

Aus der Klinik I für Innere Medizin und Centrum für Integrierte Onkologie (CIO)
der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

Evaluation allogener Blutstammzelltransplantationen bei älteren Patientinnen und Patienten ab 70 Jahren mit hämatologischen Neoplasien

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der ärztlichen Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Uli Witting
aus Bonn

promoviert am 06.07.2026

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2026

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Gereon R. Fink

1. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. Dr. med. Udo Holtick
2. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. med. Marcel Reiser

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr Priv.-Doz. Dr. Dr. med. Udo Holtick
Herr Prof. Dr. med. Steffen Simon

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Das untersuchte Thema meiner Dissertation wurde mir von Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. med. Udo Holtick anvertraut.

Die dieser retrospektiven Arbeit zugrunde liegende Excel-Tabelle mit ausgewerteten Patient(inn)endaten basiert auf einer bereits rudimentäre Daten enthaltenden Vorlage (mit Dateinamen „ab70 alloSCT“), die mir von Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. med. Udo Holtick zur Verfügung gestellt wurde. Die Tabelle wurde von mir anhand der von mir benutzten Datenquellen fortgeführt und die schon zuvor enthaltenen wenigen Daten von mir im Einzelnen kontrolliert und, falls erforderlich, überschrieben. Beide Excel-Dateien halte ich für die zur Begutachtung dieser Arbeit berufenen Personen vor und werde sie in sicher verschlüsselter elektronischer Form unter Wahrung der Schweige- und Datenschutzpflicht zur Verfügung stellen, um den Umfang der von mir geleisteten Auswertung von Patient(inn)endaten anschaulich zu machen.

Ebenfalls von Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. med. Udo Holtick zur Verfügung gestellt wurden mir – mittels Verschaffung eines entsprechenden Zugangs – die elektronischen Patient(inn)enakten sämtlicher erfasster Patient(inn)en in Orbis (einschließlich Blutbankdaten) sowie die patient(inn)enbezogenen Behandlungsdaten in der Datenbank der Klinik I für Innere Medizin und Centrum für Integrierte Onkologie (CIO) (einschließlich der Voten). Diese Daten wurden von mir selbst erfasst und ausgewertet, wobei Herr Priv.-Doz. Dr. Dr. med. Udo Holtick mich bei der Codierung

der Daten zur Erstlinientherapie, Konditionierung und Immunsuppression sowie zur Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion und ihrer Schweregrade unterstützte.

Herr Priv.-Doz. Dr. Dr. med. Udo Holtick erstellte zudem anhand der von mir erarbeiteten Daten der Excel-Tabelle mittels IBM SPSS Abbildung 10 (Behandlungsergebnisse). Die übrigen Abbildungen erstellte ich mittels Excel selbst.

Herr Priv.-Doz. Dr. Dr. med. Udo Holtick unterstützte mich zudem durch Rat während der Abfassung dieser Arbeit sowie bereits zuvor bei der Verfassung des Studienprotokolls zur – seinerzeit geplanten und nunmehr untersuchten – Fragestellung meiner Dissertation.

Herr Prof. Dr. Steffen Simon gab mir Rat in Bezug auf mögliche Themen einer Dissertation, zudem zeigte er mir Limitierungen der erhebbaren Daten zu palliativen und psycho-onkologischen Bezügen der untersuchten Fragestellung auf.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 19.12.2025

Unterschrift: [Von der Wiedergabe der Unterschrift wird abgesehen.]

Danksagung

Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. med. Udo Holtick danke ich für die Überlassung der mit dieser Arbeit untersuchten Fragestellung, für die geduldige und überaus herzliche Betreuung dieser Arbeit und für viele motivierende Gespräche während meines Studiums der Humanmedizin.

Herrn Prof. Dr. Steffen Simon danke ich für anfängliche Unterstützung bei der Wahl eines Dissertationsthemas und Rat zu palliativen Bezügen der untersuchten Fragestellung.

Frau Dr. Schröter danke ich für ihre beständige Begleitung und Ermutigung über die gesamte Dauer meines Medizinstudiums; vor allem aber für ihre langjährige Freundschaft. Herrn Dr. Hoffmann danke ich ebenfalls für langjährige Freundschaft und die Ermöglichung meines Medizinstudiums.

Vor allem aber möchte ich meiner Frau Isabel sowie auch meinen Kindern und meinen Eltern danken für ihre Unterstützung und Teilhabe an meinem Lebensweg und die große Freude, die sie in mein Leben bringen.

Meinen geliebten Kindern
Nicolas, Maricel und Mateus

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1. ZUSAMMENFASSUNG	10
2. EINLEITUNG	11
2.1 Die allogene Blutstammzelltransplantation – Verfahren und Indikationen	11
2.1.1. Indikationsstellung	14
2.1.2. Spender(innen)auswahl	20
2.1.3. Stammzellgewinnung	23
2.1.4. Konditionierung	24
2.1.5. Supportive Maßnahmen	26
2.2 Komplikationen	26
2.2.1. Fortschreiten der Krankheit	26
2.2.2. Infektionsbedingtes Frühversterben	27
2.2.3. Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (GvHD)	28
2.2.4. Gesundheitliche Schäden durch die Konditionierung	34
2.2.5. Andere, organspezifische Komplikationen	35
2.3 Fragestellungen und Ziel der Arbeit	35
3. MATERIAL UND METHODEN	37
3.1 Material	37
3.2 Methoden	38
3.2.1. Erfassung der Patient(inn)en- und Behandlungsdaten	38
3.2.2. Statistische Auswertung	42
4. ERGEBNISSE	43
4.1 Charakteristika der untersuchten Patient(inn)enkohorte	47
4.2 Behandlungsverlauf	50
4.3 Gesamt- und rezidivfreies Überleben	55
4.4 Psycho-onkologische Versorgung, Lebensqualität	57
5. DISKUSSION	58
5.1 Ergebnisse	58
5.2 Limitierungen	61
5.3 Weitere Untersuchungen	62
6. LITERATURVERZEICHNIS	63
7. ANHANG	70

7.1	Abbildungsverzeichnis	70
7.2	Tabellenverzeichnis	70
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	71

Abkürzungsverzeichnis

alloHSCT	allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allogene Blutstammzelltransplantation)
AML	akute myeloische Leukämie
ATG	Antithymoglobulin bzw. Anti-Thymozyten-Globulin
cGVHD	chronic graft-versus-host disease (chronische Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion)
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CML	chronische myeloische Leukämie
CMML	chronische myelomonozytäre Leukämie
CMV	Cytomegalie-Virus
CNI	Calcineurin-Inhibitor
CR	complete remission (vollständige Remission)
CyA	Cyclosporin A
ECOG (-Status)	Performance Status Scale der Eastern Cooperative Oncology Group
EK	Erythrozyten-Konzentrat
ELN-Score	Risikoscore des European LeukemiaNet
GvHD	graft-versus-host disease (Transplantat-gegen-Wirt- Reaktion)
GvLE	graft-versus-leukemia effect (Transplantat-gegen- Leukämie-Effekt)
HCT-CI	Hematological Cell Transplantation Comorbidity Index
HLA	human leucocyte antigene (humanes Leukozyten- Antigen)
KM	Knochenmark
KPSS	Karnofsky Performance Status Scale bzw. Karnofsky Index
MAC	myeloablative conditioning (myeloablative Konditionierung)
MDS	myelodysplastisches Syndrom
MM	multiples Myelom
MMF	Mycophenolat-Mofetil

MPN	Myeloproliferative Neoplasie
MTX	Methotrexat
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NMT	nicht-myeloablative Therapie
NRM	non-relapse mortality (nicht rezidivbedingte Sterblichkeit bzw. Mortalität)
OS	overall survival (Gesamtüberleben)
PBSZ	Periphere Blutstammzelle
PLL	Pro-Lymphozyten-Leukämie
PMF	primäre Myelofibrose
PR	partial remission (Teilremission)
PtCy	post transplant cyclophosphamide (posttransplantationales verabreichtes Cyclophosphamid)
RFS	relapse-free survival (rezidivfreies Überleben)
RI	relapse incidence (Auftreten eines Rezidivs)
RIC	reduced intensity conditioning (intensitätsreduzierte Konditionierung)
SAA	schwere aplastische Anämie
TK	Thrombozyten-Konzentrat
T-PLL	T-Zell-Prolymphozytenleukämie
UKK	Universitätsklinikum Köln
Z.n.	Zustand nach

1. Zusammenfassung

Mit der vorliegenden Arbeit wurde eine Evaluation des klinischen Verlaufs der Behandlung von am Universitätsklinikum Köln (i.F.: UKK) aufgrund hämatologischer Neoplasien allogenen blutstammzelltransplantierten Patientinnen und Patienten* vorgenommen, die zum Zeitpunkt der Transplantation siebzig Jahre alt oder älter waren.

Erfasst wurden dabei alle vom 01.06.2010 bis zum 22.03.2022 durchgeführten allogenen Blutstammzelltransplantationen (i.F.: alloHSCT, für: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation), womit ein Kollektiv von 72 Patient(inn)en erfasst wurde. Die Behandlungsverläufe wurden bis zum 30.06.2024 ausgewertet, dieses Datum war mithin Endpunkt der statistischen Auswertung.

Ziel dieser Evaluation war eine Bewertung der Behandlungsverläufe und -erfolge sowie die Ermittlung von Daten zum Auffinden etwaiger Optimierungsmöglichkeiten betreffend die Behandlung dieses besonderen Patient(inn)enkollektivs – etwa in Bezug auf Indikationsstellung, Risikoaufklärung, Konditionierung, Immunsuppression, palliative Mitbetreuung oder Vermeidung eines Versterbens auf der Intensivstation durch rechtzeitige gemeinsame Entscheidungsfindung im Hinblick auf die Frage einer Therapiezieländerung. Das ursprüngliche Ziel einer Untersuchung, inwieweit psycho-onkologische Behandlungen der Patient(inn)en erfolgten, wurde mangels ausreichender Datengrundlage ebenso aufgegeben wie die Messung der Lebensqualität nach erfolgter alloHSCT. Die Untersuchung palliativ-medizinischer Versorgung erfolgte entgegen ursprünglicher Planung nur auf das „Ob“ und nicht das „Wie“ dieser Versorgung.

* Das Patient(inn)enkollektiv beinhaltet keine Personen mit diversem Geschlecht; abgesehen davon soll die Bezeichnung „Patientinnen und Patienten“ bzw. „Patient(inn)en“ auch Personen einschließen, deren Geschlecht divers ist.

2. Einleitung

2.1 Die allogene Blutstammzelltransplantation – Verfahren und Indikationen

Die allogene Blutstammzelltransplantation ist eine seit Langem etablierte Art der Behandlung von an malignen hämatologischen Erkrankungen leidenden Patient(inn)en [30, 53], insbesondere akuten Leukämien, myelodysplastischen Syndromen (i.F.: MDS) bzw. myeloproliferativen Neoplasien (i.F.: MPN) [62]. Sie dient dazu, die (entarteten) blutbildenden Zellen des bzw. der Erkrankten komplett zu zerstören und durch die Gabe fremder hämatopoetischer Stammzellen ein neues – körperfremdes – blutbildendes System aufzubauen; die gespendeten Zellen richten sich dabei auch gegen nach Konditionierung (vgl. unten) noch verbleibende „alte“ und ggfs. maligne blutbildende Zellen ([26], sog. Transplantat-gegen-Tumor-Effekt, i.F.: GvLE, für: graft-versus-leukemia effect), wobei dieser GvLE bei den verschiedenen Krankheiten unterschiedlich stark ausgeprägt ist [42]. Es werden dadurch (im besten Fall) sämtliche Zellen des blutbildenden Systems ersetzt, so dass keine entarteten Zellen des eigenen hämatopoetischen Systems überleben und die Patientin bzw. der Patient – nach einer Zeit des Übergangs – wieder ein funktionierendes blutbildendes System besitzt [23, 42].

Die alloHSCT stellt in vielen Fällen (etwa bei einer rezidivierenden akuten myeloischen Leukämie (i.F.: AML) oder einem Hochrisiko-MDS) den einzigen kurativen Behandlungsansatz dar [16, 30, 53] und hat seit ihrer Etablierung eine große Anzahl von Patient(inn)en vor dem sonst sicheren zeitnahen Versterben gerettet [62 zu Deutschland, 47 zu den USA, 41]. Untersuchungen zeigen außerdem, dass die Mehrzahl der überlebenden transplantierten Patient(inn)en nach einem Jahr eine Lebensqualität empfand, die diese Personen derjenigen vor Transplantation für gleichwertig erachteten, wenngleich mehr als ein Viertel der Überlebenden gravierende Einschränkungen empfand [11, 52], welche zum Teil häufig persistierten [11].

Allerdings ist die Behandlung mittels alloHSCT auf Grund ihrer Komplexität und Intensität mit hohen Risiken, insbesondere einer signifikanten Mortalität, behaftet [41, 45]. Diese Risiken resultieren hauptsächlich aus dem Vorgehen zur Vernichtung des alten blutbildenden Systems (durch sog. Konditionierung), der zeitweisen Depletion vor allem der das Immunsystem ausmachenden Zellen sowie von Immunreaktionen des „neuen“ Immunsystems gegen Organe der mittels alloHSCT behandelten Person, die unter dem Krankheitsbild der sog. Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (i.F.: GvHD, für: graft-versus-host disease) zusammengefasst werden [64, 66]. Von eminenter Wichtigkeit ist daher, ob eine konkrete erkrankte Person unter Abschätzung von Chancen und Risiken für eine alloHSCT infrage kommt [45].

Hauptrisiko der Behandlung ist zunächst das Auftreten von nicht beherrschbaren, rasch lebensbedrohlichen Infektionskrankheiten bis hin zum Multi-Organ-Versagen in der Zeit zwischen alloHSCT und der eintretenden Funktionsfähigkeit des „Spende-Immunsystems“ durch bakterielle, virale und mykotische Infekte einschließlich der Reaktivierung „ruhender“ Viruserkrankungen [6, 10]. Mit Blick auf Reaktivierungen klinisch stummer Virusinfektionen ist prominent das Cytomegalie-Virus (i.F.: CMV) zu nennen, das ein besonderes Risiko für einen ungünstigen Behandlungsverlauf mit sich bringt [6].

Weiterhin kommt es bei Auftreten einer GvHD, die in akuter oder chronischer Form auftreten kann, zu Gewebsschäden an einzelnen oder mehreren Organen, die sich in einer Vielzahl von leichten bis lebensbedrohlichen Beschwerden sowie in einer Erhöhung des Risikos einer sekundären malignen Erkrankung äußern können [6, 64, 66]. Erfolgt zwecks Prophylaxe oder Behandlung einer (akuten oder chronischen) GvHD eine Immunsuppression, so werden auch hierdurch Infektionen, Virusreaktivierungen oder – wiederum – neue Malignome begünstigt [6, 64, 66].

Zudem birgt die Konditionierung, die durch Cytotoxika und/oder Bestrahlungen erfolgt, ein Risiko für – ggfs. auch lebensbedrohliche – Organschäden sowie Zweitmalignome [6].

Aufgrund der temporären Störung der Hämatopoese sind außerdem regelmäßig Anämien oder Gerinnungsstörungen zu beklagen, die die Gabe von Erythrozyten- oder

Thrombozyten-Konzentraten (i.F.: EK bzw. TK) vorzuziehen machen können. Gleiches gilt im Falle hämolytischer Reaktionen [10].

Mittel- und langfristig stellen Rezidive und chronische GvHD (letztere i.F.: cGvHD) die Haupttodesursachen nach einer alloHSCT-Behandlung einer hämatologischen Neoplasie dar, gefolgt von Infektionen und Zweitneoplasien [43, 47, 64].

Hinzu treten nicht lebensbedrohliche, jedoch gravierende Einschränkungen, etwa Fatigue, körperliche Einschränkungen oder Depressionen [11, 63, 64, 66].

Durch verbesserte Strategien der Durchführung der alloHSCT (Bewertung des Patient(inn)en-bezogenen Risikos, Spender(innen)-Auswahl, Einführung dosisreduzierter Konditionierungsschemata, hochauflösende HLA-Typisierungen, verbesserte supportive Maßnahmen etc.) konnten die Risiken des – insbesondere auch therapiebedingten – Versterbens, vor allem im ersten Jahr nach alloHSCT, aber auch die Morbidität nach alloHSCT deutlich gesenkt werden [45, 62, 67].

Besonders im Falle der Erforderlichkeit einer intensivmedizinischen Behandlung während der peri-Transplantations-Phase ist die Prognose aber nach wie vor ungünstig. So ergab eine Untersuchung des Behandlungserfolges von Patient(inn)en, die zwischen 2014 und 2020 am Universitätsklinikum Köln mittels alloHSCT behandelt wurden und im Rahmen der peri-Transplantations-Phase intensivmedizinisch behandelt werden mussten, für diese eine 90-Tage-Überlebensrate von nur 35,7 % und eine 1-Jahres-Überlebensrate von nur 16,2 % [27].

Das Risiko, an oder im Zuge der alloHSCT zu versterben, ist abhängig von verschiedenen Faktoren. Das Gesamtüberleben wird etwa beeinflusst durch die Grunderkrankungen (günstig: chronische myeloische Leukämie (i.F.: CML), chronische lymphatische Leukämie (i.F.: CLL), MDS, MPN), die Art der Remission (günstig: komplette Remission), Komorbiditäten, das Patient(inn)enalter, Umstände, wie sie bspw. dem Karnofsky Index (i.F.: KPSS für: Karnofsky Performance Status Scale, vgl. unten) zugrunde liegen, das Alter der spendenden Person und den Grad der HLA-Übereinstimmung (HLA: human leukocyte antigene, ein Antigen, das eine wichtige Rolle bei der immunologischen Unterscheidung von eigen/fremd spielt) [62].

Im Rahmen der Indikationsstellung (vgl. unten) wird versucht, dieses Risiko abzuschätzen, wozu verschiedene Bewertungswerkzeuge etabliert worden sind (vgl. nachfolgend), um zu entscheiden, ob und wie einer Patientin oder einem Patienten die Behandlung mittels alloHSCT anempfohlen oder jedenfalls angeboten werden soll.

2.1.1. Indikationsstellung

Im Rahmen der Prüfung der Indikationsstellung für eine alloHSCT ist danach zu fragen, ob die konkrete Ausprägung der vorliegenden Krankheit mittels alloHSCT behandelt werden kann und ob für die konkrete Person ein positives Verhältnis zwischen Chancen und Risiken einer optimal geplanten alloHSCT besteht [20, 49]. Die Entscheidung erfolgt unter Berücksichtigung des konkret zu erwartenden kurativen Effekts einerseits und der konkret zu erwartenden Behandlungsrisiken andererseits [30, 49, 57]. Hierbei ist – unter Berücksichtigung der nach einer alloHSCT zu erwartenden Lebensqualität [11, 52] – insbesondere das Risiko eines zeitnahen Versterbens an den Folgen der Behandlung [62: hohe Mortalität insb. im ersten Jahr] mit der echten Chance auf Heilung abzugleichen. Kann eine Indikation überhaupt gestellt werden (die oben angeführten Untersuchung [27] ergab beispielsweise, dass von denjenigen 16 Patient(inn)en, die zu Beginn der Konditionierung einen Krankheitsprogress aufwiesen, keine(r) das erste Jahr nach durchgeführter alloHSCT überlebte), so ist eine gemeinsame Entscheidungsfindung mit den ordnungsgemäß aufgeklärten Patient(inn)en (sog. informed consent) herbeizuführen [54]. Die Abwägung ist häufig genug schwierig zu treffen [56]. Im Übrigen sollte frühzeitig eine ggfs. erforderliche palliative Versorgung geplant und besprochen werden, dies mit dem Ziel, die Patientin bzw. den Patienten frühzeitig und bestmöglich über einen solchen Behandlungsverlauf ins Bild zu setzen und auf ein solches Setting und entsprechende Begleitumstände wie etwa Schmerz, Stress, Angst, Einsamkeit, Entmutigung vorzubereiten, aber auch Unterstützungsmöglichkeiten (u.a. psycho-onkologische und palliative Behandlungskonzepte) aufzuzeigen [27, 57].

