

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Kinder- und Jugendmedizin
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Schwerpunkt Stammzelltransplantation und Immunologie
Leiter: Prof. Dr. Peter Bader

**Capillary-Leak-Syndrom bei pädiatrischen Empfängern einer allogenen
Stammzelltransplantation: Inzidenz, klinisches Erscheinungsbild,
Therapie und Outcome. Eine retrospektive, monozentrische
Beobachtungsstudie**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Julia Maria Daniel

aus Halle an der Saale

Frankfurt am Main, 2022

Dekan:	Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent:	Prof. Dr. Peter Bader
Korreferent:	Prof. Dr. Michael Schmidt
Tag der mündlichen Prüfung:	20.10.2022

Inhaltsverzeichnis

I Abbildungsverzeichnis	iii
II Tabellenverzeichnis	iv
III Abkürzungsverzeichnis	v
1 Einleitung	3
1.1 Einführung in die Stammzelltransplantation	3
1.2 Durchführung der SZT.....	5
1.3 Indikationen.....	7
1.4 Komplikationen.....	9
1.4.1 GvHD	9
1.4.2 Infektionen	10
1.4.3 Sepsis.....	11
1.4.4 <i>Veno-occlusive disease</i>	13
1.4.5 Rezidiv.....	14
1.4.6 <i>Non-engraftment</i> und Transplantatabstoßung	14
1.4.7 Toxizitäten	15
1.4.8 Capillary-Leak-Syndrom	15
1.4.8.1 Merkmale und Formen.....	15
1.4.8.2 Inzidenz.....	16
1.4.8.3 Symptome und Ursachen.....	16
1.4.8.4 CLS bei SZT.....	17
1.5 Fragestellung	17
2 Patienten und Methoden.....	19
2.1 Studienziel und Einschlusskriterien	19
2.2 Standard der Datenerfassung.....	21
2.3 Studienablauf.....	21
2.3.1 Allgemeine Erfassung der Patientendaten	21
2.3.2 Patientencharakteristika	25
2.3.3 Untersuchung auf CLS-Kriterien.....	29
2.4 Statistische Analysen.....	30
3 Ergebnisse.....	32
3.1 Risikofaktoren für CLS	32
3.2 Charakteristika der CLS-Patienten	36
3.3 Überlebenswahrscheinlichkeit und TRM.....	41
4 Diskussion	49

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	49
4.2 CLS-Inzidenz	49
4.3 CLS-Verlauf	51
4.4 Risikofaktoren für CLS	51
4.5 Theorie des Endothelschadens	52
4.6 Outcome und Ausblick.....	54
5 Zusammenfassung.....	56
Deutsch.....	56
English.....	57
6 Literaturverzeichnis	58
7 Anhang	63
7.1. Excel-Datenbank: allgemeine Patientenvariablen, alle Patienten; spezielle Patientenvariablen, nur CLS-Patienten	63
8 Erklärung.....	81

I Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Verteilung der SZT-Spendertypen	25
Abbildung 2	Remissionsstatus aller SZT	26
Abbildung 3	Anteil an Infektionen und viralen Reaktivierungen im Rahmen der SZT	27
Abbildung 4	GvHD-Schweregrade aller GvHD-Fälle	28
Abbildung 5	Verteilung der transplantationsassoziierten Toxizitäten	28
Abbildung 6	Auftreten einer Sepsis bei CLS-Patienten im Vergleich zur Kontrollkohorte	34
Abbildung 7	Sepsis-Erregerspektrum der CLS-Patienten	34
Abbildung 8	Häufigkeit der GvHD-Entwicklung bis Tag + 30 nach SZT im Vergleich CLS-Patienten zur Kontrollkohorte	35
Abbildung 9	Längere G-CSF-Gabe im Vergleich CLS-Patienten zur Kontrollkohorte	36
Abbildung 10	Zeitpunkt des CLS-Beginns	38
Abbildung 11	Auftreten der CLS-Kriterien	39
Abbildung 12	Häufigkeit und Art der unterstützenden Therapien zur Stabilisierung der kardiovaskulären Funktion innerhalb der CLS-Kohorte	40
Abbildung 13	Dauer bis zur Überwindung des CLS	41
Abbildung 14	Todesursachen der verstorbenen CLS-Patienten	42
Abbildung 15	Übersicht über den Todeszeitpunkt verstorbener CLS-Patienten nach SZT	43
Abbildung 16	Übersicht über den Todeszeitpunkt verstorbener CLS-Patienten nach CLS-Beginn	43
Abbildung 17	Wahrscheinlichkeit des transplantationsbedingten Versterbens bis Tag + 100 nach SZT	45
Abbildung 18	Wahrscheinlichkeit des transplantationsbedingten Versterbens bis Tag + 365 nach SZT	46
Abbildung 19	Gesamtüberleben bis Tag + 100 nach SZT	47
Abbildung 20	Gesamtüberleben bis Tag + 365 nach SZT	48

II Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Anzahl der in der ProMISe-Datenbank der <i>European Society for Blood and Marrow Transplantation</i> (EBMT) registrierten allogenen Ersttransplantationen von Erwachsenen und Kindern in Deutschland zwischen 1998 und 2015 (Auszug, modifizierte Tabelle nach Jahresbericht 2015 des DRST)	8
Tabelle 2 Sepsis-Diagnosekriterien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft nach den Konsensus-Konferenz-Kriterien der SCCM und dem <i>American College of Chest Physicians</i> (Auszug)	13
Tabelle 3 Primärdiagnosen der SZT der vorliegenden Studie	20
Tabelle 4 Charakteristika aller SZT	24
Tabelle 5 Patientencharakteristika und Risikofaktoren der SZT	33
Tabelle 6 Allgemeine und spezielle - CLS-bezogene - Variablen der CLS-Patienten	37
Tabelle 7 Details der verstorbenen CLS-Patienten	42
Tabelle 8 TRM und Gesamtüberleben an Tag + 100 und + 365 nach SZT	44

III Abkürzungsverzeichnis

AA	Aplastische Anämie
ADV	Adenovirus
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CLS	Capillary-Leak-Syndrom
CML	Chronische myeloische Leukämie
CMV	Cytomegalievirus
CR	<i>complete remission</i>
CSA	Cyclosporin A
CTC	<i>Common Toxicity Criteria</i>
DKKR	Deutsches Kinderkrebsregister
DLI	Donorlymphozyteninfusion
DRST	Deutsches Register für Stammzell- transplantationen
EBMT	<i>European Society for Blood and Marrow Transplantation</i>
EBV	Epstein-Barr-Virus
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
FFP	<i>fresh frozen plasma</i>
G-CSF	<i>granulocyte-colony stimulating factor</i>
GvHD	<i>graft-versus-host disease</i>
GvL	<i>graft-versus-leukemia</i>
GvM	<i>graft-versus-malignancy</i>
HHV	Humanes Herpesvirus
HLA	Humane Leukozytenantigene
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
IBMTR	<i>International Bone Marrow Transplant Registry</i>
ICU	<i>intensive care unit</i>
JMML	Juvenile myelomonozytäre Leukämie
KM	Knochenmark
LCH	Langerhans-Zell (engl. <i>cell</i>)-Histiozytose
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MAK	Myeloablative Konditionierung
MAS	Makrophagenaktivierungssyndrom
MDS/MPN	Myelodysplastisches Syndrom/ Myeloproliferative Neoplasien
MFD	<i>matched family donor</i>
MHC	<i>major histocompatibility complex</i>
MMD	<i>mismatched donor</i>
MMF	Mycophenolatmofetil
MRD	<i>matched related donor</i>
MTX	Methotrexat
MUD	<i>matched unrelated donor</i>
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom

NMDP	<i>National Marrow Donor Program</i>
NR	<i>non-remission</i>
PBSC	periphere Blutstammzellen (engl. <i>peripheral blood stem cells</i>)
PCR	Polymeraseketten-Reaktion (engl. <i>polymerase chain reaction</i>)
RIC	<i>reduced intensity conditioning</i>
SCCM	<i>Society of Critical Care Medicine</i>
SCID	<i>severe combined immunodeficiency</i>
SIRS	<i>systemic inflammatory response syndrome</i>
SOFA-Score	<i>sequential organ failure assessment score</i>
SZT	Stammzelltransplantation
TAM	Transplantationsassoziierte Mikroangiopathie
TBI	<i>total body irradiation</i>
TRM	<i>transplant-related mortality</i>
VOD	<i>veno-occlusive disease</i>
VRE	Vancomycinresistente Enterokokken
ZNS	Zentralnervensystem

1 Einleitung

Die hämatopoetische Stammzelltransplantation, kurz SZT, stellt eine bedeutende Errungenschaft in der Behandlung von Erkrankungen des blutbildenden Systems dar. Was Mitte des 20. Jahrhunderts als erste Tierexperimente begann, präsentiert sich heute als hochentwickeltes Verfahren mit scheinbar unbegrenzten Forschungsmöglichkeiten.¹ Trotz der schnellen Weiterentwicklung und den oft guten Ergebnissen, gibt es noch immer viele Patienten, die an den Komplikationen einer SZT versterben, wie dem Capillary-Leak-Syndrom (CLS), dem Thema der vorliegenden Arbeit.

1.1 Einführung in die Stammzelltransplantation

Die SZT ist ein Verfahren, bei dem gesunde, zur Hämatopoese fähige Blutstammzellen von einem Spender auf einen Empfänger übertragen werden. Oft ist dies die letzte Möglichkeit, einen Patienten z. B. von einer malignen Bluterkrankung zu heilen. Es besteht die Möglichkeit der autologen und der allogenen SZT. Bei der autologen SZT werden dem Patienten eigene Stammzellen, die ihm z. B. vor einer Hochdosischemotherapie oder Bestrahlung entnommen wurden, danach wieder zugeführt. Dieses Verfahren wird in einer stabilen Phase der Erkrankung des Patienten eingesetzt und kommt beispielsweise bei soliden Tumoren des Kindesalters, wie dem Neuroblastom, zum Einsatz.

Bei der allogenen SZT werden dem Patienten fremde Stammzellen zugeführt. Hierfür wird ein passender Spender benötigt, der mit dem Empfänger in möglichst vielen – am besten allen – wichtigen Humane Leukozytenantigene (HLA)-Merkmalen übereinstimmt. Das HLA-System ist eine Gruppe von Genen, die Haupthistokompatibilitätsantigene (*major histocompatibility antigens*) festlegt. Dies sind Oberflächenantigene oder -rezeptoren, die Gewebeeigenschaften determinieren. Diese Genregion nennt sich auch Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC, von engl. *major histocompatibility complex*).^{2,3} Spender werden nach dem Grad der HLA-Übereinstimmung und dem Verwandtschaftsgrad mit dem Empfänger in Kategorien eingeteilt. Bei

einem *matched related donor* (MRD) / *matched family donor* (MFD) handelt es sich um einen HLA-passenden verwandten Spender, z. B. ein Geschwister. HLA-passende Spender sind nach dem Standard der *High-Resolution*-Typisierung in 10/10 HLA-Merkmalen passend, auch die Passung von 9/10 Merkmalen kann noch als passend bezeichnet werden. Bevorzugt wird Knochenmark eines HLA-identischen Spenders zur SZT verwendet. HLA-identische Geschwister sind phäno- oder genotypisch identisch, allerdings nur in 25-30 % der Fälle vorhanden.⁴ Ein *matched unrelated donor* (MUD) ist ein HLA-passender nicht verwandter Spender. Gesucht wird ein solcher in nationalen sowie internationalen Datenbanken. Ein *mismatched donor* (MMD) ist die Bezeichnung für einen nicht HLA-identischen Spender, was einer Passung von 8/10 HLA-Merkmalen entsprechen kann, bis zu haploidenten Spendern, deren HLA-Merkmale lediglich zur Hälfte mit denen des Empfängers übereinstimmen. Benutzt man Material eines MMD, muss sowohl das Transplantat als auch das Immunsystem des Erkrankten vorher bearbeitet werden. Bei fehlendem HLA-passenden Spender kommt den Eltern eines erkrankten Kindes als haploidenten Spendern eine übergeordnete Bedeutung zu.⁵

Als Stammzellquelle wurde ursprünglich immer Knochenmark verwendet; entnommen beispielsweise aus dem hinteren Beckenkamm. Seit einiger Zeit werden häufig mobilisierte periphere Blutstammzellen (PBSC, von engl. *peripheral blood stem cells*) verwendet. Um genug Stammzellen in die Blutbahn zu mobilisieren, muss dem Spender der Wachstumsfaktor G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor*) verabreicht werden.⁵ Gerade bei jüngeren Spenderkindern gibt es Bedenken aufgrund von möglichen Nebenwirkungen der G-CSF-Gabe. Bei erwachsenen unverwandten Spendern spendeten laut *National Marrow Donor Program* (NMDP) bereits 76 % der Spender mit G-CSF mobilisierte PBSC.⁶ Als weitere Stammzellquelle existiert das Nabelschnurblut, wenn kein anderer passender Spender vorhanden ist.³

1.2 Durchführung der SZT

Die Durchführung richtet sich nach Art der SZT – autolog oder allogen – und der Stammzellquelle – Knochenmark oder PBSC. Bei der allogenen SZT können sowohl Knochenmark als auch PBSC transplantiert werden. Bei der Knochenmarkentnahme wird dem Spender unter Vollnarkose Knochenmarkblut beispielsweise aus dem Beckenkamm entnommen, aufbereitet, mit Antikoagulanzen behandelt und dem Empfänger dann intravenös appliziert. Es werden ca. 10-20 ml/kg Körpergewicht Knochenmark des Spenders benötigt.⁵

Das für die Spende von PBSC nötige G-CSF ist ein Wachstumsfaktor, der durch Anregung einer übermäßigen Produktion von Stammzellen im Knochenmark dafür sorgt, dass diese ins periphere Blut ausgeschwemmt werden. In mehreren Sitzungen á ca. 3-4 Stunden werden dem Spender ca. 150-400 ml Blutvolumen mittels Apherese entnommen. Die daraus gewonnenen Stammzellen werden dem Empfänger intravenös appliziert.⁵

Beide Verfahren weisen ihre Vor- und Nachteile auf. Bei der PBSC-Entnahme ist für den Spender im Gegensatz zur Knochenmarksspende weder eine Narkose noch ein Krankenhausaufenthalt nötig. Zudem ist ein schnelleres Engraftment („Anwachsen“) der Stammzellen zu erwarten. Allerdings ist hier das häufigere Vorkommen von chronischer *graft-versus-host disease* (GvHD), einer Entzündung, bei der Spender-T-Lymphozyten Empfängergewebe als fremd erkennen und schädigen, problematisch, was besonders bei pädiatrischen Empfängern Sorgen bereitet.^{4,7} Nach der SZT wird das Engraftment der neuen Stammzellen und das anschließende Ausschwemmen der neuen Blutzellen ins periphere Blut nach ca. 14-21 Tagen erwartet.³

Bei einer allogenen SZT besiedeln die hämatopoetischen Stammzellen des Spenders das Knochenmark des Empfängers neu, bilden alle drei myeloischen Zellreihen aus und schaffen so ein neues Immunsystem. Allerdings muss hierzu einige Tage vor der SZT das alte Knochenmark des Empfängers mithilfe von Chemotherapie und/oder Bestrahlung zerstört werden (Myeloablation). Dies nennt man Konditionierung. Sie tötet Krebszellen, Blutstammzellen und

Immunzellen ab. Ziel ist es, dass die neuen Stammzellen ein gesundes neues blutbildendes System bilden und durch die vorherige Konditionierung einfacher anwachsen, ohne abgestoßen zu werden. Durch die Übertragung von reifen Lymphozyten des Spenders besteht ein gewisser Schutz vor bestimmten Krankheiten, und übrig gebliebene Krebszellen können von den neuen Spenderlymphozyten angegriffen werden. Dieser Effekt ist gewünscht und wird Graft-versus-Malignancy-Effekt (GvM) bzw. bei Leukämien Graft-versus-Leukemia-Effekt (GvL) genannt.³

Die Intensität der Konditionierung muss immer individuell bestimmt werden. Eine höhere Intensität verringert die Wahrscheinlichkeit der Transplantatabstoßung und eines Rückfalls, birgt aber das Risiko von schweren Nebenwirkungen der Konditionierung. Hochintensive Konditionierungen werden nur bei Patienten in gutem körperlichen Zustand und ohne größere Organschäden vorgenommen. Immer mehr gewinnt die intensitäts- bzw. dosisreduzierte Konditionierung (RIC, von engl. *reduced intensity conditioning*) an Bedeutung. So können auch ältere Patienten und solche mit Organschäden oder weit fortgeschrittenen Erkrankungen transplantiert und vorher konditioniert werden. Aber auch bei langsam fortschreitenden Erkrankungen wird diese Konditionierungsform bei jungen gesunden Patienten vorgenommen. So kann das Risiko schwerer Nebenwirkungen einer vollen Konditionierung verringert werden. Durch die geringere Myeloablation beim Empfänger tritt allerdings häufiger eine GvHD und ein Rückfall auf. Der GvM-Effekt kann hier, aber auch bei myeloablativer Konditionierung, durch Gabe von Donorlymphozyteninfusionen (DLI) verstärkt werden.³

Ob und wie gut das neue Knochenmark angewachsen ist, zeigt sich in der Bestimmung des Chimärismus im peripheren Blut und/oder Knochenmark. Der Chimärismus bezeichnet das Vorhandensein lymphohämatopoetischer Zellen vom Spenderorganismus. Ein voller oder kompletter Chimärismus bezeichnet den kompletten Austausch von Empfänger- durch Spenderlymphohämatopoiesis. Bei einem gemischten Chimärismus sind in einer Zellpopulation sowohl Empfänger- als auch Spenderzellen vorzufinden.⁸

Aufgrund der starken Immunsuppression ist eine Unterbringung der Patienten in speziellen Isolationszimmern nötig. Nach der Transplantation werden die Patienten an der Universitätsklinik Frankfurt jeden Tag körperlich auf Zeichen von GvHD, Toxizitäten, Ödemen und Infektionen untersucht. Es erfolgen standardmäßig Nachsorgeuntersuchungen an Tag + 100, + 200, + 365 und weiter in jährlichem Abstand nach einer SZT.

In über 500 Zentren in über 50 Ländern weltweit ist es heute möglich eine SZT durchzuführen.⁹ Das pädiatrische Stammzelltransplantationszentrum der Universitätsklinik Frankfurt gehört mit 60 Transplantationen pro Jahr mit besonderem Schwerpunkt auf haploidenten SZT zu den größten Zentren in Deutschland.¹⁰

1.3 Indikationen

Die hämatopoetische SZT wird weltweit für ein breites Spektrum an Indikationen eingesetzt. Sie gehört für bestimmte angeborene und erworbene Erkrankungen des blutbildenden Systems sowie für chemosensitive, radiosensitive oder immunosensitive maligne Erkrankungen zum Standardbehandlungsrepertoire.³ Laut Jahresbericht 2015 des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen (DRST) führt bei den allogenen Ersttransplantationen von Kindern und Erwachsenen in Deutschland zwischen 1998 und 2015 die akute myeloische Leukämie (AML) die Liste der Indikationsdiagnosen mit über 10.000 SZT in diesem Zeitraum an (siehe Tabelle 1). Es folgen das Myelodysplastische Syndrom (MDS) / Myeloproliferative Neoplasien (MPN), die akute lymphatische Leukämie (ALL), Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) und die chronische lymphatische Leukämie (CLL).¹¹

Tabelle 1 Anzahl der in der ProMISE-Datenbank der *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) registrierten allogenen Ersttransplantationen von Erwachsenen und Kindern in Deutschland zwischen 1998 und 2015 (Auszug, modifizierte Tabelle nach Jahresbericht 2015 des DRST¹¹)

Diagnose	Anzahl SZT
AML	10106
ALL	4243
Akute Leukämie	346
CML	2369
MDS/MPN	8139
CLL	1147
Chronische Leukämie	124
Myelom	2431
Morbus Hodgkin	416
NHL	3125
Lymphom	38
Solider Tumor	227
Aplastische Anämie	819
Hämoglobinopathie	149
Immundefekt	287
Angeborener Defekt	157
Autoimmunerkrankung	11
Andere Diagnose	1

AML: Akute myeloische Leukämie, ALL: Akute lymphatische Leukämie, CML: chronische myeloische Leukämie, MDS/MPN: myelodysplastische Syndrome/myeloproliferative Neoplasien, CLL: chronische lymphatische Leukämie, NHL: Non-Hodgkin-Lymphom

Bei den unter 18-jährigen Patienten machen die Leukämien 30,6 % und die Lymphome 14,2 % der zwischen 2009 und 2014 an das Deutsche Kinderkrebsregister (DKKR) gemeldeten Erkrankungsfälle laut Jahresreport 2015 des DKKR aus. Beide Gruppen gehören zu den wichtigen Indikationsdiagnosen für eine SZT. Leukämien, myeloproliferative und myelodysplastische Erkrankungen sind die häufigsten bösartigen Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters. Bis zum Alter von 15 Jahren sind eins von 1200 Kindern betroffen; Jungen 20 % häufiger. Die lymphatische Leukämie stellt bei Kindern die häufigste Leukämieform dar. Die Prognose ist gut und steigt stetig. Die AML ist deutlich seltener und hat mit einem Langzeitüberleben von 71 % eine deutlich schlechtere Prognose als die ALL mit 89 % Langzeitüberleben. Das MDS ist im Jugendalter selten; es kann in eine AML übergehen. Bei einer solchen sekundären AML ist mit einer schlechten Prognose zu rechnen.¹²

Aber auch nicht maligne Erkrankungen gehören zum Indikationsspektrum für eine allogene SZT. Hier ist die Aplastische Anämie (AA) am häufigsten (siehe Tabelle 1). Die AA präsentiert sich als eine Panzytopenie mit einem

hypozellulären Knochenmark. Die Patienten leiden unter Anämiesymptomen, Haut- und Schleimhautblutungen oder Sehproblemen aufgrund retinaler Blutungen. Am häufigsten tritt die erworbene Form auf. Selten gibt es auch angeborene Formen der Anämie, die häufigste ist die Fanconianämie, die meist autosomal-rezessiv vererbt wird.¹³

1.4 Komplikationen

1.4.1 GvHD

Die GvHD stellt eine häufige und schwerwiegende Komplikation nach einer SZT dar und ist für ca. 13 % aller Todesfälle nach allogener SZT verantwortlich.¹⁴ Sie ist definiert als eine Reaktion von Spenderlymphozyten (*graft*) gegen den Empfängerorganismus (*host*). Nach einer Entzündungskaskade schädigen aktivierte Spender-T-Zellen die Epithelzellen des Wirts. Die GvHD wird je nach Beginn und klinischer Darstellung in eine akute und chronische Form unterteilt. Die Diagnose wird klinisch gestellt, ggf. untermauert durch Biopsien.¹⁵ Die akute GvHD entwickelt sich meist innerhalb der ersten zwei Monate nach SZT, wobei besonders die Haut (Ausschlag, Dermatitis), der Gastrointestinaltrakt (abdominale Schmerzen, Diarrhoe) und die Leber (Hepatitis, Ikterus) betroffen sind.¹⁶ Ca. 35-50 % aller Patienten sind nach einer SZT von einer akuten GvHD betroffen, bei 50 % dieser Patienten geht die akute in eine chronische GvHD über. Es wird angenommen, dass die akute GvHD in drei Phasen verläuft: 1. Gewebeschaden durch die Konditionierungstherapie, 2. Aktivierung der Spender-T-Zellen und 3. Gewebeerstörung.¹⁷ Bei der akuten GvHD erfolgt ein Staging (0-4) und Grading (I-IV) nach Anzahl und Ausmaß der Organbeteiligung.¹⁵ Hierfür werden die Glucksberg-Seattle-Kriterien herangezogen. Alternativ gibt es den neueren *Severity Index* des *International Bone Marrow Transplant Registry* (IBMTR), der die akute GvHD in die Grade 0-D einteilt und bessere Vorhersagen bezüglich der transplantationsassoziierten Mortalität (TRM von engl. *transplant-related mortality*) und dem Transplantatversagen ermöglichen soll.¹⁹

Die chronische GvHD präsentiert sich später und klinisch sehr verschieden. Patienten können sklerodermatöse Hautveränderungen, Keratokonjunktivitis, das Sicca-Syndrom, lichenoidale orale Schleimhautläsionen, Schleimhautstrikturen, Leberschäden und pulmonale Insuffizienz zeigen.²⁰ Nach allogener SZT von einem HLA-identischen Geschwister ist von einer Auftretenswahrscheinlichkeit einer chronischen GvHD von ca. 30-50 % auszugehen.²¹ Eine gering ausgeprägte chronische GvHD sistiert oft spontan mit nur geringer Intervention, während mehr als 50 % der Patienten mit einer ausgeprägten chronischen GvHD sterben, meist aufgrund von Infektionen durch eine schwere Immundysfunktion.²²

