Aus der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Immunologie

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Burchert

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Psychobiologische Prädiktoren des Behandlungsoutcomes nach allogener Stammzelltransplantation

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin

der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Philipp Lishewski

aus Marburg

Marburg, 2025

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
30.09.2025

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. med. Michael Hertl

Referentin: PD Dr. med. Corinna Trenker

1. Korreferentin: Prof. Dr. med. Pauli-Pott

« Il faut imaginer Sisyphe heureux »

Albert Camus, *Le Mythe de Sisyphe*

Inhalt

Abbildungsverzeichnis ..... **iv**

Tabellenverzeichnis ..... **v**

Abkürzungsverzeichnis ..... **vii**

1. Einleitung **1**

1.1 Indikationen zur Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation 2

1.1.1 Übersicht 2

1.1.2 Aplastische Anämie 3

1.1.3 Akute myeloische Leukämie (AML) 5

1.1.4 Akute lymphatische Leukämie (ALL) 6

1.1.5 Myeloproliferative Neoplasien 7

1.1.6 Multiples Myelom (MM) 9

1.1.7 Myelodysplastisches Syndrom 11

1.2 Die allogene Stammzelltransplantation 12

1.2.1 Indikationen für eine allogene Stammzelltransplantation 12

1.2.3 Spendersuche und Transplantatgewinn 14

1.2.4 Die Konditionierungsphase 15

1.2.6 Komplikationen der allogenen Stammzelltransplantation 16

1.2.7 Behandlungsergebnisse 24

1.3. Psychologische Konstrukte 26

1.3.1 Depressivität 26

1.3.2 Depressivität bei hämatologischen Neoplasien 26

1.3.3 Depressivität und Lebensqualität 27

1.4 Körperliche Aktivität 27

1.4.1 Körperliche Aktivität bei hämatologischen Neoplasien 28

1.4.2 Körperliche Aktivität und Lebensqualität 29

1.5 Das Patientenalter 29

1.5.1 Biologisches und chronologisches Alter 30

1.5.2 Alter bei der allogenen Stammzelltransplantation 30

1.6 Lebensqualität 31

1.6.1 Lebensqualität bei hämatopoetischen Neoplasien und allo-HSZT 31

1.7 Studienziele und Hypothesen 32

2. Material und Methoden 34
2.1 Studiendesign 34
2.2 Datenerhebung 35
2.2.1 Pseudonymisierung 35
2.2.2 Messzeitpunkte 35
2.3 Patientenkollektiv 37
2.3.1 Grundstruktur und Entwicklung im Beobachtungszeitraum 37
2.4 Messinstrumente 39
2.4.1 Depressivität 39
2.4.2 Lebensqualität: FACT-G, FACT-LEU und FACT-LEU TOI 41
2.4.3 Körperliche Aktivität 43
2.5. Clinical Report Forms (CRF) 44
2.5.1 Clinical Report Form 1 44
2.5.2 Clinical Report Form 2 45
2.5.3 Erfassung unerwünschter Ereignisse 46
2.5.4. Untersuchte Psychologische Einflussfaktoren bei allo-HSZT 48
2.5.5. Umgang mit unvollständigen Datensätzen 49
2.6 Datensammlung 50
2.7 Statistische Auswertung 50
3. Ergebnisse 52
3.1 Deskriptive Ergebnisauswertung 52
3.1.1 Charakteristika der Studienkohorte 52
3.1.2 Mortalität und Rezidive 53
3.1.3 Engraftment 53
3.1.4 Komplikationen während des stationären Aufenthalts 54
3.2 Psychometrische Erhebungen 58
3.2.1 Depressivität und Aktivität 59
3.2.2 Lebensqualität 61
3.3 Analyse hinsichtlich der Studienhypothesen 63
3.3.1 Einfluss der Depressivität auf das Behandlungsergebnis 63
3.3.2 Einfluss der Aktivität auf das Behandlungsergebnis 67
3.3.3 Einfluss des Patientenalters auf Lebensqualität und Depressivität 72
4. Diskussion 75
4.1 Diskussion der Studienhypothesen 75

4.1.1 Einfluss der Depressivität auf das Behandlungsergebnis 75
4.1.2 Einfluss der Aktivität auf das Behandlungsergebnis 80
4.1.3 Einfluss des Alters auf Lebensqualität und Depressivität 82
4.2 Klinische Bedeutung der Studie 87
4.3 Stärken und Limitationen der Studie 88
5.1 Zusammenfassung 91
5.2 Summary 93
6. Literaturverzeichnis 95
7. Anhang 109
8. Verzeichnis der akademischen Lehrer 122
9. Erklärungen zum Eigenanteil 123
10. Danksagung 124

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Durchgeführte allogene Stammzelltransplantationen zwischen 1998 und 2022 3

Abbildung 2: Risikostratifizierung nach ISS beim multiplen Myelom 10

Abbildung 3: Entwicklung der Fallzahlen der allogenen Stamzelltransplationen in Deutschland 13

Abbildung 4: Überblick über leukozytäres Engraftment, Teil 1 18

Abbildung 5: Überblick über leukozytäres Engraftment, Teil 2 19

Abbildung 6: Risiko für Infekte nach allo-HSZT 20

Abbildung 7: Übersicht über die Messzeitpunkte der P-POST-Studie 35

Abbildung 8: Überblick der erhobenen Parameter zu den Zeitpunkten T0-T3 37

Abbildung 9: Entwicklung des Patientenkollektivs im Verlauf der Studie 38

Abbildung 10: Kriterien zur Graduierung nach CTCAE 47

Abbildung 11: Altersverteilung im Studienkollektiv 52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnosekriterien der aplastischen Anämie 4

Tabelle 2: Graduierung der akuten Graft versus Host Disease nach Harris 22

Tabelle 3: 100-Tage-Mortalität nach allo-HSZT 25

Tabelle 4: Zusammensetzung des FACT-LEU-Fragebogens 42

Tabelle 5: Übersicht über die CRF 1 und CRF 2-Bögen 46

Tabelle 6: Skalenniveaus der erhobenen Variablen 51

Tabelle 7: Eingeschlossene Diagnosen und prozentuale Verteilung 53

Tabelle 8: Leukozytäres und thrombozytäres Engraftment 54

Tabelle 9: Komplikationen des blutbildenden Systems 55

Tabelle 10: Komplikationen restlicher Organsysteme, Teil 1 56

Tabelle 11: Komplikationen restlicher Organsysteme, Teil 2 57

Tabelle 12: Häufigkeiten der aGvHD 58

Tabelle 13: PHQ-9-Summenscore und MET-Minuten zu T0 und T3 59

Tabelle 14: Lebensqualität zu T3 62

Tabelle 15: Korrelationen von Depressivität zu Todesfällen und Rezidiven 64

Tabelle 16: Korrelationen von Depressivität zu AEs, cGvHD, Engraftment 65

Tabelle 17: Korrelation von Depressivität zu aGvHD 66

Tabelle 18: Korrelationen von Depressivität und Lebensqualität 67

Tabelle 19: Korrelationen von Aktivität zu Todesfällen und Rezidiven 68

Tabelle 20: Korrelationen von Aktivität zu Komplikationen, cGvHD, Engraftment 70

Tabelle 21: Korrelation von Aktivität zu aGvHD 70

Tabelle 22: Korrelationen von Aktivität und Lebensqualität 71

Tabelle 23: Korrelationen von Alter zu Lebensqualität, Depressivität und AEs 73

Tabelle 24: Korrelation von Alter zu aGvHD 73

Abkürzungsverzeichnis

AA: Aplastische Anämie

AE: Adverse Events (Unerwünschte Ereignisse)

AKIN: Acute Kidney Injury Network

Allo-HSZT: Allogene Blutstammzelltransplantation

Allo-SCT: Allogeneic Stem Cell Transplantation

ALL: Akute lymphatische Leukämie

AML: Akute myeloische Leukämie

Auto-HSZT: Autologe Blutstammzelltransplantation

CAR-T-Zellen: Chimärer Antigenrezeptor-T-Zelle

CML: Chronisch myeloische Leukämie

CLL: Chronische lymphatische Leukämie

CR: Complete Remission (Komplette Remission)

CRF: Clinical Report Form

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

DSM: Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

ECP: Extrakorporale Photopherese

ELN: European Leukemia Net

EFS: Ereignisfreies Überleben

FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy General

FACT-LEU: Functional Assessment of Cancer Therapy Leukamia

FACT-LEU-TOI: Functional Assessment of Cancer Therapy Leukamia, trial outcome index (behandlungsbezogener Subscore)

GvHD: Graft-versus-Host-Krankheit

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale

HCT-CI: Hämatopoetischer Transplantations-Komorbiditäts-Index

HLA: Human Leukocyte Antigen

IPAQ: International Physical Activity Questionnaire

IPSS-R: Revised Prognostic Scoring System

ISS: Internationales Stagingsystem

LEU: Leukozyten

LQ-Lebensqualität: Lebensqualität

MAC: Myeloablatives Konditionierungsregime

MDS: Myelodysplastische Syndrome

METmin: Metabolisches Äquivalent in Minuten

MET: Metabolisches Äquivalent

MFU: Medianes Follow-Up (Median Follow-Up)

MIC: Minimales Konditionierungsregime

min: Minute

Min: Minimum

MM: Multiples Myelom

MPN: Myeloproliferative Neoplasien

MRD: Minimale Resterkrankung

NIH: National Institute of Health

NRM: non relapse mortality (Nicht-Rezidiv-Mortalität)

o.A.: Ohne Angabe

OS: Overall Survival (Gesamtüberleben)

PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9

PLT: Thrombozyten

PROM EQ-5D-5L: Patient-Reported Outcome Measures EuroQol 5-Dimensions-5-Level

PTSD: Post-Traumatic Stress Disorder (Posttraumatische Belastungsstörung)

RIC: Reduced Intensity Conditioning (Reduziertes Konditionierungsregime)

RR: Relatives Risiko

SAA: Schwere aplastische Anämie

SD: Standardabweichung

TKI: Tyrosinkinaseinhibitoren

TBI: Total Body Irradiation (Ganzkörperbestrahlung)

vSAA: very severe Aplastic Anemia (Sehr schwere aplastische Anämie)

Wk: Woche

ZNS: Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

Für viele Erkrankungen des hämatopoetischen Systems und besonders für hämatopoetische Neoplasien, stellt die allogene Stammzelltransplantation (allo-HSZT) ein essenzielles und oftmals das einzige kurative Therapieverfahren dar (Bacigalupo et al. 2015; Schaich 2015; Gerecke et al. 2016; Döhner et al. 2017; Hochhaus et al. 2020; DeFilipp et al. 2023). Seit den ersten Versuchen in den 1950er Jahren (Thomas et al. 1957), wurde das Verfahren stetig weiterentwickelt, sodass in Deutschland seit Beginn der Datenerfassung in den 1980er Jahren 53720 Patienten eine allo-HSZT erhielten. Der Ausweitung auf nicht-verwandte Spender (Deutsches Register für Stammzelltransplantationen 2023) und der Anwendung neuer Konditionierungsregime (Hemmati 2018) ist es zu verdanken, dass immer mehr, auch ältere Patienten, für eine allo-HSZT in Frage kommen. Gleichzeitig sinkt die Rate durchgeführter Transplantationen ab dem 70. Lebensjahr deutlich (Deutsches Register für Stammzelltransplantationen 2023).

Nichtsdestoweniger bleibt die allo-HSZT ein risikobehaftetes Therapieverfahren mit einer Reihe schwerer, möglicher Nebenwirkungen (Rank und Kolb 2015) und beträchtlichen Mortalitätsraten (Duarte et al. 2019). Neben den nötigen medizinischen Interventionen, kann zumindest die Senkung einiger Nebenwirkungen (Dimeo et al. 1997) und die Verbesserung der Lebensqualität (Baumann et al. 2011) durch vermehrte körperliche Aktivität erreicht werden.

Abgesehen von den unmittelbaren klinischen Folgen, hat die allo-HSZT auch nachhaltige negative Auswirkungen auf die Lebensqualität transplantierter Patienten (Pidala et al. 2009) und kann Quelle anhaltender Depressivität sein, auch bei erfolgreicher Therapie (Seo et al. 2019).

Diese Dissertation erörtert auf Basis der Daten der prospektiven „P-POST“-Studie, die als Pilotstudie psychobiologische Prädiktoren des Behandlungsoutcomes nach allogener Stammzelltransplantation (P-POST) untersuchen sollte, den möglichen Einfluss, den Depressivität und körperliche Aktivität auf klinische und psychometrische Endpunkte wie die Lebensqualität nehmen können. Zudem wird der Einfluss des Patientenalters auf die Lebensqualität und Depressivität nach allo-HSZT analysiert.

Zunächst folgt auf Basis aktueller Evidenzlage eine Einführung in die zugrunde liegenden Krankheitsbilder und die Prinzipien der allo-HSZT sowie eine Einführung in die wesentlichen psychologischen Konstrukte und psychometrischen Messverfahren.

1.1 Indikationen zur Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation

1.1.1 Übersicht

Eine allogene Stammzelltransplantation stellt eine mögliche Therapieform für verschiedene Erkrankungen dar. Zwischen 1998 und 2022 war in Deutschland die akute myeloische Leukämie (AML) die häufigste Indikation (ca. 40,8%) zur Durchführung einer allo-HSZT (Deutsches Register für Stammzelltransplantationen 2023). Darauf folgten die akute lymphatische Leukämie (ALL), myelodysplastische Syndrome (MDS), Non-Hodgkin-Lymphome (NHL), das multiple Myelom (MM), myeloproliferative Neoplasien (MPN), die chronisch myeloische Leukämie (CML), die chronisch lymphatische Leukämie (CLL) und die aplastische Anämie (AA) (Deutsches Register für Stammzelltransplantationen 2023).

Auch über diese Krankheitsbilder hinaus kann die allogene Stammzelltransplantation zum Einsatz kommen (s. Abbildung 1) (Deutsches Register für Stammzelltransplantationen 2023).

	HLA-id verwandt				HLA-MM verwandt				Zwilling		unverwandt				
Diagnose	KM	PB	CB	OT	KM	PB	CB	OT	KM	PB	KM	PB	CB	OT	Gesamt
AML	433	5046	2	13	254	1024		46	8	53	893	14100	16	4	**21892**
ALL	364	1276	6	5	86	343	4	23	5	9	854	3332	15	2	**6324**
Akute Leukämie	19	155		3	8	36				1	38	431			**691**
CML	254	682		4	19	91		3	6	7	461	1201	1		**2729**
MDS	140	981	1	5	40	133		1		7	285	3326	6	6	**4931**
MPN	29	619		2	14	85		1		9	86	2024		2	**2871**
MDS/MPN	34	221			9	37		1		2	65	809	2	1	**1181**
MDS or MPN	3	4				1					10	56			**74**
CLL	18	359		1	4	25		1		6	49	871		1	**1335**
Chronische Leukämie	6	60			4	12				4	6	236			**328**
Myelom	25	985		2	15	81			2	23	112	1832	2	1	**3080**
Hodgkin-Lymphom	5	165			14	31				4	21	301			**541**
NHL	87	1232	1	1	69	209		10		23	194	2939	3	1	**4769**
Lymphom	8	14			1	2					11	30			**66**
Solider Tumor	12	88			1	161			2	4	4	34			**306**
Aplastische Anämie	276	155		3	26	42		2	3	7	368	291	3	4	**1180**
Hämoglobinopathie	151	20	4	4	20	31	1				46	41			**318**
Immundefekt	124	25	1	4	31	112			1		210	93	12		**613**
Angeborener Defekt	54	8			11	41					101	71	2		**288**
Autoimmunerkrankung	2	8			1	1				2	8	5			**27**
Andere Diagnose	19	16			5	17		1			64	50	3	1	**176**
Gesamt	**2063**	**12119**	**15**	**47**	**632**	**2515**	**5**	**89**	**27**	**161**	**3886**	**32073**	**65**	**23**	**53720**

Abbildung 1 Durchgeführte allo-HSZT je Erkrankung. Gezeigt werden die pro Erkrankung in einem Zeitraum zwischen 1998 und 2022 durchgeführten Ersttransplantationen. Zudem werden die Stammzellquelle und der Haplotyp des Spenders berücksichtigt (Deutsches Register für Stammzelltransplantationen 2023, S. 7).

Die Charakteristika der hämatopoetischen Neoplasien mit den häufigsten Indikationen zur allo-HSZT, die auch das Kollektiv der P-POST-Studie bildeten, werden folgend dargestellt.

1.1.2 Aplastische Anämie

Der aplastischen Anämie (AA) liegt eine Knochenmarksaplasie, keine Knochenmarkdysplasie zugrunde. Ihre Inzidenz beträgt in Europa 2-4 pro 1.000.000 Einwohner (Naumann 2015). Die Knochenmarkaplasie kann durch drei Ursachen hervorgerufen werden: Zunächst kann sie iatrogen, in der Regel durch vorangegangene Chemo- oder Radiotherapie sowie anderweitig medikamentös bedingt sein. Zweitens kann sie Folge genetischer, oft hereditärer, Schäden sein, wie bei der Fanconi Anämie oder der Dyskeratosis congenita. Zuletzt kann die AA Folge einer immunbedingten Knochenmarkschädigung

sein (Young 2018). Insbesondere virale Infektionen kommen als Auslöser in Betracht. Letztgültig geklärt ist die Pathogenese aber nicht. (Naumann 2015).

Tabelle 1 *Diagnosekriterien der AA, modifiziert nach (Naumann 2015, S.324)*

Mäßig schwere aplastische Anämie (nSAA):	Granulozyten: weniger als $1{,}5 \times 10^3/\mu l$ Thrombozyten: weniger als $50 \times 10^3/\mu l$ Retikulozyten: weniger als $60 \times 10^3/\mu l$
Schwere aplastische Anämie (SAA)	Granulozyten: weniger als $0{,}5 \times 10^3/\mu l$ Thrombozyten: weniger als $20 \times 10^3/\mu l$ Retikulozyten: weniger als $20 \times 10^3/\mu l$
Sehr schwere aplastische Anämie (vSAA)	Granulozyten: weniger als $0{,}2 \times 10^3/\mu l$ Thrombozyten: weniger als $20 \times 10^3/\mu l$ Retikulozyten: weniger als $20 \times 10^3/\mu l$

Von Bedeutung für den Verlauf, die Beschwerden und die Therapieentscheidung, ist die Einteilung in drei Schweregrade (s. Tabelle 1) (Naumann 2015). Klinisch imponieren bei den Patienten die Folgen der jeweiligen Zytopenie. Per definitionem muss bei Verdacht auf eine AA mindestens eine Bizytopenie vorliegen. Letztendlich gelingt die Diagnosestellung aber nur anhand einer Knochenmarkspunktion (Naumann 2015).

Die Therapie der aplastischen Anämie kann stadienabhängig supportiv oder immunsuppressiv erfolgen. Die einzige kurative Therapieoption besteht in der allo-HSZT. Für Patienten mit sAA oder vsAA, zumeist jünger als 40-50 Jahre, wird sie ebenso angestrebt wie für Patienten, bei denen unter immunsuppressiver Therapie keine suffiziente Krankheitskontrolle gelingt (Naumann 2015). Die 5-Jahresüberlebensrate hängt neben Risikofaktoren wie dem Alter und dem Auftreten einer GvHD auch von der Stammzellquelle ab. Bei Knochenmarktransplantaten beträgt sie mehr als 80%, bei peripheren Blutstammzellen etwa 70% (Bacigalupo et al. 2015).

1.1.3 Akute myeloische Leukämie (AML)

2018 erkrankten 5310 Frauen und 6870 Männer neu an Leukämien, wobei 27%, respektive 22% der neudiagnostizierten Leukämieformen auf die AML zurückgingen (Robert Koch-Institut 2021). Wie auch andere hämatopoetische Neoplasien, resultiert die akute myeloische Leukämie aus einer abnormen Proliferation eines Zellklons, in diesem Fall den myeloischen Stammzellen abstammend. Der überwiegende Teil der Krankheitsfälle entsteht de novo (Kouchkovsky und Abdul-Hay 2016).

Seit der Übernahme der neuen WHO-Richtlinien 2023 ist der Nachweis von >20% Blasten im Knochenmark für nicht genetisch definierte AML-Typen gefordert (Shimony et al. 2023). Anhand des Knochenmarkpunktats wird die Diagnose dann mittels zytogenetischer und molekulargenetischer Testungen gefestigt und gleichzeitig eine weitere Differenzierung ermöglicht (Döhner et al. 2017).

Innerhalb der WHO-Klassifikation wird die AML mit spezifischen genetischen Veränderungen von der ohne genetische Veränderungen unterschieden. Für die genetischen Varianten ist eine Blastenzahl ≥10% gefordert. Für Patienten mit über 20% Blasten ohne definierende genetische Veränderungen ergeben sich nicht näher spezifizierbare Formen (NOS) (Shimony et al. 2023). Fälle, mit Blastenzahlen zwischen 10-19%, in denen keine charakteristische genetische Veränderung vorliegt, werden als myelodysplastische Veränderungen mit erhöhtem Blastenanteil bezeichnet. Es gibt auch Fälle von AML mit Myelodysplasie-assoziierten Alterationen sowie therapieinduzierte Formen (tAML) (Shimony et al. 2023).

Die Anzahl möglicher genetischer Veränderungen einer AML ist beträchtlich und ihre jeweiligen klinischen Auswirkungen sind komplex. Die Risikoklassifikation folgt den drei Kategorien der ELN-Klassifikation (European Leukamia Net): Günstig, intermediär und ungünstig (Pelcovits und Niroula 2020; Shimony et al. 2023). Nicht alle bislang aufgedeckten Mutationen können zum jetzigen Zeitpunkt evidenzbasiert eingruppiert werden. Sofern aber ausreichende Daten vorliegen, basiert die Eingruppierung auf den jeweils typischen molekular- und zytogenetischen Veränderungen. Als günstig gilt etwa eine RUNX1-Mutation als Folge einer Translokation zwischen den Chromosomen 8 und

21, als ungünstig gelten beispielsweise komplexe Karyotypen mit mehr als drei Mutationen. Viele weitere Varianten sind bekannt und innerhalb der ELN-Klassifikation repräsentiert (Pelcovits und Niroula 2020). Abgesehen von genetischen Faktoren sind Alter und Vorerkrankungen wesentliche Prognosefaktoren (Döhner et al. 2017).

Die Therapie beruht auf der Gabe von Zytostatika gemäß etablierten Regimen. Zunächst erfolgt eine Induktionstherapie, im Anschluss eine konsolidierende Therapie. Je nach Subtyp der AML, Alter und der ELN-Stratifizierung kann danach eine allogene Stammzelltransplantation erfolgen. (Döhner et al. 2017). Insgesamt konnte in den vergangenen Jahrzehnten eine deutliche Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate beobachtet werden; lediglich bei über 75-jährigen Betroffenen blieb die Prognose nahezu unverändert (Thein et al. 2013). Die relative 5-Jahresüberlebensrate der AML beträgt 21% bei den Frauen und 22% bei den Männern (Robert Koch-Institut 2021).

1.1.4 Akute lymphatische Leukämie (ALL)

7% der neuen Leukämiefälle entfallen bei erwachsenen Frauen wie Männern auf die ALL, die 5-Jahresüberlebensrate beträgt 51% (w), bzw. 52% (m) (Robert Koch-Institut 2021). Die ALL ist auf eine Expansion maligner lymphatischer Zellen zurückzuführen. Auch hier kommt es zu Beschwerden durch eine verdrängte Blutbildung. Kennzeichnend ist die Neigung zum Befall lymphatischer Organe (Lymphknoten, Milz) sowie der Leber und des zentralen Nervensystems (ZNS). Daher ist eine ZNS-Prophylaxe stets Teil der Therapie. Leukostasesyndrome sind ebenso möglich. Für die Diagnose wegweisend ist eine Vermehrung der Lymphoblasten im Knochenmarkpunktat. Die differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber anderen Leukämieformen erfolgt neben klinischen und anderen apparativen Untersuchungsergebnissen im Wesentlichen durch die Immunphänotypisierung so gewonnener Zellen. Die Einteilung der ALL erfolgt anhand der GMALL-Stadien („German Multicenter Study Group for Adult Acute Lympoblastic Leukamia“): Zunächst sind B- und T-Zellvarianten zu unterscheiden. Anhand weiterer Marker und des Entwicklungsstadiums der Zellen werden dann Subgruppen definiert (Schaich 2015).

Bei der B-Zell-ALL werden die Pro-B-ALL, die Common ALL, die Prä-B-ALL und die reifzellige B-ALL unterschieden. Bei der T-ALL werden die Early-T-ALL, die thymische T-ALL und die reifzellige T-ALL voneinander abgegrenzt (Schaich 2015).

Von prognostischer Bedeutung sind auch zytogenetische Veränderungen, die bei bis zu 85% der Patienten anzutreffen sind. Die häufigste ist die "Philadelphia-Translokation" (t9;22). Sie ist prognostisch ebenso wie die BCR-ABL-Mutation ungünstig. Als weitere Risikofaktoren gelten ein Alter über 55 Jahren, eine hohe Leukozytenzahl bei Diagnosestellung, bestimmte Immunphänotypen sowie eine verlängerte Dauer bis zur Komplettremission und eine erhöhte Minimale Resterkrankung (MRD) nach Induktion. Anhand dieser Faktoren können Standard (SR)- Hoch (HR)- und Höchstrisikogruppen (VHR) unterschieden werden. Die verschiedenen Immunphänotypen werden unterschiedlich behandelt, soweit es der Zustand des Patienten aber gestattet, erfolgt in allen Fällen eine Chemotherapie. Diese gliedert sich in den meisten Fällen in eine Induktionsphase und in eine Konsolidierungsphase. Im Falle der reifzelligen B-ALL ist indes eine aggressivere Therapie nötig. Eine allo-HSZT wird bei HR- und VHR-Patienten sowie bei Therapieversagen angewendet (Schaich 2015).

1.1.5 Myeloproliferative Neoplasien

Unter dem Überbegriff der myeloproliferativen Erkrankungen werden mehrere, verwandte Krankheitsbilder zusammengefasst: die Polycythämia vera (PV), die essenzielle Thrombozytose (ET), die primäre Myelofibrose (PMF) und die chronisch myeloische Leukämie (CML). William Dameshek nahm bereits 1951 Parallelen zwischen den Krankheitsbildern an, folgende Arbeiten deckten auf, dass der Ursprung der Erkrankungen in einer klonalen Expansion pluripotenter hämatopoetischer Stammzellen liegt (Levine und Gilliland 2008). Die Inzidenz der PMF kann auf ca. 0,3 % pro 100.000 Einwohner geschätzt werden. Für die PV schwanken die Werte zwischen 0,4% und 2,8%, für die ET zwischen 0,4% und 1,7% (Moulard et al. 2014).

Der ET und der PV ist eine übermäßige Produktion von Blutzellen gemein. Infolge der resultierenden Thrombozytose (ET) oder Erythrozytose (PV) kommt es unter anderem zu

einer erhöhten Thrombogenität des Blutes und somit gehäuft zu thromboembolischen Komplikationen. Aufgrund der Dysfunktionalität der Zellen ergeben sich auch Hämorrhagien (Baxter et al. 2005).

Im weiteren Verlauf kann es zur Transformation der Erkrankung in eine akute Leukämie oder Myelofibrose (MF) kommen. Letztere ist gekennzeichnet durch eine Knochenmarkfibrose mit Knochenmarkinsuffizienz, peripherer (Pan-)zytopenie und Splenomegalie (Baxter et al. 2005).

Nach zehn Jahren liegt die Häufigkeit einer post-PV-MF zwischen 4,9%-6%, einer post-ET-MF zwischen 0,8%-4,9%, einer post-PV-AML zwischen 2,3%-14,4% und die einer post-ET-AML zwischen 0,7%-3% (Cerquozzi und Tefferi 2015).

Die von Dameshek angenommene Verwandtschaft konnte 2005 molekulargenetisch begründet werden: Sie besteht meist in einer Mutation der Tyrosinkinase 2 („JAK2“), die unter anderem die von Erythropoietin unabhängige Proliferation erythropoetischer Progenitorzellen ermöglicht (Baxter et al. 2005). Daneben teilen sich die ET und die CMF auch Mutationen in Calretinin- und in einem Matrix-Metalloproteinase-Gen. Während für die PV und die ET in der Hauptsache supportive und medikamentöse, teils auch spezifisch gegen die JAK2 gerichtete, Therapien zum Einsatz kommen, kann im Falle der primären Myelofibrose bei jungen Patienten guten Allgemeinzustandes auch eine allo-HSZT als kurative Therapieoption erwogen werden (Hochhaus 2015).

Hinzu kommen MDS-Überlappungssyndrome wie beispielsweise myelodysplastisch/ myeloproliferative Neoplasien und das hypoplastische MDS mit aplastischer Anämie. Genomische Studien haben häufige Mutationen in diesen Syndromen identifiziert, die jedoch nicht spezifisch für die Diagnose sind. Die molekularen Merkmale sind heterogen (Chang 2021).

Von großer Bedeutung ist schließlich die chronisch myeloische Leukämie. Es kommt durch eine gesteigerte Granulopoese zu einer teils massiven Leukozytose (Hochhaus 2015). Die CML ist eine der selteneren Leukämieformen; 9% der Fälle bei Frauen, 8% der Fälle bei Männern, sind auf sie zurückzuführen. Das relative 5-Jahres-Überleben beträgt 79% (w) respektive 77% (m) (Robert Koch-Institut 2021).

Die erste Phase der CML kann jahrzehntelang bestehen, ohne lebensbedrohlich zu werden. In der Akzelerationsphase können aufgrund von Mutationen Anämie, Thrombopenie und eine starke Leukozytose auftreten. Neben der Funktionsstörung der Leukozyten und der erhöhten Anfälligkeit für Infektionen besteht auch die Gefahr von Organschäden durch ein Leukostasesyndrom. Die CML kann schließlich in eine AML übergehen, was als Blastenkrise bezeichnet wird. Ohne Behandlung beträgt die durchschnittliche Überlebenszeit in diesem Stadium nur noch wenige Monate. (Hochhaus 2015). Die Standardtherapie der chronischen und akzelerierten Phase stellt heutzutage eine Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) dar (Hochhaus et al. 2020). Bei Therapieresistenz gegenüber TKI, insuffizienter Hämatopoese, nicht medikamentös beherrschbarer Akzeleration oder in der Blastenkrise bleibt die allo-HSZT Mittel der Wahl (Hochhaus et al. 2020). Die 5-Jahresinzidenz einer allo-HSZT in der chronischen Phase einer CML beträgt, seit TKI etabliert sind, noch 9,7% (Lübking et al. 2019).

1.1.6 Multiples Myelom (MM)

Das Multiple Myelom ist Folge der klonalen Expansion pathologisch veränderter Plasmazellen. Die Diagnose kann anhand einer Knochenmarkpunktion (mind. 10% klonale Plasmazellen) oder der histologischen Sicherung einer extramedullären Manifestation gestellt werden (Gerecke et al. 2016). 2018 erkrankten 2800 Frauen und 3500 Männer neu an einem MM. Das mittlere Erkrankungsalter betrug 74 Jahre für Frauen und 72 Jahre für Männer, das relative 5-Jahres Gesamtüberleben lag bei Frauen bei 54%, bei Männern bei 56% (Robert Koch-Institut 2021).

Nicht jede Form bedarf einer Therapie; das sogenannte „smouldering myeloma“ und die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz können beobachtet werden, neigen aber zur Evolution zum Multiplen Myelom. Eine Therapieindikation begründet sich auf Basis der „CRAB“-Kriterien, also dem Vorliegen von Hypercalcämie, Niereninsuffizienz, Anämie oder knöcherner Läsionen (Gerecke et al. 2016). Ist eines der Kriterien erfüllt oder bestehen Symptome (etwa Knochenschmerz oder ein Hyperviskositätssyndrom), sollte die Therapie beginnen. Zunehmend gewinnen für asymptomatische Patienten auch

Biomarker wie ein hoher Plasmazellanteil im Knochenmark (>60%), ein hoher Anteil involvierter Leichtketten und MRT-morphologisch darstellbare Läsionen (mind. $n = 2$) Bedeutung als Indikatoren eines fälligen Therapiebeginns. Zudem existieren prognostisch ungünstige genetische Mutationen wie etwa die 13q-Deletion. Die klassische Einteilung nach Durie und Salmon wird mittlerweile zunehmend zugunsten der Einteilung im Sinne des neuen internationalen „Stagingsystems“ (ISS) verlassen (s. Abbildung 2) (Gerecke et al. 2016).

Internationales Staging System (ISS)

Stadium	Laborparameter	medianes Überleben (Monate)
I	Serumalbumin ≥ 35 g/L β2-Mikroglobulin < 3,5 mg/L	62
II	weder I noch III	44
III	β2-Mikroglobulin > 5,5 mg/L	29

Abbildung 2 zeigt die Korrelation der Biomarker "Serumalbumin" und β2-Mikroglobulin mit dem medianen Gesamtüberleben und bildet so die Risikostratifizierung nach ISS (Gerecke et al. 2016, S. 473).

Innerhalb des revidierten ISS ist im Stadium III inzwischen zusätzlich zur Erhöhung des Mikroglobulins eine Erhöhung der Laktatdehydrogenase (LDH) oder das Vorliegen einer zytogenetischen Hochrisikomutation gefordert (Palumbo et al. 2015).

Die klinische Präsentation ergibt sich teilweise aus den CRAB-Kriterien und umfasst etwa eine chronische Anämie, schmerzende Knochen, Nierenversagen, „Fatigue“ und B-Symptomatik, Immunschwäche durch defizitäre Antikörperbildung und durch die Verdrängung kompetenter Immunzellen oder Beschwerden im Rahmen eines Hyperviskositätssyndroms (Gerecke et al. 2016).

Die Therapie erfolgt abhängig von Alter und Allgemeinzustand. Neben der auto-HSZT werden immer mehr Substanzen wie Immunmodulatoren, Proteasominhibitoren, verschiedene Antikörper, CAR-T-Zellen oder Histon-Deacetylase-Inhibitoren in verschiedenen Kombinationen eingesetzt, sodass auch für diejenigen, die für eine Hochdosistherapie nicht in Frage kommen, gute Remissionsraten resultieren (Greil et al. 2021). Alle

systemischen Therapieformen, auch die auto-HSZT, zielen auf eine möglichst langanhaltende Remission ab, vermögen aber keine Heilung herbeizuführen. Den einzigen kurativen Therapieansatz verfolgt die allo-HSZT. Derzeit findet diese hauptsächlich im Rahmen klinischer Studien bei Patienten mit genetischen (bspw. 17p- oder 13q-Deletion), laborchemischen (stark erhöhte LDH) oder klinischen Risikofaktoren (Plasmazell-Leukämie, extramedulläre Manifestationen) statt (Schulz 2015). Auch das ISS-Stadium III kann als ein solcher Hochrisikofaktor angesehen werden. Knop et al. untersuchten etwa den Effekt einer Tandemtransplantation bei Patienten mit 13q-Deletion und konnten eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens für die Gruppe der allogen Transplantierten zeigen (Knop et al. 2014). Das mediane Überleben nach allo-HSZT betrug in einer prospektiven Arbeit von Luoma et al. 9,9 Jahre, für eine Tandemtransplantation 11,2 Jahre (Luoma et al. 2021).

