

- auftretende Komplikationen während und/oder nach Stammzellübertragung
- Kombinationen der Konditionierungsmedikation
- die Gabe von Immunsuppressiva und deren Kombinationen
- Zell-Engraftment (Zell-Regeneration)
- Follow-up (Nachbeobachtung)
- Event-free Survival (Ereignisfreies Überleben)
- Overall Survival (Gesamtüberleben)

2. Datenmaterial und Methoden

2.1 Studienziele

Mithilfe dieser retrospektiven Datenanalyse sollen Komplikationen im Therapieverlauf und Langzeitfolgen nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation in der Pädiatrie untersucht werden. Einen Überblick gibt die deskriptive Darstellung der Patientencharakteristika im Gesamtkollektiv. Durch die Untersuchung der autologen und allogenen Gruppe einzeln und im Vergleich, sollen mögliche Unterschiede aufgezeigt werden. Auch werden die Komplikationen und möglichen Risikofaktoren zum Teil in Bezug zu den Diagnosegruppen gezeigt. Im Besonderen werden die Risiken und Folgen nach Auftreten einer GvHD nach allogener HSCT dargestellt. Das Zell-Engraftment wird im Gesamtkollektiv gezeigt und zwischen den beiden Gruppen nach allogener und nach autologer HSCT sowie innerhalb der allogenen Gruppe beim Auftreten einer GvHD bzw. keiner GvHD verglichen.

2.2 Patientenkollektiv

In vorliegender retrospektiver Studie wurden Daten von insgesamt 229 (n=229) vor allem pädiatrisch-onkologischer aber auch pädiatrisch nicht-onkologischer Patienten ausgewertet, die sich innerhalb des Untersuchungszeitraumes vom 01. Januar 2005 bis einschließlich 31. Dezember 2015 an der Kinderklinik des Universitätsklinikums Würzburg aufgrund ihrer Vorerkrankung einer allogenen oder autologen Stammzelltransplantation unterzogen haben. Es wurde kein Patient ausgeschlossen.

2.3 Datenmanagement

Die erfassten Patientendaten wurden aus dem Patientenregister SAP der Universitäts-Kinderklinik Würzburg gesammelt. Hier wurden Prätransplantationsbefunde, während des stationären Aufenthaltes angelegte Transplantationsprotokolle, sowie die Dokumentationen der Nachuntersuchungen entnommen. Durch Nachfragen bei behandelnden Onkologen oder den Dokumentationsassistenten

tinnen, durch Aktenstudien sowie aus archivierten Dateien des Stammzelllabors konnten fehlende Daten weitestgehend ergänzt werden. Es folgte eine tabellarische Anlage der Daten als Excel Files (Microsoft Office Excel 2011). Die statistische Auswertung erfolgte mittels IBM SPSS Statistics 23 Premium – 02 Mac. Vor Eingabe in SPSS wurden die Daten in Excel verschlüsselt. Als festgelegter Endpunkt für die Datenauswertung gilt bei lebenden Patienten der 31.12.2015 sowie bei verstorbenen Patienten deren Todesdatum.

2.4 Definitionen

2.4.1 Komplikationen

Als Komplikationen, die im Rahmen der Stammzelltherapie auftreten, werden schwere Infektionen und Schleimhautulzerationen, ZNS-Störungen, wie Krampfanfälle, sowie akute respiratorische Insuffizienzen definiert. Weitere Komplikationen sind ein akuter oder chronischer Anstieg der Nierenretentionsparameter sowie die Transplantatabstoßung. Zu den Langzeitkomplikationen, welche zu weitreichenden Organdysfunktionen führen können, zählen die Kardiomyopathie, EKG-Veränderungen, Thrombosen/Embolien, Sekundärmalignome, Schwerhörigkeit sowie eine pulmonale Dysfunktion mit auffälligen Werten in der Lungenfunktion.

2.4.2 Follow-up

Das Follow-up ist eine Nachbeobachtung. Am Endpunkt der Studie ist der Gesundheits- bzw. Krankheitsstatus, sowie der Überlebensstatus des Patienten erfasst. Als Kategorien werden festgelegt:

- Remission (fehlende Krankheitszeichen der zugrunde liegenden Erkrankung)
- Patienten, die an ihrer Grunderkrankung verstorben sind (engl. Died of disease)
- Patienten, die weiterhin mit ihrer Krankheit leben (engl. Alive with disease; Differenzierung: stabile Resttumor Erkrankung/Tumorprogression)

- Patienten, die im Rahmen der HSCT verstarben (engl. Transplantation-related Mortality, TRM)
- aufgrund anderer Todesursachen verstorbene Patienten (engl. Other cause of death)

2.4.3 Zell-Engraftment

Unter Zell-Engraftment versteht man die Regeneration unterschiedlicher Zellreihen, typischerweise zehn bis 28 Tage nach erfolgter Stammzelltransplantation. Untersucht wird der Zellanstieg in Tagen bei den Thrombozyten ($>50.000/\mu\text{l}$) sowie im Besonderen bei Zellreihen des Immunsystems wie Leukozyten ($>1000/\mu\text{l}$), neutrophile Granulozyten ($>500/\mu\text{l}$), CD3^+ -Zellen ($>1000/\mu\text{l}$), CD19^+ -Zellen ($>300/\mu\text{l}$) und CD45^+ -Zellen ($>10\%$ sowie $>30\%$), um die Rekonstitution des Immunsystems (Immunstatus) einschätzen zu können.

2.4.4 Rezidiv

Definitionsgemäß handelt es sich bei einem Rezidiv um das Wiederauftreten von Krankheitszeichen. Bei Leukämien gilt ein Rezidiv als gesichert, wenn sich nach Remission erneut Blasten im peripheren Blut befinden oder sich im Knochenmark $>5\%$ Blasten nachweisen lassen. Lymphome, ZNS-Tumoren, solide Tumoren im Kindesalter bedürfen einer regelmäßigen Langzeitnachsorge gemäß der Nachsorgeprotokolle für die jeweilige Erkrankung. Diese beinhalten im Regelfall die körperliche Untersuchung eine Laboruntersuchung mit Erstellung eines ausführlichen Blutbildes und Bestimmung von Hormonen sowie, je nach Vortherapie und Risikoprofil, bildgebende Verfahren. Ziel dieser Nachsorgen ist es unter anderem, frühzeitig Rezidive zu erkennen.

2.4.5 Event-free Survival

Als Event-free Survival wird der Zeitraum zwischen der Stammzelltransplantation und dem Auftreten eines definierten Ereignisses bezeichnet. In vorliegender Datenanalyse wurden das Auftreten eines Rezidivs und der Tod als Ereignisse definiert. Die Tumorprogression wird ebenfalls als „Event“ einbe-

zogen. Diese wird mit einem ereignisfreien Überleben von 0 Tagen eingerechnet.

2.4.6 Overall Survival

Als Zielereignis beim Overall Survival (dt. Gesamtüberleben) werden alle Sterbefälle, unabhängig von ihrer Ursache gewertet. Gemessen wird vom Zeitpunkt der Stammzelltransplantation bis zum Tod. Patienten, die bis zum Endpunkt des Beobachtungszeitraumes (letzte Nachsorge innerhalb der Studie) am Leben waren, werden ebenfalls in die Bewertung eingerechnet.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung bildet den Ergebnisteil der Arbeit. Zur Beschreibung der Gesamtkohorte und ihrer Subgruppen (allogen/autolog sowie unter den allogen transplantierten Patienten GvHD) wurde eine deskriptive sowie für Teile eine schließende Statistik und eine Zusammenfassung der Patientendaten erstellt.

2.5.1 Patientenkollektiv

Für die statistische Analyse wurden folgende Patientengruppen gebildet:

Gruppe 1:

Gesamtkollektiv: Alle Patienten die sich innerhalb des Beobachtungszeitraumes einer allogenen oder autologen HSCT unterzogen.

Gruppe 2:

Getrennte Analyse nach Form der Stammzelltransplantation: allogen vs. autolog.

Gruppe 3:

Statistische Auswertung der allogen transplantierten Patientengruppe.

2.5.2 Statistische Methoden

Die deskriptive Statistik dient der Beschreibung des Datensatzes und ist zudem erforderlich, um die Daten für mögliche weitere Analysen einzuschätzen. Für die Auswahl der passenden statistischen Methode ist das Messniveau der Daten entscheidend. Man unterscheidet grob zwei Variablen-Typen:

- **Kategoriale Variablen:** Variablen mit einer begrenzten Anzahl von Ausprägungen (Kategorien) wie Geschlecht, Diagnosegruppe, Vortherapie und Nachtherapien, Konditionierungsmedikation, Komplikationen.
- **Kontinuierliche Variablen:** Variablen mit vielen Ausprägungen wie beispielsweise das Alter bei Erstdiagnose und bei Stammzelltransplantation, das Zell-Engraftment oder die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation.

Um jede Variable einzeln darzustellen (z. B. Diagnosegruppen) werden univariate Analysemethoden angewendet. Bivariate Verfahren kommen zum Einsatz, um Zusammenhangsstrukturen zwischen zwei Variablen (z. B. Sekundär malignome bei unterschiedlichen Diagnosegruppen) herzustellen.

Die induktive Statistik, auch bezeichnet als Dependenzanalyse, findet Anwendung, um Schlussfolgerungen aus dem vorliegenden Datensatz zu ziehen. Sie dient der Überprüfung von Zusammenhangs- oder Unterschiedshypothesen auf Signifikanz. Die verwendeten Methoden sind abhängig von unterschiedlichen Voraussetzungen wie dem Variablentyp oder der Verteilung. Eine statistische Signifikanz liegt vor, wenn $p \leq 0,05$ (engl. Probability = Wahrscheinlichkeit).

Chi²-Test

Kreuztabellen oder auch genannt Kontingenztabellen dienen der Untersuchung von Zusammenhängen zwischen zwei kategorialen Variablen. Der Chi²-Test untersucht, ob ein kategoriales Merkmal in zwei oder mehreren Stichproben identisch verteilt ist. Die dazugehörige Nullhypothese (H_0) lautet: Der Anteil der Merkmalsausprägungen ist in beiden Stichproben gleich. Beispielsweise wird mit diesem Test untersucht, ob die Verteilung der Diagnosegruppen zwischen

der allogenen und der autologen Gruppe gleich ist. Als Voraussetzung für den Chi²-Test darf die Zellhäufigkeit nicht zu gering sein (weniger als 25% der Zellen mit einer erwarteten Häufigkeit von weniger als 5).

Exakter Test nach Fisher

Bei Vorliegen einer 2 x 2- Kreuztabelle werden Unterschiede oder Zusammenhänge zwischen zwei Variablen mit diesem Test berechnet. Er kann auch bei geringer Zellhäufigkeit verwendet werden. In vorliegenden Daten werden bei der Berechnung des p-Wertes mit Hilfe des exakten Testes nach Fisher die exakte Signifikanz (zweiseitig) angegeben. Untersucht wurde mit diesem Test beispielsweise die Geschlechterverteilung oder das Auftreten eines Rezidivs nach erfolgter Stammzelltransplantation im Vergleich zwischen der allogenen und der autologen Patientengruppe.

T-Test (parametrisches Testverfahren)

Der t-Test ist der Hypothesentest bei normalverteilten Variablen. Er findet Anwendung, um zu ermitteln, ob sich zwei Stichproben signifikant unterscheiden. Im Anschluss an den Test der Normalverteilung werden Mittelwerte zweier Gruppen berechnet und diese miteinander verglichen. Mithilfe des t-Tests kann beispielsweise jeweils das Alter bei Erstdiagnose und bei Stammzelltransplantation zwischen den Subgruppen allogene und autologe Patientengruppe auf Signifikanz untersucht werden.

Mann-Whitney-U-Test (Wilcoxon-Rangsummen-Test, WRS)

Der WRS ist ein nicht parametrisches Testverfahren und testet für unabhängige Stichproben, ob die zentralen Tendenzen zweier unabhängiger Stichproben verschieden sind. Dieser Test wird verwendet, wenn die Voraussetzungen für den t-Test (normalverteilte Variablen) nicht gegeben sind. Somit ist der WRS ein „voraussetzungsfreies“ Testverfahren. Anwendung findet der Mann-Whitney-U-Test auch bei kleinen Stichproben oder Ausreißern. Mit dem WRS werden in der vorliegenden Datenanalyse zum Beispiel das Zell-Engraftment, das Alter bei Erstdiagnose und das Alter bei Stammzelltransplantation zwischen

den Subgruppen allogene/autologe transplantierte Patienten miteinander auf Signifikanz geprüft.

Kaplan-Meier-Überlebensrate

Überlebenskurven dienen der Darstellung und dem Vergleich von Überlebenszeiten. In nachfolgender Datenauswertung werden mithilfe der Methode nach Kaplan und Meier Überlebensanalysen berechnet. Diese Analysemethode ermöglicht, neben der Berechnung der Überlebenszeit, dem Overall Survival, auch die Berechnung des Event-free Survival (Ereignisfreies Überleben). Hier wird der Zeitraum in Tagen berechnet, der als geordnete Folge eines Abschnittes betrachtet werden kann. Bei der Berechnung wird der Zeitraum von Stammzelltransplantation bis zum Auftreten eines „Events“ berechnet. Als „Event“ werden das Auftreten eines Rezidivs, eine stabile Resttumorkrankung, die Tumorprogression und der Tod bezeichnet. Wesentliche Voraussetzung ist, dass das aufgetretene Ereignis nicht umkehrbar ist. Um die Überlebenszeit zwischen Gruppen zu vergleichen, wird der Logrank-Test verwendet. Der Vorteil der Verwendung spezieller Methoden für die Analyse von Überlebenszeiten ist, dass hier auch zensierte Daten verwendet werden. Was bedeutet, dass auch Daten, bei welchen bis zum Ende der Beobachtungsdauer kein Ereignis eingetreten ist in die Berechnung mit eingehen. Würde man hier die üblichen Methoden für metrische Parameter verwenden (z.B. Mittelwertberechnung und t-Test), so würden diese zensierten Daten nicht in die Analyse aufgenommen werden, was das Ergebnis verfälscht.

3. Ergebnisse

3.1 Gruppe 1: Geschlechterverteilung, Transplantationsart, Diagnosegruppen, Vortherapie, Altersverteilung bei Erst-diagnose und HSCT

Von den insgesamt 229 Patienten waren 105 (45,9 %) weiblich und 124 (54,1 %) männlich. 126 Patienten (55,0 %) wurden mit allogenen und 103 Patienten (45,0 %) mit autologen Stammzellen transplantiert. Bei Diagnosestellung waren im Gesamtkollektiv 73 Patienten (31,9 %) an Leukämien erkrankt, 22 Patienten (9,6 %) an Lymphomen. Solide Tumoren im Kindesalter wurden bei 65 Patienten (28,3 %) diagnostiziert. 41 Patienten (17,8 %) wiesen ZNS-Tumoren auf. Bei insgesamt 28 Patienten (12,2 %) war die Stammzelltransplantation aufgrund anderer seltener Tumoren oder hämatologischer Erkrankungen indiziert. Aufgrund ihrer Vorerkrankung wurden die Patienten entsprechend vortherapiert. Insgesamt erhielten 114 Patienten (49,8 %) eine alleinige Chemotherapie. Im Vorfeld unterzogen sich 77 Patienten (33,6%) einer kombinierten Vortherapie aus Chemotherapie und Bestrahlung. Das Alter bei Erstdiagnose wurde bei insgesamt 226 Patienten dokumentiert, bei drei Patienten war das Datum der Erstdiagnose nicht dokumentiert bzw. rückwirkend nicht exakt zu eruieren. Es ergab sich hier ein Mittelwert von 6,86 Jahren mit einer Standardabweichung von 6,07, der Median liegt bei sechs Jahren. Beim jüngsten Patienten wurde die Diagnose bereits bei Geburt gestellt, der älteste Patient war zu diesem Zeitpunkt 22 Jahre alt, womit sich eine Spannweite von 0 bis 22 Jahren ergibt. Transplantiert wurde im Mittel bei einem Alter von 8,5 Jahren mit einer Standardabweichung von 6,56. Der Median liegt hier zum Zeitpunkt der Transplantation bei sieben Jahren. Der jüngste Patient wurde innerhalb des ersten Lebensjahres transplantiert, der älteste Patient im Alter von 27 Jahren. Beim Alter der Stammzellübertragung ergibt sich eine Spannweite von 0 bis 27 Jahren. Die Verteilung der Patienten auf oben genannte Parameter ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tab. 4: Patientencharakteristika: Geschlecht, Art der Stammzelltransplantation, Diagnosegruppen und Vortherapie in absoluten Zahlen (n) und in Prozent (%). Zur Darstellung des Patientenalters bei Erstdiagnose (ED) sowie bei HSCT sind Mittelwert, Median und Standardabweichung angegeben.

	n	%
Anzahl der Patienten	229	100
Geschlecht		
• weiblich	105	45,9
• männlich	124	54,1
Art der HSCT		
• allogene	126	55,0
• autologe	103	45,0
Diagnosegruppen		
• Leukämien	73	31,9
• Lymphome	22	9,6
• ZNS-Tumoren	41	17,8
• solide Tumoren	65	28,3
• andere Erkrankungen	28	12,2
Vortherapie		
• keine Vortherapie	38	16,6
• ausschließlich Chemotherapie	114	49,8
• Chemotherapie + Bestrahlung	77	33,6
Alter bei ED (in Jahren)		
• Mittelwert		6,86
• Median		6
• Standardabweichung		6,07
• IQR		12
Alter bei HSCT (in Jahren)		
• Mittelwert		8,5
• Median		7
• Standardabweichung		6,56
• IQR		13

3.1.1 Stammzell-Charakteristika

Die übertragenen Stammzellen wurden bei 205 Spendern (89,5 %) aus dem peripheren Blut gewonnen. In 22 Fällen (9,6 %) war eine Entnahme aus dem

Knochenmark erforderlich. Bei zwei Spendern (0,9 %) wurden die Stammzellen aus Nabelschnurblut gesammelt. In der Gruppe der allogenen transplantierten Patienten konnte in Bezug auf die HLA-Merkmale bei 102 Patienten (81,0 %) ein identischer Spender mit 10/10-Übereinstimmung und bei 14 Patienten (6,1 %) ein haploidenter Familienspender gefunden werden. In 10 Fällen (4,4 %) wurde trotz Mismatch (9/10-Übereinstimmung) transplantiert. Bei der autologen Transplantation sind, wie einleitend aufgezeigt, Spender und Empfänger identisch. Als Spender bei den allogenen transplantierten Patienten konnten in 23 Fällen (18,3 %) HLA-passende Geschwister (Sibling) spenden. Für fünf allogene Transplantationen (4,0 %) spendete der Vater, bei 9 Patienten (7,1 %) die Mutter des Patienten. Ein unverwandter Fremdspender (Unrelated Donor, UD) konnte durch zentrale Spenderregister in 89 Fällen (70,6 %) detektiert werden. Im Gesamtkollektiv wurden die Stammzellen in insgesamt 66 Fällen (28,8 %) vor Transplantation bearbeitet (engl. Graft-Manipulation). Bei 163 Transplantaten (71,2 %) fand vor Übertragung keine Graft-Manipulation statt. Nach 28 Stammzellentnahmen (12,2 %) wurden die CD34⁺-Zellen isoliert und dem Patienten selektiv transplantiert. 26 Patienten (11,4 %) erhielten ein Stammzelltransplantat, welches vor Transfusion von CD3⁺- und CD19⁺-Zellen bereinigt wurde. In neun Fällen (3,8 %) wurde das Zellgemisch T-Zell-R $\alpha\beta$ -/CD19-depletiert. Drei Patienten (1,3 %) erhielten partiell T-Zell-depletierte Stammzellen. Eine Übersicht über Stammzellherkunft, HLA-Merkmale, Verwandtschaftsgrad und die Graft-Manipulation gibt Tabelle 5.

Tab. 5: Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs: Stammzellherkunft, HLA-Merkmale und Graft-Manipulation.

	n	%
Anzahl der Patienten	229	100
Stammzellherkunft		
• peripheres Blut	205	89,5
• Knochenmark	22	9,6
• Nabelschnur	2	0,9
HLA-Merkmale		
• ident	205	89,5
• haploid	14	6,1
• mismatch (9/10)	10	4,4
Graft-Manipulation		
• CD34 ⁺	28	12,2
• CD3-/CD19-Depletion	26	11,4
• T-Zell-R $\alpha\beta$ /CD-19-Depletion	9	3,8
• partielle T-Zell-Depletion	3	1,3
• keine	163	71,2

3.1.2 Zell-Rekonstitution

Tabelle 6 zeigt die Zell-Rekonstitution im Patientenkollektiv. Aufgelistet ist das Engraftment verschiedener Zellreihen. Angegeben werden die Ergebnisse in Tagen, berechnet sind Median, Standardabweichung (s) sowie der Interquartilbereich (engl. Interquartile Range, IQR). Ebenfalls dargestellt wird, wie viele Patienten bis zum letzten Beobachtungstag am 31.12.2015 die erwarteten Grenzwerte erreicht haben. Vom Gesamtkollektiv 229 sind wenige Labordaten in der Dokumentation fehlend (siehe n).

Tab. 6: Engraftment im Gesamtkollektiv. Dargestellt sind Zellart, Grenzwert, Mittelwert, Median, s und der IQR.

	n	%
Anzahl der Patienten dokumentiert:	224	100
1. Neutrophile Granulozyten		
Grenzwert: >500/ μ l		
• erreicht	222	99,1
• nicht erreicht	2	0,9
• Median	14,00	
• Standardabweichung	377,801	
• IQR	7	
Anzahl der Patienten dokumentiert:	228	100
2. Leukozyten		
Grenzwert: >1000/ μ l		
• erreicht	222	97,4
• nicht erreicht	6	2,6
• Median	13,00	
• Standardabweichung	391,255	
• IQR	5	
Anzahl der Patienten dokumentiert:	207	100
3. Thrombozyten		
Grenzwert: >50.000/ μ l		
• erreicht	198	95,7
• nicht erreicht	9	4,3
• Median	13,00	
• Standardabweichung	42,868	
• IQR	18,00	
Anzahl der Patienten dokumentiert:	183	100
4. CD3⁺-Lymphozyten		
Grenzwert: >1000/ μ l		
• erreicht	118	64,5
• nicht erreicht	65	35,5
• Median	237,00	
• Standardabweichung	437,973	
• IQR	386	

	n	%
Anzahl der Patienten	182	100
5. CD45RA⁺-Lymphozyten		
Grenzwert: >10 %		
• erreicht	157	86,3
• nicht erreicht	25	13,7
• Median	88,00	
• Standardabweichung	223,804	
• IQR	167	
Anzahl der Patienten	181	100
6. CD45RA⁺-Lymphozyten		
Grenzwert: >30 %		
• erreicht	132	72,9
• nicht erreicht	49	27,1
• Median	132,00	
• Standardabweichung	240,547	
• IQR	258	
Anzahl der Patienten	181	100
7. CD19⁺-Lymphozyten		
Grenzwert: >300/ μ l		
• erreicht	115	63,5
• nicht erreicht	66	36,5=
• Median	179,00	
• Standardabweichung	232,224	
• IQR	276	

3.1.3 Komplikationen und Auffälligkeiten in der Gesamtkohorte

In unserer Kohorte traten insgesamt bei 170 Patienten (74,2 %) Komplikationen im Rahmen der Stammzelltransplantation auf. Manchen Patienten zeigten mehrere folgend genannter Komplikationen. 59 Patienten (25,8 %) zeigten sich während der eigentlichen Stammzelltherapie sowie im Zeitraum der Nachsorge komplikationslos. Die GvHD, welche als eine sehr schwerwiegende Komplikation bei allogener Stammzellübertragung auftreten kann, wird nachfolgend sepa-

rat behandelt. Tabelle 7 zeigt eine Auflistung aufgetretener Komplikationen in der Gesamtkohorte.