In Abhängigkeit von dem Konditionierungsregime, der Stammzellquelle, dem Allgemeinzustand des Patienten und der Abwägung der Wirkung des GvM-Effekts gegenüber der Gefahr einer GvHD, wird bei beinahe allen allogenen SZT eine GvHD-Prophylaxe durchgeführt. Es gibt keine einheitlichen Richtlinien zur GvHD-Prophylaxe und Behandlung. Jedes Transplantationszentrum sollte eigene Richtlinien für die Prävention und Behandlung einer GvHD etabliert haben. Cyclosporin A (CSA), Methotrexat (MTX), Mycophenolatmofetil (MMF), Anti-Thymozyten-Globulin (ATG), Tacrolimus oder die T-Zell-Depletion sind häufig eingesetzte Medikamente bzw. Methoden, die der Immunsuppression dienen.²³

1.4.2 Infektionen

Das Risiko einer Infektion nach einer SZT ist abhängig von der Diagnose, der Intensität der Konditionierung und eventuell schon vorher bestehenden Komplikationen oder Organschäden. Besonders im ersten Jahr nach einer SZT besteht ein erhöhtes Risiko. Patienten, die eine allogene SZT erhalten, sind aufgrund der verzögerten Erholung der T- und B-Zell-Funktion auch nach der hämatopoetischen Rekonstitution stark infektionsanfällig. Eine lange Neutropeniephase, die Störung der Schleimhautbarriere, liegende Dauerkatheter, die Gabe von Breitspektrumantibiotika und die Entwicklung einer GvHD sind einige der Risikofaktoren für die Entwicklung einer schweren Infektion nach einer SZT.²⁴

Man unterscheidet zwischen bakteriellen, viralen und Pilzinfektionen. Während in den ersten Wochen besonders die bakteriellen Erreger eine Gefahr darstellen, sind es nach einigen Wochen eher opportunistische Erreger wie Pilze und Viren. Bei den viralen Erregern stehen Adenovirus, BK-Virus, das humane Herpesvirus (HHV) 6, Cytomegalievirus (CMV), Epstein-Barr-Virus (EBV) und einige andere im Vordergrund.²⁵ Bei Kindern beträgt die Inzidenz einer Adenovirusinfektion nach einer SZT 20-30 %, Tendenz steigend.²⁶ Manifestationsorte sind v. a. die Atemwege, der Gastrointestinaltrakt und die Konjunktiven, in schweren Fällen erkranken die Patienten an hämorrhagischen Zystitiden und Kolitiden, Hepatitis, Nephritis und Enzephalitis.²⁵ Bei den invasiven Pilzinfektionen stellen *Candida albicans* und *Aspergillus* die häufigsten Erreger dar. Die Inzidenz von invasiven Pilzinfektionen beträgt 10-20 % nach SZT. Die Mortalität der betroffenen Patienten ist mit 60-95 % außerordentlich hoch.²⁷

Bakterielle Infektionen nach SZT zeigen sich v. a. in Bakteriämien, die bei allogenen SZT zwischen 20-30 % liegen, gefolgt von Pneumonien und gastrointestinalen Infektionen. Koagulase-negative Staphylokokken und Enterobakterien sind die häufigsten Erreger und für ca. je 25 % der Bakteriämien verantwortlich. Bei den bakteriellen Pneumonien dominieren die gramnegativen Erreger. Mindestens 15 % aller allogenen Transplantierten erleiden eine *Clostridium difficile*-Infektion. Die Inzidenz der Bakteriämien ist in der Zeit der Neutropenie direkt vor dem Engraftment am höchsten und hängt vom Ausmaß der oralen und gastrointestinalen Mukositis und vom Liegen eines zentralvenösen Katheters ab. Später treten Bakteriämien häufiger im Rahmen einer GvHD auf.²⁸

1.4.3 Sepsis

Bei der Sepsis handelt es sich im Gegensatz zur Bakteriämie um eine klinische Diagnose, wobei es hier unterschiedliche Definitionen und Terminologien gibt. Die Bakteriämie ist der mikrobielle Nachweis von Bakterien im Blut mittels

Blutkultur. Die Deutsche Sepsis-Gesellschaft definiert Sepsis in ihrer S2-Leitlinie als „komplexe systemische inflammatorische Wirtsreaktion auf eine Infektion“. Die Begriffe Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock stellen ein Krankheitskontinuum dar und werden aus einer Kombination von Vitalparametern, Laborwerten, des hämodynamischen Zustandes des Patienten und seinen Organfunktionen definiert (siehe Tabelle 2). Nur bei einem Drittel der Patienten lässt sich je nach antibiotischer Vorbehandlung eine Bakteriämie nachweisen.²⁹ 2016 wurde eine neue Sepsis-Definition publiziert. Die beiden führenden Fachgesellschaften, die *European Society of Intensive Care Medicine* und die *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) kamen zu der „Sepsis-3“-Definition, die besagt, dass eine Sepsis eine „lebensbedrohliche Organdysfunktion aufgrund fehlregulierter Körperantwort auf eine Infektion“ sei. Es wurde gänzlich auf die *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS)-Kriterien verzichtet. Zentraler Gegenstand von „Sepsis 3“ ist nun der SOFA-Score (*sequential [sepsis-related] organ failure assessment score*), der die Organfunktion anhand von Atmung, Koagulation, Leberfunktion, Herzkreislauffunktion, *Glasgow Coma Scale* und Nierenfunktion einschätzt. Eine Sepsis ist als akutes Absinken des Scores des Patienten um mindestens 2 Punkte definiert.³⁰

Tabelle 2 Sepsis-Diagnosekriterien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft nach den Konsensus-Konferenz-Kriterien der SCCM und dem *American College of Chest Physicians* (Auszug)^{29,31}

I. Nachweis der Infektion

- Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien

II. *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) (mind. 2 Kriterien)

- Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36^{\circ}\text{C}$) bestätigt durch eine rektale, intravasale oder -vesikale Messung
- Tachykardie: Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$
- Tachypnoe (Frequenz $\geq 20/\text{min}$) o. Hyperventilation ($\text{PaCO}_2 \leq 4,3 \text{ kPa} / \leq 33 \text{ mmHg}$)
- Leukozytose ($\geq 12.000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4000/\text{mm}^3$) oder $\geq 10\%$ unreife Neutrophile im Differentialblutbild

III. Akute Organdysfunktion (mind. 1 Kriterium)

- Akute Enzephalopathie
- Relative oder absolute Thrombozytopenie
- Arterielle Hypoxämie
- Renale Dysfunktion
- Metabolische Azidose

Sepsis: Kriterien I und II

Schwere Sepsis: Kriterien I, II und III

Septischer Schock: Kriterien I und II sowie für wenigstens 1 Stunde ein systolischer arterieller Blutdruck $\leq 90 \text{ mmHg}$ bzw. ein mittlerer arterieller Druck (MAD) $\leq 65 \text{ mmHg}$ oder notwendiger Vassopressoreinsatz, um die Drücke über den jeweilig angegebenen Werten zu halten. Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären.

1.4.4 *Veno-occlusive disease*

Die *veno-occlusive disease* (VOD) der Leber stellt – häufig nach einer Konditionierung mit Busulfan – eine schwere Komplikation nach einer SZT dar.³² VOD präsentiert sich klinisch als Flüssigkeitsretention, Gewichtszunahme, schmerzhafte Hepatosplenomegalie und Hyperbilirubinämie. Durch Hochdosischemotherapie und Bestrahlung kommt es zur Verletzung des Sinusoidendothels und der Hepatozyten im Leberazinus. Die Hälfte der VOD-Patienten entwickelt multiple Organdysfunktionen. Laut einer Studie von Carreras et al. beträgt die VOD-Inzidenz ca. 9 % nach allogener SZT. Aber auch Inzidenzen von weit über 10 % sind beschrieben. Einer von drei VOD-Patienten stirbt in der Folge der VOD an Multiorganversagen.^{33,34}

1.4.5 Rezidiv

Nach einer allogenen SZT an einem erneuten Ausbruch der Erkrankung, einem Rezidiv, zu erkranken und in der Folge zu sterben, stellt das größte Transplantationsrisiko dar. Je nach Spenderart versterben zwischen 33 und 42 % der Patienten nach allogener SZT an einem Rezidiv. Die Prognose nach einem Rezidiv hängt von vier Faktoren ab: 1. Dem Zeitpunkt des Rückfalls nach SZT-Datum, wobei ein früher Rückfall innerhalb von sechs Monaten nach SZT die schlechteste Prognose hat, 2. Die Diagnose der Grunderkrankung, 3. Der Gesundheitszustand des Patienten und die Möglichkeit, das Rezidiv besonders schnell zu therapieren, 4. Die Umstände der ersten SZT und welche Möglichkeiten der Therapieeskalation es noch gibt, beispielsweise die Intensivierung der Konditionierung. Ein Rückfall der Erkrankung kann aus verschiedenen Gründen auftreten. Entweder war die Konditionierung insuffizient, sodass der GvM-Effekt nicht auf die Erkrankung einwirken kann oder sich nie ausbilden konnte, oder nach einer Zeit des wirksamen GvM-Effekts wird das Immunsystem geschwächt oder wieder tolerant. Auch Immunevasion (engl. *immune escape*) ist eine Möglichkeit.¹⁴

1.4.6 Non-engraftment und Transplantatabstoßung

In ca. 4 % der Fälle kommt es zur Transplantatabstoßung, meist in den ersten 50 Tagen nach SZT. Sind trotz Konditionierung noch so viele T-Lymphozyten des Empfängers vorhanden, dass sie die neu transplantierten Spenderstammzellen als fremd erkennen und bekämpfen, spricht man von *non-engraftment*, d. h. die neuen Stammzellen wachsen nie an. Wenn es nach einer Regenerationsphase zur Abstoßung des schon angewachsenen Transplantats kommt, ist dies eine echte Abstoßungsreaktion. Risiken für beides sind u. a. eine SZT mit einem nicht HLA-identischen Spender und die T-Zell-Depletion beim Spendertransplantat. Klinisch ist eine Abstoßungsreaktion oft mit Fieber verbunden. Auch Zeichen eines allergischen Schocks wie Blässe, Schweißausbrüche, Muskelzittern und Kreislaufbeschwerden kommen vor. Im Blutbild fällt die fehlende oder wieder absinkende Regeneration der Blutzellreihen auf.³⁵

1.4.7 Toxizitäten

Im Rahmen einer SZT besteht die Gefahr von toxischen Nebenwirkungen, beispielsweise durch die Konditionierung in Form von Chemotherapie oder Bestrahlung. Vor allem Zellen mit schnellem Zellwachstum, z. B. in Schleimhäuten, sind hiervon betroffen. Dabei haben die unterschiedlich verwendeten Medikamente verschiedene Toxizitätsprofile. Es ist eine Herausforderung, Organfunktionsstörungen nach einer SZT als Toxizität der Konditionierung, Nebenwirkung der Begleittherapie oder als Manifestation einer beginnenden GvHD oder Infektion zu werten.³⁶ Zu den häufig betroffenen Organen zählen u. a. die Leber, die Lunge, der Gastrointestinaltrakt, das Zentralnervensystem (ZNS), die Nieren und das Herz. Sehr viele Patienten leiden unter einer schmerzhaften Mukositis nach einer SZT. Auch thrombotische mikroangiopathische Syndrome zählen dazu. Diese sind durch mikroangiopathische Hämolyse und Thrombozytopenie charakterisiert.³⁷ Eine Toxizität aufgrund der Konditionierungstherapie wird *regimen-related toxicity* genannt. Es gibt verschiedene Klassifikationssysteme, um die Schweregrade der Toxizitäten einzuteilen.³⁶ In der vorliegenden Arbeit wurden die *Common Toxicity Criteria* (CTC) 2.0 der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) verwendet.³⁸

1.4.8 Capillary-Leak-Syndrom

1.4.8.1 Merkmale und Formen

CLS stellt eine potentiell lebensbedrohliche Entität dar. Es zeichnet sich durch intravasalen Flüssigkeitsverlust ins Interstitium aus und wird von einer Kombination aus Entzündung und Endothelschaden hervorgerufen.³⁹ Klinisch präsentiert sich CLS v. a. durch eine plötzliche Gewichtszunahme, generalisierte Ödeme, die nicht auf Diuretika ansprechen, und Hypotension. Ein kardiovaskulärer Schock mit respiratorischer und prärenalder Insuffizienz kann die Folge sein. Ebenso gehören Hämokonzentration und Hypoalbuminämie zu den Charakteristika eines CLS.⁴⁰

Es werden das idiopathische und sekundäre CLS unterschieden. Die idiopathische Form wird oft als *Clarkson's disease* nach ihrer Erstbeschreibung im Jahre 1960 von B. Clarkson bezeichnet.⁴¹ Meist wird diese Form des CLS bei vorher gesunden, weißen Erwachsenen mittleren Alters diagnostiziert. Beide Geschlechter scheinen gleich häufig betroffen. Pädiatrische und geriatrische Fälle werden nur sehr selten erwähnt.³⁹ In einem systematischen Review von Duron et al. von 2015 fand sich das sekundäre CLS meist als Folge von hämatologischen Grunderkrankungen, viralen Infektionen und Behandlungen in Form von Chemotherapeutika und der therapeutischen Gabe von Wachstumsfaktoren.⁴⁰ Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist das sekundäre CLS.

1.4.8.2 Inzidenz

CLS ist eine seltene Komplikation. Duron et al. fanden in ihrem systematischen Review über CLS bis Februar 2014 244 Fälle von sekundärem CLS und 168 Fälle von idiopatischem CLS.⁴⁰ Dies deckt sich mit der Literaturrecherche von Druey et al., die zwischen 1960 und 2010 126 beschriebene Fälle von idiopatischem CLS identifizieren konnten, oft in Form von Fallstudien. 26 dieser Fälle stammten aus den letzten Jahren, wahrscheinlich bedingt durch eine vermehrte Kenntnis der Erkrankung.³⁹ Selten werden pädiatrische Fälle von CLS genannt. Nürnberger et al. betrachteten eine gemischt adult-pädiatrische Kohorte nach SZT mit 20 CLS-Patienten.⁴²

1.4.8.3 Symptome und Ursachen

Der Beginn von CLS ist geprägt von schneller Gewichtszunahme und massiven Ödemen bis hin zu kardiovaskulärem Schock. Die Patienten sind besonders gefährdet, ein ischämiebedingtes Organversagen, eine Rhabdomyolyse, ein Kompartmentsyndrom und eine Thromboembolie zu erleiden. Falls sich das CLS zurückbildet, kann es in dieser Erholungsphase durch die Flüssigkeitsretention und verstärkt durch eine zu schnelle Flüssigkeitsgabe in der vorherigen Phase zu einem Lungenödem und/oder einem Perikarderguss mit Todesfolge kommen.³⁹

Während beim idiopathischen CLS eine stark erhöhte Hämokonzentration und eine paradoxe Hypoalbuminämie besteht, ist dieser Zusammenhang beim sekundären CLS nicht immer zu beobachten. Akute CLS-Episoden werden mit Vasopressoren und sorgfältig abgeschätzter Flüssigkeitsgabe zur Herstellung einer hämodynamischen Stabilität behandelt.⁴⁰ Die molekulare Ätiologie des CLS ist unbekannt, aber Gegenstand weiterer Forschung. Die Dysregulation des Immunsystems könnte eine Rolle in der Pathogenese des CLS spielen.³⁹ Xie et al. untersuchten bei 35 CLS-Patienten Serumzytokine. Der Nachweis von proinflammatorischen Zytokinen spricht dafür, dass eine Entzündung oder Infektion eine auslösende Rolle für ein CLS spielen könnte.⁴³

1.4.8.4 CLS bei SZT

1997 beschrieben Nürnberger et al. CLS als eine frühe Transplantationsfolge bei 21 % ihrer gemischt adult-pädiatrischen SZT-Empfängerstichprobe.⁴² Die CLS-Patienten in dieser Studie wiesen eine signifikant höhere TRM gegenüber der Kontrollgruppe auf (60 % vs. 14 % an Tag + 100 nach SZT). Als Risikofaktoren für die Entwicklung eines CLS wurden eine allogene SZT von einem nicht verwandten Spender, G-CSF-Verabreichung und intensive Chemo-/Radiotherapie diskutiert.^{44,45} Bei der Behandlung des CLS spielt die supportive Therapie die entscheidende Rolle, allerdings gibt es bisher noch keine zielgenaue Therapie.⁴⁶

1.5 Fragestellung

CLS ist eine seltene, aber schwerwiegende Komplikation einer SZT, für die es bisher keine ursächliche Therapie gibt. Daten zu ihrem Vorkommen und Verlauf existieren vorrangig in Erwachsenenkohorten. Die Inzidenz und Charakteristika des CLS bei pädiatrischen SZT-Empfängern wurden nach unserem Kenntnisstand bisher noch nicht an einer Kohorte dieser Größe beschrieben. Das Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie ist, die Inzidenz von CLS bei Kindern, die eine allogene SZT erhielten, zu bestimmen, die Therapie und das Outcome der betroffenen Patienten zu beschreiben und mögliche Risikofaktoren für ein CLS zu identifizieren. Nur so kann es möglich werden,

dieses schwere Krankheitsbild frühzeitig zu erkennen und zielgerichtet zu behandeln.

- Welche Inzidenz hat CLS bei allogenen stammzelltransplantierten Kindern?
- Welchen Verlauf nimmt CLS und sind intensivmedizinische Maßnahmen erforderlich?
- Lassen sich Risikofaktoren für das Auftreten von CLS identifizieren?
- Gibt es einen Zusammenhang zwischen CLS und anderen Komplikationen nach einer SZT?
- Können wir auf Basis unserer Erhebungen eine zielgerichtete Therapie gegen CLS ausmachen?
- Wie ist das Outcome der Patienten, die ein CLS entwickeln?

2 Patienten und Methoden

2.1 Studienziel und Einschlusskriterien

Zur Stichprobe dieser Studie gehören alle pädiatrischen allogenen SZT, die am Universitätsklinikum Frankfurt am Main im Zeitraum vom 01.01.2002 bis zum 31.05.2012 durchgeführt wurden. Die Daten wurden pseudonymisiert. Wir schlossen jegliche onkologischen Erkrankungen sowie nicht maligne hämatologische Ursachen ein (siehe Tabelle 3). Es wurden nur Patienten unter 18 Jahren berücksichtigt. Der Stichtag für die Datenerfassung war der 31.05.2013. Daten über die Diagnose der Patienten, Status der Erkrankung, Spender- und Empfängercharakteristika, Konditionierungsregime, GvHD-Prophylaxe, TRM und Gesamtüberleben an Tag + 100 und Tag + 365 wurden aus den Patientenakten erhoben und in eine elektronische Datenbank eingepflegt. Die mediane Follow-Up-Zeit betrug 34,5 Monate. Die Studie wurde von der Ethikkommission bewilligt.

Tabelle 3 Primär Diagnosen der SZT der vorliegenden Studie, n = 275

Erkrankung	Diagnose	n
Leukämien	ALL	99
	AML	51
	CML	3
	sekundäre AML	2
	biliniäre Leukämie	1
	akute biphänotypische Leukämie	1
Myelodysplastische Syndrome	MDS	10
	MDS mit Blasten (AREB)	7
	Juvenile myelomonozytäre Leukämie (JMML)	6
	sekundäres MDS	2
Lymphome	B-Zell-Lymphom bei IL-2-inducible T-Zell-Kinase-Defekt	2
	B-NHL bei V. a. Immundefekt mit hereditär defekter Reaktion auf EBV-Infektion	1
	peripheres T-Zell-NHL	1
	T-lymphoblastisches Lymphom	1
	Morbus Hodgkin	1
Weichteilsarkome	alveoläres Rhabdomyosarkom	8
	embryonales Rhabdomyosarkom	3
Solide Tumore	Neuroblastom	6
	Ewing-Sarkom	4
	Hepatoblastom	2
	Lymphoepitheliales Nasopharynxkarzinom	1
Nicht maligne Erkrankungen	Aplastische Anämie (AA)	12
	Thalassämie	11
	Fanconianämie	7
	X-chromosomale Adrenoleukodystrophie	6
	Diamond Blackfan Anämie	3
	Morbus Farber	2
	Sichelzellanämie	1
Immundefekte	Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)	8
	Severe Combined Immunodeficiency (SCID)	2
	chronisch septische Granulomatose	2
	Langerhans-Zell-Histiozytose (LCH)	2
	Revesz-Syndrom	1
	refraktäre Agranulozytose	1
	Evans-Syndrom	1
	Wiskott-Aldrich-Syndrom	1
	Komplexe Immunopathie	1
	Ataxia teleangiectatica	1
	Kongenitale amegakaryozytäre Thrombozytopenie	1
	Panzytopenie nach MIBG-Therapie	1

ALL: akute lymphatische Leukämie, AML: akute myeloische Leukämie, CML: chronische myeloische Leukämie, MDS: myelodysplastisches Syndrom, NHL: Non-Hodgkin-Lymphom, MIBG-Therapie: Methyliodbenzylguanidin-Therapie. Bei einer SZT lagen 2 Primär Diagnosen vor.

2.2 Standard der Datenerfassung

Alle Patienten bzw. ihre Erziehungsberechtigten wurden vor der Transplantation aufgeklärt und gaben ihre Zustimmung zur Datenweitergabe für wissenschaftliche Erhebungen und Statistiken. Während des stationären Aufenthalts in der Stammzelltransplantationseinheit wird für jeden Patienten jeden Tag ausführlich der medizinische Verlauf dokumentiert. Das Medikamentenregime wird aktualisiert, Körperfunktionen dokumentiert, Untersuchungsbefunde festgehalten und der Tagesverlauf des Patienten erfasst. Alle sogenannten Kurven für den Aufenthalt werden archiviert. Jeder ambulante oder stationäre Aufenthalt in der Klinik wird mit einem Arztbrief mit Erhebung der Anamnese, der Untersuchung, dem Verlauf der Erkrankung, den Laborwerten und dem voraussichtlichen Wiedervorstellungstermin dokumentiert. Nach der SZT wird ein ausführlicher Abschlussbrief des stationären Aufenthalts verfasst. Alle Laborbefunde und Befunde von bildgebenden Verfahren werden in Datenbanken der Universitätsklinik gespeichert.

2.3 Studienablauf

2.3.1 Allgemeine Erfassung der Patientendaten

Zur Erfassung aller Patientendaten verwendeten wir eine Microsoft® Excel-Datenbank. Jeder von der Studie eingeschlossene Patient wurde zuerst anhand seines SZT-Abschlussbriefes erfasst, danach wurden komplettierende Daten der Follow-up-Briefe bis Tag + 365 nach SZT in die Datenbank eingepflegt. Anhand dieser Briefe erhoben wir die im Folgenden beschriebenen Werte für den allgemeinen Teil der Patientendaten unserer Studie. Laborbefunde wie beispielsweise Entzündungsparameter, Nierenwerte und Virustiter sowie Befunde bildgebender Verfahren halfen bei der Bestimmung von Parametern wie Organschäden vor und nach der SZT und viraler Infektion oder Reaktivierung.

Aus den Patientenakten ermittelten wir das Geburtsdatum, das Geschlecht, die Diagnose, das Datum der SZT, den Spendertypus (MFD/MUD/MMD), das

Körpergewicht bei SZT (in kg), die Anzahl der SZT (I, II, > II), das Alter bei SZT (in Jahren), den Remissionsgrad bei SZT (1. *complete remission* [CR1], 2. *complete remission* [CR2], > CR2, *non-remission* [NR]) und die Stammzellquelle (Knochenmark, PBSC). Wir teilten den Grad des Organschadens vor der SZT anhand der CTC 2.0 der EORTC ein.³⁸ Welche Symptome vorlagen, bestimmten wir aus der Krankenakte des Patienten inklusive Befunden aus bildgebenden Verfahren. Wir dokumentierten, ob die Patienten vor der SZT CSA erhielten, welches Konditionierungsregime und welche Medikamente sie zur GvHD-Prophylaxe erhielten. Wir vermerkten für jeden Patienten, in welcher Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}$) er GM-CSF/G-CSF erhielt und für wie viele Tage.

