

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychosomatik und Psychotherapie  
der Universität zu Köln  
Direktor: Professor Dr. med. C. Albus

**Psychische Komorbidität und poststationäre  
Behandlungsadhärenz bei Patienten nach  
allogener hämatopoetischer  
Stammzelltransplantation**

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

vorgelegt von  
Simon Scherer  
aus Grodków, Polen

promoviert am 20. Oktober 2022

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2022

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink  
1. Gutachter: Professor Dr. med. C. H. Albus  
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. U. Holtick

## 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.<sup>1</sup>

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

Herr Priv.-Doz. Dr. med. Frank Vitinius, der mich betreute und  
Herr Prof. Dr. rer. medic Martin Hellmich hinsichtlich der Statistik.

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.

Die Vergabe der Doktorarbeit erfolgte durch Prof. Dr. med. Christian Albus und Priv.-Doz. Dr. med. Frank Vitinius, Klinik und Poliklinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Universität Köln.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Priv.-Doz. Dr. med. Frank Vitinius, Klinik und Poliklinik für Psychosomatik, Universität Köln. Das Studiendesign wurde dann mit Prof. Dr. med. Dr. h. c. Christoph Scheid, Klinik für Innere Medizin I – Onkologie, Hämatologie, Klinische Infektiologie, Klinische Immunologie, Hämostaseologie, Internistische Intensivmedizin konsentiert.

Die Betreuung des Doktoranden wurde durch Priv.-Doz. Dr. med. Frank Vitinius übernommen. Die Erhebung der Daten der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Klinik für Innere Medizin I, sowie die entsprechende Literaturrecherche erfolgte durch den Doktoranden Simon Scherer mit Unterstützung von Prof. Dr. med. Dr. h. c. Christoph Scheid und Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Michael von Bergwelt.

Die statistischen Bewertungen und Auswertungen der erhobenen Daten wurden durch Prof. Dr. rer. medic Martin Hellmich, Priv.-Doz. Dr. med. Frank Vitinius und den Doktoranden Simon Scherer durchgeführt.

Die der Dissertationsschrift zugrundeliegende Publikation wurde selbständig durch den Doktoranden Simon Scherer mit Unterstützung der Koautoren Prof. Dr. med. Dr. h. c. Christoph Scheid, Prof. Dr. rer. medic Martin Hellmich, Prof. Dr. med. Christian Albus und Priv.-Doz. Dr. med. Frank Vitinius erstellt.

Mit Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Michael von Bergwelt wurde die Veröffentlichung des Manuskripts konsentiert.

Die Dissertationsschrift wurde selbständig durch den Doktoranden Simon Scherer durchgeführt.

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 31.12.2021

Unterschrift:  .....

<sup>1</sup>Bei kumulativen Promotionen stellt nur die eigenständig verfasste Einleitung und Diskussion die Dissertationsschrift im Sinne der Erklärung gemäß dieser Erklärung dar.

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift nicht zustande gekommen wäre:

Mein Dank gilt zunächst meinem Betreuer Priv.-Doz. Dr. med. Frank Vitinius für die jahrelange Betreuung meiner Arbeit, die freundliche Hilfe und den mannigfachen Impulsen, die mir einen kritischen Zugang zu dieser Thematik eröffnete. Die vielen Diskussionen auf professioneller, intellektueller und persönlicher Ebene werden mir als bereichernder und konstruktiver Austausch in Erinnerung bleiben. Ich habe unsere Dialoge stets als Ermutigung und Motivation empfunden.

Ein außerordentlicher Dank für die konstruktive Unterstützung und Validierung der statistischen Berechnungen, die der Arbeit zu Grunde liegen, gilt Prof. Dr. rer. medic Martin Hellmich, dem Bereichsleiter der AG Medizinische Statistik des Instituts für Medizinische Statistik und Bioinformatik der Universität zu Köln.

Ferner bedanke ich mich für die Unterstützung durch den Ärztlichen Direktor der Klinik und Poliklinik für Psychosomatik und Psychotherapie Prof. Dr. med. Christian Albus.

Des Weiteren möchte ich mich bei den Koautoren der gemeinsamen wissenschaftlichen Arbeit bedanken:

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Christoph Scheid, dem ärztlichen Leiter der KMT-Station und Oberarzt der Abteilung für Innere Medizin I des Universitätsklinikums Köln.

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Michael von Bergwelt, dem ärztlichen Direktor der medizinischen Klinik und Poliklinik III an den Standorten Innenstadt und Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität in München, vormals ebenfalls in der Klinik I für Innere Medizin der Uniklinik Köln tätig.

Nicht unerwähnt möchte ich Dr. med. Davide Neri lassen und mich bei ihm für die konstruktive Unterstützung als Lektorat mit einem „Grazie“ bedanken.

Mein außerordentlicher Dank gilt den motivierenden KollegInnen meiner Abteilung für Kinderchirurgie und Kinderurologie am Universitätsklinikum Tübingen unter unserem ärztlichen Direktor Prof. Dr. med. Jörg Fuchs: Dr. med. Hans Joachim Kirschner, Priv.-Doz. Dr. med. Verena Ellerkamp, Priv.-Doz. Dr. med. Justus Lieber, Dr. med. Tobias Luithle, Prof. Dr. med. Steven Warmann, Dr. med. Andreas Schmidt, Dr. med. Cristian Urla, Dr. med. Seher Cavdar, Dr. med. Markus Dietzel, Dr. med. Maximilian Holweg, Dr. med. Benjamin Mayer, Dr. med. Joel Niethammer, Dr. med. Matthias Schunn, Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Evi Schmid und Dr. med. Dr. rer. nat. Christoph Slavetinsky.

Tief verbunden und dankbar bin ich meiner Familie: Ewa, Jürgen und Sascha, welche um Delia erweitert wurde. Ihr habt mir diesen Lebensweg ermöglicht und ich widme meine Arbeit euch.

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>6</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>7</b>
<b>2. EINLEITUNG</b>	<b>8</b>
<b>3. PUBLIKATION</b>	<b>10</b>
<b>4. DISKUSSION</b>	<b>22</b>
<b>5. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>29</b>
<b>6. ANHANG</b>	<b>33</b>
6.1 <b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>33</b>
6.1.1. <b>Abbildung 1 – Studienablaufplan</b>	<b>33</b>
6.1.2. <b>Abbildung 2 – Kumulatives Überleben nach allo-HSZT</b>	<b>34</b>
6.2 <b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>35</b>
6.2.1. <b>Tabelle 1 - Patienteninformationen</b>	<b>35</b>
6.2.2. <b>Tabelle 2 - Ergebnisse Transplant Evaluation Rating Scale (TERS)</b>	<b>36</b>
6.2.3. <b>Tabelle 3 - Ergebnisse Graft-versus-Host Disease (GvHD)</b>	<b>37</b>
6.2.4. <b>Tabelle 4 - Ergebnisse Medication Experience Scale for Immunosuppressants (MESI)</b>	<b>38</b>
<b>7. LEBENSLAUF</b>	<b>39</b>

## Abkürzungsverzeichnis

allo-HSZT allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation  
cGvHD chronische Graft-versus-Host Disease  
EBMT European Group for Blood and Marrow Transplantation  
EORTC QLQ-C30 European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire  
GvHD Graft-versus-Host Disease  
HADS Hospital Anxiety and Depression Scale  
HSZT hämatopoetische Stammzelltransplantation  
MESI Medication Experience Scale for Immunosuppressants  
MMF Mycophenolat-Mofetil  
MTX Methotrexat  
RS-25 Resilience Scale  
SIPAT Stanford Integrated Psychosocial Assessment for Transplant  
TERS Transplant Evaluation Rating Scale

## 1. Zusammenfassung

Hintergrund: Für allogene hämatopoetische Stammzelltransplantationen existiert kein Standard für das Screening psychosozialer Risikofaktoren zur Voreinschätzung bei Transplantationen, beispielsweise in Bezug auf die Nonadhärenz bei der Einnahme von Immunsuppressiva. Ziel der veröffentlichten prospektiven Studie ist es, den prädiktiven Wert des psychosozialen Screeninginstruments Transplant Evaluation Rating Scale (TERS) vor der Transplantation in Bezug auf Mortalität in einem dreijährigen Nachbeobachtungszeitraum zu untersuchen.

Methodik: Zwischen 2012 und 2017 wurden 61 Patienten, 23 weibliche Probandinnen und 38 männliche Probanden, eingeschlossen, die in der Klinik I für Innere Medizin des Universitätsklinikums Köln betreut und für eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation geplant sowie im Alter zwischen 18 und 75 waren. Sie wurden je in eine Gruppe mit niedrigem (TERS = 26,5 bis 29) und eine Gruppe mit erhöhtem Risiko (TERS = 29,5 bis 79,5) eingeteilt. Beide Gruppen wurden hinsichtlich der Sterblichkeit jeweils bis 36 Monate nach ihrer Transplantation sowie weiterer Merkmale (Medication Experience Scale for Immunosuppressants (MESI); Inzidenz/Grad der GvHD) verglichen.

Ergebnisse: Die Gruppe mit erhöhtem Risiko (n = 28) zeigte ein signifikant schlechteres kumulatives Überleben im ambulanten Bereich (unter Berücksichtigung der Sterblichkeit ab drei Monate und bis 36 Monate nach HSCT) (Log Rank (Mantel Cox)  $P = 0,029$ ) im Vergleich zur Gruppe mit niedrigem Risiko (n = 29). Es zeigte sich kein signifikantes Ergebnis für den gesamten Zeitraum von unmittelbar nach der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation bis zur Beendigung des Nachbeobachtungszeitraums.

Diskussion: Das TERS-Screening im Vorfeld der Transplantation trägt zur Vorhersage des Überlebens nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei. Der Grund dafür bleibt unklar, da TERS nicht mit GvHD oder MESI korrelierte. Das negative Ergebnis in Bezug auf das Zeitintervall unmittelbar nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation könnte durch die intensive und optimierte Behandlung auf der Station für Stammzelltransplantationen erklärt werden. Es sind hier eher biologische Gründe als Todesursache anzunehmen.



## 2. Einleitung

Die Zahl der Patienten, die in Deutschland jährlich eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) erhalten, liegt seit 2011 bei über 3000, wobei im Jahr 2018 mit 3507 durchgeführten Transplantationen, die höchste Zahl seit der Einführung der HSZT in den 1970er-Jahren verzeichnet wurde <sup>1</sup>. Die weltweiten Zahlen der HSZT nehmen Jahr für Jahr zu, wobei beispielsweise in den Vereinigten Staaten von Amerika kürzlich 22 000 und in Europa etwa 40 000 Transplantationen registriert wurden <sup>2,3</sup>. Seit 1992 werden auf der Stammzelltransplantationsstation 4a des Universitätsklinikums Köln HSZT durchgeführt. Aktuell werden dort jährlich 120 bis 140 Patientinnen und Patienten einer autologen und 80 bis 100 einer allo-HSZT unterzogen.

Patienten nach allo-HSZT müssen unweigerlich mit den Konsequenzen der Behandlung umgehen: Sie können nicht nur unter den lebensbedrohlichen oder potenziell tödlichen Komplikationen leiden, sondern auch unter schwerster psychischer Belastung <sup>4</sup>. Die Risikostratifizierung rückt zunehmend in den wissenschaftlichen Mittelpunkt, da eine frühzeitige Erkennung von Risiken dazu beitragen könnte, potenziell tödliche Ereignisse zu verhindern. Für die meisten Komplikationen nach einer allo-HSZT ist die Graft-versus-Host-Disease verantwortlich (GvHD) <sup>5,6</sup>. Die akute GvHD ist eine schwere inflammatorische Komplikation, die aufgrund des schlechten Ansprechens auf die notwendige immunsuppressive Therapie mit einer hohen Sterblichkeit verbunden ist und nach allo-HSZT auftreten kann <sup>7</sup>. Die üblichen Zielorgane der akuten GvHD sind die Haut, die Leber und der Gastrointestinaltrakt. Darüber hinaus gilt die akute GvHD als möglicher Risikofaktor für die Aufnahme auf eine Intensivstation und entsprechend dem Überleben jener Patientinnen und Patienten auf selbigen.

Für Patienten nach allo-HSZT, die nach der Transplantation auf eine Intensivstation verlegt werden mussten, wird eine Sterblichkeitsrate von 84 % angegeben <sup>8</sup>. Es ist daher absolut nachvollziehbar und sinnvoll, dass gezielt Präventionsmaßnahmen ergriffen werden. Zur GvHD-Prophylaxe nach einer Stammzelltransplantation werden üblicherweise der Inosinmonophosphatdehydrogenaseinhibitor MMF sowie die Immunsuppressiva Ciclosporin, Tacrolimus und selten auch Methotrexat (MTX) eingesetzt <sup>9</sup>. Die Weltgesundheitsorganisation definiert die Adhärenz bei Langzeittherapien als “the extent to which a person’s behaviour – taking medication, following a diet, and/or executing lifestyle changes, corresponds with agreed recommendations from a health care provider” <sup>10</sup>. Medikamentenadhärenz während und nach der allo-HSZT spielt eine Schlüsselrolle für das Überleben nach HSZT und Nonadhärenz steht in direktem Zusammenhang mit GvHD <sup>11-15</sup>. Die empfohlene Adhärenzrate für die Einnahme oraler Medikamente bei Krebspatienten liegt bei 80 bis 95 % <sup>6</sup>.

In einer unlängst durchgeführten Studie wurde die Adhärenz 60 bis 180 Tage nach allo-HSZT anhand eines eigenständig auszufüllenden Fragebogens gemessen. Hier zeigte sich, dass

54,6 % der Patienten eine niedrige Adhärenz aufwiesen<sup>16</sup>. Mishkin et al. wiesen in ihrem 85 Patienten umfassenden Kollektiv Nonadhärenzraten von bis zu 58,8 % nach<sup>17</sup>. Eine weitere Studie mit HSZT-Patienten zeigte, dass eine psychosoziale Bewertung zur Risikostratifizierung beitragen kann und dass die Testergebnisse signifikant mit Nonadhärenz verbunden waren<sup>18</sup>. Außerdem haben weitere Studien die Beziehung zwischen Adhärenz, psychosozialen Variablen und dem Outcome sowohl nach Organ- als auch nach Knochenmarktransplantationen untersucht<sup>19-21</sup>. Psychosoziale Faktoren wie psychiatrische Vorerkrankungen oder mangelnde Bewältigungsstrategien haben einen signifikanten Einfluss auf das Überleben nach HSZT<sup>19</sup>. Screeninginstrumente wie die Transplant Evaluation Rating Scale (TERS) wurden eingeführt und werden verwendet, um psychosoziale Aspekte der allo-HSZT im Vorfeld besser beurteilen zu können<sup>18,22,23</sup>. Es zeigte sich, dass eine der HSZT vorausgegangene Befragung mittels TERS psychosoziale Auswirkungen zum Zeitpunkt von zwölf Monaten nach HSZT vorhersagen kann, während andere Untersuchungen zusätzlich gezeigt haben, dass eine individuell höhere psychosoziale Belastung mit einer höheren Wiederaufnahmerate ins Krankenhaus korreliert<sup>19,21</sup>. In einer prospektiven Studie wurde ein Überlebensvorteil nach allo-HSZT für Patienten mit niedrigem/mittlerem Risiko im Vergleich zu Hochrisikopatienten an Tag 100, einem Jahr nach allo-HSZT und insgesamt bei einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 48 Monaten festgestellt<sup>24</sup>. Darüber hinaus wurde TERS speziell für HSZT-Patienten validiert und zeigte eine hohe Reliabilität zwischen den Untersuchern, was die Skala für die Standardisierung und Vergleiche wertvoll macht<sup>22,25,26</sup>. Das vorrangige Ziel unserer Arbeit ist die Analyse, ob TERS zur Vorhersage des Gesamtüberlebens nach allo-HSZT beitragen kann. Die Arbeitshypothese lautet, dass die Identifizierung psychosozialer Belastungen vor allo-HSZT mittels TERS das Überleben vorhersagen kann. Ein weiteres Forschungsziel ist die Einschätzung der Patienten zur immunsuppressiven Therapie, welche die Adhärenz zur Therapie nach HSZT beeinflussen kann<sup>27</sup>, nach einer Organtransplantation anhand der Medication Experience Scale for Immunosuppressants (MESI) als Proxyparameter für Adhärenz. Zur Überprüfung der Hypothesen wurden TERS- und MESI-Screenings in Kombination mit standardisierten GvHD-Klassifizierungen im Rahmen einer dreijährigen Nachbeobachtung eingesetzt.