Mit Blick auf die Indikationsstellung für die alloHSCT wurden eine Vielzahl von Entscheidungswerkzeugen erdacht und evaluiert, die Indikationsstellung, Risikoaufklärung und Entscheidungsfindung erleichtern sollen.

Hierbei stellen zunächst die Leitlinien zur allogenen Stammzelltransplantation der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie e. V. (kurz: DAG-HSZT) Empfehlungen zu einzelnen Untertypen maligner hämatologischer Neoplasien zur Verfügung [20, 49]. Weitere Bewertungsindices sind etwa der disease risk index (kurz: DRI), der die genaue Krankheitsart und ihr Stadium erfasst und Einteilungen nach „low“, „intermediate“ und „high“ vornimmt [2, 3], sowie der Risikoscore der European Group for Blood and Marrow Transplantation (kurz: EBMT-RS), der gewichtete Clusterungen der Kategorien „Alter“, „Krankheitsstadium“, „Krankheitsdauer“ und Spendermatchings (HLA- und Geschlechts-Kombinationen) erfasst [28]. Speziell für die AML dient der Risikoscore des European LeukemiaNet (i.F.: ELN-Score) der Kategorisierung der Schwere dieser Erkrankung und teilt diese in „favorable“, „intermediate“ und „adverse“ ein. Maßgeblich ist in vorliegender Auswertung unter Berücksichtigung der Daten der erfassten alloHSCT die bis 2022 geltende Fassung [18, 19].

War zunächst bei der Entscheidung für oder gegen eine alloHSCT das (chronologische) Alter der Patient(inn)en [4] ein wichtiges Kriterium (was durchaus als solches zunächst ein wichtiger Faktor für den Behandlungserfolg ist [14, 43]), ergaben Untersuchungen, dass das Alter kein hinreichend gutes Kriterium für den Behandlungserfolg ist [53]. Infolgedessen wurde – und wird – nunmehr versucht, anhand verschiedener Indices eine fitness-basierte Wahrscheinlichkeitseinschätzung für einen positiven Behandlungsverlauf einer alloHSCT zu ermitteln. Hierdurch wurde es zunehmend möglich, mehr und vor allem älteren Patient(inn)en eine Behandlung mittels alloHSCT anzubieten, wobei zu berücksichtigen ist, dass die meisten hämatologischen Neoplasien ihren Prävalenz-Median erst zwischen dem 68. und dem 70. Lebensjahr [4] und ihr Inzidenz-Maximum nicht vor dem siebten Lebensjahrzehnt [13] haben.

War insofern die Behandlung mittels alloHSCT lange Zeit auf Patient(inn)en in einem Alter bis fünfzig Jahren beschränkt, wurden in der Folge immer ältere Menschen als für eine alloHSCT infrage kommend angesehen und auch behandelt [4, 62]. Seit mehr als zwanzig Jahren werden alloHSCT, bei verbesserten HLA-Typisierungsmethoden, sorgfältigem geriatrischen Assessment und optimiertem Versorgungsregime, nunmehr

auch vorgenommen bei Patient(inn)en im achten Lebensjahrzehnt [30, 47, 62; 29 führt einen Patienten an, der mit 86 Jahren transplantiert wurde.]. Dies mit großem Erfolg: So überlebten von 1.547 zwischen 1998 und 2018 in Deutschland [62] behandelten Patient(inn)en ab 70 Jahren ca. 40 % (mittleres Überleben von 1,1 Jahren und rezidivfreies Überleben von 0,8 Jahren) und auch etwa 40 % von 1.106 zwischen 2008 und 2013 in den USA behandelten Patient(inn)en ab 70 Jahren ihre alloHSCT mindestens 2 Jahre [47], wobei zu bemerken ist, dass diese Patient(inn)en gute Chancen auf noch längerfristiges Überleben haben: So überlebten etwa 80 % von zwischen 2002 und 2011 in Australien behandelten Patient(inn)en (jeglichen Alters), die die alloHSCT zwei Jahre überlebten, die Behandlung auch zehn Jahre [40]. Insgesamt entspricht im Übrigen die transplantationsbezogene Mortalität in der Altersgruppe der ab 75-jährigen derjenigen in der Altersgruppe zwischen 70 und 74, falls Komorbiditäten „herausgerechnet“ werden [47]. Patient(inn)en, die die Behandlung mittels einer alloHSCT mehr als ein halbes Jahr überleben, bezeichnen ihre Lebensqualität als gut und können ein unabhängiges Leben führen [16].

Als wichtige solche „Fitness“-Indices zur Bewertung des fitness-bezogenen Chancen-Risiko-Verhältnisses sind die ECOG Performance Status Scale als Index zur Lebensqualität der Eastern Cooperative Oncology Group (i.F.: ECOG-Status oder ECOG) und der KPSS (vgl. zu beidem: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/> (zuletzt abgerufen am 07.12.2025)) zu nennen, die die Fitness bzw. die Morbidität von Patient(inn)en bemessen (vgl. unten). Weiter zu nennen ist der Hematological Cell Transplantation Comorbidity Index (i.F.: HCT-CI, [59]), der Komorbiditätsbelastungen erfasst – hohe HCT-CI-Werte (gemäß [38] ab einem HCT-CI ≥ 3) sind dabei assoziiert mit einem signifikant niedrigeren Gesamtüberleben und einem höheren Risiko für nicht-hämatologische Komplikationen innerhalb der ersten 100 Tage nach erfolgter alloHSCT.

Der ECOG-Status bezeichnet einen Punktwert zwischen 0 und 5, der für Folgendes steht (vgl. auch hier <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/> (zuletzt abgerufen am 07.12.2025)):

Grad	Bedeutung
0	Keine Einschränkungen der Leistungsfähigkeit in Vergleich mit dem Stand vor der Erkrankung
1	Eingeschränkte körperliche Belastbarkeit bei erhaltener Gehfähigkeit und Fähigkeit zur Ausübung leichterer Tätigkeiten, z.B. Hausarbeit oder Büroarbeit
2	Gehfähigkeit und Selbstversorgungsfähigkeit erhalten, Aktivität an mehr als 50 % der Wachzeit möglich. Verlust der Arbeitsfähigkeit
3	Nur beschränkte Eigenständigkeit erhalten; Bett- oder Stuhlgebundenheit in Bezug auf mehr als 50 % der Wachzeit
4	Verlust jeglicher Funktionalität und Selbstversorgungsfähigkeit, vollständige Bett- oder Stuhlgebundenheit
5	Tod

Tabelle 1: Definition des ECOG-Status.

Der KPSS sieht Prozentwerte zwischen 100 % und 0 % vor, die Folgendes bedeuten (vgl. wiederum <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/> (Zuletzt abgerufen 07.12.2025)):

Wert (%)	Bedeutung
100	Völlige Beschwerdefreiheit
90	Normale Funktionsfähigkeit bei geringen Symptomen bzw. Krankheitsanzeichen
80	Normale Aktivität, aber unter Anstrengung, einige Symptome bzw. Krankheitsanzeichen
70	Selbstversorgungsfähigkeit erhalten, Verlust von normaler Aktivität und Arbeitsfähigkeit
60	Weitgehende Selbstversorgungsfähigkeit bei Bedarf an gelegentlicher Hilfe
50	Bedarf an weitergehender Hilfe und medizinischer Versorgung
40	Funktionseingeschränktheit und Pflegebedürftigkeit
30	Schwere Funktionseingeschränktheit, Krankenhausaufenthalt indiziert ohne drohende Gefahr des Versterbens

20	Sehr krank, Krankenhausaufenthalt und Pflege erforderlich
10	Sterbend
0	Verstorben

Tabelle 2: Definition der KPSS.

Der HCT-CI erfasst Vorerkrankungen, die mit Werten zwischen 1 und 3 gewichtet werden, und definiert so ein Maß der Belastungen durch die für relevant erachteten Vorerkrankungen. Er ermittelt sich wie folgt [59]:

Vorerkrankung	Definition	Wichtung
Arrhythmie	Vorhofflattern oder -flimmern, Sick Sinus-Syndrom oder Ventrikuläre Arrhythmien	1
Kardiale Erkrankung	KHK, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt oder $EF \leq 50\%$	1
CED	Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa	1
Diabetes	Insulinpflichtigkeit oder Erforderlichkeit der Einnahme oraler Antidiabetika	1
Cerebrovaskuläre Erkrankung	TIA oder Schlaganfall	1
Psychische Erkrankung	Behandlungspflichtige Depression oder Angststörung	1
Leichte Lebererkrankung	Chronische Hepatitis, Bilirubin > ULN bis zum 1,5-fachen des ULN oder AST/ALT > ULN bis zum 2,5-fachen des ULN	1
Adipositas	Patienten mit $BMI > 35 \text{ kg/m}^2$	1
Infektion	Erforderlichkeit fortgesetzter antimikrobieller Behandlung nach Tag 0	1
Rheumatische Erkrankung	SLE, RA, Polymyositis, Mischkollagenosen (MCTD) oder Polymyalgia rheumatica	2
Magengeschwür	Falls behandlungspflichtig	2
Mittelschwere bis schwere	Serum-Kreatinin > 2 mg/dL, Dialysepflichtigkeit oder Z.n. Nierentransplantation	2

Niereninsuffizienz, Nierenerkrankung		
Moderate Lungenerkrankung	DLco und/oder FEV ₁ 66%-80% oder Dyspnoe schon bei leichter körperlicher Betätigung	2
Z.n. Erkrankung an solidem Tumor	Frühere behandelte Krebserkrankung, ausgenommen anderer Hautkrebs als Melanom	3
Herzklappenerkrankung	(ohne Mitralklappen-Prolaps)	3
Schwere Lungenerkrankung	DLco und/oder FEV ₁ ≤ 65% oder Ruhe- Dyspnoe oder Sauerstoffpflichtigkeit	3
Mittelschwere bis schwere Lebererkrankung	Leberzirrhose, Bilirubin > des 1,5-fachen des ULN oder AST/ALT > des 2,5-fachen des ULN	3

(Abkürzungen innerhalb der Tabelle: KHK: Koronare Herzkrankheit; EF: Ejektionsfraktion; CED: Chronisch entzündliche Darmerkrankung; TIA: transiente ischämische Attacke; ULN: obere Grenze des Normbereiches (upper limit of normal); AST: Aspartat-Aminotransferase; ALT: Alanin-Aminotransferase; BMI: body mass index; SLE: Systemischer Lupus erythematodes; RA: Rheumatoide Arthritis; MCTD: mixed connective tissue disease; DLco: Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid; FEV₁: (expiratorische) Einsekundenkapazität)

Tabelle 3: Definition des HCT-CI.

Neben obigen Indices existieren geriatrische Assessment-Kenngrößen (etwa das comprehensive geriatric and quality of life assessment, kurz: CGA QOL, oder die sog. Quality of Life Questionnaires der European Organisation for Research and Treatment of Cancer, kurz: EORTC QLQ), die den funktionellen Status der Patient(inn)en (etwa Gebrechlichkeit, Komorbiditäten, geistige Gesundheit sowie den Ernährungs- und seinen Entzündungsstatus) erfassen und Morbidität, Mortalität und das Bedürfnis nach spezieller Pflege bewerten [16, 48, 51, 52]. Geriatrische Assessment-Größen können prognoserelevante Eigenschaften von Patient(inn)en jenseits von vorgenannten Performance-Indices aufdecken und besitzen einen eigenen Wert für die Einschätzung des Mortalitätsrisikos [29].

Das Geschlecht scheint – berücksichtigt man die „natürliche“ geringere Lebenserwartung von Männern – im Übrigen keine Rolle bei der Prognose des Behandlungserfolges zu spielen [62]. Gleichwohl ergab eine Untersuchung [62], dass

deutlich mehr Männer als Frauen mittels alloHSCT behandelt wurden (dort wird eine Tendenz vermutet, Männer eher kurativ und Frauen eher palliativ zu behandeln).

2.1.2. Spender(innen)auswahl

Bei der alloHSCT kommt es des Weiteren ganz erheblich auf die optimale Auswahl einer geeigneten Spenderperson an [26].

Die Immunsysteme von Spender- und Empfängerperson müssen zunächst eine hinreichende Ähnlichkeit besitzen, damit sich das neue Immunsystem nicht in unbeherrschbarer Weise gegen die Zellen der Empfängerperson richtet. Ziel ist es, das Risiko einer GvHD zu minimieren und gleichzeitig den GvLE möglichst zu erhalten [26]. Hierbei richtet sich das Augenmerk auf sog. HLA-Merkmale von Spender(in) und Empfänger(in).

HLA-Merkmale sind auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6p, dort im „major histocompatibility complex“ (MHC), kodiert, durch je ein mütterliches und ein väterliches Chromosom vererbt und konstituieren sich u.a. in HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 und -DPB1-Allelen, die allesamt Kodominanz besitzen, so dass jede Zelle von diesen 6 HLA-Genorten Genprodukte von bis zu 12 verschiedenen Allelen exprimiert [26]. Hierbei ist zu beachten, dass bei über 80% von Personen mit HLA-DRB1/DQB1-identen Allel-Paaren eine HLA-DPB1-Differenz vorliegt [26].

Man unterscheidet zunächst HLA-Identität, HLA-Kompatibilität und HLA-Haplo-Identität.

HLA-Identität liegt vor, wenn leibliche Geschwister von Vater und Mutter jeweils dasselbe Chromosom 6 geerbt haben (wofür eine Wahrscheinlichkeit von (nahezu) 25 % besteht) und somit in allen sechs Allelen Übereinstimmung bzgl. der HLA-Merkmale gegeben ist [26]. Im Rahmen dieser Arbeit werden HLA-identen Verwandte auch als „matched related donor“ bezeichnet.

Mit HLA-Kompatibilität wird der Umstand bezeichnet, dass die HLA-Merkmale von (z.B. im Zentralen Knochenmarkspender-Register Deutschland erfassten) nicht verwandten Fremdspendern zufällig mit denen der Empfängerperson hinreichend stark übereinstimmen [26]; umgekehrt wird mit „Mismatch“ eine Nichtübereinstimmung bezeichnet. Das Maß der Kompatibilität wird durch die Anzahl der identen HLA-Allele gegenüber der Gesamtzahl an berücksichtigten HLA-Allelen ausgedrückt, also z.B. 9/10 oder 12/12, wobei es aufgrund der häufigen Devianz zwischen HLA-DRB1/DQB1-identen Paaren in den DPB1-Allelen oft nicht praktikabel ist, nach einem DPB1-identen Spender zu suchen, zumal viele Studien gezeigt haben, dass DPB1-Differenzen mit signifikant reduziertem Risiko des Krankheitsrückfalls, aber auch mit erhöhtem Risiko einer GVHD verbunden sind, so dass eine DPB1-Identität keinen klaren Vorteil für das Gesamtüberleben besitzt [26]. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnten nur fünf HLA-Merkmale berücksichtigt werden, da die Übereinstimmung der DPB1-Allele im Rahmen der Patientendokumentation nicht erfasst wurde; der Nenner der Kompatibilität beträgt demnach 10. Patient(inn)en, die mit 10/10-kompatiblen Spenden behandelt werden, haben statistisch eine Gesamtüberlebenszeit wie bei einer HLA-identen Spende und eine höhere Gesamtüberlebenszeit als Patient(inn)en, die mit 9/10- oder gar 8/10-kompatiblen Spenden behandelt werden [7]. Letztgenannte Unterschiede fallen jedoch bei wirksamer GvHD-Prophylaxe oder -Behandlung (etwa durch Gabe von posttransplantationell verabreichtem Cyclophosphamid (i.F.: PtCy) oder Antithymoglobulin (i.F.: ATG) geringer aus [26, 43]. Untersuchungen kommen teilweise auch zu dem Ergebnis, dass die Gesamtüberlebenszeit mit bspw. ATG behandelten Patient(inn)en, die mit einer 9/10-kompatiblen Spende behandelt wurden, der von mit 10/10-kompatiblen Spenden behandelten Patient(inn)en gleichkommt [7].

HLA-Haplo-Identität schließlich ist gegeben bei Verwandten, bei denen (nur) eines der beiden Chromosomen 6 mit dem der Empfängerperson übereinstimmt; haplo-ident sind immer Eltern und Kinder der Empfängerperson und mit einer Wahrscheinlichkeit von (nahezu) 50 % auch Geschwister, haplo-idente Spender(innen) finden sich im Übrigen aber auch im erweiterten Verwandtenkreis [26]. Auf diese Spender(innen) kann zurückgegriffen werden, wenn sich weder eine HLA-idente, noch eine hinreichend HLA-kompatible Spenderperson finden lässt. Da zumeist ohne großen Aufwand ein(e) haplo-identer Spender(in) in der Familie gefunden werden kann und

zugleich aufgrund Prophylaxe mit ATG oder PtCy einer GvHD ausreichend vorbebeugt werden kann, kommen haplo-idente Spenden zunehmend zur Anwendung [26].

Da die Erkennung von HLA-Differenzen durch alloreaktive Spende-Immunzellen signifikant im Wege des GvLE zur Bekämpfung der Grunderkrankung beitragen, ist das GVHD-Risiko jeweils mit dem GvLE-Potential abzuwägen [26]. Hierbei scheinen Unterschieden in den verschiedenen Allelen jeweils eigene Bedeutung zuzukommen [26]. Obschon sich durch GvHD-Prophylaxe Effekte von Unterschieden zwischen spendender und empfangender Person z.T. jedenfalls an-, z.T. auch ausgleichen lassen (vgl. oben), ist – auch angesichts eines niedrigeren GvLE – trotzdem grundsätzlich die bestmögliche HLA-Kompatibilität zu bevorzugen, und zwar auch beim Vorliegen eines Hochrisiko-Typs einer malignen Erkrankung [26].

Bei der Auswahl der spendenden Person werden weiter berücksichtigt das Alter (als zweitwichtigster Faktor neben HLA-Identität bzw. -Kompatibilität, [26]), der CMV-Status, das Geschlecht, die Blutgruppen sowie weitere molekularbiologische Faktoren, zudem Vorerkrankungen der Spenderperson (ab deren 50. Lebensjahr Beachtung kardiovaskulärer Risikofaktoren oder etwaiger Morbiditäten) [26].

Eine ungünstige Kombination stellt es dar, wenn die zu behandelnde Person CMV-positiv ist, die stammzellspendende Person jedoch CMV-negativ [7, 31]. Ist der Spender CMV-negativ, kann das „gespendete Immunsystem“ zunächst keine erworbene Immunität gegen die – ggfs. latente – CMV-Infektion vermitteln; es besteht dann die Gefahr einer Reaktivierung der CMV-Infektion der behandelten Person und eine (weitere) Schwächung durch das Virus, dem das transplantierte erworbene Immunsystem zunächst nichts entgegenhalten kann. Das CMV ist, noch vor weiteren relevanten Viren (etwa Epstein-Barr-Virus, Humanes Herpesvirus 6, Humanes Adenovirus [26]) hierbei besonders herausgestellt, da es – neben den üblicherweise verursachten Magen-Darm-Erkrankungen – schwerwiegende Krankheitsbilder wie die CMV-assoziierte Retinitis oder die überwiegend tödlich verlaufende CMV-assoziierte Pneumonie verursachen kann, wobei die Häufigkeit der CMV-Pneumonie durch Präventionsstrategien auf ca. 4% der Hochrisikopatienten verringert werden konnte [31]. Mit der CMV-Positivität ist daher schon als solche eine schlechtere Prognose nach alloHSCT verbunden, erst recht aber bei CMV-negativen oder T-Zell-depletierten

Stammzelltransplantaten [31]. Hierbei ist allerdings zu bemerken, dass das CMV mit einem Durchseuchungsanteil von 40 bis 60 % der erwachsenen Bevölkerung Mitteleuropas häufig sowohl bei Spender-, als auch Empfängerpersonen vorzufinden ist, also viele Empfänger(innen) CMV-negativ sind, aber auch viele Transplantate von CMV-positiven Personen stammen und dass zudem – zumeist wirksame – Prophylaxe- und Behandlungsschemata existieren [31].