3.1.3.1 Pathologische endokrinologische Parameter

116 Patienten (50,7 %) wiesen im Rahmen der Nachsorge-Untersuchungen endokrinologische Abweichungen auf. 22 Patienten (9,6 %) zeigten eine hypothyreotische Stoffwechsellage, wobei eine medikamentöse Einstellung notwendig war. Bei 33 Patienten (14,4 %) fiel ein Mangel an den Wachstumshormonen IGF-1/IG-BP-3 oder eine Längenmessung <3. Perzentile auf. Bei 85 Patienten (38,4 %) zeigte sich eine Störung in der Gonaden-Gonadotropin-Achse, größtenteils ein primärer oder sekundärer Hypogonadismus mit der Folge einer Gonadeninsuffizienz und ein hieraus resultierender Testosteron- bzw. Östrogenmangel.

3.1.3.2 Infektionen

Als Infektionen traten bei insgesamt 36 Patienten (16,2 %) virale Reaktivierungen (chronisch 4 (1,7 %); transient 32 (13,5 %), schwere bakterielle Infektionen/Sepsis bei 12 Patienten (5,2 %) oder schwere Mykosen bei vier Patienten (1,7 %) auf. Im untersuchten Patientenkollektiv wurden bei Patienten mit viraler Reaktivierung/Infektion hauptsächlich CMV- oder HHV₆, EBV oder Adenoviren identifiziert. Hepatitis-B- oder C-Infektionen waren bei betroffenen Patienten bereits vor HSCT diagnostiziert.

3.1.3.3 Pulmonale Funktionsstörungen

Zu den pulmonalen Komplikationen gerechnet werden die akute respiratorische Insuffizienz mit O₂-Bedarf sowie Störungen in der Lungenfunktion. Neun Patienten (3,9 %) litten an respiratorischer Insuffizienz. Bei 88,8 % (n=8) dieser Patienten war eine mechanische Ventilation erforderlich. Ursächlich waren aufgrund von Pilzinfektionen ausgelöste schwere Pneumonien, Fieber ohne Fokus mit respiratorischer Verschlechterung sowie ein in einem Fall aufgetretenes akutes Lungen-Schädigungs-Syndrom (engl. Acute Respiratory Distress Syndrom, ARDS). In der Lungenfunktion zeigten 55 Patienten (24,0 %) auffällige

Werte, hinweisend auf eine pulmonale Dysfunktion. Untersuchte Patienten zeigten dahingehend größtenteils keine klinischen Auffälligkeiten. Am häufigsten dokumentiert wurden restriktive Ventilationsstörungen, aber auch obstruktive Ventilationsstörungen und eine verminderte TLC.

3.1.3.4 Schleimhautulzerationen

Therapiebedürftige, schwerste Schleimhautulzerationen nach erfolgter HSCT im Zeitfenster des stationären Aufenthaltes erlitten sieben Patienten (3,1 %), ätiologisch am ehesten infektiös bedingt. Hiervon abgegrenzt wurden Schleimhautulzerationen als Reaktion einer GvHD.

3.1.3.5 ZNS-Störungen

Bei acht Patienten (3,4 %) zeigten sich ZNS-Störungen in Form von Krampfanfällen, welche aufgrund der Vorerkrankung PRES durch Infektionen hier im Besonderen bei Fieberanstieg hervorgerufen wurden.

3.1.3.6 Transplantatabstoßung

Bei zwei Patienten (0,9 %) stieß der Empfängerorganismus die transplantierten Zellen ab. In einem Fall wurde die Diagnose des Transplantatversagens (Graft Failure) klinisch gestellt. Aufgrund palliativer Situation wurde auf eine KMP in diesem Fall verzichtet. Bei einem weiteren Patienten wurde die KMP zur Diagnosestellung durchgeführt.

3.1.3.7 Insuffizienz der Nierenfunktion

Insgesamt 16 Patienten (7,0 %) zeigten in den Nachsorgeuntersuchungen dauerhaft (>100 Tage post - HSCT) erhöhte Kreatinin-Werte, welche Hinweise auf eine chronische Niereninsuffizienz geben. Drei Patienten aus genanntem Kollektiv (1,3 %) zeigten im Rahmen der Therapie eine akute Niereninsuffizienz, zurückzuführen auf Arzneimittel mit unerwünschter nephrotoxischer Nebenwirkung. In einem Fall konnten direkt Rückschlüsse auf die Therapie mit Cyclosporin A (CsA) gezogen werden.

3.1.3.8 Kardiovaskuläre Komplikationen

Aufgetretene kardiovaskuläre Komplikationen waren Kardiomyopathien, pathologische EKG-Veränderungen, Blutdruckentgleisungen, Thrombosen und Embolien. 13 Patienten (5,7 %) wiesen in der kardiologischen Untersuchung Anzeichen für eine Kardiomyopathie auf. In allen Fällen wurde ein Schweregrad I diagnostiziert, welcher bei untersuchten Patienten regelmäßiger Kontrollen, jedoch keiner operativen oder medikamentösen Therapie bedarf. Zur apparativen Diagnostik vor und im Laufe einer HSCT gehören die Aufzeichnung eines EKGs sowie nicht-invasive Blutdruckmessungen. 25 Patienten (10,9 %) wiesen Pathologien in den EKG-Ableitungen auf, 24 Patienten (10,5 %) hatten eine therapiebedürftige Blutdruckentgleisung; 22 davon arterielle Hypertonien, zwei Patienten katecholaminpflichtige Hypotonien. 29 Patienten (12,7 %) erlitten während der Therapie Thrombosen oder Embolien.

3.1.3.9 Sekundärmalignome

Bei einem Patienten (0,4 %) mit Lymphgranulomatose (Hodgkin Lymphom) als Grunderkrankung entwickelte sich innerhalb des Untersuchungszeitraumes ein myelodysplastisches Syndrom (MDS).

3.1.3.10 Pathologische Befunde in der Audiometrie

Bei 26 Patienten (11,4 %), die sich einer Ton-Audiometrie unterzogen, wurde eine Hörminderung festgestellt. Zur Therapiebedürftigkeit kann keine Aussage getroffen werden.

3.1.3.11 Psychosoziale Belastung

Psychosoziale Auffälligkeiten, die einer kinder- und jugendpsychiatrischen Therapie bedurften, wurden in insgesamt 18 Fällen (7,9 %) festgestellt. Ängste und Stimmungsschwankungen ohne Therapiebedarf wurden nicht berücksichtigt.

Tab. 7: Komplikationen im Gesamtkollektiv unter Angabe der absoluten Zahl sowie Prozentangaben.

	n	%
Anzahl der Patienten	229	100
Komplikationen gesamt		
• ja	170	74,2
• nein	59	25,8
Endokrinologische Komplikationen	116	50,7
Infektionen		
• virale Reaktivierung:	36	16,2
- chronisch	4	1,7
- transient	32	14,0
• schwere bakterielle Infektion/Sepsis	12	5,2
• schwere Mykose	4	1,7
Pulmonale Komplikationen		
• akute respiratorische Insuffizienz	9	3,9
• pathologische Lungenfunktionswerte	55	24,0
schwere Schleimhautulzerationen nach HSCT	7	3,1
ZNS-Störungen	8	3,5
Niereninsuffizienz	16	7,0
Transplantatabstoßung	2	0,9
Kardiovaskuläre Komplikationen		
• Kardiomyopathie	13	5,7
• EKG-Veränderungen	25	10,9
• RR-Entgleisungen	24	10,5
• Thrombosen/Embolien	29	12,7
Sekundärmalignome	1	0,4
Pathologische Werte in der Audiometrie	26	11,4
Psychosoziale Auffälligkeiten	18	7,8

3.1.4 Einflussfaktor Grunderkrankung auf das Auftreten von Komplikationen

Für das Auftreten bestimmter Komplikationen können unterschiedliche Faktoren eine Rolle spielen. Untersucht wird im Folgenden die Verteilung aller Komplikationen auf die Diagnosegruppe. Hier ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Diagnosegruppen. Mit 91,8 % hatte die Diagnosegruppe der Leukämien insgesamt das höchste Risiko, Komplikationen zu erleiden. In Bezug auf einzelne Komplikationen waren an Leukämie erkrankte Patienten mit 10,4 % einem erhöhten Risiko ausgesetzt, akute respiratorische Insuffizienzen zu erleiden. Auch bei pathologischen Blutdruckwerten mit 19,2 %, sowie beim Auftreten von Thrombosen/Embolien mit 23,3 % waren Leukämiepatienten die Gruppe mit den meisten betroffenen Patienten. Bei 39,3 % der Patienten in der Eingruppierung bei „anderen Erkrankungen“ wurden am häufigsten virale Reaktivierungen sowie in dieser Gruppe bei 25,0 % schwere bakterielle Infektionen/Sepsis diagnostiziert. Auch litten Patienten dieser Diagnosegruppe mit 17,9 % am häufigsten an chronischer Niereninsuffizienz und zeigten mit 14,3 %, neben den Patienten mit Leukämien mit 13,7%, die häufigsten psychosozialen Störungen. Veränderungen der Lungenfunktion nach HSCT wiesen mit 36,4 % überwiegend an Lymphomen erkrankte Patienten auf. Ebenfalls signifikant mehrheitlich, bei insgesamt 68,2 %, traten in dieser Gruppe Pathologien in der Hypophysen-Gonaden-Achse auf. Detaillierte Zahlen finden sich in Tabelle 8.

Tab. 8: Verteilung der Komplikationen auf die Diagnosegruppen unter Angabe der p-Werte und Angabe der Testanwendung innerhalb der Gesamtkohorte.

	Leukämien	Lymphome	solide Tumoren	ZNS - Tumoren	andere Erkrank.	p - Wert
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Komplikationen						<.001^{Chi2}
• ja	67 (91,8)	19 (86,4)	35 (53,8)	25 (61,0)	24 (85,7)	
• nein	6 (8,2)	3 (13,6)	30 (46,2)	16 (39,0)	4 (14,7)	
Infektionen						<.001^{Chi2}
• virale	18 (24,7)	1 (4,5)	4 (6,5)	2 (4,5)	11 (39,3)	
Reaktivierung						
- chronisch	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (10,7)	
- transient	16 (21,9)	1 (4,5)	4 (6,5)	3 (6,8)	8 (28,6)	
• schwere bakterielle Infektion / Sepsis	5 (6,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (25,0)	<.001^{EF}
• schwere Mykosen	2 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (7,1)	.138 ^{EF}
schwere Schleimhaut-ulzerationen	3 (4,1)	1 (4,5)	2 (3,2)	0 (0,0)	1 (3,6)	.706 ^{EF}
ZNS – Störungen	5 (6,8)	1 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (7,1)	.057 ^{EF}
Kardiovaskuläre Komplikationen						
• Kardiomyopathie	6 (8,2)	3 (13,6)	2 (3,2)	1 (2,3)	1 (3,6)	.258 ^{EF}
• EKG – Veränderungen	5 (6,8)	3 (13,6)	5 (8,1)	6 (9,2)	6 (21,4)	.244 ^{EF}
• Thrombosen / Embolien	17 (23,3)	3 (13,6)	2 (3,2)	3 (4,6)	4 (14,2)	.003^{EF}
• Blutdruck – Entgleisungen	14 (19,2)	3 (13,6)	2 (3,2)	2 (4,5)	3 (10,7)	.006^{Chi2}
Pulmonale Komplikationen						
• akute respiratorische Insuffizienz	8 (10,4)	0 (0,0)	1 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	.020^{EF}
• Veränderungen in der Lungen-funktion	23 (31,5)	8 (36,4)	13 (21,0)	2 (4,5)	0 (0,0)	.008^{Chi2}
Niereninsuffizienz	4 (5,5)	3 (13,6)	1 (1,6)	3 (6,8)	5 (17,9)	.040^{EF}
Transplantat-abstoßung	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,6)	.512 ^{L+}
Sekundärmalignome	0 (0,0)	1 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	.092 ^{EF}
auffällige Audiometrie	5 (6,8)	4 (18,2)	6 (9,7)	7 (15,9)	4 (14,3)	.441 ^{Chi2}
endokrinologische Auffälligkeiten	42	15	23	23	13	.028^{Chi2}
• Schilddrüse	5 (1,4)	4 (18,2)	3 (4,6)	6 (14,6)	4 (14,3)	.136 ^{EF}
• Wachstum	12 (16,4)	2 (9,1)	7 (10,8)	11 (26,8)	1 (3,6)	.069 ^{FE}
• Gonaden	30 (41,1)	15 (68,2)	15 (23,1)	16 (39,0)	9 (32,1)	.003^{Chi2}
psychosoziale Auffälligkeiten	10 (13,7)	1 (4,8)	1 (1,6)	2 (4,5)	4 (14,3)	.040^{EF}

3.1.5 Komplikationen in Bezug auf das Geschlecht,

Auf das Geschlecht bezogen kann kein signifikanter Unterschied zum Auftreten von Komplikationen allgemein errechnet werden. Bei den endokrinologischen Auffälligkeiten zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der Geschlechterverteilung. 60,0 % der weiblichen Patienten zeigen hormonelle Störungen. Ein signifikant höherer Anteil, mit 46,7%, im weiblichen Geschlecht weist Störungen der Hypophysen-Gonaden-Achse auf. Tabelle 9 gibt einen Überblick.

Tab. 9: Komplikationen in Bezug auf das Geschlecht unter Angabe der Komplikationsart, Anzahl, Prozent und p-Werte.

	n (%)	p-Wert
Anzahl der Patienten	229 (100)	
Komplikationen aufgetreten bei		.368 ^{Chi2}
• weiblichen Patienten		
- ja	81 (77,1)	
- nein	24 (22,9)	
• männlichen Patienten		
- ja	89 (71,8)	
- nein	35 (28,2)	
Endokrinologische Auffälligkeiten		.012^{Chi2}
• weiblich	63 (60,0)	
• männlich	53 (42,7)	
- Gonaden		.012^{Chi2}
• weiblich	49 (46,7)	
• männlich	36 (29,0)	

3.1.6 Konditionierungstherapien in Bezug auf die Diagnosegruppen

Nachfolgende Tabelle 10 enthält eine Auflistung der Konditionierungstherapien in Bezug zu den Diagnosegruppen. Es ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der TBI, der Schädelbestrahlung und dem Erhalt von Cyclophosphamid, Busulfan/Melphalan sowie platinhaltiger Medikamente in der Konditionierung. Patienten mit Leukämie als Grunderkrankung erhielten in 39,7 % der Fälle die meisten Ganzkörperbestrahlungen. Schädel-

bestrahlungen wurden am häufigsten bei der Diagnosegruppe der ZNS-Tumoren in 18,2 % durchgeführt. In der Konditionierungsphase wurden 46,4 % der Patienten mit „anderen Erkrankungen“ mit Cyclophosphamid therapiert. 92,2 % dieser Patienten erhielten eine Busulfan/Melphalan-basierte Konditionierung. Platinhaltige Medikamente wurden in der Patientengruppe mit ZNS-Tumoren mit 96,4 % am häufigsten verabreicht. Kein Leukämiepatient erhielt eine Konditionierung mit platinhaltigen Therapeutika.

Tab. 10: Medikamente und Bestrahlung im Rahmen der Konditionierung mit Verteilung auf die Diagnosegruppen unter Angabe absoluter Zahlen, Prozent- und p-Werte.

	Leukämien	Lymphome	solide Tumoren	ZNS-Tumoren	andere Erkrank.	p-Wert
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
TBI						<.001^{Chi2}
• ja	29 (39,7)	4 (18,2)	6 (9,2)	0 (0,0)	1 (3,6)	
• nein	44 (60,3)	18 (81,8)	59 (90,7)	41 (100,0)	27 (96,4)	
Schädelbestrahlung						.013^{EF}
• ja	9 (12,3)	1 (4,5)	1 (1,5)	8 (18,2)	4 (14,3)	
• nein	64 (87,7)	21 (95,5)	64 (98,5)	33 (80,5)	24 (85,7)	
Cyclophosphamid						.015^{Chi2}
• ja	25 (34,2)	4 (18,2)	11 (17,7)	16 (39,0)	13 (46,4)	
• nein	48 (65,8)	18 (81,8)	54 (83,1)	25 (61,0)	15 (53,6)	
Busulfan/Melphalan						<.001^{Chi2}
• ja	38 (52,1)	15 (68,2)	37 (56,9)	13 (29,5)	26 (92,9)	
• nein	35 (47,9)	7 (31,8)	28 (43,1)	28 (68,3)	2 (7,1)	
Platinhaltige Medikamente						<.001^{Chi2}
• ja	0 (0,0)	3 (13,6)	15 (23,1)	16 (39,0)	1 (3,6)	
• nein	73 (100,0)	19 (86,4)	50 (76,9)	25 (61,0)	27 (96,4)	

3.1.7 Nachtherapie, Follow-up, Event-free Survival und Overall Survival

In manchen Fällen ist nach erfolgter Stammzelltransplantation eine Nachtherapie erforderlich. Insgesamt wurde bei 97 Patienten (42,4 %) eine Nachtherapie

in Form einer Re-Transplantation, eine Nachbestrahlung oder nach allogener HSCT eine DLI nachtherapiert. Bei 57 Patienten (24,9 %), bei denen nach der ersten HSCT keine Remission erreicht werden konnte oder auch aufgrund geplanter Tandem-Stammzelltransplantationen, erfolgte eine Re-Transplantation. 23 Patienten (10,0 % der Gesamtkohorte; 18,3 % der allogenen Patienten) erhielten nach HSCT eine DLI (engl. Donor-Lymphozyten Infusion = Spender-Lymphozyten-Gabe). Bei 20 Patienten (8,7 %) war eine Nachbestrahlung des Tumors notwendig. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes erlitten 42 Patienten (18,3 %) ein Rezidiv. Bei drei Patienten (1,3 %) war es möglich, eine stabile Resttumorerkkrankung (engl. Stable Disease, SD) zu erreichen. In 23 Fällen (10,0 %) konnte die Tumorprogression trotz maximaler Therapie nicht verhindert werden. Zum zeitlichen Endpunkt der Beobachtung befanden sich 123 Patienten (53,7 %) in Remission. TRM (engl. Transplantation-related Mortality, TRM = Transplantations-assoziierte Sterblichkeit): neun Patienten (3,9 %) starben innerhalb 100 Tagen nach HSCT, 24 Patienten (10,5 %) innerhalb eines Jahres nach HSCT und 25 Patienten (10,9 %) innerhalb zwei Jahren nach HSCT. Bei den gezählten Patienten innerhalb eines und innerhalb zwei Jahren nach HSCT sind alle Patienten mit eingerechnet. Einzeln betrachtet starben innerhalb eines Jahres nach HSCT 15 Patienten, innerhalb zwei Jahren ein Patient (siehe Zahlen in Klammern), 5 Patienten (2,9%) sind an anderen Ursachen verstorben. 47 Patienten (20,5 %) waren infolge ihrer Grunderkrankung verstorben. 29 Patienten (12,6 %) sind zum Zeitpunkt der Beobachtung am Leben, bisher konnte jedoch keine Remission erreicht werden; diese Patienten werden im Follow-up als „mit der Krankheit lebend“ (engl. Alive with disease) bezeichnet. Insgesamt sind innerhalb des Beobachtungszeitraumes von gesamt 229 Patienten 77 Patienten (33,6 %) verstorben, 152 Patienten (66,4 %) lebend. Das ereignisfreie Überleben (Event-free Survival) ist im Mittel bei 916,500 Tagen mit einem Median von 460,000 Tagen und einem Standardfehler von 138,099 Tagen zu verzeichnen. Berechnet wurde für das Gesamtkollektiv auch das Gesamtüberleben (Overall Survival). Als Mittelwert ergaben sich hier 2401,799 Tage mit einem Standardfehler von 127,848. Detaillierte Angaben finden sich in Tabelle 11.

Tab. 11: Patientenzahlen der Gesamtkohorte für Arten der Nachtherapien, aufgetretener Rezidive, einer SD, eines Tumorprogresses sowie das Follow-up im Patientenkollektiv.

	n	%
Anzahl der Patienten	229	100
Anzahl der Patienten mit erfolgter Nachtherapie	97	42,4
Art der Nachtherapie		
• Re-Transplantation	57	24,9
• DLI-Gabe	23	10,0
• Nachbestrahlung	20	8,7
Rezidiv, SD, Tumorprogress		
• Rezidiv	42	18,3
• SD	3	1,3
• Tumorprogression	23	10,0
Re-Transplantations-Kombinationen		
• autolog/autolog	26	11,4
• autolog/allogen	4	1,7
• allogen/allogen	12	5,2
• > 2 Transplantationen	7	3,1
Follow-up im gesamten Patientenkollektiv		
• Remission	123	53,7
• TRM		
- innerhalb 100 Tage nach HSCT	9	3,9
- innerhalb 1 Jahr nach HSCT	24	10,5
- innerhalb 2 Jahre nach HSCT	25	10,9
• Alive with disease	29	12,6
• Died of disease	47	20,5
• Other cause of death	5	2,9
Überleben zum Beobachtungsendpunkt		
- lebend	152	66,4
- verstorben	77	33,6
Event-free Survival in Tagen		
• Mittelwert	916,500	
• Median	460,000	
• Standardfehler	138,099	
Overall Survival in Tagen		
• Mittelwert	2401,799	
• Standardfehler	127,848	

Tabelle 12 zeigt die Notwendigkeiten der verschiedenen Nachtherapien, das Auftreten von Rezidiven, eine stabile Resterkrankung (engl. SD = Stable disease) sowie Tumorprogression, das Follow-up, die Anzahl an bis zum Ende der Beobachtung lebender sowie die Anzahl verstorbener Patienten in Bezug auf die Diagnosegruppen. Es zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen in der Untersuchung der Verteilung der Nachtherapien, dem Auftreten von Rezidiven, einer erreichten SD, im Gesamt-Follow-up und im Überleben. Die Notwendigkeit einer nach der Transplantation erneuten DLI-Gabe war bei den Leukämien bei 19 Patienten (26,0 %) innerhalb der Diagnosegruppen signifikant am höchsten. In keinem Fall und somit am seltensten war die DLI bei den ZNS-Tumoren erforderlich. Auch bei den Re-Transplantationen ist eine Signifikanz innerhalb der Diagnosegruppen erkennbar. Bei den ZNS-Tumoren bei 18 Patienten (40,9 %) sowie bei den soliden Tumoren bei 20 Patienten (35,7 %) war diese Form der Nachtherapie die am häufigsten angewandte. Nachtransplantiert wurde bei sieben Patienten (9,5 %) nach einer bereits transplantierten Leukämieerkrankung am seltensten. In Bezug zu erforderlichen Nachbestrahlungen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen. Rezidive traten nach HSCT am häufigsten bei den Grunderkrankungen solide Tumoren bei 19 Patienten (30,6 %) und der Leukämien bei 17 Patienten (23,3 %) der Fälle auf. In diesen beiden Gruppen besteht somit das höchste Risiko, ein Rezidiv zu erleiden. Im Follow-up zeigte die Gruppe der Lymphome die höchste Remissionsrate mit 72,7 %; die wenigsten Patienten mit 35,4 % zeigten sich nach Therapie in der Gruppe der soliden Tumoren in Remission. Die Sterberate war bei der Gruppe der soliden Tumoren mit am höchsten (55,4 %), bei der Gruppe der Patienten mit anderen Erkrankungen mit 7,1 % am niedrigsten.

Tab. 12: Verteilung der Nachtherapien, Rezidive, SD, Tumorprogression sowie das Follow-up und Überleben in Bezug auf die Diagnosegruppe.