1.1.7 Myelodysplastisches Syndrom

Das myelodysplastische Syndrom (MDS) fasst unterschiedliche klonale hämatopoetische Neoplasien zusammen, wobei genetisch (Vorliegen typischer Gendefekte) und morphologisch (typische Dysplasiezeichen der betroffenen Zellreihen) definierte MDS unterschieden werden. Im Gegensatz zur akuten Leukämie beläuft sich der Blastenanteil beim MDS in peripherem Blut und Knochenmark aber auf unter 20% (Khoury et al. 2022).

Die Inzidenz des MDS liegt bei etwa 5/100.000, wobei Frauen häufiger als Männer betroffen sind und sich ab dem 70. Lebensjahr ein deutlicher Anstieg der Krankheitshäufigkeit zeigt (30/100.000) (Neukirchen et al. 2011). Die Diagnose erfolgt oft nach auffälligen Blutbildkontrollen, in denen sich Zeichen einer Zytopenie einer oder aller drei hämatopeotischer Zellreihen zeigen. Demnach sind Fatigue, Blutungen, Infektanfälligkeit und weitere daraus resultierende Beschwerden mögliche Symptome. Unerlässlich ist die Untersuchung des Knochenmarks zwecks morphologischer und zytogenetischer Differenzierung (Platzbecker 2015)

Die Risikostratifizierung erfolgt anhand klinischer und zytogenetischer Parameter. Systeme wie das „Revised Prognostic Scoring System“ (IPSS-R) berücksichtigen neben

Blutbild und Alter auch zytogenetische Risikofaktoren zur Abschätzung der medianen Überlebenszeit und des Risikos eines Übergangs in eine AML (Khoury et al. 2022). Die Therapie fußt in Niedrigrisikokonstellationen in supportiven Maßnahmen wie Bluttransfusionen, der Gabe hämatopoetischer Wachstumsfaktoren oder immunmodulatorischer Substanzen wie Lenalidomid und von Immunsuppressiva. In Hochrisikokonstellationen kommen Chemotherapeutika (u.a. hypomethyliernde Agenzien wie Azacitidin) aber auch Cytarabin zum Einsatz. Die einzige kurative Therapieoption stellt hingegen eine allo-HSZT dar (Santini 2022).

Innerhalb der IPSS-Gruppen schwankt das mediane Überleben je nach Risikoprofil; in Niedrigrisikofällen können mehr als zehn Jahre auch ohne allo-HSZT erreicht werden, in Hochrisikofällen beträgt das Überleben oft nur mehrere Monate (Platzbecker 2015).

Für niedrige und intermediäre Risikoprofile resultiert die größte Steigerung des Gesamtüberlebens durch allo-HSZT erst bei einem Rezidiv. Für Hochrisikoprofile ergibt sich ein Überlebensvorteil durch eine allo-HSZT, wobei das Rezidivrisiko von Genotypen abhängig bleibt (DeFilipp et al. 2023). In den Hochrisikogruppen konnte im etwa dreijährigen Intervall durch eine allo-HSZT eine Steigerung des Gesamtüberlebens auf 47,9% gezeigt werden. Im Vergleich betrug dieses bei Therapie mit hypomethylierenden Agenzien oder „best supportive of care“ (BSC) 26,6% (Nakamura et al. 2021).

1.2 Die allogene Stammzelltransplantation

1.2.1 Indikationen für eine allogene Stammzelltransplantation

Seit den ersten Versuchen durch Donnal Thomas in den 1950er Jahren (Thomas et al. 1957) wurde das Prinzip der allogenen Stammzelltransplantation stetig weiterentwickelt. Es handelt sich um eine Intervention, die das erkrankte, blutbildende System eines Betroffenen durch Transplantation, möglichst HLA („human leukocyte antigens“) -identer, Spenderzellen ersetzt (Hemmati 2018). Transplantiert werden Blutstammzellen, die über die Möglichkeit verfügen, sich im neuen Organismus zu Angehörigen aller drei

Blutzellreihen zu differenzieren, zu vermehren und so das hämatopoetische System des Empfängers zu ersetzen (Rank und Kolb 2015).

2022 wurden in Deutschland 3247 allo-HSZT durchgeführt. Bei einem Großteil davon (3005) handelte es sich um die erste. Die AML (1454 Transplantationen) stellte darunter die häufigste Indikation dar. 358 Transplantationen wurden bei ALL durchgeführt. 657 wurden aufgrund von MDS und MPN durchgeführt. Unter den Ersttransplantationen überwog der Anteil nicht verwandter Spender mit 2272 Fällen deutlich gegenüber dem, der 733 verwandten Spender. Unter den verwandten Spendern waren 2022 436 HLA-ident. 305 wiesen HLA-Disparitäten auf (Deutsches Register für Stammzelltransplantationen 2023).

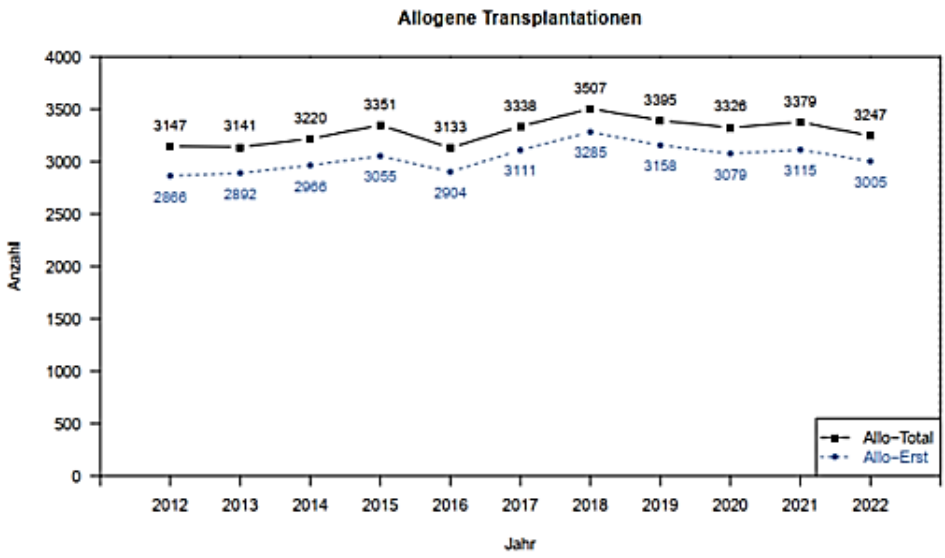

Abbildung 3 Entwicklung der Fallzahlen der allo-HSZT in Deutschland. Gezeigt wird die Entwicklungen der Fallzahlen sowohl erstmalig erfolgter allo-HSZT, als auch die Gesamtzahl der bis 2022 durchgeführten allo-HSZT in Deutschland (Deutsches Register für Stammzelltransplantationen 2023, S. 13).

1.2.3 Spendersuche und Transplantatgewinn

Verwandte wie fremde Personen kommen für die Stammzellspende in Betracht. Der Erfolg hängt von mehreren, spender- und empfängerbezogenen Faktoren ab (Klein und Sato 2000). Die Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger beruht wesentlich auf der Übereinstimmung ihrer HLA-Merkmale. Darunter werden Antigene menschlicher Zellen verstanden, die unter anderem dem Immunsystem die Unterscheidung von Zellen des eigenen und eines fremden Körpers erlauben. Sie werden auf Chromosom 6 kodiert. Die meisten Körperzellen exprimieren Klasse I-HLA-Proteine wie HLA A, B und C. Daneben existieren Klasse II-Proteine wie DRB und DQB. Sie werden hauptsächlich von Immunzellen exprimiert (Klein und Sato 2000).

Von Interesse für die allo-HSZT sind die Merkmale A, B, C, DRB1 und DQB1 (jeweils väterlicher- und mütterlicherseits). Eine zehnfache Übereinstimmung definiert eine HLA-idente, alles weitere eine nur teilkompatible Spender-Empfängersituation (Müller et al. 2014).

Es existieren zwei verschiedene Möglichkeiten, zu transplantierende Zellen zu gewinnen: Die periphere Blutstammzellspende, bei der CD34-positive Stammzellen aus dem Blut des Spenders nach Applikation des Granulozyten-koloniestimulierenden Faktors (G-CSF) gewonnen werden. Die zweite Möglichkeit besteht darin, Stammzellen direkt aus dem Knochenmark des Spenders zu gewinnen. In Abhängigkeit von der Erkrankung und Spendersituation wird das eine oder andere Verfahren bevorzugt (Rank und Kolb 2015). Die GvHD-Raten variieren, für die chronische wie für die akute Form, zwischen beiden Stammzellquellen. Nach peripherer Entnahme kommt es bei 12% der Patienten, bei Knochenmarkspenden jedoch nur bei 7% der Patienten zu mindestens drittgradiger aGvHD. Für die cGvHD resultieren 14% und 2,5% (Mehta et al. 2021).

1.2.4 Die Konditionierungsphase

Die Vorbereitung des Empfängers auf die Knochenmarkspende beschreibt die Konditionierungsphase. Mithilfe verschiedener Chemotherapeutika und teils einer Ganzkörperbestrahlung (TBI) sollen eine Myeloablation herbeigeführt, maligne Zellen ausgeschaltet und das Anwachsen („Engraftment“) neuer Zellen ermöglicht werden (Hemmati 2018). Man unterscheidet die nebenwirkungsreicheren myeloablativen Konditionierungsregime (MAC) für tendenziell „jüngere, fittere“ Patienten und die dosisreduzierten Regime (Hemmati 2018). Das Konditionierungsregime wird vor Transplantation in Abhängigkeit der Erkrankung, des Alters, vorliegender Komorbiditäten und des Allgemeinzustands individuell festgelegt. Myeloablative Regime sind stark zytotoxisch und werden für ansonsten gesunde Patienten, regelhaft im Alter unter 55 Jahren, verwendet. Sie kombinieren verschiedene Zytostatika, können eine TBI einschließen und haben den Vorteil einer höheren antineoplastischen Wirksamkeit (Bacigalupo et al. 2009).

Daneben existieren reduzierte und auch auf das Minimum der Dosis begrenzte Regime (sog. reduced-intensity-conditionings, „RICs“, und minimal-intensitiy conditionings, „MICs“). Hier werden die Dosen der verwendeten Zytostatika und / oder der Ganzkörperbestrahlung angepasst. Diese Regime gelten als besser verträglich und ermöglichen eine Stammzelltransplantation auch für Patienten, bei denen eine myeloablative Therapie zu belastend wäre (Hemmati 2018).

Beim dosisreduzierten Procedere werden die Chemo- und Radiotherapiedosen etwa 30% niedriger als beim MAC-Regime gehalten, womit es sich zwischen dem MAC- und dem MIC-Regime einordnet. MIC-Regime nehmen eine Sonderrolle ein, da sie die geringsten Zytopenieausmaße hervorrufen und nicht zwingend die folgende Transplantation fremder Blutstammzellen erfordern (Bacigalupo et al. 2009). Studien zeigen vergleichbare Rezidivraten von 30% nach zehn Jahren bei myeloablativen und dosisreduzierten Verfahren. Zu diesem Zeitpunkt ist die nicht-rezidivbedingte Mortalität bei den RIC-Regimen von 26% auf 16% reduziert, signifikant in der Altersgruppe zwischen 41-60. Sie weisen dabei weniger akute Nebenwirkungen auf. So sinkt die Dauer der Neutropenie im Mittel auf 13 Tage und es kommt zu weniger Bakteriämien (Servais et al. 2011). Die Inzidenz der

Spätnebenwirkungen ist vergleichbar. Fasslrinner et al. zeigten in ihrer Arbeit ein Risiko von 6% für die Entwicklung sekundärer Neoplasien in beiden Gruppen und marginale Vorteile von 11% vs. 12% im Falle pulmonaler und von 8% vs. 9% in dem kardialer Nebenwirkungen (Fasslrinner et al. 2018).

In einer weiteren Arbeit zeichnete sich eine Reduktion der GvHD-Risiken durch RIC-Regime ab; das relative Risiko für die Entwicklung einer aGvHD betrug 0,6 und für die einer cGvHD 0,69 (Aoudjhane et al. 2005).

1.2.5 Die allogene Stammzelltransplantation

Ist die Konditionierung erfolgt, werden die Stammzellen intravenös infundiert. Anhand des Blutbildes lässt sich im Verlauf das Engraftment der einzelnen Zellreihen überwachen. Bis dahin befindet sich der Empfänger in der Aplasiephase. Die zusätzliche Gabe von Immunsuppressiva (z.B. Cyclosporin A) dient der GvHD-Prophylaxe. Die Dauer der Aplasiephase ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Sie variiert unter anderem je nach Stammzellenquelle, Grunderkrankung, Zahl der transplantierten Stammzellen, dem Konditionierungsregime sowie auch dem Ausmaß der GvHD-Prophylaxe und liegt im Schnitt bei 10-14 Tagen (Leather und Wingard 2015).

1.2.6 Komplikationen der allogenen Stammzelltransplantation

Die Komplikationen einer allo-HSZT sind mannigfaltig und können über einen langen Zeitraum hinweg entstehen. Da angenommen wird, dass sie wesentlich zur Krankheitslast beitragen und somit auch psychologische Variablen beeinflussen können, werden sie besonders betrachtet.

Allgemeine Nebenwirkungen

Während der Konditionierung (und auch durch alle anderen in der Folge verwendeten Medikamente wie Immunsuppressiva) entstehen in der Akutphase substanz- und verfahrensspezifische Nebenwirkungen durch Bestrahlung und applizierte Medikamente. Dazu

gehören v.a. Fieber, Infektionen, Blutungen, Mukositis und Durchfälle (Rank und Kolb 2015). Eine Ganzkörperbestrahlung kann u.a. zu Erythemen, Enanthemen, Mukositis, Alopezie, Zeugungsunfähigkeit und Sehstörungen führen (Rank und Kolb 2015).

Infektionen und Immundysfunktion

Ein besonderes Risiko geht von Infektionen in Neutropenie aus. Das Keimspektrum erstreckt sich über Bakterien, Virusreaktivierungen und Pilze. Unterschiedliche Infektionen treten zu unterschiedlichen Zeitpunkten verschieden häufig auf. Grob können drei Phasen unterschieden werden (Leather und Wingard 2015):

Phase 1, vor dem Engraftment: Diese Phase ist durch Neutropenie und Schäden an den ebenfalls rasch proliferierenden Zellen der Schleimhäute charakterisiert (Leather und Wingard 2015). Die Prävalenz von Bakteriämien kann auf 55% geschätzt werden. Sie treten zu 59% innerhalb der ersten 30 Tage nach Transplantation auf und prädizieren ein schlechteres Gesamtüberleben (*HR* = 2,48) (Carreira et al. 2022).

Urheber bakterieller Infekte sind überwiegend grampositive Spezies, die unter anderem über intravenöse Katheter und teilweise auch über den mukositisch geschädigten Gastrointestinaltrakt einfallen (Leather und Wingard 2015).

Phase 2, nach dem Engraftment (Leukozyten > 1G/l): In dieser Phase erholt sich die Neutrophilenzahl. Es dominieren Pilz- und Virusinfekte, v.a. durch CMV, EBV, Pneumocystis und auch durch Candida-. und Aspergillusstämme. Das Ausmaß der Infektanfälligkeit hängt aber zusätzlich davon ab, ob es zu einer GvHD und somit zur Notwendigkeit einer immunsuppressiven Therapie kommt (Leather und Wingard 2015). Die Rate an CMV-Reaktivierungen beträgt bei positiven Empfängern bis zu 90%, bei negativen Empfängern 10% (Annaloro et al. 2020). Die Rate an EBV-Infekten betrug in einer retrospektiven Arbeit 27,6% (Bao et al. 2016). Eine weitere Arbeit taxierte die Inzidenz invasiver Mykosen innerhalb des ersten Jahres nach allo-HSZT auf 10,3%. Davon entfielen 64,3% auf Aspergillus-, 25% auf Candida- und 10,7% auf Pneumocystis-Infekte (Harrison et al. 2015).

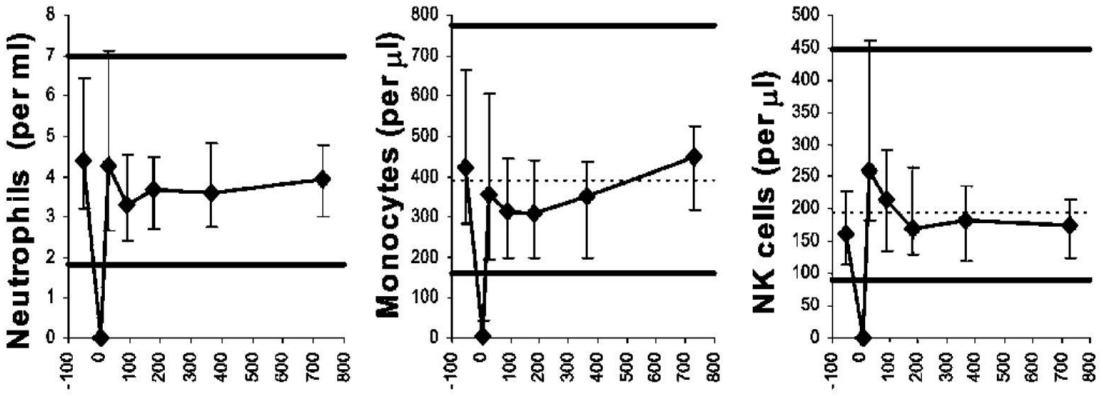

Abbildung 4: Die neutrophilen Granulozyten erholen sich rasch nach dem initialen Nadir. Dem folgt die Erholung der Monozyten und NK-Zellen, wodurch nach dem Engraftment zunächst die inerte Immunität wiederhergestellt wird. Gestrichelte Linie: Median, dicke Linien: 5te- und 95te Perzentile (Storek et al. 2008, S. 427).

Phase 3, Spätphase: Sie beginnt etwa 100 Tage nach der Transplantation und ist durch die Erholung der B- und T-Zell-immunität gekennzeichnet. Verstärkte Immunsuppression durch GvHD kann diesen Prozess verzögern (Leather und Wingard 2015).

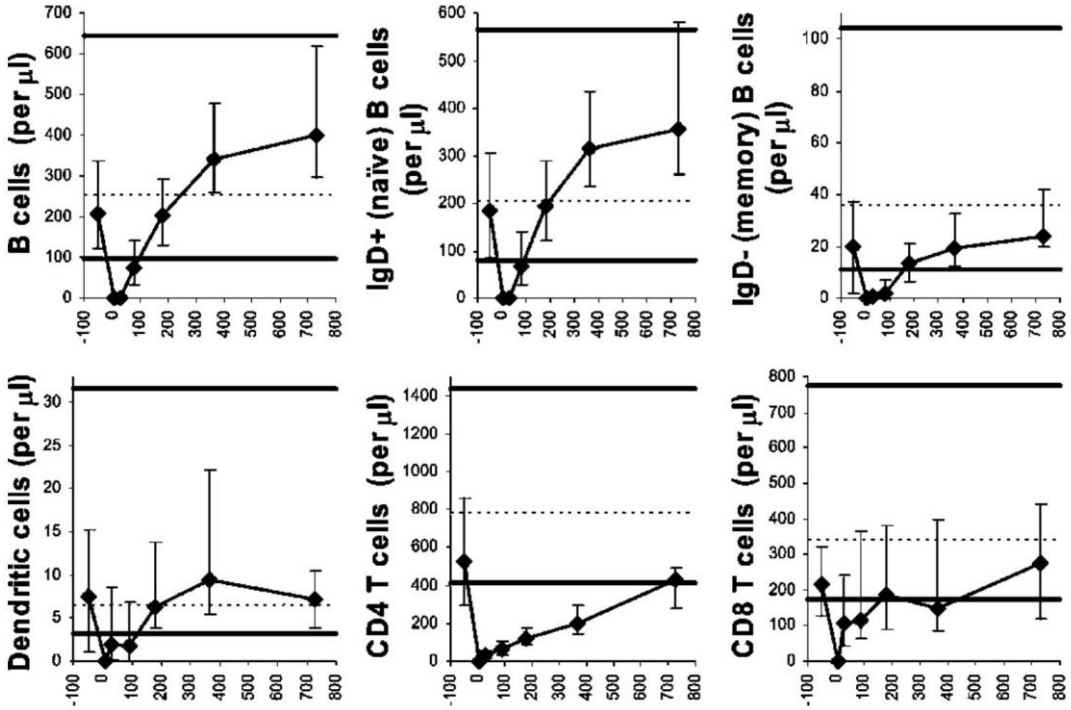

Abbildung 5: Die Erholung der Lymphozyten folgt im späteren Verlauf. Zunächst kommt es zum Anstieg der CD8-positiven T-Lymphozyten, die Regeneration der CD4-positiven T-Lymphozyten nimmt längere Zeit in Anspruch. Während es zu einer Erholung der naiven B-Zellen innerhalb der ersten etwa 100-200 Tage kommt, hängt die Reifung zu B-Gedächtniszellen hinterher und kann Jahre in Anspruch nehmen. Ein Mangel dendritischer, antigenpräsentierender Zellen kann dazu beitragen (wobei Abb. 5 nur im Blut zirkulierende Vertreter widerspiegelt). Gestrichelte Linie: Median, dicke Linien: 5te- und 95te Perzentile (Storek et al. 2008, S. 427).

Die Rekomposition des Immunsystems bis zur Rückkehr einer kompetenten Immunantwort nach allogener Stammzelltransplantation ist ein komplexer Vorgang, ausgeführt in den Abbildungen 4 und 5 (Storek et al. 2008).

Neben der GvHD stellt der Erhalt eines Transplantats eines nicht-verwandten Stammzellspenders, unabhängig vom Vorliegen einer GvHD, ein Risiko für das Auftreten eines Infekts dar. Abgesehen von einem Rezidiv sind späte Infektionen eines der hauptsächlichen Risiken im weiteren Verlauf (Ochs et al. 1995). So beträgt die Inzidenz infektiöser Komplikationen auch zwei Jahre nach Transplantation noch 17% (Bieri et al. 2011).

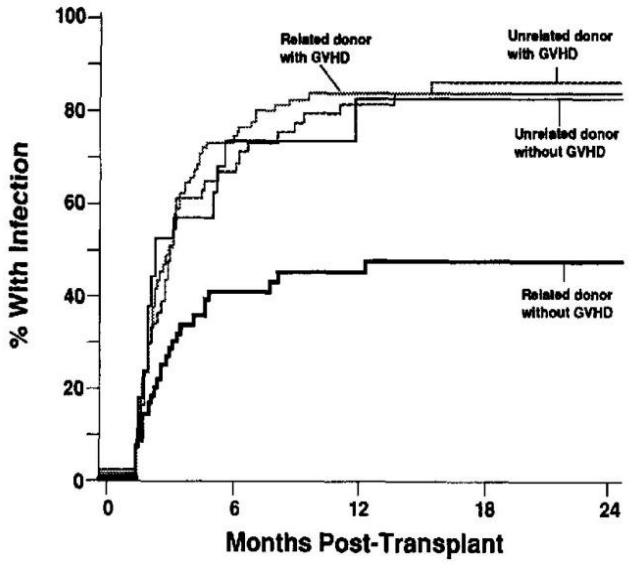

Abbildung 6: Im Verlauf von 24 Monaten nach Transplantation und myeloablativer Konditionierung erweist sich die Spende eines nicht-verwandten Spenders als Risikofaktor für Infekte. Ebenso stellt die GvHD ein Risiko dar. Die Kombination aus beiden steigert das Risiko hingegen nicht mehr deutlich (Ochs et al. 1995, S. 3983).

Graft versus Host-Disease

Die Graft-versus-Host-Disease (GvHD) stellt eine wesentliche Nebenwirkung der allo-HSZT dar. Man unterscheidet die akute (<100d nach allo-HSZT) und die chronische GvHD (>100d nach allo-HSZT) (Cutler und Antin 2016). Als Risikofaktoren für die Entstehung gelten u.a. HLA-Disparitäten, die Diagnose einer CML und ein hohes Alter der Stammzellspender. Eine Transplantation peripherer Blutstammzellen und ein höheres Patientenalter begünstigen eher die Entwicklung einer cGvHD, wohingegen die konditionierende TBI das Risiko einer aGvHD steigert (Flowers et al. 2011).

Akute Graft versus Host-Disease

Etwa 34% der Patienten entwickeln eine akute GvHD bei Spenden verwandter Spender, etwa 52% bei solchen nicht-verwandter Spender. Für die Grade III-IV ergeben sich 16% bzw. 21% (Ringdén et al. 2009). Sie entsteht, wenn Spender-T-Lymphozyten Epitope von Empfängerproteinen als fremd erkennen. Es kommt zum "Angriff" des Transplantats auf den neuen Organismus. Als Ziel kommen neben MHC-Komplexen auch kleinere Peptide, die Minor-Histokompatibilitätsantigene, in Frage (Zeiser und Blazar 2017).

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die verschiedenen Symptome und deren Graduierung gemäß der Arbeit von Harris und Kollegen (Harris et al. 2016).

Am häufigsten kommt es zur Haut-GvHD, die etwa drei Viertel der Patienten mit aGvHD betrifft. Bei 20% entwickelt sich eine hepatische GvHD (Cutler und Antin 2016), die zu Ikterus und einem Anstieg der Transaminasen führen kann und insgesamt am seltensten vorkommt (Harris et al. 2016). Die Häufigkeit der Manifestation am oberen GI-Trakt (OGI) wird heterogen zwischen 24% und 60% angegeben, die Rate diagnoseweisender bioptischer Sicherungen schwankt. Der Befall des unteren GI-Trakts ist unter allen Manifestationsorten der am ehesten lebensbedrohliche (Harris et al. 2016).

Die primäre Therapie erfolgt mit Steroidpräparaten, Dosis und Applikationsart hängen von der Ausprägung der GvHD ab (Cutler und Antin 2016).

Tabelle 2 *Kriterien der aGvHD-Graduierung. Beim OGI-Trakt wird die Abwesenheit von Beschwerden mit Grad 0 und die Anwesenheit von Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Gewichtsverlust, ohne weitere Unterteilung, mit Grad 1 angegeben. Anhand der organbezogenen Ausprägungen wird ein Gesamtwert ermittelt, dem unteren Tabellenteil zu entnehmen (Harris et al. 2016).*

	Haut	**Darm**	**Leber**
Stadium	*Klinisches Bild*	*Diarrhoe ml/Tag*	*Bilirubin mg/dl*
0	Kein Erythem/Exanthem	Diarrhoe <500 ml/Tag	Bilirubin <2 mg/dl
1	Makulopapulöses Exanthem: <25% der KOF	Diarrhoe 500-1000 ml/Tag oder 3 – 6 Stühle/Tag; Übelkeit	Bilirubin 2 – 3 mg/dl
2	Makulopapulöses Exanthem: 25-50% der KOF	Diarrhoe 1000-1500 ml/Tag oder > 6 Stühle/Tag	Bilirubin 3 -6 mg/dl
3	Generalisiertes Exanthem	Diarrhoe >1500 ml/Tag	Bilirubin 6 - 15 mg/dl
4	Generalisiertes Exanthem mit Blasenbildung und Desquamation > 5% KOF	Starke Bauschmerzen, ggf. Ileus oder blutiger Stuhlgang	Bilirubin >15 mg/dl

Gesamtschweregrad	**Beschreibung**
I	Stadium 1-2 der Haut ohne Leber- oder GI-Beteiligung
II	Stadium 3 der Haut, ggf. mit Stadium 1 anderer Organsysteme
III	Stadium 2-3 der Leber, ggf. Stadium 2-3 des unteren GI-Traktes, Stadium 0-3 der Haut oder Stadium 0-1 des OGI-Traktes
IV	Stadium 4 eines Organsystems, ggf. mit Befall des OGI-Traktes

Das Auftreten einer aGvHD prädiziert nicht unweigerlich das spätere Auftreten einer cGvHD und eindeutige Einflüsse auf Überlebens- und Rezidivraten ergeben sich nicht (Shokouhi et al. 2015).

Chronische Graft versus Host-Disease

In 30-40% kommt es zur Entwicklung einer chronischen GvHD (Arai et al. 2015). Einige Quellen gehen bei nicht-verwandten Spendern von bis zu 50% und bei verwandten von etwa 42% aus (Ringdén et al. 2009). Die Inzidenz stieg in den vergangenen Jahren an, zurückzuführen auf die vermehrten allo-HSZT älterer Patienten, die zunehmenden Transplantationen mit nicht-verwandten Spendern oder zwischen unterschiedlichen Geschlechtern sowie auf die gehäufte Verwendung peripher Blutstammzellen. Zu 91% entwickelt sich die cGvHD innerhalb des ersten Jahres nach allo-HSZT (Arai et al. 2015).

Mit Infektionen und der Konditionierungstherapie assoziierte lokale Entzündungsstimuli führen zur Rekrutierung von T-Zellen. Später kommt es zur Bildung alloreaktiver T- und B-Zellen bei parallelem Mangel regulatorischer Immunzellen. Es können diverse Organsysteme befallen werden. Am häufigsten kommt es zur Manifestation an der Haut, der Mundschleimhaut, den Augen und an inneren Organe wie Leber, Lungen und Geschlechtsorganen. Auch eine Reihe weiterer Organe kann betroffen sein (Arai et al. 2011). Das Krankheitsbild ist dementsprechend vielfältig und zeigt oft fibrotische Veränderungen betroffener Organe. Die Schwere der cGvHD wird gemäß des NIH-Konsens (National Institute of Health) zwischen 0 (=asymptomatisch) und 3 (=schwere Ausprägung) hinsichtlich der oben genannten Organsysteme graduiert (Carpenter et al. 2015).

Vornehmlich erfordert die Diagnose eine klinische Einschätzung, zwecks differentialdiagnostischer Einordnung kann aber die histologische Absicherung nötig werden. Die Therapie erfolgt stadienadaptiert mittels Methylprednisolon, wobei eine Reihe anderer Immunsuppressiva erprobt wird (Carpenter et al. 2015). Für steroidrefraktäre Verläufe wird zunehmend Ruxolitinib eingesetzt (Zeiser et al. 2021). Die extrakorporale Photapherese (ECP) findet als Mittel zweiter Wahl Verwendung. Eine mögliche prophylaktische Verwendung ist Gegenstand aktueller Forschung (Drexler et al. 2020).

Das Auftreten einer cGvHD stellte in Wongs prospektiver Studie einen Risikofaktor für subjektiv als schlechter empfundene Lebensqualität dar (Wong et al. 2010). Trotz aller assoziierten Morbidität: der cGvHD liegt ein ähnlicher Mechanismus wie dem nützlichen Graft versus Leukemia-Effekt zugrunde. Auch wenn die Datenlage nicht einhellig eine Assoziation verbesserten Gesamtüberlebens mit dem Auftreten einer cGvHD beweist, zeigte eine Arbeit in der Subgruppe der AML-Patienten ein etwa dreifach besseres Gesamtüberleben und eine circa dreifach niedrigere Rezidivrate nach cGvHD und allo-HSZT (Shokouhi et al. 2015). Ringdén et al. konnten eine geringere Rezidivrate für alle indikationsgebenden Erkrankungen zeigen (Ringdén et al. 2009).

Transplantatversagen und -Insuffizienz

Primäres Transplantatversagen tritt auf, wenn bis zum 28. Tag nach der Transplantation kein Engraftment eintritt. Sekundäres Transplantatversagen liegt vor, wenn die Zellzahlen aufgrund einer Reaktion des Empfängerimmunsystems gegen die transplantierten Zellen wieder unter die Werte der Engraftmentschwelle fallen (Ozdemir und Civriz Bozdağ 2018). In etwa 5,6% der Fälle kann es zu einem Transplantatversagen kommt es, wobei nur ca. 0,6 % der Transplantate primär versagen. Das Risiko steigt bei AB0- und HLA-Inkompatibilität, bei Spenden, die von nicht-verwandten Spender stammen, bei dosisreduzierten Konditionierungsregimen und bei einer geringeren Zahl transplantierter Zellen. Bei Patienten mit malignen hämatologischen Krankheiten sinkt das 5-Jahres-Überleben bei Transplantatversagen von 53% auf 22% (Olsson et al. 2013).

1.2.7 Behandlungsergebnisse

Die 100-Tage Mortalität einer allo-HSZT ist ein Maß für den Transplantationserfolg und hängt von verschiedenen Faktoren wie der jeweiligen Krankheit und Risikokonstellation und dem Maß der HLA-Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger ab. Tabelle 3 stellt 100-Tagemortalität basierend auf den Daten des siebten „European Society für Blood and Marrow Transplantation“ (EBMT)-Reports bei den häufigsten Erkrankungen dar (Duarte et al. 2019).

Tabelle 3 *100-Tage-Mortalitäten der jeweiligen Erkrankungen nach allo-HSZT. Im Falle der AML und ALL wird unterschiedlichen Risiken, abhängig vom Maß der Remission und teils der Zytogenetik, Rechnung getragen. In der ersten Spalte finden sich Werte für Matched sibling donors (MSD, HLA-idente Geschwister), in der zweiten für matched unrelated donors (MUD, nicht verwandte Spender, 8/8, 10/10, 9/10 mit Missmatch hinsichtlich DQB1). CR1: Erste Kompelltremission, CR2: Zweite Komplettremission, Philadelphia neg./pos.: Vorliegen einer Philadelphia-Translokation (Duarte et al. 2019).*

Krankheit	MSD	MUD
AML, CR1	4,4%	5,1%
AML, mind. CR 2	5,1%	6,3%
ALL, CR1, Philadelphia neg.	2,2%	4,2%
ALL, CR1, Philadelphia pos.	5,1%	6,1%
MDS	7,0%	11,5%
Erworbene sAA	5,1%	11,9%

In ihrer retrospektiven Betrachtung fanden Shouval et al. für allo-HSZT, die in den Jahren 2011-2015 durchgeführt wurden, ein 3-Jahresüberleben von 50,5%. Ein Einflussfaktor ist die Art der Stammzellspende: HLA-idente Geschwisterspenden erreichen bis zu 54,6 %, wohingegen bspw. haploidente Spenden nur 44,2% erreichen. Über alle Gruppen hinweg steigt allerdings die Überlebensrate seit 2001 und der Nachteil, der nicht HLA-identen Spenden wird vermittels angepasster Konditionierung und immunsuppressiver Therapien geringer. Die 3-Jahresrezidivrate liegt im selben Zeitraum über alle Gruppen gemittelt und unter Einschluss aller Indikationen bei 34,1% (Shouval et al. 2019). In einer Analyse zeigten Bhatia et al., dass Patienten auch 30 Jahre nach allo-HSZT noch eine Reduktion der Lebenserwartung um 20,8% (entsprechend 8,7 Jahren) im Vergleich zu einem Normkollektiv erleiden (Bhatia et al. 2021).