Als ungünstig anzusehen ist es auch, wenn die zu behandelnde Person männlichen, die spendende aber weiblichen Geschlechtes ist [7, 43]. Es wird angenommen, dass die weiblicherseits gespendeten T-Zellen sich autoreaktiv gegenüber männlichen minor-Histokompatibilitätsantigenen verhalten, wodurch das GvDH-Risiko steigt [7].

Generell gilt zudem, dass die Spende-Tauglichkeit mit zunehmendem Alter abnimmt [7] und daher bei gleicher Eignung auf Zellen der jüngeren Person zurückgegriffen werden sollte.

Schließlich sind auch ABO- und Rhesus-Inkompatibilitäten mit einem erhöhten Mortalitäts- und GVHD-Risiko für den Empfänger einer alloHSCT verbunden; aufgrund der bei Erwachsenen allerdings nur leicht erhöhten Risiken ist das Kriterium der Blutgruppen-Kompatibilität jedoch nachrangig zu HLA-Kompatibilität, Spender(innen)alter und CMV-Serostatus zu berücksichtigen [26].

2.1.3. Stammzellgewinnung

Ist eine geeignete Person für eine Spende vorhanden und ausgewählt, so gibt es zwei Verfahren der Stammzellgewinnung (eine dritte Möglichkeit ist die Gewinnung aus postpartal gewonnenem Nabelschnurblut [35] – sie wird hier wegen fehlender Relevanz im Patient(inn)enkollektiv nicht weiter erläutert). So können Stammzellen entweder direkt aus dem Knochenmark (i.F.: KM) oder aus dem peripheren Blut der spendenden Person (i.F.: PBSZ) gewonnen werden [35]. Hierzu erhält die spendende Person vorgehend eine Gabe von rekombinantem G-CSF (granulozytenkoloniestimulierender Faktor), womit eine Ausschüttung von Stammzellen in die Blutbahn erreicht wird. Durch anschließende Leukapherese kann

sodann eine ausreichende Anzahl von Stammzellen für die Gabe an die Empfängerperson erhalten werden [35]. Gemäß einer Untersuchung australischer Patient(inn)en aus 2019 zeigen sich zwischen Spenden aus Knochenmark und solchen aus periphärem Blut keine Unterschiede im Behandlungserfolg [40], gemäß einer anderen Untersuchung aus 2024 schneidet die PBSZ-Spende in Sachen Gesamtüberleben, nicht rückfallbedingtem Versterben und cGvHD weniger gut ab als KM-Spenden [43]. Heute beträgt der Anteil von KM-Spenden in Deutschland nur noch unter 5 % [62].

2.1.4. Konditionierung

Die – nach Möglichkeit vollständige – Zerstörung des hämatopoetischen (und somit auch des immunologischen) Systems der Patientin bzw. des Patienten erfolgt vorgehend zur alloHSCT durch die sog. Konditionierung. Diese geschah früher ausschließlich und geschieht in dafür geeigneten Fällen auch nach wie vor mittels myeloablativer Therapie (i.F.: MAC, für: myeloablative conditioning). Die hierfür klassischerweise verwendete hochdosierte Chemotherapie bzw. Radio-/Chemotherapie hat zum Ziel, (a) eine Immunsuppression bei der Empfängerperson zu induzieren, um das Engraftment zu sichern und ein primäres Transplantatversagen zu verhindern, (b) aufgrund ihrer anti-leukämischen Wirksamkeit möglichst viele maligne Zellen zu eliminieren und (c) durch Induktion einer Myeloablation, „Raum“ zu schaffen für die transplantierten gespendeten Stammzellen [42]. Allerdings ist die MAC mit hoher Toxizität und erhöhter Mortalität verbunden und kommt daher – gerade für ältere Patient(inn)en – häufig nicht in Betracht [55]. Seit Ende der 1990er Jahre kann bei Patient(inn)en, für die eine MAC nicht oder nur schlecht infrage kommt – insbesondere bei älteren oder komorbiden Menschen [55, 49 („älter“: ab einem Alter von 40-55 Jahren) 6 („älter“: ab 55 Jahren)] – eine Konditionierung auch in reduzierter Intensität (i.F.: RIC, für: reduced intensity conditioning) oder sogar ohne vollständige Myeloablation (i.F.: NMT, für: non-myeloablative therapy) durchgeführt werden [6, 42, 46]. Ein Vorgehen mittels RIC bzw. NMT hat eine geringere therapieassoziierte Mortalität zur Folge [45, 55], was gerade bei älteren vorerkrankten Patient(inn)en eine sinnvolle Behandlung mit einer alloHSCT oft erst ermöglicht [4, 46]. Gleichwohl hat auch sie die Wirkung, dass die transplantierten Immunzellen die Leukämiezellen der

Patientin bzw. des Patienten angreifen und vernichten, da der wesentliche antileukämische Effekt im Sinne eines GvLE durch Spender-T-Zellen induziert zu werden scheint [42], wenngleich eine Konditionierung mit RIC, bei allerdings niedrigerer nicht rückfallbedingter Mortalität (i.F.: NRM, für: non relapse mortality), das Risiko einer Transplantatabstoßung nach sich zieht – was bei myeloablativer Therapie praktisch nicht vorkommt – und wegen der insofern erforderlichen Immunsuppression sowie wegen des schwächeren GvLE auch eine höhere Rezidivrate [4, 26, 42, 45]. Allerdings zeigen Untersuchungen, dass jedenfalls einzelne RIC-Regimes keine höhere Rezidivrate im Vergleich zu einem konventionellen Konditionierungsregime mit sich bringen [45]. Die Behandlung mit RIC zieht im Vergleich mit MAC außerdem seltener eine akute oder cGvHD nach sich [65] und führt zu weniger Beschwerden und schnellerer Erholung [57]. Untersuchungen ergaben für Gesamtüberleben, Rezidivrisiko oder nicht transplantationsbedingte Mortalität keine signifikanten Unterschiede zwischen MAC und RIC im Zwei-Jahres-Überleben und im Gesamtüberleben und speziell bei Patient(inn)en mit Intermediär-Risiko-AML oder Hochrisiko-AML keine Unterschiede bei Rezidivhäufigkeit und 3-Jahres-rezidivfreiem Überleben [67], während andere Untersuchungen für AML-Patient(inn)en Gegenteiliges zugunsten der MAC ergaben [42, 43, 65].

Die Wahl zwischen den einzelnen Konditionierungsschemata erfolgt unter Berücksichtigung von Komorbidität, Alter, Remissionsstatus vor Transplantation, Rezidivrisiko und dem bei den verschiedenen hämatologischen Neoplasien unterschiedlich stark erforderlichen GvLE [42]. Auf eine Ganzkörperbestrahlung wird zunehmend verzichtet [6].

Für die vorliegende Arbeit von Relevanz sind die in der untersuchten Patient(inn)engruppe eingesetzten Konditionierungsschemata

- „RIC“ (als „normale“ dosisreduzierte Chemo-/Radiotherapie, z.B. Fludarabin/ Treosulfan, Fludarabin/ Busulfan, Fludarabin/ Melphalan),
- „FLAMSA RIC“ (sequentielle Konditionierung mit Fludarabin, Amsacrin, Cytarabin, gefolgt von 4 Gy TBI oder Treosulfan in Kombination mit Cyclophosphamid) und
- „miniSeattle“ (Fludarabin und TBI („total body irradiation“) mit 2 Gy).

2.1.5. Supportive Maßnahmen

Im Rahmen der Durchführung einer alloHSCT werden regelmäßig eine Vielzahl supportiver Maßnahmen erforderlich, etwa Immunsuppression, Behandlung mit Antibiotika und die Gabe von EK oder TK [10].

2.2 Komplikationen

Da das hämatopoetische System der Patientin bzw. des Patienten vorübergehend zerstört wird sowie auch aufgrund der Konditionierung und der Fremdheit des neuen hämatopoetischen Systems, kommt es bei der alloHSCT in besonderem Maße zu Komplikationen [10]. Außerdem kann die Behandlung in dem Sinne auch erfolglos bleiben, dass die hämato-onkologische Krankheit trotz durchgeführter alloHSCT fortschreitet bzw. es nachgehend zu einem Rezidiv der Krankheit kommt [67].

2.2.1. Fortschreiten der Krankheit

Trotz erfolgter alloHSCT kann ein weiteres Fortschreiten der Grunderkrankung zu beklagen sein. Einerseits kann es zu einer Progression kommen aufgrund anfänglichen Transplantatversagens (als Ergebnis der alloHSCT besteht ein schon anfänglicher Chimärismus zwischen „alten“ und gespendeten blutbildenden Zellen und die malignen Zellen vermehren sich weiter – daneben kann es im Übrigen auch dazu kommen, dass überhaupt kein blutbildendes System mehr vorhanden ist, also das transplantierte System komplett „versagt“). Andererseits können nachgehend Rezidive auftreten, die definiert werden dadurch, dass ein erneuter Krankheitsnachweis „gelingt“, nachdem zuvor eine labortechnisch komplett erscheinende Remission erreicht wurde [67]. Rezidive sind derzeit der häufigste Grund für ein Therapieversagen nach allo-HSCT; ihre Häufigkeit variiert – je nach Grunderkrankung und deren spezifischer Charakteristika, Remissionsstatus, Art der Konditionierung und

GvHD-Prophylaxe – zwischen 10% und 50% [67; 47 gibt eine Mortalitätsrate transplantierter Patient(inn)en von 46 % aufgrund Progression und Rezidiven an].

2.2.2. Infektionsbedingtes Frühversterben

Ein weiterer Hauptgrund für einen schlechten Behandlungsverlauf aufgrund einer alloHSCT sind Infektionen als Frühkomplikation der Behandlung (d.h. binnen der ersten 100 Tage nach durchgeführter alloHSCT [10]) bis zur Wiedererlangung einer ausreichenden Immunkompetenz aufgrund der transplantierten Spende-Zellen (gemäß [47] verantwortlich für den Tod von 10 % der Patient(inn)en). Zwar vollzieht sich das sog. Engraftment (definiert als Zeitpunkt, nachdem an drei konsekutiven Tagen die Neutrophilenzahl bei über 500/Mikroliter_(Blut) gelegen hat [13, 47]) rasch (in der Untersuchung von [13] mit einem Medianwert von 13 Tagen), eine komplette Erholung des Immunsystems benötigt hingegen in der Regel mindestens 24 Monate [6]. Die vollständige Rekonstitution des Immunsystems variiert im Übrigen in Abhängigkeit von der Grunderkrankung, der Behandlung vor Durchführung der alloHSCT, der Art der Konditionierungstherapie, einer eventuell erfolgten T-Zell-Depletion des Transplantats und je nach verwendeter Stammzellquelle erheblich; bei Patient(inn)en, die eine cGvHD entwickeln und/oder eine verlängerte bzw. intensiviertere immunsuppressive Therapie benötigen, kann die Immundefizienz auch weit länger anhalten [6]. Das Risiko eines Versterbens an einem Fröhinfekt kann durch konsequente Hygiene und moderne antiinfektive Therapiemaßnahmen, Antibiotika und neue Pilzmittel minimiert werden, bleibt aber trotzdem vergleichsweise hoch (vgl. oben). Jenseits des Risikos eines Versterbens geht mit einem Fröhinfekt in jedem Falle auch eine physische und psychische Belastung der Patient(inn)en einher. Gleiches gilt für durch die temporär fehlende Immunkompetenz häufig bedingten sehr schmerzhaften Schleimhautdefekte, insbesondere eine Mucositis des Mund-Rachen-Raumes [10].

2.2.3. Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (GvHD)

Eine schwerwiegende und häufige Komplikation nach erfolgter alloHSCT stellt das Auftreten einer GvHD dar. Diese Komplikation ist eine systemische entzündliche Erkrankung und tritt als akute oder als cGvHD auf [64, 66]. Ursache ist, dass immunkompetente Zellen („Spender-Leukozyten“) des gespendeten blutbildenden Systems, vor allem T-Zellen, gesundes Gewebe des Empfängers angreifen und schädigen [35]. Klinisch äußert sie sich insbesondere durch Abgeschlagenheit, gastrointestinale Nebenwirkungen, Luftnot, Hautirritationen [51] sowie Schmerzen, schlechte körperliche Funktionsfähigkeit und auch das Auftreten von Depressionen [11, 63, 64, 66]. Das Auftreten einer GvHD ist schlecht vorhersagbar, was eine besondere Belastung der behandelten Personen mit sich bringt, da sie eine beständige latente Bedrohung bedeutet, die in ihrer Bedeutung seitens der Patient(inn)en so meist nicht antizipiert wird und diese demoralisieren kann [63].

Die akute GvHD tritt bei 30 - 60% der mit alloHSCT behandelten Patient(inn)en auf – bevorzugt bei unverwandter Spende-Person. Sie trägt zu 10 % bis 30% der Todesfälle bei [47, 66] und ist so neben Frühinfektionen die Hauptursache für transplantations-assoziierte Frühmortalität. Die akute GvHD, bei der auch Zellen des angeborenen Immunsystems eine Rolle zu spielen scheinen [66], manifestiert sich entweder als klassische akute GvHD bis Tag 100, als „late-onset“ akute GvHD (nach 100 Tagen) sowie als persistierende und rekurrende akute GvHD [44, 66] und betrifft insbesondere Darm, Haut und Leber [35]. Alle drei Typen werden nach den Leitlinien der akuten GvHD behandelt [64]. Die Abgrenzung zur cGvHD erfolgt nach klinischen Kriterien [64].

Die akute GvHD wird nach Ausprägung und Anzahl der befallenen Organe in vier Schweregrade eingeteilt nach einem Algorithmus, der zunächst eine Einteilung nach Schweregraden für jedes einzelne Organ vorsieht und darauf aufbauend die Bewertung mit einem Gesamtschweregrad (nach Glucksberg (hier nicht wiedergegeben) bzw. nach Harris [66]). Diese Einteilung erfolgt aufgrund der

Vorgaben in folgenden Tabellen [66] (Auf das histologische Grading von Schweregraden (vgl. dazu [66]) soll an dieser Stelle nicht eingegangen werden.):

Schwere-grad	Haut Klinisches Bild	Leber Bilirubin mg/dl	Darm Diarrhoe ml/Tag
0	Kein Erythem/Exanthem	unter 2	< 500
1	Makulopapulöses Exanthem < 25% KO*	2 - 3	500 – 1000 oder 3 – 6 Stühle/Tag oder Übelkeit
2	Makulopapulöses Exanthem 25 - 50% KO*	3,1 - 6	1000 – 1500 oder > 6 Stühle/Tag
3	Generalisiertes Exanthem > 50% KO*	6,1 - 15	> 1500
4	Generalisiertes Exanthem mit Blasenbildung und Desquamation > 5% KO*	über 15	„akuter Bauch“ mit oder ohne paralytischen Ileus, blutige Diarrhoe

(*KO: Körperoberfläche, %-Werte zu berechnen nach 9er-Regel (Kopf 9%, je Arm 9 %, Vorder- oder Rückseite des Stammes je 18%, je Bein 18%, Genitalbereich 1%))

Tabelle 4: Schweregradbeurteilung der akuten GvHD nach Organen.

Grad	Charakteristika
0	Kein Stadium 1-4 irgendeines Organs
I (leicht)	Stadium 1-2 der Haut ohne Beteiligung der Leber, des oberen oder des unteren GI*-Traktes
II (moderat)	Stadium 3 Haut und/oder Stadium 1 Leber und/oder Stadium 1 oberer GI-Trakt und/oder Stadium 1 unterer GI-Trakt
III (schwer)	Stadium 2-3 Leber und/oder Stadium 2-3 unterer GI-Trakt mit Stadium 0-3 Haut und/oder Stadium 0-1 oberer GI-Trakt
IV (lebensbedrohlich)	Stadium 4 der Haut, der Leber oder des unteren GI-Traktes unter Beteiligung mit Stadium 0-1 des oberen GI-Traktes

(*GI: Gastrointestinal)

Tabelle 5: Gesamtschweregrad der akuten GvHD (nach Harris, [66]).

Um einer akuten GvHD vorzubeugen, werden – je nach Risikoeinschätzung für das Auftreten einer GvHD – verschiedene Prophylaxe-Maßnahmen vorgenommen. Als

Risikofaktoren sind dabei beschrieben [35, 66]: Grad der HLA-Übereinstimmung zwischen Spender- und Empfängerperson; (weibliche) Spenderin für männlichen Empfänger; Spenderin mit vorangegangener Schwangerschaft; Stammzellquelle (PBSZ > KM > Nabelschnurblut); CMV-Status; Anzahl der T-Lymphozyten im Transplantat bei HLA-Mismatch-Situation; reduzierte immunsuppressive Prophylaxe (definiert wie folgt: < 80 % der Zieldosis von Methotrexat (MTX) oder Abfall des Cyclosporin (CyA)-Spiegels < 200 ng/ml in den ersten Wochen nach Transplantation); zunehmendes Alter von Empfänger- und/oder Spender-Person; Ganzkörperbestrahlung; Infektionen; UV-Exposition. Als ein Risiko-Stratifizierungs-System sei hier das MAGIC-Modell erwähnt, mittels dessen Therapieerfolg, NRM-Risiko und damit die Art der erforderlichen bzw. hinreichenden Prophylaxe abgeschätzt werden können, um nicht erforderliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu vermeiden [1]. In Abhängigkeit hiervon werden Intensität und Dauer der GvHD-Prophylaxe bestimmt, wobei auch Faktoren wie der Remissionsstand der Grunderkrankung, das Alter des Empfängers und der Grad der HLA-Kompatibilität zwischen Spender- und Empfänger-Person berücksichtigt werden [66]. Übliche Prophylaxe-Regimes sind die Kombination eines Calcineurin-Inhibitors (i.F.: CNI; etwa Cyclosporin A (i.F.: CyA) oder Tacrolimus) mit Methotrexat (i.F.: MTX) oder Mycophenolat Mofetil (i.F.: MMF); ggfs. wird dies ergänzt durch die Gabe von ATG oder PtCy [66]. Für die vorliegende Arbeit von Relevanz sind die Immunsuppressionsschemata „CNI/MMF“, „CNI/MTX“ und „mTOR-Inh“ (Suppression mit einem mTOR-Inhibitor, etwa Sirolimus bzw. Everolimus [66]) sowie ggfs. die zusätzliche Gabe von PtCy und/oder ATG.

Kommt es gleichwohl zum Auftreten einer akuten GvHD, so wird diese je nach Schweregrad behandelt, wobei ab Grad II eine systemische immunsuppressive Therapie, zunächst mit Kortison, erforderlich ist. Bei insoweit therapie-refraktären Patient(inn)en erfolgt Gabe von Ruxolitinib, bei Versagen Umstellung auf Drittlinientherapie [66]. Die Einzelheiten von Behandlungsregimes ergeben sich aus der vorzitierten Leitlinie, von einer näheren Darlegung wird hier abgesehen.