	Leukämien	Lymphome	solide Tumoren	ZNS-Tumoren	andere Erkrank.	p-Wert
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Art der Nachtherapie						
• DLI	19 (26,0)	1 (4,5)	2 (3,6)	0 (0,0)	1 (3,5)	<.001^{EF}
• Re-Transplant	7 (9,5)	7 (31,8)	20 (35,7)	18 (40,9)	5 (17,6)	<.001^{Chi2}
• Nachbestrahlung	3 (4,1)	3 (13,6)	8 (14,3)	4 (9,1)	2 (7,1)	.125^{EF}
Rezidiv, SD, Tumorprogress						
• Rezidiv	17 (23,3)	4 (18,2)	19 (30,6)	3 (6,8)	1 (3,6)	.011^{FE}
• SD	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)	2 (4,5)	0 (0,0)	
• Tumorprogress	5 (6,8)	1 (4,4)	8 (12,9)	7 (15,9)	2 (7,1)	
Gesamt-Follow-up						
• Remission	42 (57,5)	16 (72,7)	23 (35,4)	22 (53,7)	20 (71,4)	.033^{EF}
• TRM	5 (6,8)	1 (4,5)	15 (23,1)	1 (2,1)	3 (10,7)	
• Alive with disease	9 (12,3)	1 (4,5)	6 (9,7)	9 (20,5)	4 (14,3)	
• DOD	13 (17,8)	4 (18,2)	21 (33,9)	9 (20,5)	0 (0,0)	
• Other cause of death	4 (5,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,6)	
Überleben zum Beobachtungsende						
• lebend	51 (70,0)	17 (77,3)	29 (44,6)	29 (70,7)	26 (92,9)	.008^{Chi}
• verstorben	22 (30,0)	5 (22,7)	36 (55,4)	12 (29,3)	2 (7,1)	

3.2 Gruppe 2: Klassifizierung der Patienten in Subgruppen

Für die weiterführende Analyse der vorliegenden Daten wurden die Patienten in Subgruppen unterteilt. Die eine Gruppe beinhaltet die Patienten, die Stammzellen von einem Fremdspender, somit allogene Stammzellen erhalten haben. Die andere Gruppe wurde mit den eigenen, demnach autologen Stammzellen therapiert. Neben den Patientencharakteristika werden aufgetretene Komplikationen allgemein sowie anhand einzelner Diagnosegruppen im Vergleich allo- gen/autolog dargestellt und auf Signifikanz getestet. Für bestimmte Kriterien folgt eine Datenanalyse innerhalb der allogenen transplantierten Patientengruppe. Dargestellt wird hier im Besonderen das Auftreten einer aGvHD oder cGvHD.

3.2.1 Art der HSCT, Geschlecht, Alter und Diagnosegruppen

Von den insgesamt 229 transplantierten Patienten erhielten 126 Patienten (55,0 %) Stammzellen von einem Fremdspender, wurden somit allogene transplantiert. 103 Patienten (45,0 %) wurden vor einer notwendigen Hochdosis-Chemotherapie oder Bestrahlung eigene Stammzellen entnommen und im Anschluss reinfundiert und somit autolog transplantiert. Bei der Berechnung der Geschlechterverteilung ergeben sich signifikante Unterschiede. Bei der allogenen HSCT waren 75 Patienten (59,5 %) männlich. Bei der autologen Patientengruppe war der Großteil mit 54 Patienten (52,4 %) weiblich. Beim Altersvergleich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen. Anders jedoch beim Alter zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation. Hier wurde berechnet, dass die Patienten für eine allogene HSCT, den Median betreffend, um vier Jahre älter waren als bei autologer HSCT. Die Verteilung für Transplantationsform, Geschlecht und Alter ist in Tabelle 13 dargestellt.

Tab. 13: Verteilung nach Art der Stammzelltransplantation allogener oder autolog. Geschlechterverteilung bei allogener/autologer Stammzelltransplantation, Patientenalter bei ED und bei HSCT unter Angabe des Mittelwerts, Medians, der s und des IQR.

	n		%		
Anzahl der Patienten	229		100		
Form der HSCT					
• allogener	126		55,0		
• autolog	103		45,0		
	allogener		autolog		p-Wert
	n	%	n	%	
Anzahl der Patienten	126	100	103	100	
Geschlechterverteilung					.047^{EF}
• weiblich	51	40,5	54	52,4	
• männlich	75	59,5	49	47,6	
Alter bei Erstdiagnose					.467^{MWU}
• Mittelwert	7,30		6,32		
• Median	7,00		3,5		
• s	6,278		5,789		
• IQR	13		11		
Alter bei HSCT					.045^{MWU}
• Mittelwert	9,39		7,42		
• Median	9,00		5,00		
• s	6,826		6,077		
• IQR	12		11		

3.2.2 Diagnosegruppen, Stammzellherkunft und Graft-Manipulation im Vergleich

Es zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen autologer und allogener Transplantationsgruppe bezüglich der Verteilung der Diagnosegruppen. Leukämiekranke Patienten wurden in unserem Kollektiv ausschließlich allogener transplantiert. Sie sind Hauptvertreter bei den allogener transplantierten Patienten mit 73 (57,9 %). Lymphome traten bei der allogenen Gruppe bei zwölf Patienten (9,5 %) auf, bei der autologen Gruppe bei zehn Patienten (9,7 %). Solide Tumoren wurden bei den allogener Transplantierten bei 13 Patienten (10,3 %) diagnostiziert, bei den autolog transplantierten Kindern stellt diese Diagnosegruppe den

größten Anteil mit 52 Patienten (50,5 %). ZNS-Tumoren fanden sich bei 41 Patienten (39,8 %), welche ausschließlich autolog transplantiert wurden. Andere Erkrankungen, die einer HSCT bedurften, fanden sich bei der allogenen Gruppe bei 28 Kindern (22,2 %), in keinem Fall innerhalb der autologen Patientengruppe. Statistisch ergeben sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der Stammzellquellen. Die Herkunft der Stammzellen aus peripherem Blut, Knochenmark oder einem Zellgemisch aus beiden verteilte sich auf die allogenen transplantierten Patienten mit 102 peripheren Stammzellentnahmen (81,0 %). 22 Entnahmen (17,5 %) erfolgten aus dem Knochenmark. In zwei Fällen (1,5 %) wurden die Stammzellen aus Nabelschnurblut gewonnen. Für die Gewinnung autologer Stammzellen wurde ausschließlich die Stammzellapherese angewandt. Bei der Graft-Manipulation ergeben sich zwischen den Gruppen signifikante Unterschiede. Für die allogene Stammzelltransplantation wurden 42 Transplantate (33,3 %) vor Übertragung auf den Empfänger weiterbearbeitet. Sechs Zellgemische (4,8 %) wurden CD34⁺-depletiert. Bei 25 Entnahmen (19,8 %) wurde eine kombinierte CD3⁺/CD19⁺-Depletion vorgenommen. Bei acht Transplantaten (6,3 %) wurden aus dem Zellgemisch CD19⁺-Zellen und T-Zellen, welche α – und β -Rezeptoren enthalten, vor Transfusion eliminiert. Drei Patienten (2,4 %) erhielten teilweise T-Zell-depletierte Fremdzellen. Vor autologer Stammzelltransplantation wurden mit 23 Zell-Entnahmen (22,3 %) wesentlich weniger Stammzellen vor Re-Infusion bearbeitet. Bei 22 Patienten wurden die eigenen CD34⁺-Stammzellen aus dem Zellgemisch entnommen und als hochreines Stammzelltransplantat nach Hochdosis-Chemo- oder Strahlentherapie reinfundiert. Einen Überblick über die Verteilungen und p-Werte gibt Tabelle 14.

Tab. 14: Diagnosegruppe, Stammzellherkunft, Graftmanipulation im Vergleich bei allo-gener/autologer HSCT im Vergleich unter Angabe der p-Werte.

	allogen		autolog		p-Wert
Anzahl der Patienten	126		103		
Diagnosegruppe					<.001^{Chi2}
• Leukämien	73	57,9	0	0,0	
• Lymphome	12	9,5	10	9,7	
• solide Tumoren	13	10,3	52	50,5	
• ZNS-Tumoren	0	0,0	41	39,8	
• andere Erkrankungen	28	22,2	0	0,0	
Stammzellherkunft					<.001^{FE}
• Peripheres Blut	102	81,0	103	100,0	
• Knochenmark	22	17,5	0	0,0	
• Nabelschnur	2	1,5	0	0,0	
Graft-Manipulation					<.001^{EF}
• keine	84	66,7	80	77,7	
• CD34 ⁺	6	4,8	22	21,4	
• CD3 ⁺ /CD19 ⁺ -Depletion	25	19,8	0	0,0	
• TZR $\alpha\beta$ /CD19 ⁺ - Depletion	8	6,3	0	0,0	
• partielle T-Zell-Depletion	3	2,4	0	0,0	

3.2.2.1 Gruppe 3: HLA und Verwandtschaftsgrad bei allogener HSCT

Das humane Leukozyten-Antigen (HLA) unterscheidet sich nur innerhalb der allogenen Gruppe. Bei der autologen Gruppe sind die Zellen HLA-ident, da bei dieser Form Spender und Empfänger dieselbe Person sind. Bei den allogen transplantierten Kindern war es möglich, in 93 Fällen (73,8 %) einen HLA-identen Fremdspender zu finden. Bei 24 Patienten (19,1 %) konnten Zellen eines haploidenten Familienspenders transplantiert werden. In neun Fällen (7,1 %) wurde aufgrund eines fehlenden identischen oder haploidenten Spenders trotz eines Mismatches (9/10) transplantiert. Bei 27 Patienten (21,4 %) konnten HLA-übereinstimmende Geschwisterstammzellen (engl. Sibling) übertragen werden. Die Mutter war bei 17 Patienten (13,5 %) Spenderin, der Vater bei acht Patienten Spender (6,3 %). Der größte Anteil an Spendern war der unverwandte Fremdspender (engl. Unrelated Donor, UD). Einen Überblick gibt Tabelle 15.

Tab. 15: Verteilung HLA sowie Verteilung der Spender nach Verwandtschaftsgrad innerhalb der allogenen Gruppe.

Anzahl der Patienten	allogen	
	n	%
HLA		
• ident	93	73,8
• haploident	24	19,1
• mismatch (9/10)	9	7,1
Verwandtschaftsgrad		
• Sibling	27	21,4
• Vater	8	6,3
• Mutter	17	13,5
• Unrelated Donor	74	58,7

3.2.3 Vortherapien im Vergleich

Bei der Beobachtung der Vortherapien zwischen den beiden Gruppen allo/auto-HSCT zeigen sich signifikante Unterschiede. Insgesamt wurden vor allogener HSCT 93 Patienten (73,8 %), vor der autologen HSCT alle 103 Patienten (100,0 %) vortherapiert. Innerhalb der allogenen Gruppe unterzogen sich 41 Patienten (32,5 %) einer alleinigen Chemotherapie, ebenso 73 Patienten (70,9 %) der autologen Gruppe. Eine kombinierte Chemo- und Strahlentherapie erhielten 48 Patienten (38,1 %) mit nachfolgend allogener HSCT; 73 Patienten (70,9 %) der autologen Gruppe. Eine tabellarische Übersicht gibt Tabelle 16.

Tab. 16: Vortherapie im Vergleich zwischen der allogenen und der autolog transplantierten Patientengruppe.

Anzahl der Patienten	allogen		autolog		p-Wert
	n	%	n	%	
Vortherapie					
• ja	93	73,8	103	100,0	<.001 ^{Chi2}
• nein	33	26,2	0,0	0,0	<.001 ^{Chi2}
Therapie- Kombinationen					
• ausschließlich Chemotherapie	41	32,5	73	70,9	<.001 ^{Chi2}
• Chemotherapie + Bestrahlung	48	38,1	29	28,2	.124 ^{Chi2}

3.2.4 Zell-Rekonstitution nach allogener und autologer HSCT

Der Grenzwert von >500/ μ l bei den neutrophilen Granulozyten wurde innerhalb des Beobachtungszeitraumes bei der allogenen Gruppe bei 122 Patienten (96,8 %) und bei der autologen Gruppe bei 103 (100 %) erreicht. Den Referenzwert von >1000/ μ l bei den Leukozyten erreichten bei den allogenen transplantierten Patienten 121 (96,0 %) und bei den autolog transplantierten 101 (98,1 %). Bei der Zellreihe der Thrombozyten wurde der Referenzwert bei 50.000/ μ l festgelegt. 110 (87,3 %) der allogenen Gruppe und 88 (85,4 %) der autologen Gruppe erreichten diesen Wert bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes. Das Engraftment der neutrophilen Granulozyten war nach autologer HSCT schneller als nach allogener HSCT. Es ergaben sich rechnerisch Mediane von autolog 11,00 Tagen und allogen 16,00 Tagen. Die Überschreitung der Leukozyten >1000/ μ l wurde bei der allogenen Gruppe mit einem Median von 15,00 Tagen, bei der autologen von 11,00 Tagen erreicht. Der Grenzwert der Thrombozyten wurde hier aufgrund des sinkenden Risikos für Spontanblutungen ab einem Wert von 50.000/ μ l festgelegt. Nach autologer Transplantation wurde ein Median von 10,00 Tagen bis zum Erreichen errechnet, nach allogener wurde dieser Wert fünf Tage später, nach 16,00 Tagen, erreicht. Die CD3⁺-Zellen, eine Untergruppe der Lymphozyten, stellen etwa ein Drittel der T-Zellen dar. Beim Engraftment mit einem Grenzwert von >1000/ μ l zeigte sich hier im Gegensatz zu vorherigen Zellreihen nach allogener HSCT ein schnelleres En-

graftment. Der Median lag nach einer allogenen Stammzellübertragung bei 237,00 Tagen, nach autologer HSCT bei 254,00 Tagen. Die CD45RA⁺-Lymphozyten sind, wie auch die CD3⁺-Zellen ein relevanter Marker zur Beurteilung der Rekonstitution der Immunkompetenz des Patienten. Als Normwerte gelten 30 % bis 70 %. Im Folgenden wird die Rekonstitution zwischen den beiden Gruppen bei der Überschreitung von 10 % sowie von 30 % (untere Grenze des Normalwerts) untersucht. Bei den Berechnungen der unabhängigen Stichproben ergab sich ein signifikant schnelleres Erholen der Zellen >10 % sowie auch >30 % nach allogener Stammzellübertragung. Der Median >10 % der CD45RA⁺-Lymphozyten nach allogener HSCT lag in untersuchter Kohorte bei 88,00 Tagen, nach autologer Stammzelltransplantation bei 94,50 Tagen. Der Median in Tagen bei Überschreitung der 30 %-Marke der CD45RA⁺-Lymphozyten nach alloHSCT wurde bei 130,50, nach autoHSCT bei 160,00 Tagen errechnet. Die Zellerholung zeigt in diesen Zellreihen ein signifikant schnelleres Erreichen nach allogener HSCT. Die CD19⁺-Zellen wiesen im Unterschied zu vorher benannten Zellarten im Engraftment keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Subgruppen auf. In manchen Fällen fehlte die Dokumentation, wie in den Tabellen angegeben. Die Prozentwerte wurden immer von den ursprünglichen Patientenzahlen allogene n=126, autolog n=103 ausgehend berechnet. Mittelwert, Median, s, IQR in Tagen sowie die errechneten p-Werte können Tabelle 17 entnommen werden.

Tab. 17: Zellengraftment im Vergleich nach allogener und nach autologer HSCT unter Angabe der p-Werte, des Mittelwertes, Medians, der Standardabweichung sowie des IQR in Tagen.

Anzahl der Patienten	allogen		autolog		p-Wert
	n	%	n	%	
1. Neutrophile Granulozyten					.020^{MWU}
Grenzwert: >500/ μ l					
• erreicht	122	96,8	103	100,0	
• nicht erreicht	2	1,6	0	0,0	
• nicht dokumentiert	2	1,6	0	0,0	
• Mittelwert	74,70		48,07		
• Median	16,00		11,00		
• Standardabweichung	415,419		327,500		
• IQR	8		5		
2. Leukozyten					
Grenzwert: >1000/ μ l					
• erreicht	121	96,0	101	98,1	
• nicht erreicht	4	3,2	2	1,9	
• nicht dokumentiert	1	0,8	0	0,0	
• Mittelwert	77,45		47,25		
• Median	15,00		11,00		
• Standardabweichung	440,803		324,070		
• IQR	7		3		
3. Thrombozyten					.001^{MWU}
Grenzwert: >50.000/ μ l					
• erreicht	110	87,3	88	85,4	
• nicht erreicht	8	6,3	1	1,0	
• nicht dokumentiert	8	6,3	14	13,6	
• Mittelwert	25,18		13,87		
• Median	16,00		10,00		
• Standardabweichung	44,158		40,515		
• IQR	15,00		15,00		

4. CD3⁺-Lymphozyten Grenzwert: >1000/μl					.035^{MWU}
<ul style="list-style-type: none"> • erreicht • nicht erreicht • nicht dokumentiert 	84 27 15	66,7 21,4 11,9	34 38 31	33,0 36,9 30,1	
<ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert • Median • Standardabweichung • IQR 	353,93 237,00 403,681 358		451,26 254,00 510,610 637		
5. CD45RA⁺-Lymphozyten Grenzwert: >10 %					.004^{MWU}
<ul style="list-style-type: none"> • erreicht • nicht erreicht • nicht dokumentiert 	99 13 14	78,6 10,3 11,1	58 12 33	56,3 11,7 32,0	
<ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert • Median • Standardabweichung • IQR 	155,33 88,00 208,340 157		170,91 94,50 249,600 199		
6. CD45RA⁺-Lymphozyten Grenzwert: >30 %					.005^{MWU}
<ul style="list-style-type: none"> • erreicht • nicht erreicht • nicht dokumentiert 	86 26 14	68,3 20,6 11,1	46 23 34	44,7 22,3 33,0	
<ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert • Median • Standardabweichung • IQR 	201,56 130,50 228,387 192		220,85 160,00 263,950 337		
7. CD19⁺-Lymphozyten Grenzwert: >300/μl					.619^{MWU}
<ul style="list-style-type: none"> • erreicht • nicht erreicht • nicht dokumentiert 	77 35 14	61,1 27,8 11,1	38 31 34	36,9 30,1 33,0	
<ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert • Median • Standardabweichung • IQR 	267,83 203,00 226,408 282		199,08 125,50 240,030 168		

3.2.5 Komplikationen im Rahmen allogener und autologer HSCT im Vergleich

Innerhalb der alloHSCT-Gruppe trat bei insgesamt 112 Patienten (88,9 %) mindestens eine der genannten Komplikationen auf. Manche Patienten erlitten Komplikationen in mehreren Organsystemen, weshalb diese bei der Anzahl der Patienten unter den angeführten Punkten mehrfach erscheinen können. Bei der autologen Stammzellübertragung traten Komplikationen bei insgesamt 58 Patienten (56,3 %) auf. Nach allogener Transplantation waren insgesamt signifikant mehr Komplikationen zu verzeichnen als nach autologer HSCT. Bei den viralen Reaktivierungen handelte es sich größtenteils CMV, EBV, Adenovirus und HHV6-Infektionen. In der Gruppe der allogenen transplantierten Patienten traten bei 33 (26,2 %) im Gegensatz zu autoHSCT-Patienten mit drei (2,9 %) betroffener Patienten signifikant mehr Fälle auf. Schwere bakterielle Infektionen/Sepsis traten in der längeren Phase der Neutropenie nach alloHSCT bei 11 Patienten (8,7 %) im Vergleich zur autoHSCT-Gruppe, in der nur ein Patient (1,0 %) erfasst wurde, gehäuft auf. Nach allogener HSCT trat bei sechs Patienten (4,8 %) eine schwere Mucositis auf. Hiervon wurde bei einem Patienten (0,8 %) eine Dermatitis mit Exfoliation der oberen Hautschichten dokumentiert. Bei einem autolog transplantierten Patienten (0,9 %) wurden schwere Schleimhautulzerationen festgestellt. Retrospektiv wurde hier der Verdacht auf eine Infektion gestellt. Die endgültige Pathogenese konnte diagnostisch nicht geklärt werden. Alle acht Patienten (6,3 %) mit ZNS-Störungen waren zuvor allogenen transplantiert worden. Bei drei Patienten (2,3 %) wurde als Pathogenese ein vorliegendes PRES dokumentiert. Ein Patient (0,8 %) erlitt einen zerebralen Krampfanfall im Rahmen einer Enzephalitis nach HHV-6-Reaktivierung. Bei weiteren Patienten wurde der Krampfanfall bei Fieberanstieg im Rahmen einer Infektion vermutet. Bei allen 13 Patienten (5,7 %), welche eine Kardiomyopathie aufwiesen, wurde der Schweregrad I diagnostiziert, welcher regelmäßiger Kontrollen bedarf. Auffälligkeiten im EKG zeigten nach alloHSCT 14 Patienten (11,1 %) und zwölf Patienten (11,7 %) nach autoHSCT. Insgesamt lag bei den EKG-Veränderungen keine Notwendigkeit einer therapeutischen Intervention vor. Bei aufgetretenen therapiebedürftiger Hyper-/Hypotonien ergab sich eine Verteilung

allogen/autolog von 21 (16,7 %) / 3 (2,9 %) Patienten und in dieser Komplikationsform signifikant mehr allogen transplantierte Patienten. Zwei Patienten (9,5 %) zeigten katecholaminpflichtige Hypotonien, 22 Patienten hypertone Entgleisungen. Im Gesamtkollektiv kam es bei 29 Patienten (12,7 %) zu Thrombosen/Embolien. Am häufigsten trat die katheterassoziierte Thrombose neben der tiefen Armvenenthrombose auf. Seltener berichtet wird von Thrombosen der V. jugularis/V. subclavia, Lebervenen thrombosen sowie tiefer Beinvenenthrombosen. In der alloHSCT-Gruppe waren hiervon mit 24 Patienten (19,0 %) signifikant mehr als bei der autoHSCT-Gruppe mit fünf Patienten (4,9 %) betroffen. Neun alloHSCT-Patienten (7,1 %) entwickelten im Verlauf der Therapie eine respiratorische Insuffizienz. Nachfolgend wurden von diesen neun Patienten acht (6,3 %), aufgrund massiver Verschlechterung der Respiration beatmungs- und damit intensivpflichtig. Die respiratorische Insuffizienz mit erforderlicher Intubation und Beatmung war bei zwei Patienten (1,6 %) mit der Diagnose einer ARDS (engl. Acute Respiratory Distress Syndrome = Akutes Atemnot-Syndrom) begründet, bei drei Patienten (2,4 %) aufgrund von respiratorischem Versagen. In drei Fällen (2,4 %) ergab sich als Ursache der Verdacht auf eine Infektion bei Fieber im Zelltief. Statistisch kann gezeigt werden, dass das Risiko, nach alloHSCT eine respiratorische Insuffizienz zu erleiden, signifikant höher ist als nach autoHSCT. Aufgrund des Risikos einer Verschlechterung der Lungenfunktion durch die Krebstherapie wird diese bei vielen Patienten im Rahmen der Stammzelltherapie überprüft. 37 (29,4 %) aus der alloHSCT-Patientengruppe und 18 (17,5 %) aus der autologen Patientengruppe zeigten Auffälligkeiten in der Lungenfunktion. In der Signifikanzrechnung zeigten sich hier deutlich mehr pulmonale Dysfunktionen nach durchgeführter alloHSCT. Am häufigsten festgestellt wurden eine Reduktion der TLC (engl. Total Lung Capacity = totale Lungenkapazität) sowie restriktive Ventilationsstörungen, gefolgt von Verschlechterungen der Vitalkapazität. Bei insgesamt 16 Patienten (7,0 %) wurden im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen dauerhaft (>100 Tage post-transplant) erhöhte Kreatininwerte festgestellt. Diese Patienten leiden somit definitionsgemäß an einer chronischen Niereninsuffizienz. Elf Patienten (8,7 %) unterzogen sich zuvor einer allogenen, fünf Patienten (4,9 %) einer autologen