1.3. Psychologische Konstrukte

1.3.1 Depressivität

Unter einer Depression wird eine pathologische Gemütsstörung mit Neigung zu niedergedrückter Stimmung, Freud- und Interessenlosigkeit aufgefasst. Der Zustand ist nicht situationsabhängig. Dies grenzt die Depression von Depressivität ab, die, ohne immer krankhaft zu sein, einen Zustand von Verstimmung oder Traurigkeit bezeichnet, der unter bestimmten Bedingungen verstärkt zu Tage treten kann. Nahezu jeder Fünfte erkrankt im Laufe des Lebens an einer Depression (Malhi und Mann 2018).

Verschiedene Meta-Analysen weisen darauf hin, dass Depression einen Prädiktor erhöhter Mortalität bei Tumorpatienten darstellt (Satin et al. 2009; Pinquart und Duberstein 2010). Das Vorhandensein depressiver Symptome war in Satins Meta-Analyse mit einer um 25% gesteigerten Mortalität onkologischer Patienten assoziiert (Satin et al. 2009). Gleichzeitig kommt es bei onkologischen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen häufiger zu Depressionen. Die Prävalenz von Depression bei onkologischen Patienten variiert, ist aber bei hämatologischen Neoplasien groß. Etwa 25% der Betroffenen erfüllten in einer Meta-Analyse die diagnostischen Kriterien einer Depression. Im gesunden Vergleichskollektiv waren dies nur 4%. Das größte Risiko besteht innerhalb des ersten Jahres (Krebber et al. 2014). Nichtsdestotrotz erhält nur ein geringer Teil der Betroffenen Therapieangebote (Walker et al. 2014).

1.3.2 Depressivität bei hämatologischen Neoplasien

Schon ältere Daten deuten auf einen negativen Einfluss depressiver Symptome auf das Überleben einer allo-HSZT hin. (Colón et al. 1991). Ding und Kollegen zeigten bei depressiven AML-Patienten ein durchschnittlich um zehn Monate verringertes Gesamtüberleben (Ding et al. 2019). Die Datenlage ist aber heterogen: In einer Metaanalyse, die mehr als 22.000 Patienten umfasste, wurde ein Einfluss von Depressivität auf das Überleben bei allo-HSZT nur in knapp der Hälfte der Fälle aufgedeckt (Guillaume et al. 2023).

Insbesondere stellt auch die allo-HSZT eine Gefahr für die Entwicklung von Depressivität dar: Es kommt während der Transplantationsphase zu einem graduellen Anstieg der Symptome bis zum Höhepunkt ab dem siebten Tag nach der Transplantation, was wiederum mit dem Maximum physischer Symptome zusammenfällt. Zu diesem Zeitpunkt erfüllten in einer Arbeit von Seo et al. 60% der Patienten die Diagnosekriterien einer Depression qua Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Innerhalb der nächsten sieben Tage kommt es zur teilweisen Rückbildung (Prieto et al. 2005; Seo et al. 2019).

1.3.3 Depressivität und Lebensqualität

Mehrere Arbeiten deuten darauf hin, dass depressive Störungen sich zu Lasten der Lebensqualität auswirken (Hansson 2002). Saarni et al. wiesen nach, dass sie unter allen gängigen psychischen Syndromen den größten Verlust qualitätsadjustierter Lebensjahre bedingen (Saarni et al. 2007). Auch für Brustkrebspatientinnen findet sich ein solcher Zusammenhang, wobei Yen und Kollegen darauf verweisen, dass dieser auch bei einer Vergleichskohorte benigne Erkrankter vergleichbar groß war (Yen et al. 2006). Für die allo-HSZT ist der prädiktive Wert von Depressivität für die Lebensqualität ungenügend untersucht. Eine retrospektive Arbeit zeigte den negativen Einfluss auf die psychische Domäne der Lebensqualität (Kenzik et al. 2015).

1.4 Körperliche Aktivität

Eine geläufige Empfehlung zur mindesten täglichen Aktivität beträgt 600 MET-Minuten (das Produkt des metabolischen Äquivalents körperlicher Tätigkeiten verschiedener Intensität und der damit verbrachten Zeit) wöchentlich (Kyu et al. 2016). Im Vergleich zweier Kollektive, wies dasjenige, das mehr als sechs Stunden täglich sitzend zubrachte und wöchentlich weniger als 24,5 MET-Stunden (Produkt des metabolischen Äquivalents einer Tätigkeit und der Zeit in Stunden) körperlicher Aktivität verzeichnete, eine erhöhte Mortalität auf (HR =1,94 bei weiblichen und HR =1,48 bei männlichen Teilnehmern). Ein Zusammenhang wurde hauptsächlich mit kardiovaskulären Todesfällen angenommen

(Patel et al. 2010). 2015 beobachteten Patel et al. bei gering aktiven Frauen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Mamma- und Ovarialkarzinomen (RR =1,1 und RR =1,43) sowie für multiple Myelome (RR =1,65) (Patel et al. 2015).

Keine der Studien differenzierte nach dem Maß oder der Art der Betätigung, sie unterschieden einzig Sitzen von jeglicher Art körperlicher Betätigung. Eine US-amerikanische Meta-Analyse demonstrierte, dass eine Steigerung der wöchentlichen MET-Minuten eine zunehmende Reduktion des Risikos für Colon- und Brustkrebs induziert: Zwischen 600-3999 METmin/wk zeigte sich eine Reduktion des Risikos für Kolonkarzinome um 10% und für Mammakarzinome um 3%. Eine Steigerung auf 4000-7999 METmin/wk bewirkte die Reduktion um 17%, respektive 6% und eine auf mindestens 8000 METmin/wk um 21% und 14% (Kyu et al. 2016).

1.4.1 Körperliche Aktivität bei hämatologischen Neoplasien

Gleiches deutet sich für das Auftreten von Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) an: Bei Frauen führte mehr Aktivität zu einer, knapp nicht signifikanten, 20-30%igen Reduktion der NHL-Inzidenz, bei Männern nicht (Teras et al. 2012). Dimeo et al. beschrieben schon weit früher, dass auch Patienten, die sich einer HSZT unterziehen, körperliches Training tolerieren. Eine Steigerung der MET-Minuten erlaubte den Patienten die schnellere körperliche Erholung (Dimeo et al. 1996). In einer folgenden Interventionsstudie konnte dieser Effekt bestätigt werden. Gleichzeitig waren das Schmerzniveau, die Schwere von Diarrhoen sowie die Dauer des Krankenhausaufenthalts und der Neutropenie nach auto-HSZT durch tägliches Training signifikant vermindert. So benötigten in der Interventionsgruppe 25% der Patienten keine Analgetika, in der Kontrollgruppe nur 3%. Die Dauer der Neutropenie war im Mittel um einen Tag reduziert (Dimeo et al. 1997). Eine Meta-Analyse zeigte später keinen Einfluss von Trainingsprogrammen auf das Auftreten von GvHD oder das Überleben einer allo-HSZT. Allerdings ist diese auf drei Studien limitiert (Liang et al. 2018). Die Datenlage ist aber auch hier nicht eindeutig: Eine Arbeit von Wiskemann et al. berichtete eine Senkung der nicht-rezidivabhängigen und totalen Mortalität durch körperliches Training (Wiskemann et al. 2015).

1.4.2 Körperliche Aktivität und Lebensqualität

Körperliche Aktivität steigert die Lebensqualität im Allgemeinen (Anokye et al. 2012) und für Tumorpatienten im Speziellen (Burke et al. 2017). Auffällig ist, dass durch körperliche Aktivität nicht nur die physische, sondern auch alle weiteren Domänen der LQ positiv beeinflusst werden können (Burke et al. 2017). Nach HSZT kann eine bessere Belastbarkeit auch zu einer besseren LQ beitragen (Dimeo et al. 1996). In einer randomisierten Studie allogen stammzelltransplantierter Patienten konnte der positive Einfluss täglichen aeroben Trainings während der Konditionierungsphase auf die Lebensqualität der Teilnehmer demonstriert werden. So verbesserte sich die berichtete LQ in der Interventionsgruppe um 7,7%. In der Kontrollgruppe nahm sie um 9.9% ab (Baumann et al. 2011). Eine Meta-Analyse bestätigt diesen Trend, wobei sich positivere Einflüsse andeuten, wenn eine Steigerung der körperlichen Aktivität schon vor der Transplantation stattfindet und eindeutige Effekte nur in vier von neun Arbeiten nachzuweisen waren (Liang et al. 2018).

1.5 Das Patientenalter

Der Verlauf und das Überleben einer „Krebsdiagnose“ kann vom Alter abhängen. Jüngere Patienten haben oftmals eine bessere Prognose. Bezogen auf leukämische Erkrankungen entfallen 29,8% der Todesfälle auf die Gruppe der 75- bis 85-jährigen und im Vergleich 2,5% auf die der 20- bis 34-Jährigen (Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds) 2022). Obwohl ein Großteil der Tumorpatienten älter als 65 Jahre ist, war dieses Kollektiv in klinischen Studien oft unterrepräsentiert oder aufgrund von Begleiterkrankungen von aggressiven Therapieformen ausgeschlossen. Hierbei wird in vielen Fällen bloß das chronologische, nicht aber das biologische Alter betrachtet (Hurria et al. 2014).

1.5.1 Biologisches und chronologisches Alter

Während das chronologische Alter die Jahre seit Geburt einer Person misst, bezieht sich das biologische Alter auf die Gesundheit und Funktionsfähigkeit einer Person. Es berücksichtigt den Alterungsprozess auf zellulärer, molekularer und physiologischer Ebene. Das biologische Alter kann durch Faktoren wie den Lebensstil, Rauchen, das Aktivitätsniveau und Vorerkrankungen beeinflusst werden (Lowsky et al. 2014; Levine et al. 2018). Neben dieser rein anamnestischen Betrachtung liefern molekulargenetische Untersuchungen des DNA-Methylierungsstatus Einblicke in unterschiedliche Alterungsprozesse (Levine et al. 2018). Auch darüber hinaus existieren weitere Prädiktoren biologischen Alters, ein allgemeingültiger jedoch nicht. Es bleibt komplex abzuschätzen und multifaktorieller Genese (Jylhävä et al. 2017). In Bezug auf Lebensqualität und Aktivität zeigen sich auch bei Personen über 55 Jahren und namentlich auch noch über 85 Jahren, vielfach hohe Zufriedenheit. Vielmehr ergeben sich große Streuungen der subjektiv empfundenen Lebensqualität in jeder Altersgruppe zwischen dem 51. und 85. Lebensjahr. Funktionelle und „Lebensqualitätsscores“ demonstrieren allerdings nicht zwingend kohärente Ergebnisse: ältere, eingeschränktere Patienten weisen trotz nachlassender Funktionalität immer noch ein mit den Jüngeren vergleichbares Maß an LQ auf (Lowsky et al. 2014).

1.5.2 Alter bei der allogenen Stammzelltransplantation

Das mediane Alter zum Zeitpunkt einer allo-HSZT beträgt 52 Jahre, 26% finden zwischen dem 51. und 60., 24% zwischen dem 61. und 70. Lebensjahr statt. Jenseits des 70 Lebensjahrs fällt der Anteil der Transplantierten auf 3% ab. Andererseits finden nur 36% der allo-HSZT zwischen dem 18. und dem 50. Lebensjahr statt (Deutsches Register für Stammzelltransplantationen 2023).

Der Berücksichtigung des biologischen Alters bei der Indikationsstellung einer allo-HSZT dienen Scores wie der HCT-CI (hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index). Er ergibt sich aus verschiedenen Vorerkrankungen und der Art der beabsichtigten Transplantation und kann zur Risikoeinschätzung hinsichtlich der Mortalität

einer allo-HSZT dienen (Sorror et al. 2005). Bei Patienten über 40 Jahren stellt das Alter bei der Verwendung myeloablativer Konditionierungen einen Risikofaktor dar, dessen Einfluss bei dosisreduzierten Regimen geringer wird. Hier kommt stattdessen dem Vorliegen von Komorbiditäten eine größere Rolle zu (Sorror et al. 2014). Daneben beeinflussen die molekulargenetischen Varianten der jeweiligen Krankheit ihren Verlauf und können entsprechend berücksichtigt werden (Weisdorf 2021). Ein Modell, das Alter, molekulargenetische Informationen und den HCT-CI kombiniert, erreichte einen AUC-Wert von 0,76 für die Mortalität binnen eines Jahres, prädizierte somit in 76% der Fälle das Versterben von Teilnehmern höheren Risikos. Für die AML zeigt eine Meta-Analyse gute Erfolge nach allo-HSZT bei über 60-Jährigen mit einem Gesamtüberleben von 73% nach sechs Monaten und 58% nach einem Jahr unter Verwendung dosisreduzierter Therapieregime (Rashidi et al. 2016). Auch bei über 50-jährigen Patienten mit MDS oder sekundärer AML erwies sich primär das Krankheitsstadium, nicht aber das Alter als prädiktiv für das Gesamtüberleben (Lim et al. 2010).

1.6 Lebensqualität

Lebensqualität stellt ein psychologisches Konstrukt dar, das das Ergebnis objektiver und subjektiver, personen- und charakterbezogener ebenso wie interpersoneller Variablen ist. Letzteres stellt für die Objektivierung eine Herausforderung dar. Physisches und emotionales Wohlbefinden sowie auch materielle Aspekte beeinflussen die LQ. Hinzu kommt die Einbindung in soziale Geflechte, die Teilnahme an der und die Unterstützung durch die Umwelt (Felce und Perry 1995).

1.6.1 Lebensqualität bei hämatopoetischen Neoplasien und allo-HSZT

Die Einflüsse hämatopoetischer Neoplasien auf die LQ sind vielfältig und erstrecken sich über krankheitsimmanente Faktoren wie Symptome und Schmerzen zu therapieimmanenten wie Nebenwirkungen, sekundären Neoplasien und der Sorge um angemessene Therapieentscheidungen. Daneben nehmen Diagnose und Verlauf der Krankheit Einfluss auf das soziale Gefüge, auf materielle Aspekte und die eigene Gefühlswelt (Cella et al. 2012).

Reduzierte Lebensqualität stellt einen Prädiktor metachronen Auftretens von Depressivität bei Krebspatienten dar (Hulbert-Williams et al. 2012). Als wesentliche Prädiktoren von Lebensqualität nach allo-HSZT sind das Konditionierungsverfahren, das Auftreten von GvHD, weibliches Geschlecht und psychologische Belastung anzusehen (Braamse et al. 2012). Pidala und Kollegen zeigten in einer Übersichtsarbeit, dass die allo-HSZT negativen Einfluss auf alle Domänen der LQ nimmt: Während 25% der Patienten vor allo-HSZT reduzierte körperliche Lebensqualität aufweisen, sind es 90 Tage nach Transplantation 44% und nach einem Jahr noch 12%. Andere Arbeiten bestätigen diesen Trend, zeigen das körperliche Wohlbefinden nach 30-100 Tagen auf dem Tiefststand und deuten anschließend auf eine Erholung in den Ausgangsbereich, oder knapp darunter, hin (Pidala et al. 2009).

Das emotionale Wohlbefinden hingegen ist schon unmittelbar vor Therapiebeginn und kurz danach im Nadir und verbessert sich im weiteren Verlauf bis zur Entlassung um die 0,3- bis 0,4-fache Standardabweichung (SD) im Vergleich zu den jeweiligen Ausgangswerten. Zum sozialen Wohlbefinden binnen der ersten 90 Tage nach allo-HSZT finden sich konfligierende Angaben. Es werden Verbesserungen um die 0,4-fache SD im Vergleich zur Eingangsuntersuchung ebenso wie gleich große Verschlechterungen berichtet. Das soziale Wohlbefinden Überlebender verbessert sich in den folgenden vier Jahren aber stetig und übertrifft das Ausgangsniveau um etwa 0,3 SD (Pidala et al. 2009). Für die globale LQ resultiert somit ein Verlauf, der kurz nach der Intervention in ein Minimum führt und sich danach zu erholen beginnt. Manche Patienten stabilisieren sich ab dem 100. Tag post transplantationem. Andere legen danach noch jahrelange Verbesserungen der Lebensqualitätswerte an den Tag und übertreffen teils auch die Ausgangswerte um 0,3 bis 1,1 SD (Pidala et al. 2009).

1.7 Studienziele und Hypothesen

Die allo-HSZT stellt eine komplexe Therapie dar, wobei Therapieerfolg und Überleben von multiplen Einflussfaktoren abhängen. Bislang existiert keine prospektive Studie, die

den Einfluss psychobiologsicher Faktoren eruiert. Ziel der Studie ist es deshalb, ihren Einfluss auf den Therapieerfolg zu untersuchen.

Im Rahmen dieser Dissertationsarbeit werden drei zentrale Fragestellungen untersucht. Erstens wurde die Messung psychologischer Konstrukte wie Depressivität und Lebensqualität zum Baselinezeitpunkt durchgeführt. Parallel wurde der Verlauf der allo-HSZT inkl. des Engraftments sowie die Entwicklung unerwünschter Ereignisse (Komplikationen, GvHD) und von Rezidiven und Mortalität während und nach der Therapie beobachtet. Ziel ist es, mögliche Zusammenhänge zwischen diesen psychologischen Variablen und dem Behandlungsergebnis sowie der Lebensqualität abzubilden.

Zweitens wird der Einfluss gesteigerter körperlicher Aktivität, während der allo-HSZT, auf das Behandlungsergebnis, quantifiziert in Form von Engraftmentzeiten, sowie der Inzidenz von Komplikationen, GvHD, Mortalität und Rezidiven und auf die Lebensqualität im Kontext der allo-HSZT betrachtet.

Drittens wird analysiert, welchen Einfluss das Patientenalter auf die Lebensqualität und Depressivität nach allo-HSZT hat.

Diese Aspekte bilden die Grundlage der Untersuchung und sollen dazu beitragen, ein umfassenderes Bild der Faktoren zu zeichnen, die das Behandlungsergebnis und die Lebensqualität von Patienten nach allo-HSZT beeinflussen. Daraus ergaben sich die folgenden Studienhypothesen:

1. Ein höheres Maß an Depressivität fällt mit einer erhöhten Mortalität, einer gesteigerten Zahl an Rezidiven, einem verspäteten Engraftment, vermehrten höhergradigen Komplikationen und einer höheren Inzidenz chronischer und akuter Graft versus Host Disease sowie mit schlechterer Lebensqualität nach einer allo-HSZT zusammen.
2. Ein höheres Maß an Aktivität führt zu geringerer Mortalität, gesenkter Zahl an Rezidiven, früherem Engraftment, seltener vorkommenden höhergradigen Komplikationen und zu einer reduzierten Inzidenz chronischer und akuter Graft versus Host Disease sowie zu besserer Lebensqualität nach einer allo-HSZT.
3. Ein höheres Alter bei allo-HSZT wirkt sich nicht nachteilig auf die Lebensqualität und Depressivität sechs Monate nach allo-HSZT aus.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die Datenerhebung erfolgte zwischen Dezember 2020 und Juni 2022 im Rahmen der prospektiven psychoonkologischen „P-POST“-Studie im Universitätsklinikum Marburg in der dortigen Klinik für Hämatologie, Onkologie und Immunologie auf der Stammzelltransplantationseinheit (Station 227) und in der hämatologischen Ambulanz. Es bestand eine Kooperation mit dem psychologischen Institut der Philipps-Universität Marburg, namentlich mit der Arbeitsgruppe Professor Dr. Riefs. Die Rekrutierung fand im Rahmen des Pilotprojekts für ein Jahr, zwischen Dezember 2020 und November 2021, statt. Die Teilnahme wurde allen Kandidaten, die für eine allo-HSZT in diesem Zeitraum in Betracht kamen und die von einer hämatologischen oder hämatoonkologischen Krankheit betroffen waren, angeboten, sofern sie dafür geeignet waren. Die Teilnahme setzte die Aufklärung durch einen Prüfarzt, Volljährigkeit, Verständnis um den Charakter der Studie, ausreichende Einsichtsfähigkeit und Sprachkenntnisse und die dokumentierte schriftliche Einwilligungserklärung voraus. Ablauf, Ziele und Freiwilligkeit der Studie wurden erläutert. Es wurde betont, dass sich alle Teilnehmer ohne nachteilige Folgen allzeit gegen eine Teilnahme an der Studie oder gegen die Fortsetzung entscheiden konnten. Die Datenerhebung erfolgte an vier zuvor definierten Zeitpunkten (s. Abbildung 7), begann mit der stationären Aufnahme der Patienten vor geplanter Transplantation und endete etwa sechs Monate später mit der meist ambulanten Datenerhebung. Die Studie beinhaltete neben den von den Patienten selbst auszufüllenden Fragebogen auch die Fremdbeobachtung durch ärztliches und teilweise auch pflegerisches Personal. Die Fragebögen wurden individuell für die Studie erstellt und beinhalteten 14 psychometrische Instrumente zur Messung der krankheitsbedingten Belastung, der Lebensqualität, der Krankheitsannahmen, des Optimismus, der Depressivität, der Ängstlichkeit, der Einstellung zu Medikamenten, der körperlichen Aktivität und der sozialen Unterstützung. Zudem enthalten waren Fragen zur allgemeinen Gesundheit und angenommen Nebenwirkungen unter der allo-HSZT. Hinzu kamen Blutentnahmen an jedem der Messzeitpunkte. Ein positives Ethtikvotum lag vor (Nr: Studie 147/20).

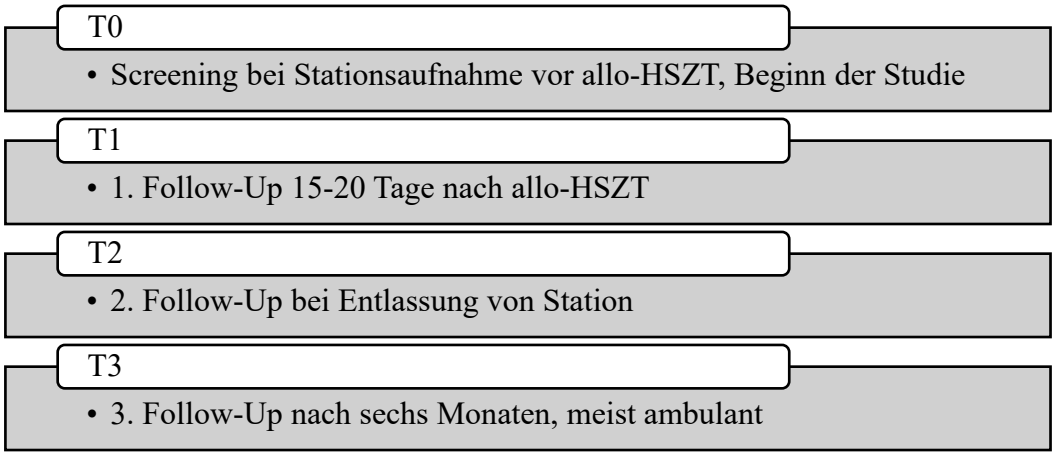

Abbildung 7: Übersicht über die Messzeitpunkte der P-POST-Studie.

2.2 Datenerhebung

2.2.1 Pseudonymisierung

Mit konsentiertem Studieneintritt wurde jedem Teilnehmer ein Pseudonym zugeordnet, etwa „P-POST-1“. Die entsprechenden Ziffern wurden fortlaufend abhängig vom Zeitpunkt des Studieneintritts gezählt.

2.2.2 Messzeitpunkte

T0, stationäre Aufnahme: Die Patienten wurden mit der Studie vertraut gemacht, ärztlich aufgeklärt, das Einverständnis in Studie und Datenschutzerklärung schriftlich festgehalten. Anhand der ersten Blutentnahme wurden Interleukin 6 und 8 und CRP bestimmt, eine Durchflusszytometrie inklusive Lymphozytensubsetnalyse durchgeführt und Serum- und Heparinproben für eventuelle spätere Untersuchungen asserviert. Die Blutentnahmen erfolgten im Rahmen der Standardaufnahmeblutentnahme. Ein Fragebogen für den Zeitpunkt T0 wurde ebenso wie ein Bewegungsprotokoll für den stationären Aufenthalt ausgehändigt. Für krankheitsspezifische Daten einerseits und für Beobachtungen zum Messzeitpunkt T0 andererseits wurden jeweils Case Report Forms (CRF 1 und CRF 2) angelegt

(s. 2.5). Zudem erfolgte die numerische Einschätzung der Patientenmotivation durch zwei Ärzte und eine Pflegefachkraft.

T1, 15-20 Tage nach der allo-HSZT: Neben der zweiten Blutentnahme wurde der erste Follow-Up-Fragebogen ausgehändigt. Auch hier erfolgte wieder die dreifache Motivationseinschätzung, die Aktualisierung des CRF 1 und das Anlegen des CRF 2 auf Grundlage aktueller klinischer Parameter.

T2, Entlassung am Ende der stationären Therapie: Zu diesem Zeitpunkt wurde das Bewegungsprotokoll eingesammelt, die Motivationseinschätzung entfiel. Ansonsten war das Procedere wie zu T1.

T3, Follow-Up nach etwa sechs Monaten: Zumeist fand dies im Rahmen der Nachsorge in der hämatologischen Ambulanz statt, wobei eine stationäre Durchführung durch einen Prüfarzt möglich war, sollte ein Teilnehmer sich zu diesem Zeitpunkt in stationärer Therapie befunden haben. Aus organisatorischen Gründen (Terminvergabe der Ambulanz, Terminwünsche der Patienten), wurden die Daten teils auch im Intervall von bis zu sieben Monaten erhoben. Es wurde erneut Blut entnommen, CRF 1 aktualisiert, ein CRF 2 angelegt (jeweils auf Grundlage ärztlicher Anamnese und Untersuchung) und ein Fragebogen ausgehändigt.

Die tagesgleiche Bearbeitung der Fragebögen wurde angestrebt, aufgrund krankheits- und therapieimmanenter Belastungen wurde aber insbesondere zum Zeitpunkt T1 auch die Bearbeitung innerhalb einiger folgender Tage gestattet. Der Fragebogen für den Zeitpunkt T2 wurde oft auch schon am Vortag der Entlassung bearbeitet.

	T0	T1	T2	T3
Aktivitätsprotokoll	X		X (einzusammeln)	
Aufklärung/ Einwilligung	X			
Fragebögen Patient	X	X	X	X
Fragebogen Ärzte (Check)	X	X		
Fragebogen Ärzte (unabhängig)	X	X		
Fragebogen Pflegepersonal	X	X		
Blutentnahme	X	X	X	X
CRF 1	X	X	X	X
CRF 2	X	X	X	X

Abbildung 8: Überblick über die Datenerhebungen zu den Zeitpunkten T0-T3.

2.3 Patientenkollektiv

2.3.1 Grundstruktur und Entwicklung im Beobachtungszeitraum

Innerhalb des o.g. Zeitraums wurden für die Teilnahme an der Studie 44 Patienten gescreent. Zwei Patienten lehnten die Teilnahme ab. Eine Gesamtzahl von $n = 42$ Patienten wurde für die Studie rekrutiert (*Durchschnittsalter*: 57,7 LJ, *SD* = 10 LJ, *Spannweite*: 31-69 LJ), darunter 15 weibliche und 27 männliche Teilnehmer (*Ratio*: ca. 1,8:1, 64,3% m vs. 35,7% w).

Abbildung 9 fasst die Entwicklung des Studienkollektivs ab dem Screeningzeitpunkt zusammen.

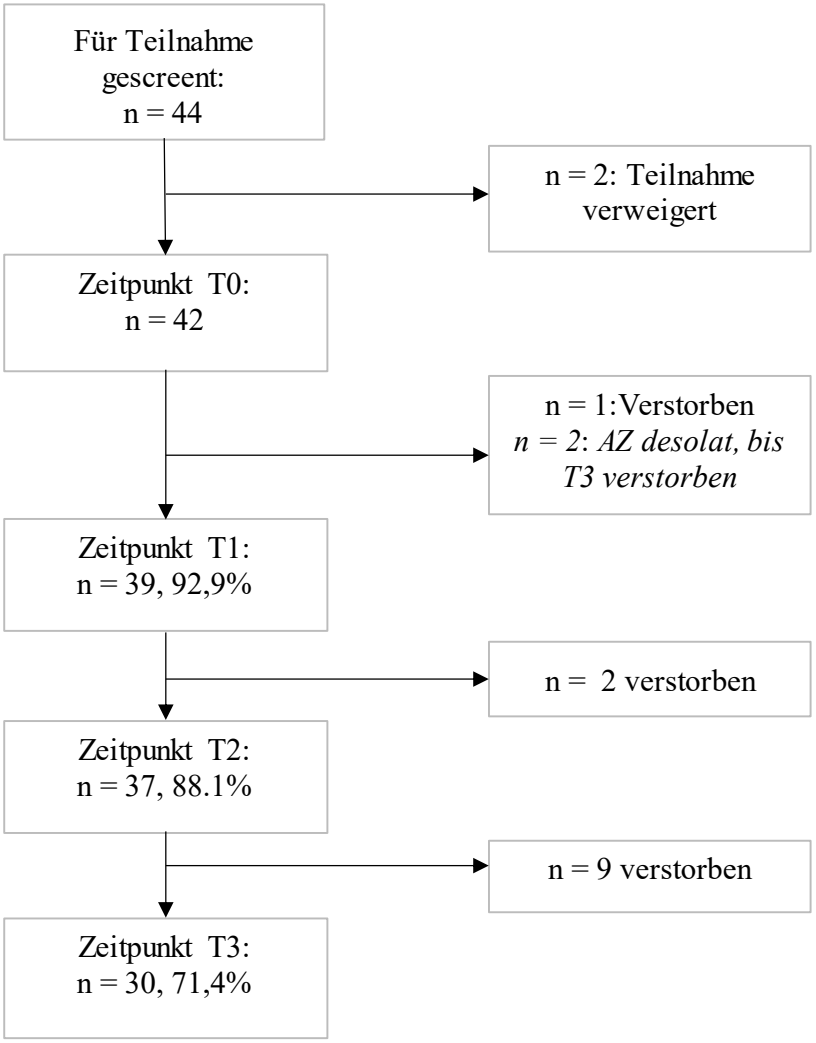

Abbildung 9: stellt die Entwicklung des Patientenkollektivs im Verlauf der Studie, beginnend mit dem Eingangsscreening, bis zum Ende des Beobachtungszeitraums mittels Consort-Diagramm dar. Kursiv hervorgehoben sind Patienten, die aufgrund desolaten Befindens aus der Beobachtung ausschieden und im Verlauf verstarben. T0: Aufnahme auf Station, T1: 10-15 Tage nach Stationsaufnahme, T2: Zeitpunkt der Entlassung, T3: sechs Monate nach Beobachtungsbeginn.

In der langen Zeitspanne zwischen T2 und T3 kam es zu den größten Ausfällen unter der Studienteilnehmern. Zum Zeitpunkt T3 waren noch 30 Teilnehmer in der Studie verblieben. 12 Teilnehmer verstarben (28,6%) bis zum letzten Messzeitpunkt. Bei zwei Teilnehmern (4,8%) kam es noch vor T1 zu AEs, die die weitere Teilnahme an der Studie verhinderten. Beide verstarben schließlich zu einem späteren Messzeitpunkt.

Abgesehen von zwei gescreenten und nicht rekrutierten Patienten war das Versterben somit der einzige Grund für ein Ausscheiden aus der Studie.

2.4 Messinstrumente

Ein wesentliches Messinstrument war der durch das Institut für Psychologie der Philipps Universität Marburg studienindividuell entworfene Fragebogen zur selbständigen Bearbeitung. Er setzte sich im Wesentlichen aus mehreren bekannten Fragebögen oder Teilen davon zusammen, beinhaltete insgesamt 186 Fragen und war Bestandteil jedes Erhebungszeitpunktes. Lediglich zum Baselinezeitpunkt wurde er durch Fragen zu soziodemografischen Belangen ergänzt. Die weiteren Messinstrumente und die Zeitpunkte ihrer Nutzung sind unter 2.2 näher erläutert. Die im Sinne der Studienhypothesen nötigen Instrumente werden folgend beschrieben, nahmen innerhalb des gesamten Fragebogens aber nur einen kleinen Teil ein.

2.4.1 Depressivität

Das Ausmaß der Depressivität wurde mithilfe des PHQ-9-Fragebogens ermittelt, wobei die Patienten gebeten wurden, die Fragen im Rückblick auf die vergangenen 14 Tage zu beantworten. Der PHQ-9 ist Teil des PHQ (=Patient Health Questionnaire), der per Selbstauskunft bearbeitet und als Screeningtool für unterschiedliche psychische Krankheiten verwendet wird (Spitzer 1994).

Er besteht aus neun Items, die jeweils die diagnostischen Kriterien einer depressiven Störung gemäß DSM-Klassifikation („Diagnostisches und statistisches Manual psychischer

Störungen“) abdecken. Neben der kategorialen Verwendung für die Diagnosestellung, wird der Gesamtscore als kontinuierliche Variable aber auch für die Einschätzung des Schweregrades einer Depression verwendet. Für die Diagnose einer major Depression müssen fünf von neun Symptomen mindestens die Hälfte eines Tages lang bestehen, wobei ein Symptom Interessenlosigkeit oder Niedergeschlagenheit sein muss. Um hingegen den Schweregrad einer depressiven Störung abzuschätzen, werden die Punktwerte der einzelnen Items addiert. Jedes Item kann vom Patienten dabei mit 0 (= überhaupt nicht), 1 (= an einzelnen Tagen), 2 (= an mehr als der Hälfte der Tage) und 3 (= beinahe jeden Tag) bewertet werden, sodass sich ein Maximalwert von 27 Punkten ergeben kann. Die interne Konsistenz wird mit Cronbach's α = 0,89 angegeben (Kroenke et al. 2001).