Zur Bestimmung des Aktivitätsstatus/Funktionsniveaus des Empfängers wurde für jeden Patienten der Lansky/Karnofsky-Index vor der SZT erhoben. Er dient als Einschätzung der Einschränkung des Patienten durch seine Erkrankung und reicht von 100 % (nicht eingeschränkt) bis 10 % (moribund). Der Lansky-Index wurde für Patienten unter 16 Jahren entwickelt, der Karnofsky-Index für Patienten ab 16 Jahren.⁴⁷ Wir übernahmen die Einschätzung entweder, wenn angegeben, aus dem Abschlussbrief des Patienten, oder bestimmten ihn selber anhand der Patientenakten oder mithilfe der Befragung behandelnder Ärzte der Patienten.

Die Komplikationen im Rahmen der SZT, die wir für unsere Studie miteinbezogen, waren Sepsis, Pilzinfektionen, virale Reaktivierungen oder virale Infektionen. Hier vermerkten wir den Tag des ersten Auftretens. Eine Sepsis wurde entweder klinisch festgestellt als „komplexe systemische inflammatorische Wirtsreaktion auf eine Infektion“²⁹ mit hämodynamischer Instabilität oder als mikrobiologischer Erregernachweis, zb. in Form von mikroskopischen Präparaten, einer Kultur, Antigennachweis oder einem serologischen Nachweis von Antikörpern.⁴⁸ Zudem mussten mindestens zwei der folgenden Kriterien auftreten: Fieber $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ oder Hypothermie ($\leq 36\text{ }^{\circ}\text{C}$), Tachykardie mit einer Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$, Tachypnoe mit einer Frequenz $\geq 20/\text{min}$ und entweder eine Leukozytose ($\geq 12.000/\text{mm}^3$), eine Leukopenie ($< 4000/\text{mm}^3$) oder $\geq 10\%$ unreife Neutrophile im Differentialblutbild.^{29,31} Bei

der GvHD unterschieden wir in der Dokumentation zwischen chronisch und akut, den Manifestationsorten Haut, Darm oder Leber und wiesen einen Schweregrad zu: I bis IV nach den modifizierten Glucksberg-Kriterien.¹⁸ Wir dokumentierten weiterhin ZNS-, renale, kardiale und pulmonale Toxizitäten, Mukositis, Ileus und transplantationsassoziierte Mikroangiopathie (TAM) mit Tag des Auftretens und CTC-Grad.³⁸ Für jeden Patienten erfassten wir, ob er an Tag + 100 und + 365 nach der SZT noch lebte und erfassten das genaue Todesdatum mit Ursache.

Im oben genannten Zeitraum wurden an der Kinderklinik des Universitätsklinikums Frankfurt 275 allogene SZT an 234 Patienten unter 18 Jahren vorgenommen. Tabelle 4 gibt einen Überblick über die wichtigsten Charakteristika aller SZT. Die komplette Tabelle findet sich im Anhang.

Tabelle 4 Charakteristika aller SZT

	Anzahl	Anteil in %
Geschlecht		
Männlich	153	55,6
Weiblich	122	44,4
CSA vor Transplantation		
Ja	44	16
Nein	231	84
Spendertyp		
MFD	69	25,1
MUD	110	40,0
MMD	96	34,9
Organschaden vor SZT	123	44,7
Transplantation Nummer		
I	216	78,5
II	44	16
> II	15	5,5
Remissionsgrad bei SZT		
CR1	62	22,5
CR2	64	23,3
> CR2	18	6,5
NR	111	40,4
Nicht definierbar/nicht bekannt	20	7,3
GvHD-Prophylaxe		
CSA	154	56,0
MMF	108	39,3
MTX	107	38,9
Stammzellquelle		
KM	142	51,6
PBSC	133	48,4
Komplikationen vor/nach SZT		
Sepsis	99	36,0
Pilzinfektion	49	17,8
Möglich	29	10,5
Wahrscheinlich	14	5,1
Nachgewiesen	6	2,2
Virale Reaktivierung		
CMV	62	22,5
ADV	58	21,1
EBV	30	10,9
Poliovirus	18	6,5
GvHD		
Gesamt	157	57,1
Akut	155	56,4
Chronisch	6	2,2
Grad 1	60	21,8
Grad 2	70	25,5
Grad 3	15	5,5
Grad 4	11	4,0
Nicht bekannt	1	0,4
Haut	150	54,5
Magen-Darm	32	11,6
Leber	18	6,5
Toxizitäten		
ZNS	46	16,7
Mukositis	75	27,3
Ileus	11	4,0
Niere	127	46,2
Herz	55	20,0
Lunge	86	31,3
TAM/TTP	6	2,2

CSA: Cyclosporin A, MFD: *matched family donor*, MUD: *matched unrelated donor*, MMD: *mismatched donor*, CR: *complete remission*, NR: *non-remission*, KM: Knochenmark, PBSC: periphere Blutstammzellen, ADV: Adenovirus

2.3.2 Patientencharakteristika

Von den 275 SZT waren 216 (78,5 %) Ersttransplantationen, 59 (21,5 %) Zweit- oder Mehrfachtransplantationen. Der Anteil der Spendertypen, unterteilt in MFD, MUD und MMD, ist für unser Patientenkollektiv in Abbildung 1 dargestellt. Der überwiegende Anteil von 65,1 % wurde mit HLA-identischen Stammzellen transplantiert.

Spendertyp (n = 275)

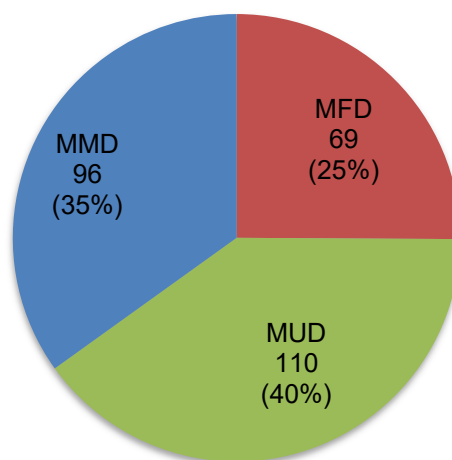


Abbildung 1 Verteilung der SZT-Spendertypen
MFD: *matched family donor*, MUD: *matched unrelated donor*, MMD: *mismatched donor*

Bei den SZT überwog der Anteil von SZT bei männlichen Patienten etwas mit 55,6 % (siehe Tabelle 4). Als Stammzellquelle werden Knochenmark und PBSC unterschieden. Die Patienten erhielten bei 51,6 % der SZT Knochenmarkspenden und bei 48,4 % PBSC-Spenden. Bei 40,4 % unserer SZT befand sich der Patient nicht in Remission (engl. *non-remission*) (siehe Abbildung 2). Bei 7,3 % der SZT war der Remissionsstatus in der medizinischen Dokumentation nicht vermerkt oder war nicht eindeutig zu definieren.

Remissionsstatus (n = 275)

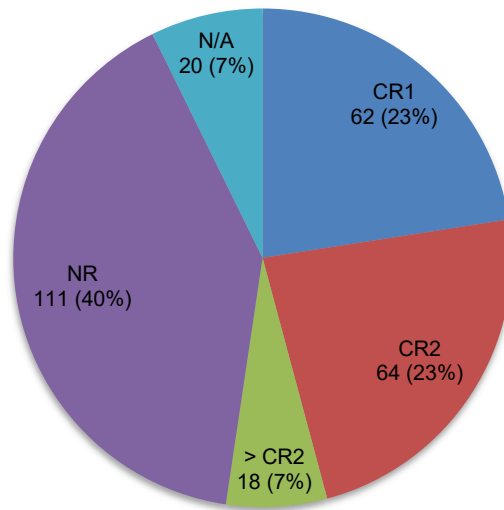


Abbildung 2 Remissionsstatus aller SZT

CR1: 1. *complete remission*; CR2: 2. *complete remission*, NR: *non-remission*

Im Rahmen der Erkrankung und der SZT kam es bei vielen Patienten zu Komplikationen, z. B. zu Infektionen mit Sepsis, einer Pilzinfektion, einer viralen Reaktivierung oder viralen Erkrankung (siehe Abbildung 3). Bei 36,0 % der SZT wurde eine Sepsis festgestellt.

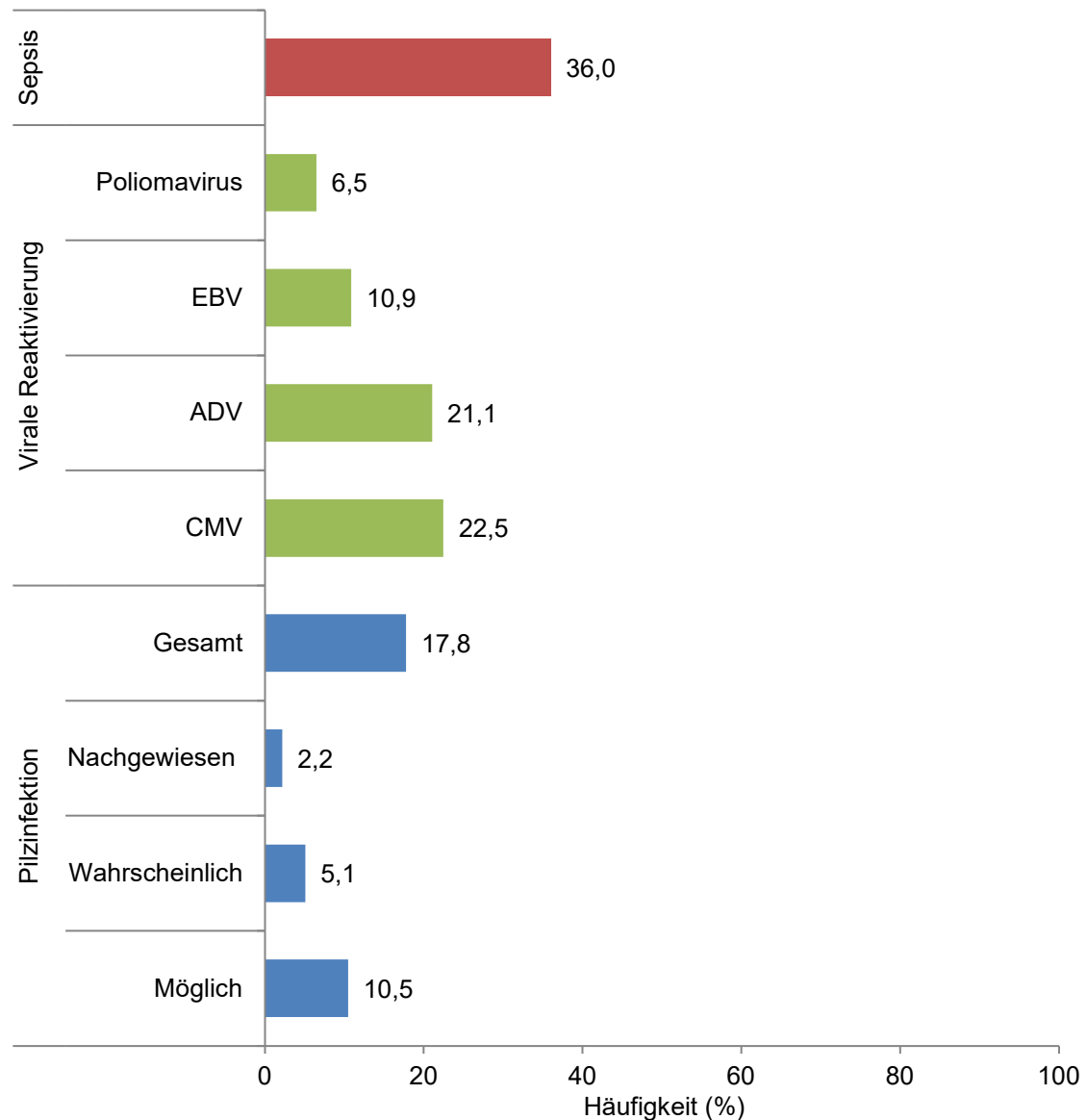


Abbildung 3 Anteil an Infektionen und viralen Reaktivierungen im Rahmen der SZT
 EBV: Epstein-Barr-Virus, ADV: Adenovirus, CMV: Cytomegalievirus

56,4 % unserer Patienten erkrankten an einer akuten GvHD, 2,2 % an einer chronischen GvHD (siehe Tabelle 4). Der überwiegende Anteil unserer betroffenen Patienten wies die Schweregrade I und II nach den modifizierten Glucksberg-Kriterien auf (siehe Abbildung 4). Mit über 95 % war die Haut das mit Abstand am häufigsten betroffene Organ (siehe Tabelle 4).

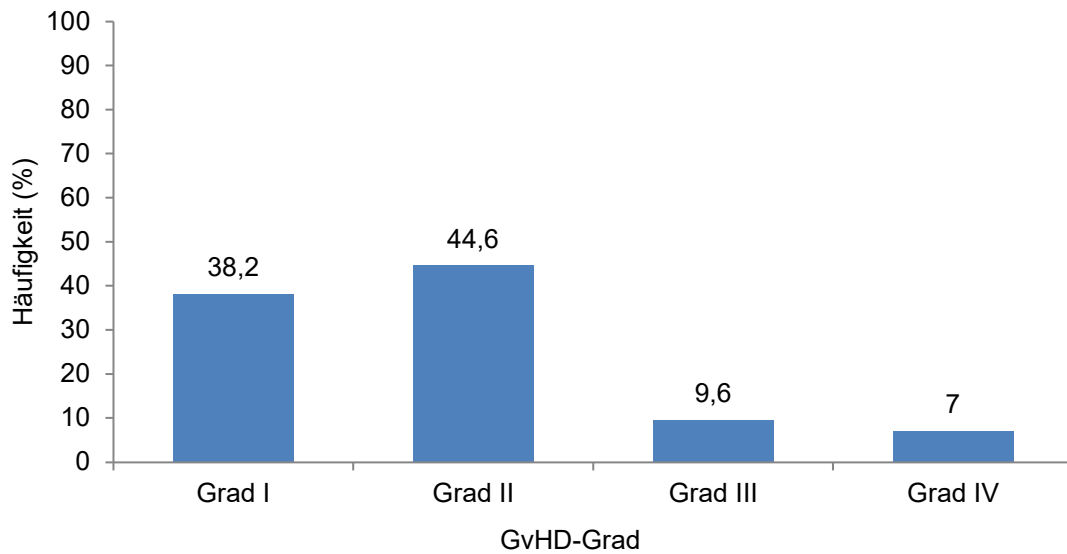


Abbildung 4 GvHD-Schweregrade aller GvHD-Fälle
n = 157, bei einem betroffenen Patienten konnte kein Schweregrad ermittelt werden (0,6 %).

Die Verteilung der im Rahmen der SZT entstandenen Toxizitäten, beurteilt anhand des CTC-Scores, wird in Abbildung 5 dargestellt. Am häufigsten war die Niere mit 46 % aller SZT betroffen.

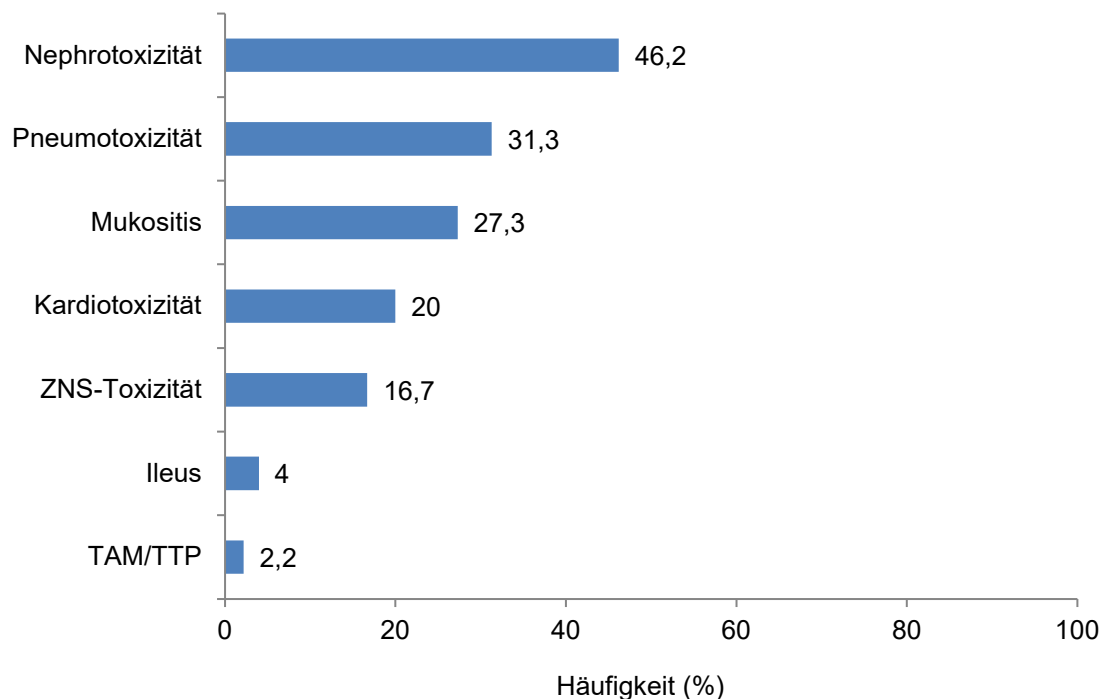


Abbildung 5 Verteilung der transplantationsassoziierten Toxizitäten
TAM/TTP: transplantationsassoziierte Mikroangiopathie/thrombotisch-thrombopenische Purpura,
ZNS: Zentralnervensystem

2.3.3 Untersuchung auf CLS-Kriterien

Wir prüften bei allen Patienten, ob ein CLS vorliegen könnte. Besonders achteten wir auf Patienten mit der Verdachtsdiagnose CLS in einem Arztbrief, mit CLS-Differentialdiagnosen wie Engraftment-Syndrom oder VOD oder mit einer starken Gewichtszunahme und Wassereinlagerung des Patienten im Verlauf. Ob ein Patient die CLS-Diagnose bekam, entschieden wir anhand der unten aufgeführten Kriterien nach Nürnberger et al.⁴⁹ Wir wählten diese Kriterien, weil sie eine im Vergleich zu anderen Kriterien strenge Indikationsstellung ermöglichen, eine hohe Trennschärfe zu CLS-Differentialdiagnosen aufweisen und eine gute Vergleichbarkeit mit der Nürnberg'schen Studie möglich machen. Bedingung für die Vergabe der CLS-Diagnose war das Vorliegen mindestens der ersten drei Kriterien: fehlendes Ansprechen auf Furosemid, Gewichtszunahme und Ödeme.

CLS-Kriterien nach Nürnberger et al.

- Positive Einfuhrbilanz trotz Furosemidgabe 24 h nach Beginn der Furosemidtherapie (mit mindestens 1 mg/kg pro Tag)
- Gewichtszunahme > 3 % des Körpergewichts (KG) innerhalb 24 h (bei Kindern < 10 kg KG: Gewichtszunahme von $\geq 0,5$ kg in 24 h)
- Ödeme:
 - Periphere Ödeme
 - Pleuraerguss
 - Perikarderguss
 - Aszites
- Hypotension (< 10 % MAD im Vergleich zum Basalniveau)
- Hypoalbuminämie

Patienten, die die diagnostischen Kriterien für eine VOD erfüllten, wurden als CLS-Patienten ausgeschlossen, weil einige Frühzeichen der VOD wie Flüssigkeitsretention und Gewichtszunahme mit denen eines CLS überlappen.⁵⁰

Für alle Patienten, die die Diagnose CLS erhielten, sammelten wir zusätzliche Daten, um mehr über den zeitlichen Verlauf, Charakteristika, Behandlung und Outcome des CLS zu erfahren. Wir sichteten archivierte Kurvenverläufe, Intensivstationsprotokolle, weitere radiologische und labormedizinische Befunde.

Wir erhoben, an welchem Tag nach der SZT das CLS auftrat. Wir erfassten das Körpergewicht der Patienten am Tag der SZT, bei CLS-Beginn und an den darauf folgenden 15 Tagen. Für Laborwerte, die Rückschlüsse auf den Allgemeinzustand des Patienten gaben und im Zusammenhang mit CLS stehen könnten, erhoben wir den Verlauf vom Tag des CLS-Beginns bis zum Tag + 15 nach CLS-Beginn mit Referenzwert am Tag der SZT. Wir taten dies für Kreatinin (mg/dl), Harnstoff (mg/dl), Serumprotein (g/l), Albumin (g/dl), Bilirubin (mg/dl), SGOT (U/L), SGPT (U/L), LDH (U/L), Hämoglobin (g/dl), Leukozyten ($10^9/l$), Neutrophile ($10^9/l$), Lymphozyten ($10^9/l$), Monozyten ($10^9/l$), Thrombozyten ($10^9/l$), CRP (mg/dl), Quick-Wert (%), Partielle Thromboplastinzeit (s) und Fibrinogen (mg/dl).

Mit Blick auf die symptomatischen Therapien für CLS prüften und dokumentierten wir die Gabe von Humanalbumin, Erythrozyten trotz eines Hb-Wertes größer als 8 mg/dl, Dopamin, anderen Katecholaminen, Fresh-Frozen-Plasma (FFP), Kortikosteroiden, nichtsteroidalen Immunsuppressiva, Antibiotika, Antimykotika, antiviralen Medikamenten, Diuretika und die Durchführung von Dialyse und mechanischer Beatmung.

Das Outcome der Patienten dokumentierten wir anhand dessen, ob die Patienten das CLS überwinden konnten und wann nach der SZT und woran sie starben. Wir überprüften den Krankheitsverlauf detailliert tageweise bis Tag + 30 nach CLS-Beginn. Waren bis dahin immer noch alle Kriterien für ein CLS erfüllt, wurden diese Patienten als *CLS nicht überwunden* eingestuft.

2.4 Statistische Analysen

Die statistischen Kennwerte wurden mit Microsoft® Excel berechnet. Dazu gehören die Anzahl der Beobachtungen, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Median, Maximum, absolute Häufigkeit, relative Häufigkeit und 95 %-Konfidenzintervalle. Wir verwendeten den Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest/Exakter Test nach Fisher für kategoriale Variablen (Signifikanzniveau = 0,05) um zu überprüfen, ob es Abhängigkeiten zwischen dem Auftreten von CLS und relevanten Merkmalen gibt. Die multivariate

Analyse wurde durch logistische Regression für unabhängige Variablen durchgeführt. Dabei wurden nur Variablen miteinbezogen, die in der univariaten Analyse statistisch signifikant waren.

Das Überleben (*overall survival*) wurde mit der Kaplan-Meier-Methode mit einem Konfidenzintervall von 95 % analysiert und dargestellt. Um die Überlebenszeiten der CLS- und Kontrollgruppe miteinander zu vergleichen, benutzten wir den Log-Rank-Test. Die Überlebenszeit wurde als Tage von der SZT entweder bis zum Tod oder zum letzten Follow-up dargestellt. Der Stichtag der Datenerfassung war der 31.05.2013. Die mediane Follow-up-Zeit bis zu diesem Tag betrug 34,5 Monate. Für die Berechnungen erhielten also alle Patienten, die bis dahin noch lebten, diesen Tag als Endpunkt des Überlebens bzw. der TRM, die verstorbenen Patienten das jeweilige Todesdatum.

Die statistischen Analysen wurden mit *Epi Info* Version 3.5 des *Centers for Disease Control and Prevention*, Atlanta, GA, USA und *IBM SPSS Statistics* Version 22 ausgeführt.

3 Ergebnisse

Wir prüften im Einzelnen die Krankenblätter der 275 SZT-Akten von 234 Patienten auf das Vorliegen eines CLS. 15 Patienten erfüllten die CLS-Kriterien (siehe 2.3.3). Dies entspricht einer CLS-Inzidenz von 5,5 % in unserer Kohorte. Allgemeine Charakteristika der CLS-Patienten sind in Tabelle 5 dargestellt.

3.1 Risikofaktoren für CLS

In Tabelle 5 sind die klinischen Charakteristika dargestellt, die als mögliche Risikofaktoren bei der Entstehung eines CLS gesehen werden. In der univariaten Analyse fanden wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer Sepsis und der Diagnose CLS (Exakter Test nach Fisher: $p < 0,001$). 14 von 15 CLS-Patienten (93,3 %) entwickelten eine Sepsis, alle innerhalb von 48 Stunden um den Eintritt des CLS. Bei der Kontrollkohorte entwickelten lediglich 85 von 260 SZT-Empfängern (32,7 %) eine Sepsis (siehe Abbildung 6).

