

Universitätsklinikum Tübingen
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Abteilung I – Allgemeine Pädiatrie, Hämatologie und Onkologie

**Bestimmung der Nierenfunktion in pädiatrischen und
jungen erwachsenen Patienten während der allogenen und
autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

Der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Cabanillas Stanchi, Jean Arturo

2024

Dekan: Prof. Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professorin Dr. M. Döring

2. Berichterstatter: PD Dr. F. Neunhoeffler

Tag der Disputation: 09.12.2024

Für MECCS.

Inhalt

| | |
|--|----|
| Abkürzungsverzeichnis | 3 |
| Tabellenverzeichnis..... | 4 |
| Abbildungsverzeichnis..... | 5 |
| Formelverzeichnis | 6 |
| 1 Einleitung | 7 |
| 1.1 Hintergrund und Relevanz der Arbeit..... | 7 |
| 1.1.1 Die autologe HSZT | 11 |
| 1.1.2 Die allogene HSZT | 12 |
| 1.2 Nephrotoxizität der HSZT | 14 |
| 1.2.1 Konditionierung – Bestrahlung und Chemotherapie | 16 |
| 1.2.2 Infektionsprophylaxe und -Therapie | 18 |
| 1.3 Bestimmung der Nierenfunktion | 20 |
| 1.3.1 Cystatin C in der Bestimmung der Nierenfunktion..... | 23 |
| 1.3.2 Definitionen und Klassifikationssysteme zur Bestimmung eines akuten oder chronischen Nierenschadens..... | 25 |
| 1.4 Wissenschaftliche Zielsetzung | 27 |
| 2 Material und Methoden | 29 |
| 2.1 Ethische Grundlagen und Datenschutz..... | 29 |
| 2.2 Studiendesign..... | 29 |
| 2.2.1 Ausschlusskriterien..... | 30 |
| 2.2.2 Rekrutierung | 30 |
| 2.2.3 Schätzung der Fallzahl | 31 |
| 2.3 Beobachtungs- und Datenerhebungszeitraum..... | 31 |
| 2.4 Studienbedingte Erhebungen und Untersuchungen | 32 |
| 2.4.1 Patientencharakteristika | 32 |
| 2.4.2 Blutbestimmungen | 33 |
| 2.4.3 24h-Sammelurin | 34 |
| 2.4.4 Berechnung der Glomerulären Filtrationsrate..... | 34 |
| 2.4.5 Normwerte | 36 |
| 2.5 Statistik..... | 40 |
| 3 Ergebnisse | 42 |
| 3.1 Patientencharakteristika | 42 |
| 3.2 Konditionierungschemotherapie..... | 44 |
| 3.3 Erkrankungen und Schädigungen der Niere und ableitenden Harnwege | 45 |
| 3.4 Infektionsprophylaxe und Therapie | 47 |

| | | |
|-------|--|-----|
| 3.4.1 | Antibiotika | 47 |
| 3.4.2 | Virustatika | 48 |
| 3.4.3 | Antimykotika | 50 |
| 3.5 | Urinparameter | 52 |
| 3.5.1 | Substrate im Spontanurin | 52 |
| 3.5.2 | Elektrolyte im Spontanurin | 56 |
| 3.5.3 | Proteine im Spontanurin | 62 |
| 3.6 | Blutparameter | 66 |
| 3.6.1 | Substrate im Blut | 66 |
| 3.6.2 | Elektrolyte im Blut | 71 |
| 3.7 | GFR Vergleiche nach Berechnungsmethode | 78 |
| 3.7.1 | Vergleich allogene und autologe HSZT | 78 |
| 3.7.2 | Vergleich nach Toxizität der Konditionierung | 80 |
| 3.8 | KDIGO 2012-Kategorisierung | 83 |
| 3.9 | CKD-Risiko nach KDIGO 2012 | 88 |
| 4 | Diskussion | 91 |
| 4.1 | Elektrolytstörungen | 92 |
| 4.2 | Proteine und Substrate | 94 |
| 4.3 | Akute und chronische Nierenschädigungen | 96 |
| 4.4 | Bestimmung der Nierenfunktion im Vergleich | 97 |
| 4.5 | Limitationen der Arbeit | 101 |
| 5 | Zusammenfassung | 103 |
| 6 | Literatur | 105 |
| 7 | Erklärung zum Eigenanteil | 113 |
| 8 | Veröffentlichungen | 114 |
| 8.1 | Kongressbeiträge | 114 |
| | Danksagung | 115 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bezeichnung |
|---|--|
| 24h | 24 Stunden |
| AKI | engl.: acute kidney injury; akute Nierenschädigung |
| alloHSZT | allogene HSZT |
| autoHSZT | autologe HSZT |
| Bus | Busulfan |
| Carbopl | Carboplatin |
| Cispl | Cisplatin |
| CKD | engl.: chronic kidney disease; chronische Nierenerkrankung |
| CyPh | Cyclophosphamid |
| Cytarab | Cytarabin |
| dL | Deziliter |
| eGFR | geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (engl.: estimated glomerular filtration rate) |
| Etopos | Etoposid |
| Flud | Fludarabin |
| g | Gramm |
| GFR | glomeruläre Filtrationsrate |
| ggf. | gegebenenfalls |
| HCO ₃ - | Hydrogencarbonat |
| HSZT | hämatopoetische Stammzelltransplantation |
| Ifosf | Ifosfamid |
| k.A. | keine Angabe |
| kDa | Kilo-Dalton |
| KI | Konfidenzintervall |
| L | Liter |
| Li-Hep-Plasma | Lithium-Heparin-Plasma |
| LMWP | Protein mit geringer Molmasse, engl: low molecular weight protein |
| m ² | Quadratmeter |
| Max | Maximum |
| Melph | Melphalan |
| mg | Milligramm |
| Min | Minimum |
| min | Minute |
| mL | Milliliter |
| mL·min ⁻¹ 1.1.73m ⁻² | Milliliter pro Minute und 1.73 Quadratmeter Körperoberfläche |
| mmol | Millimol |
| MSD | identischer Geschwisterspender (engl.: matched sibling donor) |
| MUD | identischer Fremdspender (engl.: matched unrelated donor) |
| MW | Mittelwert |
| MW | Mittelwert |
| n | Stichprobenumfang |
| NW | Normwert |
| p | Überschreitungswahrscheinlichkeit |
| Quot. | Quotient |
| sCrea | Kreatinin im Serum |
| sCysC | Cystatin C im Serum |
| SD | Standardabweichung (engl.: standard deviation) |
| SEM | Standardfehler (engl.: standard error of the means) |
| sog. | sogenannte |
| sUrea | Harnstoff im Serum |
| TBI | Ganzkörperbestrahlung (engl.: total body irradiation) |
| TCR-αβ | αβ-T-Zell-Rezeptor |
| Thiot | Thiotepa |
| Treos | Treosulfan |
| TRM | transplantationsassoziierte Mortalität |
| z.B. | zum Beispiel |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1. Geschätzte mittlere AKI-Inzidenz in pädiatrischen HSZT-Patienten ((Li et al., 2023). | 14 |
| Tabelle 2. Klassifikationssysteme akuter Nierenschäden. | 26 |
| Tabelle 3. Fallzahlabeschätzung. | 31 |
| Tabelle 4. Normgrenzen der Blut- und Urinparameter. | 36 |
| Tabelle 5. In dieser Arbeit verwendete Normgrenzen. | 39 |
| Tabelle 6. Patientencharakteristika. | 43 |
| Tabelle 7. Kategorisierung der Nephrotoxizität der angewandten Konditionierungsbehandlung. | 45 |
| Tabelle 8. Erkrankungen und Schädigungen der Niere und ableitenden Harnwege während der HSZT. | 46 |
| Tabelle 9. Antibiotische Prophylaxe und Therapie. | 48 |
| Tabelle 10. CMV-Status von Spender und Empfänger vor der HSZT. | 49 |
| Tabelle 11. Schema Virusprophylaxe-Regime. | 49 |
| Tabelle 12. Verabreichte Virustatika während der HSZT. | 50 |
| Tabelle 13. Verabreichte Antimykotika während der HSZT. | 51 |
| Tabelle 14. Substrate im Spontanurin. | 53 |
| Tabelle 15. Elektrolyte im Spontanurin. | 56 |
| Tabelle 16. Proteine im Spontanurin. | 63 |
| Tabelle 17. Substrate im Peripherblut. | 67 |
| Tabelle 18. Elektrolyte im Peripherblut. | 72 |
| Tabelle 19. Kategorisierung der eGFR und der Albuminurie nach KDIGO 2012-Kriterien. | 85 |
| Tabelle 20. Geschätzte mittlere AKI-Inzidenz in pädiatrischen HSZT-Patienten ((Li et al., 2023). | 97 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1. Substrate im Spontanurin..... | 55 |
| Abbildung 2. Elektrolyte im Spontanurin. | 60 |
| Abbildung 3. Proteine im Spontanurin..... | 65 |
| Abbildung 4. Substrate im Peripherblut..... | 70 |
| Abbildung 5. Elektrolyte im Peripherblut. | 76 |
| Abbildung 6. eGFR und Kreatinin-Clearance nach unterschiedlichen Berechnungsmethoden. | 79 |
| Abbildung 7. GFR nach Toxizität der Konditionierung. | 82 |
| Abbildung 8. Kategorisierung der eGFR und der Albuminurie nach KDIGO 2012-Kriterien. | 87 |
| Abbildung 9. CKD-Risiko nach KDIGO 2012. | 89 |

Formelverzeichnis

| | |
|---|----|
| Formel 1. Berechnung der 24h-Kreatinin-Clearance (Cockcroft und Gault, 1976). | 34 |
| Formel 2. Berechnung der eGFR nach der Schwartz-Cystatin-Formel..... | 35 |
| Formel 3. Berechnung der eGFR nach der Schwartz-sCysC-Formel. | 35 |
| Formel 4. Berechnung der eGFR nach der Schwartz-Kurz-Formel. | 36 |

1 Einleitung

1.1 Hintergrund und Relevanz der Arbeit

Die Nierenfunktion der Patienten¹ ist eine der wichtigsten Faktoren in der Therapieentscheidung bezüglich Konditionierungsregime, Transplantationsmodus, Immunsuppressiva, Antibiotika, etc. im Rahmen der pädiatrischen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) (Levey et al., 2020). Die Ursachen akuter und chronischer Nierenschäden im Verlauf einer Transplantation sind vielfältig und abhängig von prä-renalen, renalen und post-renalen Mechanismen, wobei die Medikamenten-bedingte Nephrotoxizität und dadurch verursachte Ischämien und tubuläre Nekrosen die Hauptursachen darstellen (Augustynowicz et al., 2019). Etwa die Hälfte aller pädiatrischen Patienten sind im Transplantationsverlauf von einer akuten Nierenschädigung (engl.: *acute kidney injury*; AKI) betroffen; etwas mehr als 10% erleiden eine schwere akute Nierenschädigung (Li et al., 2023). Eine chronische Nierenerkrankung (engl.: *chronic kidney disease*; CKD) kann zwischen 6 Monaten und 10 Jahren nach der HSZT auftreten und betrifft – abhängig von verschiedenen Faktoren – 7 bis 48% der erwachsenen HSZT-Patienten (Hingorani, 2016) und ca. 17% der pädiatrischen HSZT-Patienten (Lugthart et al., 2021). Trotz des medizinischen Fortschritts zeigt sich, dass sich das Risiko einer AKI während der HSZT in Erwachsenen im Laufe der Jahre nicht verändert hat.

¹ Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Die Personenbezeichnungen beziehen sich – sofern nicht anders kenntlich gemacht – auf alle Geschlechter.

Zeitgleich ist die AKI nach der HSZT mit einer erhöhten kurz- und langfristigen Mortalität verbunden (Kanduri et al., 2020).

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ist aktuell weitläufig akzeptiert und gilt als der beste Gesamtindex als Ausdruck der Nierenfunktion (Levey et al., 2020). Die GFR kann mit Hilfe eines freien Markers, der im renalen Tubulus weder sezerniert noch reabsorbiert wird, bestimmt werden. Dies trifft zum Beispiel für das Inulin zu, sodass dessen sogenannte (sog.) Clearance, also die Klär- bzw. Entgiftungsleistung, bislang als Goldstandard in der Bewertung der Nierenfunktion gewertet wird. Diese Methode bedingt jedoch die externe Zufuhr von Inulin und ist daneben teuer und aufwändig (Levey et al., 2020, Pottel, 2017). In einer kleinen Kohortenstudie an 17 pädiatrischen Patienten während der allogenen HSZT (alloHSZT) zeigte sich, dass die 24h (Stunden)-Kreatinin-Clearance eine gute Genauigkeit und Übereinstimmung mit der Inulin-Clearance aufweist (Matsuoka et al., 2020). Doch auch diese Methode ist vergleichsweise aufwändig und kostenintensiv. Im klinischen Alltag hat sich daher die Berechnung der geschätzten GFR (engl.: *estimated* GFR; geschätzte GFR; eGFR) bewährt. Hierzu werden die Konzentrationen der endogenen Serum-Marker Cystatin C und Kreatinin bestimmt und die eGFR unter Einbeziehung demographischer Faktoren (zum Beispiel (z.B.) Alter, Geschlecht, Körperoberfläche) näherungsweise berechnet (Larsson et al., 2004, Le Bricon et al., 2000, Levey et al., 2020, Pottel, 2017, Rule et al., 2006, Zappitelli et al., 2006). In Kindern wurde zur Berechnung der eGFR traditionell die in den 1970er Jahren etablierten Schwartz-Formel verwendet, die die Konzentration von Kreatinin im Serum, die Körperlänge und empirischen Konstanten berücksichtigt (Schwartz et al., 1976,

Schwartz et al., 1987). Jedoch geben diese Berechnungsmethoden nur näherungsweise Hinweise auf die Nierenfunktion und stellen insbesondere innerhalb intensiver therapeutischer Verfahren wie der HSZT, bei der gegebenenfalls (ggf.) intensive Volumengaben unter Chemotherapie die Serumkonzentrationen beeinflussen, und daneben die unterschiedlichen Größen- und Körperoberflächenverhältnisse in pädiatrischen Patienten berücksichtigen müssen, keine verlässliche Messmethode dar. Im Jahre 2009 stellten Schwartz und Kollegen eine überarbeitete Berechnungsformel für pädiatrische Patienten mit chronischer Nierenerkrankung vor, die zusätzlich das Geschlecht und die Serumkonzentration des Harnstoffs berücksichtigt (Schwartz et al., 2009).

Neuere Studien an pädiatrischen Patienten vor allogener HSZT zeigten eine bessere Einschätzung der GFR an Hand Cystatin C-basierter Berechnungsmethoden der eGFR im Vergleich zur aktualisierten Schwartz-Formel (Laskin et al., 2014). Allerdings zeigt sich auch hier, dass die Identifikation einer akuten oder chronischen Nierenschädigung von den zugrundeliegenden Berechnungsmethoden und Bewertungskriterien abhängt (Li et al., 2023). Die Studienlage zur Nierenfunktion im Transplantationsverlauf und zur Nephrotoxizität der pädiatrischen HSZT, sowie deren valide Beurteilung ist aktuell noch unzureichend.

Im Rahmen der vorliegenden monozentrischen, prospektiven Studie wurde die Nierenfunktion und Nephrotoxizität in 139 pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten zwischen dem 2. Lebensmonat und ca. 22 Jahren der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen engmaschig an elf

Beobachtungstagen im Verlauf vor Konditionierungstherapie bis Tag +200 nach HSZT, untersucht. Diese wurde anhand von Biomarkern im Serum (Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Cystatin C, Kalium, Natrium, Calcium, Magnesium, anorganisches Phosphat, Hydrogencarbonat (HCO_3^-)), im Spontan- und 24h-Sammelurin (Kreatinin, Harnstoff, Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, Anorganisches Phosphat, α_1 -Mikroglobulin, α_2 -Makroglobulin), sowie mit Hilfe unterschiedlicher Berechnungsformeln (GFR-Schwartz-Kurz-Formel, GFR-Schwartz-CystatinC-Formel, GFR-sCysC-Formel, 24h-Kreatinin-Clearance) beurteilt. Die verschiedenen Formeln zur Berechnung der GFR wurden miteinander verglichen und bewertet. Übergeordnetes Ziel des Projektes war die Identifikation der genauesten Messmethode der Nierenfunktion vor, während und nach der pädiatrischen HSZT bis Tag +200 für dieses spezielle Patientenkollektiv. Dies bildet die Basis zum einen für die Planung und ggf. Adaption der Konditionierung an die individuelle Nierenfunktion des Patienten, sowie die frühzeitige Identifikation einer beginnenden Niereninsuffizienz, um langfristige Nierenschädigungen zu vermeiden und ein valides Monitoring der Nierenfunktion zu ermöglichen.

Die HSZT ist ein intensives Therapieverfahren zur Bekämpfung von malignen Erkrankungen oder Heilung von schweren, angeborenen Erkrankungen des Stoffwechsels oder der Blutbildung. Zurzeit erhalten in Deutschland durchschnittlich 500 pädiatrische Patienten pro Jahr eine HSZT. Davon sind etwa 100-130 autologe und etwa 300-350 allogene Transplantationen (Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft für Stammzelltransplantation und Zelltherapie (PAS&ZT) Deutschland, 2020). Das Prinzip der beiden Prozeduren basiert darauf, dass das

vorhandene Immunsystem mittels Chemotherapeutika und ggf. Bestrahlung im Rahmen der sogenannten Konditionierung zerstört wird, um Platz für Spender-Stammzellen zu schaffen. Die Spender-Stammzellen siedeln sich dann im Knochenmark an und expandieren (engl.: *engraftment*), und bilden somit ein „neues“ Immunsystem.

1.1.1 Die autologe HSZT

In der Regel folgt der therapeutische Ansatz der autologen HSZT der Idee, dass aggressive oder höher-gradige Krebserkrankungen ggf. mit Invasion des Knochenmarkes (z.B. beim Neuroblastom), durch sehr hoch dosierte Therapien bestmöglich bekämpft werden können. Dies hat jedoch zur Folge, dass das Knochenmark zerstört wird. Für die Rekonstruktion der Hämatopoese werden nach der Behandlung wieder patienteneigene Stammzellen verabreicht (Testi et al., 2023). Hierzu werden vor der Konditionierung patienteneigene Stammzellen durch G-CSF (engl.: *granulocyte colony-stimulating factor*)-Gabe mobilisiert, aus dem Peripherblut entnommen und bis zur Verwendung kryokonserviert. Anschließend erfolgt die Konditionierungstherapie über ca. –fünf bis acht Tage. Anschließend werden dem Patienten die eigenen Stammzellen wieder reinfundiert. Innerhalb von 7-10 Tagen erfolgt das sogenannte *Engraftment* (Regeneration der Hämatopoese), also die Regeneration der Blut- und Immunzellen. Während der neutropenen Phase bis zum *Engraftment* besteht für die Patienten ein erhöhtes Risiko für eine Reaktivierung latenter Viren und lebensgefährliche Infektionen mit Bakterien, Viren oder Pilzen. Da körpereigene Zellen verwendet werden, ist, anders als bei der allogenen HSZT, keine Immunsuppression notwendig. Eine Gefahr einer Graft-versus-Host disease

besteht dabei naturgemäß ebenfalls nicht (Balassa et al., 2019). Die autologe HSZT wird in Kindern in der Regel für die Behandlung solider Tumoren eingesetzt, wie z.B. dem Neuroblastom, ZNS-Tumoren oder dem Ewing-Sarkom (Lang und Schlegel, 2021). Am Universitätsklinikum Tübingen werden jährlich etwa fünf bis 14 pädiatrische Patienten autolog transplantiert.

Eine Sonderform stellt die Neuentwicklung der autologen HSZT mit Gentherapie dar, bei der autologe Stammzellen des Patienten mit Hilfe von viralen Vektoren oder spezifischen Nukleasen genetisch modifiziert werden, und so beispielsweise Hämoglobinopathien kurativ mit eigenen Stammzellen behandelt werden können (Ott de Bruin et al., 2023).

1.1.2 Die allogene HSZT

Die allogene HSZT ist eine kurative Therapie zur Behandlung von malignen und nicht-malignen hämatologischen Erkrankungen, wie z.B. akuten und chronischen Leukämien, myelodysplastischen Syndromen, malignen Lymphomen und insbesondere im Kindes- und Jugendalter zur Behandlung von aplastischen Anämien, Hämoglobinopathien und primären Immundefekten (Algeri et al., 2021, Dalle und Peffault de Latour, 2016, Chiesa und Bernardo, 2022). Neben der Zerstörung der malignen oder defekten Zellen, macht sich die alloHSZT die sogenannte Graft-versus-Tumor-Reaktion (Gewebe-gegen-Tumor-Reaktion, GvT, ggf. auch Graft-versus-Leukemia, GvL), also die immunologische Reaktion der Spender-T-Zellen gegen die im Körper nach der Konditionierungstherapie noch vorhandenen Tumor-Zellen, zu Nutze. Dieser Effekt entfällt bei der autoHSZT. Kehrseite ist die Möglichkeit der Spender-gegen-Empfänger-Reaktion (engl.: *graft-versus-host disease*; GvHD), bei der die Spender-T-Zellen das Gewebe des Empfängers angreift.

Die Auswahl eines geeigneten Stammzellspenders berücksichtigt vorrangig die Charakteristika des Haupt-Histokompatibilitäts-Komplexes I bzw. der Übereinstimmung der Humanen-Leukozyten-Antigene (HLA) zwischen Spender und Empfänger. Abhängig davon wird eine unterschiedliche Immunsuppression oder Vorbereitung des Transplantats (z.B. Stammzellenanreicherung oder T-Zell-Depletion) notwendig, um unerwünschte immunologische Komplikationen zu vermeiden (Wiercinska et al., 2023, La Rocca et al., 2022). Ein identischer Geschwisterspender (engl.: *matched sibling donor*, MSD) stellt nach wie vor Spender der ersten Wahl dar, gefolgt von einem identischen Fremdspender (engl.: *matched unrelated donor*, MUD) und danach nicht-identische Fremd- und Familienspender (engl.: *mismatched unrelated donor*, MMUD und *mismatched family donor*, MMFD) (Stenger et al., 2020). Mit der Entwicklung der haploidenten, also halb-übereinstimmenden, HSZT als Sonderform der allogenen HSZT, eröffnete sich durch die TCR $\alpha\beta$ -Depletion erstmals die Möglichkeit, für nahezu jedes Kind eine Stammzellspende durch die eigenen Eltern zu erhalten (Oevermann und Handgretinger, 2012, Bethge et al., 2022).

Nach der Stammzellgabe verläuft die Immunrekonstitution etwas langsamer (etwa zwei bis vier Wochen) als bei der autologen HSZT, was hier eine intensivere Prophylaxe-Strategie notwendig macht (Balassa et al., 2019). Die kumulative Sterblichkeit ist bei der alloHSZT mehr als doppelt so hoch (ca. 10%), wie bei der autoHSZT (ca. 4%). Hauptursache für die Sterblichkeit der alloHSZT sind Transplantations-assoziierte Komplikationen (engl.: *transplant-related adverse events*, TRAE), wie z.B. die GvHD, Infektionen und Rezidive, wohingegen die Haupttodesursache der autoHSZT im Rezidiv der zugrundeliegenden Erkrankung zu finden ist (Styczyński et al., 2020).

1.2 Nephrotoxizität der HSZT

Der akute Nierenschaden (engl.: *acute kidney injury*; AKI) stellt eine der häufigsten frühen TRAE der HSZT in Kindern dar. In einem systematischen Review an zwölf Kohortenstudien mit insgesamt 2.159 untersuchten pädiatrischen HSZT-Fällen betrug die geschätzte kombinierte Inzidenz von AKI und schwerer AKI (Stadium AKI III) 51% (95% KI 39-64%) bzw. 12% (95%CI 4-24%). Die geschätzte Inzidenz von AKI auf der Grundlage der unterschiedlichen AKI-Kriterien wurde dabei wie folgt angegeben (Tabelle 1).

Tabelle 1. Geschätzte mittlere AKI-Inzidenz in pädiatrischen HSZT-Patienten ((Li et al., 2023).

| AKI-Kriterium | geschätzte mittlere AKI-Inzidenz [%] | 95% KI [%] |
|---------------|--------------------------------------|------------|
| RIFLE | 61 | 40-82 |
| AKIN | 64 | 49-79 |
| KDIGO | 51 | 2-100 |

In der Gesamtschau wurde also festgestellt, dass knapp über die Hälfte aller Kinder im Rahmen der HSZT einen akuten Nierenschaden erlitten, in knapp über 10% wurde ein schwerer akuter Nierenschaden festgestellt. Obschon die Autoren betonen, dass keine signifikante Korrelation des Publikationsjahres und der Inzidenz für die AKI zu identifizieren war, ist zu erwarten, dass mit dem Fortschritt der Medizin auch das AKI-Risiko erwartbar sinkt (Li et al., 2023). Im Mittel tritt die AKI nach 46 Tagen (Spannweite 13-97) Tage nach der allogenen HSZT in Erwachsenen auf (Günay et al., 2023).

Die Ursachen und die pathophysiologische Abgrenzung der transplantationsassoziierten Nierenschädigung lässt sich in prärenale, renale

und postrenale Ursachen unterscheiden, die im Nachfolgenden kurz erläutert werden sollen (Hingorani et al., 2007).

Prärenale Ursachen für die transplantationsassoziierte Niereninsuffizienz sind

- Exsikkose bei unzureichender Flüssigkeitszufuhr, Erbrechen und Diarrhoe, akute GvHD, Polyurie bei Hyperkalzämie
- Transplantationsassoziierte Mikroangiopathie (TAM)
- Hepatorenales Syndrom beim Sinusoidalen Obstruktionssyndrom bzw. der Venös-okklusiven Verschlusskrankheit
- Capillary Leak Syndrom

Die renalen Ursachen lassen sich in glomeruläre und tubulo-interstitielle Komplikationen unterscheiden. Zu den glomerulären Komplikationen zählen

- Sekundäre membranöse Glomerulopathie bei soliden Tumoren und hämatologischen Erkrankungen
- Sekundäre Minimal-Change-Glomerulopathie bei T-Zell-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankungen und soliden Tumoren
- Sekundäre, fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS)
- Sekundäre membranoproliferative Glomerulopathien bei der CLL
- Leichkettennephropathie

Daneben zählen zu den tubulo-interstitiellen Komplikationen

- Akute Tubulus-Nekrose (medikamentös-toxisch oder bei Sepsis)
- Akute interstitielle Nephritis (z.B. BK-Virus-Nephropathie, Adenoviren)
- Interstitielle Fibrose, z.B. bei CSA-Therapie
- Renale Tumorinfiltration bei Lymphomen und Leukämien

- Leichkettennephropathie
- Tubuläre Obstruktion bei Myelomniere, Tumorlysesyndrom
- Tubulopathien.

Postrenale Komplikationen entstehen im Rahmen der HSZT in der Regel durch Obstruktion der ableitenden Harnwege durch

- Blutkoagel (hämorrhagische Zystitis, z.B. durch BK-Virus-Infektion)
- Intraabdominelle Tumore (z.B. Lymphom)

In der differenzierteren pathophysiologischen Betrachtung des akuten Nierenschadens in pädiatrischen HSZT-Patienten scheinen ursächlich in knapp 50% der Fälle auf einen prärenalen Schaden und nur ca. 3% auf einen postrenalen Schaden zurückzuführen sein. Daneben weisen knapp 40% der AKI-Fälle eine akute tubuläre Nekrose auf, und jeweils ca. 4% der Fälle eine akute interstitielle Nephritis oder eine akute Glomerulonephritis und Vaskulitis (Raina et al., 2017).

1.2.1 Konditionierung – Bestrahlung und Chemotherapie

Die Ganzkörperbestrahlung trägt zur Nephrotoxizität in Kindern und Jugendlichen während der HSZT bei, jedoch ist der genaue Pathomechanismus, der durch die Bestrahlung verursachten Schäden noch nicht vollständig geklärt. Sie setzen sich jedoch aus vaskulären, glomerulären und tubulo-interstitiellen Schäden zusammen. Grundsätzlich verursacht die Strahlung Doppelstrangbrüche der DNA; außerdem bilden sich reaktive Sauerstoff- (ROS) und Stickstoffspezies (RNS), die zu weiteren Schäden der Zellorganellen und Strukturen führen (Wei et al., 2019). Infolgedessen kommt es zu apoptotischem

oder nekrotischem Zelltod des Nierengewebes (Endothel, Tubulus- und glomeruläre Zellen) (Klaus et al., 2021). In einer Meta-Analyse aus 2006 zur renalen Dysfunktion nach Ganzkörperbestrahlung schlussfolgern die Autoren, dass die biologisch effektive Dosis (BED) weniger als 16 Gy, in Einzeldosen < 2 Gy betragen sollte, um eine Nierenschädigung zu vermeiden. Ab einer BED von 21 Gy liegt die Wahrscheinlichkeit einer Nierenschädigung bei über 20% (Kal undvan Kempen-Harteveld, 2006). Patienten, die an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin eine HSZT erhalten, werden im Falle einer TBI standardmäßig mit 6x2 Gy (Gesamtdosis 12 Gy) bestrahlt.

Trotz der hohen Relevanz der akuten und chronischen Nierenschädigung im Rahmen intensiver Chemotherapie und/oder Konditionierungschemotherapie fehlt bislang ein konkretes Beurteilungsschema zur Nephrotoxizität in Kindern während Polychemotherapie oder unter HSZT. Die Wirkstoffe Ifosfamid und Cisplatin (Ferrari et al., 2005, Finkel et al., 2014, Fujieda et al., 2009), Kombinationen aus Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid (Fujieda et al., 2009), Cyclophosphamid (Günay et al., 2023), Carboplatin (English et al., 1999) und andere Platin-Verbindungen gelten als speziell nephrotoxisch in Kindern und Jugendlichen. Auch zeigten sich ergänzende Therapien mit Aminoglycosiden, Vancomycin, Amphotericin B, oder Cyclosporin als signifikante Risikofaktoren für eine Proteinurie (Knijnenburg et al., 2013).

Die Inzidenzraten für Nierenschäden bzw. Nierentoxizität der eingesetzten Chemotherapeutika in Kindern variiert stark, mit Cisplatin (10-80%), Ifosfamid (1,4-30%), Methotrexat (1,8-12%), hoch-dosierte Nitrosoureate (<10%) und hochdosierte Carboplatin (0-25%). Außerdem wird von potentiell

nephrotoxischen Eigenschaften von Actinomycin D, Anthracyclinen, Cyclophosphamid, Gemcitabin, Melphalan und Vincristin berichtet (Ruggiero et al., 2017).

Die zugrunde liegenden Pathomechanismen für die Nephrotoxizität bedürfen noch weiterer Aufklärung. Unter Cisplatin-Therapie in Kindern und Jugendlichen können sowohl glomeruläre oder tubuläre Schäden auftreten. Die Magnesurie und die damit verbundene Hypomagnesämie treten gehäuft während der Behandlung mit Cisplatin bzw. Platin-Derivaten auf und sind Ausdruck eines proximalen tubulären Schadens (Lam und Adelstein, 1986).

1.2.2 Infektionsprophylaxe und -Therapie

Während der Konditionierungstherapie und der darauffolgenden frühen Posttransplantationsphase, also vor der Rekonstitution des Immunsystems und der normalen Immunfunktion, besteht für die Patienten ein hohes Risiko für schnell lebensbedrohlich werdende Infektionen. Dabei stellen sowohl die Reaktivierung von latenten Viren, die Infektion mit Kommensalen oder nosokomiale Infektionen ein erhebliches Risiko für den Patienten dar. Daraus leiten sich hohe hygienische Anforderungen an die Behandler und die unmittelbare Umgebung des Patienten ab, aber auch die Notwendigkeit für eine umfassende Infektionsprophylaxe (Groll et al., 2021, Falcon et al., 2020).

Zur Verhinderung von invasiven, bakteriellen Infektionen und Bakteriämien, und damit potentieller infektionsbedingter Sterblichkeit erhalten pädiatrische Patienten während der HSZT immer eine systemische antibakterielle Prophylaxe. Während bereits Leitlinien für die antibiotische Prophylaxe und Therapie bei

erwachsenen Patienten zur Verfügung stehen, fehlt es aktuell an einer Leitlinie für pädiatrische Patienten (Boutten et al., 2013). Unter den Antibiotika gelten folgende als nephrotoxisch (Morales-Alvarez, 2020):

- Aminoglycoside (direkte, proximale tubuläre Cytotoxizität, diskrete distale tubuläre Cytotoxizität)
- Glykopeptide (direkte, proximale tubuläre Cytotoxizität)
- Beta-Laktame (direkte, proximale tubuläre Cytotoxizität, glomerulärer Schaden, reduzierte Kreatinin-Sekretion)
- Fluor-Chinolone (tubulärer Schaden)
- Polymyxine (direkte, proximale tubuläre Cytotoxizität)

In der Stammzelltransplantationseinheit der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen kommen unter anderem standardmäßig Teicoplanin (Glykopeptid), Meropenem (Carbapenem), Piperacillin/Tazobactam (Beta-Laktam), Metronidazol (Nitroimidazol), Amikacin (Aminoglykosid), Penicillin (Beta-Laktam), Linezolid (Oxazolidinon), Tigecyclin (Glycylcyclin) und Vancomycin (Glykopeptid) zur Prophylaxe zum Einsatz.