Transplantation. Ein alloHSCT-Patient wurde aufgrund einer chronischen Niereninsuffizienz dialysepflichtig. Von zwei Patienten (1,6 %) wurde das allogene Transplantat nach Übertragung vom Empfänger abgestoßen. In einem Fall (0,8 %) wurde die Diagnose der Transplantatabstoßung an Tag +33 bei Gramnegativer Sepsis in absoluter Aplasie gestellt. Eine Knochenmarkpunktion zum Nachweis wurde nicht durchgeführt. Beim zweiten Patienten zeigte sich an Tag +32 ein Knochenmark-Rezidiv (90 % Blastenanteil) mit rasch progredienter Hyperleukozytose an Tag +41. Dieser Patient starb an Tag +47. Beide Patienten erhielten ein haploidenten Stammzelltransplantat. In einem Fall handelte es sich um eine Geschwisterspende, der zweite Patient erhielt Stammzellen von der Mutter. In vorliegendem Patientenkollektiv trat bei einem alloHSCT-Patienten im untersuchten Zeitraum ein Sekundärmalignom auf. Bei einem Hodgkin-Lymphom als Grunderkrankung entwickelte dieser Patient innerhalb des untersuchten Zeitraums ein myelodysplastisches Syndrom. Ein Risiko der Tumorbehandlung ist die mögliche Beeinträchtigung des Hörvermögens. Aufgrund dessen werden regelmäßig Tonaudiometrien bei den Patienten durchgeführt. Insgesamt bei 26 Patienten (11,4 %) wurden Auffälligkeiten in der Audiometrie festgestellt. Zwölf aus dem allogenen Patientenkollektiv (9,5 %) und 14 (13,6 %) aus dem autologen zeigten eine Hörminderung. Eine Therapiebedürftigkeit oder die Schwere der Hörverschlechterung wurde in vorliegenden Dokumenten nicht erfasst. Zu den endokrinologischen Komplikationen werden in vorliegender Analyse ein Mangel an Wachstumshormonen/Minderwuchs (Körperlänge <3. Perzentile), eine Störung der Schilddrüsenfunktion (hyper- und hypothyreotische Stoffwechsellage) sowie eine Störung in der Gonadotropin-Gonaden-Achse gezählt. Insgesamt wiesen 70 (55,6 %) der allogenen Subgruppe endokrinologische Komplikationen auf, 46 Patienten (44,7 %) aus der autologen. Bei 14 Patienten (11,1 %) nach allogener HSCT und bei 19 Patienten (18,4 %) nach autologer HSCT, traten Störungen im Wachstum auf. Bei diesen Patienten wurde ein Mangel an den Wachstumshormonen IGF-1/IG-BP3 oder ein vermindertes Längenwachstum mit einer Körperlänge <3. Perzentile festgestellt. Zwölf Patienten (9,5 %) der allogenen Gruppe sowie zehn Patienten (9,7 %) der autologen Gruppe zeigten Störungen in der Schilddrüsenfunktio-

on mit nachfolgender hypothyreotischer, substitutionspflichtiger Stoffwechsella-
ge. Störungen in der Gonadotropin-Gonaden-Achse, wozu Hypophyseninsuffizi-
enzen sowie Hoden- und Ovarialinsuffizienzen gezählt werden, wiesen insge-
samt 85 Patienten (38,4 %) anhand der Laborwerte von LH/FSH sowie Testos-
teron/Östrogen auf. Die Verteilung zwischen allogenen/autologen lag hier bei 54
(42,9 %) / 31 (30,1 %) Patienten. In Bezug auf die Langzeitkomplikationen wur-
den psychosoziale Aspekte untersucht. Bei vorliegendem Patientenkollektiv
wurden bei 14 allogenen Transplantierten (11,1 %) sowie bei vier (3,9 %) autologen
Transplantierten psychosoziale Auffälligkeiten dokumentiert. Mit zwölf Depres-
sionen bildete diese Erkrankung die häufigsten Auffälligkeiten. Ebenfalls berich-
tet wurde von schweren Unruhezuständen und akuten Belastungsreaktionen,
woraufhin eine psycho-onkologische Betreuung oder eine Behandlung durch
die Kinder- und Jugendpsychiatrie erforderlich wurde. Eine detaillierte Übersicht
gibt Tabelle 18.

**Tab. 18: Komplikationen im Rahmen der Stammzelltherapie im Vergleich zwischen auto-
loger und allogener HSCT unter Angabe der p-Werte.**

Komplikationen nach HSCT	Gesamtko- horte: n (%)	Allogene HSCT n (%)	Autologe HSCT n (%)	p -Wert*
Anzahl der Patienten	229 (100)	126 (100)	103 (100)	
Komplikationen				<.001 Chi2
- ja	170 (74,2)	112 (88,9)	58 (56,3)	
- nein	59 (25,8)	14 (11,1)	45 (43,7)	
Infektionen				<.001 Chi2
- Virale Reaktivierung	36 (16,2)	33 (26,2)	3 (2,9)	
chronisch	4 (1,7)	4 (3,2)	0 (0,0)	
transient	32 (13,5)	28 (22,3)	4 (3,8)	
- schwere bakterielle Infektion/ Sepsis	12 (5,2)	11 (8,7)	1 (0,9)	.014 Chi2
- schwere mykotische Infektionen	4 (1,7%)	4 (3,2)	0 (0,0)	.129 ^{Chi}
schwere Schleimhautulzerationen	7 (3.1)	6 (4.8)	1 (0,9)	.133 ^{FE}
ZNS-Störungen	8 (3,5)	8 (6,3)	0 (0.0)	.009 FE
Kardiovaskuläre Komplikationen				
Kardiomyopathien	13 (5.7)	10 (7.3)	3 (2.9)	.102 ^{Chi2}
Auffälligkeiten im EKG	25 (10,9)	13 (10,3)	12 (11.7)	.734 ^{FE}
Hyper - / Hypotension	24 (10.5)	21 (16.7)	3 (2.9)	<.001 FE
Thrombosen / Embolien	29 (12.7)	24 (18,3)	5 (4.9)	.002 FE
Pulmonale Komplikationen				
Akute respiratorische Insuffizienzen	9 (3.9)	9 (7.1)	0 (0.0)	.005 FE
Pathologische Lungenfunktion	55 (24.0)	37 (29.4)	18 (17.5)	.043 Chi2
Niereninsuffizienz	16 (7.0)	11 (8.7)	5 (4.9)	.252 ^{Chi2}
Transplantatabstoßung	2 (0.9)	2 (1.6)	0 (0.0)	.503 ^{FE}
Sekundärmalignome	1 (0.4%)	1 (0.8)	0 (0.0)	1.000 ^{FE}
Pathologisches Audiogramm	26 (11.4)	12 (9.5)	14 (13.6)	.611 ^{Chi2}
Endokrinologische Störungen				
- Gesamt	116 (50,7)	70 (55,6)	46 (44,7)	.112 ^{Chi2}
- Wachstum	33 (14,4)	14 (11,1)	19 (18,4)	.132 ^{Chi2}
- Schilddrüse	22 (9.6)	12 (9.5)	10 (9.7)	1.000 ^{FE}
- Gonaden	85 (38,4)	54 (42.9)	31 (30,1)	.055 ^{Chi2}
Psychosoziale Auffälligkeiten	18 (7.8)	14 (11.1)	4 (3.9)	.051 ^{Chi2}

3.2.5.1 Komplikation: Beatmungspflichtige respiratorische Insuffizienz im Rahmen allogener HSCT – Aufenthalt auf ITS und Outcome

Im Rahmen der Stammzelltransplantation mit akuter respiratorischer Insuffizienz war für acht Patienten (6,3 %) bezogen auf die allogene Gruppe mit n=126 ein Aufenthalt auf der Intensivstation erforderlich. Alle acht Patienten (100,0 %) wurden während dieser Zeit beatmet. Vier der Patienten (50,0 %) wurden IPPV (engl. Intermittent Positive-Pressure Ventilation = Beatmung mit intermittierend positivem Druck) beatmet. Drei Patienten (37,5 %) wurden CPAP (engl. Continuous Positive Airway Pressure = dauerhafte Überdruckbeatmung) beatmet. Ein Patient (12,5 %) wurde mit unterschiedlichen Beatmungsformen (in Tabelle abgekürzt mit UBF) beatmet. Die minimale Beatmungsdauer lag bei einem Tag, die maximale bei 29 Tagen. Daraus ergibt sich ein Mittelwert von 9,14 Tagen, der Median liegt bei 7,00 Tagen. Die errechnete Standardabweichung liegt bei 9,703 Tagen, der IQR bei 10. Bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes sind fünf der Patienten (62,5 %), bei welchen ein ITS-Aufenthalt notwendig war, verstorben. Bei den Diagnosegruppen der Patienten mit ITS-Aufenthalt wurden sieben (87,5 %) den Leukämien zugeordnet. Ein Patient (12,5 %) gehörte zur Gruppe der „anderen Erkrankungen“ mit der Diagnose eines Omenn-Syndroms. Aufenthalt auf der Intensivstation, die Beatmungsformen und die Beatmungsdauer und hierfür Mittelwert, Median, s und IQR sind in Tabelle 19 aufgeführt.

Tab. 19: Deskriptive Statistik der Patienten auf Intensivstation und Beatmung.

Anzahl der Patienten	Aufenthalt auf ITS		Beatmungsform			Beatmungsdauer
	n	%	Form	n	%	in Tagen
	8	6,3	IPV	4	50,0	<ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert: 9,14 • Median: 7,00 • s: 9,703 • IQR: 10
			CPAP	3	37,5	
			UBF	1	12,5	

3.2.6 Nachtherapie, Status nach HSCT, Outcome, Overall Survival und Event-free Survival im Subgruppen-Vergleich

Im Folgenden wird die Notwendigkeit einer Nachtherapie im Vergleich zwischen den beiden Subgruppen gezeigt. Hierzu untersucht werden die Re-Transplantation, DLI-Gabe und die Nachbestrahlung. Nach autologer HSCT wurden mit 44 (42,7 %) signifikant häufiger Re-Transplantationen durchgeführt als nach allogener HSCT. Hier wurden grundsätzlich häufiger Tandem-Transplantationen geplant. Hiervon entfielen 26 (11,4 %) auf die Kombination autolog x autolog, in vier Fällen (1,7 %) wurden Patienten autolog x allogenen transplantiert. 12 der Patienten (5,2 %) nach einer alloHSCT benötigten eine Re-Transplantation. Sieben Patienten (3,1 %) wurden mehr als zweimal stammzelltransplantiert. Die DLI (engl. Donor Lymphozyten Infusion = Spender-Lymphozyten-Infusion) ist grundsätzlich aufgrund eines erwünschten GvL-Effektes ausschließlich nach allogener Transplantation indiziert. Noch einmal Fremdspender-Lymphozyten verabreicht wurden 23 Patienten (18,3 %). 22 Patienten (17,5 %) erlitten nach allogener Stammzellübertragung ein Rezidiv; nach autologer Transplantation waren dies 20 Patienten (19,4 %). Als eigene Entität aufgeführt wird die stabile Resttumor Erkrankung (engl. Stable Disease, SD). Bei einem alloHSCT-Patienten (0,8 %) und zwei autoHSCT-Patienten (1,9 %) konnte eine SD erreicht werden. In einigen Fällen führte die Stammzelltherapie nicht zum gewünschten Erfolg. Hier zeigte sich trotz intensiver Therapie eine Tumorprogression. In Zahlen waren dies nach allogener Transplantation acht Patienten (6,3 %) und nach autologer Transplantation 15 Patienten (14,6 %). Im Follow-up zeigen sich Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Nach allogener HSCT konnte bei 74 Patienten (58,7 %) eine Remission erreicht werden. Die Remissionsrate nach autologer HSCT lag bei 49 Patienten (47,6 %). Innerhalb von 100 Tagen nach HSCT verstarben in der allogenen Gruppe acht Patienten (6,3 %), in der autologen Gruppe mit nur einem Patienten (1,0 %) weniger. Bei der TRM ein Jahr und zwei Jahre nach HSCT waren die Zahlen annähernd gleich. Zum Beobachtungsendpunkt mit der Krankheit lebend waren in der allogenen Patientengruppe 11 Patienten (8,7 %), in der autologen Gruppe 18 (17,5 %). An der Krankheit verstorben sind nach alloH-

SCT 24 Patienten (19,0 %), nach autoHSCT 23 Patienten (22,3 %). Andere Todesursachen wurden in der allogenen Gruppe bei fünf Patienten (4,0 %) dokumentiert, bei keinem in der autologen Patientengruppe. Im Gesamtüberleben, im Ereignisfreien-Überleben in Tagen sowie im Overall Survival in Tagen gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Detaillierte Zahlen und p-Werte sind Tabelle 20 zu entnehmen.

Tab. 20: Nachtherapien, Status nach HSCT, Outcome, Overall Survival und Event-free Survival im Subgruppenvergleich unter Angabe absoluter Zahlen, Prozent- und p-Werte.

	Gesamt n=229	allogene HSCT n=126	autologe HSCT n=103	p-Wert
Nachbehandlung				
- Re- Transplantation	57 (24.9)	13 (10.3)	44 (42.7)	<.001 ^{EF}
- DLI	23 (10.0)	23 (18.3)	0 (0.0)	--
- Bestrahlung	20 (8.7)	7 (5.6)	13 (12.6)	.098 ^{EF}
Status nach HSCT				.335 ^{FE}
- Rezidiv	42 (18.3)	22 (17.5)	20 (19.4)	
- Stable disease	3 (1.3)	1 (0.8)	2 (1.9)	
- Tumorprogression	23 (10.0)	8 (6.3)	15 (14.6)	
Outcome				.032 ^{FE}
- Remission	123 (53.7)	74 (58.7)	49 (47.6)	
- Transplant-related mortality				
• innerhalb 100d nach HSCT	9 (3.9)	8 (6.3)	1 (1.0)	
• innerhalb 1y nach HSCT	24 (10.5)	11 (8.7)	13 (12.6)	
• innerhalb 2y nach HSCT	25 (10.9)	12 (9.5)	13 (12.6)	
- Alive with disease	29 (12.6)	11 (8.7)	18 (17.5)	
- Died of disease	47 (20.5)	24 (19.0)	23 (22.3)	
- Other cause of death	5 (2.9)	5 (4.0)	0 (0.0)	
Overall Survival				.440 ^{Chi2}
- lebend	152 (66.4)	85 (67.5)	67 (65.0)	
- verstorben	77 (33.6)	41 (32.5)	36 (35.0)	
Event-free Survival in Tagen				.262 ^{Log}
- Mittelwert	916 500	975 683	843 392	
- Standardabweichung	--	81 626	108 349	
- Median	460 000	828,00	291,00	
- Standardfehler	138 099	157 551	74 063	
Overall Survival in Tagen				.593 ^{Log}
- Mittelwert	2 848,282	2 508,833	2 229,692	
- Standardfehler	181 232	174 379	191 845	

Wie Tabelle 20 zu entnehmen ist, sind fünf Patienten (4,0 %) aus der allogenen Gruppe an sonstigen Todesursachen verstorben. Bei drei Patienten (60,0 %) wurden respiratorische Ursachen wie ein fulminanter Verlauf eines ARDS, eine Lungenembolie oder ein respiratorisches Versagen nach bakterieller Pneumonie dokumentiert. In zwei Fällen (40,0 %) wurde ein Multiorganversagen als todesursächlich dokumentiert.

3.2.7 Komplikation GvHD – Analyse der allogenen Patientengruppe

Die GvHD tritt per definitionem ausschließlich nach allogenen Stammzelltransplantationen auf. In der Gruppe der allogenen Transplantierten trat bei insgesamt 75 Patienten (59,5 %) eine aGvHD auf. Einige Patienten haben einen Befall in mehreren Organsystemen, weshalb diese in der Zählung dann für jedes Organ einzeln eingerechnet sind. Diese manifestierte sich in den Organen Haut bei 69 Patienten (92,0 %), in der Leber bei elf Patienten (14,7 %) und im Darm bei 15 Patienten (20,0 %). Bei einem Patienten (1,3%) waren andere Organsysteme betroffen. Bei 40 Patienten (53,3 %) wurde bei der aGvHD der Schweregrad I, bei 23 Patienten (30,7 %) der Schweregrad II, bei neun Patienten (12,0 %) Grad III und bei drei Patienten (4,0 %) der schwerste Grad IV verzeichnet. Das Auftreten der aGvHD in Bezug auf die Grunderkrankung zeigt signifikante Unterschiede. Die größte Gruppe mit 44 Patienten (58,5 %) hatte als Grunderkrankung eine Leukämie, vier Patienten (5,3 %) hatten ein Lymphom, neun Patienten (12,0 %) solide Tumoren und 18 Patienten (24,0 %) „andere Erkrankungen“. 59 Patienten (78,7 %) erlitten trotz HLA-identischer übertragener Stammzellen eine aGvHD. 10 Patienten (13,3 %) mit aGvHD wurden zuvor mit haploidenten Zellen transplantiert. Sechs Patienten (8,0 %) mit aGvHD erhielten Zellen mit einem HLA-Mismatch von 9/10, von insgesamt neun „mismatch“ übertragenen Zellen erlitten hiervon prozentual 55,6 % eine aGvHD. 50 Spender (66,7 %) und somit signifikant die meisten waren mit dem Empfänger nicht verwandt (UD). Für 14 Patienten (18,7 %) konnte ein Geschwister passende Stammzellen spenden. Bei sechs Patienten (8,0 %) mit aGvHD spendete zuvor die Mutter, am seltensten bei fünf Patienten (6,7 %) der Vater. 56 Stammzelltransplantate (74,7 %), wonach eine aGvHD auftrat, wurden vor Übertragung

nicht bearbeitet (No-Graft-manipulation). Vier Zellgemische (5,3 %) wurden CD-34⁺-selektiert und 12 (16,0 %) CD3⁺/CD19⁺-depletiert. Eine TZR $\alpha\beta$ /CD19⁺-Depletion vor Übertragung und bei Auftreten einer aGvHD wurde vor einer HSCT(1,3 %) durchgeführt. Zwei Transplantate (2,7 %) wurden partiell T-Zell-depletiert. 28 Patienten (22,2 %) litten an einer cGvHD. Bei 23 dieser Patienten (82,1 %) war die Haut von der cGvHD betroffen. Sechs Patienten (21,4 %) zeigten eine Darmbeteiligung. Bei zwei Patienten (7,1 %) wurde bei der cGvHD ein Befall der Leber diagnostiziert. Bei weiteren drei Patienten (13,0 %) waren andere Organe von der cGvHD betroffen. Bei 16 Patienten mit cGvHD (57,1 %) war die cGvHD auf lokal begrenzt (engl. local). In neun Fällen (32,1 %) trat die cGvHD auf ein bestimmtes Organsystem beschränkt auf (engl. limited). Bei drei Patienten 10,7 % trat die cGvHD in mehreren Organsystemen auf (engl. extended). In Bezug auf die Grunderkrankung waren mit 18 Patienten (64,3 %) auch hier die meisten Patienten an Leukämie erkrankt. Drei Patienten (10,7 %) wiesen ein Lymphom als Grunderkrankung auf. Ein Patient (3,6 %) mit nachfolgender cGvHD hatte einen soliden Tumor, sechs Patienten (21,4 %) „andere Erkrankungen“. Bei fünf Patienten (21,7 %) spendete ein Geschwister Stammzellen. Bei einem Patienten (4,3 %) war die Mutter Spenderin. Bei 22 Patienten (78,6 %) wurde ein unverwandter Fremdspender dokumentiert. Bei keinem der Patienten mit cGvHD spendete der Vater Stammzellen. Vor Stammzellübertragung wurden bei drei Patienten (10,7 %) die Zellen zuvor CD3⁺/CD19⁺-depletiert. Alle weiteren Transplantate wurden vor Übertragung nicht manipuliert. Detaillierte Zahlen sowie die einzelnen p-Werte sind Tabelle 21 zu entnehmen.

Tab. 21: Anzahl der Patienten mit akuter und chronischer GvHD unter Angabe der Organbeteiligung, maximaler Ausprägung, Verteilung auf die Diagnosegruppen, HLA, Verwandtschaftsgrad und Graft-manipulation

	GvHD in allogenen transplantierten Patienten:		p - Wert
	Akute GvHD: n= 75	Chronische GvHD: n= 28	
Betroffenes Organ			
- Haut	69 (92,0)	23 (82,1)	
- Darm	15 (20,0)	6 (21,4)	
- Leber	11 (14,7)	2 (7,1)	
- Andere	1 (1,3)	3 (13,0)	
	<u>Maximaler Schweregrad</u>	<u>Klassifikation</u>	
	- I: 40 (53,3)	- local 16 (57,1)	
	- II: 23 (30,7)	- limited 9 (32,1)	
	- III: 9 (12,0)	- extended 3 (10,7)	
	- IV: 3 (4,0)		
Grunderkrankung			
- Leukämie	44 (58,7)	18 (64,3)	aGvHD: <.001^{Chi2}
- Lymphom	4 (5,3)	3 (10,7)	
- Solider Tumor	9 (12,0)	1 (3,6)	cGvHD: <.001^{EF}
- ZNS Tumor	0 (0,0)	0 (0,0)	
- Andere Erkrankungen	18 (24,0)	6 (21,4)	
	Akute GvHD (n=75)		
HLA			.002^{FE *}
- identisch	59 (78,7)		
- haploident	10 (13,3)		
- Mismatch (9/10)	6 (8,0)		
Verwandtschaftsgrad			<.001^{Chi2 *}
- Geschwister	14 (18,7)		
- Mutter	6 (8,0)		
- Vater	5 (6,7)		
- UD	50 (66,7)		
Graft-manipulation			.013^{FE *}
- keine graft-manipulation	56 (74,7)		
- CD-34 ⁺ - Selektion	4 (5,3)		
- CD3 ⁺ /CD19 ⁺ - Depletion	12 (16,0)		
- TCRαβ/CD19 ⁺ - Depletion	1 (1,3)		
- Partielle T-Zell- Depletion	2 (2,7)		

		Chronic GvHD (n=28)	
HLA			.168 ^{FE}
- identisch		24 (85,7)	
- haploident		1 (3,6)	
- Mismatch (9/10)		3 (10,7)	
Verwandtschaftsgrad			<.001 ^{FE}
- Geschwister		5 (21,7)	
- Mutter		1 (4,3)	
- Vater		0 (0,0)	
- UD		22 (78,6)	
Graft-manipulation			.195 ^{FE}
- keine graft - manipulation		25 (89,3)	
- CD-34 ⁺ - Selektion		0 (0,0)	
- CD3 ⁺ /CD19 ⁺ - Depletion		3 (10,7)	
- TCR $\alpha\beta$ /CD19 ⁺ - Depletion		0 (0,0)	
- Partielle T-Zell- depletion		0 (0,0)	

3.2.7.1 GvHD – Prophylaxe im Rahmen der allogenen HSCT

Um der GvHD vorzubeugen, wird vor allogener Übertragung von Stammzellen eine Immunsuppression vorgenommen. 118 Patienten (93,7 %) vor einer allo-HSCT erhielten verschiedene Medikamente, um das eigene Immunsystem zu unterdrücken. Die häufigste Kombination, verabreicht bei 58 Patienten (46,0 %), war CsA mit Methotrexat (MTX). Bei zehn Patienten (7,9 %) war entweder allein CsA oder Cellcept (MMF) im Medikamentenplan enthalten. 40 Patienten (31,7 %) erhielten andere Medikamenten-Kombinationen als die genannten. Bei acht Patienten (6,3 %) wurde keine Immunsuppression angesetzt. Tabelle 21 zeigt die Verteilung der Immunsuppressiva innerhalb der allogenen Patientengruppe.

Tab. 22: GvHD – Prophylaxe/Immunsuppression im Rahmen einer allogenen HSCT.