Bei 8 von 14 CLS-Patienten wurden bakterielle oder virale Erreger als Infektionsauslöser mit Hilfe von positiven Blutkulturen oder viraler Polymerase-Kettenreaktion (PCR) im Blut innerhalb von 48 Stunden nach dem ersten Auftreten von CLS-Symptomen festgestellt (siehe Abbildung 7). Hierbei fanden sich Adenovirus, Staphylococcus haemolyticus und Enterococcus.

CLS-Patienten neigten außerdem eher dazu, in den ersten 30 Tagen nach Transplantation eine akute GvH-Reaktion zu entwickeln (Exakter Test nach Fisher: $p = 0,005$), dargestellt in Abbildung 8.

Tabelle 5 Patientencharakteristika und Risikofaktoren der SZT

	CLS-Patienten/ Alle Patienten (%)	<i>p</i> *
Geschlecht		
Männlich	5/153 (3,3)	0,107
Weiblich	10/122 (8,2)	
Alter		
≤ 10 Jahre	7/140 (5,0)	0,795
> 10 Jahre	8/135 (5,9)	
Spendertyp		
MD	11/179 (6,1)	0,587
MMD	4/96 (4,2)	
Organschaden vor SZT		
Mild/kein Schaden	12/216 (5,6)	1,000
Schwer (Grad III/IV)	3/59 (5,1)	
Erkrankung		
Maligne	12/204 (5,9)	0,766
Nicht maligne	3/71 (4,2)	
SZT-Quelle		
KM	11/142 (7,8)	0,111
PBSC	4/133 (3,0)	
Konditionierungsregime		
RIK	5/135 (3,7)	0,290
MAK	10/140 (7,1)	
Remission		
≤ CR2	8/126 (6,3)	0,796
> CR2 oder NR	7/129 (5,4)	
NK	0/20 (0)	
SZT		
1.	13/216 (6,0)	0,745
≥ 2.	2/59 (3,4)	
G-CSF		
Ja	10/141 (7,1)	0,186
Nein	5/134 (3,7)	
G-CSF > 5 Tage		
Ja	8/78 (10,3)	0,045
Nein	7/187 (3,7)	
NK	0/10 (0)	
Sepsis		
Ja	14/99 (14,1)	< 0,001
Nein	1/176 (0,6)	
GvHD ≤ Tag + 30		
Ja	12/111 (10,8)	0,005
Nein	3/148 (2,0)	
NK	0/16 (0)	
Längere CSA-Gabe		
Ja	1/44 (6,0)	0,479
Nein	14/231 (2,3)	

MD: *matched donor*, MMD: *mismatched donor*, RIK: *reduced intensity*-Konditionierung, KM: Knochenmark, MAK: Myeloablative Konditionierung, NK: *not known* (unbekannt).

*Untersuchung möglicher Risikofaktoren für CLS mit univariater Analyse (Exakter Test nach Fisher).

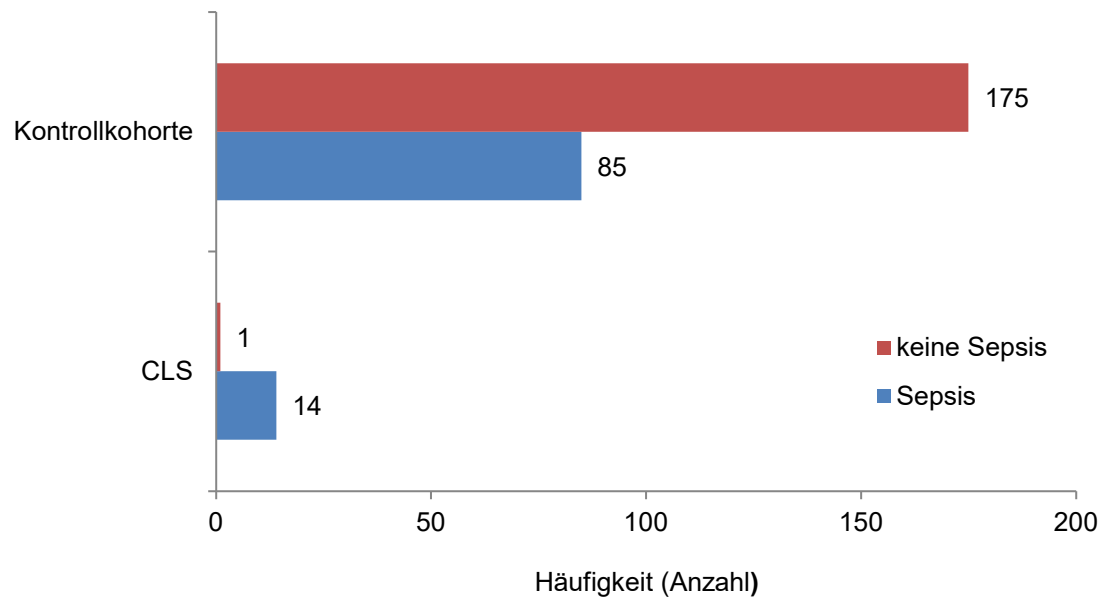


Abbildung 6 Auftreten einer Sepsis bei CLS-Patienten im Vergleich zur Kontrollkohorte; $p < 0,001$ (Exakter Test nach Fisher); CLS: Capillary-Leak-Syndrom

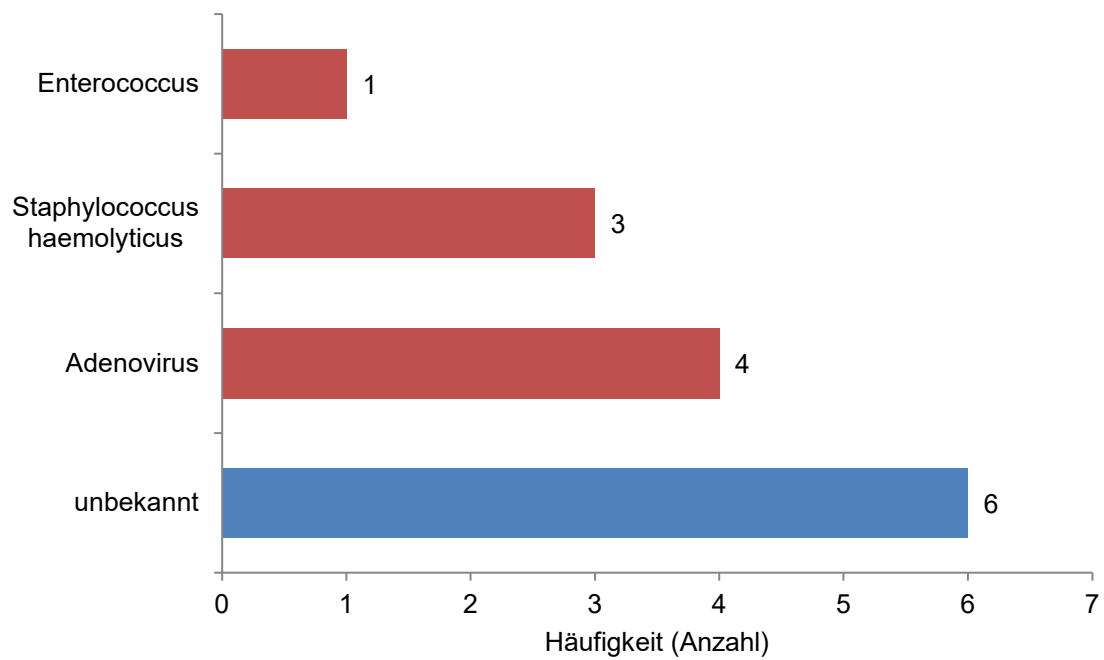


Abbildung 7 Sepsis-Erregerspektrum der CLS-Patienten

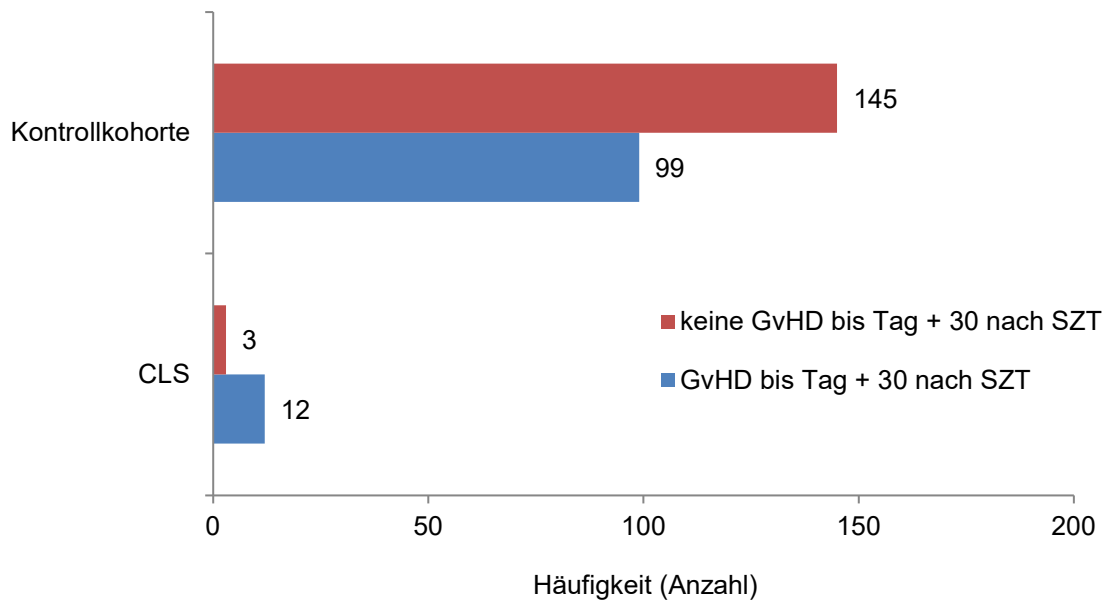


Abbildung 8 Häufigkeit der GvHD-Entwicklung bis Tag + 30 nach SZT im Vergleich CLS-Patienten zur Kontrollkohorte; $p = 0,005$ (Exakter Test nach Fisher); bei 16 Patienten konnte nicht sicher ermittelt werden, ob eine GvHD bis Tag + 30 vorlag (5,8 %). CLS: Capillary-Leak-Syndrom

Diese beiden Risikofaktoren, Sepsis und GvHD, wurden in einer multivariaten Analyse als solche bestätigt (Sepsis: OR 28,2; 95 % CI 3,4-229,8; SE 1,07; $p = 0,002$. GvHD: OR 5,7; 95 % CI 1,6-19,4; SE 0,62; $p = 0,006$).

In unserer Patientenkohorte konnte die Verabreichung von G-CSF nicht mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines CLS assoziiert werden (Exakter Test nach Fisher: $p = 0,186$). Patienten, die länger als fünf aufeinander folgende Tage G-CSF verabreicht bekamen, wiesen ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines CLS auf (Exakter Test nach Fisher: $p = 0,045$, siehe Abbildung 9). Dieser Zusammenhang war allerdings in der multivariaten Analyse nicht mehr signifikant (OR 1,3; $p = 0,651$).

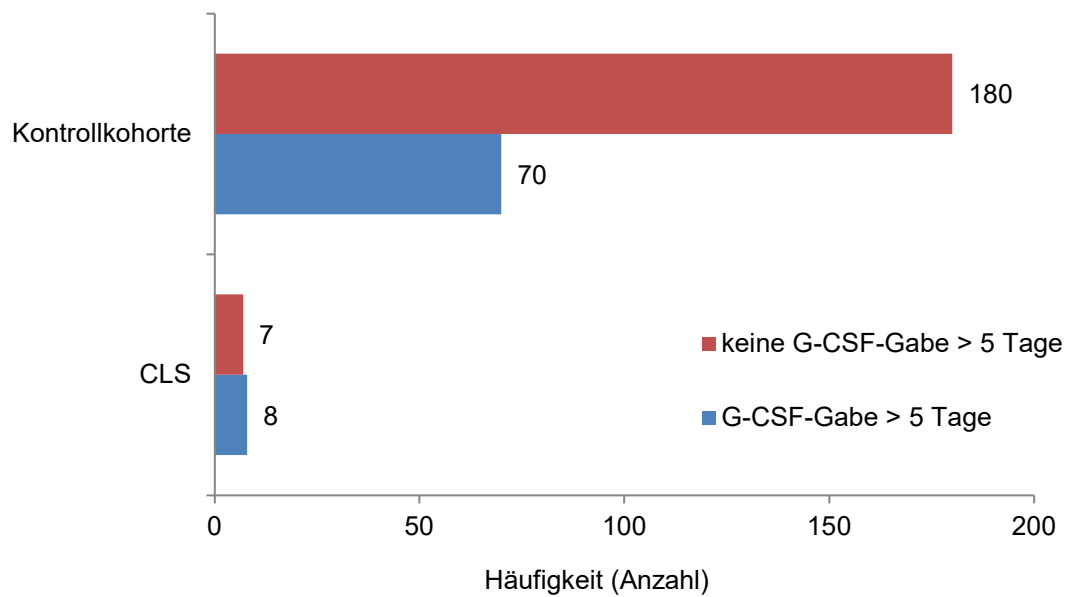


Abbildung 9 Längere G-CSF-Gabe im Vergleich CLS-Patienten zur Kontrollkohorte; $p = 0,045$ (Exakter Test nach Fisher); bei 10 Patienten konnte nicht ermittelt werden, ob eine längere G-CSF-Gabe erfolgte (3,6 %). CLS: Capillary-Leak-Syndrom, G-CSF: *granulocyte-colony stimulating factor*

3.2 Charakteristika der CLS-Patienten

Von den 15 CLS-Patienten waren fünf Patienten (33,3 %) männlich, zehn (66,7 %) weiblich. Sie wurden in den Jahren 2006-2011 transplantiert (Einschlusszeitraum der Studie: 2002-2012). Weitere wichtige Charakteristika dieser Patienten werden in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6 Allgemeine und spezielle - CLS-bezogene - Variablen der CLS-Patienten

Diagnose	Spenderart	Patientennr.	Alter (in Jahren)	Geschlecht (M/W)	Konditionierung	ATG (ja/nein)	GvHD-Prophylaxe	G-CSF (ja/nein)	Stammzell-Quelle	Anzahl CLS-Kriterien erfüllt	CLS-Beginn (in Tagen nach SZT)	Therapielinien*	ICU (ja/nein)	CLS überwunden (ja/nein)	Tag + 100 nach SZT lebend (ja/nein)	Tag + 365 nach SZT lebend (ja/nein)	
ALL	MUD	53	< 1	W	Bu	J	CSA	J	KM	4	8	4	J	J	J	J	
		90	> 10	W	TBI	J	CSA	J	KM	5	6	4	J	J	J	J	
	MUD	99	> 1	W	TBI	J	CSA	J	KM	3	16	2	N	J	J	J	J
		121	> 1	W	TBI	J	CSA	N	KM	5	11	7	J	N	N	N	N
	MMD	172	> 10	M	TBI	J	CSA	J	KM	3	22	1	N	J	J	J	J
		134	> 10	W	TBI	J	CSA	J	KM	4	17	5	J	N	N	N	N
	MFD	160	> 10	M	TBI	J	CSA	J	KM	5	61	7	J	N	N	N	N
		132	> 10	W	Flu	N	MMF	J	PB	4	2	5	J	J	N	J	N
	AML	MUD	135	> 10	W	Bu	J	CSA	N	KM	5	6	7	J	N	N	N
			182	> 10	M	Bu	J	CSA	N	PB	5	65	4	N	J	N	N
HLH	MMD	86	< 1	W	Flu	N	MMF	N	PB	4	10	4	J	J	N	N	
		218	> 1	W	Bu	J	CSA	J	KM	5	5	5	J	N	N	N	
NHL	MFD	101	> 1	M	Flu	J	CSA	N	KM	3	-2	2	N	J	J	J	
		50	> 1	W	Flu	J	MMF	J	PB	4	125	8	J	N	J	N	
NM	MMD	46	> 10	M	Flu	J	CSA	J	KM	3	42	3	N	N	J	N	

ALL: Akute lymphatische Leukämie, AML: Akute myeloische Leukämie, NHL: Non-Hodgkin-Lymphom, NM: non-malignant, HLH: Hämophagozytische Lymphohistiozytose, GvHD: graft-versus-host disease, Flu: Fludarabin, Bu: Busulfan, TBI: total body irradiation, ATG: Anti-Thymozyten-Globulin, MMF: Mycophenolatmofetil, MUD: matched unrelated donor, MMD: mismatched donor, MFD: matched family donor, KM: Knochenmark, PB: peripheral blood, ICU: intensive care unit
 * 1) Humanalbumin; 2) Erythrozytengabe mit Hb > 8 g/dl; 3) Dopamin; 4) Andere Katecholamine; 5) FFP; 6) Kortikosteroide; 7) Dialyse; 8) Mechanische Beatmung

Die mediane Zeit von der SZT bis zum Auftreten des CLS betrug elf Tage (siehe Abbildung 10). Per definitionem wiesen alle CLS-Patienten unserer Kohorte eine Gewichtszunahme, fehlendes Ansprechen auf eine Furosemidgabe und Ödeme auf. 14 von 15 Patienten (93,3 %) litten unter Pleuraödemen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des CLS, vier (26,7 %) unter Perikardergüssen und elf (73,3 %) unter Aszites. Zehn Patienten (66,7 %) wiesen einen erniedrigten MAD zum Basalniveau auf und sieben (46,7 %) litten unter einer Hypoalbuminämie. Dargestellt wird diese Verteilung in Abbildung 11. 11 von 15 CLS-Patienten (73,3 %) wiesen mindestens vier von fünf CLS-Kriterien bei der Diagnosestellung auf (siehe Tabelle 6).

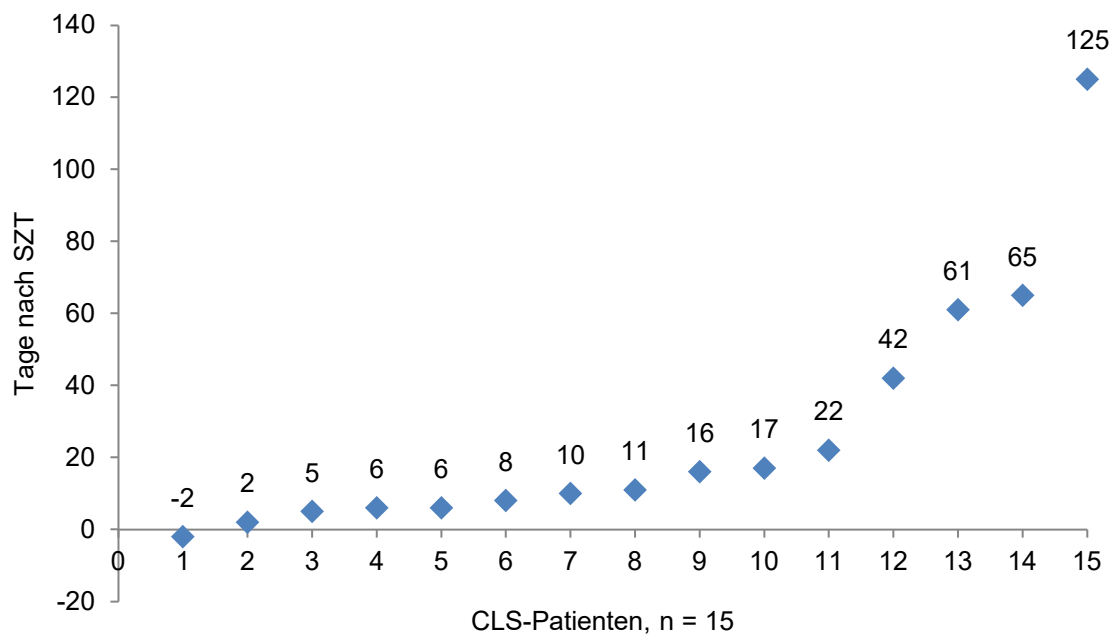


Abbildung 10 Zeitpunkt des CLS-Beginns in Tagen nach SZT; SZT: Stammzelltransplantation, CLS: Capillary-Leak-Syndrom

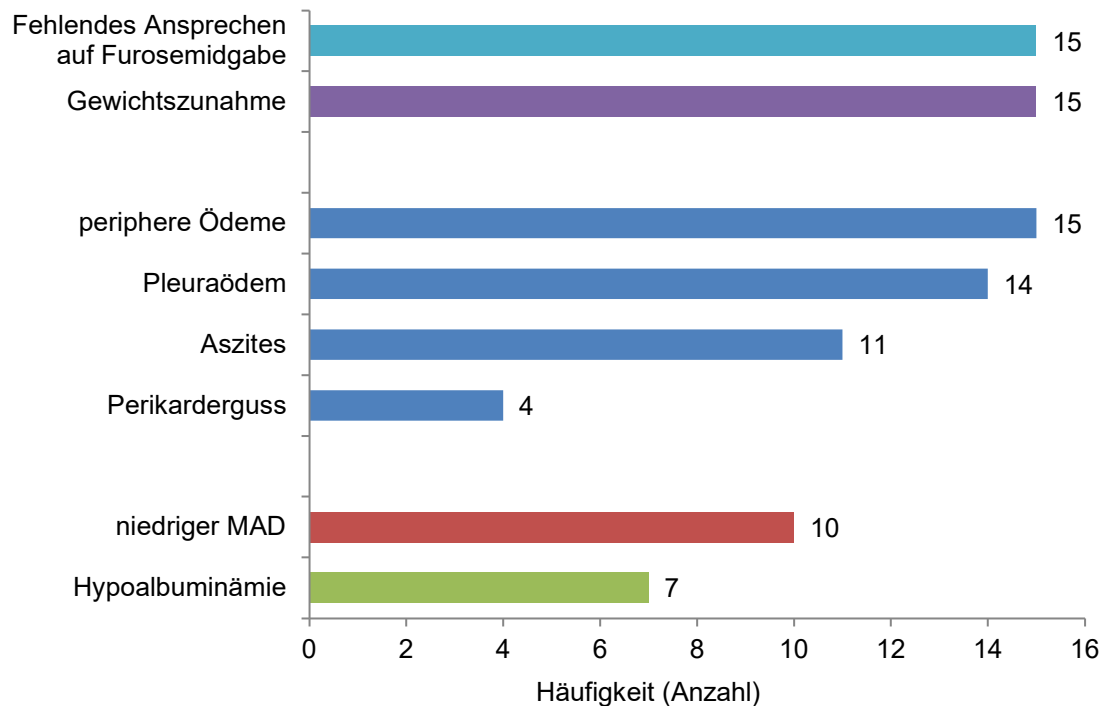


Abbildung 11 Auftreten der CLS-Kriterien; n=15; MAD: mittlerer arterieller Druck

Die CLS-Patienten nahmen im Median 7,4 % ihres Körpergewichts zu. Wir beobachteten die höchste Gewichtszunahme am Maximum der Krankheitsintensität, in der Regel der Zeitpunkt, an dem ein Patient die meiste Therapie benötigte bzw. den schlechtesten Allgemeinzustand aufwies.

10 von 15 CLS-Patienten (66,7 %) wurden auf die Intensivstation verlegt. Alle CLS-Patienten mussten unterstützende Therapien zur Stabilisierung ihrer kardiovaskulären Funktion erhalten (siehe Abbildung 12). Bei allen Patienten waren dies Katecholamine und eine Volumenstabilisation in Form von Erythrozytenkonzentraten oder kolloidalen Infusionslösungen. Zusätzlich wurden 12 von 15 Patienten mit Steroiden behandelt und sieben benötigten Plasmagaben zur Unterstützung der Koagulation. Bei den zehn intensivmedizinisch zu versorgenden Patienten mussten sieben aufgrund von respiratorischem Versagen mechanisch beatmet werden und drei zur Unterstützung der Nierenfunktion dialysiert werden. Bei sieben von 15 Patienten sank die Nierenfunktion gemessen am Plasmakreatininwert auf pathologische Werte (CTC-Grad ≥ 2).