Entsprechend der Empfehlungen der Expertengruppe der ECIL-8 (8th *European Conference on Infections in Leukaemia*) - *The Pediatric Group* um Prof. Andreas Groll erhalten pädiatrische Patienten während der HSZT eine primäre antimykotische Prophylaxe (Groll et al., 2021). Die Erstlinien-Prophylaxe sieht hier in HSZT-Patienten die Azol-Fungizide Voriconazol oder Posaconazol, sowie liposomales Amphotericin B vor, als Zweitlinienprophylaxe Caspofungin. In pädiatrischen Patienten scheint Caspofungin eine ähnliche Wirksamkeit wie

liposomales Amphotericin B, bei einer tendenziell niedrigeren Belastung der Niere aufzuweisen (Döring et al., 2012). Bis Dezember 2020 war Caspofungin Bestandteil der standardmäßig eingesetzten antimykotischen Prophylaxe-Strategie am vorliegenden Studienzentrum. Da Caspofungin nicht als Primärprophylaxe zugelassen ist, wurde ab Dezember 2020 die Monoprohylaxe ab Tag 0, den Tag der Stammzelltransplantation, entsprechend der Leitlinie, von Caspofungin auf Voriconazol umgestellt (Groll et al., 2021).

Die Risikobewertung von Virustatika ist aktuell noch unzureichend, insbesondere im pädiatrischen Feld. Die nephrotoxischen Auswirkungen der Virustatika beinhalten tubuläre Nekrosen, allergische interstitielle Nephritiden und intratubuläre Obstruktionen, auch kristalline Nephropathien, die durch Apoptose-Induktion, Transporter- und mitochondriale Effekte begleitet werden. Unter den Virustatika gelten im Speziellen Cidofovir, Tenofovir, Aciclovir und Foscavir als nephrotoxisch (Inose et al., 2022, Leowattana, 2019, Caruso Brown et al., 2015).

Das Immunsuppressivum Cyclosporin A (CsA) scheint insbesondere in Kombination mit Aminoglykosid-Antibiotika und Amphotericin B ein signifikanter Risiko-Faktor für die AKI im Rahmen der allogenen HSZT (Lu et al., 2023). Blutkonzentrationen von ≥ 450 ng/mL CsA scheinen potentielle Risiko-Faktoren für die früh auftretende AKI zu sein, insbesondere unter gleichzeitiger Gabe von Azol-Fungiziden (Günay et al., 2023).

1.3 Bestimmung der Nierenfunktion

Die Bestimmung der Nierenfunktion mit Hilfe der Messung der Inulin-Clearance wurde erstmals 1972 beschrieben (Cole et al., 1972). Hierbei wird dem Patienten

zunächst eine definierte Menge Flüssigkeit oral verabreicht, sowie eine definierte Menge an Inulin intravenös injiziert. Nach bestimmten Zeitabständen erfolgen Blutentnahmen und die Inulin-Konzentration im Serum wird verwendet, um die Inulin-Clearance zu berechnen. Diese bestimmt die glomeruläre Filtrationsrate der Niere. Vorteil ist hierbei, dass keine metabolischen oder biochemischen Interaktionen von Inulin das Messergebnis relevant beeinflussen. Nachteil, insbesondere im pädiatrischen Setting, ist der hohe organisatorische Aufwand und die Belastung für den Patienten, wie z.B. Restriktion der Zufuhr von Nahrung und Flüssigkeit, streng einzuhaltende Zeiträume bei der Flüssigkeitszufuhr und Blutentnahme während der Testung, und ein langes Testverfahren mit mehreren vorbereitenden Arbeitsschritten und Probenentnahmen (Matsuoka et al., 2020). Die Nierenfunktion wird daher unter Betrachtung mehrerer Funktionsparameter im Serum und Urin bewertet. Diese sollen an dieser Stelle kurz vorgestellt werden.

Der Verlust von Elektrolyten über die Harnausscheidung ist hinweisgebend für die fehlende Rückresorption der Elektrolyte, die ursächlich durch distale oder proximale tubuläre Schäden verursacht wird (Skinner, 2011, Bianchetti et al., 1990). Es wird vermutet, dass eine gestörte Magnesium-Calcium-Verarbeitung durch distale tubuläre Läsionen zu Magnesurien mit Hypomagnesämie, bei gleichzeitige Hypocalciurie und ggf. leichter Hypercalcämie und Hypokaliämie führt (Lam und Adelstein, 1986, Kooijmans et al., 2022). Zudem scheint die Hypomagnesämie die Parathormonausschüttung zu inhibieren, was wiederum zu einer Hypokalzämie führen kann. Eine Hypokaliämie kann in Folge einer Kaliurie und Hypomagnesämie auftreten. Gleichermaßen kann die Natriurie zur

Hyponatriämie führen. Darüber hinaus führt der tubuläre Schaden unter anderem zu vermehrter Ausscheidung von Aminosäuren, Glukose und Phosphat(Kooijmans et al., 2022).

α 1-Mikroglobulin ist ein Protein mit geringer Molmasse (engl.: *low molecular weight protein*, LMWP), genauer 33 Kilo-Dalton (kDa) und wird im Tubulus reabsorbiert. Die Ausscheidung von α 1-Mikroglobulin mit dem Urin ist daher ein guter Indikator für einen tubulären Schaden. Durch seine gute Stabilität in Urin eignet sich α 1-Mikroglobulin sehr gut als Biomarker (Guder und Hofmann, 2008). Die Ausscheidung von α 1-Mikroglobulin gilt als Risiko-Faktor für die CKD und ist assoziiert mit einer höheren CKD-Progression und höheren Mortalität (Robles et al., 2021).

Kreatinin entsteht im Muskel und seine Konzentration im Serum ist abhängig von Muskelmasse und Alter. Es wird bei normaler Nierenfunktion fast vollständig glomerulär filtriert. Kreatinin wird zur Beurteilung der Nierenfunktion und der Kontrolle der Dialyse eingesetzt. Sensitiver ist die Bestimmung der Kreatinin-Clearance. Serumkreatinin steigt erst ab einer Einschränkung der GFR von 50% an („kreatininblinder Bereich“), ist also zur engmaschigen Kontrolle der Nierenfunktion und zu einer frühen Detektion eines potentiellen Nierenschadens nur bedingt geeignet. Erhöhte Werte finden sich bei akutem und chronischem Nierenversagen und Exsikkose. Kreatinin im Urin dient der Ermittlung der Kreatinin-Clearance. Die Bestimmung von Kreatinin erfolgt in der Regel über die sogenannte kompensierte Jaffe-Methode (colorimetrische Messmethode basierend auf Reaktion von Kreatinin mit Pikrinsäure) oder enzymatisch mittels Isotopenverdünnungsanalyse (IDMS, engl. *isotope dilution mass spectrometry*),

wobei letztere weitaus weniger störanfällig ist. Die enzymatische Methode wird daher von internationalen Fachgesellschaften, wie die National Kidney Disease Education Program (NKDEP) und die International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), empfohlen (Boutten et al., 2013).

Harnstoff wird in der Leber als Endprodukt aus dem Aminosäureabbau gebildet. Indikationen zur Bestimmung sind die Einschätzung der Metabolisierungszustand und die Berechnung der osmotischen Lücke. Sensitivität und Spezifität zur Beurteilung der Nierenfunktion sind schlechter als bei Kreatinin. Erhöhte Werte finden sich bei kataboler Stoffwechsellage, hoher Proteinzufuhr, Dehydratation und schwerer Niereninsuffizienz.

Neben den klassischen Nierenfunktionsparametern in Blut und Urin wurden in der Vergangenheit weitere Biomarker für Nierenschädigungen, wie z.B. Uromodulin (Steubl et al., 2016), Clusterin (Musiał et al., 2020), Kidney-Injury-Molecule-1 (KIM-1) und Neutrophil-Gelatinase-Associated-Lipocalin (NGAL) (Latoch et al., 2021), andere LMWP (Guder und Hofmann, 2008) oder veränderte Expressionsmuster spezifischer Mikro-RNA untersucht (Lv, 2023). Moderne Ansätze unter Zuhilfenahme künstlicher Intelligenz und Machine-Learning-Systemen basierend auf Biomarkern wie beispielsweise KIM-1, IL-18 und NGAL sind Gegenstand aktueller Forschung (Musiał et al., 2023).

1.3.1 Cystatin C in der Bestimmung der Nierenfunktion

Cystatin C kommt ubiquitär in Pflanzen und Säugetieren vor. Ende der 1980er und Anfang der 1990er Jahre wurden die Funktion, Struktur und Expressionsmuster von Cystatin C im Menschen beschrieben. Cystatin C und

sein codierendes Gen CST1 gehören zur Familie der Cystatin- Familie, die auf Chromosom 20 lokalisiert ist (Saitoh et al., 1989). Es wird im Menschen in allen Geweben und in konstanter Rate exprimiert und weist die höchsten Konzentrationen in der Glandula vesiculosa auf (Abrahamson et al., 1990). Cystatin C gehört zur Klasse der sogenannten Cystatin- oder auch Thiol-Proteinase-Inhibitoren und hat die primäre Funktion der Regulation der Degradation von intra- und extrazellulären Proteinen (Otto und Schirmeister, 1997). Das humane Cystatin C besteht aus 120 Aminosäuren (etwa 13 kDa) und liegt in der Regel als Monomer vor, kann aber auch als Dimer oder Oligomer vorliegen (Janowski et al., 2001). Cystatin C wird im Tubulus praktisch vollständig rückresorbiert und metabolisiert, und damit nicht in den Blutkreislauf zurückgegeben. Mitte der 1980er Jahre wurde daher die Serumkonzentration von Cystatin C als potentieller Biomarker für die GFR erstmals näher untersucht (Simonsen et al., 1985). Aufgrund seiner physiologischen Eigenschaften, nämlich die konstante Produktion, vollständige Rückresorption bzw. fehlende tubuläre Sekretion, und anschließende Metabolisierung, eignet sich Cystatin C besonders als Filtrationsmarker (Laterza et al., 2002). In den vergangenen Jahren wurden das Serum-Kreatinin zunehmend von Cystatin C als Biomarker zur Bestimmung der Nierenfunktion abgelöst. Seine Eignung zur Bestimmung im Kontext von unterschiedlichen Erkrankungen oder in speziellen Patientenkohorten wird jedoch weiterhin überprüft und kritisch diskutiert (Vermassen et al., 2024, Houliand et al., 2024, Delanaye et al., 2023, Malmgren et al., 2023).

1.3.2 Definitionen und Klassifikationssysteme zur Bestimmung eines akuten oder chronischen Nierenschadens

Weltweit gibt es unterschiedliche Klassifikationssysteme zur Diagnose und Risikostratifizierung akuter Nierenschäden, die im nachfolgenden kurz tabellarisch aufgezeigt werden sollen (Tabelle 2).

1 Tabelle 2. Klassifikationssysteme akuter Nierenschäden.

| Studie/Kriterien | Klassifikation | Definition | Literatur |
|------------------------------|-----------------------------------|---|--|
| Hingorani et al. | AKI | Anstieg von S-Kreatinin von 0.3 mg/dL in <48h und/oder 1.5-fach der vorangegangenen Konzentration in <7 Tagen | (Hingorani, 2016) |
| YU 2010, Caliskan 2006 | AKI Grad 0-3 | Grad 0: GFR-Abfall um <25% des Ausgangswertes Grad 1: Abfall GF um \geq 25% des Ausgangswertes und Anstieg Serum-Kreatinin <2-fach Grad 2: \geq 2-facher Anstieg des Serum-Kreatinin ohne Dialysepflichtigkeit Grad 3: \geq 2-facher Anstieg des Serum-Kreatinin mit Dialysepflichtigkeit | (Yu et al., 2010, Caliskan et al., 2006) |
| AKI-Network Criteria 2007 | AKI Stadium 1-3 | Stadium 1: Anstieg von Serum-Kreatinin um 0.3 mg/dL oder 1.5 bis 2-fach des Basiswertes oder Abfallen der Urin-Ausfuhr auf <0.5 mL/kg/h für >6h Stadium 2: Anstieg von Serum-Kreatinin auf das 2 bis 3-fache des Ausgangswertes oder Abfallen der Urin-Ausfuhr auf <0.5 mL/kg/h für >12h Stadium 3: Anstieg von Serum-Kreatinin auf >3-fache des Ausgangswertes oder Abfallen der Urin-Ausfuhr auf <0.3 mL/kg/h für 24h oder Anurie für 12h | (Gumbert et al., 2020) |
| RIFLE-Kriterien der ADQI | AKI-Risiko, -Injury oder -Failure | AKI-Risiko: Anstieg von Serum-Kreatinin auf das 1.5-fache des Ausgangswertes oder Abfallen der GFR um 25% des Ausgangswertes oder Abfallen der Urinausfuhr auf <0.5 mL/kg/h für 6h AKI-Injury: Anstieg von Serum-Kreatinin auf das 2-fache des Ausgangswertes oder Abfallen der GFR um >50% des Ausgangswertes oder Abfallen der Urinausfuhr auf <0.5 mL/kg/h für 12h AKI-Failure: Anstieg von Serum-Kreatinin auf das 3-fache des Ausgangswertes oder Abfallen der GFR um 75% des Ausgangswertes oder Serum-Kreatinin >4 mg/dL oder Abfallen der Urinausfuhr auf <0.3 mL/kg/h für 24h oder Anurie für 12h PARF (persistent acute renal failure): kompletter Verlust der Nierenfunktion mit Dialysepflichtigkeit >4 Wochen ESRD (end stage renal disease): Dialysepflichtigkeit >3 Monate | (Putra et al., 2021) |
| KDIGO- Klassifikation | AKI | Anstieg von S-Kreatinin von \geq 0.3 mg/dL in 48h oder 1.5-fach der Ausgangskonzentration in <7 Tagen oder Urin-Ausfuhr <0.5 mL/kg/h über 6h | (Lameire et al., 2021) |
| KDIGO- Klassifikation | Albuminurie Kategorie A1-A3 | A1 (normal bis leicht erhöht): <30 mg Albumin/g Kreatinin im Urin A2 (moderat erhöht): 30-300 mg Albumin/g Kreatinin im Urin A3 (stark erhöht): >300 mg Albumin/g Kreatinin im Urin | (Lameire et al., 2021) |
| KDIGO- Klassifikation | GFR-Kategorie G1 - G5 | G1 (normal oder hoch): $GFR \geq 90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$ G2 (leicht erniedrigt): $GFR 60-89 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$ G3a (leicht bis moderat erniedrigt): $GFR 45-59 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$ G3b (moderat bis stark erniedrigt): $GFR 30-44 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$ G4 (stark erniedrigt): $GFR 15-29 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$ G5 (Nierenversagen): $GFR < 15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$ | (Lameire et al., 2021) |
| KDIGO- Klassifikation | CKD-risk grün - dunkelrot | grün (gering): A1G1 oder A1G2 gelb (leicht erhöht): A1G3a oder A2G1 oder A2G2 orange (erhöht): A1G3b oder A2G3a oder A3G1 oder A3G2 rot (hoch): A1G4 oder A2G3b oder A2G4 oder A3G3a oder A3G3b dunkelrot (sehr hoch): A1G5 oder A2G5 oder A3G4 oder A3G5 | (Lameire et al., 2021) |

2

Für die vorliegende Studie wurde die eGFR nach der Schwartz-kurz-Formel (Berücksichtigung der Körperlänge und der Kreatinin-Konzentration im Serum), nach der Schwartz-Cystatin-Formel (Berücksichtigung der Körperlänge, des Geschlechts, sowie der Kreatinin-, Harnstoff- und Cystatin-Konzentrationen im Serum), oder der Schwartz-sCysC-Formel (Berücksichtigung der Cystatin-Konzentration im Serum) berechnet, bzw. die 24-h-Kreatinin-Clearance (Kreatinin-Konzentration im 24-h-Sammelurin) bestimmt (Schwartz et al., 2009, Schwartz et al., 2012). Details zu den Berechnungen sind im Abschnitt Material und Methoden zu finden.

1.4 Wissenschaftliche Zielsetzung

In Rahmen der vorliegenden prospektiven Studie soll die Nierenfunktion und Nephrotoxizität von ca. 140 pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten zwischen dem 2. Lebensmonat und 22 Jahren der Universitätskinderklinik Tübingen im Verlauf vor Konditionierungskemotherapie bis Tag +200 nach HSZT, untersucht werden. Diese sollen anhand von Biomarkern im Serum (Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Cystatin C, Kalium, Natrium, Calcium, Phosphat, HCO_3^-), im Spontanurin und 24h-Sammelurin (Natrium, Kalium, Calcium, Phosphat, Chlorid, α_1 -Mikroglobulin, α_2 -Makroglobulin, Protein, Albumin) sowie mit Hilfe unterschiedlicher Berechnungsformeln (Schwartz-kurz, Schwartz-Cystatin- und Schwartz-sCysC-Formel und Kreatinin-Clearance im Sammelurin) beurteilt werden. Die verschiedenen Formeln zur Schätzung der GFR sollen miteinander verglichen und bewertet werden.

Wissenschaftliche Fragestellungen sind hierbei

- Wie ist die Beurteilung der Nierenfunktion vor und im Verlauf bis Tag +200 nach allogener oder autologer HSZT anhand der 24h-Kreatinin-Clearance im Sammelurin, sowie der eGFR-Berechnung nach der Schwartz-kurz-, der Schwartz-Cystatin und der Schwartz-sCysC-Formel

- Welche Berechnungsformel liefert die größte Übereinstimmung mit der 24h-Kreatinin-Clearance und liefert somit die Grundlage zur Berechnung der Chemotherapeutika zur Konditionierung bei vorliegendem Nierenschaden?
- Wie ist der Elektrolytverlust über die Niere im Peripherblut und im Spontanurin nachweisbar?
- Wie hoch ist das CKD-Risiko der Patienten im Transplantationsverlauf der beiden Studienkohorten, abhängig von der Art der Transplantation?

2 Material und Methoden

2.1 Ethische Grundlagen und Datenschutz

Diese Arbeit wurde durchgeführt unter Berücksichtigung der Deklaration von Helsinki verabschiedet von der 18. Generalversammlung der World Medical Association (WMA) in Helsinki, Finnland, Juni 1964 und geändert durch alle nachfolgenden Versammlungen, zuletzt im Rahmen der 64. WMA-Generalversammlung in Fortaleza, Brasilien, Oktober 2013.

Rechtsgrundlage für die Datenverarbeitung stellen Artikel 6, 7, 9, und 89 der allgemeinen Datenschutzverordnung (EU) 2016/679 der EU in Verbindung mit §§ 4, 5, 6, 8, 9, 12, 13 des Landesdatenschutzgesetzes Baden-Württemberg in der aktuellen Fassung vom 12. Juni 2018 dar.

Die Genehmigung für diese Analyse wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Tübingen und der Eberhard Karls Universität Tübingen erteilt (Votum Nr. 108/2021BO1).

2.2 Studiendesign

In dieser monozentrischen, prospektiven Studie wurden zwischen Juni 2018 und November 2022 alle Patienten, die auf der Stammzelltransplantationseinheit des Universitätsklinikums Tübingen, die zur autologen oder allogenen HSCZT aufgenommen wurden, am Aufnahmetag auf die Studieneignung überprüft und zur Teilnahme an der Studie eingeladen. Einschlusskriterien waren hierbei die anstehende geplante HSZT und Alter zwischen 0 und 20 Jahren. Ausschlusskriterium war eine bekannte Nierenfunktionsstörung/Nierenversagen vor Aufnahme zur HSZT. Nach

Prüfung auf Eignung, Studieninformation und Zustimmung der Patienten und ggf. deren gesetzlichen Vertretern wurden die Daten der Patienten prospektiv erhoben.

Der Beobachtungszeitraum umfasste den Zeitraum ab Tag der stationären Aufnahme vor der HSZT („Baseline“; ca. Tag -10 vor der Transplantation) bis Tag +200 nach der HSZT. In diesem Zeitraum wurden 11 Beobachtungstage definiert, zu denen Parameter zur Bestimmung der Nierenfunktion (s.u.) erhoben wurden: Baseline (Tag-10 vor Start der Konditionierung), Tag -5 vor der HSZT, Tag 0 (Tag der Stammzellgabe), Tag +7, Tag +14, Tag +21, Tag +30 (Tag der stationären Entlassung), Tag +60, Tag +100 (Tag der Immunrestitution), Tag +150 und Tag +200 nach der HSZT. Zudem wurden zur Analyse der Sterblichkeit Todesfälle bis zum Abschluss der Datenanalyse (Januar 2023) berücksichtigt.

2.2.1 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien der Studie waren

- Vorangegangene Nierentransplantation
- Dialysepflichtigkeit vor und während der HSZT

2.2.2 Rekrutierung

Die Patienten und mindestens ein Elternteil wurden bei stationärer Aufnahme zur geplanten HSZT zur Studienteilnahme eingeladen. Nach anamnestischer Befragung zu Ein- und Ausschlusskriterien Aufklärung inkl. schriftlichem Informationsmaterial wurden schriftliche Einwilligungen zur Studienteilnahme und Datenschutzerklärung von mindestens einem Elternteil (bei minderjährigen Patienten) und den Patienten eingeholt. Nach Ablauf von 24 Stunden nach Unterschrift waren studienbedingte Untersuchungen und Analysen gestattet.

2.2.3 Schätzung der Fallzahl

Die geschätzte Größe der Stichprobe basierte auf multifaktoriellen Varianzenanalysen. Als Endpunkt-Variablen wurden signifikante Änderungen (inter- und intra-Gruppen Vergleiche) der Laborparameter und Berechnungen analysiert (ANOVA analysis of variance; Signifikanzniveau $\alpha=0.05$; statistische Power $\beta=0.8$; Effektgröße (Cohen) $f=0.5$ (medium), Stichprobenberechnung) (Tabelle 3). Erfahrungsgemäß wurde von einer sehr großen Bereitschaft zur Studienteilnahme ausgegangen.

Tabelle 3. Fallzahlabschätzung.

| | Kinderklinik Tübingen |
|---|--------------------------|
| Patienten mit hämato-onkologischen Erkrankungen und HSZT/Jahr | 50 |
| Rekrutierbar: ca. 95% | 47 |
| Teilnahmebereitschaft: ca. 90% | 43 |
| Rekrutierbare Kohorte <i>N</i> in 30 Monaten | 107 |

2.3 Beobachtungs- und Datenerhebungszeitraum

Der Beobachtungszeitraum wurde als der Zeitraum jedes einzelnen Patienten ab Rekrutierung (Tag der stationären Aufnahme; nachfolgend *Baseline* genannt) bis Tag +200 nach der HSZT definiert, und umfasste damit – je nach Transplantationsart – ca. 210 Tage.

Der Datenerhebungszeitraum wurde definiert als der Zeitraum zwischen dem Tag der Rekrutierung des ersten Patienten/der ersten Patientin bis 220 Tage nach der Rekrutierung des letzten Patienten/der letzten Patientin.

Als Beobachtungstage wurden die Tage definiert, an denen die im weiteren Verlauf aufgeführten Messparameter erhoben wurden. Diese waren:

- Tag der stationären Aufnahme = ein Tag vor Start der
Konditionierungsschemotherapie = Baseline

- Tag -5 vor der HSZT
- Tag 0 = Tag der HSZT
- Tag +7 nach der HSZT
- Tag +14 nach der HSZT
- Tag +21 nach der HSZT
- Tag +30 nach der HSZT
- Tag +60 nach der HSZT
- Tag +100 nach der HSZT
- Tag +150 nach der HSZT
- Tag +200 nach der HSZT

2.4 Studienbedingte Erhebungen und Untersuchungen

2.4.1 Patientencharakteristika

Krankheits- und Behandlungsspezifische Daten wurden aus der ärztlichen und pflegerischen Dokumentation erhoben, z.B. Konditionierungsschemata, Verabreichung von Prophylaxe- und Therapiemedikationen, Zellregeneration und Engraftment, sowie Auftreten von transplantationsassoziierten unerwünschten Ereignissen (TRAE) und Tod.

Soziodemographische und krankheitsspezifische Daten wurden aus den elektronischen Dokumentationssystemen der Universitätskinderklinik erhoben und in eine Tabelle überführt. Hierzu zählen:

2.4.1.1 Soziodemographische Daten

- Geburtsdatum und Alter zum Zeitpunkt der HSZT
- Geschlecht

2.4.1.2 Krankheitsspezifische Daten

- Datum stationäre Aufnahme und Entlassung
- Gewicht
- Körperlänge
- Grunderkrankung
- Datum der HSZT
- Transplantationsmodus
- Stammzellspendermerkmale/HLA-Übereinstimmung Spender*in und Empfänger*in
- Art und Quantität der übertragenen Zellen
- Art, Dauer, Diagnostik, Schweregrad und Auftretenszeitpunkt von Transplantations-assoziierten Komplikationen (z.B. GvHD, VOD, Transplantatabstoßung, Infektionen, Sepsis, etc.)
- Labordiagnostik aus dem Peripherblut (Albumin, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Cystatin C, Kalium, Natrium, Calcium, Phosphat, HCO_3^-)
- Labordiagnostik aus dem Urin (Kreatinin-Clearance, Cystatin-Sammelurin-Clearance, Natrium, Kalium, Calcium, Phosphat, Chlorid, α_1 -Mikroglobulin, α_2 -Makroglobulin, Protein, Albumin)
- Ggf. Todesursache und -Zeitpunkt
- Therapeutika und Prophylaktika

2.4.2 Blutbestimmungen

Für die Studie wurde während des stationären Aufenthaltes bis ca. Tag +30 bis +40 nach HSZT, sowie nach stationärem Aufenthalt an den o.g. Beobachtungstagen die Serummarker (Albumin, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Cystatin C, Kalium, Natrium,

Calcium, Phosphat, HCO_3^-) zur Beurteilung der Nierenfunktion analysiert. Diese werden während des stationären Aufenthaltes routinemäßig (Harnsäure, Cystatin C 2x/ Woche) und ggf. täglich (Albumin, Kreatinin, Harnstoff, Kalium, Natrium, Calcium, Phosphat, HCO_3^-) abgenommen und bestimmt. Im Rahmen der Routine-Nachsorgeuntersuchungen wird ebenfalls Blut des Patienten abgenommen und die Nierenfunktionsparameter bestimmt. Eine zusätzliche Venenpunktion und zusätzliche Blutentnahmen rein zu Studienzwecken fanden daher nicht statt. Die Ergebnisse wurden für jeden Patienten einzeln, sowie für die gesamte Studienkohorte im Verlauf ausgewertet werden.

2.4.3 24h-Sammelurin

Die Kreatinin-Clearance, welche aus dem 24h-Sammelurin bestimmt wurde, wurde zwischen 89 – 145 Milliliter pro Minute (mL/min) als normwertig erachtet (UKT, 2009) und wurde wie folgt berechnet (Formel 1):

Formel 1. Berechnung der 24h-Kreatinin-Clearance (Cockcroft undGault, 1976).

$$24h - Clearance_{Kreatinin} \left[\frac{mL}{min} \right] = \frac{Urinevolumen [mL] \times uKreatinin \left[\frac{mg}{dL} \right] \times 1.73 [m^2]}{sKreatinin \left[\frac{mg}{dL} \right] \times 1440 min \times KOF [m^2]}$$

Mit: mg/dL – Milligramm pro Deziliter | min – Minute | mL – Milliliter | KOF – Körperoberfläche | sKreatinin – Kreatinin-Konzentration im Serum | uKreatinin – Kreatinin-Konzentration im Spontanurin.

2.4.4 Berechnung der Glomerulären Filtrationsrate

Die GFR wurde anhand der nachfolgend genannten Berechnungsformeln errechnet:

Schwartz-Cystatin (Formel 2) (Schwartz et al., 2009):

Formel 2. Berechnung der eGFR nach der Schwartz-Cystatin-Formel

$$\begin{aligned}
 eGFR_{\text{Schwartz-Cystatin C}} & \left[\frac{\text{mL}}{\text{min} \times 1.73\text{m}^2} \right] \\
 & = 39.1 \times \left[\frac{\text{Länge[m]}}{\text{sKreatinin} \left[\frac{\text{mg}}{\text{dL}} \right]} \right]^{0.516} \times \left[\frac{1.8}{\text{sCystatinC} \left[\frac{\text{mg}}{\text{L}} \right]} \right]^{0.294} \\
 & \times \left[\frac{30}{\text{sUrea} \left[\frac{\text{mg}}{\text{dL}} \right]} \right]^{0.169} \times e^{\text{male}} \times \left[\frac{\text{Länge[m]}}{1.4} \right]^{0.188}
 \end{aligned}$$

Mit: dL – Deziliter | eGFR – geschätzte glomeruläre Filtrationsrate | m – Meter | mg – Milligramm | min – Minute | mL – Milliliter | sKreatinin – Kreatinin-Konzentration im Serum | sCystatinC – Cystatin-C-Konzentration im Serum | sUrea – Harnstoff-Konzentration im Serum.

Schwartz-sCysC (Formel 3) (Schwartz et al., 2012):

Formel 3. Berechnung der eGFR nach der Schwartz-sCysC-Formel.

$$eGFR_{\text{Schwartz-sCysC}} \left[\frac{\text{mL}}{\text{min} \times 1.73\text{m}^2} \right] = 40.9 \times \left[\frac{1.8}{\text{sCystatinC} \left[\frac{\text{mg}}{\text{L}} \right]} \right]^{0.931}$$

Mit: eGFR – geschätzte glomeruläre Filtrationsrate | m² – Meter | mg – Milligramm | min – Minute | mL – Milliliter | sKreatinin – Kreatinin-Konzentration im Serum | sCystatinC – Cystatin-C-Konzentration im Serum | sUrea – Harnstoff-Konzentration im Serum.

Schwartz-Kurz-Formel (Formel 4) (Schwartz et al., 2009):

Formel 4. Berechnung der eGFR nach der Schwartz-Kurz-Formel.

$$eGFR_{\text{Schwartz-kurz}} \left[\frac{mL}{\text{min} \times 1.73m^2} \right] = 41.3 \times \left[\frac{\text{height [m]}}{s\text{Creatinine} \left[\frac{mg}{dL} \right]} \right]$$

2.4.5 Normwerte

Die in dieser Arbeit verwendeten Normgrenzen der o.g. Blut- und Urin-Parameter wurden vom Zentrallaboratorium am Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie Tübingen als normwertig angegeben (Tabelle 4).

Tabelle 4. Normgrenzen der Blut- und Urinparameter.