# Psychosocial Pre-Transplant Screening With the Transplant Evaluation Rating Scale Contributes to Prediction of Survival After Hematopoietic Stem Cell Transplantation

OPEN ACCESS

**Edited by:**

Andreas Stengel,  
Charité – Universitätsmedizin  
Berlin, Germany

**Reviewed by:**

Jakob Passweg,  
University Hospital of  
Basel, Switzerland  
Mohsen Khosravi,  
Zahedan University of Medical  
Sciences, Iran

**\*Correspondence:**

Simon Scherer  
simon.scherer@med.uni-tuebingen.de  
Frank Vitinius  
frank.vitinius@uk-koeln.de

**Specialty section:**

This article was submitted to  
Psychosomatic Medicine,  
a section of the journal  
Frontiers in Psychiatry

**Received:** 14 July 2021**Accepted:** 07 September 2021**Published:** 08 October 2021**Citation:**

Scherer S, Scheid C, Bergwelt M,  
Hellmich M, Albus C and Vitinius F  
(2021) Psychosocial Pre-Transplant  
Screening With the Transplant  
Evaluation Rating Scale Contributes to  
Prediction of Survival After  
Hematopoietic Stem Cell  
Transplantation.  
Front. Psychiatry 12:741438.  
doi: 10.3389/fpsy.2021.741438

Simon Scherer<sup>1,2\*</sup>, Christoph Scheid<sup>3</sup>, Michael von Bergwelt<sup>4</sup>, Martin Hellmich<sup>5</sup>,  
Christian Albus<sup>1</sup> and Frank Vitinius<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Psychosomatics and Psychotherapy, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany, <sup>2</sup> Department of Pediatric Surgery and Pediatric Urology, University Children's Hospital, University Hospital Tuebingen, Tuebingen, Germany, <sup>3</sup> Department I of Internal Medicine, University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Cologne, Germany, <sup>4</sup> Department III of Internal Medicine, Ludwig Maximilian University of Munich, Munich, Germany, <sup>5</sup> Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Institute of Medical Statistics and Computational Biology, University of Cologne, Cologne, Germany

There is no standard in hematopoietic stem cell transplantations (HSCT) for pre-transplant screening of psychosocial risk factors, e.g., regarding immunosuppressant non-adherence. The aim of this prospective study is to explore the predictive value of the pretransplant psychosocial screening instrument Transplant Evaluation Rating Scale (TERS) for mortality in a 3-year follow-up. Between 2012 and 2017 61 patients were included and classified as low (TERS = 26.5–29) and increased-risk group (TERS = 29.5–79.5). Both groups were compared regarding mortality until 36 months after transplantation and secondary outcomes [Medication Experience Scale for Immunosuppressants (MESI); incidence/grade of GvHD]. The increased-risk group ( $n = 28$ ) showed significantly worse cumulative survival in the outpatient setting (from 3 months to 3 years after HSCT) [Log Rank (Mantel Cox)  $P = 0.029$ ] compared to low-risk group ( $n = 29$ ) but there was no significant result for the interval immediately after HSCT until 3 years afterwards. Pre-transplant screening with TERS contributes to prediction of survival after HSCT. The reason remains unclear, since TERS did not correlate with GvHD or MESI. The negative result regarding the interval immediately after HSCT until 3 years could be caused by the intensive in-patient setting with mortality which is explained rather by biological reasons than by non-adherence.

**Keywords:** pre-transplant evaluation, transplant evaluation rating scale, adherence, patient survival, graft-vs.-host disease, medication experience scale for immunosuppressants

## INTRODUCTION

The number of patients receiving hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in Germany has exceeded 3,000 annually since 2011, with the highest number of 3,506 recorded in 2018 (1). The number of HSCTs around the world increases each year, with 22,000 recently recorded in the US and around 40,000 in Europe (2, 3). Patients receiving stem cell transplantation must cope with post-treatment consequences: they can suffer from life-threatening or potentially lethal complications, as well as from severe psychological strain (4). Risk stratification is increasingly coming into focus, as early identification of barriers may help to prevent deadly events. Responsible for the majority of complications that follow HSCT is the graft-vs.-host disease (GvHD) (5, 6). Adherence to medication during and after transplantation plays a key role in survival after HSCT and non-adherence to medication is directly associated with GvHD (7–11). In a recent study, adherence was measured 60–180 days post-transplant using a self-administered questionnaire, which showed that 54.6% of patients were poorly adherent (12). Prior studies have examined the relationship between adherence, psychosocial variables, and outcome after both solid organ and stem cell transplantation (13–15). Psychosocial factors, such as prior psychiatric history or poor coping skills, have a significant impact on survival after HSCT (13). Screening tools, such as the Transplant Evaluation Rating Scale (TERS), have been introduced and used to evaluate the psychosocial aspects of HSCT in advance (16–18). A pre-transplant survey has been shown to predict psychosocial outcomes 12 months after transplantation, while others have shown that higher psychosocial strain correlates with higher readmission rates (13, 15). A previous retrospective study showed that lower TERS scores could predict a benefit in overall survival in a 1-year follow-up; further, it was found that HSCT recipients had lower readmission rates 90 days after transplantation (13, 15). A prospective study noted a survival advantage after HSCT, for low/moderate-risk patients compared with high-risk patients at day 100, 1 year and overall with a median follow-up of 48 months (19). In addition, TERS has been validated specifically for HSCT patients and has shown a high interrater reliability, which makes it useful for standardization and comparison (16, 20, 21).

The main objective of the present prospective study is to analyse whether TERS can contribute to prediction of overall survival after HSCT and validating pre-HSCT using an assessment of adherence by physicians. It is hypothesized that pre-transplant identification of psychosocial strain can predict survival after HSCT. The second objective is the assessment of patients attitudes to immunosuppressive therapy after organ transplant by using the Medication Experience Scale for Immunosuppressants (MESI) as a proxy parameter for adherence, which may influence adherence to therapy after HSCT (22). To verify the hypotheses, TERS and MESI screenings were utilized in combination with GvHD gradings in a three-year follow-up. To our knowledge, this is the first prospective long-term study to comprehensively address psychological variables, survival data and barriers of adherence in patients before and after HSCT.

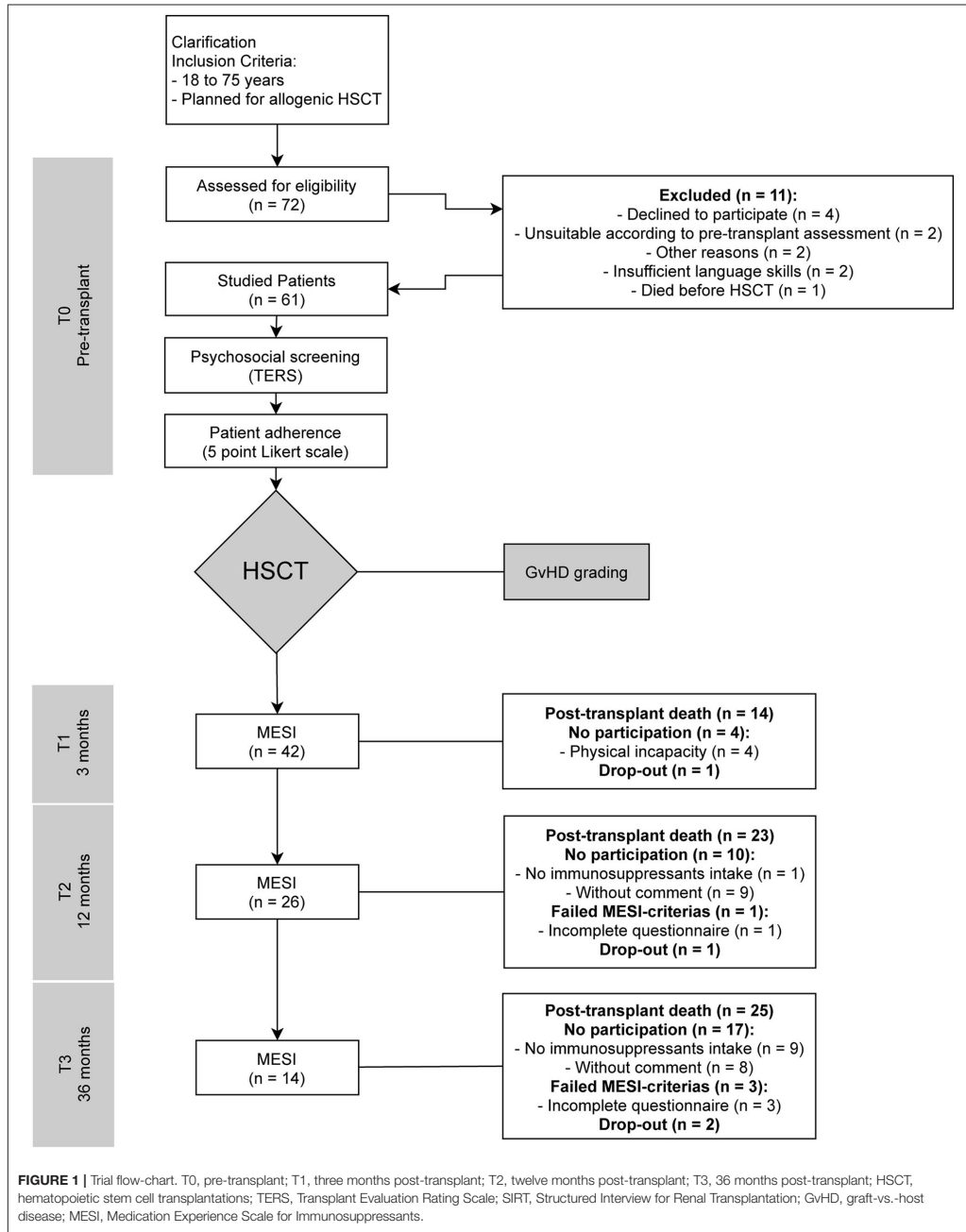
## MATERIALS AND METHODS

A prospective study was conducted, and data were collected from listed patients for allogeneic bone marrow transplantation in the Department I of Internal Medicine of the University Hospital of Cologne at four specific time points for each individual: before transplantation (T0) and three (T1), twelve (T2), and 36 months (T3) after HSCT. The study was conducted with approval by the ethics committee of the University of Cologne (21<sup>st</sup> May 2012 and 12<sup>th</sup> September 2016, Code: 09-175) in accordance with the principles of the World Medical Association's Declaration of Helsinki (2008). Written informed consent was obtained prior to participants' inclusion in the study. The study was registered in the German Register for Clinical Trials (DRKS) DRKS-ID: DRKS00011762. The HSCTs took place between August 2012 and November 2014. **Figure 1** presents the trial profile: A first assessment was conducted during the patients' preparation for the planned allogeneic transplantation (T0), including TERS, a modified version of the Structured Interview for Renal Transplantation (SIRT) adapted for HSCT and a five point Likert scale in which attending physicians were asked to rate the individual patient adherence (23). Patients completed the MESI at T1, T2, and T3. Additional information was collected from medical records. The original question of whether TERS could predict adherence was changed due to lost to follow-up numbers and mortality. We thus used MESI as our adherence measure, or as a proxy parameter to represent barriers to adherence, then performed a *post-hoc* analysis regarding survival and created Kaplan-Meier curves, and extended the scope of this work. With the extended question, we refer to Vitinius and Reklat et al. where this question was addressed in relation to heart transplant patients (24).

### Transplant Evaluation Rating Scale

The TERS is an expert rating instrument that includes 10 separate psychosocial domains with variable weighting on a three-point rating scale (good, moderate, and insufficient) (16). The domains include psychiatric history with axis-I or -II disorders, substance use/abuse, compliance, health behavior, quality of family and social support, history of coping, dealing with disease and treatment, quality of affect, and mental status. Domain subtotals were added to reach a final score of between 26.5 and 79.5. In the present study, missing or ambiguous data were rated with the lowest score. The TERS ratings for all included patients were conducted by two health care professionals, the author and a study nurse.

Hoodin et al. conducted several studies on HSCT using TERS as a pre-transplant screening tool (16, 20, 25). In the present study, the classification was adapted from previous studies, with three different groups according to score: low- (26.5–29), moderate- (29.5–37), and high-risk (37.5–79.5) (17, 20). Higher scores correlate with greater impairment in psychosocial functioning (26). After data collection, an unfavorable distribution within the risk groups became apparent. We therefore decided to adapt the classification by combining the moderate- and high-risk groups into a single increased-risk group (29.5–79.5). This enabled the two low-risk ( $n =$



**TABLE 1** | Patient characteristics.

		<b>N (%)</b>	<b>d</b>	<b>Group mortality % (overall %)</b>
<b>Gender</b>				
	Female	23 (37.7%)	–	56.5 (21.3%)
	Male	38 (62.3%)	–	42.1 (26.2%)
<b>Age (at T0)</b>				
	Mean ± SD	52.6 ± 15.4	–	–
	Median (range)	57 (19–76)	–	–
	TERS low-risk group	53.86 ± 15.9	–	–
	TERS moderate-risk group	51.18 ± 15.8	–	–
	TERS high-risk group	54 ± 10	–	–
	TERS increased-risk group	51.79 ± 14.63	–	–
<b>Overall mortality</b>				
	Survived	32 (52.46%)	–	–
	Died	29 (47.54%)	–	–
<b>Died post-transplant after (days)</b>				
	Mean ± SD	–	869.38 ± 635.56	–
	Median (range)	–	1 096.5 (14–1,729)	–
<b>School education</b>				
	High school	39* (69.6%)	–	48.7 (31.2%)
	Less than high school	17 (30.4%)	–	35.3 (9.8%)
<b>Family status</b>				
	Single or unknown	15 (24.6%)	–	40 (9.8%)
	In a relationship	46 (75.4%)	–	47.83 (36.1%)
<b>Primary disease</b>				
	Acute myeloid leukemia	28 (45.9%)	–	50 (23%)
	B-cell-lymphoma	13 (21.3%)	–	53.85 (11.5%)
	Acute lymphoblastic leukemia	5 (8.2%)	–	80 (6.6%)
	T-cell-lymphoma	5 (8.2%)	–	20 (1.6%)
	Myeloproliferative neoplasm	5 (8.2%)	–	60 (4.9%)
	Aplastic anemia	2 (3.3%)	–	–
	Myelodysplastic syndrome	2 (3.3%)	–	–
	Richter's transformation	1 (1.6%)	–	–
<b>Patient details</b>				
Comorbidities (HSCT-CI Score)	Overall, Mean ± SD	2 ± 1.9	–	–
	TERS low-risk group, Mean ± SD	3 ± 1.7	–	–
	TERS moderate-risk group, Mean ± SD	2 ± 1.7	–	–
	TERS high-risk group, Mean ± SD	2 ± 1.7	–	–
	TERS increased-risk group, Mean ± SD	2 ± 1.9	–	–
Disease risk index	Low	6 (9.8%)	–	33.3 (9.8%)
	Intermediate	35 (57.4%)	–	42.9 (24.6%)
	High	13 (21.3%)	–	53.9 (11.5%)
	Very high	7 (11.5%)	–	71.4 (8.2%)
<b>Hospitalization</b>				
	Overall, Mean ± SD	–	42.62 ± 12.46	–
	TERS low-risk group, Mean ± SD	–	43.87 ± 11.74	–
	TERS moderate-risk group, Mean ± SD	–	40.56 ± 10	–
	TERS high-risk group, Mean ± SD	–	34 ± 8.63	–
	TERS increased-risk group, Mean ± SD	–	39.13 ± 9.95	–
	Overall, Median (range)	–	41 (21–91)	–
	TERS low-risk group, Median (range)	–	42 (32–91)	–
	TERS moderate-risk group, Median (range)	–	39.5 (29–72)	–
	TERS high-risk group, Median (range)	–	34 (21–44)	–
	TERS increased-risk group, Median (range)	–	39 (21–72)	–

\*Unknown information (n = 5).