Die Berechnung des PHQ-9-Scores in der P-POST-Studie folgte den Empfehlungen Spitzers (Spitzer 1994). Allerdings waren statt der gängigen Werte von 0-3 für jede der neun Fragen innerhalb des P-POST-Fragebogens Werte von 1-4 für die Merkmalsausprägungen der jeweiligen Testitems hinterlegt. Demnach wurde vor Berechnung des Summenscores eine Umskalierung durch Subtraktion vorgenommen, sodass die aus der Literatur bekannten Werte von 0-3 anstelle der im Fragebogen angegebenen Werte von 1-4 genutzt wurden und maximal 27 Punkte erreicht werden konnten (Löwe et al. 2004). Auf eine kategoriale Auswertung wurde verzichtet, sodass in der Auswertung nicht untersucht wurde, ob Patienten depressiv waren oder nicht und ebenso wenig, wie schwer der Grad einer Depression gewesen sein mag; vielmehr wurde das Ausmaß der Depressivität als kontinuierliche Variable mit einer Merkmalsausprägung von 0 Punkten (= keine Depressivität) bis 27 Punkten (= maximal mögliche Depressivität) aufgefasst (Kroenke et al. 2001).

Zur Einordnung der folgenden Kennzahlen des P-POST-Kollektivs können die von Kroenke et al. vorgeschlagenen kategorialen Grenzwerte aber dienen: So weisen fünf Punkte auf minimale, zehn auf milde und 15 auf schwere depressive Störungen hin (Kroenke et al. 2001).

Im Sinne der ersten Studienhypothese wurde per PHQ-9 gemessene Depressivität als Prädiktor des Behandlungsergebnis einer allo-HSZT angenommen. Die dritte

Studienhypothese nahm einen Einfluss des Patientenalters auf die Depressivität zum Zeitpunkt T3 (sechs Monate nach allo-HSZT) an.

2.4.2 Lebensqualität: FACT-G, FACT-LEU und FACT-LEU TOI

Der Messung der Lebensqualität innerhalb der P-POST Studie diente der FACT-LEU-Fragebogen (Functional Assessment of Cancer Therapy Leukemia), der wiederrum auf dem FACT-G-Fragebogen (Functional Assessment of Cancer Therapy General) beruht und neben generellen lebensqualitätsbezogenen Items einen spezifisch für leukämische Erkrankungen entwickelten Fragenkatalog ergänzt (Cella et al. 2012). Der FACT-LEU besteht aus einzelnen Aussagen, die jeweils ein Testitem repräsentieren. Erhoben wird der Grad des Zutreffens der jeweiligen Aussagen mittels einer fünfstufigen Likert-Skala mit Werten zwischen 0 (= überhaupt nicht) bis 4 (= sehr) über einen Zeitraum der letzten sieben Tage. Ein höherer Summenwert ist gleichbedeutend mit einer als besser empfundenen Lebensqualität (Cella et al. 2012).

Der FACT-G-Fragebogen ist das Ergebnis eines fünfstufigen Entwicklungsprozesses und wurde durch Interviews mit Tumorpatienten entwickelt (Cella et al. 1993).

In der finalen Validierung ergaben sich eine Test-Retestreliabilität von 0,92 bei ähnlichen Werten für mögliche Subscores und eine adäquate Veränderung der Scores abhängig vom klinischen Zustand des Patienten. Der Summenscore (max. 108 Punkte für den FACT-G) sowie die Subscores bzgl. des körperlichen Wohlbefindens und der Funktionsfähigkeit korrelierten mit dem Stadium der zugrundeliegenden Krankheit (Cella et al. 1993).

Seither hat sich aus dem ursprünglichen Fragebogen ein Testsystem („FACIT“) entwickelt, das durch ergänzende Items (bspw. in Form des FACT-LEU) auf verschiedene Entitäten zugeschnitten werden kann. Die aktuelle vierte Version, deren deutsche Übersetzung auch in der P-POST-Studie Verwendung fand, besteht noch aus 27 Items (FACIT Group 2022).

Tabelle 4 *Überblick über die per FACT-G evaluierten Domänen der Lebensqualität inkl. der Anzahl dazugehöriger Testitems. Kursiv sind die Skalen dargestellt, die in der Addition den FACT-LEU-TOI ergeben. Die leukämiespezifische Subskala findet beim FACT-LEU Verwendung. (Cella et al. 2012).*

Domäne	**Anzahl dazugehöriger Items**
Körperliches Wohlbefinden	*7*
Emotionales Wohlbefinden	6
Funktionelles Wohlbefinden	*7*
Verhältnis zu Freunden, Bekannten, Familie inkl. Sexualleben	7
Leukämiespezifische Subskala	*17*

Der FACT-LEU misst mittels 17 zusätzlicher Items leukämiespezifische Endpunkte (Cella et al. 2012). Diese Items eruieren typische Beschwerden wie Fieber, Schüttelfrost, Fatigue, Blutungszeichen, Gewichtsverlust und Inappetenz aber auch psychosoziale Erkrankungsfolgen wie Zukunftsängste oder soziale Isolation (Cella et al. 2012). Eine Übersicht über den FACT-LEU ist in Tabelle 4 dargestellt.

Anhand der einzelnen Werte wird auch für diese leukämiespezifischen Items ein Summenscore (max. 68 Punkte) berechnet. Die interne Konsistenz lag bei $\alpha = 0{,}86$ (T1), $\alpha = 0{,}88$ (T2) und $\alpha = 0{,}87$ (T3). Zudem erwies sich eine adäquate Veränderung im zeitlichen Verlauf, abhängig vom Gesundheitszustand des Patienten. Namentlich ergaben sich höhere Scores für Patienten, die gegenwärtig keiner Therapie bedurften. Der FACT-LEU unterscheidet nicht zwischen akuten und chronischen Formen der Leukämie, die Scores für verschiedene Formen der Leukämie waren in der Validierungsstichprobe aber vergleichbar (Cella et al. 2012).

Innerhalb des FACT-LEU also der Summe aus FACT-G (max. 108 Punkte) und den leukämiespezifischen Items (max. 68 Punkte), können neben dem Globalscore (max. 176 Punkte) auch Subscores berechnet werden. Einen solchen stellt der „Trial Outcome Index“ („FACT-LEU-TOI“) dar, der die Summe der Scores des körperlichen und des funktionellen Wohlbefindens sowie der leukämiespezifischen Subskala darstellt (max. 124

Punkte für den FACT-LEU-TOI). In der Validierungsstudie ergaben sich zwei bis drei Monate nach allo-HSZT im Mittel 138,4 Punkte bei Betrachtung des globalen Scores und 96,9 Punkte beim TOI. Cella und Kollegen berichten für den TOI einen verbesserten Zusammenhang mit dem klinischen Befinden. Während der allo-HSZT kam es zu einer Reduktion der mittleren TOI-Werte um mehr als zehn Punkte im Vergleich zum Ausgangswert (M = 98,2 vs. M = 87,5). Sie schlagen den Score daher als klinischen Verlaufsparameter vor, der dynamischer auf körperliche Beeinträchtigungen reagiert und weniger von stabilen Parametern wie dem sozialen Wohlbefinden beeinflusst wird (Cella et al. 2012).

Im Sinne der Studienhypothesen galt die Lebensqualität sechs Monate nach allo-HSZT als Endpunkt. Betrachtet wurden der FACT-LEU-Gesamtscore und die behandlungsbezogene Subskala, der FACT-LEU TOI.

2.4.3 Körperliche Aktivität

Das Maß körperlicher Aktivität wurde mithilfe der Kurzfassung des International Physical Acitivity Questionnaires (IPAQ) eingeschätzt. Darin wird anhand von vier Fragen gemessen, an wie vielen Tagen innerhalb der vergangenen Woche die Teilnehmer anstrengende und moderate Anstrengungen erbracht haben und wie lange sie damit pro Tag beschäftigt waren. Anhand zweier weiterer Fragen wird eruiert, an wie vielen Tagen die Teilnehmer mindestens zehn Minuten zu Fuß unterwegs waren und wie viel Zeit sie an einem solchen Tag insgesamt fußläufig verbracht haben. Zuletzt wird nach derjenigen Zeit gefragt, die sitzend verbracht wurde (Craig et al. 2003).

So kann einerseits die Zeit aufsummiert werden, die wöchentlich mit anstrengender, moderater, laufender sowie mit sitzender Tätigkeit verbracht wurde. Andererseits kann das metabolische Äquivalent (MET) der jeweiligen Aktivitäten als Produkt der Häufigkeit, der Dauer und der individuell einer jeden Tätigkeit zugeordneten metabolischen Intensität berechnet werden (Craig et al. 2003). Ein MET entspricht einem Energieverbrauch von 1kcal/kg/h. MET-Minuten sind das Produkt der geleisteten MET und der Anzahl an Minuten, in der die Aktivität verrichtet wurde, jeweils bezogen auf eine Woche (Ainsworth et al. 2011). Um die unterschiedlichen Intensitäten der Aktivitäten zu gewichten, sind

ihnen MET-Werte zugeordnet: Gehen besitzt ein Gewicht von 3,3 MET, moderate Belastung eines von 4,0 MET, anstrengende Tätigkeit eines von 8,0 MET und Sitzen eines von 1,0 MET (Craig et al. 2003).

Der IPAQ wurde in einer Validierungsstudie in 12 Ländern erprobt. 1974 Probanden bearbeiteten dabei die Kurzfassung des IPAQ. 82% betätigten sich für mindestens 150 Minuten wöchentlich und demonstrierten somit eine ausreichende körperliche Aktivität. Die Kurzfassung erreicht eine ähnliche Reliabilität und Validität wie die Langfassung (Craig et al. 2003). Mehrere Studien nutzten die MET-Minuten als Vergleichs- und Kennwert (Ainsworth et al. 2011).

Im Sinne der zweiten Studienhypothese wurde die per IPAQ gemessene und über die Berechnung der MET-min/wk quantifizierte Aktivität zum Zeitpunkt des Studienbeginns als Prädiktor des Behandlungsergebnis einer allo-HSZT angenommen.

2.5. Clinical Report Forms (CRF)

Zwei für die Studie konzipierte, papiergebundene CRF-Protokolle fanden in der P-POST-Studie Verwendung. Gemäß den Gepflogenheiten der Good Clinical Practice der European Medicines Agency (EMA), stellten die CRF-Bögen ein standardisiertes Mittel zur Erhebung klinischer Daten dar (European Medicines Agency 2017). Ihre Bearbeitung erfolgte durch Prüfärzte zu den vier definierten Zeitpunkten. Die Zuordnung zu den Patienten wurde anhand der zugewiesenen Studiennummern gewährleistet.

2.5.1 Clinical Report Form 1

Der CRF 1 war zum Zeitpunkt des Studienbeginns anzulegen und wurde bei jeder erneuten Visite um nötige Angaben ergänzt. Die erhobenen Daten sind Tabelle 5 zu entnehmen.

2.5.2 Clinical Report Form 2

Je ein CRF 2 war pro Studienvisite auszufüllen. Sowohl Datum der Erhebung als auch die Angabe des Messzeitpunktes waren gefordert. In Tabelle 5 finden sich die gemessenen Daten in Abgrenzung zu denen des CRF 1.

Innerhalb des CRF 2 kam der Einschätzung des gegenwärtigen Zustandes des Patienten durch den jeweiligen Prüfarzt besondere Bedeutung zu. Die Abfrage des Allgemeinzustandes nach ECOG-Status (Eastern Cooperative Oncology Group) wurde erst im Verlauf ergänzt, jedoch nicht zuverlässig genug durchgeführt, um in der Auswertung Berücksichtigung finden zu können.

Tabelle 5 *Übersicht der per CRF 1 und CRF 2 erhobenen Daten*

CRF 1	CRF 2
Datum des Studieneintritts	Anzahl der Leukozyten
Patientenalter	Akute klinische Probleme
Geschlecht	Akute GvHD
Indikation zur allo-HSZT	Anzahl Tage bis zur / nach allo-HSZT
Nebendiagnosen	Immunsuppressive Therapie
Komplikationen im Kontext der allo-HSZT bis T3	Einschätzung des klinischen Zustands des Patienten durch den Prüfarzt
Anzahl der Tage des stationären Aufenthaltes bis zur Entlassung	Einschätzung des Allgemeinzustandes mittels ECOG-Status
Anzahl der Tage bis zum leukozytären (> 1G/l) und thrombozytären (> 10000 G/l) Engraftment	
Überleben Tag 100, zu T3 und ein Jahr nach allo-HSZT	
Rezidiv innerhalb des ersten Jahres nach allo-HSZT	
Auftreten einer akuten oder chronischen GvHD im Beobachtungsintervall	

Anmerkung: CRF 1 = clinical report form 1, CRF 2 = clinical report form 2

2.5.3 Erfassung unerwünschter Ereignisse

Beide CRF erforderten Angaben zu unerwünschten Ereignissen während des Beobachtungszeitraums; deren einheitliche Graduierung gemäß CTCAE-Kriterien wurde angestrebt. Die Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse) lag in der vierten Version der deutschen Ausgabe zu Grunde (DKFZ Heidelberg 2017). Sie bietet die Möglichkeit, unerwünschte Ereignisse harmonisch zu graduieren (Schweregrad 1-5) und wurde ursprünglich vom US-

amerikanischen National Cancer Institute entwickelt (s. Abbildung 10). Unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit der jeweiligen medizinischen Prozedur angenommen wird, oder nicht, werden als unerwünschte Ereignisse alle Formen nachteiliger Begebenheiten für den Patienten definiert (DKFZ Heidelberg 2017).

Grad 1	Gering; asymptomatisch oder milde Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; Interventi-
	on nicht indiziert.
Grad 2	Mäßig; minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention
indi-	ziert; Begrenzung der altersge-
	rechten instrumentellen ATL*.
Grad 3	Schwer; medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebens-
	bedrohlich; stationäre Aufnah-
	me oder Verlängerung der stationären Behandlung ange-
	zeigt; behindernd; Begrenzung der selbstversorgenden ATL**.
Grad 4	Lebensbedrohliche Auswir-
	kungen; dringende Interven-
tion	indiziert.
Grad 5	Tod im *(zeitlichen)* Zusammen-
	hang mit Unerwartetem Ereig-
	nis, UE.

Abbildung 10: Kriterien zur Graduierung nach CTCAE (DKFZ Heidelberg, S. 2)

Die Stadien akuten Nierenversagens wurden abweichend nach KDIGO-Kriterien (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) graduiert (Bienholz und Kribben 2013).

2.5.4. Untersuchte Psychologische Einflussfaktoren bei allo-HSZT

Unter der ersten Studienhypothese wurde der Einfluss erhöhter Depressivität, gemessen mittels des PHQ-9-Gesamtscores, auf die folgenden Endpunkte untersucht:

- Anzahl der Tode im Studienkollektiv nach 100 Tagen, zum Messzeitpunkt T3 und nach einem Jahr

- Anzahl der Rezidive im Studienkollektiv nach einem Jahr

- Inzidenz chronischer und Stadium akuter GvHD nach Harris bis zum Messzeitpunkt T3

- Inzidenz mindestens drittgradiger Komplikationen nach CTCAE- und KDIGO-Kriterien im Kontext der allo-HSZT bis T3

- Zeitpunkt des leukozytären (>1G/l) und thrombozytären Engraftments (>10g/dl) in Tagen ab allo-HSZT

- Globale Lebensqualität, gemessen mittels FACT-LEU-Gesamtscore, und behandlungsbezogene Lebensqualität, gemessen mittels FACT-LEU-TOI, zum Messzeitpunkt T3.

Die zweite Studienhypothese nahm einen Einfluss gesteigerter körperlicher Aktivität, gemessen per metabolischem Äquivalent des IPAQ-Gesamtscores, auf die folgenden Endpunkte an:

- Anzahl der Tode im Studienkollektiv nach 100 Tagen, zum Messzeitpunkt T3 und nach einem Jahr

- Anzahl der Rezidive im Studienkollektiv nach einem Jahr

- Inzidenz chronischer und Stadium akuter Graft versus Host Disease nach Harris bis zum Messzeitpunkt T3

- Inzidenz mindestens drittgradiger Komplikationen nach CTCAE- und KDIGO-Kriterien im Kontext der allo-HSZT bis T3

- Zeitpunkt des leukozytären und thrombozytären Engraftments in Tagen ab allo-HSZT

- Globale Lebensqualität, gemessen mittels FACT-LEU-Gesamtscore, und behandlungsbezogene Lebensqualität, gemessen mittels FACT-LEU-TOI, zum Messzeitpunkt T3.

Zuletzt wurde innerhalb der dritten Studienhypothese angenommen, dass ein höheres Patientenalter keinen nachteiligen Einfluss auf die globale und auf die behandlungsbezogene Lebensqualität, gemessen per FACT-LEU-Gesamtscore und FACT-LEU-TOI, sowie auf das Ausmaß der Depressivität, gemessen per PHQ-9, zum Messzeitpunkt T3 hat.

2.5.5. Umgang mit unvollständigen Datensätzen

Im Vorfeld wurden Strategien zum Umgang mit fehlenden Angaben innerhalb der psychometrischen Messinstrumente festgelegt.

Für die Erhebung der Depressivität mittels PHQ-9- und der Aktivität mittels IPAQ-Fragebogen unterblieb eine Anpassung bei fehlenden Angaben. Der PHQ-9 wurde, sofern er bearbeitet wurde, stets vervollständigt. Beim IPAQ wurden, wenn er zu Teilen bearbeitet wurde, fehlende Angaben als Ausdruck nicht erbrachter Tätigkeit aufgefasst. Die Angabe der zeitlichen Dauer der körperlichen Aktivität war jedoch zur Berechnung der MET-Minuten obligat. Fehlte sie, konnte der Score nicht gebildet werden.

Anders war das Vorgehen bei der Auswertung des FACT-Fragebogens zur Messung der Lebensqualität: Auf die Berücksichtigung einer Subskala wurde verzichtet, wenn weniger als 80% der dazugehörigen Fragen oder weniger als 80% aller Fragen nicht beantwortet wurden, sodass in diesen Fällen auch keine Summenscores gebildet wurden. Insofern wurden im Vergleich zu der durch die FACIT-Group vorgeschlagenen Kriterien strengere Maßstäbe angelegt; dort wird die Berücksichtigung einer Subskala ab 50% vorhandener Antworten möglich, sofern mindestens 80% aller Fragen beantwortet wurden (FACIT Group 2023).

2.6 Datensammlung

Neben der analogen Erfassung wurden die laborchemischen Daten, die zeitliche Abfolge der Messzeitpunkte pro Patient sowie klinische Daten wie Alter, Diagnosen, Nebendiagnosen und unerwünschte Ereignisse auch digital dokumentiert.

2.7 Statistische Auswertung

Zur statistischen Datenanalyse wurde IBM SPSS Statistics (Version 29) verwendet (IBM Corp.). Die Daten wurden in SPSS eingegeben und vorab bereinigt, für fehlende Werte erfolgte ein paarweiser Fallausschluss. Die bivariaten Korrelationen wurden in SPSS unter Verwendung eines Signifikanzniveaus von $p = 0.05$ berechnet. Für Korrelationen zwischen metrisch skalierten und dichotomen Merkmalen wurden punktbiseriale Korrelationen aufgestellt. Für Korrelationen metrischer Merkmale wurden Pearson-Korrelationen und für solche ordinal skalierter Merkmale Spearmann-Korrelationen berechnet. Die Skalenniveaus sind Tabelle 6 zu entnehmen.

Tabelle 6 *Übersicht über die Skalenniveaus der zugrundeliegenden Variablen*

Nominal skaliert	Ordinal skaliert	Metrisch skaliert
Tod 100d	aGvHD-Stadium nach Harris	PHQ T0 und T3
Tod T3		Take LEU (Tage nach allo HSZT)
Tod 365d		Take PLT (Tage nach allo HSZT)
Rezidiv 365d		FACT-LEU TOI T3
Vorliegen von cGvHD		FACT-LEU gesamt T3
Vorliegen von AE ≥ °III nach CTCAE		IPAQ T0 (MET-min/wk)
Vorliegen von AE ≥ °III nach KDIGO		Alter (in Lebensjahren)

Anmerkung: d = Tage, cGvHD / aGvHD = chronische / akute Graft versus Host Disease, AE = adverse events, Take LEU = Tage bis zum leukozytären Engraftment, Take PLT = Tage bis zum thrombozytären Engraftment

Die genauen Schritte zur Datenanalyse und die Rohdaten sind zugänglich, um die Transparenz und Reproduzierbarkeit dieser Ergebnisse sicherzustellen.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Ergebnisauswertung

3.1.1 Charakteristika der Studienkohorte

Das durchschnittliche Alter der 42 Studienteilnehmer betrug *M* = 57.7 Jahre (*Rang*e = 31-69 LJ, *SD* = 10 LJ). Die Zahl männlicher Teilnehmer überwog: Es nahmen 27 männliche und 15 weibliche Probanden teil (*Ratio*: 1,8:1, 64,3% m vs. 35,7% w). Die Altersverteilung (s. Abbildung 11) war linkssteil (*Schiefe* = -1,13).

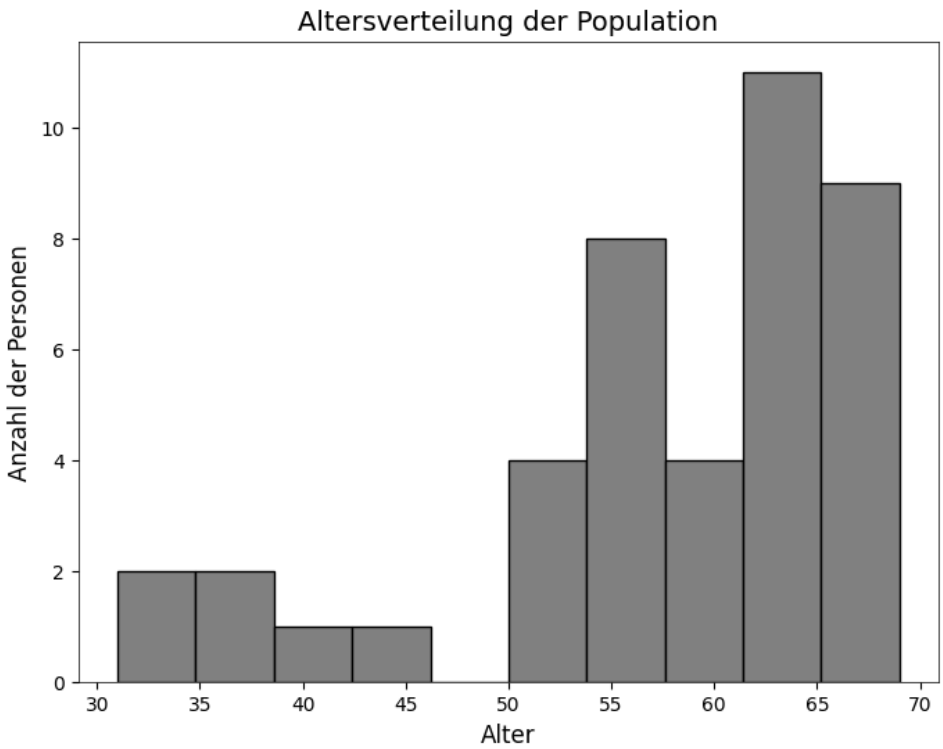

Abbildung 11: Altersverteilung im Studienkollektiv bei n = 42 Patienten

Die meisten Patienten wurde aufgrund akuter Leukämien transplantiert, wobei der weitaus größte Teil der Indikationen auf die AML entfiel.

Nachdem schon über 50% des Kollektivs durch die AML-Patienten gestellt wurde, war die zweitgrößte Gruppe diejenige der MDS-Patienten. Der Rest entfiel in absteigender

Häufigkeit auf myeloproliferativen Neoplasien, aplastische Anämien und multiple Myelome (s. Tabelle 7).

Tabelle 7 *Übersicht eingeschlossener Diagnosen mit absoluten und prozentualen Häufigkeiten bei n = 42 Patienten*

Diagnose	*n*	*n* in %
AML	23	54,8%
ALL	2	4,8%
MDS	8	19,1%
AA	3	7,1%
MPN	4	9,5%
MM	2	4,8%

Anmerkung: AML = akute myeloische Leukämie, ALL = akute lymphatische Leukämie, MDS = myelodysplastisches Syndrom, AA = aplastische Anämie, MPN = myeloproliferative Neoplasien, MM = Multiples Myelom.

3.1.2 Mortalität und Rezidive

Innerhalb der ersten 100 Tage verstarben *n* = 6 Patienten (14,3%), bis T3 kumulativ *n* = 12 (28.6%). Nach einem Jahr waren insgesamt *n* = 18 (42.9%) verstorben (s. Abbildung 9). Die exakten Todeszeitpunkte waren nicht in allen Fällen bekannt. Innerhalb eines Jahres kam es zu *n* = 13 Rezidiven (31%).

3.1.3 Engraftment

Die Dauer in Tagen bis zum leukozytären (Grenzwert der Leukozyten > 1G/l) und thrombozytären (Grenzwert der Thrombozyten > 10000 G/l) Engraftment ab dem Tag der allo-

HSZT ist Tabelle 8 zu entnehmen. Das thrombozytäre Engraftment wies eine größere Spannweite und Streuung sowie mehr Patienten auf, bei denen es völlig ausblieb.

Tabelle 8 *Deskriptive Statistiken: Leukozytäres und thrombozytäres Engraftment (in Tagen nach allo HSZT) bei n = 42 Patienten*

	Take LEU	Take PLT
M	21,02	24,17
SD	5,88	16,02
Min.	10	11
Max.	35	92
n Take	41	36

Anmerkung: *M* = Mittelwert, *SD* = Standardabweichung, *Min*. = Minimaldauer, *Max*. = Maximaldauer, *n Take* =Anzahl der Fälle erfolgreichen Engraftments, Take LEU = Tage bis zum leukozytären Engraftment, Take PLT = Tage bis zum thrombozytären Engraftment

Die Bestimmung der Tage bis zum leukozytären Engraftment (Take LEU) erfolgte bei n=41/42 Patienten, die der Tage bis zum thrombozytären Engraftment (Take PLT) bei n= 36/42 Patienten. Aufgrund persistierender Zytopenie ergaben sich somit bei *n*=1 Patienten fehlende Werte für Take LEU, bei *n*=6 Patienten solche für Take PLT (s. Tabelle 8).

3.1.4 Komplikationen während des stationären Aufenthalts

In der Aplasiephase kam es bei allen Patienten zu einer therapieimmanenten Panzytopenie. Die Graduierung des Schweregrades der Blutzelldepression erfolgte jeweils anhand des „Nadirs post transplantationem“ und vor Erreichen des Engraftments, insofern dieses gelang. Bei allen Patienten entstanden höhergradigen Nebenwirkungen (entsprechend CTCAE ≥°III) das blutbildende System betreffend. Alle Patienten waren von einer Neutropenie und Thrombopenie mindestens dritten Grades betroffen. Circa 95% durchlebten eine Anämie mindestens dritten Grades, lediglich zwei Patienten waren weniger schwer betroffen (jeweils °II). Bei etwa 90% der Patienten (*n* = 38) kam es während der Aplasie zu Fieber. Nicht für jeden Patienten war hier ein Schweregrad zu eruieren, jedoch

waren mindestens 65,8% höhergradig (CTCAE ≥°III) betroffen, entsprechend *n* = 25 Patienten (s. Tabelle 9).

Tabelle 9 *Patienten mit Komplikationen das blutbildende System betreffend, aufgeschlüsselt nach CTCAE-Schweregraden, bei n = 42 Patienten.*

Adverse Events nach CTCAE	°I	°II	°III	°IV	°V	Grad unklar	Betroffene in %	Betroffene CTCAE ≥°III in %
Anämie		2	32	8			100,00%	95,24%
Thrombopenie			1	41			100,00%	100,00%
Neutropenie			2	40			100,00%	100,00%
Fieber in Neutropenie		1	2	23		12	90,48%	65,79%

Anmerkung: Absolute Häufigkeiten der AEs, aufgeteilt in Schweregrade. Die Grade °III -°V sind grau hinterlegt. Im rechten Teil wird der prozentuale Anteil bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv und die prozentuale Häufigkeit höhergradiger Verläufe aufgeschlüsselt.

Zusätzlich wurden eine Reihe Komplikationen, die im Gefolge einer allo-HSZT häufig beobachtet werden (s. 1.2.6), gemessen. Da sich nur die Erhebungen während des stationären Aufenthalts (T0 – T2) als zuverlässig erwiesen, werden auch nur diese AEs berichtet und analysiert. Die häufigste Komplikation war das Auftreten einer Mukositis, zu der es in etwa 62% der Fälle kam und die in ca. 38% schwer verlief. Darauf folgten Nausea und hepato-biliäre Nebenwirkungen. Die weiteren am häufigsten beobachteten AEs sowie deren absolute und prozentuale Verteilung ist Tabelle 10 zu entnehmen. Komplikationen fünften Grades blieben aus.

Tabelle 10 *Patienten mit Komplikationen weiterer Organsysteme, aufgeschlüsselt nach CTCAE-Schweregraden, bei n = 42 Patienten.*

Adverse Events nach CTCAE	°I	°II	°III	°IV	°V	Grad unklar	Summe	Betroffene in %	Betroffene ≥ Grad III in %
Mukositis	3	6	6	10		1	26	61,90%	38,10%
Diarrhoe	1	2				1	4	9,52%	0,00%
Nausea	1	4	4				9	21,43%	9,52%
Emesis		3	1				4	9,52%	2,38%
Lebertoxizität		4	2	1		1	8	19,05%	7,14%
Bilirubinämie	1	2	3	1			7	16,67%	7,14%

Anmerkung: Absolute Häufigkeiten der AEs, aufgeteilt in Schweregrade. Die Grade °III -°V sind grau hinterlegt. Im rechten Tabellenteil wird deren prozentuale Verteilung bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv und die prozentuale Häufigkeit höhergradiger Verläufe angegeben.

Weitere AEs werden in Tabelle 11 zusammengefasst. Bezogen auf einzelne Organsysteme waren kardiovaskuläre Ereignisse am häufigsten und führten gleichzeitig in zwei Fällen gesichert zu AEs vierten Grades. Ein Studienpatient erlitt im Zuge seiner Asystolie einen hypoxischen Hirnschaden, der zum unmittelbaren Abbruch der Studienteilnahme führte. Bei einem weiteren führte ein ischämisches Herzversagen zum Tode (somit °V).

In sechs Fällen kam es zu einem akuten Nierenversagen (ANV), das abweichend gemäß KDIGO-Kriterien eingestuft wurde (Bienholz und Kribben 2013). In zwei Fällen wurde °III erreicht. Darüber hinaus ereigneten sich eine Reihe weiterer AEs verschiedene andere Organsysteme betreffend. Ein Teilnehmer erlebte ein ARDS fünften Grades.

Tabelle 11 *Patienten mit Komplikationen weiterer Organsysteme, nach CTCAE- und KDIGO-Graden, bei n = 42 Patienten, Fortsetzung.*

Adverse Events nach CTCAE	°I	°II	°III	°IV	°V	Grad unklar	Summe	Betroffene in % gesamt	Betroffene ≥ Grad III in %
Kardiovaskulär							9	21,4%	4,8%
VHF				1		1	2	4,8%	2,4%
Asystolie				1			1	2,4%	2,4%
Herzversagen		1			1	2	4	9,5%	2,4%
HRST o.A.						1	1	2,4%	0,0%
Hypertension						1	1	2,4%	0,0%
Weitere									
ARDS					1		1	2,4%	2,4%
Hyperglykämie			2				2	4,8%	4,8%
Anaphylaxie						1	1	2,4%	0,0%
Beinödeme						1	1	2,4%	0,0%
Delir						1	1	2,4%	0,0%
Sek. Hämochromatose						1	1	2,4%	0,0%
Hypercalcämie			1				1	2,4%	2,4%
Hämolyse			1				1	2,4%	2,4%
Insomnie			1				1	2,4%	2,4%
Obstipation		1					1	2,4%	0,0%
Pruritus						1	1	2,4%	0,0%
ITP						1	1	2,4%	0,0%
Renal (KDIGO)									
ANV	4		2				6	14,3%	4,8%

Anmerkung: Absolute Häufigkeiten der AEs, aufgeteilt in Schweregrade nach CTCAE- oder KDIGO-Kriterien. Die Grade °III -°V sind grau hinterlegt. Im rechten Tabellenteil wird deren prozentuale Verteilung bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv und die prozentuale Häufigkeit höhergradiger Verläufe angegeben.

GvHD

Das Vorkommen der aGvHD wurde über den gesamten sechsmonatigen Beobachtungszeitraum hinweg, also zu den Zeitpunkten T0-T3, gemessen. Hier kam es bei *n* =14 Patienten zur Entwicklung einer aGvHD (s. Tabelle 12). Zehn Mal manifestierte sich die aGvHD an der Haut. Daneben kam es zu vier Manifestationen im oberen und drei im unteren Gastrointestinaltrakt. Die Leber war vier Mal befallen. In vielen Fällen waren mehrere Organsystem simultan betroffen. Daraus resultierten die unterschiedlichen Stadien nach Harris (Harris et al. 2016).

Tabelle 12

Dargestellt sind die absoluten und prozentualen Häufigkeiten der aGvHD nach Harris-Stadien, bei n = 42 Patienten. Stadium 0 entspricht der Abwesenheit von aGvHD.

aGvHD Stadium	*n*	*n* in %
0	28	66,7%
I	5	11,9%
II	4	9,5%
III.	4	9,5%
IV	1	2,4%
n gesamt	14	33,3%

Anmerkung: aGvHD = akute Graft versus Host Disease, Stadien nach Harris, *n* = Anzahl der Fälle.

Auch die Entwicklung der cGvHD wurde über den gesamten Studienverlauf hinweg gemessen. Es kam zu *n* = 7 (16,7%) Fällen einer cGvHD. Eine exakte Stadieneinteilung lag zumeist nicht vor, sodass auf die Aufschlüsselung verzichtet wurde.

3.2 Psychometrische Erhebungen

Hier fanden der Summenscore des PHQ-9, der der Messung der Depressivität diente, ebenso wie die anhand des IPAQs errechneten MET-Minuten, die als Korrelat

körperlicher Aktivität verstanden wurden, Berücksichtigung. Daneben wurde die Lebensqualität, objektiviert über den globalen und den behandlungsbezogenen Summenscore des FACT-LEU, in die statistische Auswertung aufgenommen.