Anzahl der Patienten	allogen	
	n	%
Immunsuppressiva		
• CsA	10	7,9
• CsA + MTX	58	46,0
• Cellcept	10	7,9
• andere	40	31,7
• keine	8	6,3

3.2.7.2 Zell-Engraftment und Follow-up in Bezug auf die GvHD

Hinsichtlich der Zellreihen der neutrophilen Granulozyten, Leukozyten, Thrombozyten, CD3⁺- und CD45RA⁺-Lymphozyten zeigen sich zwischen den Patienten mit akuter oder chronischer GvHD sowie den Patienten, bei welchen keine GvHD auftrat, keine signifikanten Unterschiede im Engraftment. Beim Engraftment der CD19⁺-Lymphozyten und bei den CD45RA⁺-Lymphozyten mit der Grenze >10 % lässt sich in untersuchter Kohorte anhand der p-Werte eine schnellere Rekonstitution bei Patienten ohne aGvHD errechnen. Für die CD19⁺-Immunzellen gilt ebenfalls eine signifikant schnellere Rekonstitution bei Patienten ohne nachfolgende cGvHD. Tabelle 22 zeigt zu den p-Werten die Mittelwerte, Mediane, s und IQR in Tagen zwischen den unterschiedlichen Gruppen.

Tab. 23: Zeigt das Engraftment im Vergleich bei aGvHD / keine aGvHD sowie bei cGvHD/keine cGvHD unter Angabe von Mittelwert, Median, Standardabweichung und IQR in Tagen.

	aGvHD	keine aGvHD	p-Wert
1. CD19⁺-Lymphozyten Grenzwert: >300/μl <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert • Median • s • IQR 	314,04 245,00 246,859 323	196,76 153,00 172,542 20	.031^{MWU}
2. CD45RA⁺-Lymphozyten Grenzwert: >10 % <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert • Median • s • IQR 	184,80 112,00 229,646 185	106,92 60,00 221,790 151	.047^{MWU}
	cGvHD	keine cGvHD	p - Wert
3. CD19⁺-Lymphozyten Grenzwert: >300/μl <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert • Median • s • IQR 	359,00 281,50 244,924 320	231,36 169,00 209,940 281	.011^{MWU}

3.2.8 Event-free Survival im Vergleich allogene vs. autolog mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode

Das ereignisfreie Überleben (engl. Event-free Survival) wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Als Ereignis zur Berechnung einbezogen sind das Auftreten eines Rezidivs, die Tumorprogression und der Tod. Für das Event-free Survival nach allogener HSCT ließ sich ein Mittelwert von 975,683 mit einem Standardfehler von 81,626 Tagen errechnen. Der Median liegt hier bei 828,000 Tagen mit zugehörigem Standardfehler von 157,551 Tagen. Der Mittelwert bei der autologen HSCT wird bei 843,392 Tagen angegeben, mit einem Standardfehler von 108,349 Tagen. Der Median liegt bei 291,000 mit einem Standardfehler von 74,063 Tagen. Im Gesamtvergleich ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen mit einem p-Wert von $p=0,262$ (Logrank-Test). Abbildung 4 zeigt die ereignisfreien Überlebenskurven nach Kaplan-Meier. Aus der Abbildung entfernt wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit die zensierten Überlebenszeiten. Diese sind jedoch in die Berechnung mit eingegangen.

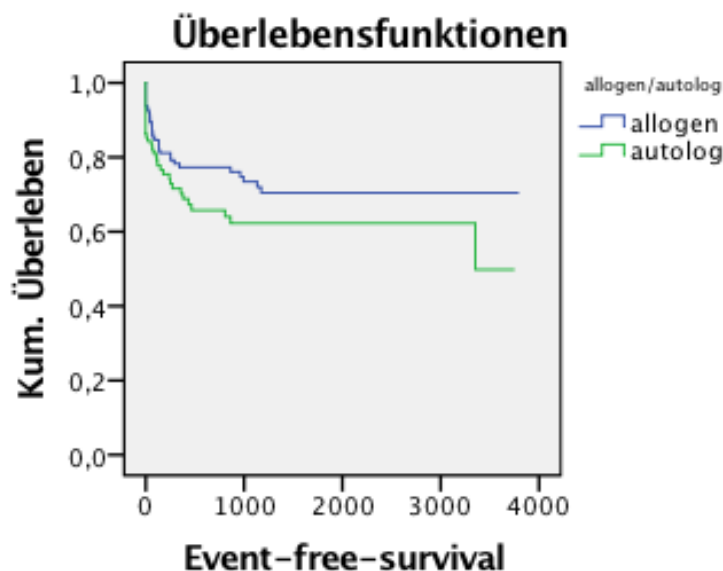


Abb. 4: Dargestellt ist die Kaplan-Meier-Kurve für das Event-free Survival der Patientengruppen nach autologer und allogener Stammzelltransplantation.

3.2.9 Overall Survival im Vergleich allogene vs. autolog mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode

Das Gesamtüberleben (engl. Overall Survival) wurde wie das Event-free Survival mithilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Bezüglich der Überlebenszeit haben sich keine signifikanten Unterschiede nach allogener oder nach autologer Stammzellübertragung ergeben. Hier ließ sich ein Mittelwert mit Standardfehler für beide Gruppen errechnen. Der Mittelwert für das Overall Survival nach allogener HSCT liegt bei 2508,833 Tagen mit einem Standardfehler von 174,379 Tagen. Nach autologer HSCT lag das Gesamtüberleben im Mittel bei 2229,692 Tagen mit angegebenem Standardfehler von 191,845 Tagen. Auch hier ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen allogener und autologer Gruppe mit errechnetem p-Wert von $p=0,593$ (Logrank-Test). Abbildung 5 zeigt die Überlebenskurven der beiden Subgruppen im Vergleich. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden zensierte Daten aus der Abbildung entfernt. In die Berechnung der Mittelwerte und in den Standardfehler sind diese jedoch mit eingegangen.

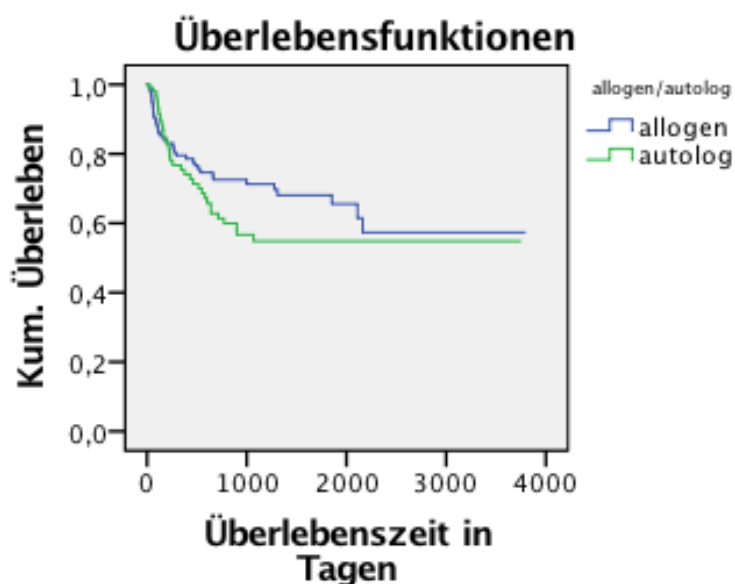


Abb. 5: Dargestellt ist die Kaplan-Meier-Kurve für das Overall Survival der Patientengruppen nach autologer und allogener Stammzelltransplantation.

4. Diskussion

Hauptanliegen der vorliegenden Arbeit war es, deskriptiv Früh- und Spätkomplikationen nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation im Kindesalter zu beschreiben, um daraus präventive Ansätze für zukünftige Konditionierungs- und Nachsorgeprotokolle zu entwickeln. Es wurden historische, klinische Patientendaten vom 01.01.2005 – 31.12.2015 ausgewertet, ohne Einfluss darauf zu nehmen; somit handelt es sich um eine retrospektive Analyse. Das Patientenalter bei Stammzelltransplantation lag in der Gesamtkohorte bei $8,5 \pm 6,6$ Jahren (1,9 bis 15,1). Bei autologer HSCT waren die Patienten signifikant jünger als bei allogener HSCT. Begründet werden kann dies durch das unterschiedliche Alter der Erstdiagnosen bezogen auf die Diagnosegruppen sowie des unterschiedlichen Indikationsspektrums. Im Durchschnitt liegt das Alter bei Erstdiagnose bei Patienten, die später allogener transplantiert werden, bei $7,3 \pm 6,3$ Jahren (1,0 bis 13,6), bei späterer autologer HSCT bei $6,32 \pm 5,789$ Jahren (0,5 bis 12,1). In untersuchter Patientenkohorte erlitten 18,3 % ein Rezidiv nach erfolgter HSCT. Es zeigten sich annähernd gleiche Werte der Rezidivrate mit 17,5 % nach allogener und 19,4 % nach autologer HSCT. Unsere Zahlen decken sich nahezu mit aktuell veröffentlichter Studie, wonach die Rezidivrate bei 23,0 % lag (Willasch et al. 2016). Hinsichtlich der Diagnose wurden die meisten Rezidive mit 27,4 % in der Gruppe der soliden Tumoren festgestellt. In Studien wurde ein Zusammenhang zwischen der dosisreduzierten Konditionierung und einer erhöhten Rückfallrate im Gegensatz zur myeloablativen Konditionierung und einer geringeren Rezidivrate gezeigt. Viele Zytostatika und Bestrahlungen zeigen eine hohe Anzahl unerwünschter Nebenwirkungen. Um das Risiko von Rezidiven zu senken, welches im Gegensatz dazu eine schlechtere Prognose für das Überleben bedeutet ist die Entscheidung der passenden Therapie im Einzelfall abzuwägen (Martino et al. 2013). In unserer Kohorte lässt sich zu dieser Beobachtung keine Aussage treffen. Innerhalb der Gesamtkohorte befanden sich zum Zeitpunkt des Beobachtungsendes 53,7 % der Patienten in Remission. Die höchste Überlebensrate mit 92,9 % wies die Gruppe der Patienten mit anderen hämatopoetischen Erkrankungen auf. Die Sterberate mit 58,1 % lag am höchs-

ten bei der Diagnose der soliden Tumoren. Innerhalb des Zeitraums der Studie verstarben insgesamt 33,6 % der Patienten.

4.1 Komplikationen im Rahmen einer Stammzelltherapie

In der heutigen hämatopoetischen Transplantationsmedizin konnten durch die Anpassung der Konditionierungsregime, der Infektionsprophylaxe und der Supportivmaßnahmen enorme Fortschritte bezüglich der Komplikationsminimierung erreicht werden. Trotz fortschreitender Therapieentwicklung treten Komplikationen im Rahmen dieser Therapieform auf, welche in vorliegender Arbeit statistisch analysiert wurden. Aufgrund geringer Fallzahlen beim Auftreten diverser Komplikationen ist die Aussagekraft der Daten teilweise eingeschränkt. Bei zu geringen Stichproben wurde die deskriptive Statistik zur Bewertung herangezogen. In der gesamten Patientenkohorte traten in unserer Patientenkohorte in 74,2 % der Fälle Komplikationen im Rahmen einer Stammzelltherapie auf. Hierzu gerechnet wurden alle Komplikationen, passagere wie chronische. Nach Erhebung der allgemeinen Patientencharakteristika innerhalb des Gesamtkollektivs wurde dieses in die Subgruppen allogene und autologe Stammzelltransplantation geteilt und die Komplikationen wurden nach Auftreten und Risikofaktoren verglichen. Nach Abschluss durchgeführter Untersuchungen ist anzunehmen, dass nach der Übertragung fremder Stammzellen mit 88,9 % im Gegensatz zur autologen HSCT mit einem Anteil von 56,3 % ein höheres Risiko für das Auftreten von Komplikationen besteht. In Bezug auf die Diagnosegruppe zeigte sich ein erhöhtes Risiko beim Auftreten von Komplikationen bei Patienten mit Leukämien. Häufige Komplikationen nach beiden Formen der HSCT waren Infektionen, welche mit hohem Risiko behaftet sind. Aufgrund der durch Chemotherapie und Stammzelltransplantation eingeschränkten Immunfunktion kommt es zu einer erhöhten Infektanfälligkeit. Zur Minimierung von Infektionen nach Stammzelltransplantationen wurden explizite „Guidelines“ erarbeitet, deren Umsetzung die Infektionsraten nach HSCT verringern soll (Schmidt-Hieber et al. 2016, Ullmann et al. 2016). In unserer Kohorte traten virale Infektionen signifikant häufiger bei 26,2 % nach allogener HSCT als mit 3,9 % nach autologer HSCT auf. Viruserkrankungen stellen ein hohes Risiko bei Patienten dar,

die eine Stammzelltherapie benötigen. Es ist notwendig, Patienten und vor alloHSCT auch den Spender bereits in den Voruntersuchungen auf chronische Infektionen wie CMV, HHV₆ oder EBV zu screenen. Eine entscheidende Rolle spielt hier der Zeitpunkt der Infektion, wenn diese schon vor der Stammzelltherapie bestand spricht man von einer primären Infektion, falls der Virus über das positive Transplantat übertragen wurde, oder von einer Reaktivierung, wenn die Infektion bereits vor Therapiebeginn stattgefunden hat. Wie beschrieben, ist das Risiko der Neuinfektion durch das Transplantat eines Fremdspenders, im Gegensatz zur autologen Transplantation gegeben. Häufige Auslöser passagerer Infektionen oder einer Sepsis sind bakterielle Erreger, nach alloHSCT 8,7 %, nach autoHSCT 1,0 %. Seltener treten schwere Pilzinfektionen auf; im allo/auto-Vergleich zeigten sich Prozentsätze von 3,2 % vs. 0,0 %. Begründet werden kann der Unterschied zwischen den Gruppen und das errechnete höhere Risiko für allogene transplantierte Patienten bei den passageren Infektionen vor allem durch die längere Phase der Neutropenie sowie durch die verlängerte immunsuppressive Therapie. Im Gesamtkollektiv lag der Median der neutrophilen Granulozyten, welche als Zellen des angeborenen, unspezifischen Immunsystems zur Erstabwehr bakterieller Erreger gehören, bis zum Übersteigen des Grenzwertes von >500/µl bei 14,00 Tagen. Der Median der Phase der Neutropenie nach allogener HSCT lag in unserer Analyse bei 16,00 Tagen, nach autologer HSCT im Kollektiv um fünf Tage kürzer, bei 11,00 Tagen. In einer 1997 veröffentlichten Studie lag der Median bis zur Zellerholung neutrophiler Granulozyten im Gesamtkollektiv bei einem Median von 10,00 Tagen. Untersucht wurden 66 erwachsene Patienten nach HSCT mit Stammzellen aus peripherem Blut. Die veröffentlichte Studie von Reich et al. aus dem Jahr 2001 zeigte ebenfalls eine Inzidenz bakterieller und fungoider Infektionen nach HSCT mit einem Prozentsatz von knapp 30 % (Kolbe et al. 1997, Reich et al. 2001). Leichtere passagere bakterielle oder mykotische Infektionen, welche erfolgreich durch antibiotische/antimykotische Therapien behandelt wurden, sind in vorliegender Analyse nicht mit einberechnet. In kürzlich veröffentlichter Analyse zeigen sich antifungale Prophylaxen als effektiv mit 68,6 % fungaler Infektionen ohne Prophylaxe im Vergleich zu 22,7 % Inzidenz mit verabreichter Prophylaxe (Gao et

al. 2016, Trubiano et al. 2015). Auch spielen hier die Immunsuppression und die verlängerte Immunrekonstitution eine wesentliche Rolle bei der Chronifizierung nach Infektion. Weitere aufgetretene Komplikation waren Schleimhautulzerationen. In vorliegendem Patientenkollektiv wurden nur schwerste Schleimhautulzerationen nach erfolgter HSCT eingerechnet. In 3,1 % der Fälle wurde diese Komplikation festgestellt, welche nicht auf eine Abstoßungsreaktion zurückzuführen war. Dokumentiert wurden schwere Schleimhautulzerationen in 4,8 % nach allogener und 0,9 % der Fälle nach autologer HSCT. Einflüsse für die Entstehung sind in unserer Kohorte, übereinstimmend mit anderen Studien, hauptsächlich bakterielle oder Pilz-Infektionen. Als Therapie hierfür wird die Möglichkeit der Gabe von Wachstumsfaktoren wie G-, CSF-, GM-, CSF- oder Interleukinen beschrieben. Ebenso relevant für Bakterien-assoziierte Mucositis ist die antimikrobielle Therapie (Stiff 2001). Eine in unserem Kollektiv relativ selten aufgetretene Komplikation waren ZNS-Störungen. Insgesamt waren acht Patienten (3,5 %) betroffen. Im Speziellen handelte es sich hier um Krampfanfälle im Rahmen der HSCT. Bei untersuchten Patienten traten ZNS-Störungen ausschließlich innerhalb der alloHSCT-Gruppe auf. In anderen Studien wird hierfür eine große Spannweite der Inzidenz von 1,6 %-15,4 % angegeben. Häufig ist die Pathogenese unklar, wodurch es schwierig ist, präventive Maßnahmen durchzuführen oder eine medikamentöse Prophylaxe einzuleiten. Als eine der Hauptursachen für zerebrale Krampfanfälle während einer Stammzelltherapie wird das PRES (engl. posterior reversible encephalopathy syndrome) in der Literatur angeführt. Hierbei handelt es sich um eine in der Regel reversible zerebrale Funktionsstörung mit Kopfschmerzen, Bewusstseinsstörung, epileptischen Anfällen, Sehverlust und einem posterioren subkortikalen Hirnödem (Zhang et al. 2013). In untersuchter Kohorte war bei drei Patienten (75 %) mit ZNS-Störungen als Ursache ein PRES dokumentiert. Für das Auftreten von PRES wird in Studien eine hypertensive Entgleisung diskutiert (Kim et al. 2012, Morris et al. 2007). Hypertensive Blutdruckwerte wurden in vorliegender Analyse bei drei der betroffenen Patienten (75 %) gemessen. Weitere Ursachen für Krampfanfälle können Infektionen sein, insbesondere im Rahmen einer beginnenden Sepsis (Pruitt et al. 2013). Bei einem Patienten (25 %) mit erlittenem

Krampfanfall lag eine infektiöse Enzephalitis mit nachfolgendem Krampfanfall vor. Als Einflussfaktoren für die Entstehung von Krampfanfällen wurden in Studien auch Medikamente, die im Rahmen der Konditionierung verabreicht werden, angegeben. Hierzu zählen beispielsweise Busulfan, Melphalan und platinhaltige Medikamente wie Cisplatin (Nguyen et al. 2009). Auch in vorliegender Analyse erhielten 100 % der Patienten mit ZNS-Störungen im Rahmen der Konditionierung Busulfan oder Melphalan. Statistisch kann keine Signifikanz nachgewiesen werden. Rein deskriptiv ist dieser Zusammenhang jedoch zu erkennen. Der Zusammenhang zwischen dem Erhalt platinhaltiger Medikamente und nachfolgenden ZNS-Störungen kann in unserer Analyse nicht gezeigt werden, was mit geringer Power erklärt werden könnte. Kardiomyopathien sind irreversible Komplikationen, welche in beiden Gruppen gleichermaßen auftreten. Knapp 6 % unserer transplantierten Patienten wiesen Kardiomyopathien auf. Antrazykline gelten als wesentlicher Bestandteil von Chemotherapie-Regimes als Hauptrisikofaktoren. Diese haben hohes kardiotoxisches Potenzial, welches durch oxidative Mechanismen das Myokard schädigen kann (Elbl et al. 2006, Lipshultz 2006). Als Folge kommt es zu einer verminderten linksventrikulären Muskelmasse. Diese Verminderung kann bei Kindern zu Kardiomyopathien mit vermindertem Pumpversagen und daraus weitreichenden Folgen führen. In vorliegendem Kollektiv wiesen alle 13 Patienten einen Schweregrad I der Kardiomyopathie auf, welcher nach erfolgreicher HSCT dauerhaft und regelmäßig kontrolliert werden muss. Apparativ zum Einsatz kommen beispielsweise Echokardiografien, MRT, aber auch Laboruntersuchungen, welche auf ein erhöhtes Risiko zur Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen hinweisen können. Laut Studien besteht für diese Patienten ein, im Gegensatz zur gesunden Bevölkerung bis zu vierfach erhöhtes Risiko für nachfolgende kardiovaskuläre Erkrankungen (Blaes et al. 2016). Es konnte festgestellt werden, dass 92,3 % der insgesamt 13 Patienten mit genannter Diagnose als Vorbehandlung eine Chemotherapie erhalten hatten. Die zusätzliche chemotherapeutische Behandlung sowie Bestrahlungen im Rahmen der Hochdosis-Konditionierung können das bei manchen Patienten bereits vorgeschädigte Myokard weiter in seiner Funktion einschränken. Aufgrund sehr langer Latenzzeiten bis zum diag-

nostisch möglichen Nachweis einer Kardiomyopathie müssen mit Stammzellen therapierte Patienten dahingehend langfristig nachuntersucht und gegebenenfalls muss eine erneute Bestandsaufnahme ausgewertet werden (Coghlan et al. 2007). In vorliegender Untersuchung zeigten 11,4 % Auffälligkeiten im EKG. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen allogener und autologer Gruppe. Details zu den einzelnen Veränderungen wurden nicht erhoben. Festgestellt wurde jedoch, dass es sich größtenteils um Störungen der Erregungsleitung handelt. Die Untersuchung zeigte, dass von den 26 Patienten mit Auffälligkeiten im EKG 80,8 % in der Vorbehandlung eine Chemotherapie erhalten hatten. Somit lässt sich anhand der deskriptiven Statistik ein Zusammenhang zwischen einer Chemotherapie und EKG-Veränderungen herstellen. In Studien wurde dieser Zusammenhang ebenfalls nachgewiesen. Als Risikofaktoren werden Anthrazykline, lokale Bestrahlungen des Thorax, hochdosierte Cyclophosphamid-Gaben sowie TBI angegeben (Adams et al. 2003, Armenian et al. 2008, Sakata-Yanagimoto et al. 2004). In vorliegender Analyse kann hier kein signifikanter Zusammenhang berechnet werden. Bei 10,5 % der gesamten Patientengruppe kam es zudem zu auffälligen Werten bei der nicht-invasiven Blutdruckmessung. Innerhalb der alloHSCT-Gruppe zeigten 16,7 % therapiebedürftige hypertone Blutdruckwerte, signifikant mehr alloHSCT-Patienten als in der autologen Gruppe mit nur drei Patienten (2,9 %). Als Risikofaktor für eine arterielle hypertone Entgleisung nachgewiesen werden kann die Entwicklung einer aGvHD. 16 der Patienten (76,2 %) aus der allogenen Gruppe mit Hypertonie entwickelten im Verlauf eine aGvHD, welche die aufgetretenen signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen erklären kann. Auch in der Literatur wird die aGvHD als Risikofaktor neben Infektionen, Immunsuppressiva, im Besonderen CsA, Tacrolimus oder Prednison für eine RR-Entgleisung genannt (Kwon et al. 2013, Textor et al. 1994, Woo et al. 1997). In vorliegender Analyse erhielten 45,8 % der Patienten mit auffälligen hypertensiven RR-Werten CsA, 12,5 % erhielten Tacrolimus und 41,7 % Prednison. Wie bei den ZNS-Störungen beschrieben, kann umgekehrt eine hypertensive Entgleisung als ursächlich für das Auftreten von Krampfanfällen angenommen werden. Die Langzeitfolgen und Risiken der chronischen Hypertension wurden in unserer Kohor-