Abkürzungen: dL – Deziliter | g – Gramm | k.A. – keine Angabe | L – Liter | Li-Hep-Plasma – Lithium-Heparin-Plasma | m² – Quadratmeter | mg – Milligramm | min – Minute | mL – Milliliter | mmol – Millimol | Quot. – Quotient.

| | Geschlecht | Altersbereich | Min | Max | Einheit | Probenmaterial |
|-----------------|-------------------|----------------------|------------|------------|----------------|-----------------------|
| Cystatin | männlich | <1 | 0.8 | 1.33 | mg/L | Li-Hep-Plasma |
| | männlich | 1-3 | 0.74 | 1.22 | mg/L | Li-Hep-Plasma |
| | männlich | 2-3 | 0.67 | 1.4 | mg/L | Li-Hep-Plasma |
| | männlich | 3-5 | 0.65 | 1.06 | mg/L | Li-Hep-Plasma |
| | männlich | 5-6 | 0.65 | 1.07 | mg/L | Li-Hep-Plasma |
| | männlich | 6-7 | 0.65 | 1.08 | mg/L | Li-Hep-Plasma |
| | männlich | 7-9 | 0.65 | 1.09 | mg/L | Li-Hep-Plasma |
| | männlich | 9-10 | 0.66 | 1.1 | mg/L | Li-Hep-Plasma |
| | männlich | 10-11 | 0.66 | 1.11 | mg/L | Li-Hep-Plasma |
| | männlich | 11-12 | 0.67 | 1.13 | mg/L | Li-Hep-Plasma |
| | männlich | 12-13 | 0.69 | 1.17 | mg/L | Li-Hep-Plasma |
| | männlich | 13-14 | 0.72 | 1.22 | mg/L | Li-Hep-Plasma |
| | männlich | 14-15 | 0.74 | 1.24 | mg/L | Li-Hep-Plasma |
| | männlich | 15-16 | 0.74 | 1.23 | mg/L | Li-Hep-Plasma |
| | männlich | 16-17 | 0.73 | 1.2 | mg/L | Li-Hep-Plasma |
| | männlich | 17-18 | 0.71 | 1.12 | mg/L | Li-Hep-Plasma |
| | männlich | >18 | 0.64 | 1.23 | mg/L | Li-Hep-Plasma |
| | weiblich | <1 | 0.8 | 1.3 | mg/L | Li-Hep-Plasma |
| | weiblich | 1-2 | 0.74 | 1.2 | mg/L | Li-Hep-Plasma |
| | weiblich | 2-3 | 0.67 | 1.08 | mg/L | Li-Hep-Plasma |
| weiblich | 3-4 | 0.64 | 1.03 | mg/L | Li-Hep-Plasma | |
| weiblich | 4-5 | 0.65 | 1.04 | mg/L | Li-Hep-Plasma | |

| | | | | | |
|----------|-------|------|------|------|---------------|
| weiblich | 5-6 | 0.66 | 1.06 | mg/L | Li-Hep-Plasma |
| weiblich | 6-8 | 0.67 | 1.07 | mg/L | Li-Hep-Plasma |
| weiblich | 8-9 | 0.68 | 1.08 | mg/L | Li-Hep-Plasma |
| weiblich | 9-10 | 0.68 | 1.09 | mg/L | Li-Hep-Plasma |
| weiblich | 10-11 | 0.68 | 1.11 | mg/L | Li-Hep-Plasma |
| weiblich | 11-12 | 0.69 | 1.14 | mg/L | Li-Hep-Plasma |
| weiblich | 12-13 | 0.68 | 1.16 | mg/L | Li-Hep-Plasma |
| weiblich | 13-14 | 0.66 | 1.14 | mg/L | Li-Hep-Plasma |
| weiblich | 14-15 | 0.64 | 1.11 | mg/L | Li-Hep-Plasma |
| weiblich | 15-16 | 0.63 | 1.09 | mg/L | Li-Hep-Plasma |
| weiblich | 16-17 | 0.62 | 1.07 | mg/L | Li-Hep-Plasma |
| weiblich | 17-18 | 0.61 | 1.05 | mg/L | Li-Hep-Plasma |
| weiblich | >18 | 0.64 | 1.23 | mg/L | Li-Hep-Plasma |

| | | | | | | |
|------------------|----------|------------|-----|-----|-------|---------------|
| Kreatinin | beides | <7 Tage | 0.3 | 1 | mg/dL | Li-Hep-Plasma |
| | beides | 7-365 Tage | 0.2 | 0.6 | mg/dL | Li-Hep-Plasma |
| | beides | 1-12 | 0.2 | 0.6 | mg/dL | Li-Hep-Plasma |
| | männlich | >12 | 0.6 | 1.1 | mg/dL | Li-Hep-Plasma |
| | weiblich | >12 | 0.5 | 0.8 | mg/dL | Li-Hep-Plasma |

| | | | | | | |
|------------------|--------|------------|----|----|-------|---------------|
| Harnstoff | beides | <31 Tage | 15 | 50 | mg/dL | Li-Hep-Plasma |
| | beides | 31-36 Tage | 10 | 35 | mg/dL | Li-Hep-Plasma |
| | beides | 1-12 | 10 | 35 | mg/dL | Li-Hep-Plasma |
| | beides | >12 | 12 | 46 | mg/dL | Li-Hep-Plasma |

| | | | | | | |
|------------------|----------|------------|-----|-----|-------|---------------|
| Harnsäure | beides | <31 Tage | 1.8 | 7.5 | mg/dl | Li-Hep-Plasma |
| | beides | 31-36 Tage | 1 | 5.8 | mg/dl | Li-Hep-Plasma |
| | beides | 1-6 | 1 | 5.8 | mg/dl | Li-Hep-Plasma |
| | beides | 7-11 | 2.5 | 7 | mg/dl | Li-Hep-Plasma |
| | männlich | >11 | 3.4 | 7 | mg/dl | Li-Hep-Plasma |
| | weiblich | >11 | 2.4 | 5.7 | mg/dl | Li-Hep-Plasma |

| | | | | | | |
|----------------|--------|------|-----|-----|--------|---------------|
| Natrium | beides | k.A. | 136 | 148 | mmol/L | Li-Hep-Plasma |
|----------------|--------|------|-----|-----|--------|---------------|

| | | | | | | |
|---------------|--------|------------|-----|-----|--------|---------------|
| Kalium | beides | <31 Tage | 3.5 | 5.8 | mmol/L | Li-Hep-Plasma |
| | beides | 31-36 Tage | 3.5 | 5.3 | mmol/L | Li-Hep-Plasma |
| | beides | 1-12 | 3.4 | 4.8 | mmol/L | Li-Hep-Plasma |
| | beides | >12 | 3.5 | 4.8 | mmol/L | Li-Hep-Plasma |

| | | | | | | |
|----------------|--------|------------|-----|-----|--------|---------------|
| Calcium | beides | <32 Tage | 1.8 | 2.8 | mmol/L | Li-Hep-Plasma |
| | beides | 32-36 Tage | 2.2 | 2.7 | mmol/L | Li-Hep-Plasma |
| | beides | ≥1 | 2.1 | 2.6 | mmol/L | Li-Hep-Plasma |

| | | | | | | |
|------------------|--------|----------|-----|-----|--------|---------------|
| Magnesium | beides | <31 Tage | 0.5 | 1.1 | mmol/L | Li-Hep-Plasma |
|------------------|--------|----------|-----|-----|--------|---------------|

| | | | | | |
|--------|------------|-----|-----|--------|---------------|
| beides | 31-36 Tage | 0.6 | 1.1 | mmol/L | Li-Hep-Plasma |
| beides | 1-10 | 0.6 | 1.1 | mmol/L | Li-Hep-Plasma |
| beides | ≥ 10 | 0.7 | 1 | mmol/L | Li-Hep-Plasma |

Anorg. Phosphat

| | | | | | |
|--------|------------|-----|-----|--------|---------------|
| beides | 1-10 Tage | 1.3 | 2.6 | mmol/L | Li-Hep-Plasma |
| beides | 11-36 Tage | 1.3 | 2.1 | mmol/L | Li-Hep-Plasma |
| beides | 1-2 | 1.3 | 2.1 | mmol/L | Li-Hep-Plasma |
| beides | 2-12 | 1.3 | 1.8 | mmol/L | Li-Hep-Plasma |
| beides | ≥12 | 0.8 | 1.5 | mmol/L | Li-Hep-Plasma |

Kreatinin

| | | | | | |
|------|------|------|------|-------|------------------|
| k.A. | k.A. | k.A. | k.A. | mg/dL | Mittelstrahlurin |
|------|------|------|------|-------|------------------|

Harnstoff

| | | | | | |
|------|------|------|------|-------|------------------|
| k.A. | k.A. | 2000 | 3500 | mg/dL | Mittelstrahlurin |
|------|------|------|------|-------|------------------|

Quot. U-Eiweiß/U-Krea

| | | | | | |
|------|------|------|-----|----------------|------------------|
| k.A. | k.A. | k.A. | 100 | mg/g Kreatinin | Mittelstrahlurin |
|------|------|------|-----|----------------|------------------|

Quot. U-Eiweiß/U-Krea

| | | | | | |
|------|------|------|------|-------------------|------------------|
| k.A. | k.A. | k.A. | 11.3 | mg/mmol Kreatinin | Mittelstrahlurin |
|------|------|------|------|-------------------|------------------|

Quot. U-Albumin/U-Krea

| | | | | | |
|------|------|------|----|----------------|------------------|
| k.A. | k.A. | k.A. | 20 | mg/g Kreatinin | Mittelstrahlurin |
|------|------|------|----|----------------|------------------|

a1-Mikroglobulin

| | | | | | |
|------|------|------|----|------|------------------|
| k.A. | k.A. | k.A. | 13 | mg/L | Mittelstrahlurin |
|------|------|------|----|------|------------------|

a2-Makroglobulin

| | | | | | |
|------|------|---|-----|------|------------------|
| k.A. | k.A. | 0 | 2.4 | mg/L | Mittelstrahlurin |
|------|------|---|-----|------|------------------|

Natrium

| | | | | | |
|------|------|----|-----|--------|------------------|
| k.A. | k.A. | 80 | 240 | mmol/L | Mittelstrahlurin |
|------|------|----|-----|--------|------------------|

Kalium

| | | | | | |
|------|------|----|----|--------|------------------|
| k.A. | k.A. | 25 | 80 | mmol/L | Mittelstrahlurin |
|------|------|----|----|--------|------------------|

Calcium

| | | | | | |
|------|------|------|------|--------|------------------|
| k.A. | k.A. | k.A. | k.A. | mmol/L | Mittelstrahlurin |
|------|------|------|------|--------|------------------|

Magnesium

| | | | | | |
|------|------|---|-----|--------|------------------|
| k.A. | k.A. | 2 | 3.4 | mmol/L | Mittelstrahlurin |
|------|------|---|-----|--------|------------------|

Anorg. Phosphat

| | | | | | |
|------|------|------|------|--------|------------------|
| k.A. | k.A. | k.A. | k.A. | mmol/L | Mittelstrahlurin |
|------|------|------|------|--------|------------------|

HCO₃⁻

| | | | | | |
|------|------------|------|------|--------|--------------|
| k.A. | <31 Tage | 17.2 | 23.6 | mmol/L | Kapillarblut |
| | 31-73 Tage | 16.3 | 23.6 | mmol/L | |
| | 3-10 | 19 | 23.9 | mmol/L | |
| | >10 | 22 | 26 | mmol/L | |

Kreatinin

| | | | | | |
|--------|------------|----|----|--------|----------------|
| beides | bis 6 Tage | 38 | 62 | ml/min | 24h Sammelurin |
|--------|------------|----|----|--------|----------------|

| | | | | | | |
|------------------|----------|-------------|-----|-----|--------|----------------|
| Clearance | | | | | | |
| | beides | 7-90 Tage | 54 | 76 | ml/min | 24h Sammelurin |
| | beides | 91-365 Tage | 64 | 108 | ml/min | 24h Sammelurin |
| | beides | 1-3 | 89 | 120 | ml/min | 24h Sammelurin |
| | beides | 3-12 | 120 | 145 | ml/min | 24h Sammelurin |
| | beides | 12-20 | 110 | 145 | ml/min | 24h Sammelurin |
| | männlich | ≥20 | 94 | 140 | ml/min | 24h Sammelurin |
| | weiblich | ≥20 | 72 | 110 | ml/min | 24h Sammelurin |

| | | | | | | |
|--------------------------|------|------|------|------|---|------|
| GFR Schwartz kurz | k.A. | k.A. | k.A. | k.A. | mL·min ⁻¹ ·1.73m ⁻² | k.A. |
|--------------------------|------|------|------|------|---|------|

| | | | | | | |
|------------------------------|------|------|------|------|---|------|
| GFR Schwartz-Cystatin | k.A. | k.A. | k.A. | k.A. | mL·min ⁻¹ ·1.73m ⁻² | k.A. |
|------------------------------|------|------|------|------|---|------|

| | | | | | | |
|------------------|------|------|------|------|---|------|
| GFR-sCysC | k.A. | k.A. | k.A. | k.A. | mL·min ⁻¹ ·1.73m ⁻² | k.A. |
|------------------|------|------|------|------|---|------|

| | | | | | | |
|-----------------|--------|------|-----|------|---|------|
| GFR-MDRD | Beides | k.A. | >60 | k.A. | mL·min ⁻¹ ·1.73m ⁻² | k.A. |
|-----------------|--------|------|-----|------|---|------|

| | | | | | | |
|--------------------|------|------|------|------|---|------|
| GFR-CKD-EPI | k.A. | k.A. | k.A. | k.A. | mL·min ⁻¹ ·1.73m ⁻² | k.A. |
|--------------------|------|------|------|------|---|------|

| | | | | | | |
|------------------------|------|------|------|------|---|------|
| GFR-CKD-EPI-Cys | k.A. | k.A. | k.A. | k.A. | mL·min ⁻¹ ·1.73m ⁻² | k.A. |
|------------------------|------|------|------|------|---|------|

Für die statistische Berechnung von signifikanten Normwertunter- und - überschreitungen der Medianwerte der untersuchten Parameter zu den Beobachtungstagen innerhalb der jeweiligen Studiengruppe wurden zur Vereinfachung die nachfolgend aufgeführten Normgrenzen verwendet (Tabelle 5).

Tabelle 5. In dieser Arbeit verwendete Normgrenzen.

Abkürzungen: dL – Deziliter | g – Gramm | HCO₃⁻ – Hydrogencarbonat | k.A. – keine Angabe | L – Liter | Li-Hep-Plasma – Lithium-Heparin-Plasma | m² – Quadratmeter | mg – Milligramm | min – Minute | mL – Milliliter | mmol – Millimol | Quot. – Quotient.

| Parameter | untere Normgrenze | Obere Normgrenze | Einheit | Probenmaterial |
|-------------------------------|--------------------------|-------------------------|----------------|-----------------------|
| Kreatinin Clearance | 89 | 145 | ml/min | 24h Sammelurin |
| HCO ₃ ⁻ | 19 | 26 | mmol/L | Kapillarblut |
| Anorg. Phosphat | 0.8 | 2.6 | mmol/L | Li-Hep-Plasma |
| Calcium | 1.8 | 2.6 | mmol/L | Li-Hep-Plasma |
| Cystatin | 0.61 | 1.24 | mg/L | Li-Hep-Plasma |
| Harnsäure | 1 | 5.8 | mg/dL | Li-Hep-Plasma |
| Harnstoff | 10 | 46 | mg/dL | Li-Hep-Plasma |

| | | | | |
|------------------------|------|------|---|------------------|
| Kalium | 3.4 | 4.8 | mmol/L | Li-Hep-Plasma |
| Kreatinin | 0.2 | 1.1 | mg/dL | Li-Hep-Plasma |
| Magnesium | 0.6 | 1.1 | mmol/L | Li-Hep-Plasma |
| Natrium | 136 | 148 | mmol/L | Li-Hep-Plasma |
| a1-Mikroglobulin | 0 | 13 | mg/L | Mittelstrahlurin |
| a2-Mikroglobulin | 0 | 2.4 | mg/L | Mittelstrahlurin |
| Anorg Phosphat | k.A. | k.A. | mmol/L | Mittelstrahlurin |
| Calcium | k.A. | k.A. | mmol/L | Mittelstrahlurin |
| Harnstoff | 2000 | 3500 | mg/dL | Mittelstrahlurin |
| Kalium | 25 | 80 | mmol/L | Mittelstrahlurin |
| Kreatinin | 260 | 2500 | mg/dL | Mittelstrahlurin |
| Magnesium | 2 | 3.4 | mmol/L | Mittelstrahlurin |
| Natrium | 80 | 240 | mmol/L | Mittelstrahlurin |
| Quot. U-Albumin/U-Krea | 0 | 20 | mg/g Kreatinin | Mittelstrahlurin |
| Quot. U-Eiweiß/U-Krea | 0 | 11.3 | mg/mmol Kreatinin | Mittelstrahlurin |
| Quot. U-Eiweiß/U-Krea | 0 | 100 | mg/g Kreatinin | Mittelstrahlurin |
| GFR Schwartz kurz | k.A. | k.A. | $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$ | |
| GFR Schwartz-Cystatin | k.A. | k.A. | $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$ | |
| GFR-CKD-EPI | k.A. | k.A. | $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$ | |
| GFR-CKD-EPI-Cys | k.A. | k.A. | $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$ | |
| GFR-MDRD | >60 | k.A. | $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$ | |
| GFR-sCysC | k.A. | k.A. | $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$ | |

2.5 Statistik

Die Patientendaten wurden mit Hilfe von pseudonymisierten Prüfbögen aus den Programmen der klinischen Dokumentation (LAURIS Order Communication System, nexus/swisslab GmbH, Berlin; i.s.h.med. für SAP, Cerner Health Services, Idstein) extrahiert und pseudonymisiert in ein Tabellenkalkulationsprogramm überführt (Microsoft Excel 2019 für Windows, Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA). Für die statistische Auswertung wurden die Daten in die Statistiksoftware GraphPad PRISM (Version 9 (2020) für Windows, GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) überführt und dort weiter analysiert.

Demographische und gesundheitspezifische Daten wurden deskriptiv analysiert, inklusive Test auf Normalverteilung nach Shapiro-Wilk. Unterschiede in der Verteilung

der Patientencharakteristika zwischen beiden Studiengruppen wurden mittels Fishers Exact Test analysiert.

Statistisch signifikante Unterschiede der Gruppenergebnisse der analysierten Parameter an den elf Beobachtungstagen wurden mittels multiplen, ungepaarten T-Tests und anschließender Welch-Korrektur (auf Grund der Annahme von nicht-gleich verteilten Standardabweichungen beider Gruppen) identifiziert.

Eine statistisch signifikante Über- bzw. Unterschreitung von Normgrenzen der analysierten Messgrößen erfolgte unter Anwendung des Wilcoxon Signed Rank Test. Da die Patienten sich über einen großen Altersbereich erstrecken, wurden für die statistischen Berechnungen die jeweils niedrigsten bzw. höchsten angegebenen Normgrenzen über alle Altersbereiche verwendet. Die einzelnen Normgrenzen sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Von 194 im Studienzeitraum zwischen Juni 2018 und November 2022 behandelten Patienten, erfüllten 186 die Einschlusskriterien, und 139 willigten zur Studienteilnahme ein. Die eingeschlossenen Patienten waren im Median 8,4 Jahre alt (Spannweite 0,2 – 22 Jahre), wovon 66 (47,5%) Mädchen waren. Die Patienten wurden entweder einer autologen ($n=31$; 22,3%) oder allogenen ($n=108$; 77,7%) HSZT unterzogen. Von den allogenen transplantierten Patienten erhielten 55 Patienten (50,9%) Gewebe von einem *matched unrelated donor* (MUD), 25 (23,1%) von einem *matched family donor* (MFD) und 28 (25,9%) von einem *mismatched family donor* (MMFD; haploidente Transplantation). Die Grunderkrankungen umfasste 29 Patienten (20,9%) mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL), 14 (10,1%) mit akuter myeloischer Leukämie (AML), 2 (1,4%) mit chronischer myeloischer Leukämie, 28 (20,1%) mit Störungen der Erythropoese (z.B. Beta-Thalassämie, Sichelzellanämie), 41 (29,5%) mit soliden Tumoren (z.B. Neuroblastom, Ewing-Sarkom) und 18 (12,9%) mit anderen, seltenen Erkrankungen (z.B. seltene maligne Erkrankungen oder schwerwiegende Erkrankungen des Stoffwechsels oder der Blutbildung). Die Konditionierungsbehandlung vor der HSZT umfasste Chemotherapeutika und ggf. Ganzkörperbestrahlung (TBI) und ist in Tabelle 6 zusammengefasst.

Ein Abbruch der Studienteilnahme während des Beobachtungszeitraums fand nicht statt.

Insgesamt verstarben 29 (20,9%) der Patienten im Median nach 206 Tagen (Spannweite 39 – 791 Tage) nach der HSZT auf Grund von einem Rückfall oder Progress der Grunderkrankung ($n=21$; 15,1%) oder im Rahmen der HSZT ($n=8$; 5,8%).

In der autologen Gruppe verstarben 12 Patienten (38,7% der autologen Kohorte) im Median innerhalb von 251 Tagen (Spannweite 98 – 791 Tage) an einem Rückfall oder Progress der Erkrankung ($n=12$; 100%). In der allogenen Gruppe verstarben die Patienten im Median innerhalb von 148 Tagen (Spannweite 39 – 543 Tage) an der Grunderkrankung ($n=9$; 8,3%) oder assoziiert mit der Transplantation ($n=8$; 7,4%). Die Patientencharakteristika sind zusammengefasst in Tabelle 6 zu finden.

Tabelle 6. Patientencharakteristika.

Abkürzungen:% - Prozent | Bus – Busulfan | Carbopl – Carboplatin | Cispl – Cisplatin | CyPh – Cyclophosphamid | Cytarab – Cytarabin | Etopos – Etoposid | Flud – Fludarabin | HSZT – Hämatopoetische Stammzelltransplantation | Ifosf – Ifosfamid | Melph – Melphalan | n – Stichprobenumfang | p – Überschreitungswahrscheinlichkeit | TBI – Ganzkörperbestrahlung | Thiot – Thiotepa | Treos – Treosulfan | TRM – transplantations-assoziierte Mortalität. Die grau hinterlegten Konditionierungsregime werden als speziell nephrotoxisch eingestuft.

| | Gesamt <i>n</i> (%) | Allogene HSZT <i>n</i> (%) | Autologe HSZT <i>n</i> (%) | <i>p</i> |
|--------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------|
| Gesamtanzahl | 139 (100.0) | 108 (77.7) | 31 (22.3) | |
| Alter [Median; min-max] | 8.4 (0.1-19.5) | 9.0 (0.1-17.8) | 5.3 (1.9-15.8) | |
| Altersgruppen [Jahre] | | | | |
| 0-6 | 54 (38.8) | 35 (32.4) | 19 (61.3) | 0.0060 |
| 7-11 | 38 (27.3) | 32 (29.6) | 6 (19.4) | 0.3609 |
| 12-17 | 38 (27.3) | 33 (30.6) | 5 (16.1) | 0.1690 |
| ≥18 | 9 (6.5) | 8 (7.4) | 1 (3.2) | 0.6836 |
| Geschlecht | | | | |
| Männlich | 73 (52.5) | 56 (51.9) | 17 (54.8) | 0.8397 |
| Weiblich | 66 (47.5) | 52 (48.1) | 14 (45.2) | 0.8397 |
| HSZT Modus/Spender | | | | |
| Autolog | 31 (22.3) | 0 (0.0) | 31 (100.0) | 0.0001 |
| Allogene | 108 (77.7) | 108 (100.0) | 0 (0.0) | 0.0001 |
| Matched unrelated donor | 55 (39.6) | 55 (50.9) | 0 (0.0) | 0.0001 |
| Matched family donor | 25 (18.0) | 25 (23.1) | 0 (0.0) | 0.0001 |
| Mismatched family donor (haploident) | 28 (20.1) | 28 (25.9) | 0 (0.0) | 0.0001 |
| Diagnose | | | | |
| Akute lymphatische Leukämie | 29 (20.9) | 29 (26.9) | 0 (0.0) | 0.0003 |
| Akute myeloische Leukämie | 14 (10.1) | 14 (13.0) | 0 (0.0) | 0.0394 |
| Chronische myeloische Leukämie | 2 (1.4) | 2 (1.9) | 0 (0.0) | >0.9999 |
| Myelodysplastische Syndrome | 7 (5.0) | 7 (6.5) | 0 (0.0) | 0.3485 |
| Störungen der Erythropoese | 28 (20.1) | 28 (25.9) | 0 (0.0) | 0.0006 |
| Solide Tumoren | 41 (29.5) | 14 (13.0) | 27 (87.1) | <0.0001 |
| Andere | 18 (12.9) | 14 (13.0) | 4 (12.9) | <0.0001 |
| Überleben und Rezidiv | | | | |
| Gesamt mortalität | 29 (20.9) | 17 (15.7) | 12 (38.7) | 0.0106 |
| TRM | 8 (5.8) | 8 (7.4) | 0 (0.0) | 0.1989 |
| Rezidiv/Progress | 21 (15.1) | 9 (8.3) | 12 (38.7) | 0.0002 |
| Days to death [median(range)] | 206 (39-791) | 148 (39-543) | 251 (98-791) | |

| | | | | |
|---|-----------|-----------|----------|---------------|
| Konditionierung | | | | |
| Bus | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (3.4) | 0.2230 |
| Bus+CyPh | 2 (1.5) | 2 (1.9) | 0 (0.0) | >0.9999 |
| Bus+Flud+Thiot | 8 (5.8) | 8 (7.4) | 0 (0.0) | 0.1989 |
| Bus+Flud+Thiot+Etopos | 1 (0.7) | 1 (0.9) | 0 (0.0) | >0.9999 |
| Bus+Melph | 7 (5.1) | 1 (0.9) | 6 (20.7) | 0.0005 |
| Bus+Melph+CyPh | 5 (3.6) | 5 (4.6) | 0 (0.0) | 0.5868 |
| Bus+Treos+Melph+Flud+Thiot | 1 (0.7) | 1 (0.9) | 0 (0.0) | >0.9999 |
| Etopos+Carbopl | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (3.4) | 0.2230 |
| Etopos+Cispl+Ifosf | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (3.4) | 0.2230 |
| Flud | 1 (0.7) | 1 (0.9) | 0 (0.0) | >0.9999 |
| Flud+CyPh | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (3.4) | 0.2230 |
| Flud+Melph+CyPh | 1 (0.7) | 1 (0.9) | 0 (0.0) | >0.9999 |
| Flud+Melph+Thiot | 19 (13.9) | 19 (17.6) | 0 (0.0) | 0.0073 |
| Flud+Melph+Thiot+CyPh | 1 (0.7) | 1 (0.9) | 0 (0.0) | >0.9999 |
| Flud+Melph+Thiot+Etopos+CyP +Carbopl | 1 (0.7) | 1 (0.9) | 0 (0.0) | >0.9999 |
| Flud+Thiot | 1 (0.7) | 1 (0.9) | 0 (0.0) | >0.9999 |
| Flud+Thiot+CyPh | 2 (1.5) | 2 (1.9) | 0 (0.0) | >0.9999 |
| Flud+Treos | 4 (2.9) | 4 (3.7) | 0 (0.0) | 0.5750 |
| Flud+Treos+Thiot | 37 (27.0) | 37 (34.3) | 0 (0.0) | <0.0001 |
| Melph | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (3.4) | 0.2230 |
| Melph+Etopos+Carbopl | 4 (2.9) | 0 (0.0) | 4 (13.8) | 0.0021 |
| Melph+Etopos+Carbopl+Cytarab +Thiog | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (3.4) | 0.2230 |
| Melph+Etopos+Cytarab | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (3.4) | 0.2230 |
| Melph+Etopos+Cytarab+Carbopl | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (3.4) | 0.2230 |
| Melph+Treos | 5 (3.6) | 0 (0.0) | 5 (17.2) | 0.0004 |
| Melph+Treos+Thiot | 1 (0.7) | 1 (0.9) | 0 (0.0) | >0.9999 |
| None (SCID) | 1 (0.7) | 1 (0.9) | 0 (0.0) | >0.9999 |
| TBI+Etopos | 16 (11.7) | 16 (14.8) | 0 (0.0) | 0.0225 |
| TBI+Etopos+CyPh | 3 (2.2) | 3 (2.8) | 0 (0.0) | >0.9999 |
| TBI+Flud+Thiot | 1 (0.7) | 1 (0.9) | 0 (0.0) | >0.9999 |
| TBI+Flud+Thiot+CyPh | 1 (0.7) | 1 (0.9) | 0 (0.0) | >0.9999 |
| Thiot | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (3.4) | 0.2230 |
| Thiot+Carbopl | 3 (2.2) | 0 (0.0) | 3 (10.3) | 0.0103 |
| Thiot+Carbopl+Etopos | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (3.4) | 0.2230 |
| Thiot+CyPh | 3 (2.2) | 0 (0.0) | 3 (10.3) | 0.0103 |

3.2 Konditionierungschemotherapie

Zur Konditionierungsbehandlung wurden unterschiedlich nephrotoxische Chemotherapie- und Bestrahlungsregime angewandt, die, basierend auf veröffentlichten Daten zu Nephrotoxizität von Chemo- und Strahlentherapie (Knijnenburg et al., 2013, Kooijmans et al., 2019, Cheng et al., 2008), für diese Arbeit in die fünf folgenden Kategorien eingeteilt wurden (Tabelle 7).

Tabelle 7. Kategorisierung der Nephrotoxizität der angewandten Konditionierungsbehandlung.
Die Tabelle zeigt die angewandten Konditionierungsregime kategorisiert in ihr angenommenes nephrotoxisches Potential.

| | |
|--|-------------------------------|
| Kategorie A: sehr stark nephrotoxisch | $\Sigma=1$ |
| Etopos+Cispl+Ifosph | 1 |
| Kategorie B: stark nephrotoxisch | $\Sigma=21$ |
| TBI+Etopos | 16 |
| TBI+Etopos+Cyclophos | 3 |
| TBI+Flud+Thiot | 1 |
| TBI+Flud+Thiot+Cyclophosph | 1 |
| Kategorie C: moderat nephrotoxisch | $\Sigma=9$ |
| Bus+Cycloph | 2 |
| Bus+Melph+Cycloph | 4 |
| Flud+Cyclophos | 1 |
| Flud+Melph+Thiot+Cyclophosph | 1 |
| Flud+Thiot+Cyclophosph | 1 |
| Kategorie D: leicht-moderat nephrotoxisch | $\Sigma=12$ |
| Etopos+Carbopl | 1 |
| Flud+Melph+Thiot+Etopos+Cyclophosph+Carbopl | 1 |
| Melph+Etopos+Carbopl | 4 |
| Melph+Etopos+Carbopl+Cytarab+Thioguanin | 1 |
| Melph+Etopos+Cytarab+Carbopl | 1 |
| Thiot+Carbopl | 3 |
| Thiot+Carbopl+Etopos | 1 |
| Kategorie E: sonstige | $\Sigma=96$ |
| Bus | 1 |
| Bus+Flud+Thiot | 8 |
| Bus+Flud+Thiot+Etopos | 1 |
| Bus+Melph | 7 |
| Bus+Melph+Cycloph | 1 |
| Bus+Treos+Melph+Flud+Thiot | 1 |
| Flud | 1 |
| Flud+Melph+Cyclophos | 1 |
| Flud+Melph+Thiot | 19 |
| Flud+Thiot | 1 |
| Flud+Thiot+Cyclophosph | 1 |
| Flud+Treos | 4 |
| Flud+Treos+Thiot | 37 |
| Keine (SCID) | 1 |
| Melph | 1 |
| Melph+Etopos+Cytarab | 1 |
| Melph+Treos | 5 |
| Melph+Treos+Thiot | 1 |
| Thiot | 1 |
| Thiot+Cyclophosph | 3 |

3.3 Erkrankungen und Schädigungen der Niere und ableitenden Harnwege

Während der Beobachtungsphase wurden auftretende Erkrankungen und Schädigungen der Niere und ableitenden Harnwege nach Aktenlage erfasst. Am häufigsten traten hierbei eine allgemeine Niereninsuffizienz auf ($n=36$; 25,9% der

Patienten), gefolgt von der BKV-Zystitis ($n=22$; 15,8% der Patienten) und Hydronephrosen ($n=14$; 10,1% der Patienten) (Tabelle 8). Seltener traten die isolierte, CSA-bedingt Nephropathie ($n=8$; 5,8% der Patienten), die TMA ($n=6$; 4,3% der Patienten), davon erhielten 5 Patienten (3,6%) eine Therapie mit Eculizumab, und am seltensten ein atypisches HUS ($n=3$; 2,2% der Patienten) auf.

Tabelle 8. Erkrankungen und Schädigungen der Niere und ableitenden Harnwege während der HSZT. Die Tabelle zeigt die diagnostizierten Komplikationen, Erkrankungen und Schädigungen der Niere im Verlauf der HSZT aller Patienten, sowie die Verteilung in den verschiedenen Spender-Subgruppen (autolog, matched unrelated donor/matched family donor, haploident).

| | Gesamt | Autolog | | MUD/MFD | | Haploident | |
|--------------------------------------|---------------|----------------|---------------|----------------|----------|-------------------|----------|
| | <i>n</i> (%) | <i>n</i> (%) | <i>p</i> | <i>n</i> (%) | <i>p</i> | <i>n</i> (%) | <i>p</i> |
| TMA | 6 (4.3) | 0 (0.0) | 0.59 | 6 (7.5) | 0.36 | 0 (0.0) | 0.59 |
| Eculizumab-Therapie | 5 (3.6) | 0 (0.0) | 0.59 | 5 (6.3) | 0.50 | 0 (0.0) | 0.59 |
| BKV-Zystitis | 22 (15.8) | 0 (0.0) | 0.0151 | 16 (20.0) | 0.46 | 6 (21.4) | 0.58 |
| Hydronephrose | 14 (10.1) | 2 (6.5) | 0.74 | 9 (11.3) | 0.82 | 3 (10.7) | >0.99 |
| Atypisches HUS | 3 (2.2) | 0 (0.0) | >0.99 | 3 (3.8) | 0.67 | 0 (0.0) | >0.99 |
| Isolierte Nephropathie (CSA-bedingt) | 8 (5.8) | 0 (0.0) | 0.35 | 7 (8.8) | 0.42 | 1 (3.6) | >0.99 |
| Allgem. Niereninsuffizienz | 36 (25.9) | 3 (9.7) | 0.06 | 26 (32.5) | 0.35 | 7 (25.0) | >0.99 |

Insgesamt zeigt sich keine statistisch signifikant unterschiedliche Verteilung der Auftretenswahrscheinlichkeit der Nieren- und Harnwegserkrankungen innerhalb der Subgruppen. Eine Ausnahme bildet hier die BKV-Zystitis, die signifikant weniger in der autologen Subgruppe auftrat (0% der Patienten; $p=0,0151$ im Vergleich zur Gesamtkohorte). Darüber hinaus zeigten etwa ein Drittel der allogenen transplantierten Patienten (33 von 108 (30,5%) allogenen transplantierten Patienten) eine allgemeine Niereninsuffizienz. Im direkten Vergleich von autologen und allogenen Patienten, trat die allgemeine Niereninsuffizienz bei den autologen Patienten signifikant weniger häufig auf ($p=0,0201$). Im Vergleich der autologen Subgruppe mit der Gesamtkohorte fällt dieser Vergleich jedoch nur knapp nicht signifikant ($p=0,06$) aus.

3.4 Infektionsprophylaxe und Therapie

3.4.1 Antibiotika

Den Patienten wurde zur Prophylaxe oder Therapie bakterieller Infektionen die nephrotoxischen Antibiotika Teicoplanin ($n=125$; 89.9% der Patienten), Meropenem ($n=122$; 87.8%), Piperacillin/Tazobactam ($n=99$; 71.2%), Amikacin ($n=80$; 57.6%), Linezolid ($n=37$; 26.6%), Tigecyclin ($n=27$; 19.4%) und Vancomycin ($n=8$; 5.8%) verabreicht. Im Vergleich mit der Gesamtkohorte wurden für die Gruppe der haploident und der MUD/MFD transplantierten Patienten keine signifikanten Unterschiede in der Verabreichung der nephrotoxischen Antibiotika festgestellt, bis auf Teicoplanin mit signifikant mehr Patienten (96.4% der Patienten; $p=0.0218$), die Teicoplanin erhalten haben in der haploidenten Subgruppe im Vergleich zur Gesamtkohorte (89.9% der Patienten). In der autologen Gruppe wurden signifikant weniger Patienten Amikacin ($p=0.0161$), Penicillin (0.0009), Linezolid ($p=0.0004$) und Tigecyclin ($p=0.0304$) verabreicht. Alle anderen Antibiotika wurden in den Subgruppen nicht signifikant mehr oder weniger eingesetzt ($p \geq 0.05$) (Tabelle 9).

Tabelle 9. Antibiotische Prophylaxe und Therapie.