Die cGvHD besitzt einen anderen Pathomechanismus und unterscheidet sich – jenseits anderer zeitlicher Bezüge zur alloHSCT – auch im Übrigen von der akuten GvHD. Sie ist definiert als eine in der Regel protrahiert einsetzende Reaktion des

„gespendeten Immunsystems“ gegen Gewebe der Empfänger-Person in Folge gestörter Toleranzmechanismen, bei der sowohl alloreaktive als auch autoreaktive T- und B-Zellen sowie chronisch entzündliche Prozesse mit anschließender Fibrosierung eine Rolle spielen [64]. Die cGvHD tritt in der Regel erstmalig zwischen zwei und 18 Monaten nach der allo-HSCT auf und betrifft bevorzugt Haut, Augen, Mundschleimhaut, Speicheldrüsen, genitale Schleimhäute, Darm, Leber, Faszien oder die Lunge, kann aber letztlich jedes Organ befallen [64]. Sie betrifft ca. 50% der Patient(inn)en, ist für ca. 25% der Todesfälle mit verantwortlich und stellt die wichtigste Langzeitkomplikation der alloHSCT dar [3, 43, 64]. Patient(inn)en mit cGvHD scheinen einen stärkeren GvLE (mit daher einhergehender Reduzierung des Rezidiv-Risikos) zu erfahren, weshalb eine milde bis moderate cGvHD bei Patient(inn)en mit einem hohen Rezidiv-Risiko bewusst toleriert wird [64].

Ähnlich der akuten GvHD gibt es auch bei der cGvHD mehrere Verlaufsformen. Es werden unterschieden das Auftreten „de novo“ (ohne vorherige akute GvHD), das „progressive“ Auftreten direkt aus einer akuten GvHD heraus und das „quiescente“ Auftreten bei zunächst abgeklungener früherer akuter GvHD – zumeist nach Reduktion der Immunsuppression [64]. Eine cGvHD kann auch gleichzeitig mit Symptomen von akuter GvHD auftreten (man spricht dann von einem „Overlap-Syndrom“ als Unterform der cGvHD), etwa, wenn neben distinktiven oder diagnostischen Zeichen einer cGvHD auch Diarrhoe, Erbrechen und/oder Übelkeit zu beklagen sind oder ein diffuses Erythem der Haut besteht; sie wird dann insgesamt als cGvHD behandelt [64].

Auch bei der cGvHD werden Schweregrade differenziert, wobei insgesamt das Vorliegen einer Thrombozytopenie ($< 100 \times 10^9/l$) mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist [64]. Die Schweregrade richten sich auch hier nach Tabellenwerken [64, 44], wobei schwere Verläufe insbesondere das Langzeitüberleben negativ beeinflussen, während leichtere und mittlere Verläufe primär die Lebensqualität einschränken.

Der organbezogene Schweregrad ermittelt sich wie folgt:

Organ-Stadium	0	I (mild)	II (moderat)	III (schwer)
Haut • makulopapilläres Exanthem • lichenoides Exanthem • papulär-squamös • ichthyös (extreme Schuppung) • Keratosis pilaris • Erythem • oberflächliche Sklerose • tiefe Sklerose	keine Veränderungen	< 18% KO	18-50% KO	> 50% KO
Haut (Fortsetzung) • Hyperpigmentation • Hypopigmentation • Poikilodermie • Ulzera • schwerer Pruritus • Haarbefall • Nagelveränderungen	keine Veränderungen	lichenoides oder Ichthyosis-artige Veränderungen, keine sklerodermiformen Veränderungen	Sklerodermiforme Veränderungen mit oberflächlicher Sklerose, keine „gefesselte Haut“, (Falten können noch erzeugt werden)	tiefe Sklerose, „gefesselte Haut“ (Faltenbildung nicht möglich), eingeschränkte Beweglichkeit und/oder Ulcera
Gelenke/ Fascien	keine Kontrakturen	leichte Steifheit der Arme und Beine, leichte Bewegungseinschränkung ohne Beeinträchtigung der ATL*	Steifheit der Arme und Beine oder Gelenkkontrakturen oder Erythem durch Fasciitis, moderate Beeinträchtigung der Beweglichkeit, (milde Beeinträchtigung der ATL*)	schwere Gelenkkontrakturen mit Beeinträchtigung der ATL* (Unfähigkeit sich die Schuhe zuzubinden, Knöpfe aufzuknöpfen oder sich anzuziehen)
Genital-Trakt (Mann)	keine Veränderungen oder minimale unspezifische Veränderungen	Erythem der Glans Penis, „lichen planus-like“ Symptome	Erythem der Glans Penis und Erosionen, „lichen planus-like“ Symptome	Urethrastenose, Phimose
Genital-Trakt (Frau)	keine Symptome, keine Veränderungen oder minimale unspezifische Veränderungen	Symptome mit milden typischen Veränderungen, aber kein Effekt auf Koitus, und minimale Beschwerden bei gynäkologischer Untersuchung	Symptome mit typischen Veränderungen und Schmerzen bei Koitus oder gynäkologischer Untersuchung	Symptome mit schweren typischen Veränderungen (Strikturen, Verwachsungen der Labien, schwere Ulzerationen, Einführen des Spekulum nicht möglich)

Mundschleimhaut	keine Symptome, keine Veränderungen oder minimale unspezifische Veränderungen	milde Symptome mit typischen Veränderungen, aber normale orale Ernährung möglich	moderate Symptome und partielle Einschränkung der oralen Einfuhr	schwere Symptome mit typischen Veränderungen, erhebliche Einschränkung der oralen Einfuhr
Leber	normales Bilirubin und AP und GPT < 3 x oberer Normwert	Bilirubin normal, GPT $\geq$ als 3 x oberer Normwert und $\leq$ als 5 x oberer Normwert oder/und AP $\geq$ 3 x oberer Normwert	Bilirubin erhöht aber $\leq$ 3mg/dl oder GPT > 5x oberer Normwert	Bilirubin >3mg/dl
Lunge**	keine Symptome, FEV ₁ >80%	milde Symptome (z.B. Luftnot beim Treppensteigen), FEV ₁ 60-79%	moderate Symptome (z.B. Luftnot bei Gehen auf ebener Fläche) und/oder FEV ₁ 40-59%	Ruhedyspnoe (O ₂ -Bedarf) und/oder FEV ₁ $\leq$ 39% oder Sauerstoffgabe erforderlich
Augen	keine Veränderungen	milde Augentrockenheit ohne Beeinträchtigung der allgemeinen Lebensqualität, <3x/Tag Augentropfen, asymptomatische Keratokonjunktivitis sicca	moderate symptomatische Keratokonjunktivitis, >3x/Tag Augentropfen oder Verschluss Tränenkanal <u>ohne</u> Beeinträchtigung des Sehvermögens	schwere Beeinträchtigung des Sehvermögens durch Pseudomembranen oder Cornealulcera (bis zum Sehverlust), -mit Schmerzen-, welche spezielle Brillengläser erfordert
Gastrointestinaltrakt	keine Symptome	Schluckbeschwerden, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, abdominale Schmerzen, Durchfall ohne signifikanten Gewichtsverlust und ohne relevante Beeinträchtigung (Gewichtsverlust <5%)	Symptome mit Gewichtsverlust 5-15% oder moderate Diarrhoe ohne signifikante Beeinträchtigung	Symptome mit Gewichtsverlust >15% oder parenterale Zusatzernährung erforderlich oder ösophagiale Dilatation erforderlich oder schwere Diarrhoe mit signifikanter Beeinträchtigung

(* ATL = Aktivitäten des täglichen Lebens. ** Die Beurteilung der Schwere der pulmonalen Beteiligung sollte immer nach Symptomen und der pulmonalen Funktion (PFT) erfolgen. Im Falle einer Diskrepanz von Symptomen und der PFT sollte der höhere von beiden Werten benutzt werden. Die Beurteilung der Schwere des pulmonalen Befalls sollte primär mit FEV₁ ((expiratorische) Einsekundenkapazität) erfolgen. ***KO: Körperoberfläche gemäß 9er-Regel.)

Tabelle 6: Schweregradbeurteilung der cGvHD nach Organen (vgl. [64]).

Der Gesamtschweregrad ermittelt sich wie folgt:

Gesamtschweregrad	mild	moderat	schwer
Zahl der betroffenen Organe und/oder Schweregrad der Organmanifestation	1 - 2 Organe mild betroffen, jedoch kein Befall der Lunge	Mind. 3 Organe mild betroffen und/oder ein Organ moderat betroffen oder Lunge mild betroffen	Mind. 1 Organ schwer betroffen oder Lunge moderat betroffen

Tabelle 7: Definition des Gesamtschweregrades der cGvHD (vgl. [44, 64]).

Die Therapie der milden cGvHD richtet sich nach der Symptomschwere bzw. dem Leidensdruck, dem Risiko eines Rezidivs der Grunderkrankung und den bisherigen Erfahrungen mit dem klinischen Verlauf; sie sollte entweder topisch oder mit niedrig-dosierten Steroiden erfolgen [64]. Bei moderater und schwerer cGvHD finden Kortikosteroide Einsatz, bei steroid-refraktären Patient(inn)en erfolgen off-label-use-Therapien [64]. Auch hier wird von einer näheren Darlegung von Behandlungsregimes abgesehen.

Die Immunsuppression bei akuter oder cGvHD bringt in jedem Falle eigene Komplikationen mit sich, insbesondere bakterielle und/oder mykotische Pneumonien, Blutstrominfektionen und septische Geschehen, außerdem eine Einschränkung des GvLE und eine Erhöhung des Rezidivrisikos [64, 67].

2.2.4. Gesundheitliche Schäden durch die Konditionierung

Durch die Konditionierung können sekundäre maligne Erkrankungen begünstigt werden, insbesondere wenn eine Bestrahlung erfolgt [6], wobei das Risiko nachgehender weiterer spontaner kanzerogener Mutationen im Erbgut älterer

Patient(inn)en mit abnehmender Lebenserwartung sinkt. Zudem drohen Organschäden [6].

2.2.5. Andere, organspezifische Komplikationen

Sind Therapieversagen/Rezidive, Infektionen und GvHD die führenden Todesursachen [6, 47], so treten mit zunehmendem Zeitablauf nach einer alloHSCT auch andere, organspezifische Komplikationen in den Vordergrund [6]. Zu nennen sind Immundefizienz und späte Infektionen, Spätkomplikationen an Gastrointestinaltrakt, Leber, Nieren, Haut, Schleimhäuten und Augen, hormonelle Dysfunktion und Fertilitätsstörungen, neurologische, muskuloskelettale, kardiale oder pulmonale Komplikationen sowie Fatigue, Schlafstörungen, psycho-onkologische Beschwerden und sexuelle Dysfunktion [6, 57, 63]; zudem können durch cGvHD oder (durch Immunsuppression aktivere) onkogene Viren wiederum sekundäre maligne Erkrankungen entstehen [6].

2.3 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Mit der vorliegenden Arbeit wurde der klinische Verlauf der Behandlung von am UKK allogenen blutstammzelltransplantierten Patient(inn)en mit hämatologischen Neoplasien retrospektiv untersucht, die zum Zeitpunkt der Vornahme der alloHSCT 70 Jahre und älter waren. Ziel war es, diese Behandlungsverläufe zu erfassen und statistisch auszuwerten.

Hierzu wurden zunächst relevante Charakteristika der Patient(inn)en, ihrer jeweiligen malignen Erkrankung und Komorbiditäten, ihrer vorgehenden Behandlungen und die Charakteristika der spendenden Personen erfasst und ausgewertet, nämlich

- Altersverteilung,
- indikationsbegründende Grunderkrankung inkl. ELN-Score,
- ECOG, KPSS, HCT-CI und geriatrische Scores,

- Erstlinientherapie,
- Remissionsstatus vor Durchführung der alloHSCT,
- Stammzellquelle,
- Konditionierung und
- Matchings betreffend
 - HLA-Identität/-kompatibilität,
 - Geschlecht,
 - CMV-Status,
 - ABO/Rh-Systeme.

Sodann wurden maßgebliche Eckpunkte der durchgeführten alloHSCT sowie der vor- und nachgehenden Behandlung ermittelt, nämlich

- Blutprodukte-Verbrauch,
- Erreichen des Engraftments,
- Durchführen einer Immunsuppression,
- Auftreten von akuter sowie cGvHD,
- Liegedauer im Rahmen der alloHSCT,
- Dauer weiterer nachgehender stationärer Aufenthalte und
- palliativ- und intensivmedizinische Versorgung.

Schließlich wurde der weitere Behandlungsverlauf in seinem Erfolg ausgewertet. Hierzu wurden betrachtet

- das Gesamtüberleben nach erfolgter alloHSCT (kurz: OS, für: overall survival),
- die nicht rezidiv-bedingte Sterblichkeit (NRM, vgl. oben),
- das Auftreten von Rezidiven (i.F.: RI, für: relapse incidence) bzw. die Länge der Rezidiv-Freiheit (i.F.: RFI, für: relapse-free interval) sowie das rezidivfreie Überleben (i.F.: RFS, für: relapse-free survival),
- der Ort des Versterbens und
- die Todesursache.

In Abweichung von den Darlegungen unter Punkt 2.2.3 wurde mit Blick auf das verfügbare Datenmaterial eine GvHD dann als chronisch erfasst, wenn sie erst nach mehr als 100 Tagen nach alloHSCT auftrat, und zuvor als akute GvHD.

3. Material und Methoden

3.1 Material

Als (Daten-) Material für die untersuchte Fragestellung dienten die Krankengeschichten von Patient(inn)en mit Zustand nach aufgrund maligner hämatologisch- onkologischer Grundkrankheit indizierter und am UKK (Klinik I für Innere Medizin der Uniklinik Köln) durchgeführter alloHSCT, die zum Zeitpunkt der alloHSCT 70 Jahre und älter waren und deren alloHSCT vor April 2022 stattfand (die erste erfasste alloHSCT erfolgte am 01.06.2010). Diese Einschlusskriterien ergaben eine Gesamtheit von 72 Patient(inn)en.

Hierbei beschränkte sich die Untersuchung auf diejenigen Informationen, die in der Datenbank der Klinik I für Innere Medizin der Uniklinik Köln (einschließlich der Voten zur alloHSCT) sowie im Krankenhaus-Informationssystem Orbis des UKK (einschließlich Arztbriefen und Blutbankdaten) erfasst waren. Die Auswertung der einzelnen Krankengeschichten erfolgte, so die Patientin oder der Patient nicht schon zuvor verstarb, bis zum 30.06.2024, sodann wurde rechtszensiert. In Abweichung hiervon erfolgte bei Patient(inn)en, die drittseits weiterbehandelt wurden, eine Rechtszensierung ab dem letzten Patient(inn)enkontakt, es sei denn, dass der weitere Behandlungsverlauf der drittseitigen Behandlung aus den ausgewerteten Daten hervorging.

Ein Patient(inn)enkontakt im Rahmen dieser Arbeit fand nicht statt und wurde durch sie auch nicht veranlasst. Die Untersuchung wurde folglich mittels retrospektivem, deskriptivem Studiendesign durchgeführt.

3.2 Methoden

3.2.1. Erfassung der Patient(inn)en- und Behandlungsdaten

Die vorgenannten Informationsquellen wurden ausgewertet in Bezug auf verschiedene Parameter, die sich wie folgt gruppieren lassen:

- Patient(inn)endaten (Alter, Geschlecht, Blutgruppe, CMV-Status, Risikoindices (ECOG, KPSS, HCT-CI; im Rahmen der vorliegenden Auswertung konnten, jedenfalls für die meisten Patient(inn)en, Werte für diese Scores ermittelt werden. Für geriatrische Assessment-Scores war dies hingegen nicht der Fall)),
- Angaben zur indikationsbedingenden malignen Erkrankung (Diagnose, Risiko gemäß ELN-Score, Remissionsstatus vor alloHSCT, Zeitpunkt Erstdiagnose, Erstlinientherapie),
- Spender(innen)daten (HLA-Übereinstimmung, Geschlecht, CMV, Blutgruppe),
- Art der Konditionierung,
- Daten zum stationären Aufenthalt zur Durchführung der alloHSCT (Datum, Liegezeit, Engraftment),
- Komplikationen,
- Gabe von Blutprodukten (EK, TK),
- GvHD (Prophylaxe, Art und Datum des Auftretens, betroffene Organe, Schweregrad; wie oben schon dargelegt, wird in der vorliegenden Arbeit mit Blick auf die verfügbaren Daten eine GvHD als chronisch erfasst, wenn sie erst nach mehr als 100 Tagen nach alloHSCT auftrat, ansonsten als akut),
- Dauer weiterer stationärer Aufenthalte,
- Aufenthalte auf Intensivstationen,
- palliativmedizinische Versorgung,
- Behandlungserfolg; erfasst wurden hier
 - OS – rechtszensiert zum Datum des letzten Patientenkontaktes, wenn bei Untersuchungsende noch als lebend vermerkt,
 - RFS mit Endpunkt Rezidiv/Progression oder Tod, rechtszensiert wie zuvor,
 - RFI bis RI, rechtszensiert wie zuvor,
 - NRM,
- Todesursache, Sterbedatum, Sterbeort.

Die nachfolgende Tabelle gibt zu den beschriebenen Patient(inn)endaten die jeweilige Informationsquelle an, nämlich – sowohl für stationäre als auch nachfolgende ambulante Weiterbehandlung – die Datenbank der Klinik I für Innere Medizin der Universitätsklinik Köln, beinhaltend insbesondere die Voten vor bzw. zur Durchführung der alloHSCT, und das im UKK verwendete Krankenhaus-Informationssystem Orbis (einschließlich der Einträge in der Blutbank des UKK).

Information	Datenbank	Orbis		
	Innere I (Votum)	Med I Arztbriefe	Blutbank	Palliativ- medizin
Grunddaten				
Patienten-ID	x	x		
Geburtsdatum	x	x		
Geschlecht	x	x		
Hämato-onkologische Patient(inn)endaten				
Datum Diagnosestellung	x	x		
Alter bei Diagnosestellung	errechenbar			
Hauptdiagnose	x	x		
Subklassifizierung		x		
Zytogenetische Risikoqualifizierung		x		
ELN-Score		x		
Erstlinientherapie		x		
Vorhergehende autologe Transplantation		x		
Remissionsstatus bei HSCT		x		
ECOG Status	x	x		
HCT-CI	x	x		
Karnofsky Index/KPSS	x	x		
Informationen zur alloHSCT				
patient(inn)enseitig				
Datum HSCT	x	x		

Alter bei HSCT		errechenbar			
Konditionierung			x		
Engraftment (Tage nach HSCT)			x		
CMV-Status			x		
Spender(innen)seitig					
Geschlecht			x		
PBSC/KMT			x		
CMV-Status			x		
verwandt/fremd			x		
HLA-Matching			x		
ABO-Kompatibilität			x		
Verlauf der alloHSCT					
Liegezeit und Stationstyp nach alloHSCT			x		
Datum Entlassung aus KH			x		
Gesamtdauer stat. Aufenthalt im Rahmen der alloHSCT			x		
Gesamte Liegezeit nach alloHSCT			x		
Erhalt von TK (Anzahl/Dauer)				x	
Erhalt von EK (Anzahl/Dauer)				x	
Akute GvHD	GvHD-Prophylaxe		x		
	Diagnose ja/nein		x		
	Zeit HSCT bis Diagnose	errechenbar			
	Symptome/Schweregrad		x		
	Betroffene Organe		x		
Immunsuppression (Art, Dauer)			x		
Sonstige Komplikationen, Art und Dauer			x		

Weiterbehandlung nach Entlassung (Art, Dauer)		x		
Weitere stat. Aufenthalte		x		
Mitbehandlung durch die Palliativmedizin				
Mitbehandlung ja/nein				x
Datum Erstkontakt				x
Indikation				x
Art der Mitbehandlung - Konsil - stationär - ambulant				x
Follow Up				
GVHD	GvHD-Prophylaxe		x	
	Diagnose ja/nein		x	
	Art (akut, chronisch*)		x	
	Zeit HSCT bis Diagnose	errechenbar		
	Symptome/Schweregrad		x	
	Betroffene Organe		x	
Rückfall/relapse ja/nein			x	
Datum Rückfall/relapse			x	
Verstorben ja/nein			x	
Todesdatum			x	
Todesursache			x	
Ort des Versterbens			x	
OS		errechenbar		
RFS		errechenbar		
RFI		errechenbar		
NRM		errechenbar		
Datum letztes Follow-Up			x	

Tabelle 8: Datenquellen (* bis 100 d bzw. nach 100 d nach alloHSCT).