te nicht untersucht. Aufgrund der Folgeschäden durch dauerhafte Hypertonien sind diese regelmäßig zu kontrollieren und gegebenenfalls mit entsprechenden Medikamenten einzustellen. Insgesamt war zum Beobachtungsende bei drei Patienten des Gesamtkollektivs (1,3 %) eine dauerhafte RR-Einstellung mittels Antihypertensiva erforderlich. Bei allen anderen war eine kurzfristige Senkung des Blutdrucks ausreichend. Hauptsächlich verwendet wurden Betablocker, ACE-Hemmer und Calciumantagonisten. Bei onkologischen Patienten sind auch Gefäßerkrankungen wie Thrombosen und Embolien häufige Probleme, die im Rahmen der Therapie und auch nachfolgend vermehrt auftreten. Thrombosen werden bei diesen Patienten in Studien bei 10 % bis 20 % wie auch in unserer Kohorte (12,7 %) beschrieben. Auf die Diagnosegruppen bezogen zeigte sich ein signifikant erhöhtes Risiko für Patienten mit Leukämien mit 23,3 % sowie für Patienten mit Lymphomen bei 13,6 %. Diese Zahlen decken sich mit einer publizierten Studie von Falanga und Marchetti (Falanga et al. 2012). Mit 18,3 % in der allogenen Gruppe und 4,9 % in der autologen Gruppe waren somit signifikant mehr in erstgenannter Gruppe zu verzeichnen. Die häufigsten Thrombosen, welche in dieser Patientengruppe entstanden, sind katheterassoziiert, wie auch eine 2014 veröffentlichte Studie zeigt (Wiegering et al. 2014). Hier entwickelten sich bei 20 % der Patienten mit zentral-venösen Kathetern (CVC) Thrombosen. Innerhalb betroffener Patienten war die Ursache in 78,2 % auf CVC zurückzuführen. Als Prophylaxe wird eine Antikoagulation durch Vitamin-K-Antagonisten oder Heparin diskutiert, diese ist jedoch unter Chemotherapie kontraindiziert. Als Routineprophylaxe bei Patienten mit CVC wird eine Antikoagulation nicht empfohlen. Aufgrund des vorhandenen Blutungsrisikos durch bestehende Thrombozytopenien ist die Antikoagulation im Einzelfall abzuwägen und individuell anzupassen (Debourdeau et al. 2013). Insgesamt zeigten neun Patienten (7,1 %) der allogenen transplantierten Patientengruppe eine akute respiratorische Insuffizienz. Acht Patienten (6,4 %) benötigten eine invasive Ventilation. Diese Notwendigkeit war mit einem Aufenthalt auf der Intensivstation verbunden. Mit der Literatur übereinstimmend sind für respiratorische Insuffizienzen, beispielsweise das akute Atemnotsyndrom (ARDS), bakterielle Pneumonien, aber auch der septische Verlauf einer Infektion, welcher zu respi-

ratorischem Versagen führen kann, verantwortlich. Studien weisen nach, dass die Notwendigkeit einer Intubation mit erhöhter Sterblichkeit verbunden ist (Van Gestel et al. 2008, Yadav et al. 2016). In unserer Studie verstarben fünf (62,5 %) von acht intubations- und damit intensivpflichtigen Patienten im Rahmen der Stammzelltherapie. Drei der Patienten (37,5 %) verstarben innerhalb der ersten zwei Monate, zwei Patienten (25,0 %) überlebten knapp >6 Monate nach HSCT. Die drei überlebenden Patienten (37,5 %) befinden sich derzeit in Remission. Ein erhöhtes Risiko für respiratorische Insuffizienzen zeigte die Gruppe der Leukämien mit acht (10,9 %), von insgesamt neun Patienten ergibt sich hier ein Prozentsatz von 88,9 % mit dieser Komplikation. Eine Studie aus dem Jahr 2003 hat das Mortalitätsrisiko von pädiatrischen Patienten nach HSCT und Aufenthalt auf der Intensivstation untersucht. Hier war eine intensivstationäre Behandlung in 18,4 % erforderlich. Von diesen Patienten waren 88,5 % beatmungspflichtig. Aus der Intensivstation entlassen wurden von den insgesamt 26 Patienten elf (42,3 %), sechs hiervon (23,1 %) überlebten >6 Monate. Fünf Patienten (19,2 %) starben innerhalb des ersten Monats nach Entlassung aus der ITS. Insgesamt ergab sich in dieser Studie eine Mortalitätsrate von 57,7 %, annähernd an unsere Mortalitätsrate von 62,5 % der Patienten nach Intensivstationsaufenthalt (Tomaske et al. 2003). In vorliegender Untersuchung kann keine definitive Aussage getroffen werden, ob die Beatmungspflichtigkeit oder die intensivmedizinische Betreuung für die hohe Mortalitätsrate ausschlaggebend war, da alle unserer ITS-Patienten beatmet wurden. Neben der akuten respiratorischen Insuffizienz zeigen sich bei Stammzelltransplantationspatienten häufig Veränderungen in der Lungenfunktion. 24,0 % im Gesamtkollektiv zeigten dahingehend Auffälligkeiten. Es gibt viele nicht-infektiöse Risikofaktoren sowie infektiöse Auslöser für pulmonale Störungen. Bedeutsame klinisch relevante pulmonale Einschränkungen wurden kaum beobachtet. Mit knapp 30 % kamen der allogenen Gruppe signifikant häufiger schlechtere Resultate in spirometrischen Tests zu. Mit 17,5 % der auffälligen Werte in der Lungenfunktion war unsere Inzidenz annähernd der in der Literatur entsprechend. Als Risikofaktoren werden unter anderen Infektionen, frühere pulmonale Beschwerden, eine aGvHD und die TBI beschrieben (Hoffmeister et al. 2006,

Quigg et al. 2012). Auch in durchgeführter Datenanalyse ergab sich ein signifikant erhöhtes Risiko für Patienten mit aGvHD sowie für Patienten nach TBI, schlechtere Resultate in der Lungenfunktion zu zeigen. Die aGvHD sowie die TBI sind eine mögliche Erklärung für die signifikant höhere Inzidenz pulmonaler Dysfunktionen nach allogener HSCT, da die GvHD definitionsgemäß nach autologer HSCT nicht auftritt.

Eine Therapie mit Stammzellen beinhaltet innerhalb der Konditionierungsphase die Verabreichung von Chemotherapeutika. Bei allogener HSCT nachfolgend zusätzlich Immunsuppressiva sowie Medikamente zur Infektionsprophylaxe (beispielsweise Aciclovir), welche nephrotoxisches Potenzial besitzen. Hierzu zählen Cyclophosphamid, CsA und platinhaltige Medikamente wie Carboplatin oder Cisplatin. Auch die TBI stellt für Patienten ein Risiko dar, eine Nierenfunktionsstörung zu erleiden (Kersting et al. 2007, Liu et al. 2007). Bei 16 Patienten (7,0 %) war in der Nachsorge eine relevante Niereninsuffizienz aufgetreten. Bei diesen Patienten wurden dauerhaft (>100 Tage) erhöhte Kreatininwerte im Serum festgestellt. Nachfolgende Therapiemaßnahmen sowie direkte Zusammenhänge zwischen Risikofaktoren aus der Literatur wurden in vorliegender Analyse nicht untersucht. Ein Patient war aufgrund eines akuten Nierenversagens im Rahmen der Stammzelltherapie passager dialysepflichtig. In Studien werden bis zu 15 % erwachsener Patienten beschrieben, welche nach durchgeführter Stammzelltherapie an chronischen Niereninsuffizienzen leiden (Cohen et al. 2010). Kindliche Daten sind hierfür derzeit zum Vergleich nicht verfügbar. Sehr selten, aber mit schwerwiegenden Folgen verbunden, ist ein Versagen des Transplantates für den Patienten, welches in fast allen Fällen mit dem Tod endet. Bei einem Transplantatversagen besteht ein hohes Risiko bei nicht HLA-identischen Transplantaten (Olsson et al. 2015). In einer 2008 veröffentlichten Studie wurden hierfür 0,1 % bei Patienten mit HLA-identischen Fremdzellen bis 5 % bei HLA-mismatch Grafts angegeben (Mattsson et al. 2008). Bei 1,6 % der allogenen transplantierten Patienten trat im Untersuchungszeitraum ein Transplantatversagen auf. In vorliegenden Fällen wurden den Patienten haploidente Spenderzellen transplantiert. In unserer Kohorte sind betroffene Patienten nachfolgend verstorben. Ein Patient verstarb an Tag +33 posttransplant, hier

wurde eine Gram-negative Sepsis in der Phase vollständiger Aplasie dokumentiert. Zweiter Patient erlitt ein Knochenmarks-Rezidiv mit 90 % Blastenanteil und rasch progredienter Hyperleukozytose an Tag +41 posttransplant. Dieser Patient verstarb darauffolgend an Tag +47. Grundsätzlich haben Patienten mit einem Versagen des Stammzelltransplantates eine schlechte Prognose. Die hohe Mortalitätsrate bei Transplantatversagen in unserer Beobachtung stimmt mit der in der Literatur überein (Mattsson 2008, Remberger et al. 2011). Für die spätere Lebensqualität ausschlaggebend sind die Schweregrade bestehender irreversibler Organdysfunktionen. Sehr häufige und auch für den pädiatrischen Patienten belastende Komplikationen, welche eine Stammzelltherapie im Kindesalter mit sich bringt, sind Störungen in der endokrinologischen Funktion. Risikofaktoren sind vor allem Bestrahlungen der Hypophysen- oder Gonadenregion, aber auch verschiedene Chemotherapeutika. Radioaktive Strahlen wie auch Chemotherapeutika haben einen wachstumshemmenden Einfluss auf Zellen des gesamten Organismus, was zu vermindertem Zellwachstum und eingeschränkter Zellfunktion führen kann. Ist die Hypophysenregion selbst betroffen oder die entsprechenden Endorgane/Gewebe, kann es bei Einschränkung zu verminderter Hormonproduktion mit entsprechender Dysfunktion der Organe kommen (Gundgurthi et al. 2013). Insgesamt aufgetreten sind in unserem Patientenkollektiv bei 50,7 % endokrinologische Komplikationen, bezogen auf Wachstumshormonstörungen mit daraus folgendem Minderwuchs, Störungen der Schilddrüsenfunktion sowie Hypophysen- oder Gonaden-Insuffizienzen. Passagere Störungen wurden in unsere Analyse nicht einbezogen. Manche Patienten zeigten mehrere endokrinologische Auffälligkeiten gleichzeitig, weshalb sich die Zahlen teilweise überschneiden. Andere Studien zeigen hier einen Anteil von über 80 %, wobei auch passagere endokrinologische Komplikationen, wie beispielsweise ein iatrogenes Cushing, oder ein steroidinduzierter Diabetes mellitus eingerechnet wurden (Wajnrajch et al. 2001). In unserer Studie zeigte sich ein signifikant häufigeres Auftreten von endokrinologischen Problemen mit 60,0 % im weiblichen Geschlecht. Bei männlichen Patienten traten genannte Komplikationen in 42,7 % auf. Insbesondere Störungen der Hypophysen-Gonaden-Achsen waren häufiger im weiblichen Geschlecht zu verzeich-

nen. In nachfolgend zitierter Studie zeigte sich dahingehend keine Signifikanz zwischen den Geschlechtern. Hier traten endokrinologische Probleme gleichermaßen bei männlichen und weiblichen Patienten auf (Bhatia 2011). Am häufigsten leiden transplantierte Patienten an Störungen in der Hypophysen-Gonaden-Achse mit der Folge eines Testosteron- bzw. Östrogenmangels (Jung et al. 2009, Orio et al. 2014). In unserem Kollektiv wurde mittels Hormonuntersuchungen bei 38,4 % der Patienten ein Hypogonadismus mit abnormal erhöhten LH-Werten festgestellt. In veröffentlichter Studie aus dem Jahr 2014 von Vantyghem et al. zeigte ebenfalls ca. ein Drittel der Patienten dahingehend einen Mangel (Vantyghem et al. 2014). Zwischen der allogenen Gruppe (42,9 %) und der autologen Gruppe (30,1 %) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf genannte Störungen. 14,4 % unserer Patienten wiesen Störungen im Wachstum auf, mit verminderten Werten im Hormonlabor, sowie ein reduziertes Längenwachstum in den letzten Nachuntersuchungen mit Werten <3. Perzentile. Bei betroffenen Patienten wird die genetische Zielgröße vermutlich nicht mehr erreicht. Auch in anderen Analysen zeigte sich bei auftretenden Wachstumsstörungen eine weite Spannbreite von Werte zwischen 20 % und 80 % (Wei et al. 2014). Zwischen der allogenen (11,1 %) und autologen (18,4 %) Gruppe gab es hier keinen signifikanten Unterschied. Es ließ sich jedoch bezüglich der Diagnosegruppen feststellen, dass die Gruppe der Patienten mit ZNS-Tumoren hier das höchste Risiko aufwies. Mit 36,4 % wurden in dieser Gruppe die meisten Wachstumsstörungen dokumentiert. Begründet wird dies in Untersuchungen mit der kranialen Bestrahlung im Gegensatz zu anderen Tumorentitäten. Die Schädelbestrahlung im Besonderen, aber auch die TBI sind genannte Risikofaktoren für das Auftreten hypophysär bedingter endokrinologischer Störungen (Mostoufi-Moab et al. 2010). In unserem Patientenkollektiv wurden Störungen der Schilddrüsenfunktion mit 9,6 % der Fälle beziffert. Diese Patienten waren nachfolgend medikamentös therapiebedürftig, um Folgeschäden wie Minderung des Zellwachstums und vegetative Dysfunktionen zu vermeiden. Subklinische Formen wurden in unsere Analyse nicht mit eingerechnet. In unterschiedlichen Studien werden 4 % bis 20 % bei erwachsenen Patienten mit einem Mangel an Schilddrüsenhormonen nach erfolgter HSCT

angeführt. Mit eingerechnet wurden in diesen Analysen auch subklinische Hypothyreosen ohne erforderliche Hormonsubstitution (Jung et al. 2013, Sanchez-Ortega et al. 2012). In weiterer veröffentlichter Analyse zeigten knapp 10 % der Patienten eine manifeste Hypothyreose, übereinstimmend zu unseren Zahlen. Kompensierte Störungen mit erhöhtem TSH-basal- und erniedrigten fT4-Werten wurden in diesen Studien bei bis zu 30 % der Patienten festgestellt (Bhatia 2011). Wie für alle endokrinologischen Komplikationen gelten als Risikofaktoren Strahlen sowie zytotoxische Chemotherapeutika wie Busulfan, Melphalan oder Cyclophosphamid (Gundgurthi 2013). In vorliegender Analyse wurden endokrinologische Komplikationen hinsichtlich der Konditionierungsmedikation untersucht. Nach erfolgter TBI zeigten 45 % der Patienten endokrinologische Auffälligkeiten. Das weibliche Geschlecht sowie die Gabe platinhaltiger Medikamente, wie beispielsweise Carboplatin oder Cisplatin, in der Konditionierung zeigten sich als signifikante Risikofaktoren. Nach erfolgter Konditionierung mit darin enthaltenen Alkylantien wie Busulfan und/oder Melphalan waren bei 39,5 % der Patienten, nach Verabreichung von Cyclophosphamid, endokrinologische Störungen auffällig. Eine Risikotendenz ist in vorliegender Studie dahingehend zu erkennen. Aufgrund fortschreitender Therapieoptionen und einer ansteigenden Überlebensdauer nach Krebserkrankungen steigt die Inzidenz von malignen Zweitneubildungen (engl. Secondary malignant neoplasm = SMN) an. Definitionsgemäß bedeutet ein Sekundärmalignom eine neu auftretende maligne Erkrankung nach erfolgreicher Ersttherapie der Grunderkrankung. Bis zum Auftreten von SMN können viele Jahre vergehen. Aufgrund der teilweise geringen verstrichenen Dauer nach Stammzelltransplantation bei den zuletzt Transplantierten im Jahr 2015 wird die Anzahl vermutlich im Verlauf ansteigen. Insgesamt ist im Gesamtkollektiv bei einem Patienten (0,4 %) SMN festgestellt. Als Grunderkrankung war bei diesem Patienten ein Hodgkin-Lymphom diagnostiziert worden, welcher innerhalb des Beobachtungszeitraumes ein myelodysplastisches Syndrom entwickelte. In veröffentlichten Studien liegen die Prozentzahlen maligner Neubildungen nach Stammzelltransplantationen nach zehn Jahren bei 1,4 % bis 6,9 % (Baker et al. 2003). In längeren Studien, bis 20 Jahre nach Stammzelltransplantation, steigt die Entwicklung von Sekundärmalignomen auf

bis zu 15 % an (Bomken et al. 2015). Eine spätere Re-Evaluierung unserer Patienten wäre demnach sinnvoll. Onkologische Patienten sind durch die erforderliche Therapie dem Risiko ausgesetzt, eine Hörminderung zu erleiden. In untersuchter Patientengruppe wurden in 11,4 % der Fälle Auffälligkeiten in der Audiometrie festgestellt. Zwischen allogener (9,5 %) und autologer (13,6 %) Gruppe gibt es keine signifikanten Unterschiede. Inwieweit nachfolgende therapeutische Maßnahmen (Hörgeräte, Operation) erforderlich waren, wurde nicht untersucht. Als Risikofaktoren gelten die TBI, Bestrahlungen des Schädels sowie die Gabe ototoxischer Medikamente, wie beispielsweise Cisplatin, Carboplatin oder auch hochdosierte Aminoglykoside (Gurney et al. 2006). In vorliegender Analyse konnte dahingehend kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Mit 23,1 % entwickelter Hörstörungen nach Cisplatingabe ist eine Risikotendenz erkennbar. Der Anteil betroffener Patienten ist nahezu identisch mit Werten aus der 2004 veröffentlichten Studie von Punnett et al. (Punnett et al. 2004). In weiteren Analysen ist die Spannweite für auftretende Hörstörungen mit 20 % bis 90 % bei pädiatrischen Patienten nach Stammzelltransplantation sehr groß (Van As et al. 2016). Zu beachten ist jedoch, dass in diesen Studien nur Patienten beobachtet wurden, welche platinhaltige Medikamente im Rahmen der onkologischen Therapie erhalten haben. In unserer Untersuchung wurden alle Patienten mit eingerechnet. Für die Entwicklung von Hörstörungen ist möglicherweise eine Kombination aus mehreren Risikofaktoren ausschlaggebend. Psychosoziale Auffälligkeiten sind häufige Begleitkomplikationen einer schweren Krebserkrankung sowie der auftretenden therapie-assoziierten körperlichen Einschränkungen und Beschwerden. In Publikationen wird von Depressionen, akuten Belastungsreaktionen sowie Angststörungen berichtet. Das Auftreten psychosozialer Probleme wird in einem weiten Bereich mit 5 % bis 40 % angegeben. Berichtet wird hauptsächlich von Ängsten, welche Patienten vor, während und nach der Therapie erleiden. Manifeste depressive Störungen sind im Gegensatz dazu seltener vertreten (Lee et al. 2005, Syrjala et al. 2004). Bei 11,4 % der therapierten Kinder zeigten sich im Laufe der Therapie und der Nachuntersuchungen psychosoziale Auffälligkeiten, welche ein kinder- und jugendpsychiatrisches Konsil erforderten. Innerhalb der Gruppe der Patienten mit

psychosozialen Begleiterkrankungen (12,2 %) war eine medikamentöse Einstellung bei 42,9 % erforderlich. Ängste vor und nach der Transplantation, Stimmungsschwankungen oder Auffälligkeiten im Verhalten, die keiner therapeutischen Intervention bedurften, wurden in vorliegender Studie nicht untersucht. Ebenso wurde keine detaillierte Analyse bezüglich der einzelnen Diagnosen durchgeführt. Zwischen den Gruppen allogenen und autologen zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Hinsichtlich psychosozialer Probleme bei pädiatrisch-onkologischen Patienten ist von einer deutlich höheren Dunkelziffer auszugehen. Folgenderweise wäre es sinnvoll, neben der allgemeinen apparativen und labortechnischen Diagnostik zukünftig in der Nachsorge den Fokus auch auf die Erfassung der Lebensqualität zu legen, um bei Auftreten psychischer Symptome und Probleme hinsichtlich der Krankheitsbewältigung den Patienten frühestmöglich effektiv zu unterstützen. Eine ausschließlich nach allogener HSCT auftretende Komplikation ist die GvHD. Die GvHD ist eine schwerwiegende systemisch-entzündliche Erkrankung, welche selbst mit hoher Mortalität verbunden ist, jedoch ist sie auch ursächlich für viele andere Komplikationen. Eine GvHD ist eine immunologische Reaktion der übertragenen Zellen eines Fremdspenders auf das Immunsystem des Empfängers, weshalb diese Reaktion in akuter sowie in chronischer Form nur nach allogener Stammzelltransplantation auftritt. Eine aGvHD kann prädisponierend für das Auftreten der chronischen Form sein. Die GvHD, insbesondere die cGvHD stellt eine der schwerwiegendsten Folgen nach einer Stammzelltransplantation dar. Auftretende schwere Organdysfunktionen können die Lebensqualität stark beeinflussen. Am häufigsten betroffen sind Haut, GI-Trakt und Leber. Je nach Schweregrad und Dysfunktion ergeben sich entsprechende Funktionseinschränkungen. In unserem allogenen Patientenkollektiv wurde in 59,5 % der Fälle eine aGvHD festgestellt. Die chronische Form zeigten 22,2 %. Das Aufkommen aGvHD oder cGvHD in untersuchter Patientenkohorte stimmt mit Zahlen in der Literatur überein. Hier wird von einer Inzidenz der cGvHD nach HSCT in der Pädiatrie von 20 % bis 50 % sowie je nach HLA-Disparität und Stammzellquelle von 10 % bis 60 % berichtet (Baird et al. 2010, Jacobsohn 2008). Als Risikofaktoren für die Entstehung einer GvHD wurde die HLA-Inkompatibilität in zahlreichen Studien nachgewiesen. In

unserer Stichprobe konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem HLA-Mismatch und einer GvHD belegt werden. Dies könnte durch die niedrigen Fallzahlen an nicht-HLA-identischen Spendern begründet sein. Weitere Risikofaktoren für die Entwicklung einer GvHD sind eine vorangegangene TBI, das Alter bei HSCT sowie das männliche Geschlecht (Kondo et al. 2001, Przepiorka et al. 1999). Auch in unserer Untersuchung wurden diese Risikofaktoren hinsichtlich der Entstehung einer GvHD untersucht. 32,0 % der Patienten mit aGvHD wurden zuvor ganzkörperbestrahlt, 50 % mit einer cGvHD. Auch ein höheres Alter bei Transplantation bei Patienten mit nachfolgender GvHD wurde errechnet. Patienten mit aGvHD waren bei HSCT nach berechnetem Median 8,00 Jahre, ohne aGvHD 7,00 Jahre. Bei nachfolgend entwickelter cGvHD 7,50 Jahre, Patienten ohne cGvHD 7,00 Jahre. Signifikanzen konnten in vorliegender Studie nicht errechnet werden, es zeigen sich jedoch Tendenzen zu den Ergebnissen der Literatur. In Veröffentlichungen wurde als Risikofaktor ein weiblicher Spender mit nachfolgend männlichem Empfänger angegeben (Baird 2010). In untersuchter Kohorte konnte dies nicht errechnet werden, da das Geschlecht des Spenders nicht erfasst wurde. Es konnte jedoch ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer cGvHD und dem männlichen Geschlecht aufgezeigt werden. Von allen Patienten mit cGvHD waren 71,4 % männlich. Mittels durchgeführter Analyse kann belegt werden, dass eine schnellere Immunrekonstitution bei Patienten, die keine Symptome einer aGvHD zeigten, in den Zellreihen der CD19⁺-und CD45RA-Lymphozyten nachweisbar war. Eine wesentlich längere B-Zell-Regeneration bei der Zellreihe der CD19⁺-Zellen zeigte sich bei Patienten mit cGvHD, im Gegensatz zu Patienten ohne Symptome einer GvHD. Etliche Studien zeigen dahingehend übereinstimmende Ergebnisse. Ursächlich für das spätere Anwachsen von B-Zellreihen sind eine durch die GvHD verursachte Knochenmarkdepression sowie die nachfolgend erhöhte Gabe von Glucocorticoiden als GvHD-Therapie (D'orsogna et al. 2009, Storek et al. 2001, Xie et al. 2012). In verschiedenen Publikationen beschrieben, besteht ein Zusammenhang zwischen T-Zell-depletierten Fremdzellen und einem dadurch verminderten Auftreten von aGvHD oder cGvHD (Daniele et al. 2012, Seggewiss et al. 2010). Dieser Zusammenhang ist in vorliegender Analyse

nicht signifikant nachweisbar, was wiederum auf die niedrigen Fallzahlen der T-Zell-Depletionen (2,4 %) in unserer Kohorte zurückzuführen sein kann. Es war jedoch festzustellen, dass 67,9 % der Patienten, welche keine Graft-Manipulation erhielten, eine aGvHD und 85,7 % eine cGvHD entwickelten. Auch andere Graft-Manipulationen, wie beispielsweise die CD34⁺-Selektion, können das Risiko der Entwicklung einer GvHD reduzieren (Tamari et al. 2015). Die Entwicklung einer GvHD ist multivariat bedingt, was eine Zuordnung zu eindeutigen Auslösern dieser immunologisch-vermittelten Reaktion erschwert. Häufig sind es Kombinationen von Faktoren, die zur Entwicklung einer GvHD beitragen. In einer Veröffentlichung von Lee et al. wird eine Mortalitätsrate bei Patienten mit einer cGvHD von 12 % bis 48% bei erwachsenen Patienten beschrieben (Lee et al. 2002). Von unseren untersuchten Patienten starben 14,3 % der Patienten mit einer cGvHD, 24,0 % der Patienten mit aGvHD. Diese Zahlen decken sich annähernd mit kürzlich veröffentlichter Studie. Hier starben 21,0 % der Patienten mit cGvHD nach HSCT (Inagaki et al. 2015).