Die Tabelle zeigt die während der HSZT verabreichte antibiotische Prophylaxe/Therapie aller Patienten, sowie die Verteilung in den verschiedenen Spender-Subgruppen (autolog, matched unrelated donor/matched family donor, haploident). Die grau hinterlegten Antibiotika werden hier als nephrotoxisch eingestuft. Abkürzungen: Ceftaz/Avibac – Ceftazidim/Avibactam | MFD – matched family donor | MUD – matched unrelated donor | *n* – Stichprobenumfang | Pip/Taz – Piperacillin/Tazobactam. Die grau hinterlegten Antibiotika werden als speziell nephrotoxisch eingestuft. Die *p*-Werte zeigen den Vergleich der Subgruppe zur Gesamtkohorte.

| | Gesamt | Autolog | <i>p</i> | MUD/MFD | <i>p</i> | Haploident | <i>p</i> |
|----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|----------|-------------------|---------------|
| | <i>n</i> (%) | <i>n</i> (%) | | <i>n</i> (%) | | <i>n</i> (%) | |
| | 139 (100.0) | 31 (100.0) | | 80 (100.0) | | 28 (100.0) | |
| Teicoplanin | 125 (89.9) | 25 (80.6) | 0.21 | 72 (90.0) | >0.99 | 27 (96.4) | 0.0218 |
| Meropenem | 122 (87.8) | 23 (74.2) | 0.09 | 73 (91.3) | 0.51 | 25 (89.3) | >0.99 |
| Pip/Taz | 99 (71.2) | 19 (61.3) | 0.29 | 61 (76.3) | 0.43 | 18 (64.3) | 0.50 |
| Metronidazol | 99 (71.2) | 17 (54.8) | 0.09 | 61 (76.3) | 0.43 | 20 (71.4) | >0.99 |
| Amikacin | 80 (57.6) | 10 (32.3) | 0.0161 | 51 (63.8) | 0.39 | 19 (67.9) | 0.40 |
| Penicillin | 63 (45.3) | 4 (12.9) | 0.0009 | 46 (57.5) | 0.09 | 13 (46.4) | >0.99 |
| Linezolid | 37 (26.6) | 0 (0.0) | 0.0004 | 26 (32.5) | 0.36 | 10 (35.7) | 0.36 |
| Tigecyclin | 27 (19.4) | 1 (3.2) | 0.0304 | 20 (25.0) | 0.39 | 6 (21.4) | 0.80 |
| Clindamycin | 22 (15.8) | 2 (6.5) | 0.26 | 16 (20.0) | 0.46 | 4 (14.3) | >0.99 |
| Ciprofloxacin | 21 (15.1) | 2 (6.5) | 0.26 | 12 (15.0) | >0.99 | 7 (25.0) | 0.26 |
| Cotrimoxazol | 18 (12.9) | 3 (9.7) | 0.77 | 13 (16.3) | 0.55 | 2 (7.1) | 0.53 |
| Gentamicin | 11 (7.9) | 0 (0.0) | 0.22 | 7 (8.8) | 0.80 | 4 (14.3) | 0.28 |
| Vancomycin | 8 (5.8) | 0 (0.0) | 0.35 | 6 (7.5) | 0.78 | 2 (7.1) | 0.68 |
| Clarithromycin | 8 (5.8) | 0 (0.0) | 0.35 | 7 (8.8) | 0.42 | 1 (3.6) | >0.99 |
| Tobramycin | 6 (4.3) | 1 (3.2) | >0.99 | 4 (5.0) | >0.99 | 1 (3.6) | >0.99 |
| Levofloxacin | 4 (2.9) | 0 (0.0) | >0.99 | 3 (3.8) | 0.71 | 1 (3.6) | >0.99 |
| Erythromycin | 4 (2.9) | 0 (0.0) | >0.99 | 4 (5.0) | 0.47 | 0 (0.0) | >0.99 |
| Ceftriaxon | 3 (2.2) | 0 (0.0) | >0.99 | 2 (2.5) | >0.99 | 1 (3.6) | 0.52 |
| Doxycyclin | 3 (2.2) | 1 (3.2) | 0.56 | 2 (2.5) | >0.99 | 0 (0.0) | >0.99 |
| Cefepim | 3 (2.2) | 0 (0.0) | >0.99 | 2 (2.5) | >0.99 | 1 (3.6) | 0.52 |
| Ceftazidim | 3 (2.2) | 0 (0.0) | >0.99 | 2 (2.5) | >0.99 | 1 (3.6) | 0.52 |
| Amoxicillin | 2 (1.4) | 0 (0.0) | >0.99 | 2 (2.5) | 0.62 | 0 (0.0) | >0.99 |
| Cefaclor | 2 (1.4) | 0 (0.0) | >0.99 | 2 (2.5) | 0.62 | 0 (0.0) | >0.99 |
| Ceftaz/Avibac | 2 (1.4) | 0 (0.0) | >0.99 | 1 (1.3) | >0.99 | 1 (3.6) | 0.43 |
| Rifampicin | 1 (0.7) | 0 (0.0) | >0.99 | 1 (1.3) | >0.99 | 0 (0.0) | >0.99 |
| Isoniazid | 1 (0.7) | 0 (0.0) | >0.99 | 1 (1.3) | >0.99 | 0 (0.0) | >0.99 |
| Ethambutol | 1 (0.7) | 0 (0.0) | >0.99 | 1 (1.3) | >0.99 | 0 (0.0) | >0.99 |
| Rifaximin | 1 (0.7) | 1 (3.2) | 0.33 | 0 (0.0) | >0.99 | 0 (0.0) | >0.99 |

3.4.2 Virustatika

Die Wahl der antiviralen Prophylaxe vor/während der HSZT richtet sich vornehmlich nach der Konstellation des CMV-Status von Stammzell-Spender und -Empfänger. Von allen Patienten wiesen 34 (24.5%) Spender-Empfänger-Paare eine negativ/negativ-Konstellation auf, 71 (51.1%) der Paare eine positiv/positiv-Konstellation, sowie jeweils 17 (12.2%) eine negativ/positiv oder positiv/negativ-Konstellation auf (Tabelle 10).

Tabelle 10. CMV-Status von Spender und Empfänger vor der HSZT.

Die Tabelle zeigt die Konstellation des CMV-Status (PCR-gesichert) von Spender und Empfänger vor der HSZT aller Patienten, sowie die Verteilung in den verschiedenen Spender-Subgruppen (autolog, matched unrelated donor/matched family donor, haploident). Abkürzungen: CMV – Cytomegalievirus | MFD – matched family donor | MUD – matched unrelated donor | *n* – Stichprobenumfang. * Hier ist der CMV-Status des Patienten vor der HSZT gemeint.

| CMV Status vor HSZT Spender/Empfänger | Gesamt | | Autologe* | | | MUD/MFD | | Haploident | | |
|---------------------------------------|----------|--------|-----------|--------|---------------|----------|--------|------------|-----------|-------|
| | <i>n</i> | % | <i>n</i> | % | <i>p</i> | <i>n</i> | % | <i>p</i> | <i>p</i> | |
| negativ/negativ | 34 | (24.5) | 13 | (41.9) | 0.07 | 15 | (22.1) | 0.40 | 6 (21.4) | 0.81 |
| negativ/positiv | 17 | (12.2) | 0 | (0.0) | 0.0445 | 15 | (22.1) | 0.23 | 2 (7.1) | 0.74 |
| positiv/negativ | 17 | (12.2) | 0 | (0.0) | 0.0445 | 14 | (20.6) | 0.32 | 3 (10.7) | >0.99 |
| positiv/positiv | 71 | (51.1) | 18 | (58.1) | 0.55 | 36 | (52.9) | 0.40 | 17 (60.7) | 0.41 |

Im Falle der autologen HSZT ist hier der CMV-Status des Patienten vor der HSZT gemeint, wobei hier 13 (41.9%) Patienten vor der HSZT einen negativen und 18 (58.1%) einen positiven CMV-Status aufwiesen. Eine signifikant unterschiedliche Verteilung des CMV-Status konnte zwischen den Subgruppen nicht festgestellt werden.

Das Schema der Virusprophylaxe erfolgt in Abhängigkeit von Spenderauswahl und der CMV-Konstellation von Spender und Empfänger (Tabelle 11).

Tabelle 11. Schema Virusprophylaxe-Regime.

| Spender | CMV-Status Spender/Empfänger | Virusprophylaxe |
|---------|------------------------------|---|
| MFD/MUD | neg/neg oder pos/neg | Aciclovir: Konditionierung und posttransplant |
| MFD/MUD | neg/pos | Ganciclovir: Konditionierung Foscavir posttransplant |
| MMFD | pos/pos, neg/pos, pos/neg | Ganciclovir: Konditionierung Foscavir posttransplant |
| MMFD | neg/neg | Aciclovir: Konditionierung und posttransplant |
| Autolog | neg oder pos | Aciclovir: Konditionierung und posttransplant |

Zur Virusprophylaxe wurden abhängig von CMV-Spender/Empfänger-Konstellation und des Transplantationsmodus hauptsächlich Aciclovir alleine während der Konditionierungs- und Posttransplantationsphase (ACV; *n*=77 Patienten; 55.4%), oder

die Kombination aus Ganciclovir (GANC) während der Konditionierung und Foscavir (FOSC; $n=22$ Patienten; 15.8%) in der Posttransplantationsphase, oder Kombinationen aus ACV mit FOSC ($n=10$; 7.2%) bei auftretenden viralen Infektionen, oder aus ACV, FOSC und GANC ($n=24$; 17.3%) im Falle von auftretenden viralen Infektionen, die refraktär auf eines der genannten Virustatika waren, verabreicht. Autolog transplantierte Patienten erhalten in der Regel immer eine Virusprophylaxe mit ACV alleine, während haploident transplantierte Patienten, außer bei CMV-negativ-negativ-Konstellation, regulär eine Kombination aus GANC mit FOSC erhalten.

Tabelle 12. Verabreichte Virustatika während der HSZT.

Die Tabelle zeigt die verabreichten Virustatika (Prophylaxe oder Therapie) während der HSZT aller Patienten, sowie die Verteilung in den verschiedenen Spender-Subgruppen (autolog, matched unrelated donor/matched family donor, haploident). Abkürzungen: MFD – matched family donor | MUD – matched unrelated donor | n – Stichprobenumfang.

| | Gesamt | | Autolog | | MUD/MFD | | Haploident | | | | |
|-------------------------|--------|--------|---------|---------|-------------------|-----|------------|-------|----|--------|-------------------|
| | n | % | n | % | p | n | % | p | | | |
| ACV | 77 | (55.4) | 31 | (100.0) | <0.0001 | 40 | (58.8) | 0.48 | 6 | (21.4) | 0.0015 |
| ACV + FOSC | 10 | (7.2) | 0 | (0.0) | 0.21 | 10 | (14.7) | 0.23 | 0 | (0.0) | 0.0311 |
| ACV + FOSC + GANC | 24 | (17.3) | 0 | (0.0) | 0.0086 | 18 | (26.5) | 0.38 | 6 | (21.4) | 0.59 |
| ACV + FOSC + LET | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | >0.99 | 1 | (1.5) | >0.99 | 0 | (0.0) | >0.99 |
| ACV + GANC | 3 | (2.2) | 0 | (0.0) | >0.99 | 3 | (4.4) | 0.67 | 0 | (0.0) | >0.99 |
| ACV + GANC + LET | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | >0.99 | 1 | (1.5) | >0.99 | 0 | (0.0) | >0.99 |
| ACV + FOSC + GANC + LET | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | >0.99 | 1 | (1.5) | >0.99 | 0 | (0.0) | >0.99 |
| FOSC + GANC | 22 | (15.8) | 0 | (0.0) | 0.0151 | 6 | (8.8) | 0.09 | 16 | (57.1) | <0.0001 |

Dies spiegelt sich auch in der statistischen Verteilung der angewandten Prophylaxe wider (Tabelle 12).

3.4.3 Antimykotika

Zur Verhinderung insbesondere lebensgefährlicher invasiver Pilzinfektionen wurden prophylaktisch während der HSZT liposomales Amphotericin B ($n=123$; 88,5% aller Patienten), Voriconazol ($n=112$; 80,6% der Patienten) und Caspofungin ($n=85$; 61,2% der Patienten) eingesetzt (Tabelle 13). Bis Januar 2021 erfolgte die antimykotische Prophylaxe standardmäßig mit einer Kombination aus liposomalem Amphotericin B

während der Konditionierungstherapie und Caspofungin ab Tag 0 im Posttransplantationsverlauf, und wurde kurz vor Entlassung auf orales Voriconazol oder Posacoanzaol umgestellt. Dieses Prophylaxe-Schema betraf bis dato 75 der rekrutierten Patienten (54% der Gesamtkohorte). Entsprechend der Leitlinienempfehlung erfolgte ab Januar 2021 die Umstellung der Standard-Prophylaxe auf eine Kombination aus liposomalem Amphotericin B während der Konditionierung und Voriconazol zunächst intravenös ab Tag 0 bis kurz vor Entlassung und anschließende Oralisierung (Groll et al., 2021).

Tabelle 13. Verabreichte Antimykotika während der HSZT.

Die Tabelle zeigt die verabreichten Antimykotika (Prophylaxe oder Therapie) während der HSZT aller Patienten, sowie die Verteilung in den verschiedenen Spender-Subgruppen (autolog, matched unrelated donor/matched family donor, haploident). Abkürzungen: AMB – liposomales Amphotericin B (hier: prophylaktisch eingesetzt) | CASPO – Caspofungin | MFD – matched family donor | MUD – matched unrelated donor | *n* – Stichprobenumfang | tAMB – liposomales Amphotericin B (hier: therapeutisch eingesetzt) | VORI - Voriconazol.

| | Gesamt | | Autolog | | MUD/MFD | | Haploident | |
|----------------------|--------------|--|--------------|---------------|--------------|----------|--------------|----------|
| | <i>n</i> (%) | | <i>n</i> (%) | <i>p</i> | <i>n</i> (%) | <i>p</i> | <i>n</i> (%) | <i>p</i> |
| | 139 (100.0) | | 31 (100.0) | | 80 (100.0) | | 28 (100.0) | |
| AMB | 123 (88.5) | | 25 (80.6) | 0.24 | 74 (92.5) | 0.48 | 24 (85.7) | 0.75 |
| tAMB | 16 (11.5) | | 0 (0.0) | 0.0456 | 15 (18.8) | 0.16 | 1 (3.6) | 0.31 |
| CASPO | 85 (61.2) | | 17 (54.8) | 0.55 | 50 (62.5) | 0.89 | 18 (64.3) | 0.83 |
| VORI | 112 (80.6) | | 25 (80.6) | >0.99 | 64 (80.0) | >0.99 | 23 (82.1) | >0.99 |
| Schema gesamt | | | | | | | | |
| AMB | 1 (0.7) | | 0 (0.0) | >0.99 | 0 (0.0) | >0.99 | 1 (3.6) | 0.31 |
| AMB+CASPO | 22 (15.8) | | 6 (19.4) | 0.60 | 13 (16.3) | >0.99 | 3 (10.7) | 0.77 |
| AMB+VORI | 44 (31.7) | | 14 (45.2) | 0.21 | 22 (27.5) | 0.54 | 8 (28.6) | 0.83 |
| AMB+CASPO+VORI | 40 (28.8) | | 5 (16.1) | 0.18 | 24 (30.0) | 0.88 | 11 (39.3) | 0.27 |
| CASPO | 2 (1.4) | | 0 (0.0) | >0.99 | 1 (1.3) | >0.99 | 1 (3.6) | 0.43 |
| CASPO+VORI | 13 (9.4) | | 6 (19.4) | 0.12 | 4 (5.0) | 0.30 | 3 (10.7) | 0.73 |
| VORI | 1 (0.7) | | 0 (0.0) | >0.99 | 1 (1.3) | >0.99 | 0 (0.0) | >0.99 |
| AMB+tAMB | 1 (0.7) | | 0 (0.0) | >0.99 | 1 (1.3) | >0.99 | 0 (0.0) | >0.99 |
| AMB+CASPO+tAMB | 1 (0.7) | | 0 (0.0) | >0.99 | 1 (1.3) | >0.99 | 0 (0.0) | >0.99 |
| MB+CASPO+VORI+tAMB | 7 (5.0) | | 0 (0.0) | 0.35 | 7 (8.8) | 0.39 | 0 (0.0) | 0.60 |
| AMB+VORI+tAMB | 7 (5.0) | | 0 (0.0) | 0.35 | 6 (7.5) | 0.56 | 1 (3.6) | >0.99 |

Insgesamt zeigte sich keine unterschiedliche Verteilung des angewandten Prophylaxe-Regimes innerhalb der unterschiedlichen Spender-Subgruppen. Die therapeutische Anwendung von liposomalem Amphotericin B, z.B. bei Verdacht auf eine oder Nachweis einer invasiven Pilzinfektion, war in keinem Patienten der autologen Subgruppe notwendig und wurde damit statistisch signifikant weniger

verabreicht im Vergleich zu den restlichen, allogenen transplantierten Patienten ($p=0,0456$).

3.5 Urinparameter

3.5.1 Substrate im Spontanurin

Im Spontanurin wurden im Transplantationsverlauf die Substrate Kreatinin und Harnstoff, das Glykoprotein α 1-Mikroglobulin als Markerprotein des tubulären Schadens, sowie α 2-Makroglobulin als Markerprotein für die postrenale Proteinurie bestimmt (Abb. 1, Tabelle 14).

Tabelle 14. Substrate im Spontanurin.

Abkürzungen: HSZT – hämatopoetische Stammzelltransplantation | Max – Maximum | Min – Minimum | n – Stichprobenumfang | NW – Normwert | p – Überschreitungswahrscheinlichkeit | SD – Standardabweichung | SEM – Standardfehler.

Autologe HSZT

| Kreatinin [mg/dL] | Baseline | -5 | 0 | +7 | +14 | +21 | +30 | +60 | +100 | +150 | +200 |
|--------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------|---------------|
| n | 17 | 18 | 19 | 28 | 19 | 14 | 7 | 10 | 8 | 3 | 7 |
| Min | 2 | 2 | 5 | 5 | 6 | 7 | 12 | 9 | 10 | 62 | 5 |
| Median | 23 | 9.5 | 12 | 15 | 21 | 22.5 | 31 | 38 | 42.5 | 102 | 59 |
| Max | 259 | 46 | 27 | 84 | 128 | 203 | 157 | 202 | 269 | 128 | 114 |
| MW | 48.53 | 12.78 | 13.05 | 22.07 | 30.26 | 37.86 | 50.86 | 67.6 | 66.5 | 97.33 | 53.86 |
| SD | 68.08 | 10.99 | 5.701 | 20.2 | 31.8 | 49.53 | 51.99 | 74.06 | 84.41 | 33.25 | 39.19 |
| SEM | 16.51 | 2.59 | 1.308 | 3.818 | 7.296 | 13.24 | 19.65 | 23.42 | 29.84 | 19.19 | 14.81 |
| Unt./Ob. NW | k.A. | k.A. | k.A. |
| Harnstoff [mg/dL] | | | | | | | | | | | |
| n | 12 | 19 | 20 | 28 | 14 | 14 | 4 | 6 | 0 | 0 | 0 |
| Min | 92 | 98 | 97 | 206 | 92 | 164 | 471 | 421 | | | |
| Median | 428 | 234 | 293.5 | 519 | 622.5 | 718 | 523.5 | 739 | | | |
| Max | 3028 | 1517 | 1422 | 1597 | 1612 | 1865 | 663 | 1276 | | | |
| MW | 648.4 | 354.9 | 404.3 | 620.5 | 685.4 | 851.8 | 545.3 | 818.8 | | | |
| SD | 798.1 | 341 | 302.7 | 345.3 | 431.5 | 547.2 | 82.43 | 347.5 | | | |
| SEM | 230.4 | 78.23 | 67.69 | 65.26 | 115.3 | 146.2 | 41.22 | 141.9 | | | |
| Unt. NW | 2000 | 2000 | 2000 | 2000 | 2000 | 2000 | 2000 | 2000 | 2000 | 2000 | 2000 |
| p (Unterschreitung) | 0.0015 | <0.0001 | <0.0001 | <0.0001 | 0.0001 | 0.0001 | 0.13 | 0.0313 | n.a. | n.a. | n.a. |
| Ob. NW | 3500 | 3500 | 3500 | 3500 | 3500 | 3500 | 3500 | 3500 | 3500 | 3500 | 3500 |
| p (Überschreitung) | nein | n.a. | n.a. | n.a. |
| α1-Mikroglobulin [mg/L] | | | | | | | | | | | |
| n | 8 | 8 | 18 | 26 | 16 | 9 | 4 | 6 | 4 | 3 | 4 |
| Min | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 8 | 7 | 5 | 7 | 7 | 21 |
| Median | 9 | 13.5 | 15 | 16 | 26.5 | 35 | 13.5 | 29.5 | 21.5 | 156 | 105.5 |
| Max | 35 | 195 | 140 | 260.7 | 128 | 95 | 93 | 131 | 114 | 257 | 234 |
| MW | 12.5 | 39.63 | 30.94 | 41.57 | 45.58 | 43.92 | 31.75 | 48.33 | 41 | 164 | 116.5 |
| SD | 9.289 | 64.16 | 34.67 | 60.14 | 41.86 | 32.86 | 40.97 | 50.52 | 49.15 | 89.27 | 89.62 |
| SEM | 3.284 | 22.68 | 8.172 | 11.79 | 10.47 | 10.95 | 20.48 | 20.63 | 24.57 | 51.54 | 44.81 |
| Ob. NW | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 |
| p (Überschreitung) | nein | 0.48 | 0.10 | 0.0413 | 0.0096 | 0.0195 | 0.88 | 0.16 | 0.25 | 0.25 | 0.13 |
| α2-Makroglobulin [mg/L] | | | | | | | | | | | |
| n | 15 | 25 | 24 | 27 | 22 | 19 | 13 | 15 | 3 | 2 | 4 |
| Min | 2.3 | 2.3 | 2.3 | 2.3 | 2.3 | 2.3 | 2.3 | 2.3 | 2.3 | 2.3 | 2.3 |
| Median | 2.4 | 2.3 | 2.3 | 2.3 | 2.3 | 2.3 | 2.3 | 2.3 | 2.4 | 2.4 | 2.35 |
| Max | 2.5 | 2.5 | 2.4 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.4 | 3.7 | 2.4 | 2.5 | 2.5 |
| MW | 2.367 | 2.328 | 2.325 | 2.333 | 2.332 | 2.342 | 2.323 | 2.42 | 2.367 | 2.4 | 2.375 |
| SD | 0.06172 | 0.05416 | 0.04423 | 0.05547 | 0.05679 | 0.0607 | 0.04385 | 0.357 | 0.05774 | 0.1414 | 0.09574 |
| SEM | 0.01594 | 0.01083 | 0.00903 | 0.01068 | 0.01211 | 0.01393 | 0.01216 | 0.09217 | 0.03333 | 0.1 | 0.04787 |
| Ob. NW | 2.4 | 2.4 | 2.4 | 2.4 | 2.4 | 2.4 | 2.4 | 2.4 | 2.4 | 2.4 | 2.4 |
| p (Überschreitung) | nein | nein | nein |
| Allogene HSZT | | | | | | | | | | | |
| Kreatinin [mg/dL] | Baseline | -5 | 0 | +7 | +14 | +21 | +30 | +60 | +100 | +150 | +200 |
| n | 70 | 76 | 72 | 79 | 81 | 81 | 83 | 71 | 61 | 45 | 40 |
| Min | 3 | 3 | 3 | 1 | 2 | 4 | 2 | 3 | 4 | 4 | 5 |
| Median | 21.5 | 14.5 | 17.5 | 19 | 18 | 22 | 25 | 35 | 41 | 37 | 53 |
| Max | 229 | 180 | 72 | 156 | 111 | 92 | 142 | 230 | 244 | 178 | 341 |
| MW | 31.94 | 21.86 | 21.32 | 26.22 | 23.7 | 26.04 | 31.34 | 45.54 | 55.48 | 50.8 | 69.63 |
| SD | 34.69 | 24.57 | 14.68 | 23.66 | 20.3 | 18.36 | 25.85 | 37.95 | 46.6 | 43.33 | 64.63 |
| SEM | 4.146 | 2.818 | 1.73 | 2.662 | 2.255 | 2.04 | 2.837 | 4.504 | 5.966 | 6.459 | 10.22 |
| Unt./Ob. NW | k.A. | k.A. | k.A. |
| Harnstoff [mg/dL] | | | | | | | | | | | |
| n | 70 | 70 | 63 | 77 | 81 | 76 | 73 | 40 | 20 | 13 | 9 |
| Min | 88 | 79 | 101 | 85 | 96 | 90 | 78 | 117 | 102 | 87 | 128 |
| Median | 525 | 412.5 | 524 | 557 | 588 | 643.5 | 618 | 480 | 439.5 | 267 | 378 |
| Max | 2663 | 2059 | 2503 | 1956 | 2979 | 1779 | 2765 | 2275 | 2391 | 1485 | 1505 |
| MW | 620.1 | 481.5 | 642.7 | 634 | 669.8 | 684.2 | 709.6 | 603.3 | 596 | 428.4 | 486.4 |
| SD | 503.8 | 311.7 | 410.9 | 379.2 | 429 | 368.3 | 460.1 | 434.2 | 514.3 | 405.8 | 420.1 |
| SEM | 60.22 | 37.25 | 51.77 | 43.21 | 47.67 | 42.25 | 53.85 | 68.65 | 115 | 112.5 | 140 |
| Unt. NW | 2000 | 2000 | 2000 | 2000 | 2000 | 2000 | 2000 | 2000 | 2000 | 2000 | 2000 |
| p (Unterschreitung) | <0.0001 | 0.0002 | 0.0039 |
| Ob. NW | 3500 | 3500 | 3500 | 3500 | 3500 | 3500 | 3500 | 3500 | 3500 | 3500 | 3500 |
| p (Überschreitung) | nein | nein | nein |
| α1-Mikroglobulin [mg/L] | | | | | | | | | | | |
| n | 30 | 38 | 62 | 72 | 74 | 71 | 66 | 43 | 34 | 20 | 23 |
| Min | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 5 | 6 |
| Median | 10 | 15.5 | 19 | 19 | 26.5 | 34 | 31.5 | 16 | 26 | 33.5 | 14 |
| Max | 76 | 142 | 410 | 195 | 411 | 567 | 321 | 342 | 172 | 586 | 227 |
| MW | 17.87 | 23.5 | 39.97 | 43.21 | 52.59 | 57.17 | 53.23 | 50.47 | 39.44 | 69.3 | 44.17 |
| SD | 17.54 | 28.66 | 63.98 | 50.6 | 65.06 | 82.59 | 64.35 | 70.91 | 40.14 | 128.1 | 60.69 |
| SEM | 3.203 | 4.649 | 8.125 | 5.964 | 7.563 | 9.802 | 7.921 | 10.81 | 6.884 | 28.64 | 12.65 |
| Ob. NW | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 |
| p (Überschreitung) | nein | 0.12 | <0.0001 | <0.0001 | <0.0001 | <0.0001 | <0.0001 | 0.0006 | 0.0017 | 0.0233 | 0.08 |
| α2-Makroglobulin [mg/L] | | | | | | | | | | | |
| n | 71 | 72 | 88 | 89 | 89 | 91 | 86 | 69 | 45 | 28 | 32 |
| Min | 2.3 | 2.3 | 2.3 | 2.3 | 2.3 | 2.3 | 2.3 | 2.3 | 2.3 | 2.3 | 2.3 |
| Median | 2.3 | 2.3 | 2.3 | 2.3 | 2.3 | 2.3 | 2.3 | 2.3 | 2.4 | 2.4 | 2.4 |
| Max | 5 | 2.4 | 44.8 | 2.4 | 2.4 | 45.3 | 53.4 | 4.1 | 20 | 4.4 | 2.5 |
| MW | 2.401 | 2.314 | 2.8 | 2.316 | 2.317 | 2.823 | 3.097 | 2.345 | 2.933 | 2.482 | 2.384 |
| SD | 0.3214 | 0.03483 | 4.529 | 0.03661 | 0.03765 | 4.508 | 5.666 | 0.218 | 2.712 | 0.4056 | 0.07666 |
| SEM | 0.03814 | 0.0041 | 0.4828 | 0.00388 | 0.00399 | 0.4726 | 0.6109 | 0.02624 | 0.4043 | 0.07664 | 0.01355 |
| Ob. NW | 2.4 | 2.4 | 2.4 | 2.4 | 2.4 | 2.4 | 2.4 | 2.4 | 2.4 | 2.4 | 2.4 |
| p (Überschreitung) | nein | nein | nein |

In beiden Studiengruppen zeigte sich hinsichtlich des Urin-Kreatinins ein ähnliches Basallevel ($p=0,16$) bei stationärer Aufnahme vor der Transplantation (autoHSZT: $MW\pm SEM$ 48,5 \pm 16,5 mg/dL | alloHSZT: 32,0 \pm 4,1 mg/dL), das im Verlauf bis Tag 0 in beiden Gruppen abfiel (autoHSZT: $MW\pm SEM$ 13,1 \pm 1,3 mg/dL | alloHSZT: 21,3 \pm 1,7 mg/dL; Abb. 1a). Im Posttransplantationsverlauf zeigte sich ein stetiger Anstieg der Urin-Kreatinin-Werte mit einem Maximum an Tag +150 in der autologen Gruppe ($MW\pm SEM$ 97,3 \pm 19,2 mg/dL) und an Tag +200 in der allogenen Gruppe (70,0 \pm 10,2 mg/dL). Im Gesamtverlauf zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p>0,05$).

Die Auswertung der gemessenen Harnstoffkonzentrationen im Urin zeigte ein ähnliches Ausgangsniveau bei stationärer Aufnahme in beiden Gruppen (autoHSZT: $MW\pm SEM$ 648,4 \pm 230,4 mg/dL | alloHSZT: 620,1 \pm 60,2 mg/dL; $p=0,90$) (Abb. 1b). Obwohl statistisch in der Einzelbetrachtung der Mittelwerte an den jeweiligen Beobachtungstagen (alle $p>0,05$) festgestellt werden konnte, zeigt sich dennoch ein unterschiedlicher Kurvenverlauf zwischen den beiden Studiengruppen. Die Patienten der allogenen Gruppe wiesen ein kurzes Abfallen von der Baseline bis Tag -5 auf (481,5 \pm 37,3 mg/dL; $p=0,26$ vs. Baseline). Ab Tag 0 bis ca. Tag +100 blieben die Mittelwerte auf etwa gleichbleibend hohem Niveau im Bereich der Baseline-Level (Maximum an Tag +30: 709,6 \pm 53,9 mg/dL) und fielen ab Tag +150 unter das Ausgangsniveau bei stationärer Aufnahme (Minimum Tag +150: 428,4 \pm 112,2 mg/dL). In der autologen Gruppe zeigte sich zunächst bis zum Tag der Transplantation ein deutliches Abfallen der Harnstoffwerte (Minimum Tag -5: 354,9 \pm 78,2 mg/dL) und darauffolgend ein stetiger Anstieg der Harnstoffkonzentrationen bis Tag +21 nach HSZT (851,8 \pm 146,2 mg/dL). Ein Abfallen auf 545,3 \pm 41,2 mg/dL an Tag +30 nach HSZT wurde gefolgt von einem weiteren Anstieg bis zum Maximum an Tag +60 nach

HSZT ($818,8 \pm 141,9$ mg/dL). Für die Tage +100, +150 und +200 war eine Auswertung aufgrund fehlender Messwerte nicht möglich.

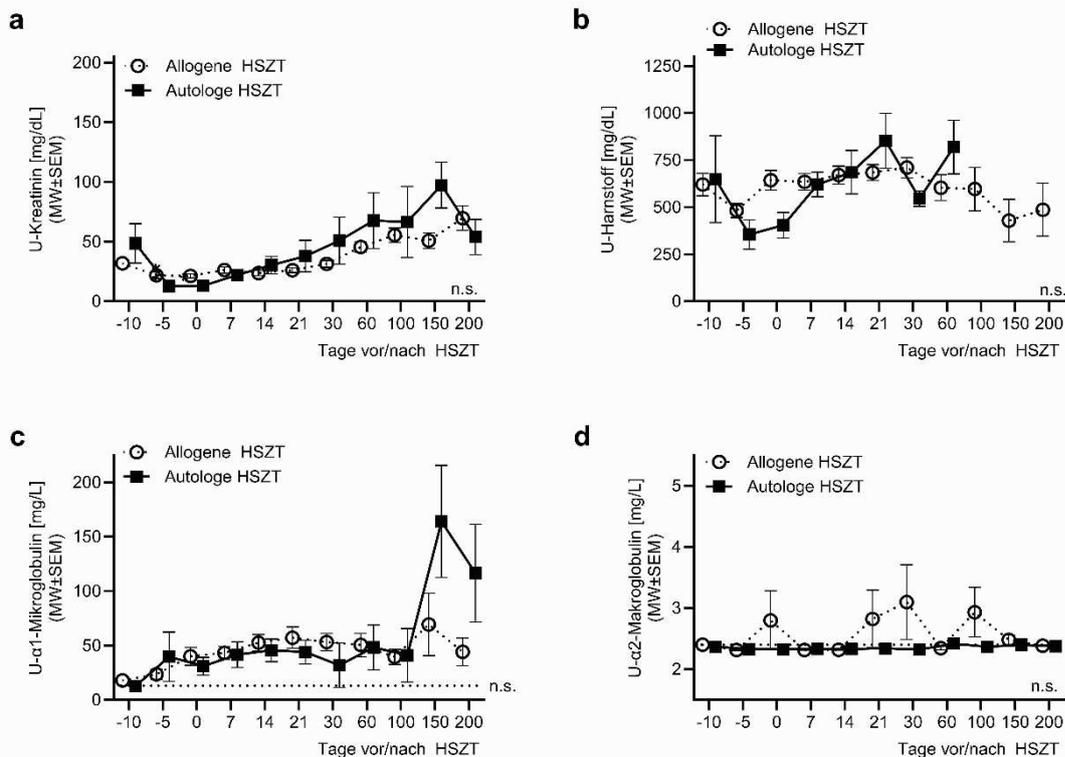


Abbildung 1. Substrate im Spontanurin.

Die Abbildung zeigt die Mittelwerte (MW) ± Standardfehler (SEM) der Parameter **a** Kreatinin C, **b** Harnstoff, **c** α1-Mikroglobulin und **d** α2-Makroglobulin im Spontanurin von pädiatrischen Patienten an den jeweiligen Beobachtungstagen vor, während und nach allogener oder autologer HSZT. Die gepunkteten horizontalen Linien zeigen die unteren und/oder oberen Normgrenzen. Symbole: *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; ****: $p < 0,0001$; n.s.: nicht signifikant. Abkürzungen: % – Prozent | HSZT – hämatopoetische Stammzelltransplantation | mg/dL – Milligramm pro Deziliter | MW – Mittelwert | SEM – Standardfehler.