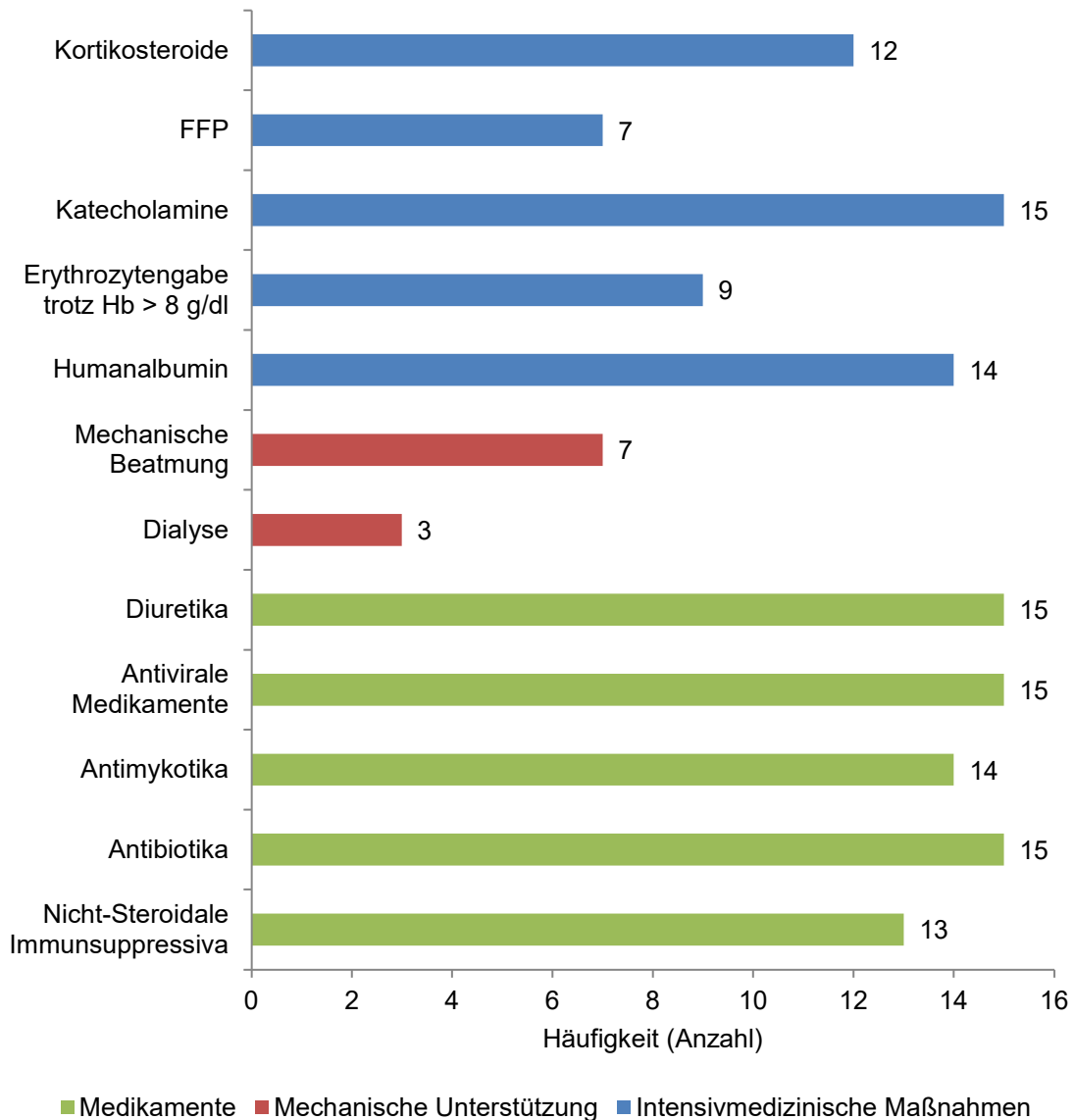


Abbildung 12 Häufigkeit und Art der unterstützenden Therapien zur Stabilisierung der kardiovaskulären Funktion innerhalb der CLS-Kohorte; n = 15; FFP: *fresh frozen plasma*, Hb: Hämoglobin-Wert

In 7 von 15 (46,7 %) Fällen konnten die Patienten das CLS überwinden. Diese Patienten erholten sich von den akuten Symptomen im Median innerhalb von 11 Tagen nach den ersten CLS-Anzeichen (siehe Abbildung 13). Acht Patienten (53,3 %) erholten sich nicht innerhalb eines Monats nach Diagnosestellung vom CLS.

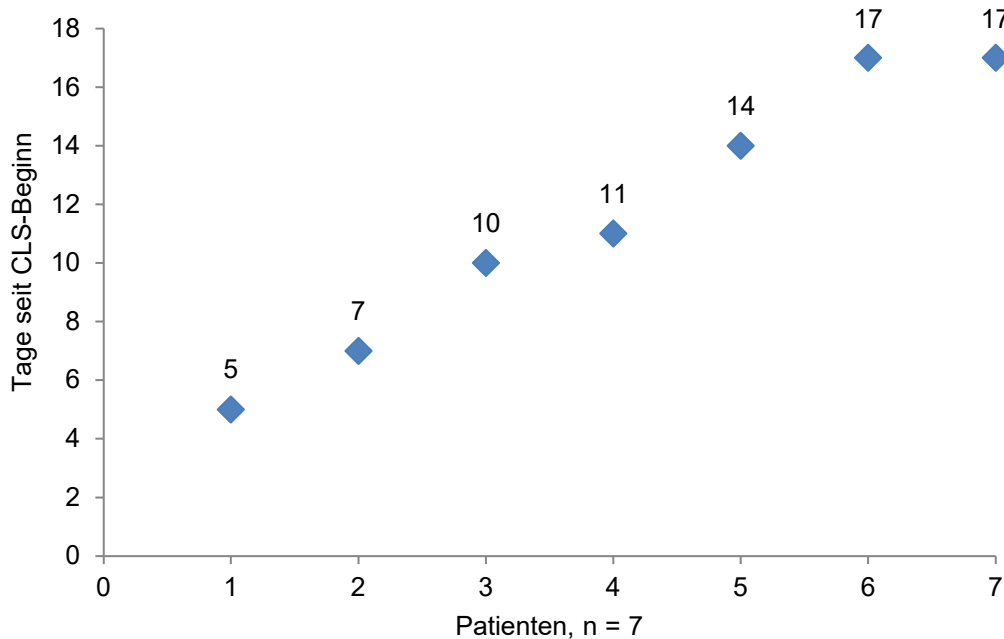


Abbildung 13 Dauer bis zur Überwindung des CLS; CLS: Capillary-Leak-Syndrom

Das Engraftment der neutrophilen Granulozyten ($> 500/\mu\text{l}$) wurde bei fünf der 15 Patienten (33,3 %) erzielt, das der Thrombozyten ($> 20.000/\mu\text{l}$) bei drei der 15 Patienten (20 %).

Keiner der von uns erhobenen Laborparameter ließ sich als Prädiktor für den weiteren Krankheitsverlauf identifizieren. Es war keine ausreichende Anzahl an Plasmaproben der Patienten mit CLS vorhanden, um weitere immunbiologische Untersuchungen durchzuführen.

3.3 Überlebenswahrscheinlichkeit und TRM

Von den 15 Patienten, die an CLS erkrankten, starben zehn innerhalb eines Jahres nach der Transplantation, davon alle acht, die das CLS nicht im ersten Monat nach Diagnosestellung überwinden konnten. Zu den Todesursachen zählten Multiorganversagen als Konsequenz einer Sepsis, fortgeschrittene GvHD, Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) und ein Rezidiv (siehe Tabelle 7 und Abbildung 14).

Tabelle 7 Details der verstorbenen CLS-Patienten

Patientennummer	CLS-Beginn (in Tagen nach SZT)	ICU (ja/nein)	CLS überwunden	Tag + 100 lebend	Tag + 365 lebend	Todeszeitpunkt (in Tagen nach SZT)	Todesursache
46	42	N	N	J	N	163	GvHD, ADV-Sepsis
50	125	J	N	J	N	165	CLS mit MOV, ADV-Sepsis
86	10	J	J	N	N	56	VRE-Sepsis mit MOV
121	11	J	N	N	N	29	CLS+septischer Schub mit MOV
132	2	J	N	J	N	138	Rezidiv
135	6	J	N	N	N	29	CLS+septischer Schub mit MOV
160	61	J	N	N	N	63	CLS+MAS mit MOV
218	5	J	N	N	N	15	MAS, CLS+septischer Schub
182	65	N	J	N	N	100	GvHD, ADV-Sepsis+Poliomainfektion
134	17	J	N	N	N	49	Sepsis, Lungenversagen bei Bronchiolitis obliterans

CLS: Capillary-Leak-Syndrom, ICU: *intensive care unit*, GvHD: *graft-versus-host disease*, MOV: Multiorganversagen, ADV: Adenovirus, VRE: Vancomycinresistente Enterokokken, MAS: Makrophagenaktivierungssyndrom

Todesursache verstorbenen CLS-Patienten (n = 10)

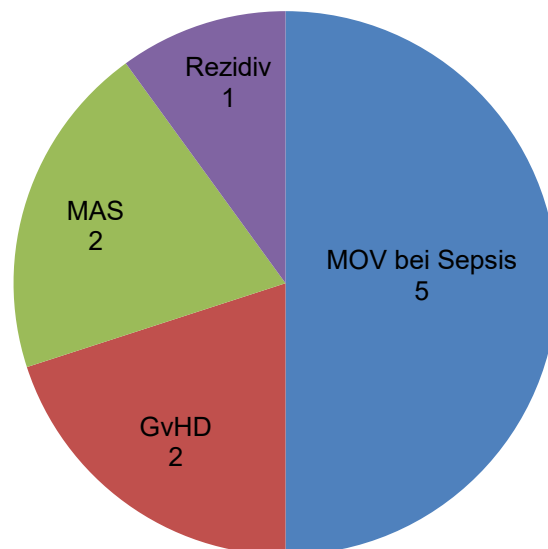


Abbildung 14 Todesursachen der verstorbenen CLS-Patienten; MOV: Multiorganversagen, GvHD: *graft-versus-host disease*, MAS: Makrophagenaktivierungssyndrom, CLS: Capillary-Leak-Syndrom

Die mediane Zeit vom Tag der SZT bis zum Tod betrug in der CLS-Patientengruppe 59,5 Tage (siehe Abbildung 15). Die mediane Zeit vom CLS-Beginn bis zum Tod betrug bei dieser Kohorte 33,5 Tage (siehe Abbildung 16).

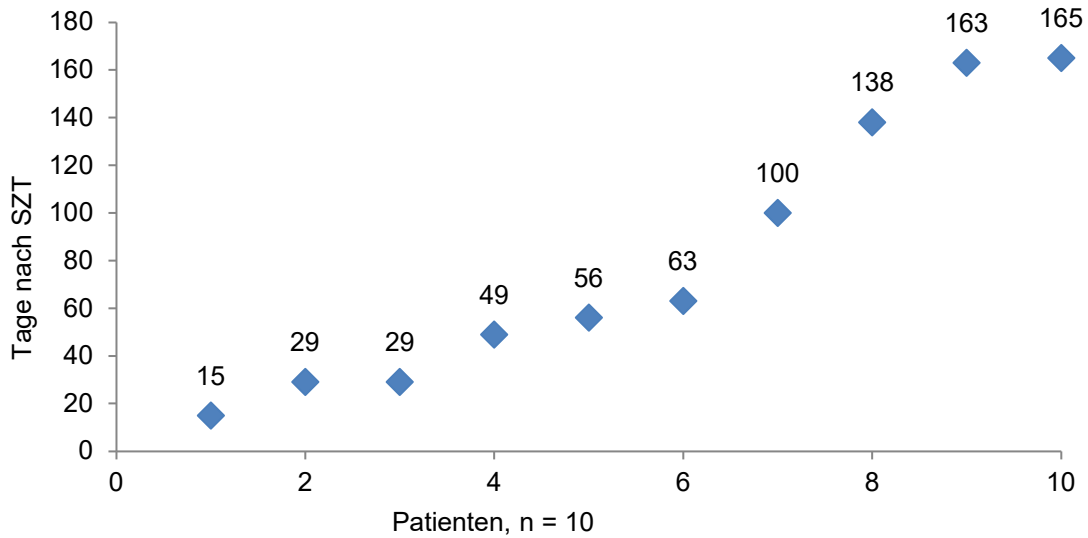


Abbildung 15 Übersicht über den Todeszeitpunkt verstorbener CLS-Patienten nach SZT

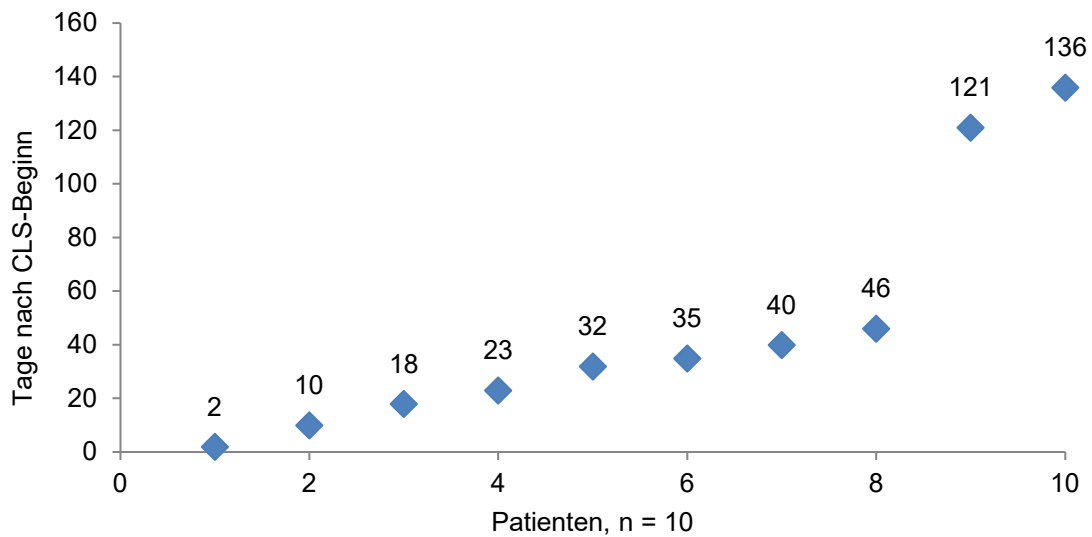


Abbildung 16 Übersicht über den Todeszeitpunkt verstorbener CLS-Patienten nach CLS-Beginn

Von den acht Patienten, die das CLS nicht überwandern, wurde CLS in fünf Fällen als direkt beteiligte Todesursache identifiziert. Von den sieben Patienten,

die sich vom CLS erholen, starben zwei vor Tag + 100 nach der SZT an den Folgen einer Infektion bzw. GvHD (siehe Tabelle 7).

Das Gesamtüberleben an Tag + 100 und + 365 nach SZT und die TRM an Tag + 100 und + 365 nach SZT werden in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8 TRM und Gesamtüberleben an Tag + 100 und + 365 nach SZT

	Gesamtkohorte (in %)	Kontrollkohorte (in %)	CLS-Kohorte (in %)	<i>p</i> *
TRM +100	7,69	5,02	46,67	< 0,001
TRM +365	16,67	13,70	60,00	< 0,001
OS +100	89,74	92,24	53,33	< 0,001
OS +365	66,24	68,49	33,33	< 0,001

TRM: *transplant-related mortality*, OS: *overall survival*, CLS: Capillary-Leak-Syndrom. *Exakter Test nach Fisher auf Unabhängigkeit zwischen der Kontroll- und CLS-Kohorte.

Die folgenden Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 17 bis Abbildung 20) zeigen die Wahrscheinlichkeit transplantationsassoziiert an Tag + 100 und + 365 nach Transplantation zu versterben und des Gesamtüberlebens an Tag + 100 und + 365 nach Transplantation, einmal bei der Gesamtkohorte und einmal im Vergleich CLS-Patienten und Kontrollkohorte.

An Tag + 100 nach SZT zeigt sich eindrucksvoll der statistisch signifikante Unterschied zwischen der TRM der Gesamtkohorte und der der CLS-Patienten im Vergleich zur Kontrollkohorte. Während in der Gesamtkohorte die TRM bis Tag + 100 bei 7,69 % liegt, liegt sie im Vergleich bei der CLS-Kohorte bei 46,67 % und in der Kontrollkohorte nur bei 5,02 % (Log-Rank-Test: $p < 0,001$, siehe Tabelle 8 und Abbildung 17).

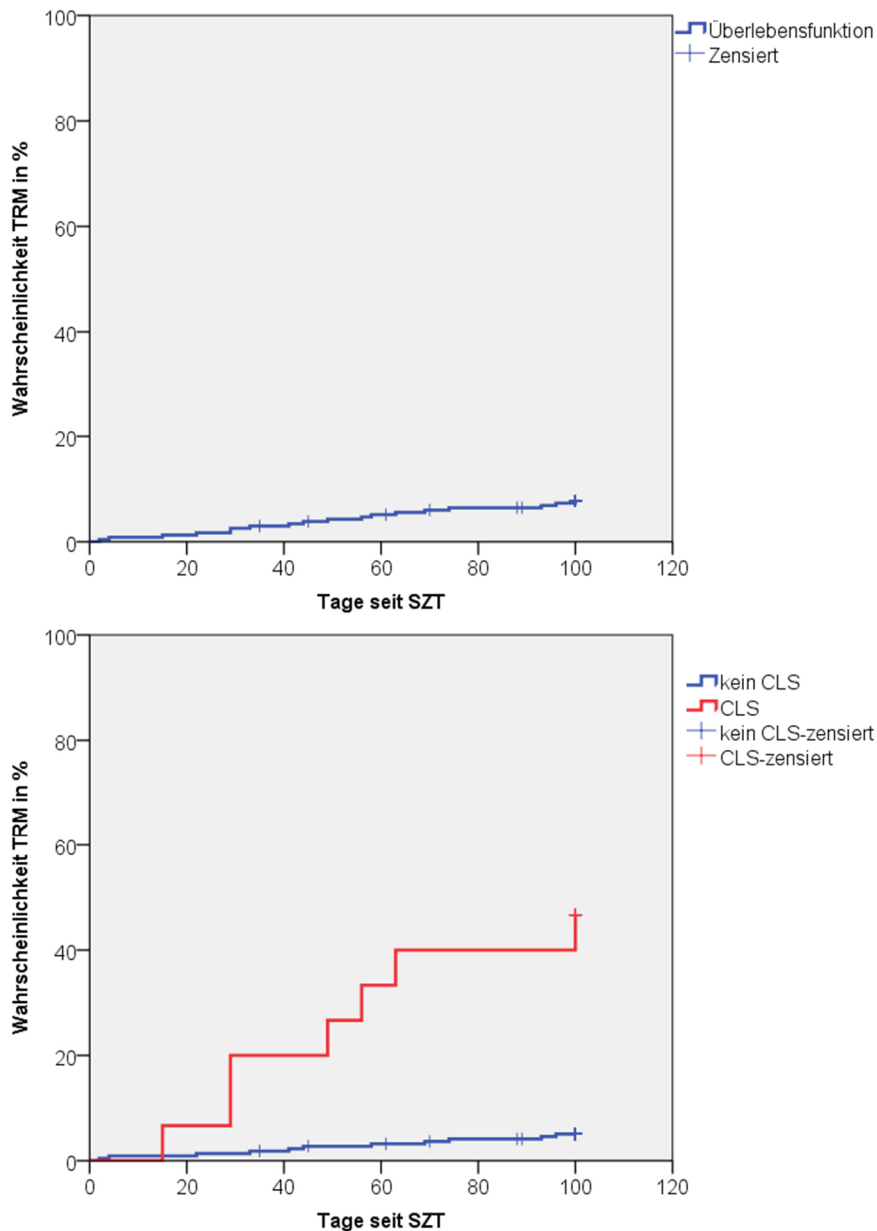


Abbildung 17 Wahrscheinlichkeit des transplantationsbedingten Versterbens (TRM, von engl. *transplant-related mortality*) bis Tag + 100 nach SZT, oben: über die Gesamtkohorte, unten: CLS-Patienten vs. Kontrollkohorte

An Tag + 365 nach SZT ist der Unterschied weiterhin statistisch signifikant (Log-Rank-Test: $p < 0,001$). In der Gesamtkohorte liegt die TRM bei 16,67 %, in der CLS-Kohorte bei 60,0 % und in der Kontrollkohorte bei 13,70 % (siehe Tabelle 8 und Abbildung 18).

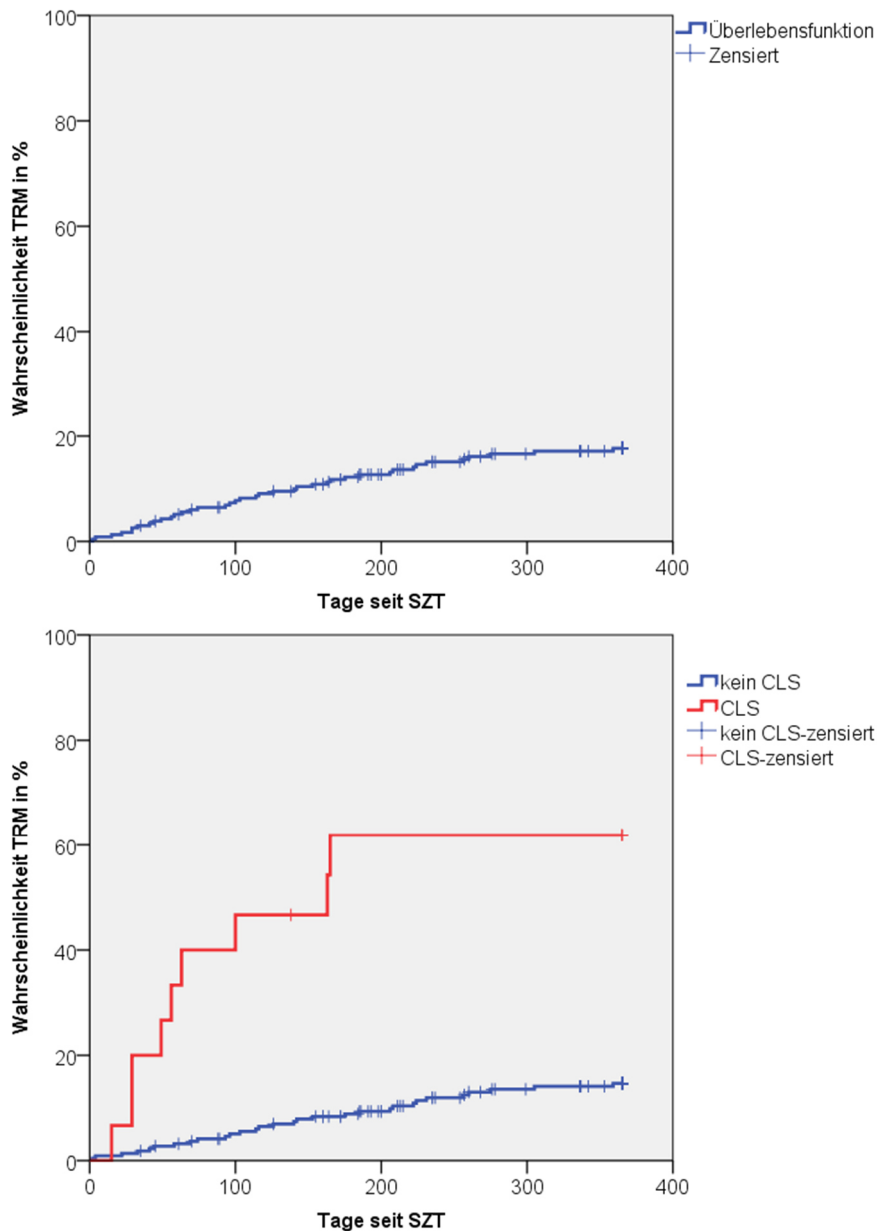


Abbildung 18 Wahrscheinlichkeit des transplantationsbedingten Versterbens (TRM, von engl. *transplant-related mortality*) bis Tag + 365 nach SZT; oben: über die Gesamtkohorte, unten: CLS-Patienten vs. Kontrollkohorte

Das Gesamtüberleben wurde sowohl bis Tag + 100 nach SZT als auch bis Tag + 365 nach SZT signifikant von der Diagnose CLS beeinflusst. An Tag + 100 nach Transplantation betrug das Gesamtüberleben der Gesamtkohorte 89,74 %. In der CLS-Kohorte betrug es nur 53,33 %, während in der Kontrollkohorte 92,24 % der Patienten überlebten (Log-Rank-Test: $p < 0,001$, siehe Tabelle 8 und Abbildung 19).