3.2.2. Statistische Auswertung

Die gewonnenen Erkenntnisse wurden sodann statistisch ausgewertet.

Die Auswertung wurde überwiegend mittels mit Hilfe von Excel erstellter Balken- oder Kreisdiagramme unter Benennung von Median sowie Minimal- und Maximalwert dargestellt. Die Überlebenskurven (vgl. Abbildung 10) wurden mittels IBM SPSS, Version 24, erstellt.

Die auf den Behandlungserfolg bezogenen Werte für OS, RFS, RFI und NRM wurden als Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier (Kaplan-Meier-Schätzer) ermittelt. Das Vorgehen mittels dieses Verfahrens trägt dem Umstand Rechnung, dass aufgrund der Kappung der Betrachtung der Behandlungsverläufe zum 30.06.2024 rechtszensierte Daten vorliegen und dass von einigen Patient(inn)en die Behandlungsverläufe ab einem bestimmten Punkt (Datum des letzten Follow-ups/Patient(inn)enkontaktes) nicht mehr bekannt waren, sei es, weil sie für die Behandler des UKK unbekannt verstarben oder sie ihre Behandlung alio loco fortsetzten. Insoweit mussten die Behandlungsverläufe für die Zeit nach dem 30.06.2024 respektive nach dem letzten bekannten Follow-up bzw. Patient(inn)enkontakt ebenfalls rechts-zensiert und geschätzt werden, wozu der Kaplan-Meier-Schätzer ein geeignetes Standard-Verfahren darstellt.

Mittels des Kaplan-Meier-Schätzers wird eine Überlebensfunktion $S(t)$ (also die Wahrscheinlichkeit dafür, dass die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses den Wert t überschreitet) definiert durch das Produkt von i Faktoren der Form $(n_i - d_i) / n_i$ mit d_i die Anzahl der Patient(inn)en, bei denen das betrachtete Ereignis zum Zeitpunkt $t_{(i)}$ eingetreten ist und n_i die Anzahl der Patient(inn)en, die zum Zeitpunkt $t_{(i)}$ – noch – unter Risiko stehen.

Als Formel geschrieben ergibt sich bei $\check{S}(0) = 1$:

$$\check{S}(t) = \prod \left(\frac{n_i - d_i}{n_i} \right) = \prod \left(1 - \frac{d_i}{n_i} \right), \text{ wobei beide Produkte } \prod \text{ über } t_{(i)} \leq t \text{ laufen}$$

(vgl. <https://de.wikipedia.org/wiki/Kaplan-Meier-Schätzer> (zuletzt abgerufen am 07.12.2025)), womit für jeden Zeitabschnitt, in dem sich die Anzahl der Personen unter

Risiko verändert, der Nenner des jeweiligen Faktors reduziert und somit die Anzahl der Patient(inn)en, bei denen das betrachtete Ereignis zum Zeitpunkt $t_{(i)}$ eingetreten ist, eine andere Wichtung erhält, nämlich das jeweilige korrekte prozentuale Verhältnis. Somit ergibt sich zwar aus den unvollständigen Daten die tatsächliche Überlebensfunktion $S(t)$ nicht exakt, wird aber über die Funktion $\hat{S}(t)$ in geeigneter Weise aus den bekannten Daten abgeschätzt.

Die Wahrscheinlichkeiten für nicht-rezidivbedingte Mortalität und für auftretende Rezidive wurden dabei mit kumulativer Inzidenz-Schätzung berechnet (NRM und Rezidive wurden als konkurrierende Risikoereignisse (competing risks) behandelt.). Patienten wurden als nicht-rezidivbedingt verstorben gewertet, wenn vor ihrem Tod keine Anzeichen für ein Fortbestehen oder Fortschreiten der Erkrankung vorlagen.

4. Ergebnisse

Die Ergebnisse der Untersuchung lassen sich in folgender Tabelle zusammenfassen (die Werte zu RI, NRM, OS und RFS sind erst in Abschnitt 4.3 wiedergegeben):

Patient(inn)encharakteristika		(Prozentwerte gerundet)
Alter (in Jahren, n = 72)	Median: 72 ¹	Spanne: 70 - 76
	70	18 (25 %)
	71	14 (19,4 %)
	72	10 (13,9 %)
	73	9 (12,5 %)
	74	12 (16,7 %)
	75	7 (9,7 %)
	76	2 (2,8 %)
Geschlecht (n = 72)	weiblich	22 (30,6 %)
	männlich	50 (69,4 %)
Diagnose (n = 72)	AML	51 (70,8 %)
	MDS	9 (12,5 %)
	NHL	2 (2,7 %)

	PMF	1 (1,4 %)
	MPN	3 (4,2 %)
	CLL	3 (4,2 %)
	SAA	1 (1,4 %)
	T-PLL	1 (1,4 %)
	MM	1 (1,4 %)
Erstlinientherapie (n = 72)	Keine	6 (8,3 %)
	intensive oder Re-Induktion	38 (52,8 %)
	nicht intensive Induktion	20 (27,8 %)
	Immunchemotherapie	1 (1,4 %)
	immunmodulierende Therapie	3 (4,2 %)
	andere Chemotherapie	4 (5,6 %)
Risiko ELN (Score, n = 50)	Median: 3	Spanne: 0 – 3
	0	2 (4 %)
	1	7 (14 %)
	2	11 (22 %)
	3	30 (60 %)
Remission (n = 69)	ja	36 (52,2 %)
	nein	33 (47,8 %)
ECOG (Score, n = 57)	Median: 0	Spanne 0 - 2
	0	35 (61,4 %)
	1	20 (35,1 %)
	2	2 (3,5 %)
KPSS (n = 57)	Median: 90 %	Spanne: 50 % – 100 %
	90 % - 100 %	38 (66,7 %)
	80 %	15 (26,3 %)
	Unter 80 %	4 (7 %)
HCT-CI (n = 60)	Median: 3	Spanne: 0 - 10
	0	7 (11,7 %)
	1	6 (10 %)
	2	5 (8,3 %)
	3	20 (33,3 %)
	4	8 (13,3 %)
	5	5 (8,3 %)
	6	2 (3,3 %)
	7	2 (3,3 %)
	8	1 (1,7 %)

	9	3 (5 %)
	10	1 (1,7 %)
(geclustert)	0-1	13 (21,7 %)
(geclustert)	2 und mehr	47 (78,3 %)
Spende-Art (n = 72)	KM	2 (2,8 %)
	PBSZ	70 (97,2 %)
(Miss-) Matches:		
„Verwandtschaft“ (n = 72)	MRD ²	5 (6,9 %)
	10/10	45 (62,5 %)
	9/10	20 (27,8 %)
	Haplo	2 (2,8 %)
Geschlecht (n = 69)	Sonstige	63 (91,3 %)
	A(m), D(w)	6 (8,7 %)
CMV (n = 69)	Sonstige	59 (85,5 %)
	A(+),D(-)	10 (14,5 %)
Blutgruppe (n = 67)	Sonstige	46 (68,7 %)
	ABO/Rh-Mismatch ³	21 (31,3 %)
alloHSCT		
Konditionierung (n = 72)	RIC	53 (73,6 %)
	RIC sequential FLAMSA	13 (18,1 %)
	miniSeattle	6 (8,3 %)
EKs (n = 70)	Median: 8	Spanne: 0 - 86
	0-5	17 (24,3 %)
	6-10	28 (40 %)
	11-20	15 (21,4 %)
	Mehr als 20	10 (davon drei > 50) (14,3 %)
TKs (n = 70)	Median: 6	Spanne: 0 - 80
	0-5	34 (48,6 %)
	6-10	16 (22,9 %)
	11-20	12 (17,1 %)
	Mehr als 20	8 (davon drei > 50) (11,4 %)
Engraftment (soweit erlebt)	Median: 16	Spanne: 10 - 25
Immunsuppression (n = 72)	CNI/MMF	65 (90,3 %)
	CNI/MTX	6 (8,3 %)

	mTOR-Inh	1 (1,4 %)
ATG-Gabe (n = 72)	ja	33 (45,8 %)
	nein	39 (54,2 %)
PtCy-Gabe (n = 72)	ja	6 (8,3 %)
	nein	66 (91,7 %)
Intubation	erfolgt	14 (19,4 %)
Akute GvHD (n = 72)		
davon Gesamtschweregrad	0	22 (30,6 %)
	I	21 (29,2 %)
	II	20 (27,8 %)
	III	6 (8,3 %)
	IV	3 (4,2 %)
Liegezeit alloHSCT (n = 72)	Median: 34 ⁴	Spanne: 13 - 92
	bis 30d	13 (18,1 %)
	bis 60d	55 (76,4 %)
	über 60d	4 (davon 0 mit OS<1a) (5,6 %)
cGvHD (n = 54)		
davon Gesamtschweregrad	Keine	29 (53,8 %)
	mild	8 (14,8 %)
	moderat	9 (16,7 %)
	schwer	8 (14,8 %)
Weitere stationäre Aufenthalte (n = 72)	Median: 17 ⁵	
	keine	35 (48,6 %)
	bis 14 d	17 (23,6 %)
	bis 30 d	10 (13,8 %)
	bis 60 d	9 (12,5 %)
	über 60 d	1 (1,4 %)
Palliativversorgung	6; zudem für zwei weitere diskutiert	
Sterbeort (n = 52)	alio loco ⁶ /unbekannt	20 (38,5 %)
	Normalstation	11 (21,2 %)
	Intensivstation	15 (28,8 %)
	Palliativstation	6 (11,5 %)
Todesursache (n = 52)	Frühversterben (bis 100d) ⁷	18 (34,6 %)
Nach 100 Tagen:	Transplantatversagen	2 (3,8 %)
	Sepsis	4 (7,7 %)
	Rezidiv	16 (30,8 %)

	Sonstiges inkl. cGvHD	12 (23,1 %)
--	-----------------------	-------------

(¹ arithmetisches Mittel: 72,6 Jahre, ² MRD: matched related donor, ³ neg. Rh-Faktor (Empf.) bei pos. Rh.-Faktor (Spend.) bzw. 0, A bzw. B (Empf.) bei A/B/AB, B/AB bzw. A/AB (Spend.), ⁴ arithmetisches Mittel: 37, ⁵ arithmetisches Mittel: 20, ⁶ davon drei in ein palliatives Setting entlassen, ⁷ inkl. einem Todesfall wegen Transplantatversagens, einem Todesfall wegen Rezidivs und einem Todesfall wegen ausbleibenden Engraftments und Rezidivs.)

Tabelle 9: Absolute und relative Häufigkeiten der untersuchten Charakteristika der erfassten Patient(inn)en.

4.1 Charakteristika der untersuchten Patient(inn)enkohorte

Die Auswertung ergab folgende Charakteristika der erfassten Patient(inn)en:

Bei einem Median von 72 Jahren, einem Mindestalter von 70 und einem Höchstalter von 76 Jahren wiesen die Patient(inn)en folgende Lebensalter zum Zeitpunkt der alloH SCT auf:

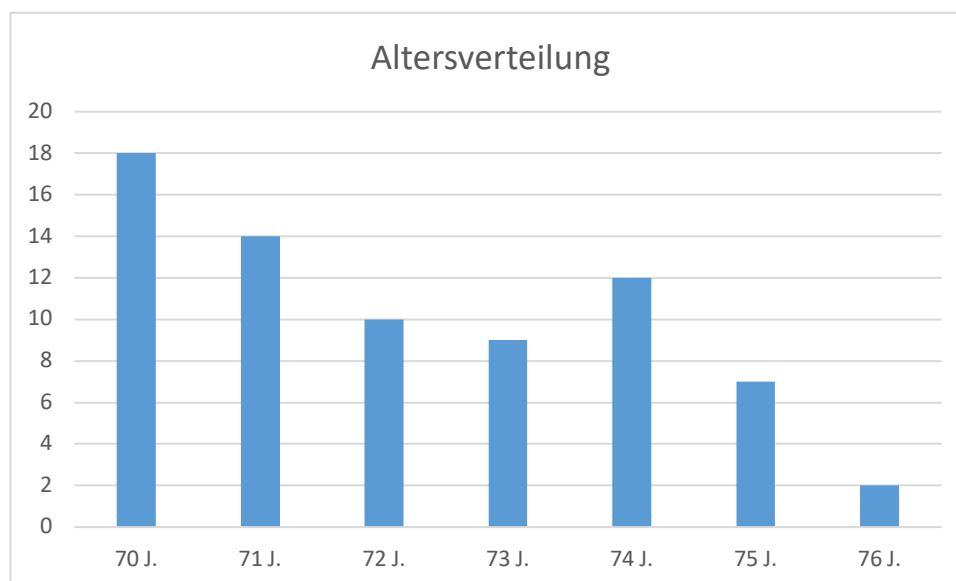
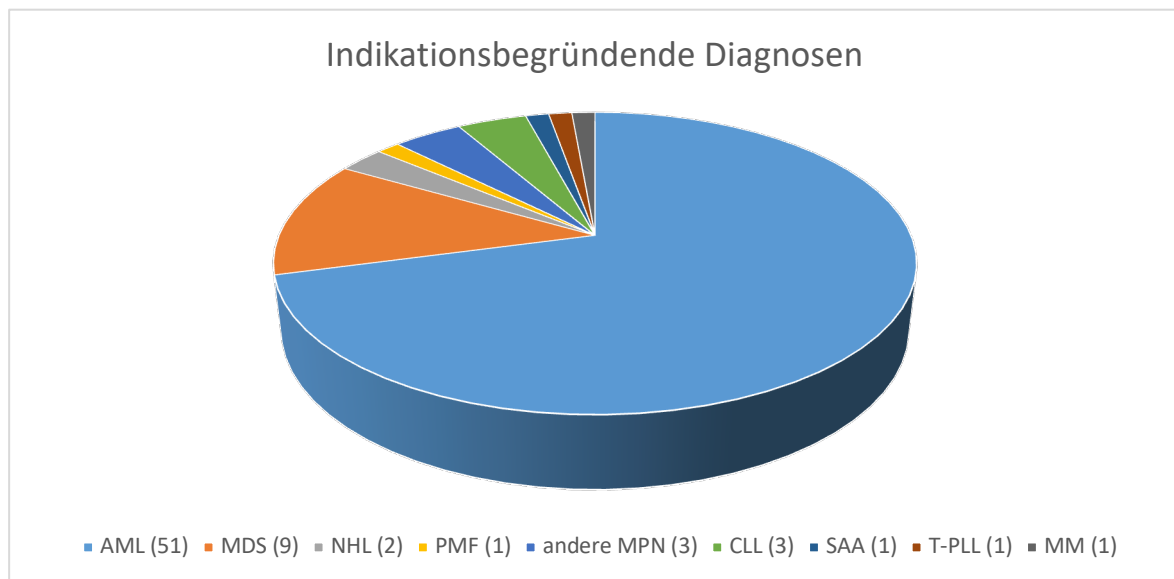


Abb. 1: Altersverteilung der erfassten Patient(inn)en (absolute Zahlen).

Hiervon waren 22 weiblich und 50 männlich (Ob dies Ausweis der von [62] vermuteten Tendenz ist, Männer eher kurativ und Frauen eher palliativ zu behandeln, konnte in dieser Arbeit nicht weiter untersucht werden.).

Die Patient(inn)en litten an folgenden indikationsbegründenden hämatologischen Neoplasien:



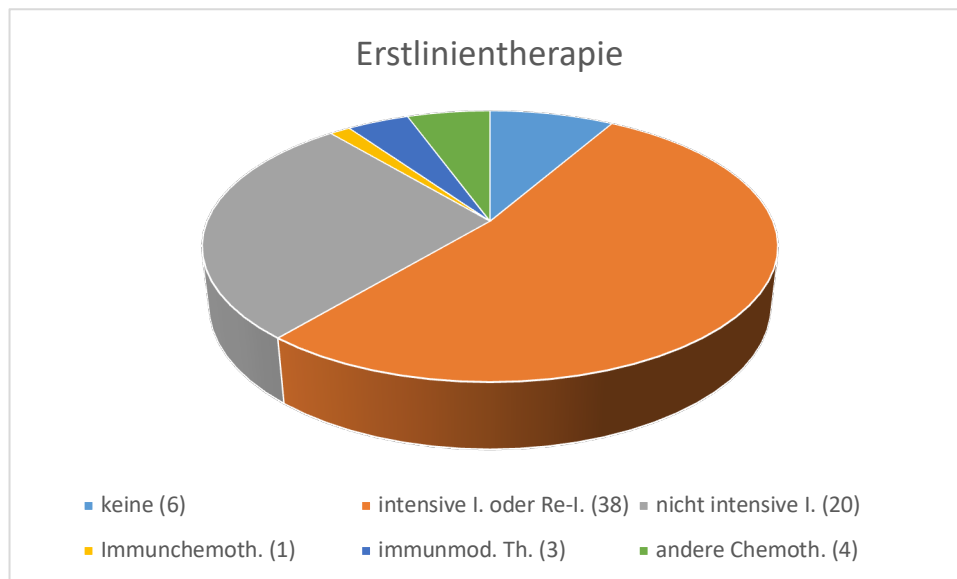
Als andere MPN wurden erfasst: CMML (2), atypische CML (MPN/MDS Overlap),

Abb. 2: Indikationsbegründende Diagnosen.

Für insgesamt 50 der 51 AML-Patient(inn)en waren hinsichtlich ihrer Erkrankung Werte für den ELN-Score ermittelbar. Bei einem Median von „adverse“ wiesen neun Personen einen Wert „favorable“ (0-1) auf, elf Personen einen Wert von „intermediate“ (2) und 30 Personen einen Wert von „adverse“ (3).

Von 57 Patient(inn)en mit bekanntem ECOG wiesen bei einem Median von 0 insgesamt 35 Patient(inn)en einen Wert von 0, 20 Personen einen Wert von 1 und zwei einen Wert von 2 auf. Entsprechend wiesen von 57 Patient(inn)en mit bekanntem KPSS-Wert bei einem Median von 90 % insgesamt 38 Personen einen Wert zwischen 90 % und 100 %, 15 Personen einen Wert von 80 % und vier Patient(inn)en einen Wert von unter 80 % auf, dabei zwei von 50 %. Geclustert brachten von 60 Patient(inn)en mit bekanntem HCT-CI 13 Personen einen Wert von 0 oder 1 mit und 47 einen höheren Wert. Median war hier 3, die Einzelheiten ergeben sich aus Tabelle 9.

Die Patient(inn)en erfuhren vor Durchführung der alloHSCT die folgenden Erstlinientherapien (bzw. keine Therapie):



(Abkürzungen: I.: „Induktion“, th.: „therapie“, immunmod. Th.: „immunmodulierende Therapie“)

Abb. 3: Erstlinientherapien.

36 Patient(inn)en befanden sich vor der alloHSCT in kompletter Remission, bei 33 war dies nicht der Fall.

70 Patient(inn)en erhielten Spenden aus peripherem Blut nach G-CSF-Gabe (PBSZ-Spende), zwei erhielten eine KM-Spende.

Mit Blick auf Matching-Charakteristika ergaben sich in der Gruppe der erfassten Patient(inn)en folgende Ergebnisse:

Für fünf Patient(inn)en ließ sich ein „matched related donor“ finden, für 45 Personen konnte auf eine 10/10-HLA-kompatible Spenderperson zurückgegriffen werden, 20 Personen erhielten eine Spende einer 9/10-HLA-kompatiblen Spenderperson und zwei Personen mussten mit der Spende einer haploidenten Person auskommen.