Die Konzentrationen von α1-Mikroglobulin waren für beide Studiengruppen im Mittelwert bereits im Bereich des oberen Grenzwertes von 13 mg/mL zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme (autoHSZT: $MW \pm SEM$ $12,5 \pm 3,3$ mg/L | alloHSZT: $17,9 \pm 3,2$ mg/L; $p = 0,025$; Abb. 1c). In der Gesamtbetrachtung über den Beobachtungszeitraum hinweg konnten keine signifikanten Unterschiede der mittleren α1-Mikroglobulin-Konzentrationen beobachtet werden ($p > 0,05$). Bereits im Verlauf der Konditionierung wiesen beide Studiengruppen signifikante Erhöhungen der α1-Mikroglobulin-Konzentrationen über die Normgrenze auf, mit steigender Tendenz in beiden Gruppen

mit Maxima an Tag +14 in der autologen Gruppe ($45,6 \pm 10,5$ mg/L) und Tag +21 in der allogenen Gruppe ($57,2 \pm 9,8$ mg/L) und absteigender Tendenz bis etwa Tag +100 nach der HSZT. An Tag +150 und +200 zeigte sich in beiden Gruppen ein sprunghafter Anstieg der Mittelwerte, insbesondere in der autologen Gruppe. In der Detailbetrachtung wird deutlich, dass hier extreme Konzentrationen von α_1 -Mikroglobulin einzelner Probanden, zu den starken Anstiegen führen. Dies wird auch in der Streubreite (MW $116,5 \pm 44,8$ mg/L, Spannweite 21 – 234 mg/L), bei gleichzeitig geringer Stichprobengröße ($n=4$) deutlich.

Die α_2 -Makroglobulin-Konzentrationen blieben in der autologen Gruppe im gesamten Transplantationsverlauf hinweg auf dem Ausgangsniveau ($2,4 \pm 0,02$ mg/L) (Abb. 1d). In der allogenen Gruppe verblieben die mittleren α_2 -Makroglobulin-Konzentrationen ebenfalls auf Ausgangsniveau ($2,4 \pm 0,04$ mg/L) mit Anstiegen an einzelnen Beobachtungstagen (Tag 0, Tag +21, Tag +30 und Tag +100) mit einem Maximum an Tag +30 ($3,1 \pm 0,6$ mg/L). Im Vergleich dazu zeigten sich keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse der α_2 -Makroglobulin-Konzentrationen im Urin zwischen den beiden Studiengruppen ($p > 0,05$).

3.5.2 Elektrolyte im Spontanurin

Zur Beurteilung der situativen Elektrolytbalance und Differenzierung renaler und extrarenaler Komplikationen kann die Bestimmung der Elektrolyte im Spontanurin hilfreich sein. Für die Studie wurden die Elektrolyte Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium und anorganisches Phosphat in Spontanurin an allen Beobachtungstagen erhoben (Abb. 2, Tabelle 15).

Tabelle 15. Elektrolyte im Spontanurin.

Abkürzungen: HSZT – hämatopoetische Stammzelltransplantation | Max – Maximum | Min – Minimum | n – Stichprobenumfang | NW – Normwert | p – Überschreitungswahrscheinlichkeit | SD – Standardabweichung | SEM – Standardfehler.

Autologe HSZT

| Autologe HSZT | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------|----------|--------|--------------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|---------|--------|
| Natrium [mmol/L] | Baseline | -5 | 0 | +7 | +14 | +21 | +30 | +60 | +100 | +150 | +200 |
| <i>n</i> | 14 | 12 | 23 | 27 | 18 | 14 | 5 | 11 | 3 | 1 | 3 |
| Min | 35 | 29 | 58 | 38 | 81 | 45 | 139 | 29 | 50 | 96 | 128 |
| Median | 87 | 85 | 113 | 162 | 121 | 128 | 176 | 108 | 76 | 96 | 150 |
| Max | 189 | 200 | 275 | 270 | 258 | 267 | 237 | 305 | 207 | 96 | 247 |
| MW | 92.93 | 99.75 | 121.2 | 156.9 | 130.3 | 137.6 | 180.2 | 145.2 | 111 | 96 | 175 |
| SD | 52.41 | 53.42 | 46.44 | 66.17 | 43.1 | 64.28 | 39.39 | 98.04 | 84.15 | 0 | 63.32 |
| SEM | 14.01 | 15.42 | 9.684 | 12.73 | 10.16 | 17.18 | 17.62 | 29.56 | 48.58 | 0 | 36.56 |
| Unt. NW | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 |
| p (Unterschreitung) | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Ob. NW | 240 | 240 | 240 | 240 | 240 | 240 | 240 | 240 | 240 | 240 | 240 |
| p (Überschreitung) | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Kalium [mmol/L] | Baseline | -5 | 0 | +7 | +14 | +21 | +30 | +60 | +100 | +150 | +200 |
| <i>n</i> | 13 | 12 | 24 | 27 | 16 | 13 | 5 | 10 | 3 | 2 | 3 |
| Min | 6 | 4 | 8 | 3 | 7 | 4 | 15 | 4 | 31 | 48 | 29 |
| Median | 28 | 14.5 | 17 | 15 | 21 | 27 | 20 | 31.5 | 77 | 58 | 45 |
| Max | 122 | 54 | 43 | 71 | 88 | 64 | 35 | 143 | 87 | 68 | 50 |
| MW | 38.69 | 21.08 | 19.63 | 20.85 | 32.31 | 29.08 | 21.6 | 40.2 | 65 | 58 | 41.33 |
| SD | 31.51 | 14.77 | 9.564 | 17.24 | 29.03 | 18.59 | 8.019 | 41.75 | 29.87 | 14.14 | 10.97 |
| SEM | 8.739 | 4.263 | 1.952 | 3.318 | 7.257 | 5.157 | 3.586 | 13.2 | 17.24 | 10 | 6.333 |
| Unt. NW | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 |
| p (Unterschreitung) | nein | 0.18 | 0.014 | 0.16 | 0.70 | nein | 0.50 | nein | nein | nein | nein |
| Ob. NW | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 |
| p (Überschreitung) | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Calcium [mmol/L] | Baseline | -5 | 0 | +7 | +14 | +21 | +30 | +60 | +100 | +150 | +200 |
| <i>n</i> | 12 | 9 | 22 | 25 | 16 | 12 | 4 | 7 | 3 | 2 | 4 |
| Min | 0.3 | 0.5 | 0.3 | 0.3 | 0.5 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.6 |
| Median | 1.7 | 1 | 1.25 | 1.9 | 1.75 | 2.15 | 1.45 | 1.2 | 2.9 | 1.3 | 1.2 |
| Max | 7.9 | 5.1 | 3.9 | 4.8 | 11.1 | 8.6 | 3.3 | 4.4 | 3.1 | 2.2 | 7.2 |
| MW | 2.383 | 1.478 | 1.509 | 2.22 | 2.394 | 2.975 | 1.625 | 1.743 | 2.133 | 1.3 | 2.55 |
| SD | 2.165 | 1.46 | 0.9616 | 1.519 | 2.665 | 2.471 | 1.242 | 1.647 | 1.504 | 1.273 | 3.114 |
| SEM | 0.6248 | 0.4867 | 0.205 | 0.3039 | 0.6663 | 0.7133 | 0.621 | 0.6225 | 0.8686 | 0.9 | 1.557 |
| Unt./Ob. NW | k.A. | k.A. | k.A. | k.A. | k.A. | k.A. | k.A. | k.A. | k.A. | k.A. | k.A. |
| Magnesium [mmol/L] | Baseline | -5 | 0 | +7 | +14 | +21 | +30 | +60 | +100 | +150 | +200 |
| <i>n</i> | 12 | 11 | 22 | 28 | 16 | 3 | 0 | 1 | 4 | 3 | 3 |
| Min | 0.4 | 0.7 | 0.6 | 0.4 | 0.4 | 0.5 | | 0.5 | 0.8 | 1 | 1 |
| Median | 1.55 | 1.2 | 1.5 | 1.75 | 1.2 | 2.4 | | 0.5 | 1.6 | 1 | 1 |
| Max | 7.4 | 1.9 | 3.1 | 6.6 | 9.6 | 2.7 | | 0.5 | 2.3 | 7.1 | 1.5 |
| MW | 2.408 | 1.264 | 1.605 | 2.054 | 2.163 | 1.867 | | 0.5 | 1.575 | 3.033 | 1.167 |
| SD | 2.112 | 0.4589 | 0.5769 | 1.411 | 2.537 | 1.193 | | 0 | 0.7365 | 3.522 | 0.2887 |
| SEM | 0.6097 | 0.1383 | 0.123 | 0.2666 | 0.6342 | 0.6888 | | 0 | 0.3683 | 2.033 | 0.1667 |
| Unt. NW | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| p (Unterschreitung) | 0.9912 | 0.001 | 0.0043 | 0.4881 | 0.6228 | nein | n.a. | n.a. | 0.625 | >0.9999 | 0.25 |
| Ob. NW | 3.4 | 3.4 | 3.4 | 3.4 | 3.4 | 3.4 | 3.4 | 3.4 | 3.4 | 3.4 | 3.4 |
| p (Überschreitung) | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Anorg. Phosphat [mmol/L] | Baseline | -5 | 0 | +7 | +14 | +21 | +30 | +60 | +100 | +150 | +200 |
| <i>n</i> | 13 | 10 | 22 | 27 | 15 | 13 | 4 | 5 | 0 | 2 | 4 |
| Min | 2 | 3 | 2 | 2 | 3 | 2 | 4 | 5 | | 21 | 8 |
| Median | 6 | 6 | 6 | 13 | 13 | 13 | 7.5 | 14 | | 29 | 10.5 |
| Max | 21 | 25 | 13 | 37 | 61 | 48 | 12 | 23 | | 37 | 17 |
| MW | 7.769 | 9.8 | 6.318 | 14.67 | 17.8 | 17.15 | 7.75 | 14 | | 29 | 11.5 |
| SD | 6.457 | 7.871 | 3.092 | 10.68 | 15.32 | 15.5 | 3.862 | 8.062 | | 11.31 | 3.873 |
| SEM | 1.791 | 2.489 | 0.6592 | 2.055 | 3.955 | 4.299 | 1.931 | 3.606 | | 8 | 1.936 |
| Unt./Ob. NW | k.A. | k.A. | k.A. | k.A. | k.A. | k.A. | k.A. | k.A. | k.A. | k.A. | k.A. |

Allogene HSZT

| | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Natrium [mmol/L] | | | | | | | | | | | |
| Baseline | -5 | 0 | +7 | +14 | +21 | +30 | +60 | +100 | +150 | +200 | |
| <i>n</i> | 70 | 57 | 81 | 84 | 87 | 88 | 81 | 63 | 44 | 29 | 31 |
| Min | 44 | 32 | 49 | 28 | 54 | 41 | 31 | 18 | 14 | 34 | 36 |
| Median | 105.5 | 99 | 110 | 120.5 | 122 | 120.5 | 108 | 100 | 100 | 86 | 108 |
| Max | 256 | 174 | 221 | 316 | 234 | 255 | 233 | 260 | 227 | 202 | 340 |
| MW | 113.4 | 100.6 | 113.1 | 128.6 | 126.9 | 120.8 | 109.3 | 102.3 | 102.4 | 94.21 | 120.2 |
| SD | 41.41 | 37.76 | 36.73 | 45.81 | 36.45 | 40.18 | 41.05 | 47.18 | 47.29 | 38.6 | 68.74 |
| SEM | 4.949 | 5.002 | 4.082 | 4.998 | 3.907 | 4.284 | 4.561 | 5.944 | 7.129 | 7.169 | 12.35 |
| Unt. NW | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 |
| p (Unterschreitung) | nein |
| Ob. NW | 240 | 240 | 240 | 240 | 240 | 240 | 240 | 240 | 240 | 240 | 240 |
| p (Überschreitung) | nein |
| Kalium [mmol/L] | | | | | | | | | | | |
| Baseline | -5 | 0 | +7 | +14 | +21 | +30 | +60 | +100 | +150 | +200 | |
| <i>n</i> | 71 | 58 | 81 | 83 | 86 | 89 | 80 | 63 | 44 | 27 | 32 |
| Min | 3.8 | 3.9 | 3.5 | 3.9 | 3 | 3 | 3 | 5 | 5 | 9 | 7 |
| Median | 20 | 18 | 19 | 18 | 18.5 | 19 | 24 | 31 | 33.5 | 30 | 34.5 |
| Max | 113 | 110 | 52 | 85 | 525 | 110 | 71 | 132 | 109 | 85 | 107 |
| MW | 27.8 | 22.02 | 20.92 | 22.69 | 29.6 | 21.9 | 24.15 | 34.3 | 38.5 | 30.37 | 43.88 |
| SD | 20.98 | 17.57 | 13.27 | 17.4 | 56.61 | 15.19 | 14.92 | 23.09 | 23.84 | 17.85 | 28.23 |
| SEM | 2.49 | 2.307 | 1.475 | 1.91 | 6.104 | 1.61 | 1.668 | 2.91 | 3.595 | 3.435 | 4.991 |
| Unt. NW | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 |
| p (Unterschreitung) | 0.968 | 0.0183 | 0.005 | 0.0063 | 0.1238 | 0.0002 | 0.3608 | nein | nein | nein | nein |
| Ob. NW | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 |
| p (Überschreitung) | nein |
| Calcium [mmol/L] | | | | | | | | | | | |
| Baseline | -5 | 0 | +7 | +14 | +21 | +30 | +60 | +100 | +150 | +200 | |
| <i>n</i> | 59 | 47 | 69 | 79 | 84 | 83 | 70 | 52 | 32 | 22 | 25 |
| Min | 0.3 | 0.3 | 0.17 | 0.18 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.04 | 0.3 | 0.3 | 0.01 |
| Median | 1.4 | 1 | 1.4 | 2.1 | 2 | 2.2 | 1.95 | 1.3 | 1.6 | 0.8 | 1.6 |
| Max | 8.2 | 7.3 | 13.3 | 9.9 | 8.6 | 7.3 | 12.8 | 8.3 | 6.3 | 6 | 4.2 |
| MW | 1.985 | 1.494 | 1.944 | 2.554 | 2.601 | 2.449 | 2.536 | 1.685 | 1.947 | 1.482 | 1.52 |
| SD | 1.671 | 1.264 | 2.056 | 1.874 | 1.978 | 1.517 | 2.254 | 1.73 | 1.721 | 1.539 | 1.18 |
| SEM | 0.2176 | 0.1844 | 0.2475 | 0.2108 | 0.2158 | 0.1665 | 0.2694 | 0.2399 | 0.3042 | 0.3281 | 0.236 |
| Unt./Ob. NW | k.A. |
| Magnesium [mmol/L] | | | | | | | | | | | |
| Baseline | -5 | 0 | +7 | +14 | +21 | +30 | +60 | +100 | +150 | +200 | |
| <i>n</i> | 67 | 57 | 79 | 82 | 83 | 29 | 26 | 16 | 43 | 27 | 29 |
| Min | 0.4 | 0.4 | 0.6 | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.4 | 0.9 | 0.4 | 0.4 | 0.5 |
| Median | 1.5 | 1.5 | 1.8 | 2.7 | 2.9 | 3.6 | 2.45 | 2.05 | 2.2 | 1.7 | 1.8 |
| Max | 6.4 | 6.1 | 9.6 | 7.5 | 9.7 | 8.7 | 16.1 | 7.8 | 9 | 6.7 | 11.3 |
| MW | 1.857 | 1.847 | 2.436 | 3.105 | 3.43 | 3.838 | 3.473 | 3.156 | 2.466 | 2.249 | 2.772 |
| SD | 1.183 | 1.183 | 1.768 | 1.863 | 2.248 | 2.246 | 3.793 | 2.076 | 1.634 | 1.575 | 2.565 |
| SEM | 0.1445 | 0.1566 | 0.1989 | 0.2058 | 0.2467 | 0.4171 | 0.7438 | 0.519 | 0.2491 | 0.3032 | 0.4764 |
| Unt. NW | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| p (Unterschreitung) | 0.0915 | 0.0421 | 0.4713 | nein | nein | nein | nein | nein | nein | 0.7811 | 0.4776 |
| Ob. NW | 3.4 | 3.4 | 3.4 | 3.4 | 3.4 | 3.4 | 3.4 | 3.4 | 3.4 | 3.4 | 3.4 |
| p (Überschreitung) | nein | nein | nein | nein | nein | 0.50 | nein | nein | nein | nein | nein |
| Anorg. Phosphat [mmol/L] | | | | | | | | | | | |
| Baseline | -5 | 0 | +7 | +14 | +21 | +30 | +60 | +100 | +150 | +200 | |
| <i>n</i> | 65 | 60 | 75 | 78 | 79 | 76 | 71 | 39 | 19 | 12 | 6 |
| Min | 1 | 0.9 | 1 | 0.8 | 1 | 1 | 1 | 1.2 | 1.5 | 1.4 | 5 |
| Median | 6 | 6.5 | 8 | 6.5 | 8 | 9 | 9 | 7 | 6 | 6 | 7.5 |
| Max | 35 | 33 | 36 | 53 | 77 | 42 | 73 | 31 | 86 | 17 | 27 |
| MW | 9.283 | 8.182 | 9.588 | 9.344 | 12.44 | 11.45 | 12.92 | 8.903 | 13.92 | 8.033 | 10.17 |
| SD | 7.916 | 6.244 | 6.839 | 8.383 | 13.07 | 8.902 | 12.91 | 6.35 | 19.36 | 5.564 | 8.329 |
| SEM | 0.9819 | 0.8061 | 0.7896 | 0.9492 | 1.47 | 1.021 | 1.533 | 1.017 | 4.442 | 1.606 | 3.4 |
| Unt./Ob. NW | k.A. |

Die Natrium-Basislevel waren in beiden Studiengruppen ähnlich und im unteren Normbereich (autoHSZT: MW±SEM 93,0±14,0 mmol/L | alloHSZT: 113,4±5,0 mmol/L; $p=0,19$; Abb. 2a). In der allogenen Gruppe stieg die mittlere Natriumkonzentration im Spontanurin zunächst bis Tag +7 nach der HSZT an (128,6±5,0 mmol/L) und fiel im Verlauf bis Tag +150 stetig ab (94,2±7,2 mmol/L). In der autologen Gruppe stiegen die Werte ebenfalls zu nächst bis zu einem lokalen Maximum an Tag +7 an (156,9±12,7

mmol/L), gefolgt von zwei weiteren Maxima an Tag +30 (180, $\pm 17,6$ mmol/L) und Tag +200 (175,0 $\pm 36,6$). Die mittleren Natriumkonzentrationen lagen über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg in beiden Studiengruppen innerhalb der Normgrenzen (80-240 mmol/L). Ein signifikanter Unterschied zwischen den mittleren Natriumkonzentrationen beider Gruppen wurde an keinem der Beobachtungstage identifiziert ($p > 0,05$).

Ebenso wie die Natrium-Level waren in beiden Studiengruppen die mittleren Kaliumkonzentrationen bei stationärer Aufnahme ähnlich und im unteren Normbereich (autoHSZT: MW \pm SEM 38,7 $\pm 8,7$ mmol/L | alloHSZT: 27,8 $\pm 2,5$ mmol/L; $p = 0,25$; Abb. 2b). In beiden Gruppen waren im Verlauf bis Tag +7 ein Abfallen der Kaliumkonzentrationen unter die untere Normgrenze von 25 mmol/L zu verzeichnen (autoHSZT: 20,9 $\pm 3,3$ mmol/L | alloHSZT: 22,7 $\pm 1,9$ mmol/L; $p = 0,63$). Bis etwa Tag +30 schwankten die Kaliumkonzentrationen in beiden Gruppen um die untere Normgrenze und stiegen anschließend deutlich an. In der autologen Gruppe zeigte sich ein deutliches Maximum an Tag +100 (65,0 $\pm 17,2$ mmol/L); in der allogenen Gruppe ließ sich ein Maximum an Tag +200 verzeichnen (43,9 $\pm 5,0$ mmol/L). Signifikante Überschreitungen der oberen Normgrenze (80 mmol/L), sowie signifikante Unterschiede zwischen beiden Studiengruppen wurden nicht festgestellt ($p > 0,05$).

Die Calcium-Konzentrationen bei stationärer Aufnahme waren in beiden Studiengruppen ebenfalls ähnlich (autoHSZT: MW \pm SEM 2,38 $\pm 0,62$ mmol/L | alloHSZT: 1,99 $\pm 0,22$ mmol/L; $p = 0,56$; Abb. 2c). In beiden Studiengruppen fielen die Calciumkonzentrationen während der Konditionierungsphase bis hin zur Transplantation ab und stiegen im Verlauf bis Tag +21 (autoHSZT: 2,98 $\pm 0,71$ mmol/L) bzw. Tag +30 (alloHSZT: 2,54 $\pm 0,27$ mmol/L) an, um dann in der Gesamtentwicklung bis zum Ende des Beobachtungszeitraums weiter abzusinken, auf etwa das

Ausgangsniveau (autoHSZT: $2,55 \pm 1,56$ mmol/L | alloHSZT: $1,52 \pm 0,24$ mmol/L).
Signifikante Unterschiede zwischen beiden Studiengruppen wurden nicht festgestellt ($p > 0,05$).

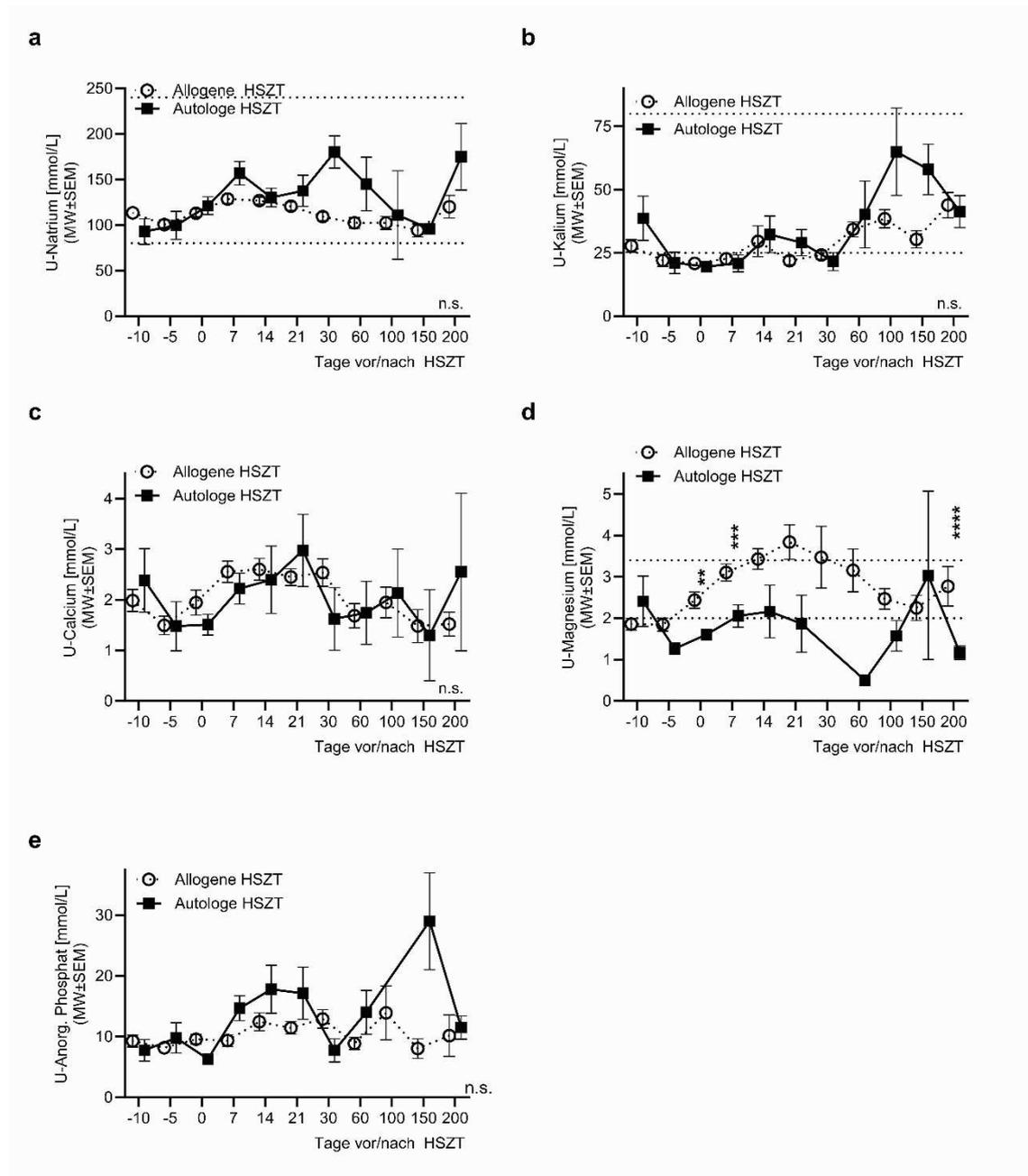


Abbildung 2. Elektrolyte im Spontanurin.

Die Abbildung zeigt die Mittelwerte (MW) \pm Standardfehler (SEM) der Elektrolyte **a** Natrium, **b** Kalium, **c** Calcium, **d** Magnesium und **e** anorganisches Phosphat im Spontanurin von pädiatrischen Patienten an den jeweiligen Beobachtungstagen vor, während und nach allogener oder autologer HSZT. Die gepunkteten horizontalen Linien zeigen die unteren und/oder oberen Normgrenzen. Symbole: *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; ****: $p < 0,0001$; n.s.: nicht signifikant. Abkürzungen: % – Prozent | HSZT – hämatopoetische Stammzelltransplantation.

Die mittleren Magnesiumkonzentrationen waren zum Beginn des Beobachtungszeitraumes noch nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen (autoHSZT: $MW \pm SEM$ $2,41 \pm 0,61$ mmol/L | alloHSZT: $1,86 \pm 0,14$ mmol/L; $p=0,40$; Abb. 2d), jedoch zeigte sich im Vergleich mit den anderen untersuchten Elektrolyten ein unterschiedlicher Verlauf zwischen beiden Studiengruppen. Das Ausgangsniveau der allogenen Gruppe lag im Bereich des unteren Grenzwertes (2 mmol/L) und stieg danach stetig an bis über den oberen Grenzwert (3,4 mmol/L) an Tag+21 ($3,84 \pm 0,42$ mmol/L). Danach fielen die Konzentrationen bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes wieder ab mit einem Minimum an Tag +150 ($2,25 \pm 0,30$ mmol/L). In der autologen Gruppe sanken die Magnesium-Konzentrationen zunächst bis Tag -5 deutlich unter die Normgrenze ab ($1,26 \pm 0,14$ mmol/L). Danach zeigte sich ein Anstieg bis Tag +14 ($2,16 \pm 0,63$ mmol/L) gefolgt von einem weiteren drastischen Abfall der Werte auf minimal $0,50 \pm 0,0$ an Tag +60. Bis Tag +150 war ein tendenzieller Anstieg der Werte zu verzeichnen, wobei hier die große Streubreite der Messwerte aufgrund geringer Stichproben an bestimmten Beobachtungstagen berücksichtigt werden muss. Ursächlich hierfür war eine geringe Erfassung der Magnesiumkonzentrationen im Rahmen der Routinediagnostik innerhalb der autologen Gruppe ab Tag +21. Ein signifikanter Unterschied der mittleren Magnesiumkonzentrationen zwischen den beiden Studiengruppen konnte an den Tagen 0 ($p=0,0006$), +7 ($p=0,0027$) und +200 ($p=0,0035$) bestimmt werden.

Die Konzentrationen des anorganischen Phosphats waren in beiden Studiengruppen ähnlich bei stationärer Aufnahme (autoHSZT: $7,8 \pm 1,8$ $MW \pm SEM$ mmol/L | alloHSZT: $9,3 \pm 0,98$ mmol/L; $p=0,47$; Abb. 2e). Ab Tag +7 zeigte sich in beiden Gruppen ein Anstieg der Konzentrationen bis etwa Tag +14 (autoHSZT: $17,80 \pm 3,96$ mmol/L) bzw. Tag +30 (alloHSZT: $12,9 \pm 1,5$ mmol/L). Nach einem leichten Abfallen der Werte an Tag

+30 bzw. Tag +60 stiegen die mittleren Konzentrationen des anorganischen Phosphats zum Ende des Beobachtungszeitraums hin wieder an (autoHSZT: $11,50 \pm 1,94$ mmol/L | alloHSZT: $10,17 \pm 3,40$ mmol/L). Signifikante Unterschiede zwischen beiden Studiengruppen wurden nicht festgestellt ($p > 0,05$).

3.5.3 *Proteine im Spontanurin*

Die Proteinurie gibt Hinweise auf Nierenfunktionsstörungen, ist jedoch zunächst unspezifisch für den Ort der renalen Schädigung. Daneben gibt die Albuminurie Hinweise auf eine glomeruläre Funktionsstörung. Um die Proteinurie unabhängig von der Urinverdünnung zu bestimmen, erfolgt die Referenz des Proteins auf das ausgeschiedene Kreatinin. In der vorliegenden Studie wurden über den Beobachtungszeitraum hinweg die Quotienten aus Albumin und Kreatinin sowie Gesamtprotein und Kreatinin erhoben (Abb. 3, Tabelle 16).

Tabelle 16. Proteine im Spontanurin.