29) and increased-risk ( $n = 28$ ) groups, comprising a nearly identical number of patients to be compared, and thus still remain consistent with the existing classification.

### Modified Structured Interview for Renal Transplantation

The SIRT is a professionally developed tool for psychiatric interviewing performed by clinicians for renal transplant recipients (23). The main categories are background/demographic information, understanding of illness, education/socioeconomic status, brief family history, coping/personality style, psychiatric history, mental status exam, and additional information. In the present study, the SIRT was adapted for HSCT patients. Modifications were related to the wording, such as changing “renal” or “kidney” to “stem cell transplantation” and leaving out specific renal subsections (e.g., dialysis).

### Patient Adherence

Patient adherence was measured before HSCT with a maximum of five points on a Likert scale by the attending physicians. Individual scores were differentiated by the following information: The patient “1 strongly agrees” representing the best score, “2 agrees,” “3 neither agrees nor disagrees,” “4 disagrees,” and “5 strongly disagrees” meaning non-adherence.

### Medical Outcomes: Primary Disease and Graft-vs.-Host Disease Grading, Disease Risk Index, Mortality, Comorbidities and Hospitalization

Clinical parameters, such as primary disease with individual stage at T0, GvHD, the disease risk index (DRI), hospitalization, comorbidities including the Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index (HCT-CI), and mortality data, were collected from medical records and computed if necessary. We used the validated and refined DRI based on Armand et al. which is used to stratify the individual disease risk (27). The patients are divided into four groups with different overall survival: Low, intermediate, high, and very high. The HCT-CI tries to predict the probability of non-relapse mortality and survival following allogeneic HSCT and categorizes patients into three risk groups (low-, intermediate-, and high-risk) by means of score (28). At times, ratings changed during hospitalization or were defined with decimals. In this case, the overall highest score was used after being rounded up. Data regarding mortality, which were regularly updated until November 2017, were collected through the hospital information system.

### Medication Experience Scale for Immunosuppressants

The MESI is a psychosocial screening tool used to evaluate the subjective experience and attitude of patients following organ transplant. It consists of seven items and registers the patient's individual experience of their immunosuppressive medication. It shows an internal consistency (Cronbach's alpha) of 0.78. Items

1–3 deal with side effects, while the remainder of the items deals with dosing, duration of effect, “estimation to be harmed,” and agreeableness. The cut-off value is 15 (range 4–33 points), and a score higher than 15 indicates a significantly increased risk of “limited” compliance (22).

### Statistical analysis

The qualitative variables were summarized by count (percentage) and the quantitative variables by mean  $\pm$  standard deviation or median (range), contingent on distributional characteristics (e.g., skewness).

Distributions of time-to-event data were summarized by Kaplan-Meier curves and were compared with the log-rank test. Moreover, multiple regression models (logistic or Cox) were used to further explain correlations in relation to adherence and the variation in survival.  $P$ -values  $< 0.05$  were considered statistically significant. All calculations were done with the software SPSS Statistics (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

## RESULTS

### Patient Characteristics

The patient characteristics and sociodemographic data are presented in **Table 1**. Data were collected from 61 of 72 eligible patients who underwent allogeneic HSCT with details showed in **Figure 1**. Of the 11 patients who declined to be included in the study, five were women, three men, and the gender of three was unknown. A further two patients dropped out during the study without reported information.

### Patient Adherence

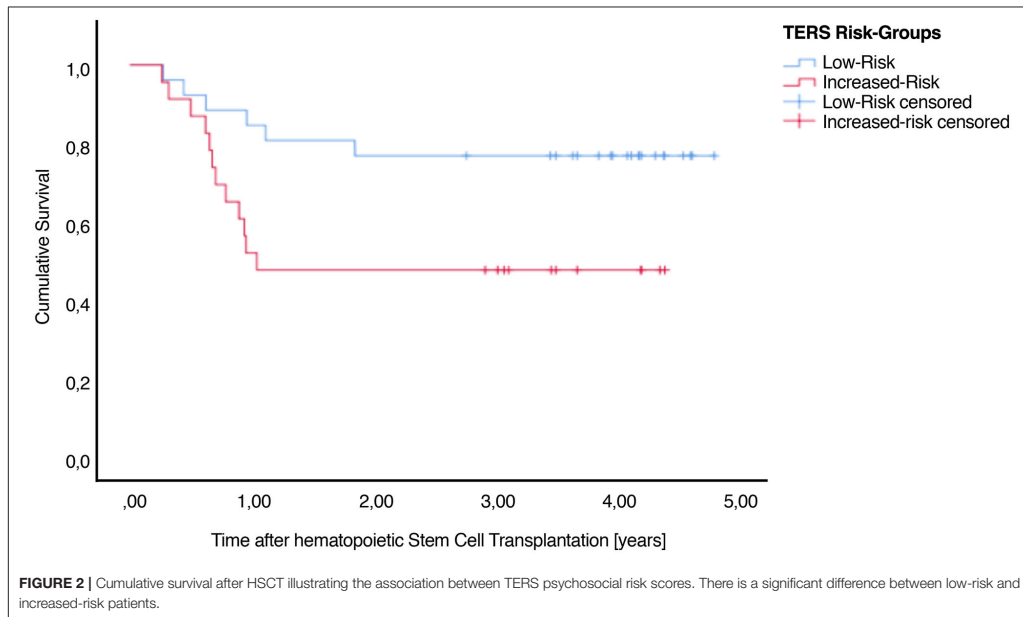
Mean adherence score of all 61 patients evaluated by the attending physicians, was 2. Patient adherence correlates significantly with the TERS (T0) scores ( $P = 0.011$ ,  $r = 0.36$ ).

### Survival

A total of 33 patients (53.23%) were still alive at the end of our evaluation. Higher TERS scores were correlated with lower survival (**Figure 2**). **Table 2** presents the TERS scores and mean survival, and outpatient settings are highlighted, specifically 90 days after HSCT. An estimated survival rate of 75.9% was observed for low-risk patients (lower bound 60.3%, upper bound 91.4%) and an estimated survival rate of 44.4% for increased-risk patients (lower bound 25.7%, upper bound 63.2%) for 90 days post-HSCT survivors. Here, the hazard ratio was high, with 2.399 (95% CI 1.055–5.444). Including all days after HSCT, a non-significant result ( $P = 0.09$ ) was observed. The mean survival time was 2.78 (SE 0.28) years for all patients. The mean survival time of low-risk patients was 3.84 (SE 0.32) years and for increased-risk patients was 2.43 (SE 0.38) years [Log Rank (Mantel Cox)  $P = 0.029$ ] during our total measurement period of 5 years in outpatient setting.

### Graft-vs.-Host Disease

The results of the present study regarding GvHD are shown in **Table 3**. Statistical analyses included Kaplan-Meier survival curves. We observed a statistically significant correlation in terms



**TABLE 2 |** Transplant evaluation rating scale (TERS) results.

TERS total score	n					
Mean ± SD	31.1 ± 6.7					
Median (range)	29 (26.5–57.5)					
TERS risk groups	n	Mortality (n)	Mean survival (years)	P-value <sup>b</sup>	Mean survival, outpatient (years) <sup>a</sup>	P-value <sup>b</sup>
Low-risk	31 (52.54 %)	9 (35.48 %)	3.25 ± 0.36		3.84 ± 0.32	
Moderate-risk	22 (37.29 %)	14 (63.64 %)	1.95 ± 0.39		2.34 ± 0.42	
High-risk	6 (10.17 %)	3 (50 %)	2.32 ± 0.71	0.163	2.32 ± 0.71	0.085
Increased-risk	28 (47.46 %)	17 (60.71 %)	2.1 ± 0.36	0.09	2.43 ± 0.38	0.029

<sup>a</sup>Outpatient Setting, survived >90 days.

<sup>b</sup>Log Rank (Mantel-Cox).

of maximum GvHD grade and TERS risk-groups ( $P = 0.036$ ). Moreover, liver GvHD grade correlates regarding survival [Log Rank (Mantel Cox)  $P = 0.013$ ] but no other significant data regarding survival and skin, intestinal or maximum GvHD grade can be seen in the sample.

### Medication Experience Scale for Immunosuppressants

The sum scores of MESI are provided in Table 4. Our data does not show significant MESI vs. TERS correlation in inpatient (T1:  $P = 0.85$ ,  $r = -0.026$ ; T2:  $P = 0.12$ ,  $r = -0.206$ ) or outpatient setting (T1:  $P = 0.96$ ,  $r = -0.009$ ; T2:  $P = 0.9$ ,  $r = 0.03$ ). All survivors were contacted at specific time points

and were reminded to answer the questionnaire, if necessary. Forty-two patients completed the questionnaire 3 months after bone marrow transplantation (T1). Four patients were physically unable to complete the test at that time point, and one patient dropped out. Twenty-six patients filled out the MESI again 1 year after transplantation (T2), while one patient did not fill out the questionnaire completely, which resulted in a lower overall score. Ten were unable to hand in the test: nine patients did not provide any comment, and one patient was no longer taking immunosuppressants. Fourteen patients completed the MESI 3 years after HSCT (T3). A total of 17 did not fill MESI: nine commented that they were not taking immunosuppressants and, therefore, did not answer the questionnaire. The other eight did



**TABLE 3** | Graft-vs.-host disease (GvHD) results.

GvHD manifestation		P-value <sup>b</sup>
Yes ( <i>n</i> )	50 (82%)	
No ( <i>n</i> )	11 (18%)	
<b>GvHD mortality</b>		
Deceased with GvHD ( <i>n</i> )	21 (65.6%)	
Deceased without GvHD ( <i>n</i> )	8 (27.6%)	
Overall Survival (years) <sup>a</sup>	3.3 ± 0.27	
<b>Skin GvHD</b>		
<i>n</i>	44	
Mean grade ± SD	1.8 ± 1.2	0.275
TERS low-risk average grade ( <i>n</i> = 22)	1.86	
TERS increased-risk average grade ( <i>n</i> = 22)	2	
<b>Liver GvHD</b>		
<i>n</i>	3	
Mean grade ± SD	0.2 ± 0.7	0.013
TERS low-risk average grade ( <i>n</i> = 2)	0.23	
TERS increased-risk average grade ( <i>n</i> = 1)	0	
<b>Intestine GvHD</b>		
<i>n</i>	13	
Mean Grade ± SD	0.5 ± 1.1	0.464
TERS low-risk average grade ( <i>n</i> = 7)	0.45	
TERS increased-risk average grade ( <i>n</i> = 6)	0.29	
<b>GvHD sum score</b>		
Mean ± SD	1.5 ± 1	
<b>Maximum GvHD grade-survival</b>		
0	2.3 ± 0.6	
1	3.3 ± 0.6	
2	3.7 ± 0.5	
3	3.1 ± 0.4	
4	2.6 ± 1.4	0.753

<sup>a</sup>Outpatient setting, survived >90 days.

<sup>b</sup>Log Rank (Mantel-Cox).

not leave any comment. An additional drop-out also reduced the number of participants.

## DISCUSSION

To our knowledge, this is the first prospective 3-year follow-up study to demonstrate significant differences in survival after HSCT assessed by pre-transplant evaluation using TERS low- and increased-risk groups in the outpatient setting. Increased-risk patients (*n* = 28) showed a higher mortality compared with low-risk patients (*n* = 31). Our results also provide evidence, that pre-transplant (T0) TERS scores correlate significantly with adherence. Kaplan-Meier curves were calculated for both inpatient and outpatient settings, and significant results were noted for the outpatient setting only. This could be due to the intensive inpatient setting, which offers sufficient support for medication adherence, and by mortality that occurred due to biological reasons rather than due to non-adherence.

**TABLE 4** | Medication experience scale for immunosuppressants (MESI) results.

	MESI T1 ( <i>n</i> = 42) sum score	MESI T2 ( <i>n</i> = 26) sum score	MESI T3 ( <i>n</i> = 14) sum score
Mean ± SD	16.5 ± 2.2	17.7 ± 3.1	14.9 ± 6.2
Median (range)	16 (14–22)	17 (14–25)	15 (5–28)
	MESI T1 ( <i>n</i> = 42) sum score ( <i>n</i> )	MESI T2 ( <i>n</i> = 26) sum score ( <i>n</i> )	MESI T3 ( <i>n</i> = 14) sum score ( <i>n</i> )
Adherence	17 (40.5 %)	14 (53.9 %)	7 (50 %)
Limited adherence	25 (59.5 %)	12 (46.2 %)	7 (50 %)
TERS low-risk group, limited adherence	16 (64%)	9 (75%)	5 (71.4%)
TERS moderate-risk group, limited adherence	8 (32%)	3 (25%)	1 (14.3%)
TERS high-risk group, limited adherence	1 (4%)	–	1 (14.3%)
TERS increased-risk group, limited adherence	9 (36%)	3 (25%)	2 (28.6%)

T0, pre-transplant; T1, three months post-transplant; T2, twelve months post-transplant; T3, 36 months post-transplant; Limited adherence, MESI sum-score >15.

Describing and analyzing risks in advance should be an important element in modern HSCT therapy. Prior studies with different approaches have demonstrated an association between psychosocial pre-transplant risk factors and therapy success in HSCT patients, affecting length of hospitalization, readmission rates and overall survival (13, 19, 25, 29–35). Hoodin et al. used TERS multiple times, in a 5-year follow-up study as well as in a 2003 study, but TERS scores were assigned retrospectively (16, 20). Murphy et al. did not use TERS in 1996, but instead used the Composite International Diagnostic Interview to evaluate HSCT outcomes in a mean follow-up time of 82.1 months (33). Speckhart et al. described data in a poster in 2006 and showed that TERS scores correlated with the length of hospitalization (31). In their prospective approach, primarily after autologous transplant initiated in an outpatient setting, the follow-up time was not mentioned. As such, the data from the present study is not comparable. Speckhart et al. described a significant survival advantage for low/moderate-risk TERS risk groups in a prospective 2-year follow-up study in 2014 (19). However, only an abstract that mentions a few details is available. Schumacher et al. utilized a different approach, employing the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30), Resilience Scale (RS-25), and Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in a prospective study with a 12-month follow-up (29). The authors measured significant changes in quality of life and depression, but not in a pathological range. Their information was not used to determine whether there was an impact on survival. In contrast, other studies have neglected to identify psychological variables that can affect post-HSCT outcomes (30, 33, 35).