3.2.1 Depressivität und Aktivität

Tabelle 13 stellt die Summenscores des PHQ-9 und die anhand des IPAQs errechneten MET-Minuten zu den Zeitpunkten T0 und T3 dar. Die Auswahl der Zeitpunkte trug der Absicht Rechnung, langfristige Effekte der psychologischen Prädiktoren zu untersuchen. Gleichzeitig wurde die per PHQ-9 gemessene Depressivität auch als Endpunkt verwendet.

Tabelle 13 *Deskriptive Statistiken: PHQ-9-Summenscore und MET-Minuten nach IPAQ zu T0 bei n = 42 Patienten und T3 bei n=30 Patienten*

PHQ-9				IPAQ: MET-min/wk	
		T0	T3	T0	T3
M		6,53	6,52	4290,3	5598,3
SD		4,98	3,92	4242,68	6050,4
Min		0	1	0	0
Max		22	15	13542	18615,0
n	*Gültig*	36	23	25	14
	fehlend	6	19	17	28

Anmerkung: *M* = Mittelwert, *SD* = Standardabweichung, *Min* = Minimum, *Max* = Maximum, *n* = Stichprobengröße. MET-min/wk = MET-Minuten pro Woche als Einheit der körperlichen Aktivität

Der durchschnittliche PHQ-Wert zu T0 konnte bei 36 Patienten erhoben werden und lag bei 6,53 (*SD* = 4,98). An T3 ergab sich für 23 Patienten ein Wert von 6,52 (SD=3,92) (Tabelle 13). Bei n=6 konnte der PHQ an T0 auf Grund von Incompliance nicht erhoben werden, ebenso bei n=19 an T3 (n=12 durch Tod, n = 7 durch Incompliance). Nach

Berechnung des PHQ-9-Scores nach Spitzer (Spitzer 1994), konnten durch die im Fragebogen hinterlegten Werte 1-4 für die Merkmalsausprägungen zunächst max. 36 Punkte in Summe erreicht werden. Zur Harmonisierung mit den Angaben der Literatur und der gängigen Skala des PHQ-9-Score, die Merkmalsausprägungen zwischen 0-3 gestattet, fand im Anschluss eine Umskalierung statt, sodass die Werte 1-4 durch einfache Subtraktion Werten von 0-3 entsprachen und ein aus den Validierungsstudien bekannter Höchstwert von 27 Punkten erreicht werden konnte (s. Kapitel 2.4.2) (Spitzer 1994; Löwe et al. 2004). Die Ausprägung des Merkmales Depressivität erfolgte kontinuierlich ohne feste Grenzwerte (Kroenke et al. 2001).

Zur Einordnung der PHQ-Werte, die sich in der P-POST-Kohorte finden, sind die von Kroenke et al. vorgeschlagenen Grenzwerte aber dienlich. Hier wiesen fünf Punkte auf minimale, zehn auf milde, klinisch relevante, und fünfzehn auf schwere depressive Störungen hin (Kroenke et al. 2001). Die durchschnittlichen PHQ-Werte zu T0 (M = 6,53, SD = 4,98) und T3 (M = 6,52, SD = 3,92) weisen auf eine im Mittel vorliegende minimale depressive Störung im Kollektiv hin, jedoch auch unter Einbeziehung der Streuung um den Mittelwert, nicht auf eine hohe Prävalenz klinisch relevanter Depressionen hindeuten. Die Mittelwerte zu T0 und T3 sind nahezu identisch. Unter Verwendung eines Screening-Cut-Offs von 10 Punkten (Kroenke et al. 2001), ergäben sich zu T0 zehn Fälle (27,7%) und zu T3 sieben Fälle (30,4%), in denen der Verdacht auf eine klinisch relevante, milde depressive Störung vorliegt.

Die Berechnung der MET-Minuten wurde wie unter 2.4.3 dargestellt vorgenommen und definiert die MET-Minuten als Produkt der jeweiligen metabolischen Äquivalenzwerte der bei verschiedener Intensität erbrachten Aktivität (MET) und deren Dauer in Minuten (min) pro Woche (week, wk). Als Einheit resultieren die MET-min/wk. Somit ist ein höherer Wert als Korrelat vermehrter körperlicher Aktivität aufzufassen. In der Validierungsstudie des IPAQ wies das Testkollektiv durchschnittlich 3699 MET-min/wk auf (Craig et al. 2003). Gesundheitliche Vorteile sind ab mind. 600MET-min/wk zu erwarten (Kyu et al. 2016).

Hinsichtlich der per IPAQ gemessenen MET-min/wk fallen zu T0 (M = 4290,3 MET-min/wk, SD = 4242,68 MET-min/wk) und T3 (M = 5598,3 MET-min/wk, SD = 6050,4

MET-min/wk) im Mittel, verglichen mit der Validierungsstudie (Craig et al. 2003), zwar hohe Werte auf; die Streuung ist aber beträchtlich. Zu T0 gaben zwei Patienten 0 MET-min/wk an (8%), insgesamt sechs blieben unterhalb von 600 MET-min/wk (24%). Zu T3 gaben erneut zwei Patienten 0 MET-min/wk an (14,3%), insgesamt drei (21,4%) blieben unter 600 MET-min/wk. Das P-POST-Kollektiv wies somit im Mittel zwar ein eher überdurchschnittliches Aktivitätsniveau auf, ein relevanter Teil der Patienten legte aber auch eine eher geringe Aktivität an den Tag und die Stichprobe ist inhomogen bezüglich ihrer Aktivität. Zu bemerken ist hier, dass die Analyse der MET-Minuten an T0 bei n=17, sowie an T3 bei n=27 Patienten nicht erfolgen konnte. Neben den im Consort Diagramm aufgeführten (Abb. 9) fehlenden Daten durch Tod von n=12 Patienten, ist die fehlende Dokumentation täglich verrichteter Aktivität durch die Patienten in n=16 Fällen zu nennen.

3.2.2 Lebensqualität

Neben dem Summenscore aller Subskalen des FACT-LEU, wurde auch ein Score berechnet, der die behandlungsbezogene Lebensqualität misst (FACT-LEU-TOI = Trial Outcome Index). Er versteht sich als Summe der Subskalen des körperlichen und funktionellen Wohlbefindens und der in Kapitel 2.4.1 erläuterten leukämiespezifischen Subskala, die häufige körperliche und psychosoziale Beschwerden bei hämatologischen Neoplasien eruiert. Die Auswertung gemäß den Vorgaben der FACIT-Gruppe. In allen Fällen bedeuten höhere Summenscores eine als besser eingeschätzte Lebensqualität (FACIT Group 2023). Die Anpassung bei fehlenden Werten wurde wie in Kapitel 2.4.1 dargelegt vorgenommen.

Für den Globalscore sind maximal 176, für den TOI 124 Punkte zu erreichen. In einer Validierungsstudie ergaben sich zwei bis drei Monate nach allo-HSZT im Mittel 138,4 Punkte (*SD* = 23,8) bei Betrachtung des globalen Scores und 96,9 Punkte (*SD* = 18,1) bei Betrachtung des TOI. Diese Werte kamen denen gleich, die einer mäßigen Reduktion des Allgemeinzustandes von ECOG 0 zu ECOG 1 entsprachen (Cella et al. 2012),

Der Einfluss psychobiologischer Variablen auf die Lebensqualität wurde als Studienziel definiert. Folglich flossen in die Auswertung nur die Werte zu T3, die in Tabelle 14 berichtet werden, ein. Bei n = 20 Patienten war der FACT-LEU Globalscore, sowie bei n = 19 Patienten der FACT-LEU TOI auf Grund von Tod (n = 12) und mangelnder Patientencompliance (n = 8 für Globalscore und n = 7 für TOI) nicht zu ermitteln (Tabelle 14).

Tabelle 14 *Deskriptive Statistiken: Lebensqualität per FACT-LEU und FACT-LEU-TOI zu T3 bei n = 42 Patienten*

		FACT-LEU Globalscore	FACT-LEU TOI
M		119,23	80,09
SD		22,06	17,6
Min.		71,5	45,0
Max.		148,3	103,0
n	*gültig*	22	23
	fehlend	20	19

Anmerkung: *M* = Mittelwert, *SD* = Standardabweichung, *Min*. = Minimalwert, *Max*. = Maximalwert *n* =Anzahl der Fälle, FACT-LEU gesamt = Summenscore der Lebensqualität zu T3, FACT-LEU TOI = behandlungsbezogene Lebensqualität zu T3

Die Werte des FACT-LEU-Gesamtscores (*M* = 119,23, *SD* = 22,06) und des FACT-LEU-TOI (*M* = 80,09, *SD* = 17,6) liegen unterhalb der in der Validierungsstudie berichteten Werte zwei Monate nach allo-HSZT und deuten auf eine stärkere Beeinträchtigung der Lebensqualität hin, wobei Referenzwerte für einen Zeitpunkt sechs Monate nach allo-HSZT nicht zur Verfügung stehen. Die Streuung der Daten weicht wenig von der seitens Cella et al. berichteten ab (Cella et al. 2012).

3.3 Analyse hinsichtlich der Studienhypothesen

Die möglichen Beziehungen hinsichtlich der drei Studienhypothesen wurden unter der Verwendung bivariater Korrelationen überprüft. Ein Signifikanzniveau von $p = 0{,}05$ lag zu Grunde. Bei inkompletten Datensätzen wurden Fälle paarweise ausgeschlossen.

3.3.1 Einfluss der Depressivität auf das Behandlungsergebnis

Es wurde angenommen, dass sich zum Zeitpunkt des Studienbeginns weniger depressive Patienten durch ein günstigeres Behandlungsergebnis (bzgl. Überleben nach 100 Tagen, zu T3 und nach sechs Monaten, Rezidivrate nach einem Jahr, Vorkommen von a/cGvHD und AEs ≥°III, Engraftment, Lebensqualität) einer allo-HSZT auszeichnen. Der Messung der Depressivität zum Eingangszeitpunkt diente der PHQ-9-Fragebogen zu T0. Es resultierte eine metrisch kodierte Variable mit Werten zwischen 0 und 27. Der Einfluss der so gemessenen Depressivität auf die entsprechenden klinischen und psychometrischen Endpunkte wird im Folgenden dargestellt.

Mortalität und Rezidive

In Tabelle 15 finden sich zunächst punkbitseriale Korrelationen zwischen Depressivität und den dichotomen Variablen Mortalität nach 100 Tagen, zu T3 und nach einem halben Jahr sowie der Anzahl der Rezidive innerhalb eines Jahres. Zu T0 lag eine Grundgesamtheit von 42 Patienten vor, von denen $n = 36$ den PHQ-Fragebogen zu T0 bearbeiteten. Nach 100 Tagen überlebten 36 Patienten, 30 zu T3 (sechs Monate) und 24 Patienten nach einem Jahr.

Tabelle 15 *Korrelationen zwischen PHQ zu T0 und dem Vorkommen von Todesfällen und Rezidiven bei n = 36 Patienten mit vollständigem Fragebogen*

		PHQ T0	Tod 100d	Tod T3	Tod 365d	Rezidiv 365d
PHQ T0	*r*	1	-0,24	-0,112	-0,109	0,239
	p		0.159	0,516	0,527	0,161
	n	*36*	*36*	*36*	*36*	*36*

Anmerkung: Dargestellt sind punktbiseriale Korrelationen. PHQ = PHQ-Summenscore zu T0, Tod 100d = Zahl der Verstorbenen nach 100 Tagen, Tod T3 = Zahl der Verstorbenen zu T3, Tod 365d = Zahl der Verstorbenen nach einem Jahr, Rezidiv = Zahl der Rezidive nach einem Jahr. *r* = Regressionskoeffizient, *p* = p-Wert, *n* = Anzahl gültiger Korrelationen im Sinne der Studienhypothese. **p* < .05, ***p* < .01, ****p* <.001.

Verglichen mit den nachfolgenden Modellen, liegt eine große Zahl von Korrelationen vor. Die Korrelationskoeffzienten befinden sich zwischen *r* = -0,24 und *r* = 0,239. Im Sinne der Studienhypothese ergeben sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen erhöhter Depressivität und besseren Überlebens- oder geringeren Rezidivraten (*p* > 0,05). Es fällt jedoch auf, dass der Einfluss der Depressivität negativ mit den Überlebensendpunkten und positiv mit der Zahl der Rezidive korreliert.

Komplikationen und Engraftment

In Tabelle 16 finden sich punktbiseriale Korrelationen hinsichtlich des Einflusses von Depressivität auf die dichotom kodierten Inzidenzen höhergradiger AEs gemäß CTCAE- und KDIGO-Kriterien nach allo-HSZT und auf das Vorkommen von cGvHD-Fällen, sowie Pearson-Korrelationen für den Zusammenhang der je metrisch kodierten Variablen Depressivität und den Engraftmentzeitpunkten. Tabelle 17 stellt den Zusammenhang der Depressivität und der nominal kodierten Schwere der aGvHD nach Harris vermittels Spearman-Korrelationen dar. Die klinischen Daten wurden zwischen T0 und T3 aufgenommen. Schieden Patienten mortalitätsbedingt aus, wurden die klinischen Parameter bis zum Todeszeitpunkt erhoben und konnten in die Auswertung einbezogen werden. Basierend auf 36 vorliegenden PHQ-9-Datensätzen und für alle Patienten vorliegende Daten des

aGvHD-Stadiums und dem Vorliegen von cGvHD und AEs konnten maximal 36 Korrelationen etabliert werden. Bei 6/42 Patienten war die Korrelation wegen fehlender PHQ-9-Fragebögen auf Grund von mangelnder Patientencompliance nicht möglich. Fehlende Korrelationen für das leukozytäre (n = 1) und thrombozytäre Engraftment (n = 6) waren Folge fehlenden Engraftments bis T3, sodass die Grundgesamtheit der Korrelationen durch ausbleibendes Engraftment auf *n* = 35 bzw. *n* = 30 reduziert ist.

Tabelle 16 *Korrelationen zwischen PHQ zu T0 und dem Vorkommen von cGvHD, den Stadien der aGvHD, dem Vorkommen von Komplikationen ≥ °III und dem Engraftment bis T3 bei n = 36 Patienten mit vollständigem Fragebogen*

		cGvHD	AE ≥ °*III*	Take LEU	Take PLT
PHQ T0	*r*	0,133	0,16	0,137	0,182
	p	0,439	0,926	0,433	0,335
	n	*36*	*36*	*35*	*30*

Anmerkung: Punktbiseriale Korrelationen wurden für die Beziehungen mit cGvHD und AEs berechnet. Für das Engraftment wurden Pearson-Korrelationen berechnet. PHQ = PHQ-Summenscore zu T0, cGvHD = Fälle einer cGvHD bis T3, AE ≥ °III = mindestens drittgradige Komplikationen nach CTCAE und AKIN bis T3, TAKE LEU = Tage bis zum leukozytären Engraftment, Take PLT = Tage bis zum thrombozytären Engraftment. *r* = Korrelationsskoeffizient, *p* = p-Wert, *n* = Anzahl gültiger Korrelationen im Sinne der Studienhypothese. **p* < .05, ***p* < .01, *** <.001.

Tabelle 17

Korrelationen zwischen PHQ und den Stadien der aGvHD nach Harris bei n = 36 Patienten bis T3

		aGvHD-Stadium
PHQ T0	*ρ*	0,046
	p	0,791
	n	*36*

Anmerkung: Spearman-Korrelationen für die Beziehung mit den ordinal skalierten aGvHD-Stadien. PHQ T0 = PHQ-Summenscore zu T0, aGvHD-Stadium = Stadien der aGvHD nach Harris bis T3. *ρ* = Spearman-Korrelationskoeffizient, *p* = p-Wert, *n* = Anzahl gültiger Korrelationen im Sinne der Studienhypothese. **p* < .05, ***p* < .01, ****p* <.001.

Auch hier bleiben die angenommen Einflüsse zunehmender Depressivität auf den Zeitpunkt des leukozytären (r = 0,137, p = 0,433) und den des thrombozytären (r = 0,182, p = 0,335) Engraftments sowie auf die Häufigkeit von Fällen einer cGvHD (r = 0,133, p = 0,439) und die Schwere der aGvHD (ρ = 0,046, p = 0,791) aus. Die Ergebnisse liegen unter dem geforderten Signifikanzniveau (p > 0,05).

Lebensqualität

Zuletzt folgen die Berechnungen des Einflusses der Depressivität auf die Lebensqualität sechs Monate nach Ablauf der allo-HSZT (T3). Als Variablen der Lebensqualität wurden der Gesamtscore des FACT-LEU und dessen behandlungsbezogene Subskala (FACT-LEU TOI) verwendet. Zu T3 bestand die Grundgesamtheit noch aus 30 Patienten. Fehlende Korrelationen kamen also durch fehlende PHQ-9-Datensätze zu T0, fehlende FACT-LEU-Datensätze zu T3 oder durch die Kombination beider zustande. Zwischen den metrisch kodierten Variablen wurden Pearson-Korrelationen berechnet, dargestellt in Tabelle 18.

Tabelle 18

Korrelationen zwischen PHQ zu T0 und der Lebensqualität gemessen per FACT-LEU Gesamtscore und FACT-LEU behandlungsbezogenem Score zu T3 bei n = 22, bzw. n = 21 Patienten mit vollständigem PHQ-9 zu T0 und suffizient bearbeiteten FACT-LEU-TOI, bzw. FACT-LEU, zu T3

		FACT-LEU TOI T3	FACT-LEU gesamt T3
	r	-0,372	-0,456*
PHQ T0	*p*	0,089	0,038
	n	*22*	*21*

Anmerkung: Dargestellt sind Pearson-Korrektionen. PHQ = PHQ-Summenscore zu T0, FACT-LEU TOI = behandlungsbezogene Lebensqualität zu T3, FACT-LEU gesamt = Summenscore der Lebensqualität zu T3. *r* = Korrelationskoeffizient, *p* = p-Wert, *n* = Anzahl gültiger Korrelationen im Sinne der Studienhypothese. **p* < .05, ***p* < .01, ****p* <.001.

Hier ergibt sich bei der Betrachtung des FACT-LEU-Gesamtscores ein signifikanter Zusammenhang zwischen Depressivität zum Zeitpunkt T0 und Lebensqualität zum Zeitpunkt T3 (*r* = -0,456, *p* = 0,038). Die negative Korrelation bedeutet bei höheren Depressivitätswerten zum Zeitpunkt des Studienbeginns eine Reduktion der Lebensqualität zum Studienende. Für den TOI ist ein gleichartiger, nicht-signifikanter, Trend zu verzeichnen (*r* = -0,372, *p* = 0,089).

Bezogen auf die Grundgesamtheit zu T3 (*n* = 30) konnten in 73.3% (TOI, *n* = 22) respektive 70% (FACT-LEU-Gesamt, *n* = 21) Korrelationen berechnet werden. Zusammenfassend ist ein höheres Maß an Depressivität an T0 mit einer schlechteren Lebensqualität an T3 assoziiert.

3.3.2 Einfluss der Aktivität auf das Behandlungsergebnis

Der zweiten Hypothese lag die Annahme eines günstigen Einflusses vermehrter körperlicher Aktivität auf das Behandlungsergebnis einer allo-HSZT zugrunde. Die Aktivität

wurde auf Basis der Angaben des IPAQ zu T0 als Produkt der innerhalb der letzten sieben Tage zugebrachten körperlichen Tätigkeit und ihrer Dauer als metrische Variable der Einheit MET-min/wk berechnet.

Mortalität und Rezidive

Wieder werden zunächst punktbiseriale Korrelationen der MET-Minuten mit den dichotom kodierten Variablen Überleben nach 100 Tagen, zu T3 und nach sechs Monaten sowie der Zahl der Rezidive nach einem Jahr in Tabelle 19 zusammengefasst. Zu T0 bestand das Kollektiv aus 42 Patienten. 36 Patienten überlebten nach 100 Tagen, 30 Patienten zu T3 (sechs Monate) und 24 Patienten nach Jahresfrist. Im Gegensatz zur Korrelation mit den PHQ-9-Daten, fällt hier die Limitation der zu erreichenden Korrelationen durch die 25 suffizient bearbeiteten IPAQ-Fragebögen zu T0 auf. Den Berechnungen liegt daher eine Grundgesamtheit von $n = 25$ (59,5%) zugrunde.

Tabelle 19 *Korrelationen zwischen IPAQ zu T0 und dem Vorkommen von Todesfällen und Rezidiven bei n = 25 Patienten mit bearbeitetem Fragebogen*

		IPAQ T0	Tod 100d	Tod T3	Tod 365d	Rezidiv 365d
IPAQ T0	*r*	1	0,004	-0,113	-0,244	-0,339
	p		0,983	0,591	0,24	0,097
	n		*25*	*25*	*25*	*25*

Anmerkung: Dargestellt sind punktbiseriale Korrelationen. IPAQ T0 = Metabolisches Äquivalent des IPAQ-Scores zu T0 (Einheit: METmin/wk), Tod 100d = Zahl der Verstorbenen nach 100 Tagen, Tod T3 = Zahl der Verstorbenen zu T3, Tod 365d = Zahl der Verstorbenen nach einem Jahr, Rezidiv = Zahl der Rezidive nach einem Jahr. *r* = Regressionskoeffizient, *p* = p-Wert, *n* = Anzahl gültiger Korrelationen im Sinne der Studienhypothese. $^{*}p < .05$, $^{**}p < .01$, $^{***}p < .001$.

Verglichen mit den PHQ-Daten beruhen die Berechnungen auf einem kleineren Datensatz. Die Korrelationskoeffizienten im Sinne der Studienhypothese liegen im Bereich von $r = -0{,}339$ und $r = 0{,}004$ und sind sämtlich insignifikant ($p > 0{,}05$). Somit konnte keine Korrelation zwischen körperlicher Aktivität und dem Auftreten von Rezidiven oder der

Mortalität beobachtet werden. Dem geforderten Signifikanzniveau kommt bloß die Korrelation zwischen MET-Minuten und Zahl der Rezidive nahe (p = 0,097, r = -0,339). Die Richtung der Korrelationen für Mortalität und Rezidive ist gleichsinnig, die für die Mortalität nach 100 Tagen aber positiv und so den restlichen entgegengesetzt.

Komplikationen, cGvHD und leukozytäres Engraftment

Für die Beziehung mit den metrisch kodierten Engraftmentzeitpunkten wurden Pearson-Korrelationen berechnet. Für die Beziehung mit den dichotom kodierten Vorkommen höhergradiger AEs und der cGvHD wurden punktbiseriale Korrelationen aufgestellt. Untenstehend stellt Tabelle 20 die Zusammenhänge körperlicher Aktivität mit dem Vorkommen höhergradiger AEs und von cGvHD-Fällen sowie mit dem Zeitpunkt des Engraftments dar. Tabelle 21 stellt mittels Spearman-Korrelation den Zusammenhang körperlicher Aktivität und dem Stadium der aGvHD dar. Basierend auf 25 IPAQ-Datensätzen zu T0 und für alle Patienten vorliegenden Daten hinsichtlich des aGvHD-Stadiums, dem Vorliegen von cGvHD und AEs, ergibt sich eine Zahl möglicher Korrelationen von maximal 25. 17/42 Patienten führen keine Dokumentation der Körperlichen Aktivität zur Berechnung der MET Minten durch. Für das Engraftment ist das Kollektiv aufgrund von Fällen ausgebliebenen Engraftments zusätzlich auf n = 24, bzw. n = 20, reduziert.

Tabelle 20 *Korrelationen zwischen IPAQ zu T0 und dem Vorkommen von cGvHD, den Stadien der aGvHD, dem Vorkommen von Komplikationen und dem Engraftment bis T3 bei max. n = 25 Patienten mit bearbeitetem Fragebogen*

		cGvHD	AE ≥ °III	Take LEU	Take PLT
IPAQ T0	*r*	0,294	-0,343	-0,173	-0,108
	p	0,154	0,094	0,419	0,65
	n	*25*	*25*	*24*	*20*

Anmerkung: Punktbiseriale Korrelationen wurden für die Beziehungen mit cGvHD und AEs berechnet. Pearson-Korrelationen für das Engraftment. IPAQ T0 = Metabolisches Äquivalent des IPAQ-Scores zu T0 (Einheit: METmin/wk), cGvHD = Fälle einer cGvHD bis T3, aGvHD-Stadium = Stadien der aGvHD T3, AE ≥ III° = mind. drittgradige Komplikationen nach CTCAE und AKIN bis T3, TAKE LEU = Tage bis zum leukozytären Engraftment, Take PLT = Tage bis zum thrombozytären Engraftment. *r* = Regressionskoeffizient, *p* = p-Wert, *n* = Anzahl gültiger Korrelationen im Sinne der Studienhypothese. **p* < .05, ***p* < .01, ****p* <.001.

Tabelle 21 *Korrelationen zwischen IPAQ zu T0 und den Stadien der aGvHD bis T3 bei n = 25 Patienten mit bearbeitetem Fragebogen*

		aGvHD-Stadium
IPAQ T0	*ρ*	-0,056
	p	0,792
	n	*25*

Anmerkung: Spearman-Korrelationen für die Beziehung mit den ordinal skalierten aGvHD-Stadien. IPAQ T0 = Metabolisches Äquivalent des IPAQ-Scores zu T0 (Einheit: METmin/wk), aGvHD-Stadium = Stadien der aGvHD nach Harris bis T3. *ρ* = Spearman-Korrelationskoeffizient, *p* = p-Wert, *n* = Anzahl gültiger Korrelationen im Sinne der Studienhypothese. **p* < .05, ***p* < .01, ****p* <.001.

Die unter der Studienhypothese berechneten Korrelationskoeffizienten (*r*, *ρ*) liegen zwischen *r* = -0,343 und *r* = 0,294, wobei sie für die beiden Arten der GvHD gegenläufig

sind (r = 0,294 für die Beziehung mit der cGvHD, ρ = -0,056 für die mit der aGvHD). Die Berechnungen decken erneut keine signifikanten Zusammenhänge auf ($p > 0,05$), nur eine geringe Tendenz zeigt sich bei der Korrelation von Aktivität und AEs im Rahmen der allo-HSZT, die vermehrte Aktivität mit weniger höhergradigen AEs assoziiert (r = 0,343, p = 0,094).

Lebensqualität

Abschließend werden in Tabelle 22 die Ergebnisse möglicher Einflüsse zwischen Aktivität und Lebensqualität berichtet. Als Variablen der Lebensqualität wurden der Gesamtscore des FACT-LEU und die behandlungsbezogene Subskala FACT-LEU TOI verwendet. Für die metrisch kodierten Variablen wurden Pearson-Korrelationen berechnet. Zu T3 überlebten 30 Patienten. Die Grundgesamtheit dieser Korrelationen ist aber durch die Kombination fehlender IPAQ-Fragebögen zu T0 und fehlender FACT-Fragebögen zu T3 durch Tod von Patienten und mangelnde Patientencompliance auf n = 13 reduziert.

Tabelle 22 *Korrelationen zwischen IPAQ T0 und der Lebensqualität zu T3 gemessen per FACT-LEU Gesamtscore und FACT-LEU behandlungsbezogenem Score bei n =13 Patienten mit bearbeiteten Fragebögen*

		FACT-LEU TOI T3	FACT-LEU gesamt T3
	r	0,48	0,063
IPAQ T0	*p*	0,877	0,839
	n	*13*	*13*

Anmerkung: IPAQ T0 = Metabolisches Äquivalent des IPAQ-Scores zu T0 (Einheit: METmin/wk), FACT-LEU TOI = behandlungsbezogene Lebensqualität zu T3, FACT-LEU gesamt = Summenscore der Lebensqualität zu T3. r = Regressionskoeffizient, p = p-Wert, n = Anzahl gültiger Korrelationen im Sinne der Studienhypothese. *$p < .05$, **$p < .01$, ***$p <.001$.

Auf Basis von maximal zu T3 verfügbaren 30 Teilnehmern kommen 13 Korrelationen (43,3% des maximal möglichen) auf Basis bearbeiteter IPAQ- und FACT-LEU-Fragebögen mit Korrelationskoeffizienten von r = 0,063 und r = 0,48 zustande, die in beiden

Fällen unter dem geforderten Signifikanzniveau bleiben (p>0,05). Es kann kein Zusammenhang zwischen Aktivität zu T0 und Lebensqualität zu T3 berichtet werden.

3.3.3 Einfluss des Patientenalters auf Lebensqualität und Depressivität

Zuletzt wurde ein Einfluss des Alters bei Studienbeginn auf die Lebensqualität und Depressivität sechs Monate (T3) nach allo-HSZT angenommen. Die passenden Pearson-Korrelationen finden sich in Tabelle 23. Mitbetrachtet wurden das Stadium der aGvHD, von dem ein Zusammenhang mit der Lebensqualität bekannt ist (Braamse et al. 2012), und das Vorkommen von AEs aufgenommen, um mögliche konkurrierende Einflüsse beider Variablen auf Lebensqualität und Depressivität abbilden zu können. Letztere finden sich in Form punktbiserialer Korrelationen in Tabelle 23 repräsentiert. Tabelle 24 zeigt die Spearman-Korrelationen hinsichtlich des aGvHD- Stadiums. Zu T3 bestand das Kollektiv noch aus 30 Teilnehmern. Fehlenden Korrelationen zwischen Alter und den psychometrischen Endpunkten Depressivität und Lebensqualität entstanden also nicht nur mortalitätsbedingt, sondern auch durch aufgrund mangelnder Compliance fehlende PHQ-9- (n = 23 vorhanden) und FACT-Datensätze (n = 23, bzw. n = 22 vorhanden) zu T3. Hingegen konnten für das aGvHD-Stadium und das Vorliegen höhergradiger AEs wieder in allen Fällen (n = 42) Korrelationen etabliert werden, da das Alter in jedem Fall bekannt und der Beobachtungszeitraum der klinischen Daten kontinuierlich ab T0 bis T3 gewählt war, sodass Mortalität nicht zu fehlenden Daten führte.

Tabelle 23 *Korrelationen zwischen Patientenalter zu T0 und der Lebensqualität gemessen per FACT-LEU Gesamtscore und FACT-LEU behandlungsbezogenem Score sowie dem PHQ-9-Summenscore, je zu T3. Miterfasst auch Berechnungen zu Komplikationen bis T3. n = max. 42 Patienten, Differenzen der Grundgesamtheiten erklärt durch fehlende PHQ-9- und FACT-Fragebögen zu T3.*

		Alter	FACT-LEU TOI T3	FACT-LEU Gesamt T3	PHQ T3	AE mind. °III
	r		0,495*	0,449*	-0,562**	-0,021
Alter T0	*p*	1	0,016	0,036	0,005	0,893
	n		*23*	*22*	*23*	*42*

Anmerkung: Punktbiseriale Korrelationen wurden für die Beziehung mit den AEs berechnet. Für die weiteren Variablen wurden Pearson-Korrelationen berechnet. Alter = Patientenalter zu T0, FACT-LEU TOI = behandlungsbezogene Lebensqualität zu T3, FACT-LEU gesamt = Summenscore der Lebensqualität zu T3, PHQ = PHQ-9-Summenscore zu T0, aGvHD-Stadium = Stadien der aGvHD nach Harris bis T3, AE ≥ °III = mind. drittgradige Komplikationen nach CTCAE und AKIN bis T3. **p* < .05, ***p* < .01, ****p* <.001. *r* = Regressionskoeffizient, *p* = p-Wert, *n* = Anzahl gültiger Korrelationen im Sinne der Studienhypothese.

Tabelle 24 *Korrelationen zwischen dem Patientenalter zu T0 und den Stadien der aGvHD bis T3*

		aGvHD-Stadium
	ρ	-0,029
Alter T0	*p*	0,855
	n	*42*

Anmerkung: Spearman-Korrelationen für die Beziehung mit den ordinal skalierten aGvHD-Stadien. Alter = Patientenalter zu T0, aGvHD-Stadium = Stadien der aGvHD nach Harris bis T3. *ρ* = Spearman-Korrelationskoeffizient, *p* = p-Wert, *n* = Anzahl gültiger Korrelationen im Sinne der Studienhypothese. **p* < .05, ***p* < .01, ****p* <.001.

Bezogen auf die Studienhypothese errechnen sich Korrelationskoeffizienten (r) von 0,449 (Gesamtscore) und 0,495 (TOI) für den Zusammenhang mit der Lebensqualität und ein Koeffizient (r) von -0,562 für den Zusammenhang mit der Depressivität. Die Korrelationen sind statistisch signifikant (Alter/TOI: r = 0,495, p = 0,016, n = 23, Alter/FACT-LEU-Gesamt: r = 0,449, p = 0,036 n = 22, Alter/PHQ-9: r = -0,562, p = 0,005, n = 23). Für das Gesamtkollektiv zu T3 ließen sich in 76,6% (TOI, PHQ-9) und 73,3% (FACT-LEU) der Fälle Korrelationen aufstellen. Der positive Zusammenhang des Alters und beider Variablen der Lebensqualität deutet an, dass eine positiver eingeschätzte Lebensqualität sechs Monate nach allo-HSZT mit höherem Alter zu Behandlungsbeginn, eine niedrigere mit jüngerem Alter, zusammenfällt. Indes spricht der negative Zusammenhang zwischen Alter zu T0 und Depressivität zu T3 für eine geringere Depressivität bei höherem und für vermehrte Depressivität bei geringerem Alter. Signifikante Einflüsse des Alters auf das Vorkommen höhergradiger AEs oder das aGvHD-Stadium liegen nicht vor.

Ein Einfluss des Lebensalters auf das Auftreten höhergradiger Komplikationen (r = -0,021, p = 0,893, n = 42) lässt sich ebenso wenig signifikant aufdecken wie ein Zusammenhang zwischen Alter und der Schwere der aGvHD (ρ = -0,029, p = 0,855, n = 42). Neben den unter der Studienhypothese untersuchten Zusammenhängen sind signifikante Korrelationen zwischen Depressivität und Lebensqualität zu T3 und dem Stadium der aGvHD mit der Depressivität und der behandlungsbezogenen Lebensqualität zu konstatieren.

4. Diskussion

Die prospektive P-POST-Studie sollte den Einfluss psychologischer und biologischer Prädiktoren auf das onkologische Behandlungsergebnis sowie auf die Lebensqualität und Depressivität nach allogener Stammzelltransplantation untersuchen. Über das Maß der in dieser Arbeit dargelegten Ergebnisse hinaus, wurde eine Reihe weiterer Erhebungen vorgenommen. Dem Wesen nach handelte es sich um eine Pilotstudie, die eine Vielzahl von Fragestellungen erkunden und Hypothesen für künftige Forschung generieren sollte.