Abkürzungen: HSZT – hämatopoetische Stammzelltransplantation | Max – Maximum | Min – Minimum | n – Stichprobenumfang | NW – Normwert | p – Überschreitungswahrscheinlichkeit | SD – Standardabweichung | SEM – Standardfehler.

| Autologe HSZT | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Quot. Albumin/Kreatinin [mg/g] | Baseline | -5 | 0 | +7 | +14 | +21 | +30 | +60 | +100 | +150 | +200 |
| n | 5 | 3 | 6 | 12 | 5 | 7 | 2 | 8 | 4 | 3 | 5 |
| Min | 6.6 | 241.3 | 73.3 | 42 | 23.4 | 15.8 | 36.9 | 8.4 | 10.4 | 29.2 | 50.7 |
| Median | 50 | 315.8 | 164.5 | 88.1 | 33.3 | 163.6 | 55.1 | 57.8 | 93.4 | 78.1 | 75 |
| Max | 300 | 1286 | 333.3 | 1400 | 287.5 | 1170 | 73.3 | 221.6 | 208.6 | 632.4 | 520.5 |
| MW | 109.8 | 614.4 | 168 | 323.4 | 86.56 | 285.2 | 55.1 | 78.19 | 101.5 | 246.6 | 201.3 |
| SD | 124.1 | 582.8 | 91.62 | 491.4 | 113.3 | 401.7 | 25.74 | 75.21 | 99.59 | 335 | 203.9 |
| SEM | 55.52 | 336.5 | 37.4 | 141.9 | 50.67 | 151.8 | 18.2 | 26.59 | 49.8 | 193.4 | 91.2 |
| Ob. NW | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 |
| p (Überschreitung) | 0,44 | 0,25 | 0,0312 | 0,0005 | 0,44 | 0,0312 | n.a. | 0,11 | 0,63 | 0,50 | 0,06 |
| Quot. Protein/Krea [mg/g] | | | | | | | | | | | |
| n | 8 | 4 | 9 | 20 | 14 | 10 | 3 | 8 | 3 | 3 | 3 |
| Min | 66,0 | 276,0 | 222,0 | 131,0 | 167,0 | 228,0 | 274,0 | 283,0 | 348,0 | 465,0 | 404,0 |
| Median | 331,0 | 1420,0 | 1500,0 | 693,0 | 738,5 | 682,5 | 387,0 | 71,0 | 545,0 | 518,0 | 1602,0 |
| Max | 1750 | 1947 | 2833 | 4833 | 3111 | 3000 | 933,0 | 1167 | 871,0 | 1863 | 2167 |
| MW | 686,3 | 1266 | 1593 | 113 | 1064 | 872,3 | 531,3 | 689,4 | 58,0 | 948,7 | 1391 |
| SD | 651,4 | 720,2 | 904,6 | 1197 | 928,9 | 805,5 | 352,4 | 335,0 | 264,1 | 792,3 | 900,2 |
| SEM | 230,3 | 360,1 | 301,5 | 267,7 | 248,3 | 254,7 | 203,5 | 118,4 | 152,5 | 457,4 | 519,8 |
| Ob. NW | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| p (Überschreitung) | 0,0156 | 0,13 | 0,0039 | <0,0001 | 0,0001 | 0,002 | 0,25 | 0,0078 | 0,25 | 0,25 | 0,25 |
| Quotient Protein/Kreatinin [mg/mmol] | | | | | | | | | | | |
| n | 8 | 5 | 9 | 19 | 14 | 10 | 3 | 8 | 3 | 3 | 3 |
| Min | 7.42 | 31.17 | 25.11 | 14.82 | 18.83 | 25.77 | 30.95 | 31.93 | 39.3 | 52.54 | 45.66 |
| Median | 37.44 | 180.8 | 166.2 | 67.8 | 83.49 | 78.26 | 43.74 | 87.13 | 61.64 | 58.56 | 181.1 |
| Max | 197.8 | 268.4 | 320.2 | 546.2 | 351.6 | 339 | 105.5 | 131.8 | 98.47 | 210.5 | 244.8 |
| MW | 77.55 | 168.1 | 161.5 | 129.9 | 120.3 | 98.56 | 60.05 | 77.88 | 66.47 | 107.2 | 157.2 |
| SD | 73.6 | 90.08 | 99.25 | 138.8 | 105 | 91.02 | 39.85 | 37.86 | 29.88 | 89.51 | 101.7 |
| SEM | 26.02 | 40.28 | 33.08 | 31.85 | 28.05 | 28.78 | 23.01 | 13.39 | 17.25 | 51.68 | 58.72 |
| Ob. NW | 11.3 | 11.3 | 11.3 | 11.3 | 11.3 | 11.3 | 11.3 | 11.3 | 11.3 | 11.3 | 11.3 |
| p (Überschreitung) | 0,0156 | 0,06 | 0,0039 | <0,0001 | 0,0001 | 0,002 | 0,25 | 0,0078 | 0,25 | 0,25 | 0,25 |
| Allogene HSZT | | | | | | | | | | | |
| Quot. Albumin/Kreatinin [mg/g] | Baseline | -5 | 0 | +7 | +14 | +21 | +30 | +60 | +100 | +150 | +200 |
| n | 23 | 13 | 24 | 31 | 40 | 47 | 56 | 50 | 43 | 31 | 26 |
| Min | 0.7 | 0.6 | 0.7 | 1.1 | 0.9 | 1.5 | 1 | 0.8 | 0.8 | 0.9 | 8.6 |
| Median | 35 | 74.3 | 102.4 | 95 | 124.2 | 100 | 95.65 | 93.1 | 50 | 54.8 | 45.65 |
| Max | 272.7 | 810 | 5327 | 6450 | 1883 | 4250 | 6000 | 8300 | 2510 | 36546 | 5364 |
| MW | 68.96 | 179 | 419.4 | 498.6 | 273.9 | 288.5 | 490.4 | 334.6 | 216.6 | 1375 | 481.2 |
| SD | 77.77 | 221.7 | 1076 | 1351 | 402.7 | 643.1 | 1180 | 1167 | 444.2 | 6536 | 1156 |
| SEM | 16.22 | 61.5 | 219.6 | 242.6 | 63.68 | 93.8 | 157.7 | 165.1 | 67.75 | 1174 | 226.6 |
| Ob. NW | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 |
| p (Überschreitung) | 0,13 | 0,0046 | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 | 0,0003 | 0,0005 | 0,0102 |
| Quot. Protein/Krea [mg/g] | | | | | | | | | | | |
| n | 35 | 30 | 50 | 55 | 66 | 66 | 71 | 57 | 42 | 26 | 32 |
| Min | 1.61 | 3.39 | 4.35 | 4.52 | 9.09 | 7.06 | 3.08 | 16.7 | 65 | 8.5 | 68.8 |
| Median | 238 | 390 | 605.5 | 632 | 705.5 | 567 | 636 | 459 | 294.5 | 306.5 | 246.5 |
| Max | 3100 | 2333 | 8067 | 7077 | 4813 | 13333 | 10000 | 10057 | 19300 | 42091 | 7091 |
| MW | 448.5 | 570.1 | 1059 | 1101 | 1021 | 1302 | 1218 | 941.6 | 1538 | 2220 | 647.9 |
| SD | 580.3 | 517.4 | 1493 | 1505 | 1044 | 1973 | 1842 | 1478 | 4121 | 8162 | 1279 |
| SEM | 98.09 | 94.46 | 211.1 | 202.9 | 128.5 | 242.9 | 218.6 | 195.8 | 635.9 | 1601 | 226.1 |
| Ob. NW | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| p (Überschreitung) | <0,0001 |
| Quotient Protein/Kreatinin [mg/mmol] | | | | | | | | | | | |
| n | 34 | 28 | 50 | 55 | 67 | 69 | 68 | 61 | 43 | 25 | 33 |
| Min | 6.91 | 12.97 | 14.13 | 12.4 | 12.4 | 12.49 | 8.51 | 10.64 | 7.35 | 5.61 | 9.9 |
| Median | 28.93 | 44.11 | 76.51 | 70.63 | 82.58 | 92.45 | 80.01 | 56.5 | 34.59 | 36.25 | 30.82 |
| Max | 350.3 | 263.7 | 911.5 | 799.7 | 728.9 | 800 | 1136 | 344 | 2181 | 4756 | 801.3 |
| MW | 56.16 | 67.53 | 142.7 | 127.1 | 147.9 | 153.7 | 179.1 | 92.03 | 187.2 | 261.6 | 78.69 |
| SD | 66.85 | 58.88 | 181.8 | 169.7 | 159.4 | 171.7 | 261.8 | 89.28 | 467.2 | 939.8 | 143.4 |
| SEM | 11.46 | 11.13 | 25.71 | 22.89 | 19.47 | 20.67 | 31.75 | 11.43 | 71.25 | 188 | 24.96 |
| Ob. NW | 11.3 | 11.3 | 11.3 | 11.3 | 11.3 | 11.3 | 11.3 | 11.3 | 11.3 | 11.3 | 11.3 |
| p (Überschreitung) | <0,0001 |

Der Gesamtprotein-Kreatinin-Quotient (in mg/g) war zu Beginn des Beobachtungszeitraumes in beiden Studiengruppen ähnlich (autoHSZT: MW±SEM 686,3±230,3 mg/g | alloHSZT: 448,5±98,09 mg/g; $p=0,37$; Abb. 3a) und signifikant über dem oberen Grenzwert von 100 mg/g (autoHSZT: $p=0,0156$ | alloHSZT: $p<0,0001$). Anschließend stiegen die Niveaus in beiden Gruppen an bis zu einem Maximum an Tag 0 (autoHSZT: 1593±301,5 mg/g) bzw. Tag +21 (alloHSZT: 1302±128,5), gefolgt von einer abfallenden Tendenz in der allogenen Gruppe bis Tag +200 (647,9±226,1; signifikant über oberem Grenzwert; $p<0,0001$). In der autologen Gruppe kam es nach einem Absinken der mittleren Quotienten bis Tag +100 (58,0±152,5 mg/g) erneut zu einem deutlichen Anstieg bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes an Tag +200 (1391±519,8 mg/g; nicht signifikant über Grenzwert; $p=0,25$). Statistisch ließ sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied der Ergebnisse an den individuellen Beobachtungstagen feststellen ($p>0,05$). In der Darstellung der Protein-Kreatinin-Quotienten in mg/mmol zeichnet sich ein kongruentes Bild (Abb. 3b).

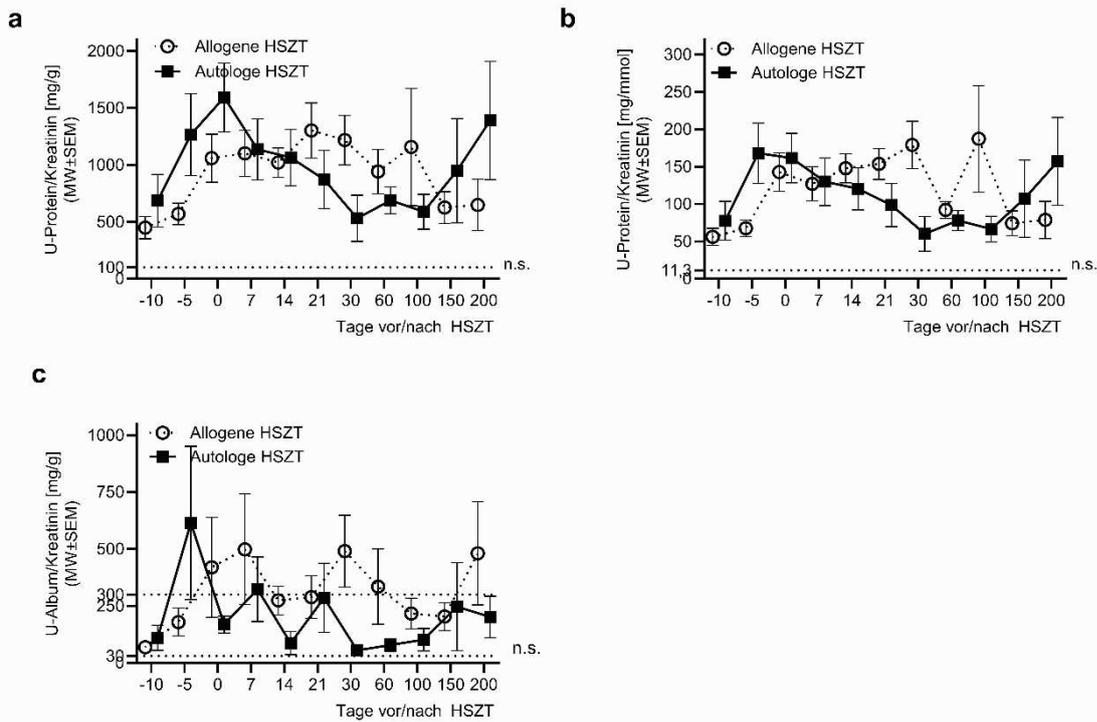


Abbildung 3. Proteine im Spontanurin.

Die Abbildung zeigt die Mittelwerte (MW) \pm Standardfehler (SEM) der Quotienten von **a** Protein/Kreatinin [mg/g], **b** Protein/Kreatinin [mg/mmol] und **c** Albumin/Kreatinin, im Spontanurin von pädiatrischen Patienten an den jeweiligen Beobachtungstagen vor, während und nach allogener oder autologer HSZT. Die gepunkteten horizontalen Linien zeigen die unteren und/oder oberen Normgrenzen. Ein Albumin-Kreatinin-Quotient bis 30 mg/g gilt als normwertig; zwischen 30 und 300 mg/g besteht eine Mikroalbuminurie; zwischen 300 bis 3.000 mg/g spricht man von einer Mikroalbuminurie; ab 3.000 mg/g wird dies als „Große Proteinurie“ bezeichnet. Symbole: *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; ****: $p < 0,0001$; n.s.: nicht signifikant. Abkürzungen: % – Prozent | HSZT – hämatopoetische Stammzelltransplantation.

In der detaillierten Betrachtung der Albuminurie zeigten sich in beiden Gruppen bereits bei stationärer Aufnahme mittlere Albumin-Kreatinin-Quotienten über dem Grenzwert von 30 mg/g, ab dem eine Mikroalbuminurie vorliegt (autoHSZT: $MW \pm SEM$ $109,8 \pm 55,5$ mg/g | alloHSZT: $68,96 \pm 16,2$ mg/g; $p = 0,66$; Abb. 3c). Neben der starken Streuung der Werte in beiden Gruppen fällt auf, dass sich in der autologen Gruppe die mittleren Werte bis auf Tag -5 (614 ± 336) also über 300 mg/g bewegen. Die allogene Gruppe überschreitet im Mittel den oberen Grenzwert von 300 mg/g, ab dem von einer Mikroalbuminurie gesprochen wird, an den Tagen 0 ($419,4 \pm 219,6$ mg/g), Tag +7 ($498,6 \pm 242,6$ mg/g), Tag +30 ($490,4 \pm 157,7$ mg/g), Tag +60 ($334,6 \pm 165,1$ mg/g), Tag +150 (1375 ± 1174 mg/g) und Tag +200 ($481,2 \pm 226,6$ mg/g). Statistisch ließ sich

zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied der Ergebnisse an den individuellen Beobachtungstagen feststellen ($p > 0,05$).

3.6 Blutparameter

3.6.1 Substrate im Blut

Im Transplantationsverlauf wurden die Substrate Cystatin (s-Cystatin: Cystatin im Serum) und Kreatinin, sowie Harnstoff und Harnsäure bestimmt (Abb. 4, Tabelle 17).

Tabelle 17. Substrate im Peripherblut.

Abkürzungen: HSZT – hämatopoetische Stammzelltransplantation | Max – Maximum | Min – Minimum | n – Stichprobenumfang | NW – Normwert | p – Überschreitungswahrscheinlichkeit | SD – Standardabweichung | SEM – Standardfehler.

| Autologe HSZT | | | | | | | | | | | |
|---------------------|----------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|--------|--------|
| Cystatin | Baseline | -5 | 0 | +7 | +14 | +21 | +30 | +60 | +100 | +150 | +200 |
| n | 28 | 29 | 31 | 31 | 31 | 27 | 21 | 13 | 9 | 7 | 3 |
| Min | 0.6 | 0.5 | 0.5 | 0.1 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.7 | 0.6 | 0.6 | 0.7 |
| Median | 1 | 1 | 0.9 | 0.8 | 1 | 1 | 1.1 | 1 | 1 | 0.9 | 1.1 |
| Max | 2 | 1.6 | 1.3 | 1.5 | 2.1 | 1.9 | 1.8 | 2 | 1.3 | 1.4 | 1.2 |
| MW | 1.007 | 0.9759 | 0.8645 | 0.7968 | 1.035 | 1.019 | 1.067 | 1.054 | 0.9778 | 1.029 | 1 |
| SD | 0.2508 | 0.2182 | 0.1924 | 0.2442 | 0.3115 | 0.3 | 0.3055 | 0.3382 | 0.2333 | 0.2812 | 0.2646 |
| SEM | 0.0474 | 0.04052 | 0.03456 | 0.04387 | 0.05595 | 0.05774 | 0.06667 | 0.09379 | 0.07778 | 0.1063 | 0.1528 |
| Unt. NW | 0.61 | 0.61 | 0.61 | 0.61 | 0.61 | 0.61 | 0.61 | 0.61 | 0.61 | 0.61 | 0.61 |
| p (Unterschreitung) | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Ob. NW | 1.24 | 1.24 | 1.24 | 1.24 | 1.24 | 1.24 | 1.24 | 1.24 | 1.24 | 1.24 | 1.24 |
| p (Überschreitung) | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |

| Kreatinin | Baseline | -5 | 0 | +7 | +14 | +21 | +30 | +60 | +100 | +150 | +200 |
|---------------------|----------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| n | 31 | 31 | 31 | 31 | 31 | 30 | 27 | 23 | 21 | 16 | 13 |
| Min | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 |
| Median | 0.3 | 0.4 | 0.3 | 0.2 | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.4 |
| Max | 0.7 | 0.7 | 0.9 | 0.7 | 0.9 | 0.8 | 0.9 | 0.91 | 0.8 | 0.9 | 0.8 |
| MW | 0.3484 | 0.3613 | 0.3484 | 0.2935 | 0.3194 | 0.34 | 0.3741 | 0.3613 | 0.3667 | 0.4375 | 0.4308 |
| SD | 0.1503 | 0.1564 | 0.1842 | 0.159 | 0.1833 | 0.185 | 0.1831 | 0.1961 | 0.156 | 0.2029 | 0.1932 |
| SEM | 0.02699 | 0.02808 | 0.03308 | 0.02856 | 0.03293 | 0.03377 | 0.03524 | 0.04088 | 0.03404 | 0.05072 | 0.05357 |
| Unt. NW | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 |
| p (Unterschreitung) | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Ob. NW | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 |
| p (Überschreitung) | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |

| Harnstoff | Baseline | -5 | 0 | +7 | +14 | +21 | +30 | +60 | +100 | +150 | +200 |
|---------------------|----------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| n | 31 | 31 | 31 | 31 | 31 | 30 | 22 | 14 | 12 | 12 | 12 |
| Min | 7 | 5 | 5 | 10 | 10 | 5 | 8 | 6 | 6 | 5 | 5 |
| Median | 14 | 11 | 11 | 20 | 27 | 21 | 18 | 24 | 19.5 | 23 | 24 |
| Max | 32 | 26 | 38 | 49 | 50 | 66 | 40 | 45 | 49 | 48 | 56 |
| MW | 14.77 | 11.97 | 12.06 | 20.39 | 26.97 | 21.93 | 21.86 | 23.64 | 21 | 22 | 24.42 |
| SD | 5.572 | 4.764 | 6.542 | 7.233 | 10.09 | 11.18 | 10.03 | 9.974 | 11.84 | 11.3 | 12.84 |
| SEM | 1.001 | 0.8557 | 1.175 | 1.299 | 1.813 | 2.04 | 2.137 | 2.666 | 3.418 | 3.261 | 3.708 |
| Unt. NW | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| p (Unterschreitung) | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Ob. NW | 46 | 46 | 46 | 46 | 46 | 46 | 46 | 46 | 46 | 46 | 46 |
| p (Überschreitung) | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |

| Harnsäure | Baseline | -5 | 0 | +7 | +14 | +21 | +30 | +60 | +100 | +150 | +200 |
|---------------------|----------|--------|--------|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| n | 31 | 31 | 31 | 31 | 31 | 30 | 26 | 23 | 22 | 15 | 14 |
| Min | 1.3 | 0.5 | 0.5 | 0.4 | 0.8 | 0.7 | 0.3 | 1.1 | 0.8 | 1.8 | 1.5 |
| Median | 2.9 | 2.2 | 1.6 | 0.7 | 1.5 | 2.05 | 3 | 2.6 | 2.55 | 3.2 | 3.35 |
| Max | 5.6 | 3.9 | 4 | 2.5 | 3.4 | 5 | 6.8 | 5.7 | 4.6 | 4.4 | 6 |
| MW | 2.771 | 2.132 | 1.832 | 0.8097 | 1.732 | 2.433 | 2.981 | 2.743 | 2.755 | 3.253 | 3.393 |
| SD | 0.9585 | 0.8113 | 0.7717 | 0.4158 | 0.6828 | 1.213 | 1.348 | 1.245 | 0.9826 | 0.7347 | 1.217 |
| SEM | 0.1722 | 0.1457 | 0.1386 | 0.07468 | 0.1226 | 0.2215 | 0.2644 | 0.2597 | 0.2095 | 0.1897 | 0.3252 |
| Unt. NW | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| p (Unterschreitung) | nein | nein | nein | 0.0009 | nein |
| Ob. NW | 5.8 | 5.8 | 5.8 | 5.8 | 5.8 | 5.8 | 5.8 | 5.8 | 5.8 | 5.8 | 5.8 |
| p (Überschreitung) | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |

| Allogene HSZT | | | | | | | | | | | |
|---------------------|----------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Cystatin | Baseline | -5 | 0 | +7 | +14 | +21 | +30 | +60 | +100 | +150 | +200 |
| n | 103 | 105 | 107 | 107 | 106 | 108 | 106 | 84 | 68 | 60 | 52 |
| Min | 0.6 | 0.6 | 0.4 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.7 | 0.6 | 0.7 | 0.7 | 0.7 |
| Median | 0.9 | 0.9 | 0.9 | 0.9 | 1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.15 | 1.25 |
| Max | 1.7 | 1.8 | 2.7 | 3.7 | 2.4 | 2.6 | 2.9 | 3 | 2.9 | 3.2 | 3.7 |
| MW | 0.9553 | 0.9914 | 1.004 | 0.9551 | 1.081 | 1.209 | 1.21 | 1.155 | 1.203 | 1.287 | 1.323 |
| SD | 0.2308 | 0.2774 | 0.3811 | 0.4178 | 0.3372 | 0.353 | 0.3505 | 0.4046 | 0.4214 | 0.5173 | 0.5666 |
| SEM | 0.02274 | 0.02707 | 0.03685 | 0.04039 | 0.03276 | 0.03396 | 0.03404 | 0.04415 | 0.05111 | 0.06679 | 0.07857 |
| Unt. NW | 0.61 | 0.61 | 0.61 | 0.61 | 0.61 | 0.61 | 0.61 | 0.61 | 0.61 | 0.61 | 0.61 |
| p (Unterschreitung) | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Ob. NW | 1.24 | 1.24 | 1.24 | 1.24 | 1.24 | 1.24 | 1.24 | 1.24 | 1.24 | 1.24 | 1.24 |
| p (Überschreitung) | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | 0.83 |

| Kreatinin | Baseline | -5 | 0 | +7 | +14 | +21 | +30 | +60 | +100 | +150 | +200 |
|-----------|----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|------|
| n | 108 | 107 | 107 | 107 | 107 | 107 | 106 | 98 | 88 | 78 | 70 |
| Min | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.2 | 0.2 |
| Median | 0.35 | 0.4 | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.4 |

| | | | | | | | | | | | |
|---------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|--------|---------|---------|---------|---------|
| Max | 1.3 | 1.4 | 2.1 | 1.9 | 0.8 | 1 | 2 | 2.4 | 1.8 | 2.5 | 2.1 |
| MW | 0.3907 | 0.4112 | 0.3972 | 0.3654 | 0.3888 | 0.4131 | 0.4981 | 0.5398 | 0.5114 | 0.5295 | 0.5057 |
| SD | 0.1877 | 0.2129 | 0.2752 | 0.2376 | 0.1712 | 0.1943 | 0.2832 | 0.3242 | 0.2624 | 0.359 | 0.3252 |
| SEM | 0.01806 | 0.02059 | 0.02661 | 0.02297 | 0.01655 | 0.01878 | 0.0275 | 0.03275 | 0.02797 | 0.04065 | 0.03887 |
| Unt. NW | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 |
| p (Unterschreitung) | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Ob. NW | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 |
| p (Überschreitung) | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |

| | | | | | | | | | | | |
|---------------------|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Harnstoff | Baseline | -5 | 0 | +7 | +14 | +21 | +30 | +60 | +100 | +150 | +200 |
| n | 107 | 107 | 107 | 107 | 107 | 107 | 105 | 81 | 70 | 63 | 50 |
| Min | 5 | 5 | 5 | 5 | 6 | 8 | 8 | 7 | 5 | 11 | 14 |
| Median | 18 | 17 | 18 | 26 | 30 | 35 | 29 | 23 | 26 | 27 | 28.5 |
| Max | 46 | 571 | 570 | 437 | 514 | 454 | 314 | 145 | 70 | 61 | 78 |
| MW | 18.07 | 24.74 | 26.5 | 34.11 | 41.22 | 42.21 | 35.98 | 26.7 | 27.99 | 27.84 | 30.56 |
| SD | 7.529 | 54.2 | 54.74 | 44.02 | 50.33 | 45.2 | 34.07 | 18.05 | 13.89 | 10.82 | 14.31 |
| SEM | 0.7279 | 5.239 | 5.292 | 4.255 | 4.865 | 4.369 | 3.325 | 2.006 | 1.66 | 1.363 | 2.024 |
| Unt. NW | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| p (Unterschreitung) | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Ob. NW | 46 | 46 | 46 | 46 | 46 | 46 | 46 | 46 | 46 | 46 | 46 |
| p (Überschreitung) | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |

| | | | | | | | | | | | |
|---------------------|----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|--------|
| Harnsäure | Baseline | -5 | 0 | +7 | +14 | +21 | +30 | +60 | +100 | +150 | +200 |
| n | 108 | 107 | 107 | 107 | 107 | 107 | 104 | 97 | 88 | 78 | 72 |
| Min | 0.5 | 0.6 | 0.2 | 0.3 | 0.4 | 0.2 | 0.9 | 0.3 | 0.8 | 1 | 0.4 |
| Median | 2.7 | 2 | 1.8 | 1.3 | 1.6 | 2.2 | 2.95 | 2.8 | 3.45 | 4 | 3.9 |
| Max | 113.7 | 78 | 98.5 | 98.5 | 87 | 7 | 10.2 | 9 | 8.2 | 10.3 | 8.1 |
| MW | 3.861 | 2.871 | 2.889 | 2.345 | 2.711 | 2.416 | 3.04 | 3.228 | 3.6 | 3.867 | 3.807 |
| SD | 10.76 | 7.419 | 9.374 | 9.422 | 8.289 | 1.309 | 1.497 | 1.625 | 1.527 | 1.577 | 1.592 |
| SEM | 1.035 | 0.7173 | 0.9062 | 0.9108 | 0.8013 | 0.1265 | 0.1468 | 0.165 | 0.1627 | 0.1786 | 0.1877 |
| Unt. NW | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| p (Unterschreitung) | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Ob. NW | 5.8 | 5.8 | 5.8 | 5.8 | 5.8 | 5.8 | 5.8 | 5.8 | 5.8 | 5.8 | 5.8 |
| p (Überschreitung) | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |

Die mittleren s-Cystatin-Konzentrationen befanden sich bei stationärer Aufnahme jeweils im Normbereich zwischen 0,61 und 1,24 mg/dL (autoHSZT: MW±SEM 1,007±0,047 mg/dL | alloHSZT: 0,956±0,023 mg/dL; $p=0,33$; Abb. 4a). Während der Konditionierungsphase und im frühen Post-Transplantationsverlauf fielen die Werte in beiden Gruppen bis zu einem Minimum jeweils an Tag +7 nach der HSZT ab (autoHSZT: MW±SEM 0,797±0,044 mg/dL | alloHSZT: 0,9551±0,418 mg/dL; $p=0,01$). Im Anschluss an Tag +7 stiegen die Cystatin-Konzentrationen in beiden Gruppen an. Während die mittleren Cystatin-Konzentrationen sich bis zum Ende der Beobachtungsphase an Tag +200 (1,0±0,153 mg/dL) auf einem gleichbleibenden Niveau innerhalb der Normgrenzen befanden, bewegten sich die mittleren Cystatin-Konzentrationen der allogenen Gruppe ab Tag +21 im Bereich der oberen Normgrenze von 1,24 mg/dL, und überschritten diese an den Tagen +150 (1,287±0,067 mg/dL) und

Tag +200 ($1,323 \pm 0,079$ mg/dL), wobei hier keine statistische Signifikanz festgestellt werden konnte. Im Gruppenvergleich konnte zu keinem Beobachtungstag ein Unterschied zwischen den Cystatin-Konzentrationen festgestellt werden ($p > 0,05$).

Die Kreatinin-Konzentrationen im Serum befanden sich zu Beginn der Beobachtung an Tag -10 (autoHSZT: $MW \pm SEM$ $0,348 \pm 0,027$ mg/dL | alloHSZT: $0,391 \pm 0,018$ mg/dL; $p = 0,20$; Abb. 4b), sowie zu allen anderen Beobachtungstagen im Normbereich zwischen 0,2 und 1,1 mg/dL. Im Verlauf zeigte sich in beiden Gruppen ein Abfallen der Werte bis Tag +7 nach HSZT (autoHSZT: $0,348 \pm 0,027$ mg/dL | alloHSZT: $0,366 \pm 0,230$ mg/dL; $p = 0,05$), und darauffolgend ein Anstieg auf ein recht gleichbleibendes Niveau bis zum Ende der Beobachtungsphase an Tag +200 (autoHSZT: $0,431 \pm 0,054$ mg/dL | alloHSZT: $0,506 \pm 0,039$ mg/dL; $p = 0,27$). Im Vergleich konnte kein statistisch signifikanter Unterschied der Kreatinin-Konzentrationen an den Beobachtungstagen zwischen den beiden Studiengruppen festgestellt werden ($p > 0,05$).

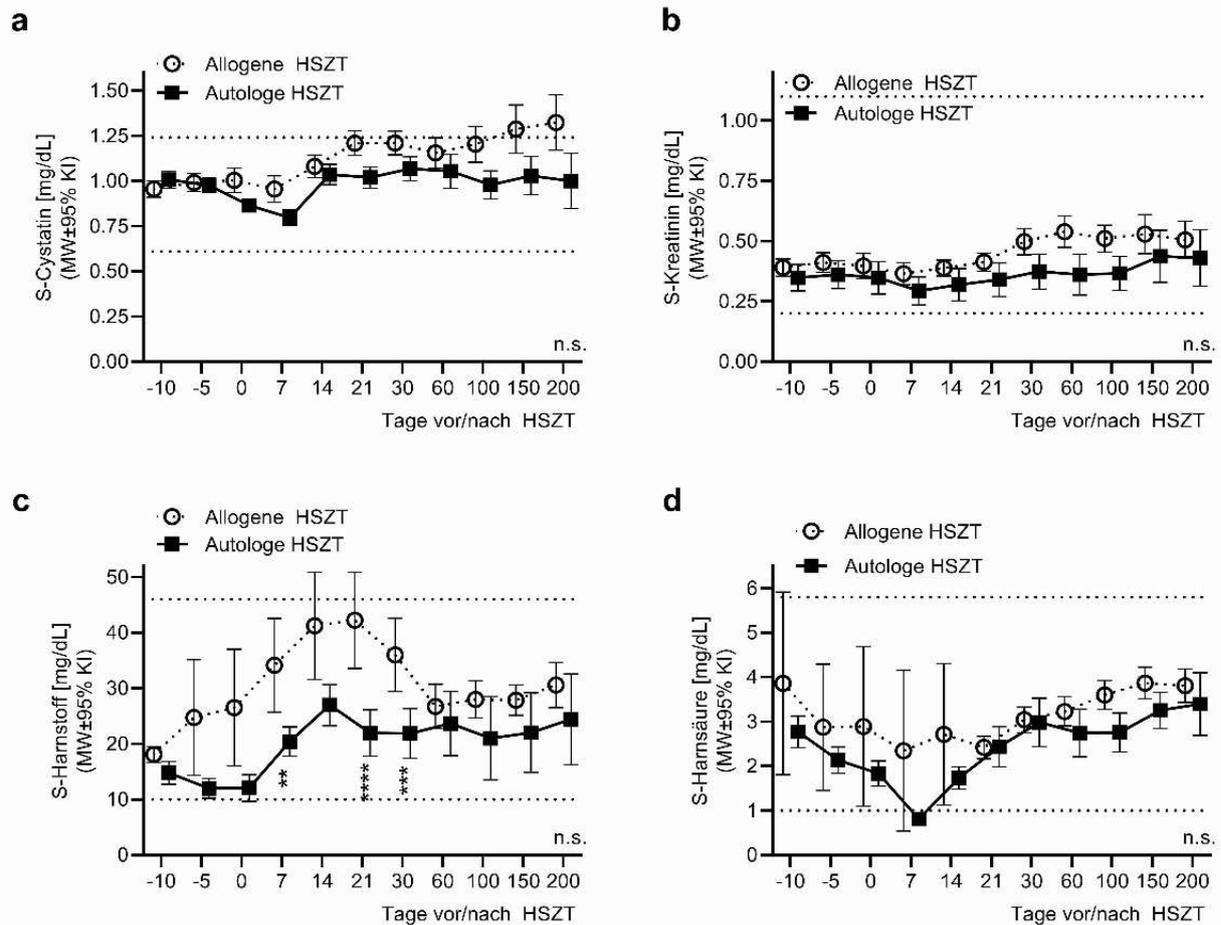


Abbildung 4. Substrate im Peripherblut.

Die Abbildung zeigen die Mittelwerte (MW) ± Standardfehler (SEM) der Substrate **a** Cystatin C, **b** Kreatinin, **c** Harnstoff und **d** Harnsäure im Peripherblut von pädiatrischen Patienten an den jeweiligen Beobachtungstagen vor, während und nach allogener oder autologer HSZT. Die gepunkteten horizontalen Linien zeigen die unteren und/oder oberen Normgrenzen. Symbole: *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; ****: $p < 0,0001$; n.s.: nicht signifikant. Abkürzungen: % – Prozent | HSZT – hämatopoetische Stammzelltransplantation.

Die mittleren Harnstoff-Konzentrationen waren bei stationärer Aufnahme normwertig und in beiden Gruppen ähnlich (autoHSZT: $MW \pm SEM$ $14,77 \pm 1,00$ mg/dL | alloHSZT: $18,07 \pm 0,73$ mg/dL; $p = 0,09$; Abb. 4c). Im Anschluss stiegen die Harnstoff-Konzentrationen der allogenen Gruppe bis zu einem Maximum an Tag +21 ($42,21 \pm 4,369$ mg/dL) konstant an, gefolgt von einem Abfallen bis Tag +60 ($26,7 \pm 2,01$ mg/dL) und anschließend konstantem Niveau bis zum Ende der Beobachtungsphase an Tag +200 ($30,56 \pm 2,024$ mg/dL). In der autologen Gruppe fielen die Harnstoff-Level

zunächst bis Tag 0 ab ($12,06 \pm 1,18$ mg/dL), gefolgt von einem Anstieg bis Tag +14 ($26,97 \pm 1,81$ mg/dL) nach HSZT. Ab Tag +21 fielen die mittleren Konzentrationen leicht ab ($21,93 \pm 2,04$ mg/dL), um bis an Tag +200 ($24,42 \pm 3,71$ mg/dL) auf etwa gleichem Niveau zu bleiben. Ein Überschreiten der oberen Normgrenze von 46 mg/dL wurde in beiden Gruppen zu keinem Zeitpunkt beobachtet. Signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen wurden an den Tagen +7 ($p=0,0025$), Tag +21 ($p<0,0001$) und Tag +30 ($p=0,0005$) beobachtet.

Die Harnsäure-Konzentrationen der Patienten waren zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme im Normbereich ($1,0-5,8$ mg/dL) und in der Gruppe der allogenen transplantierten Patienten im Mittel höher (autoHSZT: $MW \pm SEM$ $2,77 \pm 0,17$ mg/dL | alloHSZT: $3,86 \pm 1,04$ mg/dL; $p=0,30$; Abb. 4d). In der autologen Gruppe fielen die Harnsäure-Konzentrationen bis Tag +7 nach HSZT ($0,81 \pm 0,075$ mg/dL) ab und stiegen im weiteren Verlauf bis zu einem Maximum an Tag +200 ($3,39 \pm 0,33$ mg/dL) relativ konstant an. In der allogenen Gruppe fielen die Harnsäure-Konzentrationen ebenfalls bis Tag +7 ($2,35 \pm 0,91$ mg/dL) ab, jedoch deutlich über dem Niveau der autologen Gruppe. Ab Tag +21 ($2,42 \pm 0,80$ mg/dL) stiegen die Harnsäure-Konzentrationen konstant bis zum Ende der Beobachtungsphase an Tag +200 ($3,81 \pm 0,19$ mg/dL) an. Eine signifikante Abweichung der mittleren Harnsäure-Konzentrationen jenseits der Normgrenzen wurde zu keinem Zeitpunkt beobachtet. Ein signifikanter Unterschied der mittleren Harnsäure-Konzentrationen an den jeweiligen Beobachtungstagen konnte zwischen den beiden Gruppen nicht festgestellt werden.

3.6.2 Elektrolyte im Blut

Störungen der Elektrolytbalance, zum Beispiel durch Störungen der Nierenfunktion, können durch die Bestimmung der Serumelektrolyte bestimmt werden. Im Transplantationsverlauf wurden Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium,

anorganisches Phosphat und Bicarbonat im Peripherblut der Patienten bestimmt

(Tabelle 18; Abb. 5).