Based on the above-mentioned studies that assessed pre-transplant evaluation, TERS was chosen in the present study because it has previously been successfully employed with a focus on transplantation and aim of predicting survival. A significant difference in predicting length of hospitalization, as well as 100-day, 1-, and 2-year overall survival and readmission rates could be detected between the different TERS risk-groups for HSCT patients (13, 19, 31). The results of the present study support the efficacy of pre-HSCT psychosocial screening with TERS after a 3-year follow-up, identifying a correlation between significantly worse survival with patients classified in the increased-risk group.

Psychosocial strain is associated with poor adherence to medical treatment (36–38), correlates negatively with clinical recovery and survival (37), and impacts on emotional distress, quality of life, and overall health outcomes (36). It has been shown that non-adherence during and after therapy may result in reduced clinical outcomes and overall survival in a <2-year median observation period (8, 39, 40). Moreover, adherence itself may be negatively affected by psychosocial risk factors and may influence overall survival (25, 41, 42). In the present analysis, significantly worse cumulative survival was noted in the outpatient setting (from 3 months to 3 years after HSCT). Including inpatient stays in the present calculations yielded no significant results. This could be explained by biological reasons rather than by non-adherence because patient care on bone marrow and stem-cell transplantation wards is highly intensive and includes support of immunosuppressant adherence. Indeed, HSCT recipients show the highest rates of non-adherence out of all patients with cancer, which increases the potential of life-threatening complications (43, 44), while research has shown decreasing adherence over time in outpatient regimens (8). Other factors that may influence survival after HSCT such as concomitant diseases are part of current discussions. The HCT-CI was established and partially validated to summarize possible secondary factors. Matching the TERS risk stratification, patients are divided into risk groups with HCT-CI score of 0 (low-risk), 1–2 (intermediate-risk), and  $\geq 3$  (high-risk) (45). But there is still disagreement about the quality of its predictive potential as e.g., Birninger et al. presented for high-risk AML patients (46). The underlying diseases with individual stages, since stem cell transplantation is performed for the therapy of various malignant and non-malignant diseases, are other biological reasons that may affect prognosis and survival (47, 48). Since oncological patients have a doubled suicide rate compared to the general population, this fact could also increase mortality in our patient cohort (49).

A further aim of the present study was to identify potential psychological risk factors for HSCT recipients to optimize therapy and improve survival rates. In addition, the present research aimed to validate the capacity of the TERS to predict survival in HSCT patients in a comprehensive study. Based on TERS screening, patients at risk could be identified upfront and treated with targeted therapies to help improve survival. The present study suggests that psychosocial strain in general has an impact on mortality. However, the specific psychosocial risk

factors that are directly related to increased mortality remain unclear. It was also not possible to point out other significant statistical correlations except survival vs. liver GvHD/maximum GvHD grade, that could support existing theories. Due to the small numbers, random significance is most likely to be the case and we do not link the presence of GvHD to a higher mortality rate, as showed by e.g., Pereira, Arai, Flowers, and Gresch, etc., before. Our results still leave GvHD as an unpredictable stand-alone parameter, even though several prior studies have sought to identify predictive factors for GvHD like problematic compliance, pre-transplant liver condition, non-adherence, inter alia HLA-mismatch, irradiation, and age (7, 50–52). In the present study, only the levels of psychosocial functioning measured by TERS could help predict overall survival, which seemed otherwise unaffected by age and GvHD for example.

All patients in the present study were examined by psychologists in a routine pre-transplant screening. The psychologists assessed every individual in an open conversation for at least 30 minutes, examined psychosocial diseases, social support, and mentally prepared them for the upcoming stress during and after HSCT. Two patients in the present study were declared unsuitable for HSCT in the routine screening during the observation period. One homeless person was rejected. Another person's HSCT was postponed due to insufficient social support. The rejected patients could have had higher TERS scores. Therefore, all transplanted patients in our study were accepted by routine psychosocial pre-transplant screening. This may be a factor explaining why, compared with the results of other research, such as that by Twillman et al. (33.5) and Hoodin et al. (35.3 and 38.5), our patients (31.1) showed lower mean TERS scores (16, 17, 20). Our comparatively low TERS scores, the use of cut-off values by Hoodin et al. and the small sample size may have contributed to a smaller high-risk number of patients that showed that our routine psychosocial pre-transplant screening was successful. An agreement on cut-off values for low- or high-risk patients is overdue. Nevertheless, TERS appears to be a valuable psychosocial assessment instrument. As Vitinius and Reklat et al. discussed in relation to heart transplantation patients (24), different cut-off values exist. They showed significant differences in survival between TERS risk-groups for patients on the waiting list for heart transplantation, using Rothenhäuslers cut-off values, which are often used in solid organ transplantation, but not for Hoodin cut-off values (53).

Our data have certain limitations, such as the use of a single-center design with a relatively small sample size. However, the individual approach, whereby all questionnaires were administered by just two individuals, resulted in a low number of drop-outs beyond the high mortality in the sample. This continuity meant that a homogeneous form of questioning and survey could be guaranteed. External assessment of adherence was performed by a total of five different treating physicians. The data were sent to us over the course of the study; the exact time of collection is unclear. To minimize the burden of data collection on patients and because

there is no uniform clinical follow-up for the heterogeneous underlying diseases of these patients, post-HSCT follow-up was performed by mail. Therefore, only self-report questionnaires could be used. Information regarding mortality has been obtained from the medical records only. We might otherwise have more information on, for example, causes of death. In addition, in order not to reduce the power of the study by statistical complexity, patient data, concomitant diseases, and disease stages, were listed and should be considered only as a signal. Future studies focusing on more patients with homogenic disease and other psychosocial screening tools, such as the Stanford Integrated Psychosocial Assessment for Transplant (SIPAT), could corroborate the results of the present study. The SIPAT has been used to date in solid organ transplantations only and may provide extended insight into pre-transplant psychological risk. More recently, a retrospective study showed significant correlations using SIPAT in predicting non-adherence after HSCT for patients at high psychosocial risk, leading to medical morbidity (54). Further, intervention studies are needed to confirm the TERS' clinical efficacy and help establish systematic pre-transplant screenings with TERS. In addition, concrete measurement of medication intake (e.g., by Medication Event Monitoring System (MEMS) could be included to assess adherence, rather than only barriers regarding immunosuppressive medication, as in our case with MESI. Unfortunately, the use of monitoring systems is expensive in routine care.

Investigations into the influence of extended psychosocial variables with the goal of identifying predictors for decreased survival rates, such as depression or substance abuse and poor adherence to therapy, are needed. Other parameters of interest include measurements of health issues, quality of life, and social support, as well as perceived social support, with instruments like the Patient Health Questionnaire (PHQ), Fragebogen zur Sozialen Unterstützung (F-SozU), and HADS (29, 55, 56). The present study addressed only acute GvHD, though chronic graft-vs.-host disease (cGvHD) is the leading cause of late treatment-related deaths after HSCT, and prior research has shown a correlation between medication non-adherence and GvHD manifestation (7, 57). Including pre-transplant screening and standardized cGvHD measurements could contribute to new findings. A larger collective within multi-center studies could be appropriate for comparing instruments such as the TERS and SIPAT and could validate the results of the present study on a larger scale. Together, these approaches could establish comprehensive screening tools capable of reliably identifying increased-risk patients, allowing for tailored individual pre- and post-transplant interventions to reduce negative outcomes and improve overall survival.

## REFERENCES

1. DRST. *Deutsches Register für Stammzell Transplantationen* (2018).
2. U.S. *Transplant Data by Center Report, Total Transplants by Year* (updated June 26, 2019).
3. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, et al. Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants. *Bone Marrow Transplant.* (2015) 50:476–82. doi: 10.1038/bmt.2014.312

## CONCLUSION

We explored the associations between pre-transplant TERS-screening, an assessment of adherence by physicians, a MESI, incidence/grade of GvHD, and overall survival. We found that patients with higher TERS-scores showed a significantly higher mortality in the outpatient setting. However, the reason remains unclear. A pre-transplant TERS screening can help identify patients at greater risk and offer them targeted interventions. This may contribute to improve overall survival after HSCT. Further longitudinal data with larger sample sizes could provide confirmation of our results and identify additional predictive variables for non-adherence after HSCT in order to confirm adequate pre-transplant screening instruments for identifying risk patients.

## DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

## ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by Ethics Committee of the University of Cologne (21st May 2012 and 12th September 2016, Code: 09-175). The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

SS contributed to the study design, data collection, data analysis, figures, and writing. MH contributed to study design, writing, proofreading, and was responsible to data analysis. CS contributed to the study design, data collection and proofreading. MB contributed to the study design and proofreading. CA contributed to proofreading. FV contributed to the study design, data analysis, writing, and proofreading. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

## FUNDING

This work was funded by German Federal Ministry of Education and Research (BMBF) grant 01KN1106.

## ACKNOWLEDGMENTS

We acknowledge support by Open Access Publishing Fund of University of Tuebingen.

4. Bartels FR, Smith NS, Gørlov JS, Grufstedt HK, Nexø C, Kehlet H, et al. Optimized patient-trajectory for patients undergoing treatment with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Acta Oncol.* (2015) 54:750–8. doi: 10.3109/0284186X.2014.999872
5. Socié G, Ritz J. Current issues in chronic graft-versus-host disease. *Blood.* (2014) 124:374–84. doi: 10.1182/blood-2014-01-514752
6. Hymes SR, Alousi AM, Cowen E. Graft-versus-host disease: part I. Pathogenesis and clinical manifestations of graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol.* (2012) 66:515.e1–18. doi: 10.1016/j.jaad.2011.11.960
7. Gresch B, Kirsch M, Fierz K, Halter JP, Nair G, Denhaerynck K, et al. Medication nonadherence to immunosuppressants after adult allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: a multicentre cross-sectional study. *Bone Marrow Transplant.* (2017) 52:304–6. doi: 10.1038/bmt.2016.262
8. McGrady ME, Williams SN, Davies SM, Pai LHA. Adherence to outpatient oral medication regimens in adolescent hematopoietic stem cell transplant recipients. *Eur J Oncol Nurs.* (2014) 18:140–4. doi: 10.1016/j.ejon.2013.11.007
9. Khera N, Chow EJ, Leisenring WM, Syrjala KL, Baker KS, Flowers EDM, et al. Factors associated with adherence to preventive care practices among hematopoietic cell transplantation survivors. *Biol Blood Marrow Transplant.* (2011) 17:995–1003. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.10.023
10. Phipps S, DeCuir-Whalley S. Adherence issues in pediatric bone marrow transplantation. *J Pediatr Psychol.* (1990) 15:459–75. doi: 10.1093/jpepsy/15.4.459
11. Ice LL, Bartoo GT, McCullough KB, Wolf RC, Dierkhising RA, Mara KC, et al. A prospective survey of outpatient medication adherence in adult allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients. *Biol Blood Marrow Transplant.* (2020) 26:1627–34. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.05.020
12. Lehrer J, Brisson E, Ruggieri A, Dulery R, Vekhoff A, Battipaglia G, et al. Medication adherence among allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a pilot single-center study. *Bone Marrow Transplant.* (2018) 53:231–3. doi: 10.1038/bmt.2017.233
13. Richardson DR, Huang Y, McGinty HL, Elder P, Newlin J, Kirkendall C, et al. Psychosocial risk predicts high readmission rates for hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* (2018) 53:1418–27. doi: 10.1038/s41409-018-0118-4
14. Nevins TE, Robiner WN, Thomas W. Predictive patterns of early medication adherence in renal transplantation. *Transplantation.* (2014) 98:878–84. doi: 10.1097/TP.0000000000000148
15. Goetzmann L, Klaghofer R, Wagner-Huber R, Halter J, Boehler A, Muellhaupt B, et al. Psychosocial vulnerability predicts psychosocial outcome after an organ transplant: results of a prospective study with lung, liver, and bone-marrow patients. *J Psychosom Res.* (2007) 62:93–100. doi: 10.1016/j.jpsychores.2006.07.023
16. Hoodin F, Kalbfleisch KR. How psychometrically sound is the transplant evaluation rating scale for bone marrow transplant recipients? *Psychosomatics.* (2001) 42:490–6. doi: 10.1176/appi.psy.42.6.490
17. Twillman RK, Manetto C, Wellisch DK, Wolcott DL. The transplant evaluation rating scale: a revision of the psychosocial levels system for evaluating organ transplant candidates. *Psychosomatics.* (1993) 34:144–53. doi: 10.1016/S0033-3182(93)71905-2
18. Futterman AD, Wellisch DK, Bond G, Carr CR. The psychosocial levels system. A new rating scale to identify and assess emotional difficulties during bone marrow transplantation. *Psychosomatics.* (1991) 32:177–86. doi: 10.1016/S0033-3182(91)72089-6
19. Speckhart D, Solomon SR, Zhang X, Morris LE, Bashey A, Holland HK. The psychosocial Transplant Evaluation Rating Scale (TERS) prospectively predicts inferior overall survival outcome for high risk scoring patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* (2014) 124:207. doi: 10.1182/blood.V124.21.207.207
20. Hoodin F, Kalbfleisch KR. Factor analysis and validity of the Transplant Evaluation Rating Scale in a large bone marrow transplant sample. *J Psychosom Res.* (2003) 54:465–73. doi: 10.1016/S0022-3999(02)00413-0
21. Presberg BA, Levenson JL, Olbrisch ME, Best AM. Rating scales for the psychosocial evaluation of organ transplant candidates. Comparison of the PACT and TERS with bone marrow transplant patients. *Psychosomatics.* (1995) 36:458–61. doi: 10.1016/S0033-3182(95)71626-7
22. Goetzmann L, Klaghofer R, Spindler A, Wagner-Huber R, Scheuer E, Buddeberg C. The “Medication Experience Scale for Immunosuppressants” (MESI): initial results for a new screening instrument in transplant medicine. *Psychother Psychosom Med Psychol.* (2006) 56:49–55. doi: 10.1055/s-2005-867060
23. Mori DL, Gallagher P, Milne J. The Structured Interview for Renal Transplantation—SIRT. *Psychosomatics.* (2000) 41:393–406. doi: 10.1176/appi.psy.41.5.393
24. Vitinius F, Reklat A, Hellmich M, Klask E, Wahlers T, Rahmanian PB, et al. Prediction of survival on the waiting list for heart transplantation and of posttransplant nonadherence—results of a prospective longitudinal study. *Clin Transplant.* (2019) 33:e13616. doi: 10.1111/ctr.13616
25. Hoodin F, Kalbfleisch KR, Thornton J, Ratanatharathorn V. Psychosocial influences on 305 adults' survival after bone marrow transplantation: depression, smoking, and behavioral self-regulation. *J Psychosom Res.* (2004) 57:145–54. doi: 10.1016/S0022-3999(03)00599-3
26. Zimmermann T, Weusthoff S, Beneke J, Krüger JH, Tudorache I, Gottlieb J, et al. The Transplant Evaluation Rating Scale (TERS): a tool for the psychosocial evaluation of lung transplant candidates. *Z Psychosom Med Psychother.* (2018) 64:172–85. doi: 10.13109/zptm.2018.64.2.172
27. Armand P, Kim HT, Logan BR, Wang Z, Alyea EP, Kalaycio ME, et al. Validation and refinement of the disease risk index for allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* (2014) 123:3664–71. doi: 10.1182/blood-2014-01-552984
28. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood.* (2005) 106:2912–9. doi: 10.1182/blood-2005-05-2004
29. Schumacher A, Sauerland C, Silling G, Berdel WE, Stelljes M, Koch R. Development of quality of life in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation with regard to anxiety, depression and resilience. *Bone Marrow Transplant.* (2017) 52:1334–7. doi: 10.1038/bmt.2017.123
30. Pillay B, Lee SJ, Katona L, Burney S, Avery S. Psychosocial factors predicting survival after allogeneic stem cell transplant. *Support Care Cancer.* (2014) 22:2547–55. doi: 10.1007/s00520-014-2239-7
31. Speckhart DS, Solomon SR. Psychosocial factors as measured by the Transplant Evaluation Rating Scale (TERS) predict length of hospitalization and transplant outcomes following hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* (2006) 108:75. doi: 10.1182/blood.V108.11.75.75
32. Prieto JM, Blanch J, Atala J, Carreras E, Rovira M, Cirera E, et al. Psychiatric morbidity and impact on hospital length of stay among hematologic cancer patients receiving stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* (2002) 20:1907–17. doi: 10.1200/JCO.2002.07.101
33. Murphy KC, Jenkins PL, Whittaker JA. Psychosocial morbidity and survival in adult bone marrow transplant recipients—a follow-up study. *Bone Marrow Transplant.* (1996) 18:199–201.
34. Gregurek R, Labar B, Mrsić M, Batinić D, Ladika I, Bogdanić V, et al. Anxiety as a possible predictor of acute GVHD. *Bone Marrow Transplant.* (1996) 18:585–9.
35. Jenkins PL, Lester H, Alexander J, Whittaker J. A prospective study of psychosocial morbidity in adult bone marrow transplant recipients. *Psychosomatics.* (1994) 35:361–7. doi: 10.1016/S0033-3182(94)71757-6
36. Barrera, I., and Spiegel, D. Review of psychotherapeutic interventions on depression in cancer patients and their impact on disease progression. *Int Rev Psychiatry.* (2014) 31–43. doi: 10.3109/09540261.2013.864259
37. Bishop MM. Psychosocial sequelae of hematopoietic cell transplantation in survivors and caregivers. *Biol Blood Marrow Transplant.* (2009) 15:29–32. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.10.001
38. Evans DL, Staab JP, Petitto JM, Morrison MF, Szuba MP, Ward HE, et al. Depression in the medical setting: biopsychological interactions and treatment considerations. *J Clin Psychiatry.* (1999) 60:40–56.
39. Harashima S, Yoneda R, Horie T, Fujioka Y, Nakamura F, Kurokawa M, et al. Psychosocial Assessment of Candidates for Transplantation scale (PACT) and survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* (2018) 54:1443–52. doi: 10.1038/s41409-018-0371-6
40. Trivedi D, Landsman-Blumberg P, Darkow T, Smith D, McMorrow D, Mullins CD. Adherence and persistence among chronic myeloid leukemia patients during second-line tyrosine kinase inhibitor treatment. *J Manag Care Pharm.* (2014) 20:1006–15. doi: 10.18553/jmcp.2014.20.10.1006