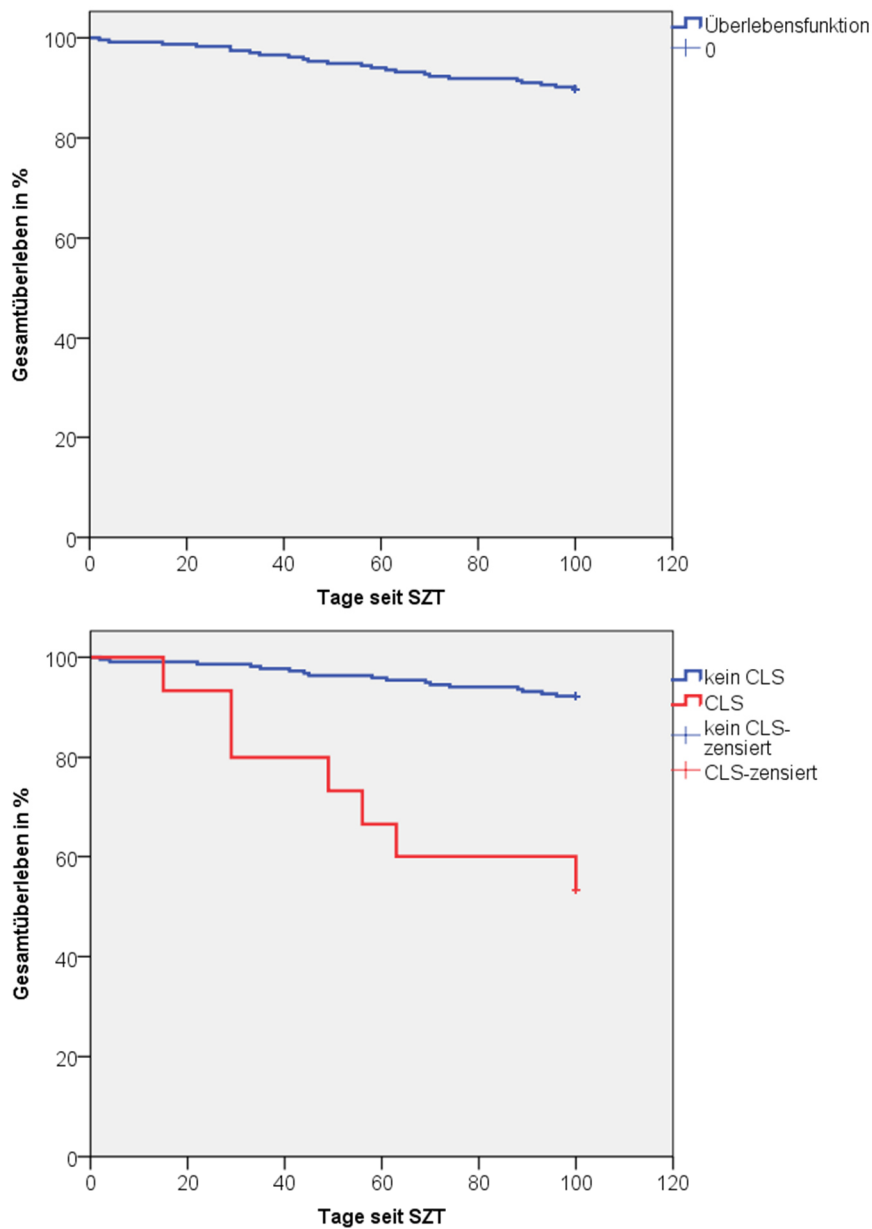


Abbildung 19 Gesamtüberleben bis Tag + 100 nach SZT, oben: über die Gesamtkohorte, unten: CLS-Patienten vs. Kontrollkohorte

Das Gesamtüberleben an Tag + 365 nach SZT betrug in der Gesamtkohorte 66,24 %, in der CLS-Kohorte 33,33 % und in der Kontrollkohorte 68,49 % (Log-Rank-Test: $p < 0,001$, siehe Tabelle 8 und Abbildung 20).

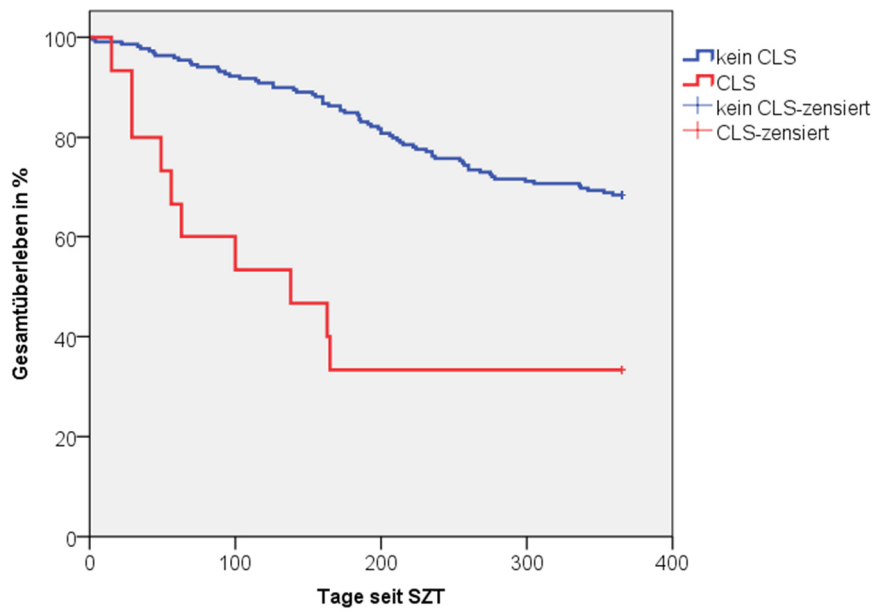
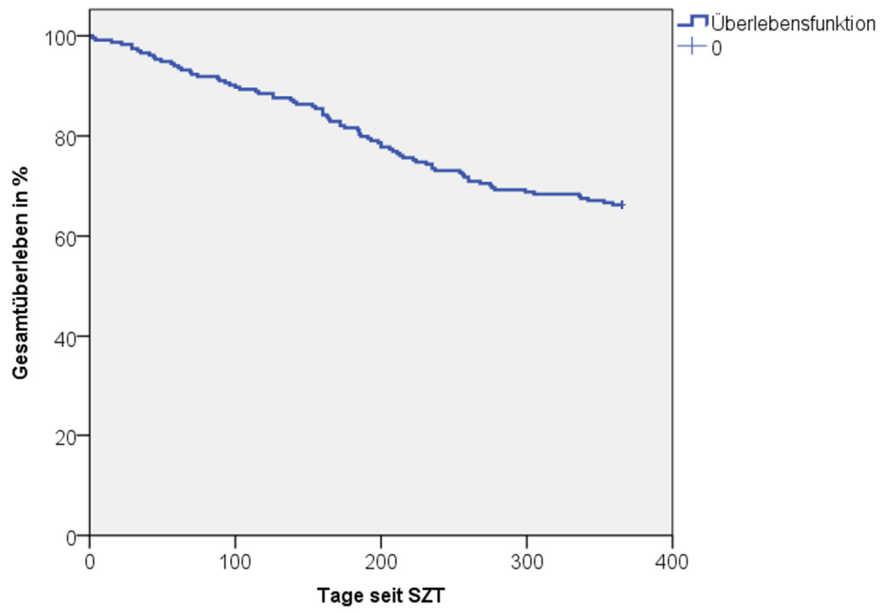


Abbildung 20 Gesamtüberleben bis Tag + 365 nach SZT, oben: über die Gesamtkohorte, unten: CLS-Patienten vs. Kontrollkohorte

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Inzidenz von CLS in unserer Kohorte von 275 pädiatrischen allogenen SZT im Zeitraum 2002 bis 2012 betrug 5,5 % (15 Fälle). Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der CLS-Diagnose und der Entwicklung einer schweren Infektion innerhalb von 48 Stunden um den CLS-Beginn beobachtet werden ($p < 0,001$). Die Wahrscheinlichkeit, innerhalb der ersten 30 Tage nach SZT an einer akuten GvHD zu erkranken, war mit CLS deutlich erhöht ($p = 0,005$). Die mediane Zeit des CLS-Beginns nach SZT betrug 11 Tage. Nur 46,67 % der CLS-Patienten konnten das CLS überwinden. Die TRM an Tag + 100 nach SZT war mit 46,67 % bei den CLS-Patienten (Kontrollkohorte 5,02 %) und an Tag + 365 nach SZT mit 60 % bei den CLS-Patienten (Kontrollkohorte 13,7 %) signifikant erhöht ($p < 0,001$). Auch das Gesamtüberleben war mit CLS an Tag + 100 nach SZT (CLS-Patienten: 53,33 %, Kontrollkohorte: 92,24 %) und Tag + 365 nach SZT (CLS-Patienten: 33,33 %, Kontrollkohorte: 68,49 %) signifikant erniedrigt ($p < 0,001$).

4.2 CLS-Inzidenz

Die vorliegende retrospektive Studie erforscht die Inzidenz von CLS in einer pädiatrischen Kohorte, die allogene SZT erhielt. Verglichen mit den Daten von Nürnberger et al., der einzig vergleichbar großen CLS-Stichprobe bei SZT-Empfängern, mit einer gemischt pädiatrisch-erwachsenen Patientenkohorte mit sowohl allogenen als auch autologen SZT, ergab sich in unserer Studie eine geringere Inzidenz dieser schweren Komplikation. Bei 15 Patienten von 275 SZT (Inzidenz: 5,5 %) entwickelte sich ein CLS, während bei Nürnberger et al. 20 von 96 Patienten ein CLS entwickelten, was einer Inzidenz von 21 % entspricht. Die Autoren schlossen wie wir alle Patienten mit VOD aus.⁴² Beide Studien legen die gleichen diagnostischen Kriterien für CLS an. Einheitliche Diagnosekriterien existieren nicht. In früheren Studien von Nürnberger et al. fand sich nach SZT eine CLS-Inzidenz von 15,5 % ($n = 142$)⁵¹ und 33,3 %

(n = 12)⁴⁹. In einer adulten Patientenkohorte (n = 48) fanden Salat et al. eine CLS-Inzidenz von 14,6 % nach SZT.⁵²

CLS wird in Studien als frühe Transplantationsfolge beschrieben.^{49,52,53} In einer Studie zur Aktivität von C1-Esterase-Inhibitoren bei CLS-Patienten (n = 12) beschreiben Nürnberger et al. CLS als Transplantationsfolge, die innerhalb von drei Wochen nach der SZT auftritt.⁴⁹ In der Studie von Salat et al. (n = 48) trat CLS spätestens an Tag + 12 nach SZT auf.⁵² In einer Fallstudie von Yabe et al. tritt das CLS bei einem 6-jährigen Kind mit Fanconianämie 22 bzw. 68 Tage nach SZT auf.⁴⁶ In Nürnberger et al.'s Studie mit der gemischt pädiatrisch-adulten Patientenkohorte trat CLS zwischen Tag + 4 und + 17 nach SZT auf.⁴² Der Median für den CLS-Beginn lag bei unserer Kohorte bei 11 Tagen. Bei 14 der 15 CLS-Patienten trat das CLS bis Tag + 65 nach SZT auf, so zählen auch wir CLS zu den frühen Transplantationskomplikationen.

Die Diagnosestellung von CLS ist nicht einfach. Dies könnte zum einen an der Seltenheit der Erkrankung liegen. Duron et al. fanden bis 2014 in ihrer systematischen Übersichtsarbeit über CLS 244 sekundäre CLS-Fälle in der Literatur.⁴⁰ Druery et al. erwähnen dabei die wahrscheinlich starke Unterdiagnostizierung von CLS.³⁹ Yardimci und Kazancioglu kommen in ihrer Fallstudie einer an CLS erkrankten Frau zu dem Schluss, dass CLS schnell übersehen werden kann aufgrund der Seltenheit des Krankheitsbildes und der Ähnlichkeit zu Krankheitsbildern wie Sepsis oder Anaphylaxie.⁵⁴ Carreras und Diaz-Ricart beschreiben die Überlappung der Symptome vieler früher Transplantationsfolgen, zu denen sie CLS zählen.⁵³ Sowohl Engraftment-Syndrom, VOD, eine frühe GvHD und eine Sepsis können ein sehr ähnliches Symptombild präsentieren. Engraftment-Syndrom beispielsweise zeichnet sich durch Fieber, Ausschlag, Lungenödem, Gewichtszunahme und Leber- und Nierendysfunktion aus, viele der Charakteristika eines CLS.⁵⁵ In unserer Kohorte stellten sich vier vorher als wahrscheinliche CLS-Kandidaten eingestufte Patienten nach genauer Datenanalyse über den Krankheitsverlauf als Engraftment-Syndrom-Patienten heraus. Auch VOD zeigt sehr ähnliche Symptome wie ein CLS: u. a. Flüssigkeitsretention, Gewichtszunahme und Organ dysfunktionen.³²⁻³⁴ Ein potentieller CLS-Patient wies ein VOD in seinem

Krankheitsverlauf auf und wurde somit nicht als CLS-Patient klassifiziert. Besonders bei Vorliegen einer Sepsis war eine intensive Auseinandersetzung mit den einzelnen Fällen notwendig, ob ausschließlich oder zusätzlich noch ein CLS vorlag. Die Seltenheit und Verwechslungsgefahr mit anderen SZT-Komplikationen wie einer Sepsis, GvHD, VOD oder Engraftment-Syndrom zeigen, welche Bedeutung der Erfahrung des Arztes bei der Erkennung und Diagnosestellung eines CLS zukommt. Dies könnte eine Erklärung für die unterschiedlichen Inzidenzen der CLS-Diagnose in SZT-Kohorten sein.

4.3 CLS-Verlauf

Beim Verlauf des CLS fanden sich deutliche Ähnlichkeiten von unserer CLS-Kohorte zur CLS-Stichprobe bei SZT-Empfängern von Nürnberger et al.⁴² Im Median nahmen unsere Patienten unter dem CLS 7,4 % ihres Körpergewichts zu. Ähnlich verhielt es sich in der Vergleichsstudie von Nürnberger et al., in der die Patienten 9,3 % ihres Körpergewichts zunahmen. Sowohl bei Nürnberger et al. als auch in unserer Kohorte nahm das CLS einen schweren Krankheitsverlauf, oft mit der Notwendigkeit für intensivmedizinische Maßnahmen. Fünf der Patienten von Nürnberger et al. mussten dialysiert und zwei mechanisch beatmet werden (n = 20). In unserer Studie mussten sieben Patienten beatmet und drei dialysiert werden (n = 15). In beiden Studien trat das CLS im Median 11 Tage nach SZT auf.⁴²

4.4 Risikofaktoren für CLS

Nürnberger et al. identifizierten in ihrer Studie eine allogene SZT eines nicht verwandten Spenders und ein myeloablatives Konditionierungsregime in Kombination mit einer allogenen SZT eines verwandten Spenders als Risikofaktoren für die Entwicklung eines CLS.⁴² In unserer Kohorte konnte die Intensität des Konditionierungsregimes nicht mit dem Auftreten eines CLS in Verbindung gebracht werden. Auch der Spendertyp war in unserer Studie kein signifikanter Faktor für das Auftreten eines CLS. Ein relevanter Unterschied zwischen unserer Stichprobe und der von Nürnberger et al. und damit eine mögliche Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse ist, dass die allgemeine

Toxizität in der Nürnberg'schen Studie höher war. Sie beinhaltete Patienten, die vor dem Jahr 2000 transplantiert wurden, als HLA-Typisierung und die supportive Therapie nicht mit heutigen Standards vergleichbar waren.

Deeren et al. und Dagdemir et al. bestimmten in kleinen Fallstudien eine G-CSF-Verabreichung als Risikofaktor für die Entwicklung eines CLS.^{45,56} Das CLS trat bei allen dokumentierten Fällen zwischen Tag 5 bis 9 der G-CSF-Verabreichung auf.⁴⁵ In unserer Kohorte war die Verabreichung von G-CSF ein spezifischer Risikofaktor für CLS, wenn es über ein längeres Zeitintervall (≥ 5 Tage) appliziert wurde. Der Zusammenhang wurde in der multivariaten Analyse nicht signifikant. Dies deckt sich mit der Kohorte von Nürnberger et al., bei denen G-CSF ebenfalls kein Risikofaktor für die CLS-Entstehung darstellte. Nur einer von 25 Patienten, die G-CSF erhielten, entwickelte ein CLS.⁴²

Brown et al. sehen CSA als eine mögliche Ursache für einen Endothelschaden, welcher wiederum Auslöser für ein CLS sein könnte.⁵⁷ Wir konnten bei der Verabreichung von CSA kein gehäuftes Auftreten von CLS beobachten. Dies deckt sich mit der Studie über CLS-Risikofaktoren von Nürnberger et al.⁴²

4.5 Theorie des Endothelschadens

Übereinstimmend mit Autoren anderer Studien scheint es auch in der vorliegenden Studie einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Sepsis und der Entwicklung eines CLS zu geben.⁵⁸⁻⁶⁰ Eine Sepsis ist auch unabhängig von einer SZT mit der Entwicklung eines CLS verknüpft, aufgrund der Tatsache, dass ein so genannter Zytokinsturm Endothelschäden verursachen kann, was als ausschlaggebend in der Entwicklung von CLS angesehen wird. Skibsted et al. untersuchten bei 166 Patienten mit Sepsis das Plasma auf endotheliale Biomarker und fanden heraus, dass die untersuchten Biomarker signifikant mit der Schwere der Sepsis, Organversagen und der Mortalität der Sepsis verknüpft waren. Dies unterstütze die Hypothese, dass das Endothelium eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der Sepsis spiele.⁶⁰ Um CLS zu beschreiben und ggf. spezifische Verlaufsmarker zu identifizieren, untersuchten Nürnberger et al. den Einfluss von Markern für

Endothelschäden. Erhöhte Konzentrationen von löslichem Thrombomodulin und *Plasminogen Activator Inhibitor 1* (PAI-1) in Plasmaproben von Patienten korrelierten positiv mit der Anzahl an typischen Komplikationen nach einer SZT wie CLS, Sepsis, VOD und GvHD.⁵⁹ Testa et al. fanden ähnliche Ergebnisse. Bei Patienten mit klinischen Komplikationen in Zusammenhang mit einem Endothelschaden nach Konditionierungstherapie im Rahmen einer SZT fand sich bei 70 % der Patienten ein signifikant erhöhter Thrombomodulinanstieg im Vergleich zur Kontrollgruppe.⁶¹ Auch Takatsuka et al. untersuchten den Einfluss von Schädigungen im Rahmen einer SZT auf das Level von endothelialen Markern.⁴⁴ Sie prüften den Effekt auf das vaskuläre Endothelium bei SZT-Patienten, die mit und ohne Ganzkörperbestrahlung (TBI, von engl. *total body irradiation*) konditioniert wurden. Sowohl Thrombomodulin als auch PAI-1 zeigten im Gegensatz zu den Ergebnissen von Nürnberger et al. keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Allerdings verzeichneten sie einen starken Anstieg von zyklischem Guanosinmonophosphat (GMP) bei Patienten mit nachfolgenden Komplikationen, sodass sie von der Hypothese ausgehen, dass die Konditionierung mit TBI die vaskulären Endothelzellen stimuliert und dies zu einer vaskulären Endotheldysfunktion führen kann. Dies stimmt überein mit der Aussage von Nürnberger et al., die ein myeloablatives Konditionierungsregime als einen Risikofaktor für die Entwicklung eines CLS ausmachten.⁴² In unserer Kohorte war die Art des Konditionierungsregimes nicht signifikant für das Auftreten eines CLS.

Die CLS-Patienten der vorliegenden Arbeit entwickelten eher eine frühe GvHD (\leq Tag + 30) nach SZT als die Kontrollkohorte. Dies ließe darauf schließen, dass ein schwerer Endothelschaden, wie eine Sepsis, prädisponierend für einen weiteren Endothelschaden, wie ein CLS oder eine GvHD, sein könnte. Tatsächlich konnten diverse Publikationen die wichtige Rolle des Endothels bei der Entwicklung einer GvHD zeigen.^{53,65–67} Luft und Dietrich et al. fanden bei Patienten mit steroid-resistenter GvHD u. a. hohe Konzentrationen von Thrombomodulin und stellten aufgrund ihrer Studienergebnisse die These auf, dass nicht ein übermäßiger T-Zell-Angriff, sondern die Endothelzellvulnerabilität und -dysfunktion der Grund für die Therapieresistenz sei.^{65,66} Tichelli und Gratwohl beschreiben die Möglichkeit einer endothelialen Form der GvHD, die

viele gleiche Merkmale wie andere frühe Syndrome des Endothelschadens wie VOD, Engraftment-Syndrom und CLS aufweist. Sie postulieren, dass eine akute GvHD einen Risikofaktor für all diese Syndrome darstelle.⁶⁷ Carreras und Diaz-Ricart stellten in einer Übersichtsarbeit fest, dass ein Endothelschaden nach einer SZT einen graduellen Prozess darstellt, der, wenn die Endothelzellaktivierung im Rahmen der Konditionierung, der Zytokinausschüttung nach Zellschaden oder dem Engraftment an sich zu stark oder zu lange andauert, in einem lokalen oder systemischen Endothelschaden resultieren kann.⁵³

Aktuelle Daten lassen erkennen, dass die Anzahl an zirkulierenden Endothelzellen, möglicherweise mit einem apoptotischen Phänotyp, ein direktes Maß für den Endothelschaden nach einer SZT sein könnte.^{63,64} Xie et al. untersuchten in der bisher größten CLS-Fallstudie mit 23 Patienten die Seren von Patienten. Sie zeigten in vitro, dass das Serum eines CLS-Patienten die endotheliale Permeabilität steigert, indem ein Umbau von endothelialen Zell-Zell-Verbindungen stattfindet.⁶⁴ Dieser Zusammenhang kann wiederum zur Identifikation von Hochrisikopatienten für endothelbezogene Komplikationen genutzt werden. Aufgrund der Relevanz dieser These bestünde hier Bedarf an weiteren Untersuchungen.

4.6 Outcome und Ausblick

Unsere Kohorte wies eine TRM an Tag + 100 von 46,67 % bei den CLS-Patienten und 5,02 % bei der Kontrollkohorte auf. In der gemischt adult-pädiatrischen Kohorte von Nürnberger et al. fand sich mit einer TRM an Tag + 100 nach SZT von 60 % bei den CLS-Patienten gegenüber der Kontrollkohorte von 14 % ein ähnliches Verhältnis.⁴² Zu erwähnen ist, dass 35 der 96 Patienten der Gesamtkohorte von Nürnberger autolog transplantiert wurden, in unserer Kohorte gab es ausschließlich allogene SZT. Autologe SZT sind toxizitätsbedingt mit einer weitaus geringeren TRM assoziiert.^{68,69} Dennoch weist unsere Kohorte geringere TRM-Werte auf. Eine Weiterentwicklung der Konditionierungsverfahren mit Dosisreduzierung und verbesserte supportive

Therapien sind hier als Erklärung zu nennen, da die Kohorte von Nürnberger et al. Patienten von 1988 bis 1996 einschloss, wir Patienten von 2002 bis 2012.

Es war uns nicht möglich, Plasmaproben der Patienten zu untersuchen, um wichtige Endothelmarker wie Thrombomodulin zu analysieren, weil nur vereinzelt Plasmaproben vorlagen. Zudem war keine genügend große Stichprobe von an CLS erkrankten Patienten vorhanden, um prognostische Faktoren zur Vorhersage eines schweren Krankheitsverlaufs zu identifizieren. Kein Verlauf der laborchemischen Parameter in unserer Studie erwies sich als signifikant. Das Wissen um Patienten, die sich in ihrem Zustand im Verlauf des CLS drastisch verschlechtern, könnte sehr wichtig sein, wenn neue Behandlungsmöglichkeiten verfügbar werden. Dies zeigen verschiedene Kleinserien- oder Einzelfallstudien. Yabe et al. berichteten in ihrer Einzelfallstudie eines an Fanconianämie erkrankten Kindes mit CLS nach SZT von der erfolgreichen Behandlung mit dem Anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab.⁴⁶ Nürnberger et al. behandelten Patienten, die nach SZT an CLS erkrankten, mit aufbereitetem humanen C1-Esterase-Inhibitor-Konzentrat. Diese wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne die Behandlung eine deutlich verbesserte Überlebensprognose auf (57 % vs. 14 % Überleben an Tag + 100 nach SZT, Fishers exakter Test: $p = 0,008$).⁵¹

Die vorliegende Studie untersucht erstmalig CLS in einer großen rein pädiatrischen Kohorte allogener SZT-Empfänger. Unsere Ergebnisse zeigen, dass CLS eine lebensbedrohliche Komplikation bei pädiatrischen Patienten nach einer allogenen SZT darstellt. Es zieht häufig intensivmedizinische Maßnahmen nach sich und erhöht die TRM innerhalb der ersten 100 und 365 Tage nach der SZT signifikant. Die Assoziation mit schweren Infektionen und einer frühen GvHD unterstreicht die entscheidende und immer noch nicht komplett verstandene Rolle des Endothels in der Pathogenese vieler Komplikationen nach einer SZT. Die Durchführung einer ähnlichen Studie zur CLS-Erforschung mit Untersuchung der Patientenserum auf Endothelmarker wäre von Bedeutung für die Ursachenforschung und um zielgerichtete Therapien zu entwickeln.