Tabelle 18. Elektrolyte im Peripherblut.

Abkürzungen: HSZT – hämatopoetische Stammzelltransplantation | Max – Maximum | Min – Minimum | n – Stichprobenumfang | NW – Normwert | p – Überschreitungswahrscheinlichkeit | SD – Standardabweichung | SEM – Standardfehler.

| Autologe HSZT | | | | | | | | | | | |
|---------------------|----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Natrium | Baseline | -5 | 0 | +7 | +14 | +21 | +30 | +60 | +100 | +150 | +200 |
| n | 31 | 31 | 31 | 31 | 31 | 30 | 21 | 14 | 10 | 12 | 11 |
| Min | 134 | 130 | 134 | 132 | 134 | 134 | 134 | 134 | 134 | 133 | 134 |
| Median | 138 | 138 | 137 | 138 | 138 | 138 | 138 | 138 | 137.5 | 138 | 139 |
| Max | 141 | 142 | 141 | 144 | 143 | 143 | 142 | 142 | 141 | 142 | 142 |
| MW | 137.8 | 137.6 | 136.8 | 137.9 | 138.5 | 138.3 | 138.1 | 137.9 | 137.6 | 137.4 | 138.5 |
| SD | 1.707 | 2.563 | 1.887 | 1.955 | 1.913 | 1.788 | 1.972 | 2.316 | 2.675 | 2.678 | 2.505 |
| SEM | 0.3066 | 0.4604 | 0.3389 | 0.3512 | 0.3435 | 0.3264 | 0.4304 | 0.6189 | 0.8459 | 0.7732 | 0.7551 |
| Unt. NW | 136 | 136 | 136 | 136 | 136 | 136 | 136 | 136 | 136 | 136 | 136 |
| p (Unterschreitung) | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Ob. NW | 148 | 148 | 148 | 148 | 148 | 148 | 148 | 148 | 148 | 148 | 148 |
| p (Überschreitung) | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |

| Kalium | Baseline | -5 | 0 | +7 | +14 | +21 | +30 | +60 | +100 | +150 | +200 |
|---------------------|----------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|--------|---------|---------|---------|
| n | 31 | 31 | 31 | 31 | 31 | 30 | 21 | 14 | 10 | 12 | 11 |
| Min | 3.5 | 3.2 | 2.9 | 3.2 | 2.9 | 3.3 | 3.6 | 3.5 | 3.4 | 3.5 | 3.7 |
| Median | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4.1 | 3.8 | 3.8 | 3.85 | 4 |
| Max | 4.5 | 4.5 | 4.5 | 4.6 | 4.6 | 4.6 | 4.8 | 4.3 | 4.3 | 4.3 | 4.4 |
| MW | 3.948 | 3.981 | 3.955 | 3.932 | 3.994 | 4.063 | 4.124 | 3.85 | 3.84 | 3.875 | 3.982 |
| SD | 0.2278 | 0.2915 | 0.3305 | 0.33 | 0.3454 | 0.3296 | 0.3632 | 0.2312 | 0.2716 | 0.196 | 0.2183 |
| SEM | 0.04092 | 0.05235 | 0.05936 | 0.05928 | 0.06203 | 0.06017 | 0.07925 | 0.0618 | 0.08589 | 0.05658 | 0.06581 |
| Unt. NW | 3.4 | 3.4 | 3.4 | 3.4 | 3.4 | 3.4 | 3.4 | 3.4 | 3.4 | 3.4 | 3.4 |
| p (Unterschreitung) | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Ob. NW | 4.8 | 4.8 | 4.8 | 4.8 | 4.8 | 4.8 | 4.8 | 4.8 | 4.8 | 4.8 | 4.8 |
| p (Überschreitung) | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |

| Calcium | Baseline | -5 | 0 | +7 | +14 | +21 | +30 | +60 | +100 | +150 | +200 |
|---------------------|----------|---------|--------|---------|---------|---------|---------|--------|--------|--------|--------|
| n | 31 | 31 | 31 | 31 | 31 | 30 | 20 | 13 | 10 | 11 | 11 |
| Min | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.3 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.3 |
| Median | 2.3 | 2.2 | 2.1 | 2.2 | 2.2 | 2.25 | 2.2 | 2.1 | 2.1 | 2.2 | 2.2 |
| Max | 2.5 | 2.4 | 2.3 | 2.4 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.3 | 2.5 | 2.4 |
| MW | 2.168 | 2.106 | 2.016 | 2.081 | 2.135 | 2.15 | 2.11 | 2.023 | 1.89 | 1.964 | 2 |
| SD | 0.3646 | 0.3444 | 0.3034 | 0.341 | 0.3564 | 0.354 | 0.3726 | 0.4531 | 0.463 | 0.4822 | 0.4626 |
| SEM | 0.06548 | 0.06186 | 0.0545 | 0.06125 | 0.06401 | 0.06464 | 0.08332 | 0.1257 | 0.1464 | 0.1454 | 0.1395 |
| Unt. NW | 2.1 | 2.1 | 2.1 | 2.1 | 2.1 | 2.1 | 2.1 | 2.1 | 2.1 | 2.1 | 2.1 |
| p (Unterschreitung) | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Ob. NW | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 |
| p (Überschreitung) | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |

| Magnesium | Baseline | -5 | 0 | +7 | +14 | +21 | +30 | +60 | +100 | +150 | +200 |
|---------------------|----------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| n | 31 | 31 | 31 | 31 | 31 | 30 | 26 | 23 | 21 | 14 | 11 |
| Min | 0.63 | 0.54 | 0.69 | 0.6 | 0.63 | 0.52 | 0.64 | 0.68 | 0.56 | 0.73 | 0.69 |
| Median | 0.81 | 0.8 | 0.78 | 0.75 | 0.82 | 0.8 | 0.775 | 0.81 | 0.8 | 0.82 | 0.82 |
| Max | 1.04 | 0.95 | 1.05 | 0.98 | 1.07 | 0.99 | 0.93 | 0.99 | 0.96 | 0.91 | 0.97 |
| MW | 0.8113 | 0.8055 | 0.7916 | 0.7571 | 0.831 | 0.8013 | 0.7935 | 0.8161 | 0.8105 | 0.8136 | 0.8055 |
| SD | 0.09276 | 0.08617 | 0.08653 | 0.08622 | 0.09558 | 0.1075 | 0.07031 | 0.08173 | 0.09255 | 0.05624 | 0.08548 |
| SEM | 0.01666 | 0.01548 | 0.01554 | 0.01549 | 0.01717 | 0.01963 | 0.01379 | 0.01704 | 0.0202 | 0.01503 | 0.02577 |
| Unt. NW | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.6 |
| p (Unterschreitung) | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Ob. NW | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 |
| p (Überschreitung) | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |

| Anorg. Phosphat | Baseline | -5 | 0 | +7 | +14 | +21 | +30 | +60 | +100 | +150 | +200 |
|---------------------|----------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| n | 31 | 31 | 31 | 31 | 31 | 30 | 26 | 22 | 20 | 15 | 13 |
| Min | 0.6 | 0.7 | 0.7 | 0.8 | 0.7 | 0.9 | 0.6 | 0.9 | 0.4 | 0.9 | 0.8 |
| Median | 1.5 | 1.6 | 1.4 | 1.3 | 1.4 | 1.35 | 1.45 | 1.6 | 1.5 | 1.4 | 1.3 |
| Max | 2 | 1.9 | 1.9 | 1.7 | 1.9 | 2 | 2 | 2.3 | 2 | 1.8 | 2 |
| MW | 1.532 | 1.539 | 1.345 | 1.284 | 1.432 | 1.39 | 1.404 | 1.5 | 1.435 | 1.42 | 1.338 |
| SD | 0.2713 | 0.2591 | 0.3053 | 0.2115 | 0.2495 | 0.267 | 0.3181 | 0.3281 | 0.3617 | 0.2783 | 0.328 |
| SEM | 0.04872 | 0.04653 | 0.05484 | 0.03799 | 0.04481 | 0.04874 | 0.06238 | 0.06994 | 0.08088 | 0.07185 | 0.09096 |
| Unt. NW | 0.8 | 0.8 | 0.8 | 0.8 | 0.8 | 0.8 | 0.8 | 0.8 | 0.8 | 0.8 | 0.8 |
| p (Unterschreitung) | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |

| | | | | | | | | | | | |
|--------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Ob. NW | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 |
| p (Überschreitung) | nein |

| | | | | | | | | | | | |
|---------------------|----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Bicarbonat | Baseline | -5 | 0 | +7 | +14 | +21 | +30 | +60 | +100 | +150 | +200 |
| n | 27 | 28 | 28 | 28 | 28 | 27 | 22 | 20 | 20 | 14 | 10 |
| Min | 20.8 | 21.3 | 19 | 21 | 20.8 | 21.3 | 19.9 | 20.9 | 21.7 | 21.7 | 20.9 |
| Median | 23 | 23.1 | 23.2 | 25 | 25.7 | 23.9 | 23.65 | 23.15 | 23.3 | 23.3 | 24.3 |
| Max | 26 | 25.6 | 26.1 | 30.3 | 33.1 | 26.1 | 25.7 | 26.8 | 26.4 | 28.2 | 29.2 |
| MW | 22.69 | 23.2 | 23.08 | 25.53 | 25.98 | 23.8 | 23.43 | 23.42 | 23.68 | 23.84 | 24.42 |
| SD | 1.31 | 1.091 | 1.916 | 2.443 | 2.835 | 1.21 | 1.681 | 1.483 | 1.285 | 1.731 | 2.483 |
| SEM | 0.2521 | 0.2062 | 0.3621 | 0.4616 | 0.5358 | 0.2329 | 0.3583 | 0.3316 | 0.2874 | 0.4627 | 0.7853 |
| Unt. NW | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 |
| p (Unterschreitung) | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Ob. NW | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 |
| p (Überschreitung) | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |

| | | | | | | | | | | | |
|---------------------|----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|-------|
| Natrium | Baseline | -5 | 0 | +7 | +14 | +21 | +30 | +60 | +100 | +150 | +200 |
| n | 108 | 107 | 107 | 107 | 107 | 106 | 104 | 72 | 47 | 42 | 39 |
| Min | 114 | 131 | 134 | 131 | 135 | 131 | 128 | 131 | 134 | 135 | 134 |
| Median | 139 | 138 | 139 | 139 | 139 | 139 | 139 | 140 | 139 | 139 | 139 |
| Max | 145 | 145 | 145 | 150 | 148 | 146 | 144 | 146 | 148 | 148 | 145 |
| MW | 139.2 | 138.2 | 138.8 | 139.5 | 139.6 | 138.9 | 138.6 | 139.4 | 139.5 | 140 | 139.1 |
| SD | 3.344 | 2.208 | 2.023 | 3.181 | 2.708 | 2.55 | 2.915 | 3.046 | 3.013 | 3.261 | 2.486 |
| SEM | 0.3217 | 0.2134 | 0.1955 | 0.3075 | 0.2618 | 0.2476 | 0.2858 | 0.359 | 0.4395 | 0.5032 | 0.398 |
| Unt. NW | 136 | 136 | 136 | 136 | 136 | 136 | 136 | 136 | 136 | 136 | 136 |
| p (Unterschreitung) | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Ob. NW | 148 | 148 | 148 | 148 | 148 | 148 | 148 | 148 | 148 | 148 | 148 |
| p (Überschreitung) | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |

| | | | | | | | | | | | |
|---------------------|----------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Kalium | Baseline | -5 | 0 | +7 | +14 | +21 | +30 | +60 | +100 | +150 | +200 |
| n | 108 | 107 | 107 | 107 | 107 | 106 | 104 | 70 | 46 | 44 | 37 |
| Min | 3.3 | 3.5 | 3.1 | 2.9 | 2.3 | 2.7 | 2.7 | 2.9 | 3 | 3 | 3.3 |
| Median | 4 | 4.2 | 4.1 | 4.1 | 4.1 | 4.1 | 4.2 | 3.9 | 3.9 | 4 | 4 |
| Max | 10 | 5.2 | 6.2 | 5.2 | 5.2 | 13.3 | 5.6 | 5.4 | 6 | 5 | 4.9 |
| MW | 4.076 | 4.193 | 4.061 | 4.072 | 4.033 | 4.147 | 4.171 | 3.979 | 4.078 | 4 | 3.965 |
| SD | 0.6731 | 0.3324 | 0.4247 | 0.4242 | 0.4891 | 0.9973 | 0.4702 | 0.4937 | 0.668 | 0.4488 | 0.378 |
| SEM | 0.06477 | 0.03214 | 0.04105 | 0.04101 | 0.04728 | 0.09686 | 0.04611 | 0.05901 | 0.09849 | 0.06765 | 0.06215 |
| Unt. NW | 3.4 | 3.4 | 3.4 | 3.4 | 3.4 | 3.4 | 3.4 | 3.4 | 3.4 | 3.4 | 3.4 |
| p (Unterschreitung) | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Ob. NW | 4.8 | 4.8 | 4.8 | 4.8 | 4.8 | 4.8 | 4.8 | 4.8 | 4.8 | 4.8 | 4.8 |
| p (Überschreitung) | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |

| | | | | | | | | | | | |
|---------------------|----------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|--------|---------|---------|
| Calcium | Baseline | -5 | 0 | +7 | +14 | +21 | +30 | +60 | +100 | +150 | +200 |
| n | 108 | 107 | 107 | 107 | 107 | 106 | 102 | 70 | 44 | 43 | 39 |
| Min | 1.1 | 1.2 | 0.9 | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.2 | 1.1 | 1.2 | 1.2 | 1.2 |
| Median | 2.2 | 2.2 | 2.1 | 2.2 | 2.2 | 2.2 | 2.25 | 2.25 | 2.3 | 2.3 | 2.3 |
| Max | 2.6 | 2.5 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.7 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.5 | 2.7 |
| MW | 2.169 | 2.16 | 2.082 | 2.17 | 2.195 | 2.214 | 2.217 | 2.209 | 2.175 | 2.151 | 2.218 |
| SD | 0.2567 | 0.2252 | 0.2429 | 0.2388 | 0.2707 | 0.2535 | 0.2342 | 0.2754 | 0.3377 | 0.3376 | 0.3235 |
| SEM | 0.0247 | 0.02177 | 0.02349 | 0.02308 | 0.02617 | 0.02462 | 0.02319 | 0.03292 | 0.0509 | 0.05149 | 0.05181 |
| Unt. NW | 2.1 | 2.1 | 2.1 | 2.1 | 2.1 | 2.1 | 2.1 | 2.1 | 2.1 | 2.1 | 2.1 |
| p (Unterschreitung) | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Ob. NW | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 |
| p (Überschreitung) | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |

| | | | | | | | | | | | |
|---------------------|----------|--------|----------|----------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Magnesium | Baseline | -5 | 0 | +7 | +14 | +21 | +30 | +60 | +100 | +150 | +200 |
| n | 108 | 107 | 107 | 107 | 107 | 107 | 105 | 96 | 87 | 78 | 71 |
| Min | 0.66 | 0.2 | 0.6 | 0.55 | 0.54 | 0.57 | 0.5 | 0.51 | 0.35 | 0.56 | 0.6 |
| Median | 0.815 | 0.84 | 0.79 | 0.71 | 0.77 | 0.78 | 0.75 | 0.77 | 0.79 | 0.795 | 0.8 |
| Max | 1.22 | 1.36 | 1.11 | 1.08 | 1.04 | 1.25 | 1.84 | 1.02 | 1.05 | 4.1 | 1.06 |
| MW | 0.8334 | 0.8541 | 0.7933 | 0.7353 | 0.7762 | 0.7911 | 0.7755 | 0.7725 | 0.79 | 0.8296 | 0.8008 |
| SD | 0.1035 | 0.119 | 0.09219 | 0.09849 | 0.1103 | 0.1119 | 0.1531 | 0.1052 | 0.1004 | 0.3867 | 0.09085 |
| SEM | 0.009958 | 0.0115 | 0.008913 | 0.009522 | 0.01066 | 0.01082 | 0.01494 | 0.01074 | 0.01076 | 0.04378 | 0.01078 |
| Unt. NW | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.6 |
| p (Unterschreitung) | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Ob. NW | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 |
| p (Überschreitung) | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |

| | | | | | | | | | | | |
|------------------------|----------|---------|--------|---------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Anorg. Phosphat | Baseline | -5 | 0 | +7 | +14 | +21 | +30 | +60 | +100 | +150 | +200 |
| n | 108 | 107 | 107 | 107 | 107 | 107 | 105 | 97 | 89 | 79 | 72 |
| Min | 0.6 | 0.8 | 0.7 | 0.2 | 0.7 | 0.7 | 0.5 | 0.8 | 0.7 | 0.7 | 0.4 |
| Median | 1.5 | 1.6 | 1.4 | 1.3 | 1.4 | 1.3 | 1.4 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.4 |
| Max | 3 | 2.2 | 2.1 | 2.2 | 2.1 | 2.2 | 2.2 | 10 | 2.1 | 2.2 | 2.2 |
| MW | 1.472 | 1.57 | 1.419 | 1.313 | 1.379 | 1.326 | 1.371 | 1.536 | 1.491 | 1.467 | 1.438 |
| SD | 0.3709 | 0.3326 | 0.3228 | 0.35 | 0.3186 | 0.3272 | 0.3421 | 0.927 | 0.2741 | 0.274 | 0.3115 |
| SEM | 0.03569 | 0.03215 | 0.0312 | 0.03383 | 0.0308 | 0.03163 | 0.03339 | 0.09413 | 0.02906 | 0.03082 | 0.03671 |
| Unt. NW | 0.8 | 0.8 | 0.8 | 0.8 | 0.8 | 0.8 | 0.8 | 0.8 | 0.8 | 0.8 | 0.8 |
| p (Unterschreitung) | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |

| | | | | | | | | | | | |
|--------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Ob. NW | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.6 |
| p (Überschreitung) | nein |

| Bicarbonat | Baseline | -5 | 0 | +7 | +14 | +21 | +30 | +60 | +100 | +150 | +200 |
|---------------------|----------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|
| n | 95 | 95 | 95 | 95 | 95 | 95 | 92 | 85 | 78 | 73 | 66 |
| Min | 19.7 | 14.9 | 20.1 | 18.3 | 17.3 | 19.6 | 19.9 | 18.7 | 18.5 | 18.4 | 19.3 |
| Median | 23.4 | 23.7 | 24.1 | 25 | 25.8 | 25.6 | 24.05 | 23.6 | 23.3 | 23.5 | 23.65 |
| Max | 31 | 35.5 | 30.9 | 45.2 | 34.2 | 35.7 | 35.7 | 29 | 30.8 | 27.7 | 34.5 |
| MW | 23.5 | 23.71 | 24.4 | 25.58 | 26.09 | 25.91 | 24.21 | 23.6 | 23.52 | 23.46 | 23.84 |
| SD | 1.983 | 2.817 | 2.183 | 3.164 | 2.769 | 2.798 | 2.593 | 2.125 | 2.41 | 1.683 | 2.165 |
| SEM | 0.2035 | 0.289 | 0.224 | 0.3246 | 0.2841 | 0.2871 | 0.2703 | 0.2305 | 0.2728 | 0.197 | 0.2665 |
| Unt. NW | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 |
| p (Unterschreitung) | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Ob. NW | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 |
| p (Überschreitung) | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |

Die mittleren Natrium-Konzentrationen der Patienten beider Studiengruppen befanden sich an allen Beobachtungstagen innerhalb der Normgrenzen zwischen 136 und 148 mmol/L. Zur stationären Aufnahme wurden in beiden Gruppen normwertige, aber unterschiedliche Ausgangswerte festgestellt (autoHSZT: MW±SEM 137,8±0,31 mmol/L | alloHSZT: 139,2±0,32 mmol/L; $p=0,0042$; Abb. 5a). Im Transplantationsverlauf bis Tag 0 fielen in der autologen Gruppe die Natrium-Konzentrationen zunächst kurz ab (136,8±0,34 mmol/L) und stiegen im Verlauf erneut auf etwa das Ausgangslevel an (Tag +200: 138,5±0,76 mmol/L). In der allogenen Gruppe zeigte sich ein leicht gegenläufiger Trend mit einem Anstieg bis zu einem Maximum an Tag +7 (139,5±0,31 mmol/L), gefolgt von einem erneuten, leichten Abfallen bis Tag +30 (138,6±0,29 mmol/L) und anschließendem Anstieg mit einem Maximum an Tag +150 (140,0±0,50 mmol/L). Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen konnten an Tag 0 ($p<0,0001$) und Tag +7 ($p=0,0010$) detektiert werden.

Die Kalium-Konzentrationen der Teilnehmer befanden sich im gesamten Beobachtungszeitraum im Normbereich zwischen 3,4 und 4,8 mmol/L. Bei stationärer Aufnahme waren die mittleren Kaliumkonzentrationen in beiden Gruppen auf einem ähnlichen Niveau (autoHSZT: MW±SEM 3,95±0,04 mmol/L | alloHSZT: 4,08±0,06 mmol/L; $p=0,10$; Abb. 5b). Im weiteren Verlauf war in beiden Gruppen ein minimaler

Anstieg der Serumlevel bis etwa Tag +30 zu verzeichnen (autoHSZT: $4,12 \pm 0,08$ mmol/L | alloHSZT: $4,17 \pm 0,05$ mmol/L; $p=0,62$) mit einem leichten Abflachen der Werte bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes an Tag +200 (autoHSZT: $3,98 \pm 0,07$ mmol/L | alloHSZT: $3,97 \pm 0,06$ mmol/L; $p=0,85$). Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen konnte nicht festgestellt werden ($p>0,05$ an allen Beobachtungstagen und in der Gesamtbetrachtung).

Die Calcium-Konzentrationen im Peripherblut der Studienteilnehmer waren bei stationärer Aufnahme ähnlich (autoHSZT: $MW \pm SEM$ $2,17 \pm 0,07$ mmol/L | alloHSZT: $17 \pm 0,02$ mmol/L; $p=0,99$; Abb. 5c) und im Normbereich zwischen 2,1 und 2,6 mmol/L. In beiden Gruppen fielen die Calcium-Konzentrationen im Mittel bis Tag 0 (autoHSZT: $2,02 \pm 0,05$ mmol/L | alloHSZT: $2,08 \pm 0,02$ mmol/L; $p=0,27$) unter die untere Normgrenze (statistisch nicht signifikant; $p>0,05$), gefolgt von einem Anstieg bis Tag +21 (autoHSZT: $2,15 \pm 0,06$ mmol/L | alloHSZT: $2,21 \pm 0,02$ mmol/L; $p=0,36$). In der autologen Gruppe war im Anschluss daran ein Abfallen der Konzentrationen auf ein Minimum an Tag +100 nach HSZT ($1,89 \pm 0,15$ mmol/L; $p>0,05$ vs. untere Normgrenze) zu beobachten. An Tag +200 waren die mittleren Calcium-Konzentrationen weiterhin unterhalb der unteren Normgrenze ($2,0 \pm 0,14$ mmol/L; $p>0,05$ vs. untere Normgrenze), wobei hier die große Spannweite (min- max 1,3 – 2,4 mmol/L), sowie die geringe Anzahl an Messwerten ($n=11$) zu beachten ist. In der allogenen Gruppe zeigte sich ebenfalls ein leichtes Abfallen bis ca. Tag +150 nach HSZT ($2,15 \pm 0,05$ mmol/L), jedoch fielen die mittleren Konzentrationen der allogenen Gruppe an keinem Beobachtungstag unter die untere Normgrenze. Ein statistisch signifikanter Unterschied der Calcium-Konzentrationen konnte zwischen den beiden Gruppen nicht festgestellt werden ($p>0,05$).

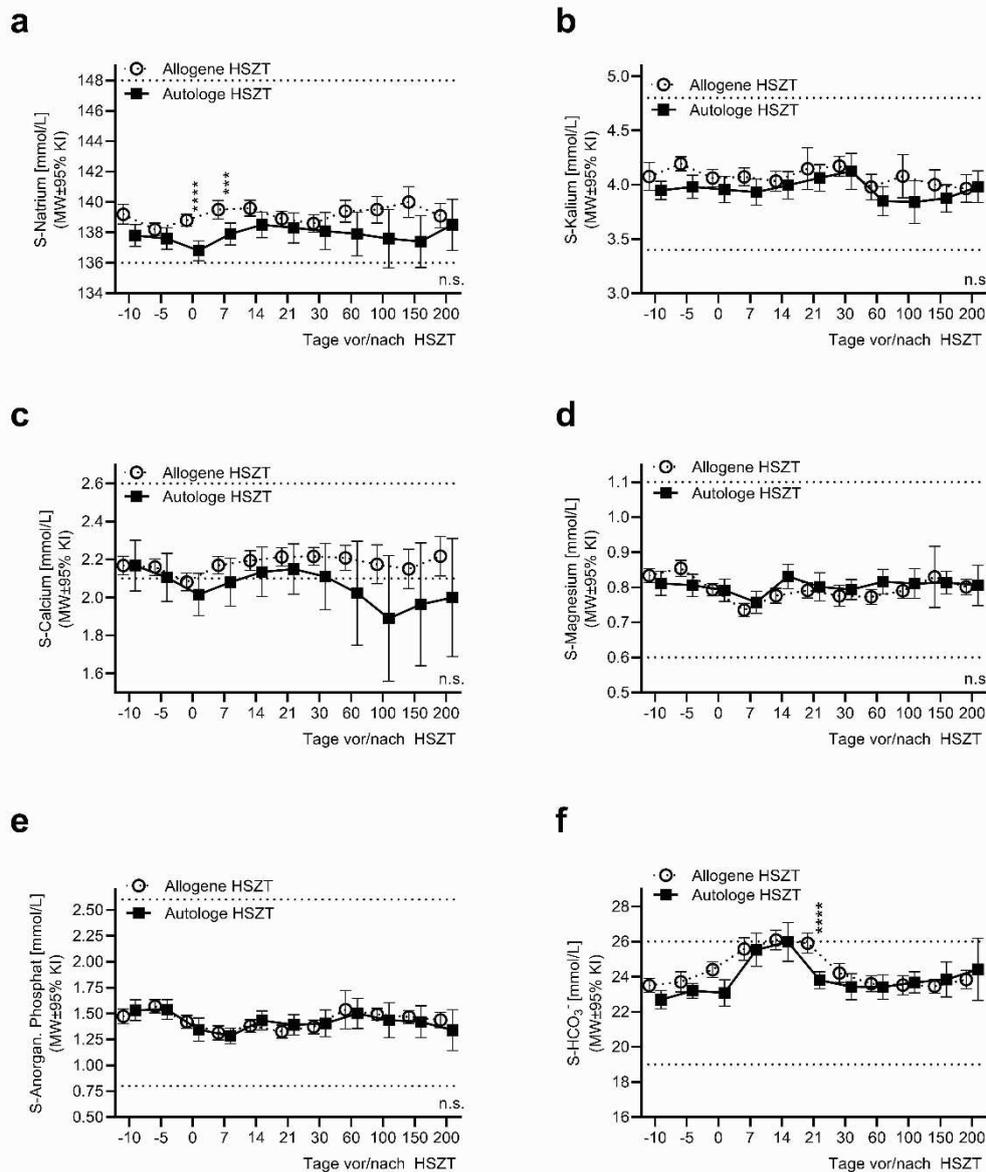


Abbildung 5. Elektrolyte im Peripherblut.

Die Abbildung zeigen die Mittelwerte (MW) ± Standardfehler (SEM) der Elektrolyte a Natrium, b Kalium, c Calcium, d Magnesium, e anorganisches Phosphat und f Bicarbonat im Peripherblut von pädiatrischen Patienten an den jeweiligen Beobachtungstagen vor, während und nach allogener oder autologer HSZT. Die gepunkteten horizontalen Linien zeigen die unteren und/oder oberen Normgrenzen. Symbole: *: p<0,05; **: p<0,01; *** p<0,001; ****: p<0,0001; n.s.: nicht signifikant. Abkürzungen:% – Prozent | HSZT – hämatopoetische Stammzelltransplantation.

Die Magnesium-Level im Peripherblut waren in beiden Gruppen ähnlich zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme (autoHSZT: MW±SEM 0,81±0,12 mmol/L | alloHSZT: 0,83±0,01 mmol/L; p=0,26; Abb. 5d) und im Normbereich zwischen 0,6 und 1,1 mmol/L. Nach einem leichten Abfallen der mittleren Serum-Konzentrationen bis Tag

+7 nach HSZT (autoHSZT: $0,76 \pm 0,02$ mmol/L | alloHSZT: $0,74 \pm 0,10$ mmol/L; $p=0,24$) erholten sich die Werte in beiden Gruppen auf etwa Ausgangsniveau im Verlauf bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes an Tag +200 (autoHSZT: $0,81 \pm 0,03$ mmol/L | alloHSZT: $0,80 \pm 0,01$ mmol/L; $p=0,87$). Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen war nicht zu verzeichnen ($p>0,05$).

Ein ähnlicher Verlauf zeigte sich für das anorganische Phosphat. Ausgehend von normwertigen Basalleveln (autoHSZT: $MW \pm SEM$ $1,53 \pm 0,05$ mmol/L | alloHSZT: $1,47 \pm 0,04$ mmol/L; $p=0,32$; Abb. 5e), fielen die Konzentrationen bis Tag +7 ab (autoHSZT: $1,28 \pm 0,04$ mmol/L | alloHSZT: $1,31 \pm 0,03$ mmol/L; $p=0,57$), stiegen anschließend wieder auf etwa Ausgangsniveau an und blieben bis Tag +200 (autoHSZT: $1,34 \pm 0,09$ mmol/L | alloHSZT: $1,44 \pm 0,04$ mmol/L; $p=0,32$) auf einem vergleichbaren Level. Ein Über- oder Unterschreiten der Normgrenzen (0,8-2,6 mmol/L) oder ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen wurde nicht beobachtet ($p>0,05$).

Die Bicarbonat-Konzentrationen befanden sich bei stationärer Aufnahme in beiden Gruppen im Normbereich zwischen 19 und 26 mmol/L, jedoch statistisch signifikant höher in der allogenen Gruppe (autoHSZT: $MW \pm SEM$ $22,69 \pm 0,25$ mmol/L | alloHSZT: $23,5 \pm 0,20$ mmol/L; $p=0,0150$; Abb. 5f). In beiden Gruppen stiegen darauffolgend die Konzentrationen bis Tag +14 an (autoHSZT: $25,98 \pm 0,54$ mmol/L | alloHSZT: $26,09 \pm 0,28$ mmol/L; $p=0,86$). In der autologen Gruppe fielen die Bicarbonat-Werte an Tag +21 ($23,8 \pm 0,23$ mmol/L) wieder deutlich ab und stiegen bis Tag +200 wieder leicht an ($24,42 \pm 0,79$ mmol/L). In der allogenen Gruppe fielen die Werte ab Tag +30 wieder ab ($24,21 \pm 0,27$ mmol/L) und bewegten sich bis Tag +200 ($23,84 \pm 0,27$ mmol/L) in etwa auf dem Ausgangsniveau vor der HSZT. An Tag +21 waren die Bicarbonat-Konzentrationen in der allogenen Gruppe signifikant höher ($p<0,0001$), als in der

autologen Gruppe. An den anderen Beobachtungstagen konnte jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden ($p > 0,05$).

3.7 GFR-Vergleiche nach Berechnungsmethode

Ein Kernpunkt dieser Arbeit war die Beurteilung der verschiedenen Berechnungsmethoden zur Schätzung der GFR in Kindern während der HSZT. Unter Berücksichtigung verschiedener Labor- und anthropometrischer Messgrößen, wurde die eGFR nach der Schwartz-Kurz-Formel (Berücksichtigung der Körperlänge und der Kreatinin-Konzentration im Serum; Abb. 6a), nach der Schwartz-Cystatin-Formel (Berücksichtigung der Körperlänge, des Geschlechts, sowie der Kreatinin-, Harnstoff- und Cystatin-Konzentrationen im Serum; Abb. 6b), oder der Schwartz-sCysC-Formel (Berücksichtigung der Cystatin-Konzentration im Serum; Abb. 6c) berechnet, bzw. die 24-h-Kreatinin-Clearance (Kreatinin-Konzentration im 24-h-Sammelurin, Abb. 6d) bestimmt.

3.7.1 Vergleich allogene und autologe HSZT

In der Berechnung nach der Schwartz-Kurz-Formel (Abb. 6a) zeigt sich über den Gesamtverlauf für beide Gruppen zu jedem Zeitpunkt eine normwertige eGFR, die teilweise deutlich über der unteren Normgrenze von $90 \text{ mL mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ liegt. Nach einem leichten Ansteigen der Werte bis etwa Tag +7 in der allogenen Gruppe und Tag +14 in der autologen Gruppe, fallen die eGFR-Werte in beiden Gruppen bis zum Ende der Beobachtung an Tag +200 ab. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen wurde zu keinem Zeitpunkt festgestellt.

Nach der Schwartz-Cystatin-Formel (Abb. 6b) zeigen beide Gruppen ebenfalls ähnliche Gesamtverläufe: nach ähnlichen Ausgangsleveln steigen die eGFR-Werte in beiden Gruppen bis um den Tag +7 leicht an und fallen im Verlauf bis Tag +200 ab.

bis Tag +200. An Tag +150 zeigen beide Gruppen im Mittel Minima im Bereich der leicht bis moderat eingeschränkten Nierenfunktion.

Die Bestimmung der 24h-Kreatinin-Clearance (Abb. 6d) zeigt zunächst bei stationärer Aufnahme ähnliche Ergebnisse in beiden Gruppen, die sich im Normbereich befinden. In der autologen Gruppe fallen die Werte bis Tag -5 ab, gefolgt von einem Anstieg bis Tag +14 und erneutem Abfallen bis zu einem Minimum an Tag +100 bis in den Bereich der moderat bis stark eingeschränkten Nierenfunktion. In der allogenen Gruppe steigen die Werte zunächst bis Tag +7 an und fallen relativ konstant bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes ab, bis in den Bereich der leicht bis moderat eingeschränkten Nierenfunktion.