41. Lee SJ, Loberiza FR, Antin JH, Kirkpatrick T, Prokop L, Alyea EP, et al. Routine screening for psychosocial distress following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* (2005) 35:77–83. doi: 10.1038/sj.bmt.1704709
42. Jowsey SG. Psychosocial challenges in transplantation. *J Psychiatr Pract.* (2001) 7:404–14. doi: 10.1097/00131746-200111000-00006
43. Butow P, Palmer S, Pai A, Goodenough B, Luckett T, King M. Review of adherence-related issues in adolescents and young adults with cancer. *J Clin Oncol.* (2010) 28:4800–9. doi: 10.1200/JCO.2009.22.2802
44. Pritchard MT, Butow PN, Stevens MM, Duley JA. Understanding medication adherence in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a review. *J Pediatr Hematol Oncol.* (2006) 28:816–23. doi: 10.1097/01.mph.0000243666.79303.45
45. Raimondi R, Tosetto A, Oneto R, Cavazzina R, Rodeghiero F, Bacigalupo A, et al. Validation of the hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index: a prospective, multicenter GITMO study. *Blood.* (2012) 120:1327–33. doi: 10.1182/blood-2012-03-414573
46. Birninger N, Bornhäuser M, Schaich M, Ehninger G, Schetelig J. The hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index fails to predict outcomes in high-risk AML patients undergoing allogeneic transplantation—investigation of potential limitations of the index. *Biol Blood Marrow Transplant.* (2011) 17:1822–32. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.06.009
47. Toze CL, Dalal CB, Nevill TJ, Gillan TL, Abou Mourad YR, Barnett MJ, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukaemia: outcome in a 20-year cohort. *Br J Haematol.* (2012) 158:174–85. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09170.x
48. Michallet M, Thomas X, Vernant JP, Kuentz M, Socié G, Espérou-Bourdeau H, et al. Long-term outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced stage acute myeloblastic leukemia: a retrospective study of 379 patients reported to the Société Française de Greffe de Moelle (SFGM). *Bone Marrow Transplant.* (2000) 26:1157–63. doi: 10.1038/sj.bmt.1702690
49. Anguiano L, Mayer DK, Piven ML, Rosenstein D. A literature review of suicide in cancer patients. *Cancer Nurs.* (2012) 35:E14–26. doi: 10.1097/NCC.0b013e31822fc76c
50. Arai Y, Kanda J, Nakasone H, Kondo T, Uchida N, Fukuda T, et al. Risk factors and prognosis of hepatic acute GvHD after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* (2016) 51:96–102. doi: 10.1038/bmt.2015.205
51. Flowers ME, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Kiem HP, Petersdorf EW, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood.* (2011) 117:3214–9. doi: 10.1182/blood-2010-08-302109
52. Pereira DB, Christian LM, Patidar S, Bishop MM, Dodd SM, Athanason R, et al. Spiritual absence and 1-year mortality after hematopoietic stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant.* (2010) 16:1171–9. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.03.003
53. Rothenhäusler HB, Ehrentraut S, Kapfhammer HP. Psychosocial screening and selection of candidates for liver transplantation. *Psychother Psychosom Med Psychol.* (2003) 53:364–75. doi: 10.1055/s-2003-42169
54. Mishkin AD, Shapiro PA, Reshef R, Lopez-Pintado S, Mapara MY. Standardized semi-structured psychosocial evaluation before hematopoietic stem cell transplantation predicts patient adherence to post-transplant regimen. *Biol Blood Marrow Transplant.* (2019) 25:2222–7. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.06.019
55. Schumacher H, Stüwe S, Kropp P, Diedrich D, Freitag S, Greger N, et al. A prospective, randomized evaluation of the feasibility of exergaming on patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* (2018) 53:584–90. doi: 10.1038/s41409-017-0070-8
56. Gerull S, Denhaerynck K, Chalandon Y, Halter JP, Kirsch M, Kiss A, et al. Lack of association between relationship status and clinical outcome in allogeneic stem cell transplantation—the Swiss Transplant Cohort Study. *Bone Marrow Transplant.* (2017) 52:1686–8. doi: 10.1038/bmt.2017.204
57. Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ, Ringden O, Antin JH, Cahn JY, et al. Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. *Blood.* (2002) 100:406–14. doi: 10.1182/blood.V100.2.406

**Conflict of Interest:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

**Publisher's Note:** All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2021 Scherer, Scheid, Bergwelt, Hellmich, Albus and Vitinius. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Scherer S, Scheid C, Bergwelt Mv, Hellmich M, Albus C, Vitinius F. Psychosocial Pre-Transplant Screening With the Transplant Evaluation Rating Scale Contributes to Prediction of Survival After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Frontiers in Psychiatry* 2021; **12**

Link: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2021.741438/full>

## 4. Diskussion

Diese Schrift basiert auf einer von uns durchgeführten prospektiven Studie, die zum Zeitpunkt ihrer Veröffentlichung die erste bei allo-HSZT Patienten mit einem Nachbeobachtungszeitraum von drei Jahren ist <sup>28</sup>. Es wurde vor der Transplantation eine Evaluierung mittels TERS durchgeführt und Patientinnen und Patienten in eine Gruppe mit niedrigem und eine weitere mit erhöhtem Risiko aufgeteilt. In dieser Studie konnten wir zeigen, dass Patienten mit erhöhtem Risiko (n = 28) im Vergleich zu Patienten mit niedrigem Risiko (n = 31) eine höhere Mortalität aufweisen. Es wurden hierbei Kaplan-Meier-Kurven sowohl für den Zeitraum der stationären als auch für den Zeitraum der ambulanten Weiterversorgung berechnet. Signifikante Ergebnisse wurden jedoch nur für den ambulanten Bereich festgestellt, also im Anschluss an die stationäre Versorgung nach der Transplantation auf der Stammzelltransplantationsstation. Dies könnte auf die intensive stationäre Betreuung auf der spezialisierten Station zurückzuführen sein, die ausreichende Unterstützung für die individuelle Patientenadhärenz liefert. Das Versterben in jenem Zeitraum ist daher wahrscheinlicher auf Grundlage biologischer Gründe zu betrachten, als aufgrund mangelnder Adhärenz. Unsere Ergebnisse zeigen auch, dass die TERS-Werte vor Transplantation (T0) signifikant mit der im Verlauf erfassten Adhärenz korrelieren. Die Adhärenz wurde in unserem Fall mittels einer fünfstufigen Likert-Skala ermittelt, in der die behandelnden Ärzte die Adhärenz der einzelnen Patienten bewerteten.

Die Beschreibung und Analyse von Risiken im Vorfeld sollte ein wichtiges Element einer modernen HSZT-Therapie sein <sup>29,30</sup>. Aufgrund der großen Vielfalt bei der Indikationsstellung für eine solche Therapie <sup>31,32</sup>, sowie der Varianz körperlicher Symptome nach Transplantationen <sup>33</sup>, wird eine Vielzahl von Risikofaktoren, welche Patientenüberleben vorhersagen können, wissenschaftlich in der Literatur untersucht. Dazu gehören beispielsweise das Alter des Patienten, das Krankheitsstadium, der Zeitraum seit Diagnosesicherung, die Kombination aus Spendertyp (verwandt/nicht verwandt) und Spender-Empfänger-Geschlecht <sup>34-36</sup>. Ein Vorteil der genannten Faktoren ist sicherlich die einfache Integration in den klinischen Alltag. Diese Daten werden in Kliniken weltweit für standardisierte und individuell berechnete Risikoscores wie der seit etwa zehn Jahren verwendete European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) oder der hier verwendete, detailliertere HCT-CI 30 erfasst <sup>37</sup>. Die Möglichkeit im Rahmen von Routineevaluierungen weitere Risikofaktoren zu identifizieren, die ohne großen Aufwand in die Krankenhausroutine integriert werden können, ist zweifellos wünschenswert.

Ältere Studien mit unterschiedlichen Ansätzen haben einen Zusammenhang zwischen psychosozialen Risikofaktoren vor der Transplantation und dem Therapieerfolg bei HSZT-Patienten zeigen können, der sich auf die Dauer des Krankenhausaufenthalts, die Wiederaufnahmeraten und das Gesamtüberleben auswirkt <sup>19,24,38-45</sup>. Hoodin et al. verwendeten

TERS mehrfach, sowohl in einer Studie mit fünf Jahren Beobachtungszeitraum als auch in einer weiteren Studie aus dem Jahr 2003, aber die TERS-Scores wurden jeweils retrospektiv vergeben<sup>22,25</sup>. In der 2001 veröffentlichten Arbeit mit einem Beobachtungszeitraum von 1989 bis 1994 wurde für TERS jedoch eine gute Inter-Rater-Reliabilität und eine hohe Spezifität für HSZT-Patienten nachgewiesen. 2003 konnte die Arbeitsgruppe Hoodin et al. TERS als Indikator für psychosoziale Risiken bestätigen, als auch die Eignung, um Verhaltensprobleme vor HSZT zu spezifizieren und proaktive Interventionen nach HSZT einzuleiten. Ein Zusammenhang zur Mortalität wurde in diesen Arbeiten nicht überprüft.

Murphy et al. verwendeten 1996 nicht den TERS sondern ein weiteres Messinstrument, das Composite International Diagnostic Interview zur Bewertung der HSZT-Ergebnisse bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 82,1 Monaten<sup>43</sup>. Speckhart et al. zeigen in einem Poster im Jahr 2006, dass TERS-Scores signifikant mit der Dauer des Krankenhausaufenthalts korrelierten<sup>40</sup>. In ihrem prospektiven Ansatz, der in erster Linie nach einer ambulant initiierten autologen Transplantation durchgeführt wurde, wurde die Nachbeobachtungszeit jedoch nicht erwähnt. Daher sind die Daten aus der vorliegenden Studie nicht vergleichbar. Speckhart et al. beschrieben 2014 in einer prospektiven Studie mit Beobachtungszeitraum von zwei Jahren, einen signifikanten Überlebensvorteil für TERS-Risikogruppen mit niedrigem/mittlerem Risiko<sup>24</sup>. Es ist jedoch nur ein Abstract verfügbar, der wenige Details enthält. Schumacher et al. verfolgten einen anderen Ansatz, indem sie den European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30), die Resilience Scale (RS-25) und den Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in einer prospektiven Studie mit einer Nachbeobachtungszeit von zwölf Monaten einsetzten<sup>38</sup>. Die Autoren ermittelten einen signifikanten negativen Zusammenhang zwischen Depressivität und Lebensqualität, ohne jedoch echte pathologische Werte aufzeigen zu können. Die Informationen wurden außerdem nicht dazu verwendet, um festzustellen, ob es einen Einfluss auf das Überleben gibt. Im Gegensatz dazu werden in anderen Studien keine psychologischen Variablen verwendet, um die Auswirkungen auf das Überleben nach einer allo-HSZT zu überprüfen<sup>39,43,45</sup>. Basierend auf den oben genannten Studien, die sich mit der Evaluation vor der Transplantation befassen, wurde TERS für unsere Studie ausgewählt, da dieser bereits zuvor erfolgreich mit dem Schwerpunkt auf Organtransplantation und dem Ziel der Überlebensvorhersage eingesetzt wurde und sich nahtlos in das bestehende Konzept unserer Klinik als Teil des Evaluationsprozesses vor der Transplantation integrieren ließ. Außerdem konnte bei den verschiedenen TERS-Risikogruppen bei HSZT-Patienten ein signifikanter Unterschied in der Vorhersage der Krankenhausaufenthaltsdauer sowie der 100 Tage-, Ein- und Zwei-Jahres-Gesamtüberlebens- und Wiederaufnahmeraten festgestellt werden<sup>19,24,40</sup>. Unsere Ergebnisse unterstreichen die Wirksamkeit des psychosozialen Screenings vor einer allo-HSZT mittels TERS mit dreijähriger Nachbeobachtungszeit, wobei eine Korrelation



zwischen dem signifikant reduzierten Überleben bei Patienten, die in die Gruppe mit erhöhtem Risiko eingestuft wurden, festgestellt werden konnte.