5 Zusammenfassung

Deutsch

Das Capillary-Leak-Syndrom (CLS) präsentiert sich als plötzlicher Verlust von intravasaler Flüssigkeit ins Interstitium und kann als Komplikation nach einer Stammzelltransplantation (SZT) auftreten. Das Ziel der vorliegenden Studie war es, die CLS-Inzidenz, Risikofaktoren für das Auftreten und den Einfluss auf das Überleben nach SZT in einer pädiatrischen Kohorte allogener SZT-Empfänger zu bestimmen. Wir untersuchten die klinischen Berichte aller Patienten unter 18 Jahren, die in der Abteilung für Stammzelltransplantation der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Frankfurt am Main zwischen Januar 2002 und Mai 2012 allogot stammzelltransplantiert wurden. 234 Patienten erhielten 275 SZT im oben genannten Zeitraum. In 15 Fällen (5,5 %) entwickelten Patienten ein CLS.

Bedingung für die Vergabe der CLS-Diagnose war das Vorhandensein dieser drei Kriterien: Gewichtszunahme von über 3 % des Körpergewichts in 24 Stunden, positive Ein-/Ausfuhrbilanz trotz Diuretikagabe und Ödeme.

Die Wahrscheinlichkeit, ein CLS zu entwickeln war signifikant höher bei Patienten, die auch unter einer Sepsis litten ($p < 0,001$). Patienten mit CLS hatten zudem ein höheres Risiko innerhalb der ersten 30 Tage nach SZT an einer GvHD zu erkranken ($p = 0,005$).

10 der 15 CLS-Patienten mussten intensivmedizinisch behandelt werden.

CLS hängt signifikant mit dem Gesamtüberleben an Tag + 100 und Tag + 365 nach SZT zusammen ($p < 0,001$), indem es einen starken prädiktiven Faktor für die TRM an Tag + 100 und Tag + 365 nach SZT darstellt ($p < 0,001$).

CLS ist eine schwere Komplikation bei pädiatrischen SZT-Empfängern. Der biologische Zusammenhang zwischen Sepsis, GvHD und CLS-Entwicklung im Hinblick auf Zytokinfreisetzung und Endothelschaden sollte in weiteren Studien untersucht werden, um neue zielgerichtete Therapien zu unterstützen.

English

Capillary leak syndrome (CLS) consists of a sudden loss of intravascular fluids into interstitial spaces, and can occur as a complication after stem cell transplantation (SCT).

We aimed at assessing CLS incidence, risk factors and impact on survival in a paediatric cohort of allogeneic SCT recipients.

The clinical charts of patients under 18 years of age undergoing SCT at our institution between January 2002 and May 2012 were revised.

234 patients underwent 275 SCT procedures in the analyzed timeframe.

15 patients out of 275 SCTs developed CLS (5.5 %).

CLS was defined by these three criteria: weight gain > 3 % of the body weight in 24 hours, positive intake balance despite diuretics administration and oedema.

The probability of developing CLS was significantly higher in patients exhibiting sepsis ($p < .001$), and patients developing CLS were at higher risk for acute GvHD in the first 30 days after SCT ($p = .005$).

10 out of 15 patients exhibiting CLS required intensive care treatment.

CLS significantly impacts the overall survival on day + 100 and day + 365 after SCT ($p < .001$) being a strong predictive factor for day + 100 and day + 365 TRM ($p < .001$).

CLS is a severe complication in paediatric SCT recipients.

The biological relation between sepsis, GvHD and CLS development in terms of cytokine release and endothelial damage is worth further studies in order to possibly support new targeted therapies.

6 Literaturverzeichnis

1. Gluckman E. A brief history of HSCT. In: Apperley, J., Carreras, E., Gluckman, E., & Masszi, T, ed. *The EBMT Handbook: Haematopoietic Stem Cell Transplantation*. 6th ed. Paris: Forum Service Editore; 2012:20-27.
2. Harmening DM. *Modern blood banking & transfusion practices*. 6th ed. FA Davis; 2012.
3. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2006;354(17):1813-1826. doi:10.1056/NEJMra052638.
4. Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37(5):439-449. doi:10.1038/sj.bmt.1705265.
5. Gluckman E. Choice of the donor according to HLA typing and stem cell source. In: Apperley, J., Carreras, E., Gluckman, E., & Masszi, T, ed. *The EBMT Handbook: Haematopoietic Stem Cell Transplantation*. 6th ed. Paris: Forum Service Editore; 2012.
6. Shaw BE, Ball L, Beksac M, et al. Donor safety: the role of the WMDA in ensuring the safety of volunteer unrelated donors: clinical and ethical considerations. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(5):832-838. doi:10.1038/bmt.2010.2.
7. Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM, et al. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. *Blood*. 2000;95(12):3702-3709.
8. Antin JH, Childs R, Filipovich AH, et al. Establishment of complete and mixed donor chimerism after allogeneic lymphohematopoietic transplantation: recommendations from a workshop at the 2001 Tandem Meetings of the International Bone Marrow Transplant Registry and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2001;7(9):473-485. doi:10.1053/bbmt.2001.v7.pm11669214.
9. Appelbaum FR. Hematopoietic-cell transplantation at 50. *N Engl J Med*. 2007;357(15):1472-1475. doi:10.1056/NEJMp078166.
10. Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin. Stammzelltransplantation, Immunologie und Intensivmedizin-Website. <https://www.kgu.de/einrichtungen/kliniken/zentrum-der-kinder-und-jugendmedizin/klinik-fuer-kinder-und-jugendmedizin/schwerpunkt-stammzelltransplantation-immunologie-und-intensivmedizin/>. Accessed February 11, 2022.
11. Beelen DW, Mytilineos J. *Jahresbericht 2015 Deutsches Register für Stammzelltransplantationen DRST*; 2016. <http://www.drst.de/drst/download/jb2015.pdf>. Accessed February 11, 2022.
12. Kaatsch P, Spix C. *German childhood cancer registry – annual report 2015 (1980–2014)*. Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz. https://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure_downloads/29942/0/f474d594c6b5a8805c4e629db249872e05d69ddb/jb2015_s.pdf. Accessed February 20, 2022.

13. Marsh JCW, Ball SE, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2009;147(1):43-70. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07842.x.
14. Barrett AJ, Battiwalla M. Relapse after allogeneic stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol*. 2010;3(4):429-441. doi:10.1586/ehm.10.32.
15. Jacobsohn DA, Vogelsang GB. Acute graft versus host disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:35. doi:10.1186/1750-1172-2-35.
16. Ho VT, Soiffer RJ. The history and future of T-cell depletion as graft-versus-host disease prophylaxis for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2001;98(12):3192-3204. doi:10.1182/blood.V98.12.3192.
17. Ferrara JLM, Reddy P. Pathophysiology of graft-versus-host disease. *Semin Hematol*. 2006;43(1):3-10. doi:10.1053/j.seminhematol.2005.09.001.
18. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*. 1974;18(4):295-304. https://journals.lww.com/transplantjournal/abstract/1974/10000/clinical_manifestations_of_graft_versus_host.1.aspx. Accessed February 11, 2022.
19. Martino R, Romero P, Subirá M, et al. Comparison of the classic Glucksberg criteria and the IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease following HLA-identical sibling stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1999;24(3):283-287. doi:10.1038/sj.bmt.1701899.
20. Sullivan KM, Shulman HM, Storb R, et al. Chronic graft-versus-host disease in 52 patients: adverse natural course and successful treatment with combination immunosuppression. *Blood*. 1981;57(2):267-276. doi:10.1182/blood.V57.2.267.267.
21. Cutler C, Giri S, Jeyapalan S, Paniagua D, Viswanathan A, Antin JH. Acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral-blood stem-cell and bone marrow transplantation: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2001;19(16):3685-3691. doi:10.1200/jco.2001.19.16.3685.
22. Atkinson K, Horowitz MM, Gale RP, et al. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood*. 1990;75(12):2459-2464. doi:10.1182/blood.V75.12.2459.2459.
23. Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(2):168-173. doi:10.1038/bmt.2013.107.
24. Einsele H, Bertz H, Beyer J, et al. Infectious complications after allogeneic stem cell transplantation: epidemiology and interventional therapy strategies. *Ann Hematol*. 2003;82(2):S175-S185. doi:10.1007/s00277-003-0772-4.
25. Boeckh M, Erard V, Zerr D, Englund J. Emerging viral infections after hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Transplant*. 2005;9(7):48-54. doi:10.1111/j.1399-3046.2005.00442.x.
26. Feuchtinger T, Richard C, Pfeiffer M, et al. Adenoviral infections after transplantation of positive selected stem cells from haploidentical donors in children: an update. *Klin Padiatr*. 2005;217(6):339-344. doi:10.1055/s-2005-872530.
27. Hovi L, Saarinen-Pihkala UM, Vettenranta K, Saxen H. Invasive fungal infections in pediatric bone marrow transplant recipients: single center experience of 10 years. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26(9):999-1004. doi:10.1038/sj.bmt.1702654.

28. Balletto E, Mikulska M. Bacterial Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2015;7(1):e2015045. doi:10.4084/mjhid.2015.045.
29. Reinhart K, Brunkhorst F, Bone H, et al. Diagnose und Therapie der Sepsis: S2-Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft eV (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). *Der Anaesthetist*. 2006;55:43-56.
30. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287.
31. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*. 1992;101(6):1644-1655. doi:10.1378/chest.101.6.1644.
32. Wadleigh M, Ho V, Momtaz P, Richardson P. Hepatic veno-occlusive disease: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Current Opinion in Hematology*. 2003;10(6):451-462.
33. Richardson P, Guinan E. Hepatic veno-occlusive disease following hematopoietic stem cell transplantation. *Acta Haematol*. 2001;106(1-2):57-68. doi:10.1159/000046590.
34. Carreras E, Bertz H, Arcese W, et al. Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: a prospective cohort study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 1998;92(10):3599-3604.
35. Klingebiel T. Knochenmark- und Stammzelltransplantation. In: Gutjahr P, ed. *Krebs bei Kindern und Jugendlichen: Klinik und Praxis der Pädiatrischen Onkologie*. 5th rev ed. Deutscher Ärzte-Verlag; 2004.
36. Bearman SI, Appelbaum FR, Buckner CD, et al. Regimen-related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation. *J Clin Oncol*. 1988;6(10):1562-1568. doi:10.1200/jco.1988.6.10.1562.
37. Scheffold C, Berdel WE, Kienast J. Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation. In: Hiddemann W, Huber H, Bartram CR, eds. *Die Onkologie*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2004:535-562.
38. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *Common Toxicity Criteria, Version 2.0*; 1998. https://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcv20_4-30-992.pdf. Accessed February 14, 2022.
39. Druey KM, Greipp PR. Narrative review: the systemic capillary leak syndrome. *Ann Intern Med*. 2010;153(2):90-98. doi:10.7326/0003-4819-153-2-201007200-00005.
40. Duron L, Delestre F, Amoura Z, Arnaud L. Syndrome de fuite capillaire idiopathique et formes secondaires: une revue systématique de la littérature. *Rev Med Interne*. 2015;36(6):386-394. doi:10.1016/j.revmed.2014.11.005.
41. Clarkson B, Thompson D, Horwith M, Luckey E. Cyclical edema and shock due to increased capillary permeability. *The American Journal of Medicine*. 1960;29(2):193-216. doi:10.1016/0002-9343(60)90018-8.
42. Nürnberger W, Willers R, Burdach S, Göbel U. Risk factors for capillary leakage syndrome after bone marrow transplantation. *Ann Hematol*. 1997;74(5):221-224. doi:10.1007/s002770050288.

43. Xie Z, Chan E, Yin Y, et al. Inflammatory Markers of the Systemic Capillary Leak Syndrome (Clarkson Disease). *J Clin Cell Immunol*. 2014;5:1000213. doi:10.4172/2155-9899.1000213.
44. Takatsuka H, Wakae T, Mori A, Okada M, Okamoto T, Kakishita E. Effects of total body irradiation on the vascular endothelium. *Clin Transplant*. 2002;16(5):374-377. doi:10.1034/j.1399-0012.2002.02035.x.
45. Deeren DH, Zachee P, Malbrain MLNG. Granulocyte colony-stimulating factor-induced capillary leak syndrome confirmed by extravascular lung water measurements. *Ann Hematol*. 2005;84(2):89-94. doi:10.1007/s00277-004-0946-8.
46. Yabe H, Yabe M, Koike T, Shimizu T, Morimoto T, Kato S. Rapid improvement of life-threatening capillary leak syndrome after stem cell transplantation by bevacizumab. *Blood*. 2010;115(13):2723-2724. doi:10.1182/blood-2009-11-247056.
47. Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Karnofsky/Lansky Performance Status. <https://www.cibmtr.org/manuals/fim/1/en/topic/appendix-l-karnofsky-lansky-performance-status>.
48. Füssle R, Sziegoleit A. Mikrobiologischer Erregernachweis. In: Füssle R, Sziegoleit A, eds. *Praxis der Infektiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2001:347-352.
49. Nürnberger W, Michelmann I, Petrik K, et al. Activity of C1 esterase inhibitor in patients with vascular leak syndrome after bone marrow transplantation. *Ann Hematol*. 1993;67(1):17-21. doi:10.1007/BF01709661.
50. Mohty M, Malard F, Abecassis M, et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives-a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(6):781-789. doi:10.1038/bmt.2015.52.
51. Nürnberger W, Heying R, Burdach S, Göbel U. C1 esterase inhibitor concentrate for capillary leakage syndrome following bone marrow transplantation. *Ann Hematol*. 1997;75(3):95-101. doi:10.1007/s002770050321.
52. Salat C, Holler E, Schleuning M, et al. Levels of the terminal complement complex, C3a-desArg and C1-inhibitor in adult patients with capillary leak syndrome following bone marrow transplantation. *Ann Hematol*. 1995;71(6):271-274. doi:10.1007/BF01697978.
53. Carreras E, Diaz-Ricart M. The role of the endothelium in the short-term complications of hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(12):1495-1502. doi:10.1038/bmt.2011.65.
54. Yardimci B, Kazancioglu R. Idiopathic Systemic Capillary Leak Syndrome: A Case Report. *Iran Red Crescent Med J*. 2016;18(2):e29249. doi:10.5812/ircmj.29249.
55. Chang L, Frame D, Braun T, et al. Engraftment syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation predicts poor outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(9):1407-1417. doi:10.1016/j.bbmt.2014.05.022.
56. Dagdemir A, Albayrak D, Dilber C, Totan M. G-CSF related capillary leak syndrome in a child with leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2001;42(6):1445-1447. doi:10.3109/10428190109097778.

57. Brown Z, Neild GH, Willoughby JJ, Somia NV, Cameron SJ. Increased factor VIII as an index of vascular injury in cyclosporine nephrotoxicity. *Transplantation*. 1986;42(2):150-153. doi:10.1097/00007890-198608000-00009.
58. Boisrame-Helms J, Kremer H, Schini-Kerth V, Meziani F. Endothelial dysfunction in sepsis. *Current Vascular Pharmacology*. 2013;11(2):150-160. doi:10.2174/157016113805290317.
59. Nürnberger W, Michelmann I, Burdach S, Göbel U. Endothelial dysfunction after bone marrow transplantation: increase of soluble thrombomodulin and PAI-1 in patients with multiple transplant-related complications. *Ann Hematol*. 1998;76(2):61-65. doi:10.1007/s002770050364.
60. Skibsted S, Jones AE, Puskarich MA, et al. Biomarkers of endothelial cell activation in early sepsis. *Shock*. 2013;39(5):427-432. doi:10.1097/SHK.0b013e3182903f0d.
61. Testa S, Manna A, Porcellini A, et al. Increased plasma level of vascular endothelial glycoprotein thrombomodulin as an early indicator of endothelial damage in bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1996;18(2):383-388.
62. Luzzatto G, Cella G, Messina C, Randi ML, Sbarai A, Zanesco L. Markers of endothelial function in pediatric stem cell transplantation for acute leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 2003;40(1):9-12. doi:10.1002/mpo.10145.
63. Garcia-Barros M, Paris F, Cordon-Cardo C, et al. Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. *Science*. 2003;300(5622):1155-1159. doi:10.1126/science.1082504.
64. Xie Z, Ghosh CC, Patel R, et al. Vascular endothelial hyperpermeability induces the clinical symptoms of Clarkson disease (the systemic capillary leak syndrome). *Blood*. 2012;119(18):4321-4332. doi:10.1182/blood-2011-08-375816.
65. Luft T, Dietrich S, Falk C, et al. Steroid-refractory GVHD: T-cell attack within a vulnerable endothelial system. *Blood*. 2011;118(6):1685-1692. doi:10.1182/blood-2011-02-334821.
66. Dietrich S, Falk CS, Benner A, et al. Endothelial vulnerability and endothelial damage are associated with risk of graft-versus-host disease and response to steroid treatment. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(1):22-27. doi:10.1016/j.bbmt.2012.09.018.
67. Tichelli A, Gratwohl A. Vascular endothelium as 'novel' target of graft-versus-host disease. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2008;21(2):139-148. doi:10.1016/j.beha.2008.02.002.
68. Peniket AJ, Ruiz de Elvira MC, Taghipour G, et al. An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31(8):667-678. doi:10.1038/sj.bmt.1703891.
69. Bjorkstrand BB, Ljungman P, Svensson H, et al. Allogeneic bone marrow transplantation versus autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a retrospective case-matched study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 1996;88(12):4711-4718. doi:10.1182/blood.V88.12.4711.bloodjournal88124711.

7 Anhang

7.1. Excel-Datenbank: allgemeine Patientenvariablen, alle Patienten; spezielle Patientenvariablen, nur CLS-Patienten

Patient number	46	50	90	99	132	134	172
Gender	Male	Female	Female	Female	Female	Female	Male
Date of birth [DD.MM.YYYY]	xx.xx.xxxx	xx.xx.xxxx	xx.xx.xxxx	xx.xx.xxxx	xx.xx.xxxx	xx.xx.xxxx	xx.xx.xxxx
Primary diagnosis	Evans Syndrom	B-Zell Lymphom bei Il-2-inducible T-Zell Kinase Defekt	ALL	Akute biphanotypische Leukämie	ALL	ALL	ALL
Weight at transplantation [kg]	45,0	16,3	29,0	22,7	43,0	33,7	68,0
Transplantation n°	II after relapse	>II	I	I	I	I	I
Date of transplantation [DD.MM.YYYY]	xx.xx.xxxx	xx.xx.xxxx	xx.xx.xxxx	xx.xx.xxxx	xx.xx.xxxx	xx.xx.xxxx	xx.xx.xxxx
Age at transplantation	15,8	8,4	10,6	7,9	16,3	10,4	15,6
Phase of disease at transplantation (malignancies)	NK	NR	CR2	CR1	NR	CR1	CR1
Cyclosporin A prior to transplantation [x]	x						
Fludarabin	x	x			x		
Thiotepa	x	x			x		
Melphalan	x				x		
TBI			x	x		x	x
VP16			x	x		x	x
Cyclophosphamid							
Busulfex							
Treosulfan		x					
TNI							
OKT3					x		

Patient number	46	50	90	99	132	134	172
Conditioning regimen [X] (cont.)	Campath						
	TLI						
	Clofarabin						
	Endoxan						
	ZNS-Boost						
	Urbason						
	Radiotherapie Hoden						
	Rituximab						
	Decortin						
	Hydrocortison						
	Radiatio Milz						
	Cytarabin						
	Amsacrine						
	Radiatio Neurocranium						
	Topotecan						
FLAMSA							
Conditioning regimen [dosage]	ATG [mg]	2700	978	1740	1362	2022	2837
	ALG [mg]						
	Thymoglobulin [mg]						
	Teceleac [mg/kg]						
	MMF		x			x	
GVHD prophylaxis	CSA	x		x		x	x
	Sirolimus						
	Leucovorin						x
	Urbason						
	Hydrocortison						
OKT3							

Patient number		46	50	90	99	132	134	172
GvHD prophylaxis (cont.)	ATG							
	Campath MTX [Number of administrations]	2		2	2		2	2
Donor		Mismatched donor	Mismatched donor	Matched unrelated donor	Matched unrelated donor	Matched family donor	Matched unrelated donor	Matched unrelated donor
Stem cell source		Bone marrow	Peripheral blood	Bone marrow	Bone marrow	Peripheral blood	Bone marrow	Bone marrow
G-CSF	Daily Dose [$\mu\text{g}/\text{kg}$]	5	5	5	5	5	5	5
	Total days administered	67	9	20	1	61	8	9
Organ damage pre-transplantation [x]		x		x		x	x	x
Pulmonary				1			3	
CNS								
Cardio		1						
Pain						3		
Cardiovascular								
Endocrine								2
Gastrointestinal								
Liver								
Renal								
Musculoskeletal						3		
Mukositis						3		
Skin						2		
Neurology								
Ear								
Eye								
Spleen								
Sepsis								
Autism								
Fungal								
Organ damage pre-transplantation: CTC score								

Patient number	46	50	90	99	132	134	172
Mucositis	Days before/after SCT						
	CTC grade	3	2	3	3	3	3
Ileus	Days before/after SCT	144					
	Days before/after SCT	16	6	23	6	15	11
Renal toxicity	CTC grade	4	2	0	2	2	2
Cardiac toxicity	Days before/after SCT	63	-2				
	CTC grade	3	3				
Pulmonary toxicity	Days before/after SCT	63	13	23	14	17	18
	CTC grade	2	3	3	4	4	1
TAM/TTP	Transplant-associated microangiopathy / thrombotic thrombocytopenic purpura [days before/after SCT]						
	Patient alive	x	x	x	x		x
	100 days after SCT [x]						
	Patient alive		x	x			x
	365 days after SCT [x]						
Outcome	Date of death [DD.MM.YYYY]	xx.xx.xxxx			xx.xx.xxxx	xx.xx.xxxx	
	Days after SCT	163			138	49	
						Sepsis, Lungenversagen aufgrund Broncholithis obliterans	
	Cause of death [text]	GvHD, ADV-Sepsis			Rezidiv		
	Weight increase >3% in 24 h (at least 0,5 kg)	x	x	x	x	x	x
	Peripheral edema	x	x	x	x	x	x
	Pleural effusion	x	x	x	x	x	x
	Pericardial effusion	x			x	NK	
CLS definition [x]	Ascites	x	NK	NK	x	x	
	Reduction of mean arterial blood pressure >10%		x		x	x	
	Positive intake balance 24 h after start of furosemide (>1 mg/kg/d)	x	x	x	x	x	x
	Hypoalbuminemia	x	x	NK			NK

CLL definition [X] (cont.)	46	50	90	99	132	134	172
Patient number							
Absence of hepatic veno-occlusive disease and TAM	x	x	x	x	x	x	x
Date of CLL onset [DD.MM.YYYY]	xx.xx.xx	xx.xx.xx	xx.xx.xx	xx.xx.xx	xx.xx.xx	xx.xx.xx	xx.xx.xx
CLL onset							
Days before/after SCT	42	125	6	16	2	17	22
Patient engrafted for platelets (20.000) [X]	no	yes	no	no	no	no	no
Patient engrafted for PMN (500)? [X]	yes	yes	no	no	no	no	yes
At transplantation	45,9	-	27,9	24,4	42,7	32,3	49,8
At CLL onset	45,1	17,2	29,6	24,0	43,3	35,5	55,3
1 d after CLL onset	45,8	17,8		22,5	44,1	35,8	55,7
2 d after CLL onset	45,5	18,4		22,9	44,6	36,7	55,3
3 d after CLL onset	45,9	18,4		23,4	44,1	37,7	54,3
4 d after CLL onset	46,0	18,9		23,1	45,4	~37	53,2
5 d after CLL onset	45,7	~19		23,9	45,5	~37	52,9
6 d after CLL onset	46,3			23,6	46,0	~37	
7 d after CLL onset	46,5			25,5	46,5	~37	
8 d after CLL onset	45,2			25,3	46,5	~37	
9 d after CLL onset	fehlt			24,9	46,0	~37	
10 d after CLL onset	fehlt			23,9	45,9	~37	
11 d after CLL onset	45,3			23,8	45,6	~37	
12 d after CLL onset	45,0			23,9	45,8	~37	
13 d after CLL onset	45,1			23,5	45,9	~37	
14 d after CLL onset	45,7			23,1	46,1	~37	
15 d after CLL onset	45,1			23,7	46,3	~37	
At transplantation	0,7	<0,2	0,2	0,2	0,5	0,1	0,5
At CLL onset	0,8	0,6	0,7	0,2	0,8	0,6	0,6
1 d after CLL onset	0,7	0,6	0,5	0,4	0,7	0,6	0,5
2 d after CLL onset	0,9	0,6	0,4	0,3	0,5	0,8	0,7
Body weight [kg]							
Creatinine [mg/dL]							