4.1 Diskussion der Studienhypothesen

4.1.1 Einfluss der Depressivität auf das Behandlungsergebnis

Erwägungen zum PHQ-9-Fragebogen

Es wurde die Bearbeitung sämtlicher enthaltener Fragen vorausgesetzt. Bei einem nur neun Fragen umfassenden Fragebogen sollte dies die Validität sichern. Mit der kontinuierlichen Verwendung hebt sich die Studie von den meisten vergleichbaren ab (Guillaume et al. 2023) und gestattet möglichen Folgestudien die Etablierung eigener Cut-Off-Werte für das Kollektiv allogen transplantierter Patienten. Es sei noch darauf verwiesen, dass Items des PHQ-9 und des FACT-LEU sich ähneln (bspw. bei Items wie Hoffnungslosigkeit, Anhedonie). Beide Messinstrumente gelten aber für ihr jeweiliges Konstrukt als valide (Löwe et al. 2004). Der PHQ-9 fokussiert sich, im Gegensatz zu anderen Messinstrumenten, weniger auf die physischen Komponenten von Depressivität; ein möglicher Vorteil nach einer belastenden Intervention wie der allo-HSZT und zugleich ein Unterschied zum FACT-LEU.

Mortalität und Rezidive

Es wurden keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Maß an Depressivität und dem Überleben sowie der Anzahl an Rezidiven festgestellt. Der negative Einfluss, den vorbestehende Depressivität auf das Überleben einer allo-HSZT haben kann, konnte bereits gezeigt werden (Colón et al. 1991; Ding et al. 2019). Ding und Kollegen konnten

dabei bei einem medianen Follow-Up (MFU) von 17 Monaten anhand von 208 Patienten auch ein geringeres ereignisfreies Überleben (EFS) bei nicht-depressiven Patienten beobachten (Ding et al. 2019). Zwei weitere große Studien zeigten außerdem den nachteiligen Einfluss vorbestehender Depression auf das Überleben einer HSZT (El-Jawahri et al. 2017; Wang et al. 2020). Die Datenlage ist jedoch kontrovers. Eine jüngst veröffentlichte, multinationale, europäische Studie mit über 9000 Teilnehmern zeigte wie auch unsere Beobachtungen keinen Einfluss einer vordiagnostizierter Depression auf das Überleben einer allo-HSZT. Wie auch dort angenommen, kann dies einerseits bedeuten, dass die betrachteten Kollektive (Europa, bzw. Deutschland versus Asien) sich grundsätzlich unterscheiden. Generell herrscht somit hinsichtlich dieser Fragestellung keine eindeutige Studienlage (Gjærde et al. 2023) und es ist auch möglich, dass sich die P-POST-Studie mit ihrem deutschen Patientenkollektiv konklusiv einfügt. Generell sollte aber die Möglichkeit alternativer Einflüsse wie molekulargenetischer Risikogruppen, die ältere Arbeiten nicht berücksichtigen konnten, bedacht werden. Im zu kleinen P-POST-Kollektiv musste eine solche Stratifizierung unterbleiben, sollte aber in künftigen Arbeiten durchgeführt werden. Bei der Diskussion eines Zusammenhangs von Depressivität und Mortalität bei allo-HSZT müssen ferner die ungleichen Einschlusskriterien genannter Arbeiten erwähnt werden. Während größere Studien meist anamnestisch vorbestehende diagnostizierte Depressionen betrachten (El-Jawahri et al. 2017; Wang et al. 2020; Gjærde et al. 2023), verwendeten andere (Ding et al. 2019; Guillaume et al. 2023) und auch die P-POST-Studie psychometrische Instrumente zur Detektion von Depressivität im unmittelbaren zeitlichen Zusammenhang mit der Intervention. Im Gegensatz zur P-POST-Studie verwenden die genannten Arbeiten allerdings den HADS (Ding et al. 2019; Guillaume et al. 2023). Die Messung der Depressivität vor Beginn der Transplantation ist als sinnvoll zu betrachten, da durch die unvermeidliche Belastung während der Transplantation eine Zunahme depressiver Beschwerden wahrscheinlich ist. Allerdings kann bei der Messung unmittelbar vor Beginn der Konditionierungsphase auch nicht ausgeschlossen werden, dass es durch die bevorstehende Intervention vermehrt zu Depressivität kommt. Eine frühere Messung, bspw. bei nötigen Check-Untersuchungen, könnte erwogen werden.

Keine der genannten Arbeiten untersuchte die jeweiligen Todesursachen oder die Anzahl von Rezidiven. In der P-POST-Kohorte wurde keine Assoziation von Depressivität und

der Anzahl der Rezidive gefunden. Es ist möglich, dass Depressivität erhöhte Mortalität transplantierter Patienten auf anderen Wegen vermittelt; anhand der kleinen Stichprobengröße kann diese Frage aber nicht suffizient untersucht werden.

Der mögliche Zusammenhang von Depressivität und dem Überleben einer allo-HSZT ist durch andere Arbeiten also vielfach untersucht und teils bereits angedeutet, sodass etwa eine Interventionsstudie diesen Ansatz durchaus weiterverfolgen könnte.

Es muss auch erwähnt werden, dass die Richtung der Korrelationen des Zusammenhangs Depressivität/Mortalität negativ (r = -0,24 bis -0,109), für den Zusammenhang Depressivität/Rezidive aber positiv (r = 0,239) war. Legt man zugrunde, dass Rezidive zur Mortalität beitragen, können diese entgegengesetzten Korrelationen Ausdruck ungenügender Datenqualität sein. Auch sind rein zufällige Effekte denkbar. Zudem ist die Zahl der Rezidive geringer als die der Todesfälle, was die statistische Aussagekraft ferner limitiert.

Auch wenn die weitere Datenlage zur Frage eines Einflusses prätherapeutischer Depressivität auf das Vorkommen von Rezidiven begrenzt ist, sind wegen des kleinen Kollektivs und der widersprüchlichen Korrelationen Rückschlüsse auf größere Kollektive zweifelhafter Güte. Rentscher et al. fanden in einer größeren prospektiven Kohorte keinen Einfluss von Depressivität auf die Entstehung von Rezidiven (Rentscher et al. 2021). Weitere Arbeiten, die nicht nur das Überleben, sondern auch die Zahl der Rezidive erfassen, müssen künftig zur Klärung beitragen.

Komplikationen

El Jawahri et al. fanden auch einen Zusammenhang zwischen prätherapeutischer Depression und der Entwicklung von aGvHD (El-Jawahri et al. 2017), der in der P-POST-Studie nicht zu Tage trat. Auch Johnson et al. kommen zu diesem Ergebnis (Johnson et al. 2021).

Darüber hinaus existieren keine prospektiven Daten zum Einfluss von Depressivität auf das Entstehen von Komplikationen bei einer allo-HSZT. Ein statistisch signifikanter Einfluss der Depressivität auf die Entwicklung höhergradiger Komplikationen oder aGvHD und cGvHD konnte anhand der P-POST-Daten nicht identifiziert werden. Da hiervon je ein großer Teil der Studienpopulation betroffen war (s. Tab. 13) und zum Zeitpunkt T0 auch 86% der PHQ-9-Fragebögen suffizient bearbeitet wurden, ist das darauf basierende

statistische Modell anhand des P-POST-Kollektivs nicht robuster zu etablieren. Die errechneten p-Werte lagen stets deutlich über dem festgelegten Signifikanzniveau, sodass zu mutmaßen ist, dass auch in einer größeren Stichprobe kein signifikanter Zusammenhang hätte aufgedeckt werden können.

Fernab der Korrelation mit der GvHD liefert die P-POST-Studie aber eine Untersuchung des Einflusses auf AEs, die über die Betrachtung von GvHD und des hämatopoetischen Systems hinausgeht (Guillaume et al. 2023). Vergleichbare Daten sind nach vorliegendem Kenntnisstand nicht publiziert. Hinweise für einen Zusammenhang finden sich im Studienkollektiv bei immerhin $n = 36$ Korrelationen deutlich nicht ($r = 0{,}16$, $p = 0{,}926$), obwohl die Inzidenz höhergradiger Komplikationen in toto groß war (61,9%). Somit erscheint ein Einfluss der Depressivität auf das Entstehen von Komplikationen nicht wahrscheinlich. Allerdings wurden kumulative Inzidenzen betrachtet. Hier können insbesondere seltenere AEs durch häufige, therapieimmanente, wie Mukositis, die das Gros der AEs darstellten, in den Hintergrund gedrängt werden. Gerade letztere ist als nahezu unvermeidliches AE der allo-HSZT wohl auch weniger wahrscheinlich durch psychologische Faktoren zu vermitteln.

Folgearbeiten könnten zur dezidierten Aufarbeitung beitragen, es werden aber größere Fallzahlen benötigt, um für seltenere AEs belastbare Daten zu generieren. Der Aufwand dafür ist außerdem ungleich größer als für die Erfassung anderer o.g. Endpunkte.

Engraftment

Die Meta-Analyse Guillaumes et al. deutete auch einen, nicht-signifikanten, Zusammenhang zwischen Depressivität und der Dauer der Aplasiephase an (Guillaume et al. 2023). In dieser Arbeit konnten solche Zusammenhänge nicht nachgewiesen werden. Auch in diesem Fall kann das Kollektiv als klein angesehen werden; jedoch lagen hinsichtlich des Zeitpunkts des Engraftments vollständige Datensätze vor. Berücksichtigt man, dass auch in einer viel größeren Arbeit keine solchen Effekte signifikant nachgewiesen werden konnten, ist also deren Abwesenheit anzunehmen.

Ein möglicher Mechanismus, über den die Dauer des Engraftments verlängert werden kann, wird in Form chronischer Inflammation, ausgelöst durch Depression, diskutiert

(Tavakoli-Ardakani et al. 2019). Ähnliche Untersuchungen können auf Basis des P-POST-Kollektivs erfolgen, sind aber nicht Geg

Lebensqualität

Es kann von einem Zusammenhang zwischen vermehrter Depressivität zu Studienbeginn und einer reduzierten Lebensqualität zum Zeitpunkt T3 berichtet werden (r = -0,456, p = 0,038, n = 21). Ein signifikanter Zusammenhang zeigte sich bei Betrachtung des globalen FACT-LEU-Scores, nicht aber bei der Korrelation mit dem behandlungsbezogenen TOI. Dieser Umstand kann unterschiedliche Gründe haben: erstens wurden bei der Kumulation des TOIs noch vermehrt unvollständige Datensätze berücksichtigt. Bei der Korrektur konnten so beantwortete Items ein größeres Gewicht erlangen. Zweitens zielt der TOI auch, dem Itempool gemäß, auf die direkt auf die Behandlung bezogene Lebensqualität ab, die zu diesem Zeitpunkt schon seit mehreren Monaten beendet war. Berechnet man die gleiche Korrelation für den Zeitpunkt T2, ergibt sich ein signifikanter Einfluss (r = -0,49, p = 0,02, n = 22). Nichtsdestotrotz war auch hinsichtlich der behandlungsbezogenen Lebensqualität für T3 ein gleichförmiger Trend zu beobachten, der in einer größeren Stichprobe signifikant hätte werden können.

Der Einfluss von Depressivität auf die Lebensqualität ist mehrfach belegt (Hansson 2002; Saarni et al. 2007) und erscheint intuitiv nachvollziehbar. Im Falle der allo-HSZT liegen Untersuchungen vor, die einen solchen nahelegen (Kenzik et al. 2015; McQuellon et al. 2019). Jedoch wurde nicht der Einfluss vorbestehender Depressivität analysiert, sondern vielmehr beide Variablen zum gleichen Zeitpunkt betrachtet.

Ein Zusammenhang zwischen beiden Variablen zum Zeitpunkt T3 schiene intuitiv nachvollziehbar. Jedoch besteht in der P-POST-Studie ein Zusammenhang zwischen der Depressivität, mit der die Patienten in den Transplantationsprozess starten und der Lebensqualität sechs Monate später. Dies deutet entweder auf einen nachhaltigen Effekt von Depressivität hin, oder zeigt die Stabilität derselben prä und post transplantationem (vgl. hier die ähnlichen Mittelwerte zu T0: M = 6,53 und T3: M = 6,52). In jedem Fall ergibt sich aber, neben den berichteten onkologischen Parametern, ein weiterer Endpunkt, der durch eine psychologische Intervention positiv beeinflusst werden könnte. Während die zuvor genannten Arbeiten mit kategorialen Grenzwerten arbeiteten, zeigt sich hier ein

möglicher Vorteil der kontinuierlichen Betrachtungsweise: Im P-POST-Kollektiv lag der Mittelwert des PHQ-9 mit 6,53 Punkten zum Zeitpunkt T0 unter den oft verwendeten Grenzwerten (bspw. 10 Punkte als Zeichen einer klinisch relevanten Depression) (Gräfe et al. 2004). Verließe man sich zukünftig für Interventionen nur auf gängige Cut-offs, ginge womöglich ein Teil der Patienten verloren, der ebenfalls von einer Intervention profitieren könnte. Auf Basis der P-POST-Daten kann für eine niedrigere Interventionsschwelle, etwa um den Mittelwert zu T0, plädiert werden. Ähnliches kann dann auch für die weiteren diskutierten Endpunkte erwogen werden.

4.1.2 Einfluss der Aktivität auf das Behandlungsergebnis

Erwägungen zum IPAQ-Fragebogen

Die kontinuierliche Betrachtung der auf Basis des IPAQ errechneten MET-Minuten (Craig et al. 2003) wurde als anschauliche Betrachtungsweise körperlicher Aktivität ausgewählt. Hinweise für die Existenz einer Dosis-Wirkungsbeziehung bestehen (Kyu et al. 2016). 40,5% der Fragebögen zu T0 wurden nicht bearbeitet, ein großer Teil der bearbeiteten jedoch vollständig; fehlten Angaben innerhalb bearbeiteter Fragebögen, wurde die jeweilige Aktivität als nicht erbracht angenommen. Andere Arbeiten (Dimeo et al. 1997; Wiskemann et al. 2015) bedienten sich aktivitätssteigernder Interventionen. Vergleicht man im Folgenden die Ergebnisse mit denen der P-POST-Studie, ist zu berücksichtigen, dass hierdurch eine generelle Steigerung der Aktivität ebenso wie womöglich auch eine größere Partizipation zu erwarten ist.

Mortalität und Rezidive

Signifikante Einflüsse der Aktivität zu T0 auf die Mortalität und die Anzahl an Rezidiven konnten in der kleinen Stichprobe nicht aufgedeckt werden. Auffällig war bloß ein Trend zur Signifikanz bei der Korrelation mit der 1-Jahres-Rezidivrate (r = -0,339, p = 0,097, n = 25). Berücksichtigt man, dass nur 59,5% der Probanden zum T0-Zeitpunkt suffiziente Aktivitätsdaten lieferten, lohnt dieser Zusammenhang der weiteren Betrachtung anhand größerer Stichproben, zumal bisher nur Zusammenhänge mit der nicht-rezidivabhängigen

Mortalität (NRM) nachgewiesen sind (Wiskemann et al. 2015). Zufällige Effekte sind allerdings möglich. Immerhin gelang es auch größeren Studien nicht, einen positiven Einfluss körperlicher Aktivität auf die Mortalität, die zu großen Teilen durch Rezidive getragen wird, nachzuweisen (Liang et al. 2018). Weiterhin kann, v.a. bei einer kleinen Stichprobe, auch hier ein möglicher Partizipationsbias nicht von der Hand gewiesen werden: Unter allen Teilnehmern zu T0 füllten nur zwei den Fragebogen gültig dahingehend aus, dass sie keine körperliche Betätigung erbrächten.

Komplikationen

Auch hier sind keine signifikanten Zusammenhänge aufgetreten, wobei jedoch ein Trend zu weniger Komplikationen bei mehr Aktivität vorlag (r = -0,343, p = 0,094, n = 25). Mehr als zuvor, ist hier ein Partizipationsbias möglich: Patienten, die durch ihre Krankheit ohnehin schon stark geschwächt sind, gegebenenfalls auch unter höherer Krankheitslast litten und demnach eine schlechtere Prognose hatten, werden weniger wahrscheinlich eine hohe körperliche Aktivität erreichen. Durch zweiseitige Korrelationsmodelle kann dies auch nicht näher aufgeklärt werden; das Argument des zeitlichen Versatzes zwischen den Endpunkten gilt bei derart nah aneinander liegenden Zeitpunkten nicht mehr uneingeschränkt.

Nichtsdestoweniger ist der Wissenstand zu Komplikationen außer GvHD seit Dimeo et al. limitiert (Dimeo et al. 1997) und die vorliegenden Ergebnisse können als Ausgangspunkt weiterer Forschung dienen. Dass sich kein Einfluss auf die Schwere einer GvHD zeigte, ist mit bestehenden Ergebnissen vereinbar (Liang et al. 2018), kann aber auf Basis der geringen Stichprobengröße nicht als nennenswerter Wissenszuwachs erachtet werden. Zur dezidierten Beantwortung diese Frage sollten zudem auch immunsuppressive Regime und die Art der Konditionierung mitbeurteilt werden.

Engraftment

Die körperliche Aktivität hatte, gegensätzlich zur Arbeit Dimeos bei auto-HSZT (Dimeo et al. 1997), keinen Einfluss auf den Zeitpunkt des Engraftments. Die weitere Datenlage ist limitiert, womit die Frage für die allo-HSZT unbeantwortet bleibt.

Lebensqualität

Unter allen Studienendpunkten ist ein Einfluss auf die Lebensqualität intuitiv wohl am ehesten nachvollziehbar. Schließlich ist die körperliche Belastbarkeit eine Unterdomäne der Lebensqualität. Entsprechende Effekte sind für die HSZT, mit Trainingsprogrammen während des Transplantationsprozesses (Baumann et al. 2005), und nach der HSZT (Hayes et al. 2004), belegt. Dass sich diese Ergebnisse nicht reproduzieren ließen, kann erneut auf das kleine Kollektiv (nur 13 Korrelationen) zurückgeführt werden. Über weitere Gründe kann höchstens spekuliert werden. Es sei jedoch erwähnt, dass in der P-POST-Studie keine Intervention stattfand, die neben der körperlichen Kräftigung womöglich auch die Motivation zur Studienteilnahme gefördert haben könnte. Da der Zusammenhang grundsätzlich etabliert ist, sollten weitere Arbeiten ihn nicht zwingend verfolgen, was wiederrum die Bearbeitung von Fragebögen durch Patienten erleichtern kann.

4.1.3 Einfluss des Alters auf Lebensqualität und Depressivität

Das P-POST-Kollektiv wies einen signifikanten Zusammenhang zwischen höherem Alter und besser angegebener Lebensqualität zum Zeitpunkt T3 auf, sowohl für die Korrelation mit dem FACT-LEU-Globalscore ($r = 0{,}449$, $p = 0{,}036$, $n = 22$), wie auch für die mit dem FACT-LEU-TOI ($r = 0{,}495$, $p = 0{,}016$, $n = 23$). Gleichermaßen korrelierte ein höheres Alter mit geringerer Depressivität qua PHQ-9-Score ($r = -0{,}562$, $p = 0{,}005$, $n = 23$).

Als mögliche konkurrierende Prädiktoren der LQ wurden bereits das Vorhandensein von Komplikationen im Allgemeinen und von GvHD im Speziellen genannt. Die Schwere der AEs nahm keinen Einfluss auf die LQ, mit Ausnahme des Stadiums der aGvHD: Hier fiel ein höheres Stadium mit einer schlechteren LQ gemäß TOI ($r = -0{,}489$, $p = 0{,}018$, $n = 23$)

und vermehrter Depressivität zusammen (r=0,474, p=0,022, n = 23). Dergleichen Effekte sind aus anderen Publikationen schon bekannt (Braamse et al. 2012).

Auch wenn die Korrelation mit Nebenwirkungen keine der Studienhypothesen war, muss die aGvHD als möglicher Confounder für die Endpunkte LQ und Depressivität genannt werden. Signifikante Zusammenhänge zwischen dem Alter, AEs und GvHD imponierten jedoch nicht, sodass angenommen werden kann, dass der Einfluss des Alters auf LQ und Depressivität nicht über vermehrte Nebenwirkungen bei älteren Patienten getragen wird. Ohne multivariate Analysen bleibt dies jedoch nur eine Annahme. Die Entstehung zufälliger Effekte wird durch das beschriebene, linksschiefe Altersprofil gefördert.

Schließlich besteht auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen globaler LQ der Depressivität (r = 0,654, p < 0,001, n = 22) sowie zwischen behandlungsbezogener LQ und Depressivität (r = 0,603, p = 0,002, n = 23), je zu T3. Es ist abzuleiten, dass das seelische Wohlbefinden nach allo-HSZT einen großen Anteil an der LQ hat, durchaus im Einklang mit bekannten Ergebnissen (Kenzik et al. 2015). Auf keinen Fall sollte das psychische Befinden vernachlässigt werden.

Neben den diskutierten körperlichen Aus- und Nebenwirkungen der allo-HSZT, ist ein derart forderndes Therapieverfahren, das mit hohen Rezidiv- und Mortalitätsraten behaftet ist, geeignet, bleibende psychische Belastungen zu hinterlassen. Die Inzidenz posttraumatischer Belastungsstörungen (PTSD) sechs Monate nach allo-HSZT wird durch unterschiedliche Arbeiten bei 18,9% bis zu 28,4% angegeben und beeinträchtigte Lebensqualität im Zuge einer allo-HSZT steigerte ebenso wie vermehrte Depressivität die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer PTSD bei Überlebenden (El-Jawahri et al. 2016; Fenech et al. 2021). Auch wenn also bei der Betrachtung psychologischer Konstrukte Interaktionen mit körperlichen Beschwerden ebenso wenig ausgeschlossen werden können wie eine teilweise Überlappung der Konstrukte, tragen die dargelegten Ergebnisse dazu bei, die Notwendigkeit psychoonkologischer Begleitung und Therapie zu unterstreichen. Obwohl dies für alle Altersgruppen gleichermaßen gelten wird, sollte nicht der Annahme aufgesessen werden, dass jüngere Patienten eine allo-HSZT seelisch besser verkraften würden als ältere.

Alter und Lebensqualität

In einer retrospektiven Studie war das körperliche Wohlbefinden älterer Patienten nach allo-HSZT im Vergleich zu jüngeren schlechter, das soziale Wohlbefinden hingegen eher besser (Wong et al. 2010). Zum gleichen Ergebnis kommen auch Bevans und Kollegen in ihrer prospektiven Studie. Hier wiesen, verglichen mit unter 30-Jährigen, mindestens 55-jährige Patienten eine um 9,5% geringere körperliche Funktionsfähigkeit und eine um 2,8% bessere psychische Funktionsfähigkeit auf (Bevans et al. 2014). In einer Meta-Analyse zeigten ältere Patienten eine bessere soziale Funktionsfähigkeit (Braamse et al. 2012). Eine retrospektive Analyse von Patienten in Komplettremission nach allo-HSZT zeigte dagegen eine bessere LQ bei jüngeren Patienten. Gemessen per EORTC QLQ-C30-Fragebogen (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30) kam die Gruppe der unter 25-Jährigen im Mittel auf 81,1 von 100 erreichbaren Punkten. Für die Gruppen der 25-34-Jährigen wie auch für die 35-44- und über 45-Jährigen ergeben sich Werte zwischen ca. 66 und 67 Punkten, ohne dass nennenswerte Unterschiede zwischen den weiteren Altersstufen bestehen (Bieri et al. 2008). Die Ergebnisse sind also nicht kohärent und betreffen eher unterschiedliche, oft kleine, Subgruppen.

Auf eine kleinteilige Betrachtung nach unterschiedlichen Subdomänen wurde in der vorliegenden Arbeit verzichtet, da dies, umso mehr bei kleinen Stichproben, eher die Gefahr zufälliger Interaktionen birgt. So war der Zusammenhang zwischen körperlichem Befinden und Alter bei Bevans nur bei bestimmten Ethnien vorhanden (Bevans et al. 2014). Um derart dezidierte Untersuchungen durchführen zu können, sollten entsprechende Subgruppen ohne methodische Einschränkungen gebildet werden können. Auch ist fraglich, ob ein niedrigeres körperliches Wohlbefinden bei älteren Patienten nicht einfach natürliche Folge zunehmender Beschwerden und Beeinträchtigungen, die das Altern mit sich bringt, darstellt.

Stattdessen beinhaltete der TOI summarisch neben dem körperlichen auch das funktionelle Wohlbefinden und leukämiespezifische Items, um klinisch relevante Endpunkte im Vergleich zum Globalscore zu akzentuieren und relevante Beratungs- und Entscheidungshilfen zu formulieren. Legt man die heterogenen Erkenntnisse genannter Arbeiten

zugrunde, scheint die konkrete Bedeutung kleinerer Summenscores fraglich und es kann für die Betrachtung übergeordneter Domänen der LQ argumentiert werden, um im klinischen Alltag nutzbares Wissen abzuleiten.

Erklärbar scheint der Zusammenhang zwischen höherem Lebensalter und besser empfundener LQ wie folgt: Zum einen hatten ältere Patienten womöglich schon häufiger Gelegenheit, Coping-Mechanismen zu entwickeln, diese anzuwenden und reifen lassen zu lassen. Das würde dann auch zu den o.g. Ergebnissen passen (Braamse et al. 2012), die für eine bessere soziale Absicherung als Teil einer Coping-Strategie, zu Tage tretend bei der Messung sozialer LQ, sprechen. Zum anderen kann spekuliert werden, dass ältere Patienten mehr Zeit hatten, ein erfülltes Leben zu leben. Im Angesicht einer existenziellen Bedrohung fürchten sicher die meisten um ihr Leben (Breitbart 2017); jüngere Patienten hatten womöglich aber noch nicht ausreichend Zeit, ihr Leben zu gestalten.

Alter und Depressivität

Die Ergebnisse des P-POST-Kollektivs stimmen nicht mit denen anderer Arbeiten überein, in denen ein höheres Lebensalter erhöhte Depressivität vorhersagte (Hjermstad et al. 1999; Kuba et al. 2017). Beide Arbeiten verwendeten mit dem HADS ein anderes Messinstrument und hatten abweichende Messzeitpunkte innerhalb des ersten Jahres. Zudem waren die Studienkollektive deutlich größer. Der Zusammenhang muss im Lichte des kleinen P-POST-Kollektivs also erneut kritisch betrachtet werden. Die gemessene Korrelation war aber signifikant und lässt, wie auch bei der LQ, Zweifel daran aufkommen, dass ein höheres Alter mit vermehrten psychosozialen Belastungen durch eine allo-HSZT gleichbedeutend ist.

Verglichen mit anderen Arbeiten, ist der Nachbeobachtungszeitraum der vorliegenden Studie mit sechs Monaten eher kurz gewählt. Nach sechs Monaten ist der Transplantationsprozess mit all seinen Hürden für viele Patienten sicherlich noch gut erinnerlich, sind die Folgen vielleicht noch spürbar. Die gemessene LQ und Depressivität resultiert also noch vermehrt aus der allo-HSZT und wird mutmaßlich weniger durch alternative Variablen beeinflusst, wie es bei mehrjährigen Intervallen möglich wäre. Kontrollvariablen wie zum Beispiel Diagnose, Konditionierungsregime und soziodemografische Daten im

Rahmen multivariater statistischer Modelle zu verwenden, wäre, besonders um die Differenzen zu anderen Studien näher zu beleuchten, wünschenswert gewesen.

Es gibt aber durchaus alternative Erklärungsansätze: Schon zuvor war von der existenziellen Bedrohungslage, die eine Krebsdiagnose mit sich bringt, die Rede und nur wenige Therapieverfahren in der Medizin sind mit einer allo-HSZT vergleichbar, die einen Betroffenen bis zum Engraftment einer nicht überlebensfähigen Situation aussetzt. Depressivität kann als ein möglicher Ausdruck existenzieller Furcht und eines Schuldempfindens angesichts des eigenen Ablebens angesehen werden (Breitbart 2017). Auch wenn das Studienkollektiv mit einem durchschnittlichen Alter von 57,7 Jahren nicht per se jung war und die folgenden Überlegungen dem Test bei einer größeren Kohorte mit Subgruppen standhalten müssten, kann besonders für jüngere Patienten im P-POST-Kollektiv (zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr, s. Abbildung 11) argumentiert werden, dass es sich um Personen handelt, die sich gegenwärtig in einer konsolidierten Lebensphase, in der sie Verantwortung für sich, ihre Familien und Mitmenschen tragen, befinden. Insbesondere diese Patienten erscheinen besonders anfällig für Angst vor dem Tod, dem Hinterlassen ihrer Mitmenschen und ungeordneter Verhältnisse (Breitbart 2017) und stellen ein außergewöhnlich vulnerables Kollektiv dar, das von psychoonkologischer Begleitung profitieren kann. Hier wird über dies deutlich, dass neben dem Patienten selbst auch seine Angehörigen profitieren könnten. Schließlich sollten klinische Erwägungen dem nicht im Wege stehen; auch wenn der berechtigte Fokus onkologischer Therapien zunächst in klinischen Endpunkten liegen sollte, darf, für Langzeitüberlebende wie auch für rasch-rezidivierende Patienten, die Berücksichtigung und Linderung seelischer Beschwerden nicht aus den Augen gelassen werden.

4.2 Klinische Bedeutung der Studie

Ein höheres Alter gilt, ex- oder implizit, als Risikofaktor für den Erfolg einer allo-HSZT. Wurde durch dosisreduzierte Konditionierungsregime schon das mögliche Patientenkollektiv einer allo-HSZT in Richtung älterer Patienten verschoben, festigen die günstigen Ergebnisse in puncto Lebensqualität und Depressivität die Ausweitung der Indikationsstellung weiter. Die Indikation zur allo-HSZT kann nicht einzig vom Alter, sondern sollte von der individuellen Krankheits- und Lebenslage des Betroffenen abhängig gemacht werden. Für die Beratung von Patienten sind klinische Endpunkte unerlässlich – die Ergänzung um patientenbezogene Endpunkte kann darüber hinaus bei der täglichen Entscheidungsfindung helfen.

Die Ergebnisse legen zweitens nahe, dass jüngere Patienten hinsichtlich Depressivität und Lebensqualität nach allo-HSZT eine vulnerable Gruppe darstellen. Keineswegs darf angenommen werden, dass sie eine Stammzelltransplantation, auch psychisch, reibungslos verkraften. Vielmehr sollten generell Patienten mit erhöhtem psychologischem Risiko identifiziert und begleitet werden.

Vor dem Hintergrund steigender Erfolgsraten allogener Stammzelltransplantationen betrachtet, gewinnen pyschoonkologische Erwägungen noch mehr Bedeutung. Schließlich wird nicht nur die Frage nach dem baren Überleben, sondern auch nach der Qualität des Weiterlebens bedeutsam. Screeningverfahren, wie das gängige Distress-Thermometer (Mehnert et al. 2006) oder eigens entwickelte psychologische Interventionen (Amonoo et al. 2024) stehen zu Verfügung, um Patienten, die besonderer psychologischer Unterstützung bedürfen, zu identifizieren und während der Rekonvaleszenz zu begleiten. Die Verwendung starrer Cut-off-Werte ist im klinischen Alltag praktikabel; es sollten allerdings ausreichend sensitive Grenzwerte eingesetzt werden oder aber die erhobenen Werte mit dem Eindruck der Behandler gemeinsam betrachtet werden.

Bezüglich der Aktivität konnten keine neuen Erkenntnisse generiert werden. Die Studie litt generell unter hohen Ausfallquoten; für ein Verfahren wie die allo-HSZT sicher noch verstärkt durch bedeutenden physische und psychische Belastungsfaktoren und die hohe Mortalität.

Umso deutlicher unterstreicht die Arbeit für künftige klinische Studien im Feld der allo-HSZT also die Bedeutung ausreichend großer Kollektive, unkompliziert zu bearbeitender Messinstrumente, sowohl in Quantität der verwendeten Instrumente als auch in deren Anspruch und Umfang.

4.3 Stärken und Limitationen der Studie

Als prospektive Pilotstudie angelegt, bot die P-POST-Studie den Vorteil, eine eigens erwogene Reihe psychometrischer Instrumente, die in nationalen und internationalen Studien validiert wurden, anwenden zu können. Während klinische Endpunkte sich häufig auch retrospektiv rekonstruieren lassen, wäre eine umfangreiche Patientenbefragung auf diesem Wege unmöglich gewesen und psychobiologische Prädiktoren könnten kaum evaluiert werden. Im Hinblick auf die Depressivität erlaubte dies, sich nicht auf Vordiagnosen verlassen zu müssen, sondern nuancierter depressive Trends untersuchen und Grenzwerte für künftige Arbeiten etablieren zu können. Mit dem FACT-LEU konnte außerdem ein umfangreiches und speziell für Leukämiepatienten entwickelt Messinstrument zum Einsatz kommen. Auch für zukünftige Arbeiten steht damit ein großer Fundus an Daten und weiteren Subskalen zur Verfügung. Die hohe Rate eingeschlossener Patienten und die niedrigen Hürden für eine Studienteilnahme begrenzte darüber hinaus die Möglichkeiten eines Selektionsbias.

Die hauptsächliche Limitation dieser Arbeit besteht in der geringen Stichprobengröße der P-POST-Studie. Es ist möglich, dass weitere signifikante Zusammenhänge in einer größere Stichprobe hätten aufgedeckt werden können. Während die Rate eingeschlossener Studienteilnehmer hoch war (42 von 44 Gescreenten), hätten ein bi- oder multizentrisches Studiendesign ebenso wie ein längerer Rekrutierungszeitraum Abhilfe schaffen können. Insbesondere zeigten sich Trends zur Signifikanz hinsichtlich des Einflusses des Aktivitätsniveaus auf die Lebensqualität und die Anzahl von Rezidiven nach allogener Stammzelltransplantation, die aufgrund kleiner Probengrößen aber nicht aussagekräftig sind. Auch können bei derart kleinen Stichproben Effekte überschätzt werden oder überhaupt erst durch eine Inhomogenität oder Schiefe der Stichprobe zu Stande kommen. Auf

ähnliche Probleme deuten diskordante Beziehung wie die zwischen Depressivität und Mortalität einerseits und der Zahl der Rezidive andererseits, hin. Den Einfluss von Depressivität und Aktivität auf die Schwere der cGvHD zu untersuchen, musste gänzlich unterbleiben, da die Prävalenz der cGvHD zu gering blieb. Zudem ist ein kleineres Kollektiv, auch wenn einheitliche Graduierungssysteme verwendet werden, stets anfälliger für das Auftreten von Inter-Observer-Abweichungen hinsichtlich der Ausprägung der AEs und der GvHD. Kürzlich untersuchten Amonoo et al. die Machbarkeit und den Nutzen einer psychoonkologischen Interventionsstudie nach allo-HSZT; während sich zwar angedeutete Effekte ergaben, blieb in der randomisierten Studie auch ein Kollektiv von 70 Patienten noch zu klein, um signifikante Effekte aufdecken zu können (Amonoo et al. 2024). Umso wichtiger wird es für Folgearbeiten sein, ein möglichst großes Studienkollektiv etablieren zu können.