Barrera et al. untersuchten psychotherapeutische Behandlungen bei Krebspatienten und stellten fest, dass psychosoziale Belastungen, insbesondere die Depressivität als häufigstes psychologisches Symptom bei Krebspatienten, das Outcome verschlechtern und zahlreiche negative Auswirkungen auf Aspekte wie Adhärenz und Lebensqualität der Betroffenen haben<sup>46</sup>. Im Allgemeinen werden psychosoziale Belastungen mit einer reduzierten Adhärenz in Bezug auf die medizinische Behandlung in Verbindung gebracht<sup>46-48</sup>, korrelieren negativ mit der Genesung und dem Überleben<sup>47</sup> und wirken sich auf die emotionale Belastung, die Lebensqualität und den generellen Gesundheitszustand aus<sup>46</sup>. Es wurde auch ein statistisch signifikanter ( $P = 0.0001$ ) Zusammenhang in Fällen gesehen, in welchen vor Transplantation eine psychosoziale Beeinträchtigung bestand: Hier wurde 100 Tage nach der Transplantation ebenfalls eine Beeinträchtigung nachgewiesen. Es wurde auch gezeigt, dass das Vorhandensein psychosozialer Auffälligkeiten die Adhärenz vorhersagen kann<sup>49</sup>. Darüber hinaus kann eine mangelnde Adhärenz zur Verschlechterung der klinischen Ergebnisse Jahren führen<sup>12,50,51</sup>.

In unserer Analyse wurde ein signifikant schlechteres kumulatives Überleben im ambulanten Bereich festgestellt (dem Zeitraum zwischen drei Monaten und drei Jahren nach allo-HSZT). Die Berücksichtigung des Zeitraums des primären stationären Aufenthalts in den vorliegenden Berechnungen ergab keine signifikanten Ergebnisse. Dies könnte eher auf biologische Gründe für die Mortalität als auf mangelnde Adhärenz zurückzuführen sein, da die Betreuung der Patienten auf den spezialisierten Stationen für Knochenmark- und Stammzelltransplantationen intensiv ist und auch die Unterstützung der Adhärenz hinsichtlich der Immunsuppressiva umfasst. Wie in der Einleitung bereits beschrieben, wird bei Krebspatienten im ambulanten Bereich eine Adhärenzrate zwischen 80 und 95 % empfohlen. Nach der Entlassung wird die Verantwortung für die weitere Medikamentenadhärenz von den Behandelnden fast vollständig auf die Patienten und ihre Familien übertragen. Morrisson et al. beschreiben in ihrer Literaturübersicht über die Arzneimitteladhärenz bei HSZT-Patienten eine Adhärenzrate von 33 % bis 94,7 % und kommen zu dem Schluss, dass die Rezidivrate (mediane Adhärenz in der Kohorte mit Rezidiv 88,2 % vs. 96,2 % in vollständiger Remission) aufgrund der Nonadhärenz höher ist<sup>52</sup>. Tatsächlich weisen HSZT-Empfänger von allen Krebspatienten die höchsten Raten an Nonadhärenz auf, was das Potenzial für lebensbedrohliche Komplikationen erhöhen kann<sup>53,54</sup>, während weitere Untersuchungen noch gezeigt haben, dass die Adhärenz bei ambulanten Therapien mit der Zeit abnimmt<sup>12</sup>. Andere prädiktive Faktoren, die das Überleben nach einer allo-HSZT beeinflussen können, wie die mikrobielle Vielfalt des Darms, Ernährung und Nahrungsaufnahme, sind Teil aktueller Diskussionen. Da eine geringe Diversität des Darmmikrobioms zum Zeitpunkt der Transplantation mit der Sterblichkeit in

Verbindung gebracht wird <sup>55</sup>, untersuchten Doki et al. das jeweilige Überleben und die bakterielle DNA aus den Fäkalien der Patienten vor und nach der Transplantation. Eine geringe mikrobielle Diversität vor der HSZT war jedoch nicht direkt mit dem Überleben verbunden <sup>56</sup>. Sie stellten die Hypothese auf, dass frühe Veränderungen des Darmmikrobioms nach einer HSZT das Outcome beeinflussen können. Die allo-HSZT und die begleitende medikamentöse Therapie sind mit zahlreichen Nebenwirkungen verbunden. Dazu gehören auch solche, die den Magen-Darm-Trakt betreffen und sich auf den Ernährungszustand des Patienten auswirken können. Thomaz et al. untersuchten Parameter zur Bewertung des Ernährungszustands und der Nahrungsaufnahme und präsentierten eine Korrelation zwischen der Fläche der Armmuskulatur und der akuten GvHD sowie der Mortalität innerhalb von 180 Tagen nach der HSZT, da fast 70 % der Patienten nach der HSZT einen schweren Gewichtsverlust und eine verminderte Nahrungsaufnahme aufwiesen <sup>57</sup>. Darüber hinaus sind die Aufnahmen, bzw. Verlegungen auf die Intensivstation als prognostischer Faktor Teil der aktuellen Diskussionen. Studien haben eine hohe Sterblichkeitsrate bei Krebspatienten, die auf die Intensivstation eingewiesen werden, gezeigt und eine generell höhere Sterblichkeit nach HSZT, sowie schwere Ateminsuffizienz, die eine mechanische Beatmung erfordert und eine neutropenische Sepsis als hauptsächliche Risikofaktoren identifiziert <sup>58</sup>. Obwohl die Vorfälle natürlich nicht vor der Transplantation selbst auftreten, können Informationen über die Aufnahmen auf der Intensivstation einen prognostischen Wert im Hinblick auf das Überleben direkt nach der HSZT haben. Darüber hinaus können die Arbeiten von Benz et al. Hinweise zu prognostischen Faktoren, welche erhöht mit Aufhalten auf der Intensivstation verbunden sind, liefern: Insbesondere pulmonale Komplikationen, Septitiden und neurologische Funktionsstörungen können ihrerseits Hinweise auf mögliche Komplikationen im Vorfeld liefern <sup>8</sup>. Wie bereits erwähnt, gibt es mehrere Ansätze, um eine leicht anwendbare Risikostratifizierung bei Patienten vor einer HSZT durchzuführen. Der hier verwendete HCT-CI wurde erstellt und teilweise validiert, um mögliche sekundäre Faktoren zu ermitteln. In Übereinstimmung mit der TERS-Risikostratifizierung werden die Patienten in Risikogruppen mit einem HCT-CI-Score von 0 (geringes Risiko), 1-2 (mittleres Risiko) und  $\geq 3$  (hohes Risiko) eingeteilt <sup>59</sup>. Über die Aussagekraft des HCT-CI-Scores herrscht jedoch Uneinigkeit, wie beispielsweise von Birninger et al. für Hochrisiko-AML-Patienten dargestellt werden konnte <sup>60</sup>. Weil die Stammzelltransplantation zur Behandlung verschiedener bösartiger und nicht bösartiger Erkrankungen durchgeführt wird, sind die zugrunde liegenden Krankheiten mit ihren jeweiligen Stadien zusätzliche biologische Faktoren, die die Prognose und das Überleben beeinflussen können <sup>61,62</sup>. Da onkologische Patienten im Vergleich zur Gesamtbevölkerung in den Vereinigten Staaten von Amerika etwa eine doppelt so hohe Selbstmordrate haben, könnte auch diese Tatsache die Sterblichkeit in unserer Patientenkohorte erhöht haben <sup>63,64</sup>.

Ein weiteres Ziel unserer Studie war es, potenzielle psychologische Risikofaktoren für Knochenmarktransplantierte zu ermitteln, um zu versuchen die Therapie zu optimieren und die Überlebensraten zu verbessern. Auf der Grundlage des TERS-Screenings könnten Risikopatienten im Vorfeld identifiziert und mit einer gezielten Therapie unterstützt werden, um das Überleben zu steigern. Unsere Daten weisen darauf hin, dass psychosoziale Belastungsfaktoren im Allgemeinen einen Einfluss auf die Sterblichkeit haben. Die spezifischen psychosozialen Risikofaktoren, die in direktem Zusammenhang mit einer erhöhten Sterblichkeit stehen, bleiben jedoch unklar. Es war uns auch nicht möglich, andere signifikante statistische Korrelationen außer Überleben vs. Leber- GvHD/maximaler GvHD-Grad aufzuzeigen, die die vorhandenen Theorien unterstützen könnten. Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten ist es sehr wahrscheinlich, dass es sich auch angesichts des multiplen Testens um eine zufällige Signifikanz handelt und wir können somit das Vorhandensein einer GvHD nicht mit einer höheren Sterblichkeitsrate in Verbindung bringen, wie dies zum Beispiel von Pereira, Arai, Flowers und Gresch et al. zuvor gezeigt wurde. Unsere Ergebnisse lassen die GvHD immer noch als unabhängigen, nicht prognostizierbaren Parameter stehen, obwohl mehrere frühere Studien versucht haben, prädiktive Faktoren für die GvHD zu identifizieren, wie etwa mangelhafte Adhärenz, der Leberzustand vor Transplantation, Nonadhärenz, darunter auch HLA-Mismatch, Bestrahlung und Lebensalter<sup>7,11,65,66</sup>. In unserer Arbeit konnte nur das durch TERS gemessene Niveau der psychosozialen Kompetenz zur Vorhersage des Gesamtüberlebens beitragen, das ansonsten nicht von Alter und GvHD beeinflusst zu werden schien.

Alle Patienten der Studie wurden im Rahmen eines Routinescreenings vor der allo-HSZT von Psychologinnen untersucht. Die Psychologinnen bewerteten jeden Einzelnen in einem mindestens 30-minütigen offenen Gespräch, untersuchten psychosoziale Störungen sowie soziale Unterstützung und bereiteten sie psychisch auf die bevorstehenden Belastungen während und nach der Transplantation vor. Zwei Patienten in der vorliegenden Studie wurden bei der Routineuntersuchung während des Beobachtungszeitraums als ungeeignet für eine allo-HSZT erklärt und auch nicht in unsere Studie eingeschlossen, da sie nicht die Einschlusskriterien erfüllten. Ein Obdachloser wurde aufgrund mangelnder Unterstützung und psychischer Auffälligkeiten zunächst abgelehnt. Bei einem weiteren Probanden wurde die allo-HSZT mangels sozialer Unterstützung verschoben. Die abgelehnten Patienten hätten bei Einschluss in die Studie auch höhere TERS-Werte haben können. In unserer Studie wurden folglich alle transplantierten Patienten durch ein routinemäßiges psychosoziales Screening vor der Transplantation erfasst und angenommen. Dies könnte ein Faktor sein, der erklärt, warum unsere Patienten (31,1) im Vergleich zu den Ergebnissen anderer Studien, zum Beispiel von Twillman et al. (33,5) und Hoodin et al. (35,3 und 38,5), niedrigere TERS-Durchschnittswerte aufwiesen<sup>18,22,25</sup>. Unsere im Vergleich niedrigeren TERS-Scores, die Verwendung der

Grenzwerte von Hoodin et al. und der geringe Stichprobenumfang könnten dazu beigetragen haben, dass die Zahl der Patienten mit hohem Risiko niedriger und unser routinemäßiges psychosoziales Screening vor der Transplantation erfolgreich war. Eine Einigung auf Grenzwerte für Patienten mit niedrigem oder hohem Risiko ist überfällig, da der TERS ein geeignetes Instrument zur psychosozialen Beurteilung zu sein scheint. Vitinius und Reklat et al. beschreiben in Bezug auf Herztransplantationspatienten in der Literatur unterschiedliche Grenzwerte hinsichtlich der TERS-Gruppeneinteilung<sup>67</sup>. Sie zeigten signifikante Unterschiede im Überleben zwischen den TERS-Risikogruppen für Patienten auf der Warteliste für eine Herztransplantation unter Verwendung von Rothenhäuslers Grenzwerte, die häufig bei der Transplantation von soliden Organen verwendet werden, aber nicht für Hoodins Grenzwerte<sup>68</sup>. Zu den Limitationen und Stärken unserer Studie: Unsere Daten weisen gewisse Einschränkungen auf, wie zum Beispiel die Untersuchung an nur einem Zentrum mit einem relativ kleinen Stichprobenumfang. Der individuelle Ansatz, bei dem alle Interviews und Fragebögen von nur zwei Personen getätigt, beziehungsweise ausgefüllt wurden, führte jedoch zu einer nur geringen Zahl von Drop-outs ungeachtet der hohen Sterblichkeit der eingeschlossenen Patienten. Durch diese Kontinuität der Erhebung konnte eine konsistente Form der Befragung und Erhebung gewährleistet werden. Die externe Bewertung der Adhärenz wurde von insgesamt fünf behandelnden Ärzten durchgeführt. Die Daten wurden uns im Verlauf der Studie zugesandt; der exakte Zeitpunkt der Erhebung ist jedoch unklar. Um die Belastung der Patienten durch die Datenerhebung so gering wie möglich zu halten und weil es bei den heterogenen Grunderkrankungen dieser Patienten keine einheitliche klinische Nachsorge gab, wurde die Nachsorge nach der allo-HSZT postalisch durchgeführt. Daher konnten nur Fragebögen zur Selbstauskunft verwendet werden. Die Informationen über die Mortalität wurden aus den Krankenakten entnommen. Andernfalls hätten wir möglicherweise weitere Informationen, wie beispielsweise über die Todesursachen, erhalten. Um die Aussagekraft der Studie nicht durch statistische Komplexität einzuschränken, wurden zusätzlich Patientendaten, Begleiterkrankungen und Krankheitsstadien aufgelistet, die hier nur als ein Signal betrachtet werden sollten. Künftige Studien, die sich auf mehr Patienten mit homogenen Erkrankungen und andere psychosoziale Screeninginstrumente, wie das Stanford Integrated Psychosocial Assessment for Transplant (SIPAT) konzentrieren, könnten die Ergebnisse der vorliegenden Studie untermauern. Der SIPAT wurde bisher überwiegend bei Transplantationen von soliden Organen eingesetzt und könnte zukünftig einen erweiterten Einblick in das psychische Risiko vor der HSZT geben. Kürzlich wurde in einer retrospektiven Studie gezeigt, dass der SIPAT signifikante Korrelationen bei der Vorhersage der Nonadhärenz nach HSZT bei Patientinnen und Patienten mit hohem psychosozialen Risiko aufweist, was zu einer erhöhten Morbidität führen kann<sup>17</sup>. Weitere Interventionsstudien sind in Zukunft erforderlich, um die klinische Wirksamkeit des TERS zu bestätigen. Systematische

Screenings vor der Transplantation mit TERS sollten unseres Erachtens etabliert werden. Darüber hinaus könnte die Messung der Medikamenteneinnahme (zum Beispiel mit dem Medication Event Monitoring System (MEMS)) einbezogen werden, um die Adhärenz und nicht nur die Barrieren in Bezug auf die immunsuppressive Medikation zu bewerten, wie in unserem Fall mittels MESI. Leider ist der Einsatz von Überwachungssystemen in der Routineversorgung zum aktuellen Zeitpunkt teuer.

Erforderlich sind weitere Untersuchungen zum Einfluss erweiterter psychosozialer Faktoren mit dem Ziel, Prädiktoren für geringere Überlebensraten wie Depression oder Substanzmissbrauch und Nonadhärenz zu ermitteln. Weitere Parameter von Interesse wären die Erfassung von Gesundheitszustand, Lebensqualität und sozialer Unterstützung sowie auch die individuell wahrgenommene soziale Unterstützung mit Instrumenten wie dem Patient Health Questionnaire (PHQ), dem Fragebogen zur Sozialen Unterstützung (F-SozU) und der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)<sup>38,69,70</sup>.