4.2 Fazit und Ausblick

Komplikationen im Rahmen von Stammzelltransplantationen sind Hauptrisikofaktoren nachfolgender Morbidität und Mortalität. Um die auftretenden Komplikationen exakt und frühzeitig zu erfassen und um daraus möglichst genaue Risikofaktoren aufzudecken, ist eine engmaschige Protokollierung und Auswertung sinnvoll, um in Zukunft die Komplikationsrate durch Erkennen und Vermindern der auslösenden Faktoren zu minimieren. Durch das Verringern der Komplikationsrate können das Outcome und die spätere Lebensqualität für die Patienten wesentlich verbessert werden.

5. Zusammenfassung

Bösartige Tumorerkrankungen, wie beispielsweise Leukämien, Lymphome oder soliden oder ZNS- Tumoren, aber auch Erkrankungen des Blutes, des Gerinnungs- oder Immunsystems sind Indikationen für hämatopoetische Stammzelltransplantationen. In speziellen Fällen ist die Prognose abhängig von der Form der Stammzelltransplantation. Es besteht die Möglichkeit einer Transplantation autologer Stammzellen, bei welcher Spender und Empfänger der Zellen dieselbe Person sind, oder die Form einer allogenen Transplantation, wobei Spender und Empfänger zwei unterschiedliche Personen sind. Die Grunderkrankung, das Krankheitsstadium und der Allgemeinzustand des Patienten erlauben eine Entscheidung zwischen allogener und autologer Transplantation. Das Therapieverfahren der Stammzelltransplantation ist mit einem hohen Risiko behaftet, im Rahmen der Konditionierungstherapie während der Stammzellübertragung selbst, im direkten Zeitraum nach der Transplantation sowie auch langfristig Komplikationen zu erleiden. Diese Komplikationen können passagerer Natur sein oder aber auch zu weitreichenden, irreversiblen Organdysfunktionen führen. Insgesamt wurden in vorliegender Arbeit 229 Patienten bezüglich ihrer Stammzelltransplantationstherapie an der Universitäts-Kinderklinik Würzburg im Zeitraum vom 01.01.2005 bis einschließlich 31.12.2015 untersucht. Es wurden keine Patienten von der Analyse ausgeschlossen. 126 Patienten (55,0 %) wurden im Beobachtungszeitraum allogene transplantiert, 103 Patienten (45,0 %) autolog. Hauptprobleme sind mit 50,7 % Dysfunktionen in der endokrinen Funktion, im Besonderen in der Entwicklung und Funktion der Fortpflanzungsorgane. Weiter gehören zu den häufigsten Komplikationen Infektionen mit einem Auftreten von knapp 40 % sowie bei 24,0 % pulmonale Komplikationen mit auffälligen Resultaten in spirometrischen Tests. Eine der schwerwiegendsten Komplikationen selbst sowie Risikofaktor für viele andere auftretende Probleme nach allogener Stammzelltransplantation ist die GvHD. Insgesamt konnte für Patienten mit allogener HSCT mit 88,9 % ein höheres Risiko errechnet werden, Komplikationen zu entwickeln, als für eine autologe mit 56,3 %. Begründet werden kann dies einerseits durch eine längere Phase der Aplasie durch eine langsamere Immunzell-Rekonstitution, welche mit längerer und höherer Infekt-

anfälligkeit verbunden ist. Die Rekonstitution der Neutrophilen Granulozyten $>500/\mu\text{l}$ wurde im Median nach allogener HSCT nach 16,00 Tagen nach autologer HSCT schon nach 11,0 Tagen erreicht. Zudem spielt die in der allogenen Transplantation vorhandene Immunsuppression eine große Rolle, über die Aplasie-Phase hinaus weniger geschützt Krankheitserregern ausgesetzt zu sein. In Bezug auf die Grunderkrankung wurde das höchste Risiko, Komplikationen zu erleiden, für Patienten mit Leukämien errechnet. Für Thrombosen oder Embolien, Blutdruckentgleisungen, pulmonale Dysfunktion und endokrinologische Komplikationen sind Leukämiepatienten am häufigsten betroffen. Eine Rolle für das Auftreten von Komplikationen spielen auch die Vortherapien wie Chemo- und Strahlentherapie. Zudem sind verschiedene Medikamente, die in der Phase der Konditionierung vor der eigentlichen Stammzelltransplantation verabreicht werden, vor allem auch irreversible weitreichende Organdysfunktionen wie die Kardiomyopathie, pulmonale oder nephrologische Dysfunktionen, Störungen in der Gonadenentwicklung und Fortpflanzungsfähigkeit, Hörminderungen, aber auch das Auftreten von Zweitmalignomen verantwortlich. Eine Stammzelltransplantation ist eine Möglichkeit für die Heilung einer schwerwiegenden Grunderkrankung, welche durch auftretende transiente Komplikationen, aber auch schwerwiegende Langzeitfolgen die Lebensqualität entscheidend einschränken kann. Grundsätzlich gilt: je früher die Diagnose einer auftretenden Komplikation gestellt und die Therapie begonnen wird, desto besser die Prognose für Komplikationen nach HSCT. Auch im Hinblick auf die erwartete längere Überlebenszeit pädiatrischer Patienten sind eine frühe Diagnose und ein früher Beginn therapeutischer Maßnahmen von auftretenden Komplikationen ausschlaggebend, um die Morbidität und Mortalität maßgeblich zu verringern. Regelmäßige Nachsorgen, aber auch Studien zur Einschätzung der Risiken und Gefahren verschiedener eingesetzter Methoden und die dadurch immer weitere Verbesserung der Stammzelltherapie sind unerlässlich. Zukünftiges Ziel ist die Etablierung risikoadaptierter, angepasster Therapien nach spezifischen Langzeit-Follow-up-Protokollen. Trotz der hohen Risiken, welche eine Therapie einer Stammzelltransplantation birgt, ist diese Therapieform in vielen Fällen die einzige Möglichkeit auf Heilung.

6. Literaturverzeichnis

Adams, M. J., Hardenbergh, P. H., Constine, L. S. und Lipshultz, S. E. (2003). "Radiation-associated cardiovascular disease." *Crit Rev Oncol Hematol* 45(1): 55-75.

Antelo, M. L., Zabalza, A., Sanchez Anton, M. P., Zalba, S., Aznar, M., Mansilla, C., Ramirez, N. und Olavarria, E. (2016). "Mobilization of hematopoietic progenitor cells from allogeneic healthy donors using a new biosimilar G-CSF (Zarzio(R))." *J Clin Apher* 31(1): 48-52.

Apperley, J., Niederwieser, D., Huang, X. J., Nagler, A., Fuchs, E., Szer, J. und Koderá, Y. (2016). "Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Global Overview Comparing Asia, the European Union, and the United States." *Biol Blood Marrow Transplant* 22(1): 23-6.

Armenian, S. H., Sun, C. L., Francisco, L., Steinberger, J., Kurian, S., Wong, F. L., Sharp, J., Sposto, R., Forman, S. J. und Bhatia, S. (2008). "Late congestive heart failure after hematopoietic cell transplantation." *J Clin Oncol* 26(34): 5537-43.

Aversa, F., Tabilio, A., Terenzi, A., Velardi, A., Falzetti, F., Giannoni, C., Iacucci, R., Zei, T., Martelli, M. P., Gambelunghe, C. und et al. (1994). "Successful engraftment of T-cell-depleted haploidentical "three-loci" incompatible transplants in leukemia patients by addition of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood progenitor cells to bone marrow inoculum." *Blood* 84(11): 3948-55.

Baird, K., Cooke, K. und Schultz, K. R. (2010). "Chronic graft-versus-host disease (GVHD) in children." *Pediatr Clin North Am* 57(1): 297-322.

Baker, K. S., DeFor, T. E., Burns, L. J., Ramsay, N. K., Neglia, J. P. und Robison, L. L. (2003). "New malignancies after blood or marrow stem-cell transplantation in children and adults: incidence and risk factors." *J Clin Oncol* 21(7): 1352-8.

Barker, J. N., Krepski, T. P., DeFor, T. E., Davies, S. M., Wagner, J. E. und Weisdorf, D. J. (2002). "Searching for unrelated donor hematopoietic stem cells: availability and speed of umbilical cord blood versus bone marrow." *Biol Blood Marrow Transplant* 8(5): 257-60.

Barnes, D. W., Corp, M. J., Loutit, J. F. und Neal, F. E. (1956). "Treatment of murine leukaemia with X rays and homologous bone marrow; preliminary communication." *Br Med J* 2(4993): 626-7.

Berenson, R. J., Bensinger, W. I., Hill, R. S., Andrews, R. G., Garcia-Lopez, J., Kalamasz, D. F., Still, B. J., Spitzer, G., Buckner, C. D., Bernstein, I. D. und et al. (1991). "Engraftment after infusion of CD34+ marrow cells in patients with breast cancer or neuroblastoma." *Blood* 77(8): 1717-22.

Bhatia, S. (2011). "Long-term health impacts of hematopoietic stem cell transplantation inform recommendations for follow-up." *Expert Rev Hematol* 4(4): 437-52; quiz 53-4.

Blaes, A., Konety, S. und Hurley, P. (2016). "Cardiovascular Complications of Hematopoietic Stem Cell Transplantation." *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 18(4): 25.

Bojanic, I. und Golubic Cepulic, B. (2006). "[Umbilical cord blood as a source of stem cells]." *Acta Med Croatica* 60(3): 215-25.

Bomken, S. und Skinner, R. (2015). "Secondary Malignant Neoplasms Following Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Childhood." *Children (Basel)* 2(2): 146-73.

Champlin, R. E., Horowitz, M. M., van Bekkum, D. W., Camitta, B. M., Elfenbein, G. E., Gale, R. P., Gluckman, E., Good, R. A., Rimm, A. A., Rozman, C. und et al. (1989). "Graft failure following bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: risk factors and treatment results." *Blood* 73(2): 606-13.

Chen, H. R., Ji, S. Q., Wang, H. X. und Yan, H. M. (2002). "Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia using HLA identical sibling donors primed with G-CSF." *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 10(4): 340-6.

Childs, R., Clave, E., Contentin, N., Jayasekera, D., Hensel, N., Leitman, S., Read, E. J., Carter, C., Bahceci, E., Young, N. S. und Barrett, A. J. (1999). "Engraftment kinetics after nonmyeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: full donor T-cell chimerism precedes alloimmune responses." *Blood* 94(9): 3234-41.

Coghlan, J. G., Handler, C. E. und Kottaridis, P. D. (2007). "Cardiac assessment of patients for haematopoietic stem cell transplantation." *Best Pract Res Clin Haematol* 20(2): 247-63.

Cohen, E. P., Pais, P. und Moulder, J. E. (2010). "Chronic kidney disease after hematopoietic stem cell transplantation." *Semin Nephrol* 30(6): 627-34.

Crawley, C., Szydlo, R., Lalancette, M., Bacigalupo, A., Lange, A., Brune, M., Juliusson, G., Nagler, A., Gratwohl, A., Passweg, J., Komarnicki, M., Vitek, A., Mayer, J., Zander, A., Sierra, J., Rambaldi, A., Ringden, O., Niederwieser, D., Apperley, J. F. und Chronic Leukemia Working Party of the, E. (2005). "Outcomes of reduced-intensity transplantation for chronic myeloid leukemia: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT." *Blood* 106(9): 2969-76.

D'Orsogna, L. J., Wright, M. P., Krueger, R. G., McKinnon, E. J., Buffery, S. I., Witt, C. S., Staples, N., Loh, R., Cannell, P. K., Christiansen, F. T. und French, M. A. (2009). "Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients have defects of both switched and igm memory B cells." *Biol Blood Marrow Transplant* 15(7): 795-803.

Daikeler, T. und Tyndall, A. (2007). "Autoimmunity following haematopoietic stem-cell transplantation." *Best Pract Res Clin Haematol* 20(2): 349-60.

Daniele, N., Scerpa, M. C., Caniglia, M., Ciammetti, C., Rossi, C., Bernardo, M. E., Locatelli, F., Isacchi, G. und Zinno, F. (2012). "Overview of T-cell depletion in haploidentical stem cell transplantation." *Blood Transfus* 10(3): 264-72.

Debourdeau, P., Farge, D., Beckers, M., Baglin, C., Bauersachs, R. M., Brenner, B., Brillhante, D., Falanga, A., Gerotzafias, G. T., Haim, N., Kakkar, A. K., Khorana, A. A., Lecumberri, R., Mandala, M., Marty, M., Monreal, M., Mousa, S. A., Noble, S., Pabinger, I., Prandoni, P., Prins, M. H., Qari, M. H., Streiff, M. B., Syrigos, K., Buller, H. R. und Bounameaux, H. (2013). "International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer." *J Thromb Haemost* 11(1): 71-80.

Dicke, K. A., Hood, D. und Hanks, S. (1994). "Peripheral blood stem cell collection after mobilization with intensive chemotherapy and growth factors." *J Hematother* 3(2): 141-4.

Duell, T., van Lint, M. T., Ljungman, P., Tichelli, A., Socie, G., Apperley, J. F., Weiss, M., Cohen, A., Nekolla, E. und Kolb, H. J. (1997). "Health and functional status of long-term survivors of bone marrow transplantation. EBMT Working Party on Late Effects and EULEP Study Group on Late Effects. European Group for Blood and Marrow Transplantation." *Ann Intern Med* 126(3): 184-92.

Elbl, L., Hrstkova, H., Tomaskova, I. und Michalek, J. (2006). "Late anthracycline cardiotoxicity protection by dexrazoxane (ICRF-187) in pediatric patients: echocardiographic follow-up." *Support Care Cancer* 14(2): 128-36.

Epstein, R. B., Storb, R., Ragde, H. und Thomas, E. D. (1968). "Cytotoxic typing antisera for marrow grafting in littermate dogs." *Transplantation* 6(1): 45-58.

Falanga, A., Marchetti, M. und Russo, L. (2012). "Venous thromboembolism in the hematologic malignancies." *Curr Opin Oncol* 24(6): 702-10.

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. und 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(12): 945-56.

Fuchs, E. J. (2012). "Haploidentical transplantation for hematologic malignancies: where do we stand?" *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012(230-6).

Gao, L., Sun, Y., Meng, F., Han, M., Huang, H., Wu, D., Yu, L., Ren, H., Huang, X. und Zhang, X. (2016). "Antifungal prophylaxis of patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in China: a multicenter prospective observational study." *J Hematol Oncol* 9(1): 97.

Gifford, G., Sim, J., Horne, A. und Ma, D. (2014). "Health status, late effects and long-term survivorship of allogeneic bone marrow transplantation: a retrospective study." *Intern Med J* 44(2): 139-47.

Giralt, S., Ballen, K., Rizzo, D., Bacigalupo, A., Horowitz, M., Pasquini, M. und Sandmaier, B. (2009). "Reduced-intensity conditioning regimen workshop: defining the dose spectrum. Report of a workshop convened by the center for international blood and marrow transplant research." *Biol Blood Marrow Transplant* 15(3): 367-9.

Gluckman, E., Rocha, V. und Chevret, S. (2001). "Results of unrelated umbilical cord blood hematopoietic stem cell transplant." *Transfus Clin Biol* 8(3): 146-54.

Gonzalez-Vicent, M., Perez, A., Abad, L., Sevilla, J., Ramirez, M. und Diaz, M. A. (2010). "Graft manipulation and reduced-intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from mismatched unrelated and mismatched/haploidentical related donors in pediatric leukemia patients." *J Pediatr Hematol Oncol* 32(3): e85-90.

Gratwohl, A., Baldomero, H., Schmid, O., Horisberger, B., Bargetzi, M. und Urbano-Ispizua, A. (2005). "Change in stem cell source for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in Europe: a report of the EBMT activity survey 2003." *Bone Marrow Transplant* 36(7): 575-90.

Gratwohl, A., Schmid, O., Baldomero, H., Horisberger, B., Urbano-Ispizua, A., Accreditation Committee of the European Group for, B. und Marrow, T. (2004). "Haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in Europe 2002. Changes in indication and impact of team density. A report of the EBMT activity survey." *Bone Marrow Transplant* 34(10): 855-75.

Gundgurthi, A., Garg, M. K., Nair, V., Pakhetra, R., Das, S., Sharma, S., Dutta, M. K., Kharb, S. und Kapoor, R. (2013). "Endocrine complications after busulphan and cyclophosphamide based hematopoietic stem cell transplant: A single tertiary care centre experience." *Indian J Endocrinol Metab* 17(5): 855-63.

Gurney, J. G., Ness, K. K., Rosenthal, J., Forman, S. J., Bhatia, S. und Baker, K. S. (2006). "Visual, auditory, sensory, and motor impairments in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation performed in childhood: results from the Bone Marrow Transplant Survivor study." *Cancer* 106(6): 1402-8.

Handgretinger, R. (2012). "Negative depletion of CD3(+) and TcRalphabeta(+) T cells." *Curr Opin Hematol* 19(6): 434-9.

Hoffmeister, P. A., Madtes, D. K., Storer, B. E. und Sanders, J. E. (2006). "Pulmonary function in long-term survivors of pediatric hematopoietic cell transplantation." *Pediatr Blood Cancer* 47(5): 594-606.

Huenecke, S., Bremm, M., Cappel, C., Esser, R., Quaiser, A., Bonig, H., Jarisch, A., Soerensen, J., Klingebiel, T., Bader, P. und Koehl, U. (2016). "Optimization of individualized graft composition: CD3/CD19 depletion combined with CD34 selection for haploidentical transplantation." *Transfusion* 56(9): 2336-45.

Inagaki, J., Moritake, H., Nishikawa, T., Hyakuna, N., Okada, M., Suenobu, S., Nagai, K., Honda, Y., Shimomura, M., Fukano, R., Noguchi, M., Kurauchi, K., Tanioka, S. und Okamura, J. (2015). "Long-Term Morbidity and Mortality in Children with Chronic Graft-versus-Host Disease Classified by National Institutes of Health Consensus Criteria after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation." *Biol Blood Marrow Transplant* 21(11): 1973-80.

Jacobsohn, D. A. (2008). "Acute graft-versus-host disease in children." *Bone Marrow Transplant* 41(2): 215-21.

Jacobsohn, D. A. und Vogelsang, G. B. (2007). "Acute graft versus host disease." *Orphanet J Rare Dis* 2(35).

Jesudas, R., Malesky, A., Chu, R., Fischer, H. und Kamat, D. (2013). "Reviewing the follow-up care of pediatric patients' status post-hematopoietic stem cell transplantation for the primary care pediatrician." *Clin Pediatr (Phila)* 52(6): 487-95.

Ji, S. Q., Chen, H. R., Xun, C. Q., Wang, H. X., Pan, S. P. und Xiao, M. H. (2001). "The effect of G-CSF-stimulated donor marrow on engraftment and incidence of graft-versus-host disease in allogeneic bone marrow transplantation." *Clin Transplant* 15(5): 317-23.

Jung, M. H., Cho, K. S., Lee, J. W., Chung, N. G., Cho, B., Suh, B. K., Kim, H. K. und Lee, B. C. (2009). "Endocrine complications after hematopoietic stem cell transplantation during childhood and adolescence." *J Korean Med Sci* 24(6): 1071-7.

Jung, Y. J., Jeon, Y. J., Cho, W. K., Lee, J. W., Chung, N. G., Jung, M. H., Cho, B. und Suh, B. K. (2013). "Risk factors for short term thyroid dysfunction after hematopoietic stem cell transplantation in children." *Korean J Pediatr* 56(7): 298-303.

Kaatsch, P., Haaf, G. und Michaelis, J. (1995). "Childhood malignancies in Germany--methods and results of a nationwide registry." *Eur J Cancer* 31A(6): 993-9.

Kersting, S., Koomans, H. A., Hene, R. J. und Verdonck, L. F. (2007). "Acute renal failure after allogeneic myeloablative stem cell transplantation: retrospective analysis of incidence, risk factors and survival." *Bone Marrow Transplant* 39(6): 359-65.

- Kim, S. J., Im, S. A., Lee, J. W., Chung, N. G., Cho, B., Kim, H. K. und Lee, I. G. (2012). "Predisposing factors of posterior reversible encephalopathy syndrome in acute childhood leukemia." *Pediatr Neurol* 47(6): 436-42.
- Kolb, H. J. (2008). "Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes." *Blood* 112(12): 4371-83.
- Kolbe, K., Domkin, D., Derigs, H. G., Bhakdi, S., Huber, C. und Aulitzky, W. E. (1997). "Infectious complications during neutropenia subsequent to peripheral blood stem cell transplantation." *Bone Marrow Transplant* 19(2): 143-7.
- Kondo, M., Kojima, S., Horibe, K., Kato, K. und Matsuyama, T. (2001). "Risk factors for chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation in children." *Bone Marrow Transplant* 27(7): 727-30.
- Lang, P., Feuchtinger, T., Teltschik, H. M., Schwinger, W., Schlegel, P., Pfeiffer, M., Schumm, M., Lang, A. M., Lang, B., Schwarze, C. P., Ebinger, M., Urban, C. und Handgretinger, R. (2015). "Improved immune recovery after transplantation of TCRalpha/beta/CD19-depleted allografts from haploidentical donors in pediatric patients." *Bone Marrow Transplant* 50 Suppl 2(S6-10).
- Lee, S. J., Loberiza, F. R., Antin, J. H., Kirkpatrick, T., Prokop, L., Alyea, E. P., Cutler, C., Ho, V. T., Richardson, P. G., Schlossman, R. L., Fisher, D. C., Logan, B. und Soiffer, R. J. (2005). "Routine screening for psychosocial distress following hematopoietic stem cell transplantation." *Bone Marrow Transplant* 35(1): 77-83.
- Lee, S. J., Vogelsang, G. und Flowers, M. E. (2003). "Chronic graft-versus-host disease." *Biol Blood Marrow Transplant* 9(4): 215-33.
- Lee, S. J., Vogelsang, G., Gilman, A., Weisdorf, D. J., Pavletic, S., Antin, J. H., Horowitz, M. M., Akpek, G., Flowers, M. E., Couriel, D. und Martin, P. J. (2002). "A survey of diagnosis, management, and grading of chronic GVHD." *Biol Blood Marrow Transplant* 8(1): 32-9.
- Leung, W., Campana, D., Yang, J., Pei, D., Coustan-Smith, E., Gan, K., Rubnitz, J. E., Sandlund, J. T., Ribeiro, R. C., Srinivasan, A., Hartford, C., Triplett, B. M., Dallas, M., Pillai, A., Handgretinger, R., Laver, J. H. und Pui, C. H. (2011). "High success rate of hematopoietic cell transplantation regardless of donor source in children with very high-risk leukemia." *Blood* 118(2): 223-30.
- Lipshultz, S. E. (2006). "Exposure to anthracyclines during childhood causes cardiac injury." *Semin Oncol* 33(3 Suppl 8): S8-14.
- Liu, H., Ding, J. H., Liu, B. C., Zhao, G. und Chen, B. A. (2007). "Early renal injury after nonmyeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in patients with chronic myelocytic leukemia." *Am J Nephrol* 27(4): 336-41.