Zu der ohnehin geringen Stichprobengröße kommt erschwerend die oft unzureichende Bearbeitung der Fragebögen, die der Messung der psychologischen Konstrukte dienten, hinzu. Der in der Studie verwendete Fragebogen umfasste 14 einzelne Messinstrumente, 186 Fragen und bestand aus 26 DIN A4 Seiten. Insbesondere für Patienten, die durch eine belastende Intervention wie die allogene Stammzelltransplantation bereits unter einem eingeschränkten Allgemeinzustand leiden, stellt das Ausfüllen eines solch umfangreichen Fragebogens mutmaßlich ein großes Hindernis dar. Die Studienteilnahme versprach für die Patienten auch keine konkreten Vorteile, wie etwa bei Interventionsstudien, und das Ziel der Studie mag den Patienten angesichts der Menge der Abfragen unklar gewesen sein. Dies könnte sich nachteilig auf die Motivation zur Studienadhärenz ausgewirkt haben. Zuletzt kann auch ein Partizipationsbias dazu beitragen, dass etwa depressivere und qua Diagnose inaktivere Patienten nicht ausreichend an der Befragung teilnahmen. Im Gegenteil dazu, erreichten Amonoo et al. in ihrer Interventionsstudie nach allo-HSZT eine Rate von 94% komplettierter Teilnahme (Amonoo et al. 2024). Für Folgestudien sollte unbedingt das Ausmaß des Fragenkatalogs und die Häufigkeit, diese abzufragen, überdacht werden, um die Compliance der ohnehin bereits stark körperlich belasteten Patienten durch therapieassoziierte Nebenwirkungen zu steigern.

Gleichzeitig stellt die Erhebung großer Datenmengen auch eine Herausforderung für das Prüfpersonal dar. Besonders zu T3, nach Entlassung der Patienten, wurde die Organisation der notwendigen Informationen schwieriger und fehleranfälliger. Die Bearbeitung der Fragebögen durch Patienten hätte ebenso wie deren Auswertung zusätzlich durch eine digitale Befragungsform gefördert werden können (Schäffeler et al. 2013).

Die Berechnung multivariater linearer Regressionen, die eine Kontrolle hinsichtlich weiterer einflussnehmender Faktoren ermöglicht hätte, musste ebenfalls aufgrund der wenigen Datensätze unterlassen werden. Dafür war vor Studienbeginn eine Mindestzahl von 55 Teilnehmern errechnet worden. Schon in der kleinen Stichprobe zeichnete sich etwa der möglicherweise konkurrierende Einfluss von GvHD auf die Lebensqualität ab; darüber hinaus ist der Einfluss soziodemografischer Faktoren, der Molekulargenetik, des Allgemeinzustandes oder des Konditionierungsregimes aufgrund der Gruppengröße nicht untersucht worden. Nichtsdestotrotz boten bivariate Korrelationen den Vorteil der schnellen und effizienten Analyse einer Vielzahl von Daten. Von Nachteil kann die unklare Richtung der Korrelationen sein. In dieser Arbeit ist sie aber meist durch den zeitlichen Versatz der erhobenen Parameter vorgegeben.

Zuletzt wäre ein längerer Beobachtungszeitraum geeignet gewesen, die Stabilität der gemessenen Korrelationen auf den Prüfstand stellen und deren Validität überprüfen zu können.

Haben alle genannten Erwägungen ihre Berechtigung, muss doch berücksichtigt werden, dass die P-POST-Studie dem Wesen nach eine Pilotstudie war, die über das Maß des hier berichteten, noch viele weitere Hypothesen verfolgte und untersuchte. Die Ergebnisse dieser Arbeit liefern einen wichtigen Beitrag zur Projektierung folgender Arbeiten und tragen jetzt schon in einigen Punkten zu einem besseren Verständnis psychobiologischer Faktoren für den Verlauf einer allo-HSZT bei.

5.1 Zusammenfassung

Die allogene Stammzelltransplantation ist eine essenzielle Therapieoption einer Vielzahl hämatopoetischer Neoplasien. In den vergangenen Jahrzehnten konnten die Erfolgsraten verbessert und durch neue Konditionierungsregime ein größeres Patientenkollektiv erschlossen werden. Immer mehr tragen heute molekulargenetische Erkenntnisse zum besseren Verständnis wie zur genaueren Risikostratifizierung und zu einer präziseren Therapie bei. Nichtsdestotrotz bleiben die körperlichen und seelischen Belastungen durch das immer noch risikobehaftete Therapieverfahren beträchtlich, die Erfolgsraten, verglichen mit anderen onkologischen Erkrankungen, gering. Sind viele Prädiktoren für den Erfolg einer allo-HSZT schon erforscht, so ist die Datenlage in Bezug auf psychobiologische Faktoren wie Alter, Aktivität und Depressivität begrenzt.

Zu diesem Zweck wurde die P-POST-Studie als Pilotstudie zur Messung des Einflusses psychobiologischer Parameter auf das Behandlungsergebnis einer allo-HSZT ersonnen. Zwischen Dezember 2020 und Dezember 2021 wurden 42 Patienten der Klinik für Hämatologie und Onkologie am UKGM Marburg rekrutiert und an vier Messzeitpunkten (T0: Vor HSZT, T1: 10-15 Tage nach HSZT, T2: bei Entlassung von Station, T3: sechs Monate nach HSZT) ab Beginn der Konditionierungstherapie untersucht. Die vorliegende Arbeit gründet sich auf einen Teil der Daten, indem sie den Einfluss von Depressivität und körperlicher Aktivität sowie den des Patientenalters zu Beginn der Studie auf den klinischen Verlauf, gemessen anhand des Zeitpunkts des Engraftments, dem Vorliegen höhergradiger AEs und dem von GvHD-Fällen, der Zahl der Rezidive und der Mortalität, und auf die Lebensqualität und Depressivität nach allo-HSZT untersucht. Innerhalb des halbjährigen Beobachtungsintervall bis T3 verkleinerte sich die Kohorte mortalitätsbedingt auf 30 Patienten.

Den psychometrischen Erhebungen dienten der PHQ-9- (Depressivität), der IPAQ- (Aktivität) und der FACT-LEU-Fragebogen (Lebensqualität). Bei letzterem wurde zusätzlich eine behandlungsbezogene Subskala (FACT-LEU-TOI) betrachtet.

Der Berechnung statistischer Korrelationsmodelle dienten bivariate Korrelationen. Als statistisch signifikant wurden Ergebnisse ab $p < 0{,}05$ angenommen.

Ein höheres Maß subjektiv berichteter Depressivität (M = 6,53, SD = 4,98) zu Beginn des Transplantationsprozesses sagte eine als schlechter wahrgenommene globale Lebensqualität sechs Monate nach allo-HSZT voraus (r = -0,456, p = 0,038, n = 21), hatte darüber hinaus aber keinen Einfluss auf weitere der definierten Endpunkte.

Ebenso wenig ergab sich kein statistisch signifikanter Einfluss vermehrter, subjektiv angegebener, körperlicher Aktivität (M = 4290,3, SD = 4242,68) auf den Verlauf einer allo-HSZT, gleichermaßen in Bezug auf klinische Endpunkte und auf die Lebensqualität sechs Monate nach Transplantation. Infolge geringer Compliance wurde die Bearbeitung dieser Hypothese bemerkenswert erschwert.

Hingegen erwies sich ein höheres Lebensalter (M = 57,7, SD = 10) zu Beginn der Therapie als Prädiktor besser empfundener behandlungsbezogener (r = 0,495, p = 0,016, n =23) und globaler Lebensqualität (r = 0,449, p = 0,036, n = 22) sowie als Prädiktor geringer eingeschätzter Depressivität (r = -0,562, p = 0,005, n = 23) sechs Monate nach Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation.

Auch wenn die Aussagekraft der Pilotstudie durch eine geringe Patientenzahl limitiert bleibt, liefert sie mögliche neue Hypothesen für folgende Studien. Darüber hinaus unterstreicht sie den Einfluss von, im Gegensatz zu bekannten retrospektiven Arbeiten auch schon subklinischer, Depressivität auf die Lebensqualität nach allo-HSZT und trägt dazu bei, die Verwendung bloßer Altersgrenzen bei der Indikationsstellung einer allo-HSZT zu negieren. Im Gegensatz zu der Annahme, ältere Patienten litten mehr unter einer allo-HSZT, identifiziert die vorliegende Arbeit eher jüngere Patienten als Risikokollektiv eines nachteiligen psychoonkologischen Verlaufs einer allo-HSZT und betont die Notwendigkeit einer sorgsamen Begleitung dieser Patienten. Sie zeigt zudem die Notwendigkeit, beim Design von Studien, die sich psychometrischer Befragungen bedienen, Hindernisse für die Compliance zu bedenken und zu reduzieren.

Letztlich erwies sich unter den vielen verfolgten Ansätzen der negative Einfluss zunehmender Depressivität auf die Lebensqualität sechs Monate nach allo-HSZT als ebenso signifikant, wie der günstige Einfluss höheren Alters auf Depressivität und Lebensqualität sechs Monate nach allo-HSZT.

5.2 Summary

Allogeneic stem cell transplantation represents an essential therapeutic option for various hematopoietic neoplasms. Over the past decades, success rates have improved, and new conditioning regimens have expanded the patient population. Molecular genetic insights contribute increasingly to a better understanding, precise risk stratification, and more accurate therapy. Nevertheless, the physical and psychological burdens of this still-risky procedure remain significant, with low success rates compared to other oncological conditions.

While many predictors for the success of allo-HSCT have been extensively researched, the data on psychobiological factors such as age, activity, and depression are limited.

To address this, the P-POST study was conceived as a pilot study to measure the influence of psychobiological parameters on the outcomes of allo-HSCT. Between December 2020 and December 2021, 42 patients from the Department of Hematology and Oncology at UKGM Marburg were recruited and examined at four time points (T0: Before HSCT, T1: 10-15 days after HSCT, T2: discharge from the hospital, T3: six months after HSCT) from the start of conditioning therapy. This work is based on a subset of the data, examining the impact of depression, physical activity and patient age at the beginning of the study on the clinical course, measured by the timing of engraftment, the occurrence of severe adverse events, graft-versus-host disease (GvHD) cases, the number of relapses and mortality, quality of life and depression after allo-HSCT. Within a six-month observation interval, the study cohort decreased to 30 patients due to mortality.

Psychometric assessments utilized the PHQ-9 (depressiveness), IPAQ (activity), and FACT-LEU questionnaire (quality of life). The FACT-LEU-TOI (treatment-related subscale) was additionally considered. Bivariate correlations were used for statistical correlation models, with results considered statistically significant at $p < 0.05$.

A higher level of reported depressiveness ($M = 6.53$, $SD = 4.98$) at the beginning of the transplantation process predicted a lower global quality of life six months after allo-HSCT ($r = -0.456$, $p = 0.038$, $n = 21$) but had no impact on other defined endpoints. Similarly, there was no statistically significant impact of increased subjectively reported physical

activity (M = 4290.3, SD = 4242.68) on the course of allo-HSCT, both in terms of clinical endpoints and quality of life six months post-transplantation. Notably, addressing this hypothesis was challenging due to low compliance,

However, a higher age at the beginning of allo-HSCT (M = 57.7, SD = 10) proved to be a predictor of a better treatment-related (r = 0.495, p = 0.016, n = 23) and global quality of life (r = 0.449, p = 0.036, n = 22), as well as lower perceived depressiveness (r = -0.562, p = 0.005, n = 23) six months after allogeneic stem cell transplantation.

Although the significance of this pilot study is limited by a small sample size, it provides new hypotheses for future studies. Furthermore, it emphasizes the impact of, contrary to findings of known retrospective studies, even subclinical depressiveness on the quality of life after allo-HSCT and contributes to negating the use of mere age limits in the indication for allo-HSCT. In contrast to the assumption that older patients suffer more from allo-HSCT, this work identifies younger patients as a risk group for an adverse psycho-oncological course of allo-HSCT and outlines the need for careful support for this group. The study also highlights the necessity to consider and to reduce obstacles to patient compliance, when designing studies that implement psychometric surveys.

In the end, among the many approaches investigated, the detrimental impact of increasing depressiveness on the quality of life six months after allo-HSCT proved to be as significant as the favorable influence of higher age on depressiveness and quality of life six months after allo-HSCT.

6. Literaturverzeichnis

Ainsworth, Barbara E.; Haskell, William L.; Herrmann, Stephen D.; Meckes, Nathanael; Bassett, David R.; Tudor-Locke, Catrine et al. (2011): 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. In: *Medicine and science in sports and exercise* 43 (8), S. 1575–1581. DOI: 10.1249/MSS.0b013e31821ece12.

Amonoo, Hermioni L.; Daskalakis, Elizabeth; Wolfe, Emma D.; Guo, Michelle; Celano, Christopher M.; Healy, Brian C. et al. (2024): A Positive Psychology Intervention in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Survivors (PATH): A Pilot Randomized Clinical Trial. In: *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 22 (2D). DOI: 10.6004/jnccn.2023.7117.

Annaloro, Claudio; Serpenti, Fabio; Saporiti, Giorgia; Galassi, Giulia; Cavallaro, Francesca; Grifoni, Federica et al. (2020): Viral Infections in HSCT: Detection, Monitoring, Clinical Management, and Immunologic Implications. In: *Frontiers in immunology* 11, S. 569381. DOI: 10.3389/fimmu.2020.569381.

Anokye, Nana Kwame; Trueman, Paul; Green, Colin; Pavey, Toby G.; Taylor, Rod S. (2012): Physical activity and health related quality of life. In: *BMC Public Health* 12 (1), S. 624. DOI: 10.1186/1471-2458-12-624.

Aoudjhane, M.; Labopin, M.; Gorin, N. C.; Shimoni, A.; Ruutu, T.; Kolb, H-J et al. (2005): Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients older than 50 years of age with acute myeloblastic leukaemia: a retrospective survey from the Acute Leukemia Working Party (ALWP) of the European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). In: *Leukemia* 19 (12), S. 2304–2312. DOI: 10.1038/sj.leu.2403967.

Arai, Sally; Arora, Mukta; Wang, Tao; Spellman, Stephen R.; He, Wensheng; Couriel, Daniel R. et al. (2015): Increasing incidence of chronic graft-versus-host disease in allogeneic transplantation: a report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. In: *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 21 (2), S. 266–274. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.10.021.

Arai, Sally; Jagasia, Madan; Storer, Barry; Chai, Xiaoyu; Pidala, Joseph; Cutler, Corey et al. (2011): Global and organ-specific chronic graft-versus-host disease severity according to the 2005 NIH Consensus Criteria. In: *Blood* 118 (15), S. 4242–4249. DOI: 10.1182/blood-2011-03-344390.

Bacigalupo, Andrea; Ballen, Karen; Rizzo, Doug; Giralt, Sergio; Lazarus, Hillard; Ho, Vincent et al. (2009): Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. In: *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 15 (12), S. 1628–1633. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.07.004.

Bacigalupo, Andrea; Socié, Gerard; Hamladji, Rose Marie; Aljurf, Mahmoud; Maschan, Alexei; Kyrcz-Krzemien, Slawomira et al. (2015): Current outcome of HLA identical sibling versus unrelated donor transplants in severe aplastic anemia: an EBMT analysis. In: *Haematologica* 100 (5), S. 696–702. DOI: 10.3324/haematol.2014.115345.

Bao, Xiebing; Zhu, Qian; Qiu, Huiying; Chen, Feng; Xue, Shengli; Ma, Xiao et al. (2016): Clinical risks analysis of EBV infection in patients with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. In: *Zhonghua xue ye xue za zhi = Zhonghua xueyexue zazhi* 37 (2), S. 138–143. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.02.011.

Baumann, Freerk T.; Schüle, Klaus; Fauser, Axel A.; Kraut, Ludwig (2005): Auswirkungen von Bewegungstherapie bei und nach Knochenmark-/Stammzelltransplantation. In: *Z Onkol* 37 (04), S. 152–158. DOI: 10.1055/s-2005-918019.

Baumann, Freerk T.; Zopf, Eva M.; Nykamp, Eike; Kraut, Ludwig; Schüle, Klaus; Elter, Thomas et al. (2011): Physical activity for patients undergoing an allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: benefits of a moderate exercise intervention. In: *European journal of haematology* 87 (2), S. 148–156. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2011.01640.x.

Baxter, E. Joanna; Scott, Linda M.; Campbell, Peter J.; East, Clare; Fourouclas, Nasios; Swanton, Soheila et al. (2005): Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. In: *The Lancet* 365 (9464), S. 1054–1061. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)71142-9.

Bevans, Margaret F.; Mitchell, Sandra A.; Barrett, John A.; Bishop, Michael R.; Childs, Richard; Fowler, Daniel et al. (2014): Symptom distress predicts long-term health and well-being in allogeneic stem cell transplantation survivors. In: *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 20 (3), S. 387–395. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.12.001.

Bhatia, Smita; Dai, Chen; Landier, Wendy; Hageman, Lindsey; Wu, Jessica; Schlichting, Elizabeth et al. (2021): Trends in Late Mortality and Life Expectancy After Allogeneic Blood or Marrow Transplantation Over 4 Decades: A Blood or Marrow Transplant Survivor Study Report. In: *JAMA oncology* 7 (11), S. 1626–1634. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.3676.

Bienholz, A.; Kribben, A. (2013): KDIGO-Leitlinien zum akuten Nierenversagen. In: *Nephrologe* 8 (3), S. 247–251. DOI: 10.1007/s11560-013-0752-1.

Bieri, S.; Roosnek, E.; Helg, C.; Verholen, F.; Robert, D.; Chapuis, B. et al. (2008): Quality of life and social integration after allogeneic hematopoietic SCT. In: *Bone Marrow Transplant* 42 (12), S. 819–827. DOI: 10.1038/bmt.2008.253.

Bieri, Sabine; Roosnek, Eddy; Ozsahin, Hulya; Huguet, Saadia; Ansari, Marc; Trombetti, Andrea et al. (2011): Outcome and risk factors for late-onset complications 24 months beyond allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. In: *European journal of haematology* 87 (2), S. 138–147. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2011.01638.x.

Braamse, A. M. J.; Gerrits, M. M. J. G.; van Meijel, B.; Visser, O.; van Oppen, P.; Boenink, A. D. et al. (2012): Predictors of health-related quality of life in patients treated with auto- and allo-SCT for hematological malignancies. In: *Bone Marrow Transplant* 47 (6), S. 757–769. DOI: 10.1038/bmt.2011.130.

Breitbart, William (2017): Existential guilt and the fear of death. In: *Palliative & supportive care* 15 (5), S. 509–512. DOI: 10.1017/S1478951517000797.

Burke, Shaunna; Wurz, Amanda; Bradshaw, Andrew; Saunders, Stephanie; West, Malcolm A.; Brunet, Jennifer (2017): Physical Activity and Quality of Life in Cancer Survivors: A Meta-Synthesis of Qualitative Research. In: *Cancers* 9 (5), S. 53. DOI: 10.3390/cancers9050053.

Carpenter, Paul A.; Flowers, Mary E.D.; Pavletic, Steven Z. (2015): Chronic Graft-versus-Host Disease - Clinical Manifestations and Therapy. In: Stephen J. Forman, Robert S. Negrin, Joseph H. Antin und Frederick R. Appelbaum (Hg.): Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, 2 Volume Set. 5th ed. s.l.: Wiley, S. 1020–1039.

Carreira, Abel Santos; Salas, Maria Queralt; Remberger, Mats; Basso, Igor Novitzky; Law, Arjun Datt; Lam, Wilson et al. (2022): Bloodstream Infections and Outcomes Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Single-Center Study. In: *Transplantation and Cellular Therapy* 28 (1), 50.e1-50.e8. DOI: 10.1016/j.jtct.2021.10.008.

Cella, D. F.; Tulsky, D. S.; Gray, G.; Sarafian, B.; Linn, E.; Bonomi, A. et al. (1993): The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 11 (3), S. 570–579. DOI: 10.1200/JCO.1993.11.3.570.

Cella, David; Jensen, Sally E.; Webster, Kimberly; Du Hongyan; Lai, Jin-Shei; Rosen, Steven et al. (2012): Measuring health-related quality of life in leukemia: the Functional Assessment of Cancer Therapy--Leukemia (FACT-Leu) questionnaire. In: *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 15 (8), S. 1051–1058. DOI: 10.1016/j.jval.2012.08.2210.

Cerquozzi, S.; Tefferi, A. (2015): Blast transformation and fibrotic progression in polycythemia vera and essential thrombocythemia: a literature review of incidence and risk factors. In: *Blood Cancer Journal* 5 (11), e366. DOI: 10.1038/bcj.2015.95.

Chang, Yoon Hwan (2021): Myelodysplastic syndromes and overlap syndromes. In: *Blood research* 56 (S1), S51-S64. DOI: 10.5045/br.2021.2021010.

Colón, E. A.; Callies, A. L.; Popkin, M. K.; McGlave, P. B. (1991): Depressed mood and other variables related to bone marrow transplantation survival in acute leukemia. In: *Psychosomatics* 32 (4), S. 420–425. DOI: 10.1016/S0033-3182(91)72045-8.

Craig, Cora L.; Marshall, Alison L.; Sjöström, Michael; Bauman, Adrian E.; Booth, Michael L.; Ainsworth, Barbara E. et al. (2003): International physical activity

questionnaire: 12-country reliability and validity. In: *Medicine and science in sports and exercise* 35 (8), S. 1381–1395. DOI: 10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB.

Cutler, Corey; Antin, Joseph H. (2016): Manifestations and Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease. In: Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: John Wiley & Sons, Ltd, S. 1012–1025.

DeFilipp, Zachariah; Ciurea, Stefan O.; Cutler, Corey; Robin, Marie; Warlick, Erica D.; Nakamura, Ryotaro et al. (2023): Hematopoietic Cell Transplantation in the Management of Myelodysplastic Syndrome: An Evidence-Based Review from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy Committee on Practice Guidelines. In: *Transplantation and Cellular Therapy* 29 (2), S. 71–81. DOI: 10.1016/j.jtct.2022.11.014.

Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (2023): DRST-Jahresbericht 2022. Unter Mitarbeit von Prof. Dr. med. Dr. h. c. Nicolaus Kröger, Prof. Dr. med. Katharina Fleischhauer, Franziska Hanke, Sophie Mannes, Helga Neidlinger, Claudia Schuh, Sarah Flossdorf, Dr. Martin Zimmermann, Dr. med. Rita Beier, Kirsten Mischke, Irina Türüchanow, Kirsten Mischke, Irina Türüchanow. Hg. v. DRST Deutsches Register für Stammzelltransplantationen. Online verfügbar unter https://www.drst.de/drst/download.html, zuletzt aktualisiert am 24.08.2023, zuletzt geprüft am 04.12.2023.

Dimeo, F.; Bertz, H.; Finke, J.; Fetscher, S.; Mertelsmann, R.; Keul, J. (1996): An aerobic exercise program for patients with haematological malignancies after bone marrow transplantation. In: *Bone Marrow Transplant* 18 (6), S. 1157–1160.

Dimeo, F.; Fetscher, S.; Lange, W.; Mertelsmann, R.; Keul, J. (1997): Effects of aerobic exercise on the physical performance and incidence of treatment-related complications after high-Dose chemotherapy. In: *Blood* 90 (9), S. 3390–3394.

Ding, Ting; Wang, Xin; Fu, Adan; Xu, Liwen; Lin, Jing (2019): Anxiety and depression predict unfavorable survival in acute myeloid leukemia patients. In: *Medicine* 98 (43), e17314. DOI: 10.1097/MD.0000000000017314.

DKFZ Heidelberg: Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse. Deutsche Version v4.03: 23. November 2017. Hg. v. DKFZ Heidelberg. Online verfügbar unter https://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/user_upload/CTCAE_4.03_deutsch_20190130_KLR.pdf, zuletzt geprüft am 02.10.2022.

Döhner, Hartmut; Estey, Elihu; Grimwade, David; Amadori, Sergio; Appelbaum, Frederick R.; Büchner, Thomas et al. (2017): Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. In: *Blood* 129 (4), S. 424–447. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196.

Drexler, Beatrice; Buser, Andreas; Infanti, Laura; Stehle, Gregor; Halter, Joerg; Holbro, Andreas (2020): Extracorporeal Photopheresis in Graft-versus-Host Disease. In: *Transfus Med Hemother* 47 (3), S. 214–225. DOI: 10.1159/000508169.

Duarte, Rafael F.; Labopin, Myriam; Bader, Peter; Basak, Grzegorz W.; Bonini, Chiara; Chabannon, Christian et al. (2019): Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. In: *Bone Marrow Transplant* 54 (10), S. 1525–1552. DOI: 10.1038/s41409-019-0516-2.

El-Jawahri, Areej; Chen, Yi-Bin; Brazauskas, Ruta; He, Naya; Lee, Stephanie J.; Knight, Jennifer M. et al. (2017): Impact of pre-transplant depression on outcomes of allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation. In: *Cancer* 123 (10), S. 1828–1838. DOI: 10.1002/cncr.30546.

El-Jawahri, Areej R.; Vandusen, Harry B.; Traeger, Lara N.; Fishbein, Joel N.; Keenan, Tanya; Gallagher, Emily R. et al. (2016): Quality of life and mood predict posttraumatic stress disorder after hematopoietic stem cell transplantation. In: *Cancer* 122 (5), S. 806–812. DOI: 10.1002/cncr.29818.

European Medicines Agency (2017): ICH: E 6 (R2): Guideline for good clinical practice - Step 5. Online verfügbar unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf, zuletzt geprüft am 25.09.2022.

FACIT Group (2022): FACIT.org History. Online verfügbar unter https://www.facit.org/facitorg-history, zuletzt aktualisiert am 18.12.2022, zuletzt geprüft am 18.12.2022.

FACIT Group (2023): Scoring. Online verfügbar unter https://www.facit.org/scoring, zuletzt aktualisiert am 30.12.2023, zuletzt geprüft am 30.12.2023.

Fasslrinner, Frederick; Schetelig, Johannes; Burchert, Andreas; Kramer, Michael; Trenschel, Rudolf; Hegenbart, Ute et al. (2018): Long-term efficacy of reduced-intensity versus myeloablative conditioning before allogeneic haemopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia in first complete remission: retrospective follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. In: *The Lancet Haematology* 5 (4), e161-e169. DOI: 10.1016/S2352-3026(18)30022-X.

Felce, D.; Perry, J. (1995): Quality of life: its definition and measurement. In: *Research in Developmental Disabilities* 16 (1), S. 51–74. DOI: 10.1016/0891-4222(94)00028-8.

Fenech, Alyssa L.; van Benschoten, Olivia; Jagielo, Annemarie D.; Ufere, Nneka N.; Topping, Carlisle E. W.; Clay, Madison et al. (2021): Post-Traumatic Stress Symptoms in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. In: *Transplantation and Cellular Therapy* 27 (4), 341.e1-341.e6. DOI: 10.1016/j.jtct.2021.01.011.

Flowers, Mary E. D.; Inamoto, Yoshihiro; Carpenter, Paul A.; Lee, Stephanie J.; Kiem, Hans-Peter; Petersdorf, Effie W. et al. (2011): 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. In: *Blood* 117 (11), S. 3214–3219. DOI: 10.1182/blood-2010-08-302109.

Gerecke, Christian; Fuhrmann, Stephan; Strifler, Susanne; Schmidt-Hieber, Martin; Einsele, Hermann; Knop, Stefan (2016): The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. In: *Deutsches Arzteblatt international* 113 (27-28), S. 470–476. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0470.

Gjærde, Lars Klingen; Peczynski, Christophe; Polge, Emmanuelle; Kröger, Nicolaus; Latour, Régis Peffault de; Finke, Jürgen et al. (2023): Impact of pre-transplantation depression and anxiety on the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a study from the Transplant Complications Working Party of the EBMT. In: *Bone Marrow Transplant*, S. 1–3. DOI: 10.1038/s41409-023-02067-4.

Gräfe, Kerstin; Zipfel, Stephan; Herzog, Wolfgang; Löwe, Bernd (2004): Screening psychischer Störungen mit dem "Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D)". In: *Diagnostica* 50 (4), S. 171–181. DOI: 10.1026/0012-1924.50.4.171.

Greil, Christine; Engelhardt, Monika; Finke, Jürgen; Wäsch, Ralph (2021): Allogeneic Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma. In: *Cancers* 14 (1). DOI: 10.3390/cancers14010055.

Guillaume, Matthieu; Endomba, Francky Teddy; Dornier, Alexandre; Chauvet-Gelinier, Jean-Christophe (2023): Association Between Depression Before Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Posttransplant Survival: A Systematic Review and Meta-analysis. In: *Journal of the Academy of Consultation-Liaison Psychiatry* 64 (2), S. 166–176. DOI: 10.1016/j.jaclp.2022.12.006.

Hansson, Lars (2002): Quality of life in depression and anxiety. In: *International Review of Psychiatry* 14 (3), S. 185–189. DOI: 10.1080/09540260220144966.

Harris, Andrew C.; Young, Rachel; Devine, Steven; Hogan, William J.; Ayuk, Francis; Bunworasate, Udomsak et al. (2016): International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 22 (1), S. 4–10. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.09.001.

Harrison, Nicole; Mitterbauer, Margit; Tobudic, Selma; Kalhs, Peter; Rabitsch, Werner; Greinix, Hildegard et al. (2015): Incidence and characteristics of invasive fungal diseases in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a retrospective cohort study. In: *BMC Infectious Diseases* 15, S. 584. DOI: 10.1186/s12879-015-1329-6.

Hayes, S.; Davies, P. S. W.; Parker, T.; Bashford, J.; Newman, B. (2004): Quality of life changes following peripheral blood stem cell transplantation and participation in a mixed-type, moderate-intensity, exercise program. In: *Bone Marrow Transplant* 33 (5), S. 553–558. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704378.

Hemmati, Philipp G. (2018): Allogene Stammzelltransplantation. In: *best practice onkologie* 13 (3), S. 128–136. DOI: 10.1007/s11654-018-0078-6.

Hjermstad, M. J.; Loge, J. H.; Evensen, S. A.; Kvaløy, S. O.; Fayers, P. M.; Kaasa, S. (1999): The course of anxiety and depression during the first year after allogeneic or

autologous stem cell transplantation. In: *Bone Marrow Transplant* 24 (11), S. 1219–1228. DOI: 10.1038/sj.bmt.1702046.

Hochhaus, A.; Baccarani, M.; Silver, R. T.; Schiffer, C.; Apperley, J. F.; Cervantes, F. et al. (2020): European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. In: *Leukemia* 34 (4), S. 966–984. DOI: 10.1038/s41375-020-0776-2.

Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds) (2022): SEER Cancer Statistics Review, 1975-2018. Hg. v. National Cancer Institute. Bethesda, MD. Online verfügbar unter https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2018/#contents, zuletzt aktualisiert am 11.10.2022, zuletzt geprüft am 16.06.2023.

Hulbert-Williams, Nicholas; Neal, Richard; Morrison, Val; Hood, Kerry; Wilkinson, Clare (2012): Anxiety, depression and quality of life after cancer diagnosis: what psychosocial variables best predict how patients adjust? In: *Psycho-oncology* 21 (8), S. 857–867. DOI: 10.1002/pon.1980.

Hurria, Arti; Dale, William; Mooney, Margaret; Rowland, Julia H.; Ballman, Karla V.; Cohen, Harvey J. et al. (2014): Designing therapeutic clinical trials for older and frail adults with cancer: U13 conference recommendations. In: *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 32 (24), S. 2587–2594. DOI: 10.1200/JCO.2013.55.0418.

IBM Corp.: IBM SPSS Statistics for Windows, veröffentlicht 2022, Version 29.0.0.0: Armonk, NY: IBM Corp.

Johnson, P. Connor; Bhatt, Sunil; Reynolds, Matthew J.; Dhawale, Tejaswini M.; Ufere, Nneka; Jagielo, Annemarie D. et al. (2021): Association Between Baseline Patient-Reported Outcomes and Complications of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In: *Transplantation and Cellular Therapy* 27 (6), 496.e1-496.e5. DOI: 10.1016/j.jtct.2021.02.029.

Jylhävä, Juulia; Pedersen, Nancy L.; Hägg, Sara (2017): Biological Age Predictors. In: *EBioMedicine* 21, S. 29–36. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.03.046.

Kenzik, Kelly; Huang, I-Chan; Rizzo, J. Douglas; Shenkman, Elizabeth; Wingard, John (2015): Relationships among symptoms, psychosocial factors, and health-related quality of life in hematopoietic stem cell transplant survivors. In: *Support Care Cancer* 23 (3), S. 797–807. DOI: 10.1007/s00520-014-2420-z.

Khoury, Joseph D.; Solary, Eric; Abla, Oussama; Akkari, Yassmine; Alaggio, Rita; Apperley, Jane F. et al. (2022): The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. In: *Leukemia* 36 (7), S. 1703–1719. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1.

Klein, J.; Sato, A. (2000): The HLA system. First of two parts. In: *The New England journal of medicine* 343 (10), S. 702–709. DOI: 10.1056/NEJM200009073431006.

Knop, Stefan; Liebisch, Peter; Hebart, Holger; Holler, Ernst; Engelhardt, Monika; Metzner, Bernd et al. (2014): Autologous Followed By Allogeneic Versus Tandem-Autologous Stem Cell Transplant in Newly Diagnosed FISH-del13q Myeloma. In: *Blood* 124 (21), S. 43. DOI: 10.1182/blood. V124.21.43.43.

Kouchkovsky, I. de; Abdul-Hay, M. (2016): 'Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update'. In: *Blood Cancer Journal* 6 (7), e441. DOI: 10.1038/bcj.2016.50.

Krebber, A. M. H.; Buffart, L. M.; Kleijn, G.; Riepma, I. C.; Bree, R. de; Leemans, C. R. et al. (2014): Prevalence of depression in cancer patients: a meta-analysis of diagnostic interviews and self-report instruments. In: *Psycho-oncology* 23 (2), S. 121–130. DOI: 10.1002/pon.3409.

Kroenke, K.; Spitzer, R. L.; Williams, J. B. (2001): The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. In: *Journal of general internal medicine* 16 (9), S. 606–613. DOI: 10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x.