Die vorliegende Studie befasste sich nur mit der akuten GvHD, obwohl die cGvHD die Hauptursache für späte behandlungsbedingte Todesfälle nach einer allo-HSZT ist und frühere Untersuchungen einen Zusammenhang zwischen der Nonadhärenz von Medikamenten und dem Auftreten von GvHD gezeigt haben<sup>11,71</sup>. Die Einbeziehung eines Screenings vor der Transplantation sowie standardisierte cGvHD-Messungen könnten zu neuen Erkenntnissen beitragen. Ein größeres Kollektiv im Rahmen multizentrischer Studien könnte für den Vergleich von Instrumenten wie TERS und SIPAT geeignet sein und die Ergebnisse der vorliegenden Studie in einem größeren Maßstab validieren. Zusammengenommen könnten diese Ansätze zur Entwicklung von Screeninginstrumenten beitragen, die schließlich in der Lage sein könnten, Patienten mit erhöhtem Risiko zuverlässig zu identifizieren, wodurch individuelle Maßnahmen vor und nach der Transplantation ergriffen werden könnten, um negative Folgen zu verringern und das Gesamtüberleben zu verbessern.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Deutsches Register für Stammzelltransplantationen Jahresbericht 2019. 22.07.2021. <http://www.drst.de/drst/download/jb2019.pdf>.
2. U.S. Transplant Data by Center Report, Total transplants by year. 15.04.2021. <https://bloodstemcell.hrsa.gov/data/donation-and-transplantation-statistics/transplant-activity-report#year>.
3. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, et al. Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants. *Bone Marrow Transplantation* 2015; **50**(4): 476-82.
4. Bartels FR, Smith NS, Gørløv JS, et al. Optimized patient-trajectory for patients undergoing treatment with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Acta Oncologica* 2015; **54**(5): 750-8.
5. Socié G, Ritz J. Current issues in chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2014; **124**(3): 374-84.
6. Hymes SR, Alousi AM, Cowen E. Graft-versus-host disease: Part I. Pathogenesis and clinical manifestations of graft-versus-host disease. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2012; **66**(4): 515.e1-.e18.
7. Arai Y, Kanda J, Nakasone H, et al. Risk factors and prognosis of hepatic acute GvHD after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2016; **51**(1): 96-102.
8. Benz R, Schanz U, Maggiorini M, Seebach JD, Stussi G. Risk factors for ICU admission and ICU survival after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2014; **49**(1): 62-5.
9. Holtan SG, Pasquini M, Weisdorf DJ. Acute graft-versus-host disease: a bench-to bedside update. *Blood* 2014; **124**(3): 363-73.
10. Sabaté E, Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action: World Health Organization; 2003.
11. Gresch B, Kirsch M, Fierz K, et al. Medication nonadherence to immunosuppressants after adult allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: a multicentre cross-sectional study. *Bone Marrow Transplant* 2017; **52**(2): 304-6.
12. McGrady ME, Williams SN, Davies SM, Pai ALH. Adherence to outpatient oral medication regimens in adolescent hematopoietic stem cell transplant recipients. *European Journal of Oncology Nursing* 2014; **18**(2): 140-4.
13. Khera N, Chow EJ, Leisenring WM, et al. Factors Associated with Adherence to Preventive Care Practices among Hematopoietic Cell Transplantation Survivors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; **17**: 995-1003.
14. Phipps S, DeCuir-Whalley S. Adherence Issues in Pediatric Bone Marrow Transplantation. *Journal of Pediatric Psychology* 1990; **15**(4): 459-75.
15. Ice LL, Bartoo GT, McCullough KB, et al. A Prospective Survey of Outpatient Medication Adherence in Adult Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; **26**(9): 1627-34.
16. Lehrer J, Brissot E, Ruggeri A, et al. Medication adherence among allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a pilot single-center study. *Bone Marrow Transplant* 2018; **53**(2): 231-3.
17. Mishkin AD, Shapiro PA, Reshef R, Lopez-Pintado S, Mapara MY. Standardized Semi-structured Psychosocial Evaluation before Hematopoietic Stem Cell Transplantation Predicts Patient Adherence to Post-Transplant Regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; **25**(11): 2222-7.
18. Twillman RK, Manetto C, Wellisch DK, Wolcott DL. The Transplant Evaluation Rating Scale: A Revision of the Psychosocial Levels System for Evaluating Organ Transplant Candidates. *Psychosomatics* 1993; **34**(2): 144-53.
19. Richardson DR, Huang Y, McGinty HL, et al. Psychosocial risk predicts high readmission rates for hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2018; **53**(11): 1418-27.

20. Nevins TE, Robiner WN, Thomas W. Predictive Patterns of Early Medication Adherence in Renal Transplantation. *Transplantation* 2014; **98**(8): 878-84.
21. Goetzmann L, Klaghofer R, Wagner-Huber R, et al. Psychosocial vulnerability predicts psychosocial outcome after an organ transplant: Results of a prospective study with lung, liver, and bone-marrow patients. *Journal of Psychosomatic Research* 2007; **62**(1): 93-100.
22. Hoodin F, Kalbfleisch KR. How Psychometrically Sound Is the Transplant Evaluation Rating Scale for Bone Marrow Transplant Recipients? *Psychosomatics* 2001; **42**(6): 490-6.
23. Futterman AD, Wellisch DK, Bond G, Carr CR. The Psychosocial Levels System. A new rating scale to identify and assess emotional difficulties during bone marrow transplantation. *Psychosomatics* 1991; **32**(2): 177-86.
24. Speckhart D, Solomon SR, Zhang X, Morris LE, Bashey A, Holland HK. The Psychosocial Transplant Evaluation Rating Scale (TERS) Prospectively Predicts Inferior Overall Survival Outcome for High Risk Scoring Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Blood* 2014; **124**(21): 207-.
25. Hoodin F, Kalbfleisch KR. Factor analysis and validity of the Transplant Evaluation Rating Scale in a large bone marrow transplant sample. *Journal of Psychosomatic Research* 2003; **54**(5): 465-73.
26. Presberg BA, Levenson JL, Olbrisch ME, Best AM. Rating scales for the psychosocial evaluation of organ transplant candidates. Comparison of the PACT and TERS with bone marrow transplant patients. *Psychosomatics* 1995; **36**(5): 458-61.
27. Goetzmann L, Klaghofer R, Spindler A, Wagner-Huber R, Scheuer E, Buddeberg C. The "Medication Experience Scale for Immunosuppressants" (MESI): initial results for a new screening instrument in transplant medicine. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2006; **56**(2): 49-55.
28. Scherer S, Scheid C, Bergwelt Mv, Hellmich M, Albus C, Vitinius F. Psychosocial Pre-Transplant Screening With the Transplant Evaluation Rating Scale Contributes to Prediction of Survival After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Frontiers in Psychiatry* 2021; **12**(1713).
29. Ali H, Bacigalupo A. 2021 Update on allogeneic hematopoietic stem cell transplant for myelofibrosis: A review of current data and applications on risk stratification and management. *Am J Hematol* 2021; **96**(11): 1532-8.
30. Wójtowicz A, Bochud P-Y. Risk stratification and immunogenetic risk for infections following stem cell transplantation. *Virulence* 2016; **7**(8): 917-29.
31. Schmit-Pokorny K. Expanding indications for stem cell transplantation. *Seminars in oncology nursing* 2009; **25**(2): 105-14.
32. Xu L, Chen H, Chen J, et al. The consensus on indications, conditioning regimen, and donor selection of allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematological diseases in China—recommendations from the Chinese Society of Hematology. *Journal of hematology & oncology* 2018; **11**(1): 1-17.
33. Bevans MF, Mitchell SA, Marden S. The symptom experience in the first 100 days following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Supportive Care in Cancer* 2008; **16**(11): 1243-54.
34. Elsayy M, Storer BE, Milano F, et al. Prognostic Performance of the Augmented Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity/Age Index in Recipients of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation from Alternative Graft Sources. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2019; **25**(5): 1045-52.
35. Gahrton G, Iacobelli S, Apperley J, et al. The impact of donor gender on outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma: reduced relapse risk in female to male transplants. *Bone Marrow Transplantation* 2005; **35**(6): 609-17.
36. Gonzalez-Porrás JR, Graciani IF, Perez-Simon JA, et al. Prospective evaluation of a transfusion policy of D+ red blood cells into D- patients. *Transfusion* 2008; **48**(7): 1318-24.
37. Gratwohl A. The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplantation* 2012; **47**(6): 749-56.
38. Schumacher A, Sauerland C, Silling G, Berdel WE, Stelljes M, Koch R. Development of quality of life in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation with regard to anxiety, depression and resilience. *Bone Marrow Transplant* 2017; **52**(9): 1334-7.

39. Pillay B, Lee SJ, Katona L, Burney S, Avery S. Psychosocial factors predicting survival after allogeneic stem cell transplant. *Support Care Cancer* 2014; **22**(9): 2547-55.
40. Speckhart DS, Solomon SR. Psychosocial Factors as Measured by the Transplant Evaluation Rating Scale (TERS) Predict Length of Hospitalization and Transplant Outcomes Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Blood* 2006; **108**(11): 75.
41. Hoodin F, Kalbfleisch KR, Thornton J, Ratanatharathorn V. Psychosocial influences on 305 adults' survival after bone marrow transplantation: Depression, smoking, and behavioral self-regulation. *Journal of Psychosomatic Research* 2004; **57**(2): 145 - 54.
42. Prieto JM, Blanch J, Atala J, et al. Psychiatric morbidity and impact on hospital length of stay among hematologic cancer patients receiving stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2002; **20**(7): 1907-17.
43. Murphy KC, Jenkins PL, Whittaker JA. Psychosocial morbidity and survival in adult bone marrow transplant recipients--a follow-up study. *Bone Marrow Transplant* 1996; **18**(1): 199-201.
44. Gregurek R, Labar B, Mrsić M, et al. Anxiety as a possible predictor of acute GVHD. *Bone Marrow Transplant* 1996; **18**(3): 585-9.
45. Jenkins PL, Lester H, Alexander J, Whittaker J. A prospective study of psychosocial morbidity in adult bone marrow transplant recipients. *Psychosomatics* 1994; **35**(4): 361-7.
46. Barrera I, Spiegel D. Review of psychotherapeutic interventions on depression in cancer patients and their impact on disease progression. *International Review of Psychiatry* 2014; **2014**(26): 31-43.
47. Bishop MM. Psychosocial sequelae of hematopoietic cell transplantation in survivors and caregivers. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; **15**(1): 29-32.
48. Evans DL, Staab JP, Petitto JM, et al. Depression in the medical setting: biopsychological interactions and treatment considerations. *J Clin Psychiatry* 1999; **60**(4): 40-56.
49. Lee SJ, Loberiza FR, Antin JH, et al. Routine screening for psychosocial distress following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005; **35**(1): 77-83.
50. Harashima S, Yoneda R, Horie T, et al. Psychosocial Assessment of Candidates for Transplantation scale (PACT) and survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2018.
51. Trivedi D, Landsman-Blumberg P, Darkow T, Smith D, McMorow D, Mullins CD. Adherence and Persistence Among Chronic Myeloid Leukemia Patients During Second-Line Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment. *Journal of Managed Care Pharmacy* 2014; **20**(10): 1006-15.
52. Morrison CF, Martsof DM, Wehrkamp N, Tehan R, Pai ALH. Medication Adherence in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Review of the Literature. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2017; **23**(4): 562-8.
53. Butow P, Palmer S, Pai A, Goodenough B, Lockett T, King M. Review of adherence-related issues in adolescents and young adults with cancer. *J Clin Oncol* 2010; **28**(32): 4800-9.
54. Pritchard MT, Butow PN, Stevens MM, Duley JA. Understanding medication adherence in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a review. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; **28**(12): 816-23.
55. Taur Y, Jenq RR, Perales M-A, et al. The effects of intestinal tract bacterial diversity on mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2014; **124**(7): 1174-82.
56. Doki N, Suyama M, Sasajima S, et al. Clinical impact of pre-transplant gut microbial diversity on outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Annals of Hematology* 2017; **96**(9): 1517-23.
57. Thomaz AC, Silvério CI, Campos DJ, et al. Pre-transplant arm muscle area: a simple measure to identify patients at risk. *Supportive Care in Cancer* 2015; **23**(11): 3385-91.
58. Mokart D, Pastores SM, Darmon M. Has survival increased in cancer patients admitted to the ICU? Yes. *Intensive Care Medicine* 2014; **40**(10): 1570-2.