Nur für sechs (von 69) Patienten war ein ungünstiges Geschlechts-Matching (männlicher Patient, weibliche Spenderin) festzustellen, für zehn Patient(inn)en (von 69) ein ungünstiges Matching betreffend den CMV-Status (Patient(in) positiv, Spender(in) negativ) und für immerhin 21 Patient(inn)en (von 67) ein Mismatch im Hinblick auf die ABO- und /Rh-Blutgruppensysteme.

Die Konditionierung erfolgte bei 53 Personen als RIC, bei 13 Personen als RIC nebst FLAMSA und bei sechs Personen nach Schema „miniSeattle“.

4.2 Behandlungsverlauf

Im Nachgang der alloHSCT benötigten und erhielten von 70 Patient(inn)en (für zwei Personen waren keine Daten zu erhalten) bis auf eine Patientin alle behandelten Personen EK und bis auf fünf Patient(inn)en alle behandelten Personen TK. Dabei erhielt eine Patientin 86 EK (und 29 TK) sowie zwei weitere Personen über 50 EK. Außerdem benötigte eine andere Patientin 80 TK (und 70 EK) sowie zwei weitere Personen über 50 TK. Nur im Einzelfall erfolgende Blutplasma-Gaben wurden nicht statistisch ausgewertet. Bei Medianen von 8 (EK) bzw. 6 (TK) und arithmetischen Mitteln von rund 12,5 (EK) bzw. 10,4 (TK) ergaben sich unter Clusterung folgende Verbräuche an EK und TK:

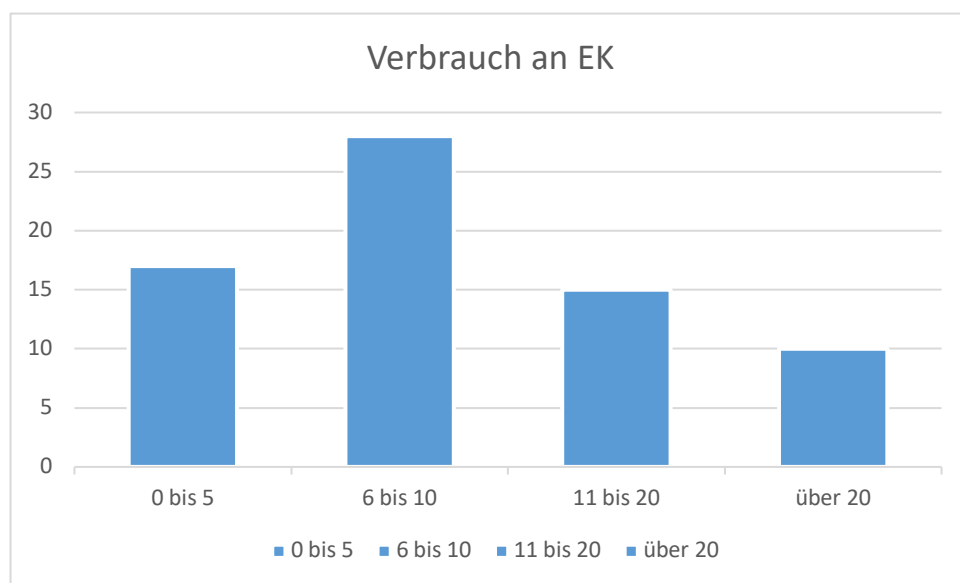


Abb. 4: Verbrauch an Erythrozytenkonzentraten (geclustert).

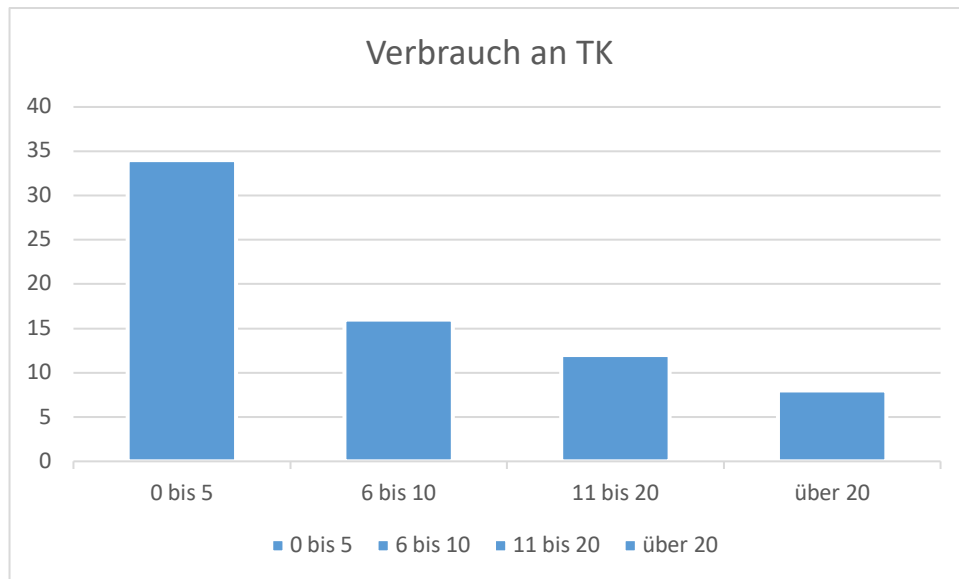


Abb. 5: Verbrauch an Thrombozytenkonzentraten (geclustert).

Das Engraftment erreichten die erfassten Patient(inn)en, soweit sie nicht zuvor verstarben (dies geschah in zwei Fällen), zwischen dem 10. und dem 25. Tag nach erfolgter alloHSCT bei einem Median von 16 Tagen.

Die Immunsuppression erfolgte bei 65 Personen mittels „CNI/MMF“, von denen 33 auch ATG und fünf andere auch PtCy erhielten. Sechs Personen erfuhren eine Immunsuppression mittels „CNI/MTX“, Bei einer Person erfolgte die Immunsuppression mittels „mTOR-Inh“ und PtCy.

Die Auswertung ergab für das Erleiden einer akuten bzw. cGvHD folgendes Bild:

An einer akuten GvHD litten 50 Patient(inn)en, bei 22 Personen trat hingegen eine solche nicht auf. Von den vorgenannten 50 Patient(inn)en litten neun an einer akuten GvHD vom Grad 3 oder 4, also 12,5 % der behandelten Patient(inn)en.

An einer cGvHD litten 25 von 54 Patient(inn)en (davon acht an einer schweren cGvHD, entsprechend knapp 15 %), bei 29 Personen trat keine cGvHD auf.

Die genaue Verteilung ergibt sich aus folgenden Abbildungen:

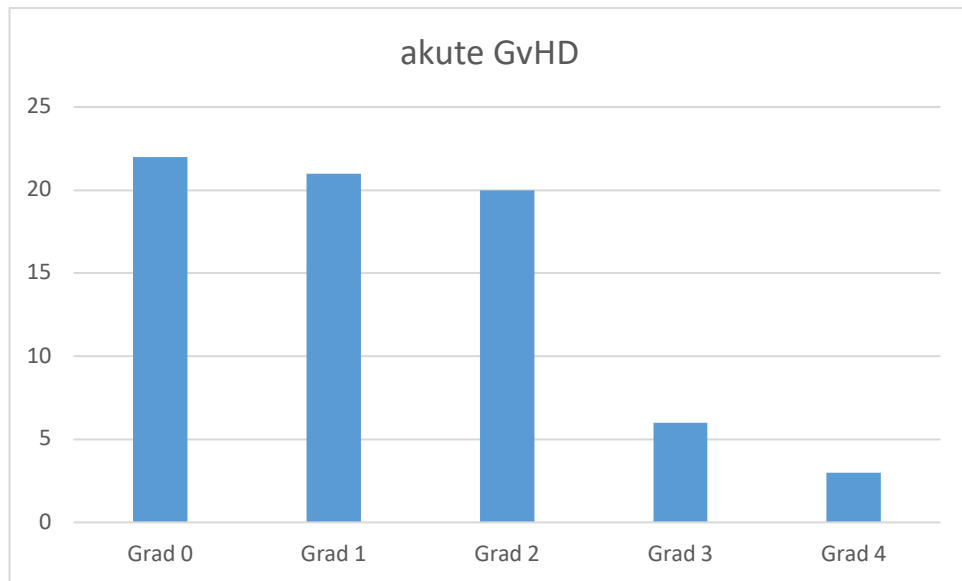


Abb. 6: Anzahl der Patient(inn)en je Gesamtschweregrad der akuten GvHD.

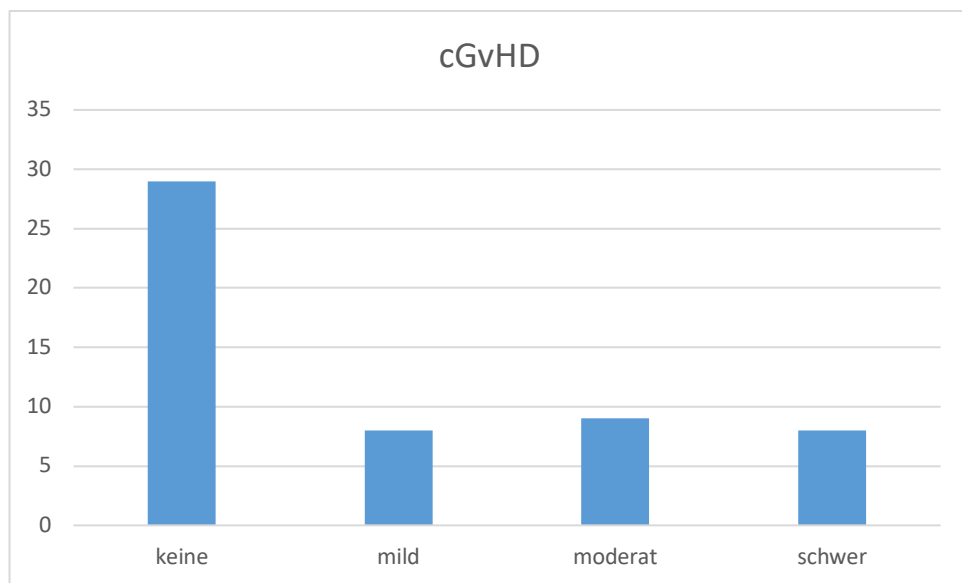


Abb. 7: Anzahl der (54 nicht innerhalb der ersten 100 Tage verstorbenen) Patient(inn)en je Gesamtschweregrad der cGvHD.

Von den drei Patient(inn)en, die an einer akuten GvHD vom Grad 4 litten, starben zwei früh (33 und 56 Tage), die dritte Überlebenszeit betrug nur 111 Tage. Hingegen lebten am 30.06.2024 (Datum ihres letzten Follow-ups) von den sechs Patient(inn)en, die an einer akuten GvHD vom Grad 3 litten, noch drei (Transplantationsdaten der noch lebenden Patient(inn)en: 11.07.2012, 21.05.2021, 29.09.2021), ein weiterer Patient

(Transplantationsdatum: 26.02.2020) lebte zum Zeitpunkt seines letzten Follow-ups am 11.01.2023; die übrigen beiden verstarben nach 63 bzw. 149 Tagen.

Von den acht Patient(inn)en, die an einer schweren cGvHD litten, starben fünf nach 236, 602, 938, 1575 bzw. 2997 Tagen nach erfolgter alloHSCT, die übrigen drei lebten bei ihrem letzten Follow-up (alloHSCT-Daten: 24.04.2019 (letztes Follow-up: 30.06.2024), 26.02.2020 (letztes Follow-up: 11.01.2023), 29.09.2021 (letztes Follow-up: 30.06.2024) – die beiden letztgenannten sind schon als Überlebende mit akuter GvDH vom Grad 3 vorerwähnt, vgl. oben).

Die Auswertung der Dauer des stationären Aufenthaltes im Rahmen der Durchführung der alloHSCT ergab einen Median von 34 und ein arithmetisches Mittel von 37 Tagen, wobei der kürzeste Aufenthalt 13 Tage betrug und der längste 92 Tage (in beiden Fällen verstarb der – jeweils männliche – Patient, nach 31 bzw. 100 Tagen nach erfolgter alloHSCT). Betrachtet man nur die Aufenthaltsdauer nach alloHSCT, so ergibt sich ein Median von 26 und ein arithmetisches Mittel von 28, wobei der kürzeste Aufenthalt 8 Tage betrug und der längste 84 Tage. Nach Clusterung ergab sich für die gesamte Liegezeit im Rahmen der alloHSCT folgendes Ergebnis:

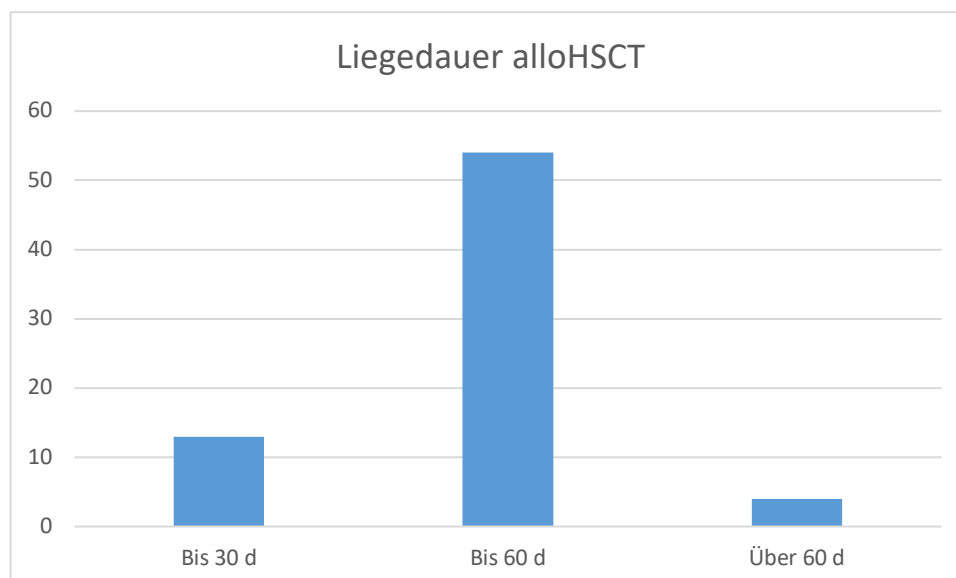


Abb. 8: Dauer des stationären Aufenthaltes im Rahmen der Durchführung der alloHSCT.

Für insgesamt 37 Patient(inn)en konnten weitere stationäre Aufenthalte am UKK festgestellt werden, die jedenfalls einen Tag und maximal 72 Tage betrugen, dies bei einem Median von 17 Tagen und einer durchschnittlichen zusätzlichen Liegezeit über die Gesamtheit dieser weiteren stationären Aufenthalte von 20 Tagen. Nach Clusterung ergab sich hier folgendes Bild (bezogen auf diese 37 Patient(inn)en):

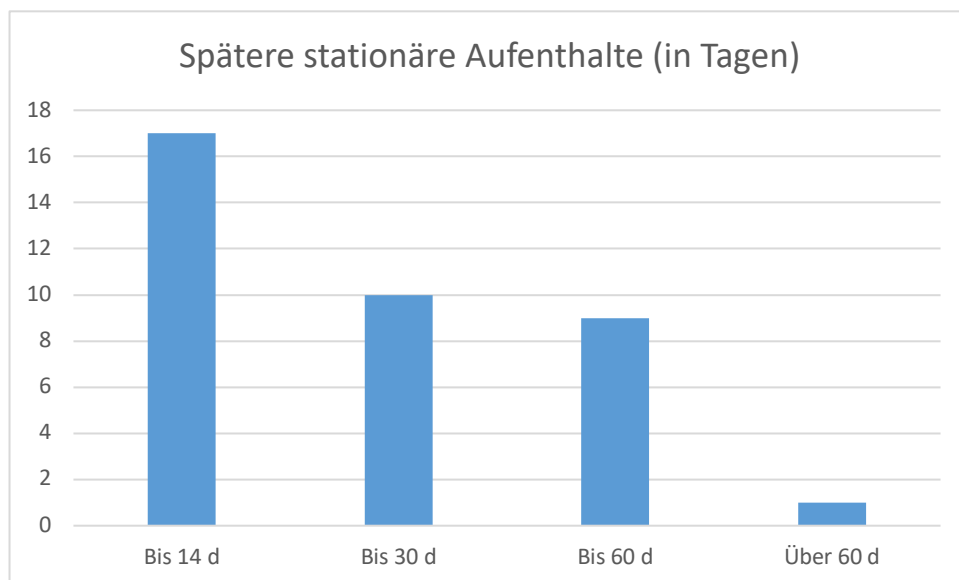
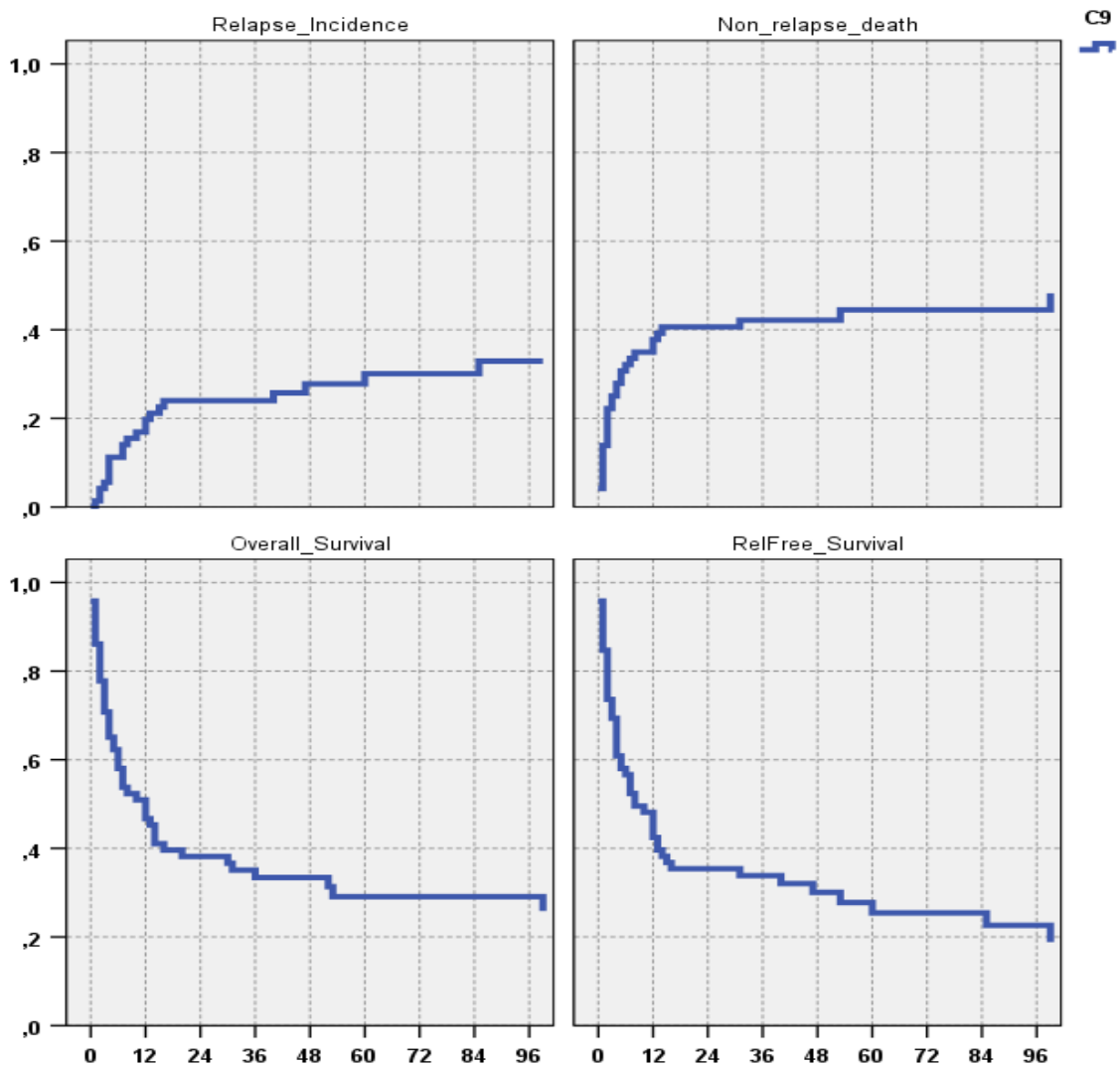


Abb. 9: Nachfolgende stationäre Aufenthalte (nach Tagen).