Kuba, K.; Esser, P.; Mehnert, A.; Johansen, C.; Schwinn, A.; Schirmer, L. et al. (2017): Depression and anxiety following hematopoietic stem cell transplantation: a prospective population-based study in Germany. In: *Bone Marrow Transplant* 52 (12), S. 1651–1657. DOI: 10.1038/bmt.2017.190.

Kyu, Hmwe H.; Bachman, Victoria F.; Alexander, Lily T.; Mumford, John Everett; Afshin, Ashkan; Estep, Kara et al. (2016): Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 354, i3857. DOI: 10.1136/bmj.i3857.

Leather, Helen L.; Wingard, John R. (2015): Bacterial Infections. In: Stephen J. Forman, Robert S. Negrin, Joseph H. Antin und Frederick R. Appelbaum (Hg.): Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, 2 Volume Set. 5th ed. s.l.: Wiley, S. 1038–1062.

Levine, Morgan E.; Lu, Ake T.; Quach, Austin; Chen, Brian H.; Assimes, Themistocles L.; Bandinelli, Stefania et al. (2018): An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan. In: *Aging (Albany NY)* 10 (4), S. 573–591. DOI: 10.18632/aging.101414.

Liang, Yongchun; Zhou, Mingming; Wang, Fanfan; Wu, Zhishui (2018): Exercise for physical fitness, fatigue and quality of life of patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a meta-analysis of randomized controlled trials. In: *Jpn J Clin Oncol* 48 (12), S. 1046–1057. DOI: 10.1093/jjco/hyy144.

Lim, Ziyi; Brand, Ronald; Martino, Rodrigo; van Biezen, Anja; Finke, Jürgen; Bacigalupo, Andrea et al. (2010): Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for patients 50 years or older with myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukemia. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28 (3), S. 405–411. DOI: 10.1200/JCO.2009.21.8073.

Löwe, Bernd; Kroenke, Kurt; Herzog, Wolfgang; Gräfe, Kerstin (2004): Measuring depression outcome with a brief self-report instrument: sensitivity to change of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9). In: *Journal of Affective Disorders* 81 (1), S. 61–66. DOI: 10.1016/S0165-0327(03)00198-8.

Lowsky, David J.; Olshansky, S. Jay; Bhattacharya, Jay; Goldman, Dana P. (2014): Heterogeneity in healthy aging. In: *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 69 (6), S. 640–649. DOI: 10.1093/gerona/glt162.

Lübking, Anna; Dreimane, Arta; Sandin, Fredrik; Isaksson, Cecilia; Märkevärn, Berit; Brune, Mats et al. (2019): Allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in the TKI era: population-based data from the Swedish CML registry. In: *Bone Marrow Transplant* 54 (11), S. 1764–1774. DOI: 10.1038/s41409-019-0513-5.

Luoma, Sini; Silvennoinen, Raija; Rauhala, Auvo; Niittyvuopio, Riitta; Martelin, Eeva; Lindström, Vesa et al. (2021): Long-term outcome after allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma. In: *Ann Hematol* 100 (6), S. 1553–1567. DOI: 10.1007/s00277-021-04514-y.

Malhi, Gin S.; Mann, J. John (2018): Depression. In: *Lancet (London, England)* 392 (10161), S. 2299–2312. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31948-2.

McQuellon, Richard P.; Duckworth, Katharine E.; Campbell, Cassie R.; Russell, Gregory B.; Miskewicz, Kelly R.; Alsobrooks, Amber et al. (2019): Fear of cancer recurrence, distress, depressive symptoms, and quality of life in hematopoietic stem cell transplantation patients. In: *Journal of Psychosocial Oncology Research and Practice* 1 (2), e12. DOI: 10.1097/OR9.0000000000000012.

Mehnert, Anja; Müller, Diana; Lehmann, Claudia; Koch, Uwe (2006): Die deutsche Version des NCCN Distress-Thermometers. In: *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie* 54 (3), S. 213–223. DOI: 10.1024/1661-4747.54.3.213.

Mehta, Rohtesh S.; Saliba, Rima M.; Alsfeld, Leonard C.; Jorgensen, Jeffrey L.; Wang, Sa A.; Anderlini, Paolo et al. (2021): Bone Marrow versus Peripheral Blood Grafts for Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide. In: *Transplantation and Cellular Therapy* 27 (12), 1003.e1-1003.e13. DOI: 10.1016/j.jtct.2021.09.003.

Moulard, Odile; Mehta, Jyotsna; Fryzek, Jon; Olivares, Robert; Iqbal, Usman; Mesa, Ruben A. (2014): Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. In: *European journal of haematology* 92 (4), S. 289–297. DOI: 10.1111/ejh.12256.

Müller, C.; Mytilineos, J.; Ottinger, H.; Arnold, R.; Bader, P.; Beelen, D. et al. (2014): Deutscher Konsensus 2013 zur immungenetischen Spenderauswahl für die allogene Stammzelltransplantation. In: *Transfusionsmedizin* 4 (04), S. 190–196. DOI: 10.1055/s-0034-1383141.

Nakamura, Ryotaro; Saber, Wael; Martens, Michael J.; Ramirez, Alyssa; Scott, Bart; Oran, Betul et al. (2021): Biologic Assignment Trial of Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation Based on Donor Availability in Patients 50-75 Years of Age With Advanced Myelodysplastic Syndrome. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 39 (30), S. 3328–3339. DOI: 10.1200/JCO.20.03380.

Naumann, Ralph (2015): Aplastische Anämien. In: Kurt Possinger und Anne C. Regierer (Hg.): Facharztwissen Hämatologie Onkologie // Facharztwissen Hämatologie Onkologie, 3. Auflage. Unter Mitarbeit von Annette Dieing. 3. Auflage. München: Elsevier Urban & Fischer, S. 323–335.

Neukirchen, Judith; Schoonen, Wilma M.; Strupp, Corinna; Gattermann, Norbert; Aul, Carlo; Haas, Rainer; Germing, Ulrich (2011): Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Düsseldorf MDS-registry. In: *Leukemia research* 35 (12), S. 1591–1596. DOI: 10.1016/j.leukres.2011.06.001.

Ochs, L.; Shu, X. O.; Miller, J.; Enright, H.; Wagner, J.; Filipovich, A. et al. (1995): Late infections after allogeneic bone marrow transplantations: comparison of incidence in related and unrelated donor transplant recipients. In: *Blood* 86 (10), S. 3979–3986.

Olsson, R.; Remberger, M.; Schaffer, M.; Berggren, D. M.; Svahn, B-M; Mattsson, J.; Ringden, O. (2013): Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT. In: *Bone marrow transplantation* 48 (4), S. 537–543. DOI: 10.1038/bmt.2012.239.

Ozdemir, Zehra Narli; Civriz Bozdağ, Sinem (2018): Graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. In: *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis* 57 (2), S. 163–167. DOI: 10.1016/j.transci.2018.04.014.

Palumbo, Antonio; Avet-Loiseau, Hervé; Oliva, Stefania; Lokhorst, Henk M.; Goldschmidt, Hartmut; Rosinol, Laura et al. (2015): Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 33 (26), S. 2863–2869. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.2267.

Patel, Alpa V.; Bernstein, Leslie; Deka, Anusila; Feigelson, Heather Spencer; Campbell, Peter T.; Gapstur, Susan M. et al. (2010): Leisure time spent sitting in relation to total mortality in a prospective cohort of US adults. In: *American journal of epidemiology* 172 (4), S. 419–429. DOI: 10.1093/aje/kwq155.

Patel, Alpa V.; Hildebrand, Janet S.; Campbell, Peter T.; Teras, Lauren R.; Craft, Lynette L.; McCullough, Marjorie L.; Gapstur, Susan M. (2015): Leisure-Time Spent Sitting and Site-Specific Cancer Incidence in a Large U.S. Cohort. In: *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 24 (9), S. 1350–1359. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0237.

Pelcovits, Ari; Niroula, Rabin (2020): Acute Myeloid Leukemia: A Review. In: *Rhode Island medical journal (2013)* 103 (3), S. 38–40.

Pidala, Joseph; Anasetti, Claudio; Jim, Heather (2009): Quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation. In: *Blood* 114 (1), S. 7–19. DOI: 10.1182/blood-2008-10-182592.

Pillay, Brindha; Lee, Stuart J.; Katona, Lynda; Burney, Sue; Avery, Sharon (2014): Psychosocial factors predicting survival after allogeneic stem cell transplant. In: *Support Care Cancer* 22 (9), S. 2547–2555. DOI: 10.1007/s00520-014-2239-7.

Pinquart, M.; Duberstein, P. R. (2010): Depression and cancer mortality: a meta-analysis. In: *Psychological medicine* 40 (11), S. 1797–1810. DOI: 10.1017/S0033291709992285.

Platzbecker, Uwe (2015): Myelodysplastische Syndrome (MDS). In: Kurt Possinger und Anne C. Regierer (Hg.): Facharztwissen Hämatologie Onkologie. 3. Auflage. München: Elsevier Urban & Fischer, S. 366–378.

Prieto, J. M.; Atala, J.; Blanch, J.; Carreras, E.; Rovira, M.; Cirera, E.; Gastó, C. (2005): Patient-rated emotional and physical functioning among hematologic cancer patients during hospitalization for stem-cell transplantation. In: *Bone Marrow Transplant* 35 (3), S. 307–314. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704788.

Rank und Kolb (2015): Stammzelltransplantation. In: Kurt Possinger und Anne C. Regierer (Hg.): Facharztwissen Hämatologie Onkologie // Facharztwissen Hämatologie Onkologie, 3. AUflage. Unter Mitarbeit von Annette Dieing. 3. Auflage. München: Elsevier Urban & Fischer, S. 197–216. Online verfügbar unter http://www.sciencedirect.com/science/book/9783437212130.

Rashidi, Armin; Ebadi, Maryam; Colditz, Graham A.; DiPersio, John F. (2016): Outcomes of Allogeneic Stem Cell Transplantation in Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 22 (4), S. 651–657. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.10.019.

Rentscher, Kelly E.; Carroll, Judith E.; Juckett, Mark B.; Coe, Christopher L.; Broman, Aimee T.; Rathouz, Paul J. et al. (2021): Sleep Disruption, Fatigue, and Depression as Predictors of 6-Year Clinical Outcomes Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. In: *Journal of the National Cancer Institute* 113 (10), S. 1405–1414. DOI: 10.1093/jnci/djab032.

Ringdén, Olle; Pavletic, Steven Z.; Anasetti, Claudio; Barrett, A. John; Wang, Tao; Wang, Dan et al. (2009): The graft-versus-leukemia effect using matched unrelated donors is not superior to HLA-identical siblings for hematopoietic stem cell transplantation. In: *Blood* 113 (13), S. 3110–3118. DOI: 10.1182/blood-2008-07-163212.

Robert Koch-Institut (2021): Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Aufl. Hg. v. Gemeinsame Publikation des Zentrums für Krebsregisterdaten und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Berlin.

Saarni, Samuli I.; Suvisaari, Jaana; Sintonen, Harri; Pirkola, Sami; Koskinen, Seppo; Aromaa, Arpo; Lönnqvist, Jouko (2007): Impact of psychiatric disorders on health-related quality of life: general population survey. In: *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 190 (4), S. 326–332. DOI: 10.1192/bjp.bp.106.025106.

Santini, Valeria (2022): Treatment of Lower Risk Myelodysplastic Syndromes. In: *Hemato* 3 (1), S. 153–162. DOI: 10.3390/hemato3010013.

Satin, Jillian R.; Linden, Wolfgang; Phillips, Melanie J. (2009): Depression as a predictor of disease progression and mortality in cancer patients: a meta-analysis. In: *Cancer* 115 (22), S. 5349–5361. DOI: 10.1002/cncr.24561.

Schäffeler, Norbert; Pfeiffer, Karoline; Grischke, Eva Maria; Wallwiener, Diethelm; Garbe, Claus; Zipfel, Stephan; Teufel, Martin (2013): Akzeptanz und Reliabilität eines elektronischen psychoonkologischen Screenings bei Patientinnen mit Brustkrebs: eine randomisiert-kontrollierte Studie. In: *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie* 63 (9-10), S. 374–380. DOI: 10.1055/s-0032-1333301.

Schaich, Markus (2015): Akute Leukämien. In: Kurt Possinger und Anne C. Regierer (Hg.): Facharztwissen Hämatologie Onkologie // Facharztwissen Hämatologie Onkologie. Unter Mitarbeit von Annette Dieing. 3. Auflage. München: Elsevier Urban & Fischer, S. 337–363.

Schulz, Carsten Oliver (2015): Plasmazellneoplasien. In: Kurt Possinger und Anne C. Regierer (Hg.): Facharztwissen Hämatologie Onkologie // Facharztwissen Hämatologie Onkologie. Unter Mitarbeit von Annette Dieing. 3. Auflage. München: Elsevier Urban & Fischer, S. 488–508.

Seo, Ho-Jun; Baek, Young-Gun; Cho, Byung-Sik; Kim, Tae-Suk; Um, Yoo Hyun; Chae, Jeong-Ho (2019): Anxiety and Depression of the Patients with Hematological Malignancies during Hospitalization for Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In: *Psychiatry Investigation* 16 (10), S. 751–758. DOI: 10.30773/pi.2019.07.12.

Servais, Sophie; Baron, Frédéric; Beguin, Yves (2011): Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) after reduced intensity conditioning. In: *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis* 44 (2), S. 205–210. DOI: 10.1016/j.transci.2011.01.019.

Shimony, Shai; Stahl, Maximilian; Stone, Richard M. (2023): Acute myeloid leukemia: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. In: *American journal of hematology* 98 (3), S. 502–526. DOI: 10.1002/ajh.26822.

Shokouhi, Shabnam; Bray, Sarah; Bakhtiyari, Salar; Sayehmiri, Kourosh; Alimoghadam, Kamran; Ghavamzadeh, Ardeshir (2015): Effects of aGVHD and cGVHD on Survival Rate in Patients with Acute Myeloid Leukemia after Allogeneic Stem Cell Transplantation. In: *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research* 9 (3), S. 112–121.

Shouval, Roni; Fein, Joshua A.; Labopin, Myriam; Kröger, Nicolaus; Duarte, Rafael F.; Bader, Peter et al. (2019): Outcomes of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation from HLA-matched and alternative donors: a European Society for Blood and Marrow Transplantation registry retrospective analysis. In: *The Lancet Haematology* 6 (11), e573-e584. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30158-9.

Sorror, Mohamed L.; Maris, Michael B.; Storb, Rainer; Baron, Frederic; Sandmaier, Brenda M.; Maloney, David G.; Storer, Barry (2005): Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. In: *Blood* 106 (8), S. 2912–2919. DOI: 10.1182/blood-2005-05-2004.

Sorror, Mohamed L.; Storb, Rainer F.; Sandmaier, Brenda M.; Maziarz, Richard T.; Pulsipher, Michael A.; Maris, Michael B. et al. (2014): Comorbidity-age index: a clinical measure of biologic age before allogeneic hematopoietic cell transplantation. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 32 (29), S. 3249–3256. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.8157.

Spitzer, Robert L. (1994): Utility of a New Procedure for Diagnosing Mental Disorders in Primary Care. In: *JAMA* 272 (22), S. 1749. DOI: 10.1001/jama.1994.03520220043029.

Storek, Jan; Geddes, Michelle; Khan, Faisal; Huard, Bertrand; Helg, Claudine; Chalandon, Yves et al. (2008): Reconstitution of the immune system after hematopoietic stem cell transplantation in humans. In: *Seminars in immunopathology* 30 (4), S. 425–437. DOI: 10.1007/s00281-008-0132-5.

Tavakoli-Ardakani, Maria; Beyraghi, Narges; Mirjalili, Mahtabalsadat; Mirzaei, Ehsan; Mehrpooya, Maryam (2019): Effect of pretransplant depression on neutrophil recovery following hematopoietic stem cell transplantation. In: *TRRM* Volume 11, S. 1–9. DOI: 10.2147/TRRM.S194011.

Teras, Lauren R.; Gapstur, Susan M.; Diver, W. Ryan; Birmann, Brenda M.; Patel, Alpa V. (2012): Recreational physical activity, leisure sitting time and risk of non-Hodgkin lymphoid neoplasms in the American Cancer Society Cancer Prevention Study II Cohort. In: *International journal of cancer* 131 (8), S. 1912–1920. DOI: 10.1002/ijc.27445.

Thomas; Lochte.; Lu; Ferrebee. (1957): Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. In: *The New England journal of medicine* 257 (11), S. 491–496. DOI: 10.1056/NEJM195709122571102.

Walker, Jane; Hansen, Christian Holm; Martin, Paul; Symeonides, Stefan; Ramessur, Ravi; Murray, Gordon; Sharpe, Michael (2014): Prevalence, associations, and adequacy of treatment of major depression in patients with cancer: a cross-sectional analysis of routinely collected clinical data. In: *The Lancet Psychiatry* 1 (5), S. 343–350. DOI: 10.1016/S2215-0366(14)70313-X.

Wang, Sheng-Min; Park, Sung-Soo; Park, Si-Hyun; Kim, Nak-Young; Kang, Dong Woo; Na, Hae-Ran et al. (2020): Pre-transplant depression decreased overall survival of

patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide cohort study. In: *Sci Rep* 10 (1), S. 15265. DOI: 10.1038/s41598-020-71208-2.

Weisdorf, Daniel (2021): How old is too old for a transplant? In: *Best practice & research. Clinical haematology* 34 (1), S. 101243. DOI: 10.1016/j.beha.2021.101243.

Wiskemann, Joachim; Kleindienst, Nikolaus; Kuehl, Rea; Dreger, Peter; Schwerdtfeger, Rainer; Bohus, Martin (2015): Effects of physical exercise on survival after allogeneic stem cell transplantation. In: *International journal of cancer* 137 (11), S. 2749–2756. DOI: 10.1002/ijc.29633.

Wong, F. Lennie; Francisco, Liton; Togawa, Kayo; Bosworth, Alysia; Gonzales, Mitzi; Hanby, Cara et al. (2010): Long-term recovery after hematopoietic cell transplantation: predictors of quality-of-life concerns. In: *Blood* 115 (12), S. 2508–2519. DOI: 10.1182/blood-2009-06-225631.

Yen, Ju-Yu; Ko, Chih-Hung; Yen, Cheng-Fang; Yang, Ming-Jen; Wu, Chiou-Yuh; Juan, Chiung-Hui; Hou, Ming-Feng (2006): Quality of life, depression, and stress in breast cancer women outpatients receiving active therapy in Taiwan. In: *Psychiatry and clinical neurosciences* 60 (2), S. 147–153. DOI: 10.1111/j.1440-1819.2006.01479.x.

Zeiser, Robert; Blazar, Bruce R. (2017): Acute Graft-versus-Host Disease - Biologic Process, Prevention, and Therapy. In: *New England Journal of Medicine* 377 (22), S. 2167–2179. DOI: 10.1056/NEJMra1609337.

Zeiser, Robert; Polverelli, Nicola; Ram, Ron; Hashmi, Shahrukh K.; Chakraverty, Ronjon; Middeke, Jan Moritz et al. (2021): Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. In: *New England Journal of Medicine* 385 (3), S. 228–238. DOI: 10.1056/NEJMoa2033122.

7. Anhang

1. FACT-LEU zur Messung der Lebensqualität

Nachfolgend finden Sie eine Liste von Aussagen, die von anderen Personen mit Ihrer Krankheit für wichtig befunden wurden. Bitte geben Sie jeweils an, wie sehr jede der folgenden Aussagen im Laufe der letzten 7 Tage auf Sie zugetroffen hat, indem Sie die entsprechende Zahl ankreuzen.

KÖRPERLICHES WOHLBEFINDEN

	Überhaupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
Mir fehlt es an Energie.	0	1	2	3	4
Mir ist übel.	0	1	2	3	4
Wegen meiner körperlichen Verfassung habe ich Schwierigkeiten, den Bedürfnissen meiner Familie gerecht zu werden.	0	1	2	3	4
Ich habe Schmerzen.	0	1	2	3	4

Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen.	0	1	2	3	4
Ich fühle mich krank.	0	1	2	3	4
Ich muss zeitweilig im Bett bleiben.	0	1	2	3	4

VERHÄLTNIS ZU FREUNDEN, BEKANNTEN UND IHRER FAMILIE

	Überhaupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
Ich stehe meinen Freunden nahe.	0	1	2	3	4
Ich bekomme seelische Unterstützung von meiner Familie	0	1	2	3	4
Ich bekomme Unterstützung von meinen Freunden.	0	1	2	3	4
Meine Familie hat meine Krankheit akzeptiert.	0	1	2	3	4

	Überhaupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
Ich bin damit zufrieden, wie wir innerhalb meiner Familie über die Krankheit reden.	0	1	2	3	4
Ich fühle mich meinem Partner/Partnerin oder der Person die mir am nächsten steht, eng verbunden.	0	1	2	3	4

Beantworten Sie bitte die folgende Frage unabhängig davon, inwieweit Sie zurzeit sexuell aktiv sind. Wenn Sie die Frage lieber nicht beantworten möchten, kreuzen Sie das nebenstehende Kästchen an und fahren Sie mit dem nächsten Abschnitt fort.

	Überhaupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
Ich bin mit meinem Sexualleben zufrieden.	0	1	2	3	4

SEELISCHES WOHLBEFINDEN

Bitte geben Sie jeweils an, wie sehr jede der folgenden Aussagen im Laufe der letzten 7 Tage auf Sie zugetroffen hat, indem Sie die entsprechende Zahl ankreuzen.

	Überhaupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
Ich bin traurig.	0	1	2	3	4
Ich bin damit zufrieden, wie ich meine Krankheit bewältige.	0	1	2	3	4
Ich verliere die Hoffnung im Kampf gegen meine Krankheit.	0	1	2	3	4
Ich bin nervös.	0	1	2	3	4
Ich mache mir Sorgen über den Tod.	0	1	2	3	4
Ich mache mir Sorgen, dass sich mein Zustand verschlechtern wird.	0	1	2	3	4

FUNKTIONSFÄHIGKEIT

Bitte geben Sie jeweils an, wie sehr jede der folgenden Aussagen im Laufe der letzten 7 Tage auf Sie zugetroffen hat, indem Sie die entsprechende Zahl ankreuzen.

	Überhaupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
Ich bin in der Lage zu arbeiten (einschließlich Arbeit zu Hause).	0	1	2	3	4
Meine Arbeit (einschließlich Arbeit zu Hause) füllt mich aus.	0	1	2	3	4
Ich kann mein Leben genießen.	0	1	2	3	4
Ich habe mich mit meiner Krankheit abgefunden.	0	1	2	3	4
Ich schlafe gut.	0	1	2	3	4
Ich kann meine Freizeit genießen.	0	1	2	3	4
Ich bin derzeit mit meinem Leben zufrieden.	0	1	2	3	4

ZUSÄTZLICHE FAKTOREN

	Überhaupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
Ich habe Fieberanfälle, die mir zu schaffen machen.	0	1	2	3	4
In einigen Körperbereichen habe ich Schmerzen.	0	1	2	3	4
Ich habe Schüttelfrost, der mir zu schaffen macht.	0	1	2	3	4
Ich habe nächtliche Schweißausbrüche.	0	1	2	3	4

	Überhaupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
Knoten oder Schwellungen in bestimmten Körperregionen (z.B. Hals, Achselhöhlen oder Leise) machen mir zu schaffen.	0	1	2	3	4
Es kommt bei mir leicht zu Blutungen.	0	1	2	3	4

Ich bekomme leicht blaue Flecken.	0	1	2	3	4

Ich fühle mich insgesamt schwach.	0	1	2	3	4
Ich werde leicht müde.	0	1	2	3	4
Ich verliere an Gewicht.	0	1	2	3	4
Ich habe einen guten Appetit.	0	1	2	3	4
Ich bin in der Lage, meinen gewohnten Aktivitäten nachzugehen (Beruf, Einkaufen, Schule, Freizeit, Sport usw.)	0	1	2	3	4
Ich mache mir Sorgen, dass ich Infektionen bekommen könnte.	0	1	2	3	4
Ich fühle mich im Ungewissen über meinen künftigen Gesundheitszustand.	0	1	2	3	4
Ich mache mir Sorgen, dass neue Symptome meiner Krankheit bei mir auftreten könnten.	0	1	2	3	4

Ich habe Stimmungsschwankungen.	0	1	2	3	4
Wegen meiner Krankheit bzw. meiner Behandlung fühle ich mich von anderen isoliert.	0	1	2	3	4

2. PHQ-9 zur Messung der Depressivität

In diesem Abschnitt geht es um Ihre Stimmung. Die folgenden Fragen beziehen sich also ausdrücklich auf Ihre allgemeine und seelische Verfassung.

Bitte beantworten Sie jede Frage, so gut Sie können.

Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der letzten 2 Wochen durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?

	Überhaupt nicht	An einzelnen Tagen	An mehr als der Hälfte der Tage	Beinahe jeden Tag
1. Wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten	1	2	3	4
2. Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit	1	2	3	4
3. Schwierigkeiten, ein- oder durchzuschlafen oder vermehrter Schlaf	1	2	3	4
4. Müdigkeit oder Gefühl, keine Energie zu haben	1	2	3	4

5. Verminderter Appetit oder übermäßiges Bedürfnis zu essen	①	②	③	④
6. Schlechte Meinung von sich selbst; Gefühl, ein Versager zu sein oder die Familie enttäuscht zu haben	①	②	③	④
7. Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. beim Zeitunglesen oder Fernsehen	①	②	③	④

8. Waren Ihre Bewegungen oder Ihre Sprache so verlangsamt, dass es auch anderen auffallen würde? Oder waren Sie im Gegenteil „zappelig“ oder ruhelos und hatten dadurch einen stärkeren Bewegungsdrang als sonst?	①	②	③	④
9. Gedanken, dass Sie lieber tot wären oder sich Leid zufügen möchten	①	②	③	④

3. IPAQ zur Messung der körperlichen Aktivität

Wir sind daran interessiert herauszufinden, welche Arten von körperlichen Aktivitäten Sie in Ihrem Leben vollziehen. Die Befragung bezieht sich auf die Zeit, die Sie während der letzten 7 Tage in körperlicher Aktivität verbracht haben.

Bitte beantworten Sie alle Fragen (auch wenn Sie sich selbst nicht als aktive Person ansehen). Bitte berücksichtigen Sie die Aktivitäten im Rahmen Ihrer Arbeit, in Haus und Garten, um von einem Ort zum anderen zu kommen und in Ihrer Freizeit für Erholung, Leibesübungen und Sport.

Denken Sie an all Ihre anstrengenden Aktivitäten in den vergangenen 7 Tagen. Anstrengende Aktivitäten bezeichnen Aktivitäten, die starke körperliche Anstrengungen erfordern und bei denen Sie deutlich stärker atmen als normal. Denken Sie dabei nur an körperliche Aktivitäten, die Sie für mindestens 10 Minuten ohne Unterbrechung verrichtet haben.

1. An wie vielen der vergangenen 7 Tage haben Sie anstrengende körperliche Aktivitäten wie schweres Heben, Graben, Aerobic oder schnelles Fahrradfahren (vor der stationären Aufnahme) verrichtet?
_____ Tage pro Woche (Bei 0 Tagen pro Woche gehen Sie weiter zur Frage O3.)
2. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an einem dieser Tage mit anstrengender körperlicher Aktivität verbracht?
_____ Stunden pro Tag _____ Minuten pro Tag ☐ Ich weiß es nicht/bin mir nicht sicher.

Denken Sie an all Ihre moderaten Aktivitäten in den vergangenen 7 Tagen. Moderate Aktivitäten bezeichnen

Aktivitäten mit moderater körperlicher Anstrengung bei denen Sie ein wenig stärker atmen als normal. Denken Sie dabei nur an körperliche Aktivitäten, die Sie für mindestens 10 Minuten ohne Unterbrechung verrichtet haben.

3. An wie vielen der vergangenen 7 Tage haben Sie moderate körperliche Aktivitäten wie Tragen leichter Lasten, Fahrradfahren bei gewöhnlicher Geschwindigkeit, oder Doppeltennis verrichtet?

_____ Tage pro Woche (Bei 0 Tagen pro Woche gehen Sie weiter zur Frage O5.)

4. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an einem dieser Tage mit moderater körperlicher Aktivität verbracht?

_____ Stunden pro Tag _____

Minuten pro Tag

☐ Ich weiß es nicht/bin mir nicht sicher.

Denken Sie an die gesamte Zeit, die Sie in den vergangenen 7 Tagen damit verbracht haben, Fußwegstrecken zurückzulegen. Dies schließt Fußwegstrecken in der Arbeit und zu Hause mit ein, sowie um von einem Ort zum anderen zu kommen, als auch jede andere Fußwegstrecke in Ihrer Freizeit für Erholung, Leibesübungen und Sport.

5. An wie vielen der vergangenen 7 Tage haben Sie Fußwegstrecken von mindestens 10 Minuten ohne Unterbrechung zurückgelegt?

_____ Tage pro Woche (Bei 0 Tagen pro Woche gehen Sie weiter zur Frage O7.)

6. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an einem dieser Tage mit dem Zurücklegen von Fußwegstrecken verbracht?

_____ Stunden pro Tag _____

Minuten pro Tag

☐ Ich weiß es nicht/bin mir nicht sicher.

Bei der folgenden Frage geht es um die Zeit an den Werktagen der vergangenen 7 Tage, die Sie bei der Arbeit, zu Hause, bei Seminaren und in der Freizeit im Sitzen verbracht haben. Dies kann Zeit beinhalten wie Sitzen am Schreibtisch, Besuchen von Freunden und vor dem Fernseher sitzen oder liegen.

7. Wie viel Zeit haben Sie in den vergangenen 7 Tagen mit Sitzen an Werktagen verbracht?

_____ Stunden pro Tag _____

Minuten pro Tag

☐ Ich weiß es nicht/bin mir nicht sicher.

8. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Vorklinischer Studienabschnitt:

Baranovski, Bauer, Bette, Brehm, Bonaterra, Cetin, Decher, del Rey, Eickmann, Feuser, Halaszovich, Hildebrandt, Kinscherf, Lill, Mey, Milani, Neumüller, Oberwinkler, Oliver, Preisig-Müller, Reese, Rost, Rust, Schütz, Schwarz, Seitz, Steiniger, Suske, Thieme, Weihe, Wertenbruch, Westermann, Wilhelm, Wrocklage

Klinischer Studienabschnitt:

Adeberg, Aigner, Arenz, Bartsch, Bauer, Becker, Brandt, Burchert, Czubayko, Denkert, Divchev, Donner-Banzhoff, Duda, Drefke, Eberle, Engenhart-Cabillic, Fritz, Franz, Froehlich, Fuchs-Winkelmann, Gawish, Geraedts, Gress, Hofmann, Hoyer, Jansen, Jerrentrup, Josephs, Kann, Kill, Kirschbaum, Kornek, Köhler, König, Kühnert, Lohoff, Mahnken, Maier, Menzler, Metzelder, Merte, Michel, Moll, Müller, Mutters, Neubauer, Nimsky, Oberkircher, Opitz, Pagenstecher, Peterlein, Renke, Renz, Richter, Riera-Knorrenschild, Ruchholtz, Schäfer, Schieffer, Schmeck, Schmidt, Schymalla, Sheikhzadeh, Seifert, Seitz, Sekundo, Sohlbach, Sommer, Stuck, Tackenberg, Thiemer, Timmermann, Trenker, Vogelmeier, Vogt, Vorwerk, Wagner, Wulf, Wündisch, Ziller, Zwiorek

9. Erklärungen zum Eigenanteil

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Psychobiologische Prädiktoren des Behandlungsoutcomes nach allogener Stammzelltransplantation“ in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Immunologie unter Leitung von Prof. Dr. Andreas Neubauer und nach dessen Ausscheiden unter der von Prof. Dr. Andreas Burchert mit Unterstützung durch PD Dr. Corinna Trenker ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt. Ich versichere, dass ich sämtliche wörtlichen oder sinngemäßen Übernahmen und Zitate kenntlich gemacht habe. Mit dem Einsatz von Software zur Erkennung von Plagiaten bin ich einverstanden. Die Hinweise zur Erkennung von Plagiaten habe ich zur Kenntnis genommen.

Es ist geplant, die vorliegende Arbeit wird in folgenden Publikationsorganen zu veröffentlichen:

1. „Hematology, Transfusion and Cell Therapy“ (BMT)
2. ist ein kleiner Teil der Daten zur Publikation im Magazin „Psychotherapy and Psychosomatics“ vorgesehen. Hieraus wird im Zeitraum vom 06.-09.08.2025 eine Vorstellung auf dem International Congress of Behavioral Medicine (ICBM 2025) in Wien in Abstract-Form unter dem Titel „Baseline expectations predict psychobiological outcome after allo-HCST“ hervorgehen

Gegenwärtig befinden sich die beiden Manuskripte im Review-Prozess.

Ort, Datum, Unterschrift

Ort, Datum, Unterschrift Betreuer

10. Danksagung

Herrn Prof. Dr. Andreas Neubauer danke ich die Überlassung des Themas, die rege Beratung bei der Hypothesenfindung und den freundlichen Kontakt.

Herrn Prof. Dr. Andreas Burchert danke ich dafür, mich eines Nachmittages von dieser Promotion überzeugt zu haben und für die wertvollen Lektionen zu Beginn meiner onkologischen Ausbildung.

Frau PD Dr. Corinna Trenker danke ich für die außergewöhnliche Betreuung, Beratung und jede einzelne Hilfestellung, ohne die diese Arbeit undenkbar gewesen wäre.

Den Kolleginnen und Kollegen der Forschungsgruppe Prof. Dr. Riefs und besonders Prof. Dr. Stefan Salzmann und Luke Beilharz danke ich für die Unterstützung bei der Datensammlung und Datenaufbereitung.

Ein besonderer Dank gebührt den Patientinnen und Patienten, die an der P-POST-Studie, aller Last zum Trotz, teilnahmen und die Studie so erst ermöglichten.

Ebenso danke ich dem Personal der Stationen 227, 331 und dem der hämatologischen Ambulanz dafür, uns bei der oft komplizierten Organisation der Studie unterstützt zu haben.

Meinen Kolleginnen und Kollegen der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, besonders Prof. Dr. Sebastian Adeberg und PD Dr. Ahmed Gawish, danke ich für die beharrlichen Erinnerungen, die Arbeit nicht nur zu beginnen, sondern auch zu beenden.

Meiner Frau Cecilia und unseren Kindern Adela und Fjodor danke ich ohnehin für alles und besonders für die Zeit, in der sie mich entbehren mussten.

Meinen Eltern danke ich für ihren Rückhalt, seit ich mich erinnern kann.

Leon danke ich für den Versuch des Korrekturlesens.

Marcel danke ich für jeden Kaffee und jede Donauwelle.