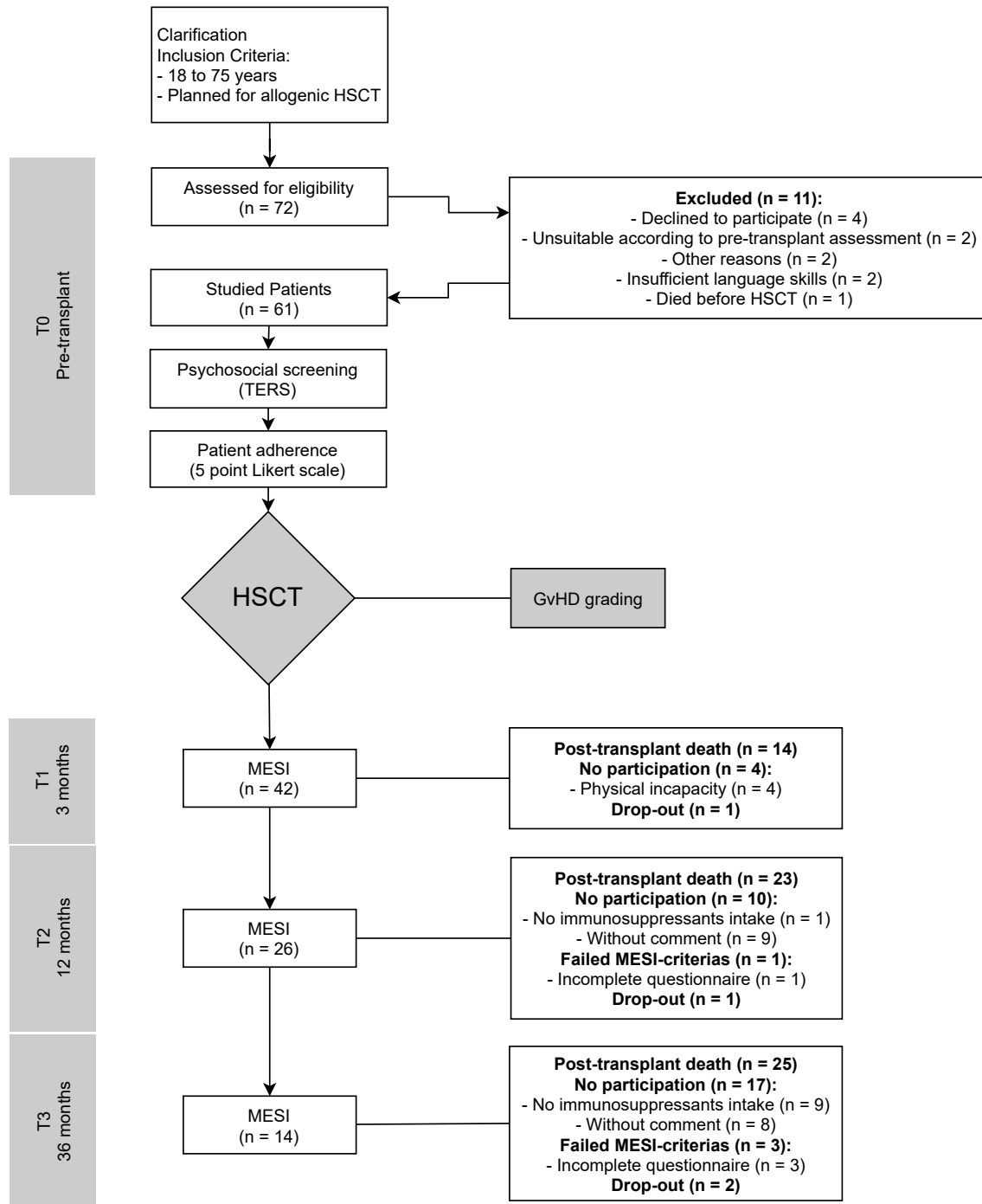


59. Raimondi R, Tosetto A, Oneto R, et al. Validation of the Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index: a prospective, multicenter GITMO study. *Blood* 2012; **120**(6): 1327-33.
60. Birninger N, Bornhäuser M, Schaich M, Ehninger G, Schetelig J. The hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index fails to predict outcomes in high-risk AML patients undergoing allogeneic transplantation--investigation of potential limitations of the index. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; **17**(12): 1822-32.
61. Toze CL, Dalal CB, Nevill TJ, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukaemia: outcome in a 20-year cohort. *Br J Haematol* 2012; **158**(2): 174-85.
62. Michallet M, Thomas X, Vernant JP, et al. Long-term outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced stage acute myeloblastic leukemia: a retrospective study of 379 patients reported to the Société Française de Greffe de Moelle (SFGM). *Bone Marrow Transplant* 2000; **26**(11): 1157-63.
63. Misono S, Weiss NS, Fann JR, Redman M, Yueh B. Incidence of suicide in persons with cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2008; **26**(29): 4731.
64. Anguiano L, Mayer DK, Piven ML, Rosenstein D. A literature review of suicide in cancer patients. *Cancer Nurs* 2012; **35**(4): E14-26.
65. Flowers ME, Inamoto Y, Carpenter PA, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood* 2011; **117**(11): 3214-9.
66. Pereira DB, Christian LM, Patidar S, et al. Spiritual absence and 1-year mortality after hematopoietic stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; **16**(8): 1171-9.
67. Vitinius F, Reklat A, Hellmich M, et al. Prediction of survival on the waiting list for heart transplantation and of posttransplant nonadherence—Results of a prospective longitudinal study. *Clinical Transplantation* 2019; **33**(7): e13616.
68. Rothenhäusler HB, Ehrentraut S, Kapfhammer HP. Psychosocial screening and selection of candidates for liver transplantation. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2003; **53**(9-10): 364-75.
69. Schumacher H, Stüwe S, Kropp P, et al. A prospective, randomized evaluation of the feasibility of exergaming on patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2018; **53**(5): 584-90.
70. Gerull S, Denhaerynck K, Chalandon Y, et al. Lack of association between relationship status and clinical outcome in allogeneic stem cell transplantation-the Swiss Transplant Cohort Study. *Bone Marrow Transplant* 2017; **52**(12): 1686-8.
71. Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ, et al. Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. *Blood* 2002; **100**(2): 406-14.

## 6. Anhang

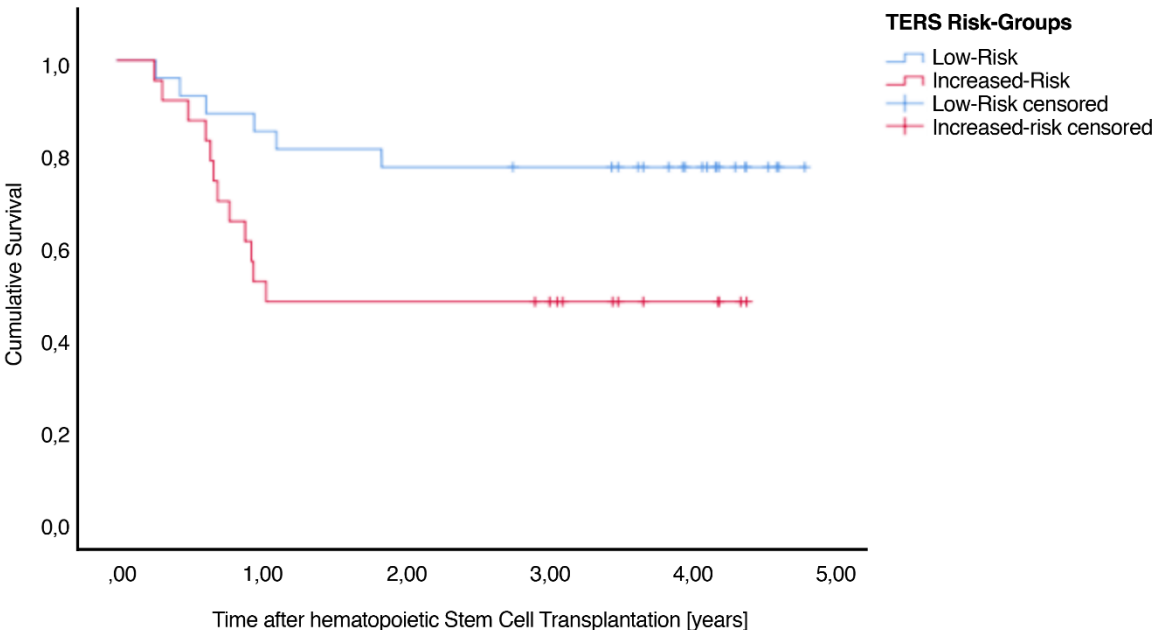
### 6.1 Abbildungsverzeichnis

#### 6.1.1. Abbildung 1 – Studienablaufplan



Trial flow-chart. T0 = pre-transplant; T1 = three months post-transplant; T2 = twelve months post-transplant; T3 = 36 months post-transplant; HSCT = hematopoietic stem cell transplantations; TERS = Transplant Evaluation Rating Scale; SIRT = Structured Interview for Renal Transplantation; GvHD = graft-versus-host disease; MESI = Medication Experience Scale for Immunosuppressants<sup>28</sup>.

6.1.2. Abbildung 2 – Kumulatives Überleben nach allo-HSZT



Cumulative survival after HSCT illustrating the association between TERS psychosocial risk scores. There is a significant difference between low-risk and increased-risk patients<sup>28</sup>.

## 6.2 Tabellenverzeichnis

### 6.2.1. Tabelle 1 - Patienteninformationen

		N (%)	d	Group mortality % (overall %)
<b>Gender</b>				
	Female	23 (37.7%)	-	56.5 (21.3%)
	Male	38 (62.3%)	-	42.1 (26.2%)
<b>Age (at T0)</b>				
	Mean ± SD	52.6 ± 15.4	-	-
	Median (range)	57 (19 - 76)	-	-
	TERS low-risk group	53.86 ± 15.9	-	-
	TERS moderate-risk group	51.18 ± 15.8	-	-
	TERS high-risk group	54 ± 10	-	-
	TERS increased-risk group	51.79 ± 14.63	-	-
<b>Overall mortality</b>				
	Survived	32 (52.46%)	-	-
	Died	29 (47.54%)	-	-
<b>Died post-transplant after [days]</b>				
	Mean ± SD	-	869.38 ± 635.56	-
	Median (range)	-	1 096.5 (14 - 1729)	-
<b>School Education</b>				
	High school	39* (69.6%)	-	48.7 (31.2%)
	Less than high school	17 (30.4%)	-	35.3 (9.8%)
<b>Family Status</b>				
	Single or unknown	15 (24.6%)	-	40 (9.8%)
	In a relationship	46 (75.4%)	-	47.83 (36.1%)
<b>Primary Disease</b>				
	Acute myeloid Leukemia	28 (45.9%)	-	50 (23%)
	B-Cell-Lymphoma	13 (21.3%)	-	53.85 (11.5%)
	Acute lymphoblastic leukemia	5 (8.2%)	-	80 (6.6%)
	T-Cell-Lymphoma	5 (8.2%)	-	20 (1.6%)
	Myeloproliferative Neoplasm	5 (8.2%)	-	60 (4.9%)
	Aplastic Anaemia	2 (3.3%)	-	-
	Myelodysplastic Syndrome	2 (3.3%)	-	-
	Richter's Transformation	1 (1.6%)	-	-
<b>Patient Details</b>				
<b>Comorbidities (HSCT-CI Score)</b>				
	Overall, Mean ± SD	2 ± 1.9	-	-
	TERS low-risk group, Mean ± SD	3 ± 1.7	-	-
	TERS moderate-risk group, Mean ± SD	2 ± 1.7	-	-
	TERS high-risk group, Mean ± SD	2 ± 1.7	-	-
	TERS increased-risk group, Mean ± SD	2 ± 1.9	-	-
<b>Disease Risk Index</b>				
	Low	6 (9.8%)	-	33.3 (9.8%)
	Intermediate	35 (57.4%)	-	42.9 (24.6%)
	High	13 (21.3%)	-	53.9 (11.5%)
	Very high	7 (11.5%)	-	71.4 (8.2%)
<b>Hospitalization</b>				
	Overall, Mean ± SD	-	42.62 ± 12.46	-
	TERS low-risk group, Mean ± SD	-	43.87 ± 11.74	-
	TERS moderate-risk group, Mean ± SD	-	40.56 ± 10	-
	TERS high-risk group, Mean ± SD	-	34 ± 8.63	-
	TERS increased-risk group, Mean ± SD	-	39.13 ± 9.95	-
	Overall, Median (range)	-	41 (21 - 91)	-
	TERS low-risk group, Median (range)	-	42 (32 - 91)	-
	TERS moderate-risk group, Median (range)	-	39.5 (29 - 72)	-
	TERS high-risk group, Median (range)	-	34 (21 - 44)	-
	TERS increased-risk group, Median (range)	-	39 (21 - 72)	-

\*unknown information (n = 5)

Scherer S, Scheid C, Bergwelt Mv, Hellmich M, Albus C, Vitinius F. Psychosocial Pre-Transplant Screening With the Transplant Evaluation Rating Scale Contributes to Prediction of Survival After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Frontiers in Psychiatry* 2021; **12**

## 6.2.2. Tabelle 2 - Ergebnisse Transplant Evaluation Rating Scale (TERS)

<b>TERS total Score</b>	<b>n</b>					
Mean ± SD	31.1 ± 6.7					
Median (range)	29 (26.5 - 57.5)					
<b>TERS Risk Groups</b>	<b>n</b>	<b>Mortality [n]</b>	<b>Mean Survival [y]</b>	<b>P-Value<sup>b</sup></b>	<b>Mean Survival, outpatient [y]<sup>a</sup></b>	<b>P-Value<sup>b</sup></b>
Low-risk	31 (52.54 %)	9 (35.48 %)	3.25 ± 0.36		3.84 ± 0.32	
Moderate-risk	22 (37.29 %)	14 (63.64 %)	1.95 ± 0.39		2.34 ± 0.42	
High-risk	6 (10.17 %)	3 (50 %)	2.32 ± 0.71	0.163	2.32 ± 0.71	0.085
Increased-risk	28 (47.46 %)	17 (60.71 %)	2.1 ± 0.36	0.09	2.43 ± 0.38	0.029

<sup>a</sup>outpatient setting = survived > 90 days

<sup>b</sup>Log Rank (Mantel-Cox)

Scherer S, Scheid C, Bergwelt Mv, Hellmich M, Albus C, Vitinius F. Psychosocial Pre-Transplant Screening With the Transplant Evaluation Rating Scale Contributes to Prediction of Survival After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Frontiers in Psychiatry* 2021; **12**

### 6.2.3. Tabelle 3 - Ergebnisse Graft-versus-Host Disease (GvHD)

<b>GvHD Manifestation</b>		<b>P-Value<sup>b</sup></b>
Yes [n]	50 (82%)	
No [n]	11 (18%)	
<b>GvHD Mortality</b>		
Deceased with GvHD [n]	21 (65.6%)	
Deceased without GvHD [n]	8 (27.6%)	
Overall Survival [years] <sup>a</sup>	3.3 ± 0.27	
<b>Skin GvHD</b>		
n	44	
Mean Grade ± SD	1.8 ± 1.2	0.275
TERS low-risk average grade (n=22)	1.86	
TERS increased-risk average grade (n=22)	2	
<b>Liver GvHD</b>		
n	3	
Mean Grade ± SD	0.2 ± 0.7	0.013
TERS low-risk average grade (n=2)	0.23	
TERS increased-risk average grade (n=1)	0	
<b>Intestine GvHD</b>		
n	13	
Mean Grade ± SD	0.5 ± 1.1	0.464
TERS low-risk average grade (n=7)	0.45	
TERS increased-risk average grade (n=6)	0.29	
<b>GvHD Sum Score</b>		
Mean ± SD	1.5 ± 1	
<b>Maximum GvHD Grade-Survival</b> [years]		
0	2.3 ± 0.6	
1	3.3 ± 0.6	
2	3.7 ± 0.5	
3	3.1 ± 0.4	
4	2.6 ± 1.4	0.753

<sup>a</sup>outpatient setting = survived > 90 days

<sup>b</sup>Log Rank (Mantel-Cox)

Scherer S, Scheid C, Bergwelt Mv, Hellmich M, Albus C, Vitinius F. Psychosocial Pre-Transplant Screening With the Transplant Evaluation Rating Scale Contributes to Prediction of Survival After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Frontiers in Psychiatry* 2021; **12**

#### 6.2.4. Tabelle 4 - Ergebnisse Medication Experience Scale for Immunosuppressants (MESI)

	<i>MESI T1 (n = 42) Sum Score</i>	<i>MESI T2 (n = 26) Sum Score</i>	<i>MESI T3 (n = 14) Sum Score</i>
Mean ± SD	16.5 ± 2.2	17.7 ± 3.1	14.9 ± 6.2
Median (range)	16 (14 - 22)	17 (14 - 25)	15 (5 - 28)
	<i>MESI T1 (n = 42) Sum Score [n]</i>	<i>MESI T2 (n = 26) Sum Score [n]</i>	<i>MESI T3 (n = 14) Sum Score [n]</i>
Adherence	17 (40.5 %)	14 (53.9 %)	7 (50 %)
Limited Adherence	25 (59.5 %)	12 (46.2 %)	7 (50 %)
TERS low-risk group, limited adherence	16 (64%)	9 (75%)	5 (71.4%)
TERS moderate-risk group, limited adherence	8 (32%)	3 (25%)	1 (14.3%)
TERS high-risk group, limited adherence	1 (4%)	-	1 (14.3%)
TERS increased-risk group, limited adherence	9 (36%)	3 (25%)	2 (28.6%)

T0 = pre-transplant

T1 = three months post-transplant

T2 = twelve months post-transplant

T3 = 36 months post-transplant

limited adherence = MESI sum-score > 15

Scherer S, Scheid C, Bergwelt Mv, Hellmich M, Albus C, Vitinius F. Psychosocial Pre-Transplant Screening With the Transplant Evaluation Rating Scale Contributes to Prediction of Survival After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Frontiers in Psychiatry* 2021; **12**

## **7. Lebenslauf**

Der Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.