Eine Intubation erfolgte bei 14 Patient(inn)en.

4.3 Gesamt- und rezidivfreies Überleben

Hinsichtlich der Ergebnisse der untersuchten Behandlungen ergab sich zu RI, NRM, OS und RFS mittels Kaplan-Meier-Schätzer Folgendes:



Monate	12	24	36	48	60	72	84	96	108
RI	17 %	24 %	24 %	28 %	28 %	30 %	30 %	33 %	33 %
NRM	35 %	41 %	42 %	42 %	44 %	44 %	44 %	44 %	48 %
OS	51 %	38 %	35 %	33 %	29 %	29 %	29 %	29 %	26 %
RFS	48 %	35 %	34 %	30 %	28 %	25 %	25 %	23 %	19 %

Abb. 10: Behandlungsergebnisse für RI, NRM, OS und RFS.

Wie aus den Graphen und der Tabelle ersichtlich, verstarb knapp die Hälfte der Patient(inn)en (49 %) binnen eines Jahres nach der alloHSCT (hiervon NRM: 71,4 %, entsprechend 35 % der Gesamtzahl der Patient(inn)en). Insgesamt 18 Patient(inn)en verstarben dabei innerhalb von 100 Tagen nach erfolgter alloHSCT. Bei 17 % der untersuchten Personen kam es binnen Jahresfrist zu einem Rezidiv der hämatologischen Erkrankung und bei weiteren 7 % im zweiten Jahr nach alloHSCT. Damit erfolgte bei 24 % der Patient(inn)en binnen zweier Jahre ein Rückfall.

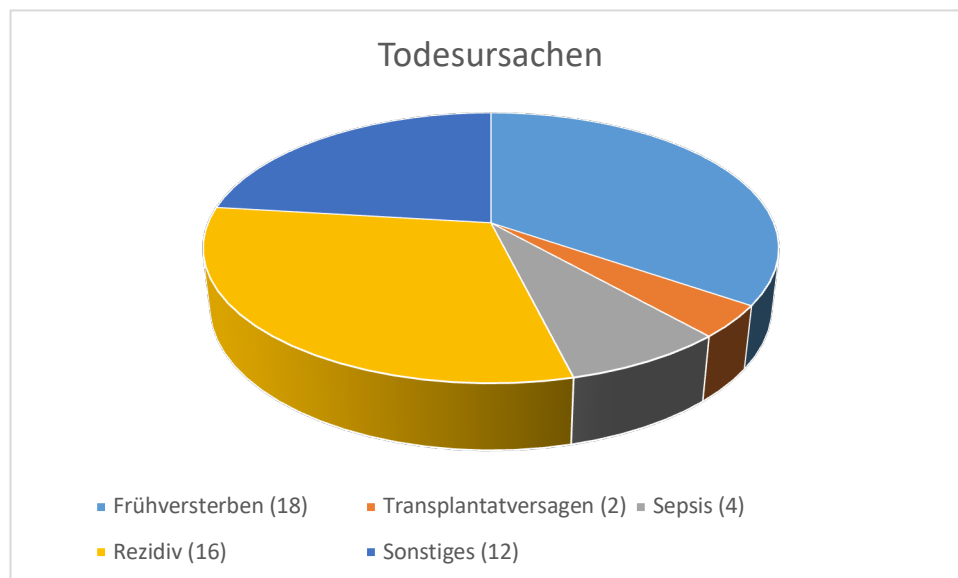
Andererseits überlebte gut die Hälfte der Patient(inn)en (51 %) das erste Jahr nach erfolgter alloHSCT, rund 38 % überlebten auch zwei Jahre und ein gutes Viertel (26 %) lebte auch neun Jahre nach erfolgter Behandlung noch (Dabei beruht die Aussage für das 9-Jahres-Überleben allerdings auf einer Patient(inn)enzahl von nur 24 Personen, da nur diese vor dem 30.06.2015 behandelt wurden und für die Zeit bis zum 30.06.2024 unter Risiko standen – von diesen überlebten fünf länger als neun Jahre.). Bei insgesamt einer Patientin und zwei Patienten lagen zwischen alloHSCT und letztem Patientenkontakt (jeweils Routine-Termine in der KMT-Ambulanz am 30.06.2024) länger als elf Jahre, das längste erfasste Überleben (dieses auch rezidivfrei) dauerte bis zu diesem 30.06.2024 schon gut 12 ¼ Jahre an (alle drei Patient(inn)en wurden zum Ende des Betrachtungszeitraums rechtszensiert.).

Die überwiegende Anzahl der überlebenden Patient(inn)en überlebte auch rezidivfrei, nämlich nach einem Jahr – auf die Gesamtzahl der Patient(inn)en bezogen – 48 % (also drei Prozentpunkte weniger als OS), nach zwei Jahren 35 % (ebenfalls drei Prozentpunkte weniger) und nach neun Jahren (n = 24, s.o.) 19 % (sieben Prozentpunkte weniger bzw. 73 % der Überlebenden).

15 Patient(inn)en verstarben auf der Intensivstation, 11 auf der Normalstation und sechs auf der Palliativstation. Für 20 Patient(inn)en war der Sterbeort nicht zu ermitteln, wobei allerdings drei in ein palliatives Setting entlassen wurden. Die überwiegende Zahl der Patient(inn)en starb damit im unbefriedigenden Setting einer Intensivstation, nur sechs (bzw. einschließlich der drei weiteren Personen: neun) Patient(inn)en konnten die letzte Zeit ihres Lebens in einer Palliativstation erleben. Einem weiteren Patienten wurde eine entsprechende Behandlung angeboten, jedoch von den Angehörigen abgelehnt. Die palliative Versorgung eines weiteren Patienten

scheiterte an fehlenden Kapazitäten. Eine weitergehende Auswertung zur palliativmedizinischen Betreuung unterblieb aufgrund unzureichender Datengrundlage in den ausgewerteten Quellen.

Von den 52 nicht überlebenden Patient(inn)en verstarben innerhalb der ersten 100 Tage 18 Personen (davon eine an einem Rezidiv, eine an Transplantatversagen und eine an ausbleibendem Engraftment und Rezidiv). Nach mehr als 100 Tagen starben zwei weitere Personen an Transplantatversagen, vier weitere Personen an einer Sepsis, 16 weitere Personen an einem Rezidiv und 12 Personen aus sonstigen Gründen (einschließlich cGvHD).



„Frühversterben“: Tod innerhalb der ersten 100 Tage (inkl. Sepsis, akuter GvHD, einem Fall eines Rezidivs und zwei Fällen eines Transplantatversagens), alle anderen Gründe: nur Versterben nach mehr als 100 Tagen.

Abb. 11: Todesursachen

4.4 Psycho-onkologische Versorgung, Lebensqualität

Eine Auswertung zur psycho-onkologischen Betreuung sowie der Lebensqualität unterblieb aufgrund unzureichender Datengrundlage in den ausgewerteten Quellen.

5. Diskussion

5.1 Ergebnisse

Die hiesige Untersuchung liefert Ergebnisse, die vergleichbar sind mit der großen Studie von Weller et al. [62] von 1.547 ab 70-jährigen Patient(inn)en, die zwischen 1998 und 2018 mittels alloHSCT in 55 Transplantationszentren in Deutschland behandelt wurden (hiervon 1.435 seit 2008). Im Vergleich mit dieser Untersuchung, die – ohne statistisch fassbaren Unterschied zwischen den Behandlungsjahren 1998 bis 2008 und 2008 bis 2018 – u.a. ein 2-Jahres-Überleben von gut 40% mit einer NRM in diesen zwei Jahren von gut 30% ergab, ermittelte sich ein ähnlicher Wert für das 2-Jahres-Überleben der am UKK zwischen Juni 2010 und April 2022 transplantierten Patient(inn)en von 38 %. Dabei war eine höhere NRM von 41 % festzustellen, was für ein überdurchschnittlich morbiditätsbelastetes oder hochrisiko-erkranktes Patient(inn)enkollektiv sprechen könnte und das (etwas niedrigere) 2-Jahres-Überleben aufwerten würde (die Untersuchung von Weller et al. berichtet keine entsprechenden Morbiditäts-Indices, am UKK wurden Behandlungsversuche auch bei hohen HCT-CI-Werten unternommen (zweimal bei einem Wert von 7, einmal bei einem Wert von 8 und dreimal bei einem Wert von 9, drei davon mit lediglich gutem Erfolg, vgl. nachfolgend)). Dem dortigen Wert von 65,5 % an akuter Leukämie und 23,8 % an MDS/MPN Erkrankter steht in hiesiger Untersuchung ein Anteil von knapp 71 % an AML und gut 12,5 % an MDS und gut 4 % an anderen myeloproliferativen Neoplasien Erkrankter gegenüber, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der beiden Untersuchungen zusätzlich einschränkt. Auch war das Durchschnittsalter der zwischen 2009 und 2018 behandelten Patient(inn)en in der Studie von Weller et al. [62] mit 72,09 Jahren um ein halbes Jahr niedriger als im hier untersuchten Patientenpool (72,6 Jahre). Für ein 9-Jahres-Überleben ergab sich in der hiesigen Auswertung immerhin noch ein Wert von 26 % (mithin mehr als ein Viertel des Patient(inn)enkollektivs), davon 19% (mithin knapp ein Fünftel des Kollektivs) ohne Auftreten eines Rezidivs.

Diese Ergebnisse zum Ein- und Zwei-Jahres-Überleben sowie betreffend das längerfristige Überleben sollten im Rahmen eines informed decision-making bei der konkret anstehenden Einzelfallentscheidung für oder wider die alloHSCT im Gespräch mit der Patientin bzw. dem Patienten zur Sprache kommen, um in die Schaffung einer guten Entscheidungsgrundlage für diese(n) einfließen zu können.

Die hiesige Untersuchung zeigt weiterhin, dass auch bei hohem HCT-CI Patient(inn)en ab 70 Jahren erfolgreich mittels alloHSCT behandelt werden können. So erlebte ein am 05.01.2022 mit einem HCT-CI von 6 (schwere Lungenfunktionsstörung, Herzklappenfehler (leichtgradige Aortenklappen- und Trikuspidalklappen-Insuffizienz)) transplantierte Patient das knapp zweieinhalb Jahre später datierende letzte Follow-up und dies rezidivfrei (danach rechtszensiert). Ein weiterer Patient, am 21.05.2021 mit einem HCT-CI von 6 (schwere Lungenerkrankung, vorerkrankt an solidem Tumor) transplantiert, erlebte ebenfalls rezidivfrei das gut drei Jahre später datierende letzte Follow-up (danach rechtszensiert). Ein mit einem HCT-CI von 7 (TIA, Prostatakarzinom, DLCOcSB 55%) transplantierte Patient überlebte die alloHSCT immerhin 360 Tage, ein mit einem HCT-CI von 9 (Mitral- und Trikuspidalklappen-Insuffizienz (Grad 1), DLCOc 51%, Diabetes mellitus, Myokard-Infarkt, Depression) transplantierte Patient überlebte jedenfalls 569 Tage (Datum des letzten Patientenkontaktes), bevor er seine Behandlung alio loco fortsetzte (daher rechtszensiert, ohne dass ein Endpunkt ermittelt werden konnte.). Eine mit einem HCT-CI von 7 (DLCOc, Myokard-Infarkt, mittelgradige Mitralklappeninsuffizienz, apikale Septumdyskinesie, leichtgradig eingeschränkte Herzfunktion (EF 47%), Vorhofflimmern) transplantierte Patientin überlebte 483 Tage. Bei Patient(inn)en mit hohem HCT-CI sollten neben den nochmals erhöhten Risiken auch vorstehende Aspekte im Besonderen besprochen werden.

Die Patient(inn)en verblieben für die Durchführung der alloHSCT durchschnittlich 37 Tage (Median: 34 Tage) in stationärer Behandlung. Bei insgesamt 37 Patient(inn)en wurden weitere stationäre Aufenthalte erforderlich mit einer durchschnittlichen zusätzlichen Liegezeit über die Gesamtheit dieser weiteren stationären Aufenthalte von 20 Tagen. Auch dies sollte im Rahmen eines informed decision-making vor Therapiebeginn angesprochen werden, damit sich die zu behandelnde Person auf einen langen Krankenhausaufenthalt, verbunden mit den Erforderlichkeiten einer

keimarmen Umgebung und den direkten Folgen der Behandlung, etwa in Form einer akuten GvHD bzw. von Mucositiden, sowie auf zu erwartende psychische Belastungen (Ungewissheit, Todesangst, Isolation, Hilflosigkeit, Depression) einstellen kann.

Je behandelte Person war mit einem Blutprodukte-Verbrauch von durchschnittlich über 12 EK bzw. über 10 TK – und mithin einem recht hohen Bedarf – zu rechnen.

Die Auflösung des Spannungsfeldes zwischen den Chancen der Behandlung einerseits und andererseits dem hohen Risiko eines Versterbens in nahem zeitlichem Zusammenhang mit der Durchführung der alloHSCT, der ebenfalls bedeutenden Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Rezidivs und den zu erwartenden Belastungen der Behandlung ist letztlich – unter eingehender ärztlicher Beratung – die Herausforderung, der sich die Patientin bzw. der Patient im Rahmen einer informierten Entscheidungsfindung (informed decision-making) stellen muss. Dabei kann sie oder er aber immerhin damit kalkulieren, die hämatologische Neoplasie auch in der achten Lebensdekade statistisch mit einer Chance von 40 % mehr als zwei Jahre überleben zu können, anstatt kurzfristig zu versterben, und im besten Fall zu den immerhin gut 25 % der Patient(inn)en zu gehören, die auch langfristig überleben.

Aufzulösen hat die Patientin bzw. der Patient ungünstigenfalls auch das Spannungsfeld zwischen dem verbreiteten Wunsch, zuhause oder jedenfalls im palliativen stationären Setting zu versterben, und der Restchance (vgl. [27], s.o.) auf ein langfristiges Überleben auch im Falle der Erforderlichkeit einer Behandlung auf der Intensivstation infolge der durchgeführten alloHSCT. Die Herausforderung für Patient(inn)en und ihre behandelnden Ärztinnen und Ärzte besteht hier in einer etwaigen rechtzeitigen Therapiezieländerung. Die Untersuchung ergibt dabei, dass der Anteil von Patient(inn)en, für die ein Sterbeort ermittelbar war und die letztendlich auf der Intensivstation verstarben, mit knapp 50 % (15/32) deutlich höher war als der Anteil von knapp 20 % (6/32) (bzw. gut 28 % (9/32)) der Patient(inn)en, die auf der Palliativstation (bzw. sonst palliativ-medizinisch versorgt) verstarben. Dies lässt darauf schließen, dass der Zeitpunkt für eine Therapiezieländerung häufig verpasst wird. Ggfs. ist der Anteil der im palliativen Setting versterbenden Patient(inn)en durch früheres Vorstellen palliativmedizinischer Ressourcen am UKK steigerbar, ggfs. spiegelt er aber auch den Wunsch von Patient(inn)en wider, möglichst am Leben

zu bleiben. Unter Berücksichtigung der geringen Anzahl überlebender Patient(inn)en in der Untersuchung für 2014 bis 2020 [27], die schon initial nach der Durchführung der alloHSCT auf der Intensivstation behandelt werden mussten, sollte ggfs. schon im Vorfeld der Behandlung mittels alloHSCT eine mögliche Therapiebegrenzung als Option mit der Patientin bzw. dem Patienten erörtert werden, um diese wichtige und irgendwann dringlich anstehende Entscheidung in Ruhe und mit Vorlauf vorbereiten zu können. Die Möglichkeit einer Therapiezieländerung sollte sodann bei drohender Verlegung auf die Intensivstation, falls noch möglich, nochmals besprochen werden, um eine etwaige Entscheidung für ein Versterben auf der Normal- oder Palliativstation (oder gar im häuslichen Umfeld) nicht ohne Weiteres durch einen – mit hoher Wahrscheinlichkeit fruchtlosen – Aufenthalt auf einer Intensivstation zu verunmöglichen. In einem Gespräch mit der Patientin bzw. dem Patienten kann so nochmals eruiert werden, wie die geringe, aber natürlich gleichwohl bestehende Chance auf ein Überleben (jedenfalls) des ersten Jahres mit dem Wunsch nach einem Sterben im palliativen Setting, ggfs. auch zuhause, abgewogen werden kann.

5.2 Limitierungen

Die vorgenommene Auswertung und ihre Ergebnisse weisen folgende Limitierungen auf:

Aufgrund der geringen Stichproben von 72 untersuchten Patient(inn)en können die oben angestellten Korrelationen, die zudem zumeist nur für Teile dieser Patient(inn)enschaft betrachtet werden konnten, nicht statistisch sinnvoll auf Kausalitäten untersucht werden. Damit beschränkt sich die Betrachtung auf die reine Darlegung der Ergebnisse, wenngleich sie orientierend mit den Ergebnissen etwa von Weller et al. [62] und Muffy et al. [47] abgeglichen werden können.

Zugleich werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben mit längerer Überlebenszeit statistisch ungenauer, da zu einigen Patient(inn)en der Kontakt abbrach und der Behandlungsverlauf insoweit geschätzt werden musste.

Die im Rahmen dieser Arbeit ursprünglich geplanten Auswertungen von Daten zur psycho-onkologischen Versorgung sowie zur Lebensqualität über die Dauer der Behandlung konnten aufgrund der zur Verfügung stehenden Datenquellen nicht in ausreichendem Maße bewerkstelligt werden und wurden daher aufgegeben. Aus gleichen Gründen erfolgte die geplante Auswertung von Daten zur palliativ-medizinischen Versorgung nur in stark eingeschränkter Weise.

Die Erfassung weiterer stationärer Aufenthalte beschränkte sich auf die in den Arztbriefen erfassten stationären Aufenthalte im UKK.

5.3 Weitere Untersuchungen

Die Ergebnisse dieser Arbeit geben Anlass zu der Überlegung, Kerndaten zur palliativen und zur psycho-onkologischen Versorgung sowie zur Lebensqualität nach alloHSCT künftig durchgehend und standardisiert zu erfassen, um sie in späteren Untersuchungen auswerten zu können.

Auch erscheint eine Untersuchung lohnend, inwieweit am UKK das Geschlecht der erkrankten Person für die Wahl der Therapie (kurativ intendierte alloHSCT oder palliative Versorgung) eine Rolle spielt und aus welchen Gründen. Sollte sich hier eine unbewusste geschlechtsabhängige Tendenz für oder wider eine alloHSCT ergeben, wären Strategien zu entwickeln, um Patientinnen in gleicher Weise mittels einer alloHSCT zu behandeln wie Patienten. Sollte sich ergeben, dass Patientinnen in der achten Lebensdekade eher bzw. häufiger als Patienten bereit sind, ein baldiges krankheitsbedingtes Versterben zu akzeptieren (etwa im Sinne einer „satiety of life“ [63]), so wäre zu überlegen, ob und wie eine solche Haltung dieser Patientinnen ergebnisoffen in Frage gestellt werden kann.

6. Literaturverzeichnis

¹ Akahoshi Y, Spyrou N, Weber D, et al. Novel MAGIC composite scores using both clinical symptoms and biomarkers best predict treatment outcomes of acute GVHD. *Blood* 2024; **144** (9), 1010-1021.

DOI: 10.1182/blood.2024025106

² Armand P, Kim HT, Logan BR, et al. Validation and refinement of the Disease Risk Index for allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2014; **123** (23): 3664-3671.