Patient number	46	50	90	99	132	134	172	
Creatinine [mg/dL] (cont.)	3 d after CLS onset	1,1	0,6	0,4	0,4	0,5	0,7	
	4 d after CLS onset	0,8	0,7	0,6	0,4	0,5	0,6	
	5 d after CLS onset	0,8	0,7	0,7	0,2	0,5	0,5	
	6 d after CLS onset	0,7		0,5	0,2	0,6		
	7 d after CLS onset	0,6		0,3	0,2	0,4	0,8	
	8 d after CLS onset	0,7		0,3	0,3	0,4	0,6	
	9 d after CLS onset	0,8		0,4	0,3	0,6	0,7	
	10 d after CLS onset	0,7		0,3	0,4	0,6	0,6	
	11 d after CLS onset	0,6		0,4	0,4	0,7	0,6	
	12 d after CLS onset	0,7		0,4	0,3	0,6	0,5	
	13 d after CLS onset	0,6		0,3	0,3	0,5	0,4	
	14 d after CLS onset	0,5		0,4	0,2	0,4	0,3	
	15 d after CLS onset	0,5		0,4	0,3	0,5	0,3	
	At transplantation	47,0	21,0	13,0	13,0	28,0	18,0	23,0
	At CLS onset	59,0	23,0	52,0	35,0	NK	NK	44,0
Urea [mg/dL]	1 d after CLS onset	51,0	27,0	59,0	33,0	NK	35,0	
	2 d after CLS onset	56,0	21,0	47,0	38,0	24,0	NK	
	3 d after CLS onset	73,0	21,0	61,0	Nk	27,0	126,0	
	4 d after CLS onset	67,0	26,0	89,0	Nk	30,0	161,0	
	5 d after CLS onset	65,0	21,0	105,0	26,0	25,0	200,0	
	6 d after CLS onset	80,0		96,0	22,0	24,0	192,0	
	7 d after CLS onset	65,0		67,0	30,0	NK	201,0	
	8 d after CLS onset	75,0		60,0	21,0	NK	165,0	
	9 d after CLS onset	75,0		52,0	23,0	50,0	102,0	
	10 d after CLS onset	70,0		51,0	NK	45,0	100,0	
	11 d after CLS onset	58,0		45,0	Nk	44,0	85,0	
	12 d after CLS onset	59,0		47,0	46,0	45,0	91,0	

Urea [mg/dL] (cont.)	46	50	90	99	132	134	172
13 d after CLS onset	55,0		52,0	40,0	40,0	71,0	
14 d after CLS onset	45,0		50,0	35,0	NK	61,0	
15 d after CLS onset	49,0		54,0	34,0	NK	73,0	
At transplantation	6,7	5,4	5,5	5,6	6,4	5,2	5,9
At CLS onset	4,5	5,3	4,8	6,2	5,6	4,3	5,0
1 d after CLS onset	4,6	5,5	5,0	6,9	5,3	4,7	5,1
2 d after CLS onset	5,2	5,6	5,0	6,5	5,0	4,2	5,5
3 d after CLS onset	5,3	5,3	4,5	6,2	5,5	4,2	5,5
4 d after CLS onset	5,3	5,2	4,2	6,1	5,1	4,4	5,7
5 d after CLS onset	5,9	6,1	4,3	6,0	5,2	4,4	6,1
6 d after CLS onset	6,1		4,8	5,8	4,6	4,1	
7 d after CLS onset	5,8		5,0	4,9	4,9	4,1	
8 d after CLS onset	5,9		5,5	4,9	5,2	4,3	
9 d after CLS onset	5,8		5,5	5,0	4,8	4,0	
10 d after CLS onset	5,5		5,0	5,0	4,9	4,1	
11 d after CLS onset	5,1		4,8	5,4	5,0	5,0	
12 d after CLS onset	5,2		4,6	6,0	4,9	4,1	
13 d after CLS onset	5,0		4,7	6,2	5,1	4,4	
14 d after CLS onset	5,0		4,8	6,1	6,2	4,6	
15 d after CLS onset	5,2		4,9	6,1	6,4	5,0	
At transplantation					3,4		
At CLS onset	3,5						
1 d after CLS onset	3,6	2,8					
2 d after CLS onset	4,0						
3 d after CLS onset	4,1					2,2	
4 d after CLS onset	4,0					2,6	
5 d after CLS onset	4,5	3,2				2,9	
Serum protein [g/L]							
Albumin [g/dl]							

Patient number	46	50	90	99	132	134	172
6 d after CLS onset	4,6	2,9				2,6	
7 d after CLS onset	4,5					2,9	
8 d after CLS onset	4,4	2,6					
9 d after CLS onset		2,8				2,6	
10 d after CLS onset		3,0	3,0			2,9	
11 d after CLS onset		3,0					
12 d after CLS onset	3,8	3,1				2,6	
13 d after CLS onset		3,0					
14 d after CLS onset		2,9					
15 d after CLS onset		3,0				3,7	
At transplantation	0,5	0,4	0,6	0,7	0,3	1,5	1,2
At CLS onset	14,7	1,2	0,5	0,6	0,3	0,7	0,7
1 d after CLS onset	13,9	2,8	0,6	0,5	0,4	1,0	0,8
2 d after CLS onset	14,1	1,5	0,6	0,5	0,4	1,1	0,9
3 d after CLS onset	14,7	1,1	0,5	0,4	0,5	1,0	0,9
4 d after CLS onset	12,3	1,0	0,5	0,4	0,4	0,5	1,0
5 d after CLS onset	12,3	0,9	0,4	0,3	0,4	0,5	1,0
6 d after CLS onset	12,1		0,5	0,3	0,5	0,9	
7 d after CLS onset	12,0		0,6	0,4	0,6	NK	
8 d after CLS onset	12,5		0,6	0,4	0,6	0,5	
9 d after CLS onset	14,7		0,6	0,4	0,7	0,5	
10 d after CLS onset	14,7		0,7	0,3	1,0	NK	
11 d after CLS onset	16,4		0,4	0,4	1,1	0,9	
12 d after CLS onset	15,7		0,3	0,5	1,1	0,7	
13 d after CLS onset	15,3		0,3	0,5	1,0	0,8	
14 d after CLS onset	15,0		0,5	0,4	0,8	NK	
15 d after CLS onset	15,4		0,4	0,4	0,8	0,3	

SGOT [U/L]	SGPT [U/L]	46	50	90	99	132	134	172
At transplantation		30	43	19	18	51	6	15
At CLS onset		108	64	20	16	31	10	28
1 d after CLS onset		75	59	19	27	23	11	20
2 d after CLS onset		77	50	13	28	25	13	20
3 d after CLS onset		94	41	6	42	29	16	19
4 d after CLS onset		71	36	11	65	30	20	15
5 d after CLS onset		80	46	10	57	43	18	21
6 d after CLS onset		69	56	15	143	40	30	
7 d after CLS onset		72	45	18	174	47	27	
8 d after CLS onset		74	42	19	121	63	23	
9 d after CLS onset		84	46	13	132	72	18	
10 d after CLS onset		75	75	14	210	94	16	
11 d after CLS onset		80	95	14	106	57	19	
12 d after CLS onset		75	71	17	100	69	28	
13 d after CLS onset		71	63	15	79	53	35	
14 d after CLS onset		69	87	16	89	43	28	
15 d after CLS onset		63	121	23	96	47	12	
At transplantation		43	32	9	17	31	6	12
At CLS onset		96	26	9	15	22	19	32
1 d after CLS onset		84	25	9	19	19	19	30
2 d after CLS onset		84	23	6	32	15	5	40
3 d after CLS onset		89	18	2	56	19	6	35
4 d after CLS onset		76	18	5	91	18	21	45
5 d after CLS onset		82	18	5	102	27	22	23
6 d after CLS onset		80	15	6	238	29	24	
7 d after CLS onset		87	17	10	314	39	25	
8 d after CLS onset		98	17	11	257	52	24	

SGPT [U/L]	Hemoglobin [g/dL]	LDH [U/L]	SGPT [U/L]	Hemoglobin [g/dL]	LDH [U/L]	SGPT [U/L]	Hemoglobin [g/dL]	LDH [U/L]	SGPT [U/L]	Hemoglobin [g/dL]	LDH [U/L]
46	110	18	50	90	99	132	134	172	134	25	172
9 d after CLS onset	110	18	50	90	99	132	134	172	134	25	172
10 d after CLS onset	115	23	50	90	99	132	134	172	134	25	172
11 d after CLS onset	122	17	50	90	99	132	134	172	134	25	172
12 d after CLS onset	126	16	50	90	99	132	134	172	134	25	172
13 d after CLS onset	125	14	50	90	99	132	134	172	134	25	172
14 d after CLS onset	127	14	50	90	99	132	134	172	134	25	172
15 d after CLS onset	127	17	50	90	99	132	134	172	134	25	172
At transplantation	175	189	50	90	99	132	134	172	134	25	172
At CLS onset	220	182	50	90	99	132	134	172	134	25	172
1 d after CLS onset	172	228	50	90	99	132	134	172	134	25	172
2 d after CLS onset	206	188	50	90	99	132	134	172	134	25	172
3 d after CLS onset	229	181	50	90	99	132	134	172	134	25	172
4 d after CLS onset	224	179	50	90	99	132	134	172	134	25	172
5 d after CLS onset	229	243	50	90	99	132	134	172	134	25	172
6 d after CLS onset	216	337	50	90	99	132	134	172	134	25	172
7 d after CLS onset	211	NK	50	90	99	132	134	172	134	25	172
8 d after CLS onset	190	239	50	90	99	132	134	172	134	25	172
9 d after CLS onset	203	212	50	90	99	132	134	172	134	25	172
10 d after CLS onset	180	399	50	90	99	132	134	172	134	25	172
11 d after CLS onset	161	587	50	90	99	132	134	172	134	25	172
12 d after CLS onset	134	364	50	90	99	132	134	172	134	25	172
13 d after CLS onset	122	243	50	90	99	132	134	172	134	25	172
14 d after CLS onset	129	563	50	90	99	132	134	172	134	25	172
15 d after CLS onset	132	800	50	90	99	132	134	172	134	25	172
At transplantation	8.1	7.0	9.7	9.7	10.5	10.3	8.6	7.4	8.6	9.6	7.5
At CLS onset	10.1	7.8	9.7	9.7	10.5	10.3	8.6	7.4	8.6	9.6	7.5
1 d after CLS onset	9.2	9.7	9.7	9.7	10.5	10.3	8.6	7.4	8.6	9.6	7.5

Hemoglobin [g/dL] (cont.)	Patient number	46	50	90	99	132	134	172
	2 d after CLS onset	10,5	9,1	8,9	8,4	10,5	7,9	10,9
	3 d after CLS onset	9,6	8,1	8,0	8,1	10,8	8,8	9,9
	4 d after CLS onset	7,8	7,7	8,5	7,8	10,1	10,8	9,2
	5 d after CLS onset	10,0	7,8	10,2	7,8	10,5	9,4	9,2
	6 d after CLS onset	10,9		9,8	7,6	9,5	9,6	
	7 d after CLS onset	12,5		9,7	10,4	9,2	12,0	
	8 d after CLS onset	12,3		9,8	11,1	9,0	11,5	
	9 d after CLS onset	11,8		8,9	10,6	8,8	11,6	
	10 d after CLS onset	10,8		6,9	9,8	8,3	10,1	
	11 d after CLS onset	10,2		8,8	8,8	6,9	10,5	
	12 d after CLS onset	10,4		8,5	9,1	7,6	9,0	
	13 d after CLS onset	9,8		8,2	8,8	8,8	10,3	
	14 d after CLS onset	10,0		10,4	9,2	9,8	10,4	
	15 d after CLS onset	9,4		9,8	8,8	9,0	10,6	
Leukocytes [10 ⁹ /L]	At transplantation	2,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	At CLS onset	1,5	0,6	0,0	0,0	0,0	0,0	4,6
	1 d after CLS onset	1,3	0,6	0,0	0,1	0,0	0,0	3,0
	2 d after CLS onset	1,7	0,8	0,0	0,1	0,0	0,1	4,5
	3 d after CLS onset	2,7	0,8	0,0	0,2	0,0	0,1	5,7
	4 d after CLS onset	3,0	1,2	0,0	0,3	0,0	0,4	4,5
	5 d after CLS onset	3,7	2,3	0,0	0,4	0,1	0,5	4,2
	6 d after CLS onset	3,8		0,0	0,5	0,2	2,4	
	7 d after CLS onset	3,8		0,0	1,7	0,4	7,9	
	8 d after CLS onset	3,1		0,0	2,9	1,0	8,5	
	9 d after CLS onset	2,4		0,0	2,8	1,5	8,3	
10 d after CLS onset	1,6		0,0	2,1	1,4	6,5		
11 d after CLS onset	0,9		0,1	1,2	1,1	7,1		

Leukocytes [10 ⁹ /L] (cont.)	Neutrophils [10 ⁹ /L]	Lymphocytes [10 ⁹ /L]
46	50	90
12 d after CLS onset		0.1
13 d after CLS onset		0.1
14 d after CLS onset		0.3
15 d after CLS onset		0.6
At transplantation	0.0	0.0
At CLS onset	0.1	0.0
1 d after CLS onset	0.2	0.0
2 d after CLS onset	0.3	0.0
3 d after CLS onset	0.4	0.0
4 d after CLS onset	0.7	0.0
5 d after CLS onset	1.7	0.0
6 d after CLS onset		0.0
7 d after CLS onset		0.0
8 d after CLS onset		0.0
9 d after CLS onset		0.0
10 d after CLS onset		0.0
11 d after CLS onset		0.1
12 d after CLS onset		0.1
13 d after CLS onset		0.1
14 d after CLS onset		0.3
15 d after CLS onset		0.6
At transplantation	0.0	0.0
At CLS onset	0.4	0.0
1 d after CLS onset	0.4	0.0
2 d after CLS onset	0.5	0.0
3 d after CLS onset	0.3	0.0
4 d after CLS onset	0.4	0.0
46	50	90
0.7		0.1
0.5		0.1
0.4		0.3
0.4		0.6
2.0	0.0	0.0
1.0	0.1	0.0
1.0	0.2	0.0
1.2	0.3	0.0
2.4	0.4	0.0
2.8	0.7	0.0
3.4	1.7	0.0
3.5		0.0
3.4		0.0
2.7		0.0
2.1		0.0
1.3		0.0
0.9		0.1
0.4		0.1
0.3		0.1
0.2		0.3
0.2		0.6
0.0	0.0	0.0
0.3	0.4	0.0
0.2	0.4	0.0
0.3	0.5	0.0
0.1	0.3	0.0
0.2	0.4	0.0
0.7		0.0
9.0		0.0
8.1		0.6
6.7		0.5
9.3		0.5
0.0	0.0	0.0
0.0	0.0	0.0
3.9	0.0	0.0
2.3	0.0	0.0
3.5	0.0	0.0
4.3	0.0	0.0
3.3	0.0	0.0
2.8	0.0	0.0
2.0	0.2	0.2
9.3	0.4	0.4
8.0	1.0	1.0
7.9	NK	2.5
5.9	1.3	1.8
6.0	1.0	0.9
5.2	0.9	1.5
6.7	0.5	1.6
6.7	0.3	2.0
7.8	0.4	2.5
0.0	0.0	0.0
0.2	0.0	0.0
0.2	0.0	0.0
0.3	0.0	0.0
0.3	0.0	0.0
0.1	0.0	0.0
0.2	0.0	0.0

46	50	90	99	132	134	172
0,2	0,5	0,0	0,1	0,0	0,0	0,2
0,1		0,0	0,0	0,0	0,1	
0,3		0,0	0,1	0,0	0,3	
0,3		0,0	0,1	0,0	0,3	
0,2		0,0	0,1	0,1	0,2	
0,2		0,0	0,1	0,0	0,3	
0,0		0,0	0,1	0,0	0,6	
0,1		0,0	0,2	0,0	0,6	
0,1		0,0	0,1	0,0	0,4	
0,1		0,0	0,1	0,0	0,4	
0,1		0,0	0,1	0,0	0,4	
0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4
0,1	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,4
0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,9
0,2	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,9
0,1	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1	0,6
0,1	0,1	0,0	0,0	0,1	0,1	0,7
0,1		0,0	0,0	0,0	0,3	
0,1		0,0	0,1	0,0	0,2	
0,1		0,0	0,1	0,0	0,1	
0,1		0,0	0,2	NK	0,2	
0,1		0,0	0,2	0,1	0,1	
0,0		0,0	0,2	0,1	0,4	
0,1		0,0	0,2	0,0	0,3	
0,1		0,0	0,2	0,1	0,8	
0,1		0,0	0,2	0,1	0,2	

Thrombocytes [10 ⁹ /L]	CRP [mg/dL]	46	50	90	99	132	134	172
15 d after CLS onset		0,0		0,0	0,1	0,1	0,9	
At transplantation		33	42	22	44	47	17	9
At CLS onset		57	29	46	70	42	16	17
1 d after CLS onset		57	30	14	50	49	16	17
2 d after CLS onset		62	12	42	24	35	11	22
3 d after CLS onset		57	38	20	46	18	9	34
4 d after CLS onset		47	26	19	23	33	14	12
5 d after CLS onset		39	44	30	49	16	21	29
6 d after CLS onset		47		34	20	27	22	
7 d after CLS onset		44		31	24	15	25	
8 d after CLS onset		43		35	47	87	35	
9 d after CLS onset		52		51	22	15	28	
10 d after CLS onset		31		40	47	20	15	
11 d after CLS onset		38		44	41	25	14	
12 d after CLS onset		39		44	46	23	6	
13 d after CLS onset		52		32	49	70	46	
14 d after CLS onset		47		20	58	34	19	
15 d after CLS onset		66		26	64	45	34	
At transplantation		0,3	0,8	1,1	0,5	6,5	1,5	2,1
At CLS onset		6,9	16,0	0,5	1,7	25,7	18,8	5,7
1 d after CLS onset		9,4	18,7	0,9	2,8	25,9	20,8	3,4
2 d after CLS onset		6,4	16,6	10,4	3,1	23,3	19,1	2,8
3 d after CLS onset		5,9	17,8	23,6	3,4	21,1	16,5	1,7
4 d after CLS onset		5,8	17,2	29,7	3,4	14,5	14,9	0,8
5 d after CLS onset		3,3	18,4	27,1	2,0	13,4	8,1	0,6
6 d after CLS onset		5,1		20,8	1,8	15,7	15,0	
7 d after CLS onset		3,3		13,2	2,6	18,7	9,8	

CRP [mg/dL] (cont.)	46	50	90	99	132	134	172
8 d after CLS onset	2,4		9,8	3,9	17,1	15,4	
9 d after CLS onset	3,8		8,7	2,3	12,9	16,9	
10 d after CLS onset	4,0		13,7	1,8	12,8	12,5	
11 d after CLS onset	4,0		20,1	1,3	17,4	14,2	
12 d after CLS onset	3,4		26,2	0,5	18,9	7,5	
13 d after CLS onset	4,3		31,6	0,3	18,0	11,2	
14 d after CLS onset	4,0		29,1	0,3	18,6	8,2	
15 d after CLS onset	5,3		26,4	0,2	17,5	7,2	
At transplantation	88	98	89	106	108	100	124
At CLS onset	115	79	85	101	77	79	76
1 d after CLS onset	112	86	77	103	87	87	76
2 d after CLS onset	122	84	70	103	89	74	85
3 d after CLS onset	106	73	70	96	103	82	68
4 d after CLS onset	110	69	84	96	101	81	78
5 d after CLS onset	117	67	82	96	88	77	82
6 d after CLS onset	78		91	97	87	63	
7 d after CLS onset	91		82	88	78	59	
8 d after CLS onset	83		70	98	92	41	
9 d after CLS onset	84		54	96	91	51	
10 d after CLS onset	86		74	98	93	55	
11 d after CLS onset	85		81	92	91	69	
12 d after CLS onset	86		79	94	92	81	
13 d after CLS onset	87		81	NK	90	83	
14 d after CLS onset	93		82	104	85	NK	
15 d after CLS onset	87		86	100	94	77	
At transplantation	73	36	47	36	35	39	30
At CLS onset	37	66	43	35	46	52	45
Quick's value [%]							
Partial thromboplastin time [s]							

Partial thromboplastin time [s] (cont.)	46	50	90	99	132	134	172
1 d after CLS onset	37	65	46	36	49	52	43
2 d after CLS onset	36	68	51	37	50	55	39
3 d after CLS onset	37	65	58	37	42	56	38
4 d after CLS onset	38	64	58	36	42	47	37
5 d after CLS onset	38	62	60	37	45	45	36
6 d after CLS onset	41		55	37	43	50	
7 d after CLS onset	40		52	39	44	42	
8 d after CLS onset	39		53	42	45	124	
9 d after CLS onset	40		55	38	40	58	
10 d after CLS onset	40		52	36	42	54	
11 d after CLS onset	41		60	36	43	58	
12 d after CLS onset	41		54	33	43	47	
13 d after CLS onset	38		53	NK	43	46	
14 d after CLS onset	30		55	30	45	51	
15 d after CLS onset	39		47	29	49	44	
At transplantation	124	482	383	462	854	441	419
At CLS onset	433	498	563	732	884	797	517
1 d after CLS onset	466	502	655	754	899	793	379
2 d after CLS onset	415	464	818	704	>820	789	345
3 d after CLS onset	357	444	835	662	>820	719	284
4 d after CLS onset	288	413	821	637	860	598	248
5 d after CLS onset	291	463	719	582	843	358	252
6 d after CLS onset	310		708	542	752	307	
7 d after CLS onset	262		766	439	809	235	
8 d after CLS onset	250		812	441	807	249	
9 d after CLS onset	334		774	342	744	315	
10 d after CLS onset	336		684	301	781	350	
Fibrinogen [mg/dL]							

Patient number	46	50	90	99	132	134	172
Fibrinogen [mg/dL] (cont.)	11 d after CLS onset		675	238	776	414	
	12 d after CLS onset		687	223	775	356	
	13 d after CLS onset		773	NK	817	474	
	14 d after CLS onset		752	215	791	360	
	15 d after CLS onset		630	190	750	367	
	Human albumin [x]	x	x	x	x	x	x
	Packed erythrocytes even at Hb > 8 g/dL [x]	x	x	x		x	
	Dopamine [x]		x	x		x	
	Other catecholamines [x]		x				
	Fresh plasma [x]	x	x			x	
	Corticosteroids [x]		x	x		x	
	Dialysis [x]		x				
	Mechanical ventilation [x]		x				x
	Non-steroid immunosuppressives [number of drugs]	6	-	1	2	1	1
	Antibiotics [number of drugs]	3	2	3	3	4	3
Antifungals [number of drugs]	1	-	1	1	1	1	
Antivirals [number of drugs]	3	2	1	1	1	1	
Diuretics [number of drugs]	2	3	1	3	3	2	
Resolved [x]			x	x		x	
If resolved: After how many days?			17	17			5
Not resolved [x]	x	x			x	x	
Death within 30 d from start of CLS [x]							
Cause of death [text]		ADV-Sepsis, GvHD			Rezidiv		
		ADV-Sepsis, MOF					

8 Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel “Capillary-Leak-Syndrom bei pädiatrischen Empfängern einer allogenen Stammzelltransplantation: Inzidenz, klinisches Erscheinungsbild, Therapie und Outcome. Eine retrospektive, monozentrische Beobachtungsstudie” in dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität unter Betreuung und Anleitung von Herrn Prof. Dr. Peter Bader mit Unterstützung durch Frau Dr. Giovanna Lucchini ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Lucchini, G., Willasch, A. M., Daniel, J., Soerensen, J., Jarisch, A., Bakhtiar, S., Rettinger, E., Brandt, J., Klingebiel, T. and Bader, P. (2016), Epidemiology, risk factors, and prognosis of capillary leak syndrome in pediatric recipients of stem cell transplants: a retrospective single-center cohort study. *Pediatric Transplantation*, Volume 20, Issue 8, December 2016, pages 1132-1136, 00: 1–5. doi: 10.1111/ptr.12831

(Unterschrift)

(Ort, Datum)