Ljungman, P., Urbano-Ispizua, A., Cavazzana-Calvo, M., Demirer, T., Dini, G., Einsele, H., Gratwohl, A., Madrigal, A., Niederwieser, D., Passweg, J., Rocha, V., Saccardi, R., Schouten, H., Schmitz, N., Socie, G., Sureda, A., Apperley, J., European Group for, B. und Marrow (2006). "Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe." *Bone Marrow Transplant* 37(5): 439-49.

Locatelli, F., Bauquet, A., Palumbo, G., Moretta, F. und Bertaina, A. (2013). "Negative depletion of alpha/beta+ T cells and of CD19+ B lymphocytes: a novel frontier to optimize the effect of innate immunity in HLA-mismatched hematopoietic stem cell transplantation." *Immunol Lett* 155(1-2): 21-3.

Marr, K. A., Carter, R. A., Boeckh, M., Martin, P. und Corey, L. (2002). "Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors." *Blood* 100(13): 4358-66.

Martino, R., de Wreede, L., Fiocco, M., van Biezen, A., von dem Borne, P. A., Hamladji, R. M., Volin, L., Bornhauser, M., Robin, M., Rocha, V., de Witte, T., Kroger, N., Mohty, M. und Acute Leukemia Working Party the subcommittee for Myelodysplastic Syndromes of the Chronic Malignancies Working Party of the European group for Blood Marrow Transplantation, G. (2013). "Comparison of conditioning regimens of various intensities for allogeneic hematopoietic SCT using HLA-identical sibling donors in AML and MDS with <10% BM blasts: a report from EBMT." *Bone Marrow Transplant* 48(6): 761-70.

Martino, R., Iacobelli, S., Brand, R., Jansen, T., van Biezen, A., Finke, J., Bacigalupo, A., Beelen, D., Reiffers, J., Devergie, A., Alessandrino, E., Mufti, G. J., Barge, R., Sierra, J., Ruutu, T., Boogaerts, M., Falda, M., Jouet, J. P., Niederwieser, D., de Witte, T., Myelodysplastic Syndrome subcommittee of the Chronic Leukemia Working Party of the European, B. und Marrow Transplantation, G. (2006). "Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes." *Blood* 108(3): 836-46.

Mattsson, J., Ringden, O. und Storb, R. (2008). "Graft failure after allogeneic hematopoietic cell transplantation." *Biol Blood Marrow Transplant* 14(1 Suppl 1): 165-70.

Messner, H. A. (1998). "Human hematopoietic progenitor in bone marrow and peripheral blood." *Stem cells* 16 Suppl 1(93-6).

Morris, E. B., Laningham, F. H., Sandlund, J. T. und Khan, R. B. (2007). "Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with cancer." *Pediatr Blood Cancer* 48(2): 152-9.

Mostoufi-Moab, S. und Grimberg, A. (2010). "Pediatric brain tumor treatment: growth consequences and their management." *Pediatr Endocrinol Rev* 8(1): 6-17.

Muller, L. P. und Muller-Tidow, C. (2015). "The indications for allogeneic stem cell transplantation in myeloid malignancies." *Dtsch Arztebl Int* 112(15): 262-70.

Nemecek, E. R., Guthrie, K. A., Sorrow, M. L., Wood, B. L., Doney, K. C., Hilger, R. A., Scott, B. L., Kovacsovics, T. J., Maziarz, R. T., Woolfrey, A. E., Bedalov, A., Sanders, J. E., Pagel, J. M., Sickle, E. J., Witherspoon, R., Flowers, M. E., Appelbaum, F. R. und Deeg, H. J. (2011). "Conditioning with treosulfan and fludarabine followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation for high-risk hematologic malignancies." *Biol Blood Marrow Transplant* 17(3): 341-50.

Nguyen, M. T., Virk, I. Y., Chew, L. und Villano, J. L. (2009). "Extended use dexamethasone-associated posterior reversible encephalopathy syndrome with cisplatin-based chemotherapy." *J Clin Neurosci* 16(12): 1688-90.

Olsson, R. F., Logan, B. R., Chaudhury, S., Zhu, X., Akpek, G., Bolwell, B. J., Bredeson, C. N., Dvorak, C. C., Gupta, V., Ho, V. T., Lazarus, H. M., Marks, D. I., Ringden, O. T., Pasquini, M. C., Schriber, J. R. und Cooke, K. R. (2015). "Primary graft failure after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies." *Leukemia* 29(8): 1754-62.

Orio, F., Muscogiuri, G., Palomba, S., Serio, B., Sessa, M., Giudice, V., Ferrara, I., Tauchmanova, L., Colao, A. und Selleri, C. (2014). "Endocrinopathies after allogeneic and autologous transplantation of hematopoietic stem cells." *ScientificWorldJournal* 2014(282147).

Osawa, M., Hanada, K., Hamada, H. und Nakauchi, H. (1996). "Long-term lymphohematopoietic reconstitution by a single CD34-low/negative hematopoietic stem cell." *Science* 273(5272): 242-5.

Ottinger, H. D., Muller, C. R., Goldmann, S. F., Albert, E., Arnold, R., Beelen, D. W., Blasczyk, R., Bunjes, D., Casper, J., Ebell, W., Ehninger, G., Eiermann, T., Einsele, H., Fauser, A., Ferencik, S., Finke, J., Hertenstein, B., Heyll, A., Klingebiel, T., Knipper, A., Kremens, B., Kolb, H. J., Kolbe, K., Lenartz, E., Lindemann, M., Muller, C. A., Mytilineos, J., Niederwieser, D., Runde, V., Sayer, H., Schaefer, U. W., Schmitz, N., Schroder, S., Schulze-Rath, R., Schwerdtfeger, R., Siegert, W., Thiele, B., Zander, A. R. und Grosse-Wilde, H. (2001). "Second German consensus on immunogenetic donor search for allotransplantation of hematopoietic stem cells." *Ann Hematol* 80(12): 706-14.

Parkman, R. (1991). "Graft-versus-host disease." *Annu Rev Med* 42(189-97).

Perez-Simon, J. A., Martin, A., Caballero, D., Corral, M., Nieto, M. J., Gonzalez, M., Vazquez, L., Lopez-Berges, C., Canizo, M. C., Mateos, M. V., Orfao, A. und San Miguel, J. F. (1999). "Clinical significance of CD34+ cell dose in long-term engraftment following autologous peripheral blood stem cell transplantation." *Bone Marrow Transplant* 24(12): 1279-83.

Philip, T., Guglielmi, C., Hagenbeek, A., Somers, R., Van der Lelie, H., Bron, D., Sonneveld, P., Gisselbrecht, C., Cahn, J. Y., Harousseau, J. L. und et al. (1995). "Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma." *N Engl J Med* 333(23): 1540-5.

Pidala, J., Lee, S. J., Ahn, K. W., Spellman, S., Wang, H. L., Aljurf, M., Askar, M., Dehn, J., Fernandez Vina, M., Gratwohl, A., Gupta, V., Hanna, R., Horowitz, M. M., Hurley, C. K., Inamoto, Y., Kassim, A. A., Nishihori, T., Mueller, C., Oudshoorn, M., Petersdorf, E. W., Prasad, V., Robinson, J., Saber, W., Schultz, K. R., Shaw, B., Storek, J., Wood, W. A., Woolfrey, A. E. und Anasetti, C. (2014). "Nonpermissive HLA-DPB1 mismatch increases mortality after myeloablative unrelated allogeneic hematopoietic cell transplantation." *Blood* 124(16): 2596-606.

Pidala, J., Vogelsang, G., Martin, P., Chai, X., Storer, B., Pavletic, S., Weisdorf, D. J., Jagasia, M., Cutler, C., Palmer, J., Jacobsohn, D., Arai, S. und Lee, S. J. (2012). "Overlap subtype of chronic graft-versus-host disease is associated with an adverse prognosis, functional impairment, and inferior patient-reported outcomes: a Chronic Graft-versus-Host Disease Consortium study." *Haematologica* 97(3): 451-8.

Pruitt, A. A., Graus, F. und Rosenfeld, M. R. (2013). "Neurological complications of transplantation: part I: hematopoietic cell transplantation." *Neurohospitalist* 3(1): 24-38.

Przepiorka, D., Smith, T. L., Folloder, J., Khouri, I., Ueno, N. T., Mehra, R., Korbling, M., Huh, Y. O., Giralt, S., Gajewski, J., Donato, M., Cleary, K., Claxton, D., Braunschweig, I., van Besien, K., Andersson, B. S., Anderlini, P. und Champlin, R. (1999). "Risk factors for acute graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation." *Blood* 94(4): 1465-70.

Punnett, A., Bliss, B., Dupuis, L. L., Abdoell, M., Doyle, J. und Sung, L. (2004). "Ototoxicity following pediatric hematopoietic stem cell transplantation: a prospective cohort study." *Pediatr Blood Cancer* 42(7): 598-603.

Quigg, T. C., Kim, Y. J., Goebel, W. S. und Haut, P. R. (2012). "Lung function before and after pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a predictive role for DLCOa/VA." *J Pediatr Hematol Oncol* 34(4): 304-9.

Reich, G., Mapara, M. Y., Reichardt, P., Dorken, B. und Maschmeyer, G. (2001). "Infectious complications after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: comparison between patients with lymphoma or multiple myeloma and patients with solid tumors." *Bone Marrow Transplant* 27(5): 525-9.

Remberger, M., Mattsson, J., Olsson, R. und Ringden, O. (2011). "Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a treatment for graft failure." *Clin Transplant* 25(1): E68-76.

Rizzo, J. D., Wingard, J. R., Tichelli, A., Lee, S. J., Van Lint, M. T., Burns, L. J., Davies, S. M., Ferrara, J. L. und Socie, G. (2006). "Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, the Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation." *Biol Blood Marrow Transplant* 12(2): 138-51.

Rocha, V., Labopin, M., Sanz, G., Arcese, W., Schwerdtfeger, R., Bosi, A., Jacobsen, N., Ruutu, T., de Lima, M., Finke, J., Frassoni, F., Gluckman, E., Acute Leukemia Working Party of European, B., Marrow Transplant, G. und Eurocord-Netcord, R. (2004). "Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia." *N Engl J Med* 351(22): 2276-85.

Sakata-Yanagimoto, M., Kanda, Y., Nakagawa, M., Asano-Mori, Y., Kandabashi, K., Izutsu, K., Imai, Y., Hangaishi, A., Kurokawa, M., Tsujino, S., Ogawa, S., Chiba, S., Motokura, T. und Hirai, H. (2004). "Predictors for severe cardiac complications after hematopoietic stem cell transplantation." *Bone Marrow Transplant* 33(10): 1043-7.

Sanchez-Ortega, I., Canals, C., Peralta, T., Parody, R., Clapes, V., de Sevilla, A. F. und Duarte, R. F. (2012). "Thyroid dysfunction in adult patients late after autologous and allogeneic blood and marrow transplantation." *Bone Marrow Transplant* 47(2): 296-8.

Santos, G. W., Tutschka, P. J., Brookmeyer, R., Saral, R., Beschorner, W. E., Bias, W. B., Braine, H. G., Burns, W. H., Eifenbein, G. J., Kaizer, H. und et al. (1983). "Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide." *N Engl J Med* 309(22): 1347-53.

Schmidt-Hieber, M., Silling, G., Schalk, E., Heinz, W., Panse, J., Penack, O., Christopheit, M., Buchheidt, D., Meyding-Lamade, U., Hahnel, S., Wolf, H. H., Ruhnke, M., Schwartz, S. und Maschmeyer, G. (2016). "CNS infections in patients with hematological disorders (including allogeneic stem-cell transplantation)-Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO)." *Ann Oncol* 27(7): 1207-25.

Seggewiss, R. und Einsele, H. (2010). "Immune reconstitution after allogeneic transplantation and expanding options for immunomodulation: an update." *Blood* 115(19): 3861-8.

Shi, J. M., Pei, X. Y., Luo, Y., Tan, Y. M., Tie, R. X., He, J. S., Zheng, W. Y., Zhang, J., Cai, Z., Lin, M. F. und Huang, H. (2015). "Invasive fungal infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: single center experiences of 12 years." *J Zhejiang Univ Sci B* 16(9): 796-804.

Shi-Xia, X., Xian-Hua, T., Hai-Qin, X., Bo, F. und Xiang-Feng, T. (2010). "Total body irradiation plus cyclophosphamide versus busulphan with cyclophosphamide as

conditioning regimen for patients with leukemia undergoing allogeneic stem cell transplantation: a meta-analysis." *Leukemia & lymphoma* 51(1): 50-60.

Stiff, P. (2001). "Mucositis associated with stem cell transplantation: current status and innovative approaches to management." *Bone Marrow Transplant* 27 Suppl 2(S3-S11).

Storek, J., Wells, D., Dawson, M. A., Storer, B. und Maloney, D. G. (2001). "Factors influencing B lymphopoiesis after allogeneic hematopoietic cell transplantation." *Blood* 98(2): 489-91.

Sullivan, K. M., Witherspoon, R. P., Storb, R., Weiden, P., Flournoy, N., Dahlberg, S., Deeg, H. J., Sanders, J. E., Doney, K. C., Appelbaum, F. R. und et al. (1988). "Prednisone and azathioprine compared with prednisone and placebo for treatment of chronic graft-v-host disease: prognostic influence of prolonged thrombocytopenia after allogeneic marrow transplantation." *Blood* 72(2): 546-54.

Syrjala, K. L., Langer, S. L., Abrams, J. R., Storer, B., Sanders, J. E., Flowers, M. E. und Martin, P. J. (2004). "Recovery and long-term function after hematopoietic cell transplantation for leukemia or lymphoma." *JAMA* 291(19): 2335-43.

Talmadge, J. E. (2003). "Hematopoietic stem cell graft manipulation as a mechanism of immunotherapy." *Int Immunopharmacol* 3(8): 1121-43.

Tamari, R., Chung, S. S., Papadopoulos, E. B., Jakubowski, A. A., Hilden, P., Devlin, S. M., Goldberg, J. D., Perales, M. A., Ponce, D. M., Sauter, C. S., Maloy, M. A., Herman, D. Y., Klimek, V., Young, J. W., O'Reilly, R. J., Giral, S. A. und Castro-Malaspina, H. (2015). "CD34-Selected Hematopoietic Stem Cell Transplants Conditioned with Myeloablative Regimens and Antithymocyte Globulin for Advanced Myelodysplastic Syndrome: Limited Graft-versus-Host Disease without Increased Relapse." *Biol Blood Marrow Transplant* 21(12): 2106-14.

Textor, S. C., Canzanello, V. J., Taler, S. J., Wilson, D. J., Schwartz, L. L., Augustine, J. E., Raymer, J. M., Romero, J. C., Wiesner, R. H., Krom, R. A. und et al. (1994). "Cyclosporine-induced hypertension after transplantation." *Mayo Clin Proc* 69(12): 1182-93.

Thomas, E. D. (2000). "Landmarks in the development of hematopoietic cell transplantation." *World J Surg* 24(7): 815-8.

Thomas, E. D., Buckner, C. D., Banaji, M., Clift, R. A., Fefer, A., Flournoy, N., Goodell, B. W., Hickman, R. O., Lerner, K. G., Neiman, P. E., Sale, G. E., Sanders, J. E., Singer, J., Stevens, M., Storb, R. und Weiden, P. L. (1977). "One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation." *Blood* 49(4): 511-33.

Thomas, E. D., Lochte, H. L., Jr., Lu, W. C. und Ferrebee, J. W. (1957). "Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy." *N Engl J Med* 257(11): 491-6.

Tomaske, M., Bosk, A., Eyrich, M., Bader, P. und Niethammer, D. (2003). "Risks of mortality in children admitted to the paediatric intensive care unit after haematopoietic stem cell transplantation." *Br J Haematol* 121(6): 886-91.

Trubiano, J. A., Worth, L. J., Thursky, K. A. und Slavin, M. A. (2015). "The prevention and management of infections due to multidrug resistant organisms in haematology patients." *Br J Clin Pharmacol* 79(2): 195-207.

Tyndall, A. und Dazzi, F. (2008). "Chronic GVHD as an autoimmune disease." *Best Pract Res Clin Haematol* 21(2): 281-9.

Ullmann, A. J., Schmidt-Hieber, M., Bertz, H., Heinz, W. J., Kiehl, M., Kruger, W., Mousset, S., Neuburger, S., Neumann, S., Penack, O., Silling, G., Vehreschild, J. J., Einsele, H., Maschmeyer, G., Infectious Diseases Working Party of the German Society for, H., Medical, O. und the, D.-K. (2016). "Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016." *Ann Hematol* 95(9): 1435-55.

van As, J. W., van den Berg, H. und van Dalen, E. C. (2016). "Platinum-induced hearing loss after treatment for childhood cancer." *Cochrane Database Syst Rev* 8): CD010181.

van Gestel, J. P., Bollen, C. W., Bierings, M. B., Boelens, J. J., Wulffraat, N. M. und van Vught, A. J. (2008). "Survival in a recent cohort of mechanically ventilated pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients." *Biol Blood Marrow Transplant* 14(12): 1385-93.

Vantyghem, M. C., Cornillon, J., Decanter, C., Defrance, F., Karrouz, W., Leroy, C., Le Mapihan, K., Couturier, M. A., De Berranger, E., Hermet, E., Maillard, N., Marcais, A., Francois, S., Tabrizi, R., Yakoub-Agha, I. und Societe Francaise de Therapie, C. (2014). "Management of endocrino-metabolic dysfunctions after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation." *Orphanet J Rare Dis* 9(162).

Wajnrajch, M. P., Gertner, J. M., Huma, Z., Popovic, J., Lin, K., Verlander, P. C., Batish, S. D., Giampietro, P. F., Davis, J. G., New, M. I. und Auerbach, A. D. (2001). "Evaluation of growth and hormonal status in patients referred to the International Fanconi Anemia Registry." *Pediatrics* 107(4): 744-54.

Wei, C. und Albanese, A. (2014). "Endocrine Disorders in Childhood Cancer Survivors Treated with Haemopoietic Stem Cell Transplantation." *Children (Basel)* 1(1): 48-62.

Wiegering, V., Schmid, S., Andres, O., Wirth, C., Wiegering, A., Meyer, T., Winkler, B., Schlegel, P. G. und Eyrich, M. (2014). "Thrombosis as a complication of central venous access in pediatric patients with malignancies: a 5-year single-center experience." *BMC Hematol* 14(1): 18.

Willasch, A. M., Salzmann-Manrique, E., Krenn, T., Duerken, M., Faber, J., Opper, J., Kreyenberg, H., Bager, R., Huenecke, S., Cappel, C., Bremm, M., Pffirmann, V.,

Merker, M., Ullrich, E., Bakhtiar, S., Rettinger, E., Jarisch, A., Soerensen, J., Klingebiel, T. E. und Bader, P. (2016). "Treatment of relapse after allogeneic stem cell transplantation in children and adolescents with ALL: the Frankfurt experience." *Bone Marrow Transplant*

Woo, M., Przepiorka, D., Ippoliti, C., Warkentin, D., Khouri, I., Fritsche, H. und Korbling, M. (1997). "Toxicities of tacrolimus and cyclosporin A after allogeneic blood stem cell transplantation." *Bone Marrow Transplant* 20(12): 1095-8.

Xie, M., Fu, H. X., Chang, Y. J., Xu, L. P., Liu, D. H., Zhang, X. H., Han, W., Liu, K. Y. und Huang, X. J. (2012). "Characteristics and influencing factors of CD19+ B cell reconstitution in patients following haploidentical/mismatched hematopoietic stem cell transplantation." *Int J Hematol* 96(1): 109-21.

Yadav, H., Nolan, M. E., Bohman, J. K., Cartin-Ceba, R., Peters, S. G., Hogan, W. J., Gajic, O. und Kor, D. J. (2016). "Epidemiology of Acute Respiratory Distress Syndrome Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation." *Crit Care Med* 44(6): 1082-90.

Yalcin, B., Kremer, L. C. und van Dalen, E. C. (2015). "High-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell rescue for children with high-risk neuroblastoma." *Cochrane Database Syst Rev* 10): CD006301.

Zhang, X. H., Xu, L. P., Liu, D. H., Chen, H., Han, W., Chen, Y. H., Wang, F. R., Wang, J. Z., Wang, Y., Zhao, T., Chen, Y., Fu, H. X., Liu, K. Y. und Huang, X. J. (2013). "Epileptic seizures in patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis of incidence, risk factors, and survival rates." *Clin Transplant* 27(1): 80-9.

Veröffentlichung

Teile der vorliegenden Dissertation wurden bereits in folgender Publikation veröffentlicht:

Hierlmeier, S., Eyrich, M., Wöfl, M., Schlegel, P. G. und Wiegering, V. (2018).

"Early and late complications following hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients - A retrospective analysis over 11 years." PLoS One 13(10): e0204914.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich meine Dissertation mit dem Titel
„Komplikationen und Langzeitfolgen nach hämatopoetischer Stammzelltrans-
plantation in der Pädiatrie“

eigenständig, d.h. insbesondere selbständig und ohne Hilfe eines kommerziel-
len Promotionsberaters angefertigt und keine anderen als die von mir angege-
benen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Die vorgelegte Dissertation wurde bisher bei keinem anderen Prüfungsverfah-
ren in gleicher oder ähnlicher Form eingereicht; sie ist nicht identisch mit einer
von mir verfassten Magister-, Diplom- oder Zulassungsarbeit.

Die meinem Promotionsverfahren zugrunde liegende Promotionsordnung sowie
die Studienordnung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg sind
mir bekannt.

Würzburg, den

(Datum und Unterschrift)

Danksagung

Für die Möglichkeit an der Universitätskinderklinik Würzburg zu promovieren bedanke ich mich bei Herrn Professor Dr. C. P. Speer, dem Direktor der Klinik.

Prof. Dr. P.-G. Schlegel gilt mein Dank für die Bereitschaft der Übernahme des Erstgutachtens.

PD Dr. Verena Wiegering danke ich ganz besonders für die Überlassung des Themas, die exzellente Betreuung durch ihr Engagement und ihre stete Hilfsbereitschaft, welche wesentlich zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben, sowie für die Möglichkeit meine Ergebnisse als Erstautorin zu veröffentlichen.

Bedanken möchte ich mich bei meiner Schwägerin Dr. Barbara Raddatz, PhD für ihre unermüdliche Unterstützung durch ihr Fachwissen, sowie ihre große wissenschaftliche Erfahrung. Meinem Kommilitonen und Freund Moritz Hacke danke ich für die kritische Durchsicht meiner Arbeit sowie die wertvollen Ideen und Anregungen zur Ausarbeitung.

Besonders herzlich danke ich meinem Mann Dr. Michael Hierlmeier für seine unentwegte Motivation, Ermutigung und seinen beständigen Rückhalt das Studium sowie die Dissertation zu Ende zu führen - Du hast nie an mir gezweifelt, dafür danke ich Dir.

Vielen Dank meinen lieben Eltern, sowie meinen beiden Brüdern Josef und Xaver, die mich in allen Lebenslagen unterstützt haben.