DOI 10.1182/blood-2014-01-552984

³ Armand P, Gibson CJ, Cutler C, et al. (2012). A disease risk index for patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2012; **120** (4): 905-913.

DOI: 10.1182/blood-2012-03-418202

⁴ Artz, AS (2012). From Biology to Clinical Practice: Aging and Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; **18**: 540-545, 2012.

DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.11.003

⁵ Atilla E, Ataca Atilla P, Demirel T. A Review of Myeloablative vs Reduced Intensity/Non-Myeloablative Regimens in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantations. *Balkan Med J.* 2017 Jan; **34** (1): 1-9.

DOI: 10.4274/balkanmedj.2017.0055

⁶ Ayuk F, Bug G, Hemmati P, et al. Leitlinien zur allogenen Stammzelltransplantation von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie e. V. (DAG-HSZT). Kap. 10 (bisher Kap. 11) Langzeitnachsorge nach SZT. Version 1, Stand Juni 2016, 2016, 1-19. https://dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien_Kap-11_Langzeitnachsorge%20nach%20SZT.pdf

(Zuletzt abgerufen am 07.12.2025)

⁷ Ayuk F, Beelen DW, Bornhäuser M, et al. Relative impact of HLA matching and non-HLA donor characteristics on outcomes of allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2018; **24** (12): 2558-2567.

DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.06.026

⁸ Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009 Dec; **15** (12): 1628-33.

DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.07.004

⁹ Bader P, Bornhäuser M, Grigoleit U, et al. Leitlinien zur allogenen Stammzelltransplantation von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie e. V. (DAG-HSZT). Kap. 9 Monitoring, Chimärismusanalysen und Bestimmung der minimalen Resterkrankung (MRD). Stand Dezember 2022.

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/monitoring-chimaerismusanalysen-und-bestimmung-der-minimalen-resterkrankung-mrd/@@guideline/html/index.html>

(Zuletzt abgerufen am 07.12.2025)

¹⁰ Beelen DW, Bethge W, Brecht A, et al. Leitlinien zur allogenen Stammzelltransplantation von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie e. V. (DAG-HSZT). Kap. 6 Akute Komplikationen und supportive Massnahmen (mit Ausnahme von Infektionen und GvHD). Version 1, Stand Juni 2016, 2016, 1-34.

https://dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien_Kap-08_Akute%20Komplikationen%20und%20supp.%20Massnahmen.pdf
(Zuletzt abgerufen am 07.12.2025)

¹¹ Bevans M, El-Jawahri A, Tierney DK, et al. National Institutes of Health Hematopoietic Cell Transplantation Late Effects Initiative: The Patient-Centered Outcomes Working Group Report. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2017; **23 (4)**: 538–551.
DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.09.011

¹² Bevans MF, Mitchell SA, Barrett JA, et al. Symptom distress predicts long-term health and well-being in allogeneic stem cell transplantation survivors. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2014; **20 (3)**: 387–395.
DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.12.001

¹³ Brunner AM, Kim HT, Coughlin E, et al. Outcomes in Patients Age 70 or Older Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Hematologic Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; **19**: 1374-1380.
DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.06.008

¹⁴ Chemnitz JM, Chakupurakal G, Bäßler M, et al. Pretransplant Comorbidities Maintain Their Impact on Allogeneic Stem Cell Transplantation Outcome 5 Years Posttransplant: A Retrospective Study in a Single German Institution. *ISRN Hematology*. 2014; **2014**: 1-7.
DOI: 10.1155/2014/853435

¹⁵ Cohen MZ, Rozmus CL, Mendoza TR, et al. Symptoms and quality of life in diverse patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of pain and symptom management* 2012; **44 (2)**: 168–180.
DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2011.08.011

¹⁶ Deschler B, Ihorst G, Schnitzler S, et al. Geriatric assessment and quality of life in older patients considered for allogeneic hematopoietic cell transplantation: a prospective risk factor and serial assessment analysis. *Bone Marrow Transplantation* 2018; **53**: 565-575.
DOI: 10.1038/s41409-017-0021-4

¹⁷ Deschler B, Binek K, Ihorst G, et al. Prognostic Factor and Quality of Life Analysis in 160 Patients Aged ≥ 60 Years with Hematologic Neoplasias Treated with Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; **16**: 967-975.
DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.02.004

¹⁸ Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2022; **140 (12)**: 1345-1377.
DOI: 10.1182/blood.2022016867

¹⁹ Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; **129 (4)**: 424-447
DOI 10.1182/blood-2016-08-733196

²⁰ Dreger P, Bornhäuser M, Bug G, et al. Leitlinien zur allogenen Stammzelltransplantation von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie e. V. (DAG-HSZT). Kap. 2 Stammzelltransplantation und CAR-T- Zelltherapie:

Indikationen in der Behandlung hämatologischer Erkrankungen bei Erwachsenen. Stand Juli 2022. https://dag-hszt.de/files/downloads/Leitlinien_Kap-04-HSCT%20CAR%20Indikationen%202022%20V4_20220704_.pdf
(Zuletzt abgerufen am 07.12.2025)

²¹ Duarte RF, Sánchez-Ortega I, Carreras E, et al. (2019). HSCT in Elderly Patients. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies [Internet]. 7th edn. Cham (CH): Springer, 2019. Chapter 68.
DOI: 10.1007/978-3-030-02278-5_68

²² Eberhardt KA, Jung V, Knops E, et al. CMV-IgG pre-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and the risk for CMV reactivation and mortality. *Bone Marrow Transplantation*. 2023; **58(6)**: 639-646.
DOI:10.1038/s41409-023-01944-2

²³ Einsele H, Kanz L (1999). Allogene Stammzelltransplantation. *Der Internist* 1999; **40 (12)**: 1249–1256.
DOI: 10.1007/s001080050463

²⁴ Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, et al. Graft-versus-host disease. *Lancet* 2009; **373**: 1550-1561.
DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60237-3

²⁵ Finke J, Schmoor C, Bertz H, et al. Long-term follow-up of therapy-related myelodysplasia and AML patients treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2016; **51**: 771-777.
DOI: 10.1038/bmt.2015.338

²⁶ Fleischhauer K, Arrieta-Bolanos E, Ayuk F, et al. Deutscher Konsensus 2021 zur Spenderauswahl für die allogene Stammzelltransplantation, https://dag-hszt.de/files/downloads/Konsensus%20Stammzellspenderauswahl%20_2021_09_29_final%20exp.pdf
(Zuletzt abgerufen am 07.12.2025)

²⁷ Garcia Borrega J, Heger JM, Koehler P, et al. Allogeneic stem cell transplant recipients admitted to the intensive care unit during the peri-transplant period have unfavorable outcomes-results of a retrospective analysis from a German university hospital. *Ann Hematol*. 2022; **101 (2)**: 389-395.
DOI: 10.1007/s00277-021-04698-3

²⁸ Gratwohl A (2011). The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplantation* 2011; **47**: 749-756.
DOI 10.1038/bmt.2011.110

²⁹ Hamaker ME, Prins MC, Stauder R, et al. The relevance of a geriatric assessment for elderly patients with a haematological malignancy--a systematic review Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Leuk Res*. 2014; **38(3)**: 275–83.
DOI: 10.1016/j.leukres.2013.12.018

³⁰ Heidenreich S, Ziagkos D, de Wreede LC, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Patients Age $\geq$ 70 Years with Myelodysplastic Syndrome: A Retrospective Study of the MDS Subcommittee of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Biol Blood Marrow*

Transplant 2017; **23**: 44-52.
DOI 10.1016/j.bbmt.2016.09.027

³¹ Hermann Einsele H, Eiz-Vesper B, Fischer L, et al. S2k-Leitlinie zu Virusinfektionen bei Organ- und allogen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie, AWMF Registernummer 093-002, https://register.awmf.org/assets/guidelines/093-002I_S2k_Virusinfektionen-Organtransplantierte-alloge-Stammzell-Transplantierten-Diagnostik-Praevention-Therapie__2019-06-verlaengert.pdf (Zuletzt abgerufen am 10.04.2025)

³² Holmes HM, Des Bordes JKA, Kebriaei P, et al. (2014). Optimal screening for geriatric assessment in older allogeneic hematopoietic cell transplantation candidates. *Journal of Geriatric Oncology* 2014; Vol. **5(4)**: 422-430.
DOI: 10.1016/j.go.2014.04.004

³³ Holtick U, Quignot N, Kapso-Kapnang R, et al. Clinical and Economic Burden Associated With Acute Graft-Versus-Host Disease After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Germany. *Transplantation Proceedings*. 2024; **56(1)**: 191-200.
DOI: 10.1016/j.transproceed.2023.11.032

³⁴ Holtick U, Herling M, Pflug N, et al. Similar outcome after allogeneic stem cell transplantation with a modified FLAMSA conditioning protocol substituting 4 Gy TBI with treosulfan in an elderly population with high-risk AML. *Annals of Hematology*. 2017; **96(3)**: 479-487.
DOI: 10.1007/s00277-016-2887-4

³⁵ Holtick U, Chemnitz JM, Hallek M, et al. Allogene Blutstammzelltransplantation – ein Überblick. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2015; **232**: 641-646.
DOI: 10.1055/s-0035-1545939

³⁶ Hui D, Didwaniya N, Vidal M, et al. Quality of end-of-life care in patients with hematologic malignancies. A retrospective cohort study. *Cancer* 2014; **120 (10)**: 1572–1578.
DOI: 10.1002/cncr.28614

³⁷ Imus PH, Tsai H, Luznik L, et al. Haploidentical transplantation using posttransplant cyclophosphamide as GVHD prophylaxis in patients over age 70. *blood advances* 2019; **3 (17)**: 2608-2616.
DOI 10.1182/bloodadvances.2019000155

³⁸ Keller JW, Andreadis C, Damon LE, et al. Hematopoietic cell transplantation comorbidity index (HCT-CI) is predictive of adverse events and overall survival in older allogeneic transplant recipients EBMT risk score predicts outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients who have failed a previous transplantation procedure Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Second allogeneic marrow transplantation for patients with recurrent leukemia after initial transplant with total-body irradiation-containing regimens. *J Geriatr Oncol*. 2014; **5(3)**: 238–44.
DOI: 10.1016/j.jgo.2014.04.003

³⁹ Kiene S, Albrecht M, Theurich S, et al. Bone marrow versus peripheral blood allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for haematological malignancies in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2024; **2024(11)**.
DOI: 10.1002/14651858.CD010189.pub3

- ⁴⁰ Kliman D, Nivison-Smith I, Gottlieb D, et al. Hematopoietic stem cell transplant recipients surviving at least 2 years from transplant have survival rates approaching population levels in the modern era of transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020; **26(9)**: 1711-1718. DOI: 10.1016/j.bbmt.2020.03.005
- ⁴¹ Kröger N, Beelen DW. Leitlinien zur allogenen Stammzelltransplantation von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie e. V. (DAG-HSZT). Kap. 1 Allgemeine Anforderungen. Stand November 2020. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/allgemeine-anforderungen/@@guideline/html/index.html> (Zuletzt abgerufen am 07.12.2025)
- ⁴² Kröger N, Burchert A, Niederwieser D, et al. (2016). Leitlinien zur allogenen Stammzelltransplantation von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie e. V. (DAG-HSZT). Kap. 7 Konditionierung, Stand November 201620. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/konditionierung/@@guideline/html/index.html> (Zuletzt abgerufen am 07.12.2025)
- ⁴³ Larue M, Labopin M, Schroeder T, et al. Long-term outcome of 2-year survivors after allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute leukemia. *HemaSphere*. 2024; **8(10)**. DOI: 10.1002/hem3.70026
- ⁴⁴ Lee SJ. Classification systems for chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2017; **129(1)**: 30-37. DOI: 10.1182/blood-2016-07-686642
- ⁴⁵ Loke J, Buka R, Craddock C. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: who, when, and how? *Front Immunol*. 2021; **12**: 659595. DOI: 10.3389/fimmu.2021.659595
- ⁴⁶ McClune BL, Weisdorf DJ, Pedersen TL, et al. Effect of Age on Outcome of Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Older Patients With Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission or With Myelodysplastic Syndrome. *Journal of Clinical Oncology* 2010; **28 (11)**: 1878-1887. DOI 10.1200/JCO.2009.25.4821
- ⁴⁷ Muffy L, Pasquini MC, Martens M, et al. Increasing use of allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients aged 70 years and older in the United States. *Blood* 2017; **130 (9)**: 1156-1164. DOI: 10.1182/blood-2017-03-772368
- ⁴⁸ Muffy LS, Kocherginsky M, Stock W, et al. Geriatric assessment to predict survival in older allogeneic hematopoietic cell transplantation recipients. *Haematologica* 2014; **99(8)**: 1373-1379. DOI: 10.3324/haematol.2014.103655
- ⁴⁹ Müller LP, Müller-Tidow C. The indications for allogeneic stem cell transplantation in myeloid malignancies. *Deutsches Ärzteblatt international* 2015; **112 (15)**: 262–270. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0262

- ⁵⁰ Oechsle K. Palliative Care in Patients with Hematological Malignancies. *Oncology research and treatment* 2019; **42 (1-2)**: 25–30.
DOI: 10.1159/000495424
- ⁵¹ Pallua S, Giesinger J, Oberguggenberger A, et al. Impact of GvHD on quality of life in long-term survivors of haematopoietic transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2010; **45 (10)**: 1534–1539.
DOI: 10.1038/bmt.2010.5
- ⁵² Pidala J, Anasetti C, Jim H. Quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation. In: *Blood* 2009; **114 (1)**: 7–19.
DOI: 10.1182/blood-2008-10-182592
- ⁵³ Pohlen M, Groth C, Sauer T, et al. Outcome of allogeneic stem cell transplantation for AML and myelodysplastic syndrome in elderly patients (≥ 60 years). *Bone Marrow Transplantation* 2016; **51**: 1441-1448.
DOI: 10.1038/bmt.2016.156
- ⁵⁴ Randall J, Keven K, Atli T, et al. Process of allogeneic hematopoietic cell transplantation decision making for older adults. *Bone Marrow Transplantation* 2016; **51**: 623-628.
DOI: 10.1038/bmt.2015.241
- ⁵⁵ Rashidi A, Ebadi M, Colditz GA, et al. Outcomes of Allogeneic Stem Cell Transplantation in Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; **22**: 651-657.
DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.10.019
- ⁵⁶ Reimer A, Ley M, Schepers C, et al. The life threat in hematopoietic allogeneic stem cell transplantation - an interview and focus group study on health care professionals' perspectives. *Ann Hematol.* 2024; **103 (10)**: 4251-4259.
DOI: 10.1007/s00277-024-05967-7
- ⁵⁷ Simon ST, Pralong A, Hallek M, et al. What is known about palliative care in adult patients with allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT)? *Ann Hematol.* 2021; **100 (6)**: 1377-1389.
DOI: 10.1007/s00277-021-04538-4
- ⁵⁸ Sok M, Zavri M, Greif B, et al. Objective assessment of WHO/ECOG performance status. *Supportive Care in Cancer* 2019; **27**: 3793–3798.
DOI: 10.1007/s00520-018-4597-z
- ⁵⁹ Sorrow ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005; **106**: 2912-2919.
DOI: 10.1182/blood-2005-05-2004
- ⁶⁰ Sureda A, Bader P, Cesaro S, et al. Indications for Allogeneic and Autologous Stem Cell Transplantation for Haematological Diseases, Solid Tumours and Immune Disorders: Current Practice in Europe 2015. *Bone Marrow Transplant.* 2015, **50**: 1037-1056.
DOI: 10.1038/bmt.2015.6
- ⁶¹ Syrjala KL, Artherholt SB, Kurland BF, et al. Prospective Neurocognitive Function Over 5 Years After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Cancer Survivors Compared With Matched Controls at 5 Years. *Journal Of Clinical Oncology* 2011; **29 (17)**: 2397-2404.
DOI: 10.1200/JCO.2010.33.9119

- ⁶² Weller JF, Lengerke C, Finke J, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients aged 60-79 years in Germany (1998-2018): a registry study. *Haematologica*. 2024; **109(2)**: 431-443.
DOI: 10.3324/haematol.2023.283175
- ⁶³ Wenzel F, Pralong A, Scheid C, et al. Burden, resources, and needs of patients with severe graft-versus-host disease - A qualitative study. *Palliat Support Care*. 2025; **23**: e69.
DOI: 10.1017/S147895152400172X
- ⁶⁴ Wolff D, Zeiser R, Scheid C, et al. Leitlinien zur allogenen Stammzelltransplantation von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie e. V. (DAG-HSZT). Kap. 8 Graft-versus-Host Erkrankung, chronisch. Stand Januar 2023. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-chronisch/@@guideline/html/index.html>
(Zuletzt abgerufen am 07.12.2025)
- ⁶⁵ Yu J, Du Y, Ahmad S, et al. Comparison of myeloablative versus reduced-intensity conditioning regimens in allogeneic stem cell transplantation recipients with acute myelogenous leukemia with measurable residual disease-negative disease at the time of transplantation: a retrospective cohort study. *Transpl Cell Ther*. 2021; **27(8)**: 663.
DOI: 10.1016/j.jtct.2021.04.017
- ⁶⁶ Zeiser R, Wolff D, Scheid C, et al. Leitlinien zur allogenen Stammzelltransplantation von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie e. V. (DAG-HSZT). Kap. 7 Graft-versus-Host Erkrankung, akut. Stand November 2025. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-akut/@@guideline/html/index.html>
(Zuletzt abgerufen am 07.12.2025)
- ⁶⁷ Zeiser R, Bader P, Bethge W, et al. Leitlinien zur allogenen Stammzelltransplantation von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie e. V. (DAG-HSZT). Rezidiv: Prävention und Behandlung. Stand Januar 2024. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rezidiv-praevention-und-behandlung/@@guideline/html/index.html>
(Zuletzt abgerufen am 07.12.2025)
- ⁶⁸ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Langversion 2.2, 2020, AWMF-Registernummer: 128/001OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>
(Zuletzt abgerufen am 07.12.2025)

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Altersverteilung der erfassten Patient(inn)en (absolute Zahlen).
- Abbildung 2: Indikationsbegründende Diagnosen.
- Abbildung 3: Erstlinientherapien.
- Abbildung 4: Verbrauch an Erythrozytenkonzentraten (geclustert).
- Abbildung 5: Verbrauch an Thrombozytenkonzentraten (geclustert).
- Abbildung 6: Anzahl der Patient(inn)en je Gesamtschweregrad der akuten GvHD.
- Abbildung 7: Anzahl der (55 nicht innerhalb der ersten 100 Tage verstorbenen) Patient(inn)en je Gesamtschweregrad der chronischen GvHD.
- Abbildung 8: Dauer des stationären Aufenthaltes im Rahmen der Durchführung der alloHSCT.
- Abbildung 9: Nachfolgende stationäre Aufenthalte (nach Tagen).
- Abbildung 10: Behandlungsergebnisse für RI, non relapse death (NRM), OS und RFS.
- Abbildung 11: Todesursachen.

7.2 Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Definition des ECOG-Status.
- Tabelle 2: Definition der KPSS.
- Tabelle 3: Definition des HCT-CI.
- Tabelle 4: Schweregradbeurteilung der akuten GvHD nach Organen.
- Tabelle 5: Definition des Gesamtschweregrades der akuten GvHD nach Harris.

- Tabelle 6: Schweregradbeurteilung der chronischen GvHD nach Organen.
- Tabelle 7: Definition des Gesamtschweregrades der chronischen GvHD.
- Tabelle 8: Datenquellen.
- Tabelle 9: Absolute und relative Häufigkeiten der untersuchten Charakteristika der erfassten Patient(inn)en.

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Eine Vorabveröffentlichung von Ergebnissen ist nicht erfolgt.