3.7.2 Vergleich nach Toxizität der Konditionierung

Zur detaillierten Betrachtung der GFR in Abhängigkeit von der Nephrotoxizität wurden die Ergebnisse der Gesamtkohorte auch mit Bezug auf die verschiedenen Toxizitätsgruppen der Konditionierungstherapie ausgewertet (Abb. 7). Hier fallen nun starke Unterschiede bei den Kurvenverläufen unter Anwendung der verschiedenen Berechnungsformeln auf. Betrachtet man die Gruppe mit der stark nephrotoxischen Konditionierung (Tox-Gruppe A+B, rote Datenpunkte; $n=22$ Patienten, 15,8% der Gesamtkohorte), so fällt auf, dass mit der Berechnungsmethode nach der Schwartz-Kurz-Formel (Abb. 7a) oder der Schwartz-Cystatin-Formel (Abb. 7b) die eGFR-Werte bis Tag +30 relativ gleich verlaufen mit der Gesamtkohorte. Ab Tag +60 verlaufen die eGFR-Werte dieser Subgruppe deutlich unter den Werten der Gesamtkohorte. Im Vergleich dazu, verläuft die Kurve der Tox-Gruppe A+B nach der Berechnung mit der Schwartz-sCysC-Formel (Abb. 7c) relativ parallel, aber deutlich niedriger unter der Kurve der Gesamtkohorte. Ab Tag +21 fallen die mittleren eGFR-Werte der Tox-Gruppe A+B unter $60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$. Die Kreatinin-Clearance (Abb.

7d) verläuft in der Gesamtkohorte und in der Tox-Gruppe A+B recht deckungsgleich an allen Studientagen. Die Cystatin-Werte im Serum verlaufen zu Beginn bis Tag +7 noch im Bereich der Gesamtkohorte, jedoch steigen ab Tag +14 die mittleren Cystatin-Konzentrationen der Tox-Gruppe A+B deutlich an bis Tag +200 und verlaufen an allen Beobachtungstagen deutlich über den Werten der anderen Tox-Gruppen und der Gesamt-Kohorte.

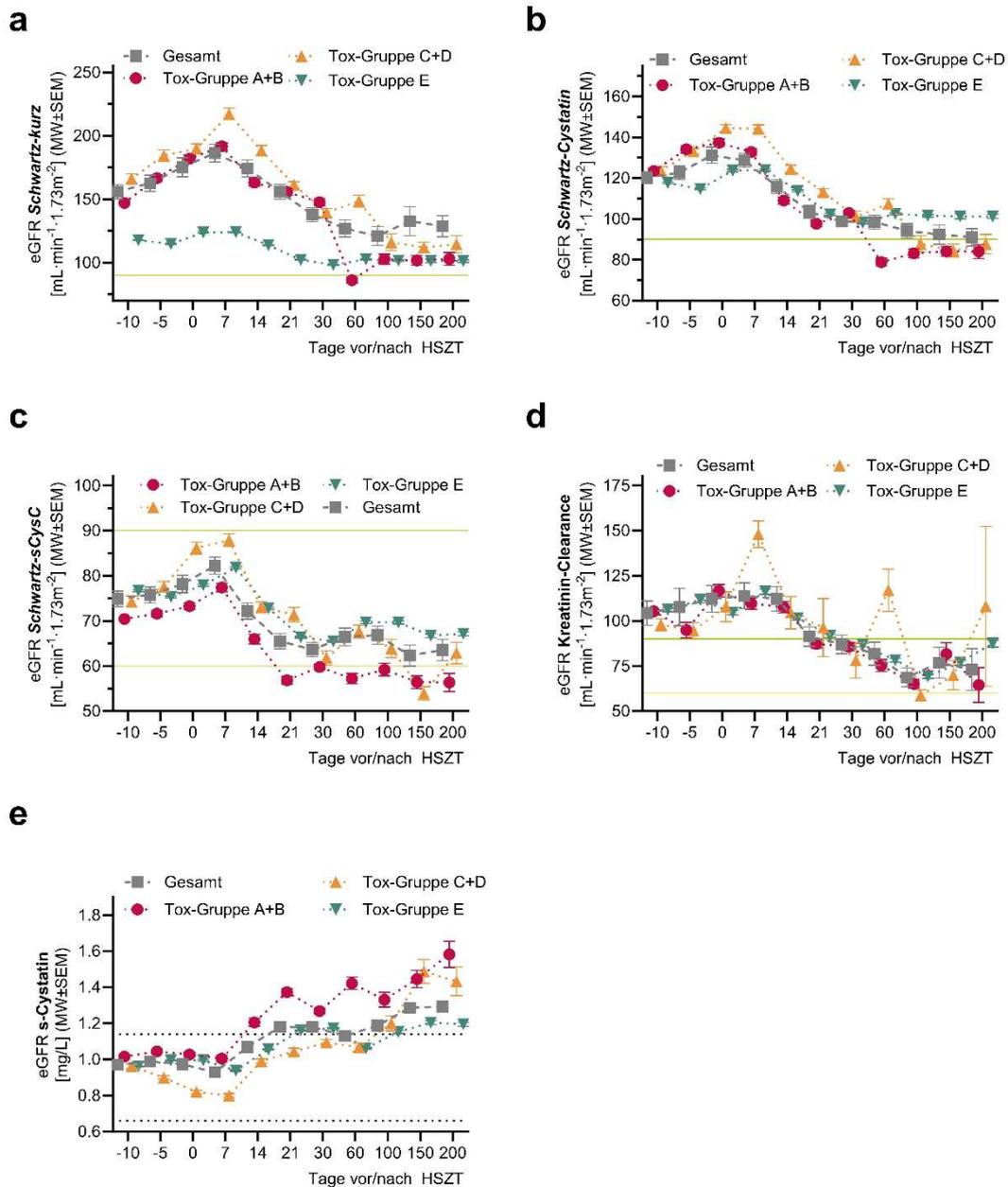


Abbildung 7. GFR nach Toxizität der Konditionierung.

Die Abbildung zeigt die eGFR **a** berechnet nach der Schwartz-kurz-Formel **b** berechnet nach der Schwartz-Cystatin-Formel **c** berechnet nach der sCysC-Formel, bzw. die **d** 24h-Kreatinin-Clearance und die **e** Cystatin-Konzentrationen im Serum an den jeweiligen Beobachtungstagen vor, während und nach HSZT in pädiatrischen Patienten. Die Daten der Patienten wurden kategorisiert nach der Toxizität der Konditionierungsbehandlung (rot: Tox-Gruppe A+B; stark nephrotoxisch | orange: Tox-Gruppe C+D; moderat nephrotoxisch | Tox-Gruppe E; sonstige | grau: gesamte Studienkohorte). Die unteren eGFR-Grenzwerte der KDIGO-Kategorien sind als horizontale Linien in die Grafiken eingezeichnet mit G1 (grün): normal, G2 (gelb): leicht eingeschränkt, G3a (orange): leicht bis moderat eingeschränkt, G3b: moderat bis stark eingeschränkt, G4: stark eingeschränkt, G5: Nierenversagen. Abkürzungen: 24h – 24 Stunden | eGFR – geschätzte glomeruläre Filtrationsrate | HSZT – hämatopoetische Stammzelltransplantation | $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1,73\text{m}^{-2}$ – Milliliter pro Minute und 1,73 Quadratmeter Körperoberfläche | MW – Mittelwert | sCrea – Kreatinin im Serum | sCysC – Cystatin C im Serum | sUrea – Harnstoff im Serum.

Die eGFR-Kurve der Gruppe mit der leicht bis moderat nephrotoxischen Konditionierung (Tox-Gruppe C+D; orangene Datenpunkte; $n=21$ Patienten; 15,1% der Gesamtkohorte) verlief nach der Berechnung nach der Schwartz-Kurz-Formel (Abb. 7a), der Schwartz-Cystatin-Formel (Abb. 7b) und der Schwartz-sCysC-Formel (Abb. 7c) bis Tag +30 relativ parallel und oberhalb der Gesamtkohorte. Ab Tag +30 fielen die eGFR-Werte nach allen Berechnungsmethoden unter die Kurve der Gesamtkohorte. Die Kreatinin-Clearance verlief in der Tox-Gruppe C+D recht wechselhaft mit großen Sprüngen auf Maximalwerte an Tag +7, +60 und Tag +200, wobei hier auch die große Streuung der Messwerte zu beachten ist. Die s-Cystatin-Werte der Toxgruppe C+D verlief bis Tag +60 unterhalb und parallel zur Gesamtkohorte und stieg ab Tag +150 deutlich an. Bis Tag +60 verliefen die mittleren s-Cystatin-Werte dieser Subgruppe unterhalb der Kurven aller anderen Toxizitätsgruppen.

Die Gruppe „Sonstige“ (Tox-Gruppe E; blau-grüne Datenpunkte; $n=96$ Patienten; 69,1% der Gesamtkohorte) verläuft in der Berechnung nach der Schwartz-Kurz-Formel deutlich unterhalb der Ergebnisse der Kurven der anderen Tox-Gruppen und der Gesamtkohorte. Im Vergleich zeigt sich in der Berechnungen nach der Schwartz-Cystatin- und der Schwartz-sCysC-Formel ein Verlauf der Kurve recht eng an der Kurve der Gesamtkohorte bzw. knapp darüber. Dies gilt gleichermaßen für die Kurven der Kreatinin-Clearance (Abb. 7d) und der s-Cystatin-Konzentrationen (Abb. 7e).

3.8 KDIGO 2012-Kategorisierung

Die mittleren eGFR-Werte, bzw. die 24h-Kreatinin-Clearance geben einen Aufschluss über die Beeinträchtigung der Nierenfunktion über den Transplantationsverlauf in der

gesamten Studienkohorte (allogene und autologe HSZT). Um jedoch eine detailliertere Betrachtung der Nierenfunktion der Studienteilnehmer und deren individuellen Nierenfunktionseinschränkung vorzunehmen, wurden die Ergebnisse prozentual kategorisiert. Hierzu wurde die eGFR und die Albuminurie nach den Empfehlungen der KDIGO in verschiedene Kategorien eingeteilt (Tabelle 19).

Tabelle 19. Kategorisierung der eGFR und der Albuminurie nach KDIGO 2012-Kriterien.

Die Tabelle zeigt die Anzahl der Messwerte sowie deren Anteil an den Gesamtmesswerten entsprechend der Kategorisierung der eGFR, berechnet nach der Schwartz-kurz-Formel, nach der Schwartz-Cystatin-Formel oder nach der sCysC-Formel, bzw. der Albuminurie an den jeweiligen Beobachtungstagen vor, während und nach der HSZT in pädiatrischen Patienten nach den Kriterien der KDIGO. Die Kategorien der eGFR sind dabei G1: normal, G2: leicht eingeschränkt, G3a: leicht bis moderat eingeschränkt, G3b: moderat bis stark eingeschränkt, G4: stark eingeschränkt, G5: Nierenversagen. Die Kategorien der Albuminurie sind dabei A1: normal bzw. leicht erhöht, A2: moderat erhöht, A3: stark erhöht. Abkürzungen:% – Prozent | eGFR – geschätzte glomeruläre Filtrationsrate | n – Stichprobengröße.

| eGFR Schwartz-kurz | n | % | G1 | % | G2 | % | G3a | % | G3b | % | G4 | % | G5 | % |
|-------------------------------|----------|----------|-----------|----------|-----------|----------|------------|----------|------------|----------|-----------|----------|-----------|----------|
| Baseline | 77 | (100) | 73 | (95) | 2 | (3) | 2 | (3) | 0 | (0) | 0 | (0) | 0 | (0) |
| Tag -5 | 77 | (100) | 71 | (92) | 5 | (6) | 1 | (1) | 0 | (0) | 0 | (0) | 0 | (0) |
| Tag 0 | 77 | (100) | 70 | (91) | 2 | (3) | 4 | (5) | 1 | (1) | 0 | (0) | 0 | (0) |
| Tag +7 | 77 | (100) | 73 | (95) | 4 | (5) | 0 | (0) | 0 | (0) | 0 | (0) | 0 | (0) |
| Tag +14 | 74 | (100) | 72 | (97) | 2 | (3) | 0 | (0) | 0 | (0) | 0 | (0) | 0 | (0) |
| Tag +21 | 82 | (100) | 76 | (93) | 6 | (7) | 0 | (0) | 0 | (0) | 0 | (0) | 0 | (0) |
| Tag +30 | 87 | (100) | 74 | (85) | 9 | (10) | 4 | (5) | 0 | (0) | 0 | (0) | 0 | (0) |
| Tag +60 | 66 | (100) | 48 | (73) | 11 | (17) | 6 | (9) | 0 | (0) | 1 | (2) | 0 | (0) |
| Tag +100 | 57 | (100) | 40 | (70) | 11 | (19) | 3 | (5) | 3 | (5) | 0 | (0) | 0 | (0) |
| Tag +150 | 51 | (100) | 37 | (73) | 11 | (22) | 0 | (0) | 2 | (4) | 1 | (2) | 0 | (0) |
| Tag +200 | 45 | (100) | 34 | (76) | 6 | (13) | 3 | (7) | 2 | (4) | 0 | (0) | 0 | (0) |

| eGFR Schwartz- Cystatin | n | % | G1 | % | G2 | % | G3a | % | G3b | % | G4 | % | G5 | % |
|--|----------|----------|-----------|----------|-----------|----------|------------|----------|------------|----------|-----------|----------|-----------|----------|
| Baseline | 77 | (100) | 64 | (83) | 12 | (16) | 1 | (1) | 0 | (0) | 0 | (0) | 0 | (0) |
| Tag -5 | 76 | (100) | 60 | (79) | 14 | (18) | 2 | (3) | 0 | (0) | 0 | (0) | 0 | (0) |
| Tag 0 | 76 | (100) | 66 | (87) | 6 | (8) | 2 | (3) | 2 | (3) | 0 | (0) | 0 | (0) |
| Tag +7 | 77 | (100) | 66 | (86) | 9 | (12) | 1 | (1) | 1 | (1) | 0 | (0) | 0 | (0) |
| Tag +14 | 75 | (100) | 55 | (73) | 20 | (27) | 0 | (0) | 0 | (0) | 0 | (0) | 0 | (0) |
| Tag +21 | 79 | (100) | 48 | (61) | 26 | (33) | 4 | (5) | 1 | (1) | 0 | (0) | 0 | (0) |
| Tag +30 | 85 | (100) | 54 | (64) | 25 | (29) | 5 | (6) | 1 | (1) | 0 | (0) | 0 | (0) |
| Tag +60 | 70 | (100) | 42 | (60) | 21 | (30) | 5 | (7) | 2 | (3) | 0 | (0) | 0 | (0) |
| Tag +100 | 55 | (100) | 28 | (51) | 24 | (44) | 1 | (2) | 2 | (4) | 0 | (0) | 0 | (0) |
| Tag +150 | 48 | (100) | 26 | (54) | 15 | (31) | 3 | (6) | 4 | (8) | 0 | (0) | 0 | (0) |
| Tag +200 | 46 | (100) | 25 | (54) | 14 | (30) | 2 | (4) | 5 | (11) | 0 | (0) | 0 | (0) |

| eGFR sCysC | n | % | G1 | % | G2 | % | G3a | % | G3b | % | G4 | % | G5 | % |
|-----------------------|----------|----------|-----------|----------|-----------|----------|------------|----------|------------|----------|-----------|----------|-----------|----------|
| Baseline | 86 | (100) | 14 | (16) | 57 | (66) | 15 | (17) | 0 | (0) | 0 | (0) | 0 | (0) |
| Tag -5 | 92 | (100) | 16 | (17) | 58 | (63) | 15 | (16) | 3 | (3) | 0 | (0) | 0 | (0) |
| Tag 0 | 91 | (100) | 18 | (20) | 52 | (57) | 16 | (18) | 3 | (3) | 2 | (2) | 0 | (0) |
| Tag +7 | 92 | (100) | 26 | (28) | 55 | (60) | 9 | (10) | 2 | (2) | 0 | (0) | 0 | (0) |
| Tag +14 | 92 | (100) | 11 | (12) | 55 | (60) | 22 | (24) | 4 | (4) | 0 | (0) | 0 | (0) |
| Tag +21 | 92 | (100) | 5 | (5) | 44 | (48) | 36 | (39) | 7 | (8) | 0 | (0) | 0 | (0) |
| Tag +30 | 92 | (100) | 3 | (3) | 43 | (47) | 40 | (43) | 5 | (5) | 1 | (1) | 0 | (0) |
| Tag +60 | 75 | (100) | 3 | (4) | 43 | (57) | 19 | (25) | 8 | (11) | 2 | (3) | 0 | (0) |
| Tag +100 | 63 | (100) | 3 | (5) | 32 | (51) | 23 | (37) | 4 | (6) | 1 | (2) | 0 | (0) |
| Tag +150 | 55 | (100) | 3 | (5) | 26 | (47) | 15 | (27) | 9 | (16) | 2 | (4) | 0 | (0) |
| Tag +200 | 53 | (100) | 3 | (6) | 22 | (42) | 21 | (40) | 5 | (9) | 2 | (4) | 0 | (0) |

| Albuminurie | n % | | A1 % | | A2 % | | A3 % | |
|--------------------|------------|-------|-------------|------|-------------|------|-------------|------|
| vor Kond | 23 | (100) | 8 | (35) | 15 | (65) | 0 | (0) |
| Tag -5 | 13 | (100) | 2 | (15) | 8 | (62) | 3 | (23) |
| Tag 0 | 24 | (100) | 3 | (13) | 14 | (58) | 7 | (29) |
| Tag +7 | 31 | (100) | 4 | (13) | 21 | (68) | 6 | (19) |
| Tag +14 | 40 | (100) | 2 | (5) | 29 | (73) | 9 | (23) |
| Tag +21 | 47 | (100) | 2 | (4) | 37 | (79) | 8 | (17) |
| Tag +30 | 56 | (100) | 13 | (23) | 30 | (54) | 13 | (23) |
| Tag +60 | 50 | (100) | 10 | (20) | 29 | (58) | 11 | (22) |
| Tag +100 | 43 | (100) | 15 | (35) | 21 | (49) | 7 | (16) |
| Tag +150 | 31 | (100) | 7 | (23) | 17 | (55) | 7 | (23) |
| Tag +200 | 26 | (100) | 10 | (38) | 10 | (38) | 6 | (23) |

Wird die eGFR nach der Schwartz-kurz-Formel berechnet (Abb. 8a, Tabelle 19), entfallen von Tag -10 (Baseline) bis einschließlich Tag +21 über 90% der Ergebnisse in den normwertigen Bereich (Kategorie G1); an allen folgenden Beobachtungstagen entfallen mindestens 70% der nach der Schwartz-Kurz-Formel bestimmten eGFR-Werte in den normwertigen Bereich G1 (Tag +70). Werden die eGFR-Werte nach der Schwartz-Cystatin-Formel (Abb. 8b) berechnet fallen im Vergleich zur stationären Aufnahme nur noch 83% in den Normbereich G1 und weitere 16% in den Bereich G2 (leicht eingeschränkte Nierenfunktion). Ab Tag +21 sind nur noch knapp die Hälfte der bestimmten eGFR-Werte normwertig, und der Bereich der leicht/moderat (3a) und moderat/stark (3b) eingeschränkten Nierenfunktion nimmt deutlich zu. An Tag +200 entfallen noch 84% der Werte auf die Kategorien G1 und G2 (normal und leicht eingeschränkte Nierenfunktion) und 15% auf die Kategorien 3a und 3b (leicht/moderat und moderat/stark eingeschränkt).

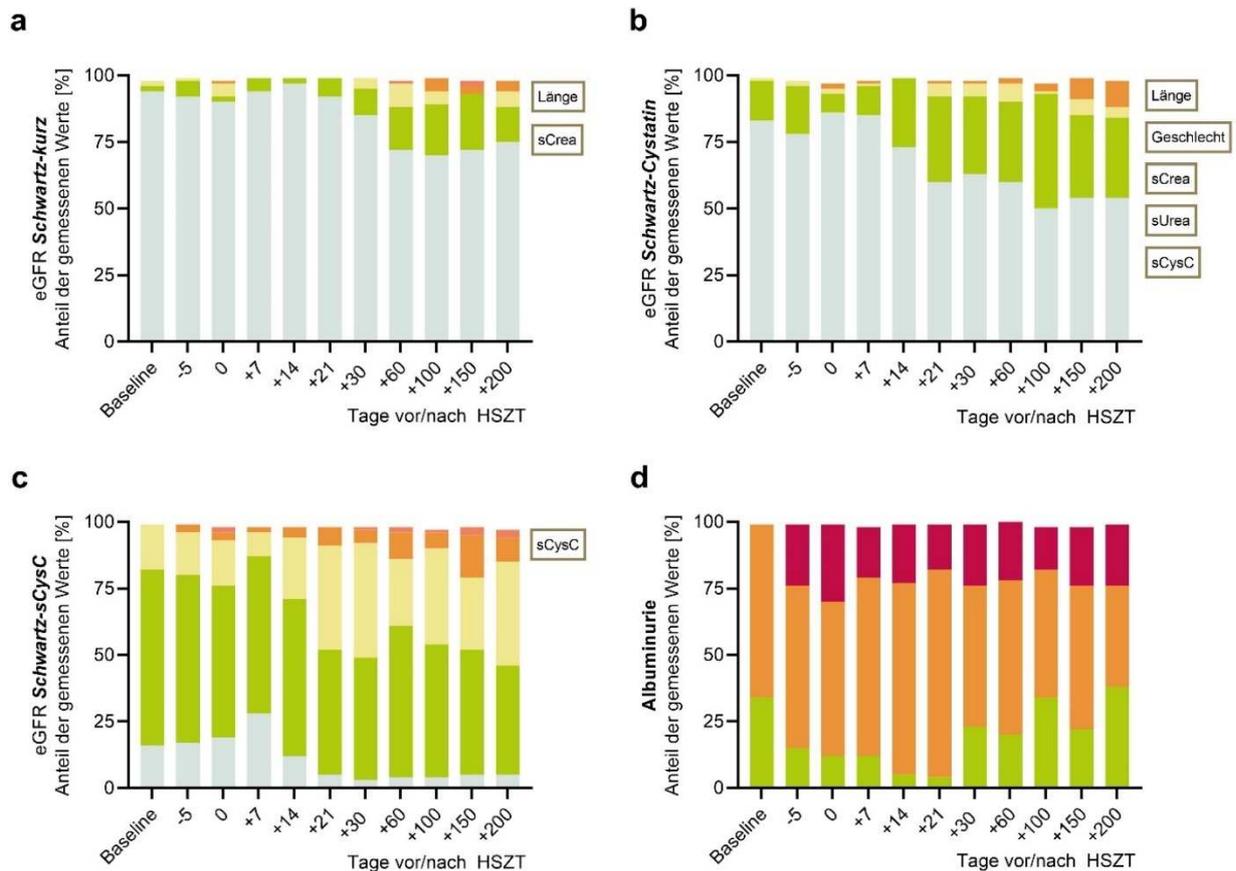


Abbildung 8. Kategorisierung der eGFR und der Albuminurie nach KDIGO 2012-Kriterien.

Die Abbildung zeigt die Kategorisierung der eGFR **a** berechnet nach der Schwartz-kurz-Formel **b** berechnet nach der Schwartz-Cystatin-Formel **c** berechnet nach der sCysC-Formel, bzw. der **d** Albuminurie an den jeweiligen Beobachtungstagen vor, während und nach der HSZT in pädiatrischen Patienten nach den Kriterien der KDIGO. Die Kategorien der eGFR sind dabei G1: normal (hellblau), G2: leicht eingeschränkt (grün), G3a: leicht bis moderat eingeschränkt (gelb), G3b: moderat bis stark eingeschränkt (orange), G4: stark eingeschränkt (rot), G5: Nierenversagen (dunkelrot). Die Kategorien der Albuminurie sind dabei A1: normal bzw. leicht erhöht (grün), A2: moderat erhöht (orange), A3: stark erhöht (rot). Neben der jeweiligen Abbildung sind die in der Berechnungsformel der Nierenfunktion berücksichtigten Parameter aufgeführt. Abkürzungen: % – Prozent | eGFR – geschätzte glomeruläre Filtrationsrate | HSZT – hämatopoetische Stammzelltransplantation | sCrea – Kreatinin im Serum | sCysC – Cystatin C im Serum | sUrea – Harnstoff im Serum.

Ein deutlich anderes Bild zeigt sich, wenn die KDIGO-Kategorisierung auf eGFR-Werten beruht, die nach der Schwartz-sCysC-Formel basiert (Abb. 8c, Tabelle 19). So entfallen bei stationärer Aufnahme nur noch 16% der Fälle in den Normbereich G1. Zwei Drittel der Messwerte geben hier bereits eine leicht eingeschränkte Nierenfunktion (G2) aus. Ab Tag +21 weisen nur noch 5% der Messwerte eine Kategorie G1 (normal, hellblau) auf, knapp die Hälfte der eGFR-Werte wird als leicht eingeschränkt (G2, grün) kategorisiert, 39% der eGFR sind demnach leicht/moderat

eingeschränkt (G3a, gelb) und 8% moderat/stark (G3b, orange) eingeschränkt. An Tag +200 weisen nach dieser Berechnungsformel nur noch 6% eine normwertige eGFR auf; 42% gelten als leicht eingeschränkt, knapp die Hälfte entfällt auf die Kategorien moderat bis stark eingeschränkt (G3b, orange) und 4% auf stark eingeschränkt (G4, rot). Ein Nierenversagen (G5, dunkelrot) wurde mit keiner der genannten Berechnungsformeln festgestellt.

Die Albuminurie wird nach den Empfehlungen der KDIGO in drei Kategorien eingeteilt (A1: normal bzw. leicht erhöht (grün), A2: moderat erhöht (orange), A3: stark erhöht (rot)). Zur stationären Aufnahme entfallen noch 35% auf die Kategorie A1, und 65% auf den Bereich A2 (Abb. 8d). An Tag 0, dem Tag der Stammzellgabe nach beendeter Konditionierungsschemotherapie, weisen noch 13% der Messwerte die Kategorie A1 auf, 58% die Kategorie A2 und 29% die Kategorie A3. An Tag 21 zeigt sich ein Minimum der prozentualen Verteilung auf die Kategorie A1 (4% der Werte) und gleichzeitig ein Maximum der prozentualen Verteilung auf die Kategorie A2 (79%). An Tag +200 bewegen sich 38% der Werte wieder im Bereich der A1-Kategorie und 23% im Bereich der Kategorie A3.

3.9 CKD-Risiko nach KDIGO 2012

Werden die eGFR- und Albuminurie-Kategorisierungen kombiniert, so lässt sich nach der Empfehlung der KDIGO ein Risiko für eine CKD ableiten. Dabei werden die Kategorien der eGFR mit den Kategorien der Albuminurie kombiniert, und es ergeben sich vier Risiko-Kategorien: geringes Risiko (grün), moderates Risiko (gelb) hohes Risiko (orange) oder sehr hohes Risiko (rot) für eine CKD. Auch hier hat die Berechnung der eGFR naturgemäß einen relevanten Einfluss auf die Risikobewertung.

In der Gesamtbetrachtung zeigen die Risiko-Bewertungen unter Berücksichtigung der eGFR-Berechnung nach der Schwartz-Kurz-Formel und der Schwartz-Cystatin-Formel ein recht ähnliches Profil (Abb. 9a und b): bei stationärer Aufnahme entfallen knapp über ein Viertel in den Bereich des geringen Risikos (grün), etwa die Hälfte auf ein moderates Risiko (gelb) und ca. 10-20% auf ein hohes Risiko für eine CKD. An Tag +150 nach HSZT entfallen in beiden Gruppen etwa 30% in den Bereich hohes bis sehr hohes Risiko für eine CKD

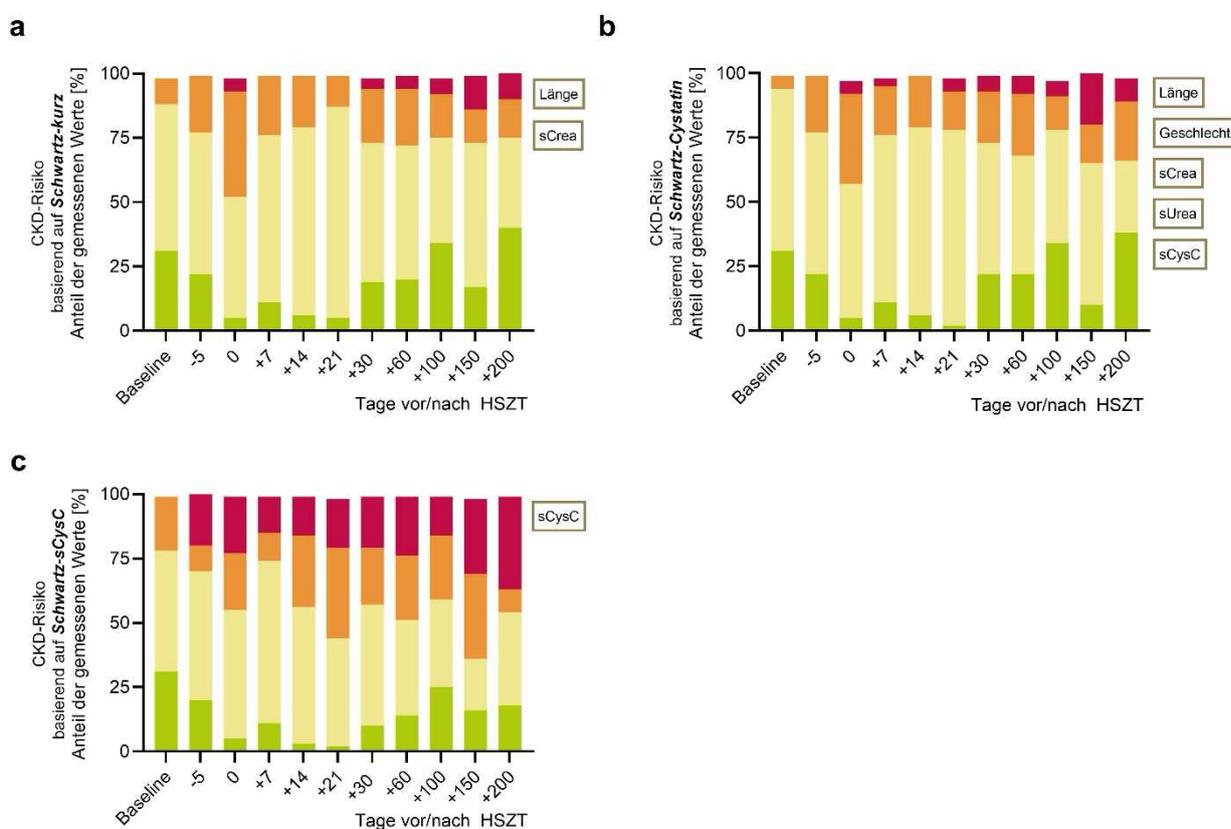


Abbildung 9. CKD-Risiko nach KDIGO 2012.

Die Abbildung zeigt die Kategorisierung des CKD-Risikos basierend auf der Berechnung der eGFR nach a der Schwartz-kurz-Formel b nach der Schwartz-Cystatin-Formel c nach der sCysC-Formel an den jeweiligen Beobachtungstagen vor, während und nach der HSZT in pädiatrischen Patienten nach den Kriterien der KDIGO 2012. Die Kategorien des CKD-Risikos dabei grün: geringes Risiko, gelb: moderat erhöhtes Risiko, orange: hohes Risiko, rot: sehr hohes Risiko. Abkürzungen:% – Prozent | eGFR – geschätzte glomeruläre Filtrationsrate | HSZT – hämatopoetische Stammzelltransplantation | sCrea – Kreatinin im Serum | sCysC – Cystatin C im Serum | sUrea – Harnstoff im Serum.

Unter Berücksichtigung der eGFR-Berechnung nach der Schwartz-SCysC-Formel (Abb. 8c) zeigt sich ein deutlich negativeres Risiko-Profil in der Gesamtbetrachtung.

Zwar sind zu Beginn bei stationärer Aufnahme ebenfalls knapp ein Viertel und knapp die Hälfte der Ergebnisse im grünen bis gelben Risiko-Bereich, jedoch zeigen an Tag +21 über 50% der Resultate ein hohes bis sehr hohes CKD-Risiko an. An Tag +150 sind dies über zwei Drittel.

4 Diskussion

Die HSZT ist ein kurativer Therapieansatz für eine Vielzahl von malignen sowie angeborenen hämatologischen Erkrankungen. Obwohl die transplantationsassoziierte Sterblichkeit durch verbesserte und zielgerichtetere Therapiemodalitäten und neue Ansätze sukzessive verringert werden konnte, unterstreichen auftretende Langzeitkomplikationen und Spätfolgen dennoch die Bedeutung dieses Themas. Bekannte Risikofaktoren für akute und chronische Nierenschäden während der HSZT sind neben der Strahlen- und Chemotherapie auch Calcineurin-Inhibitoren, die GvHD, sowie der Einsatz von Infektions-Prophylaktika und -Therapeutika. Die CKD, oder im gravierendsten Fall eine Nierenerkrankung im Endstadium, haben einen relevanten Einfluss auf das Gesamt-Überleben, aber auch nicht zuletzt auf die Lebensqualität der noch jungen Patienten (Li et al., 2023, Lugthart et al., 2021). Ihnen eine sensitive und frühzeitige Diagnose einer potentiellen Nierenschädigung zu ermöglichen, ist daher Leitmotiv dieser prospektiven Studie.

In der vorliegenden Arbeit wurden von insgesamt 139 pädiatrischen Patienten vor, während und nach der allogenen und autologen HSZT Blut- und Urinparameter zur Bestimmung und Bewertung der Nierenfunktion untersucht. Da die glomeruläre Filtrationsrate im klinischen Alltag nicht direkt im Sinne eines internen Standards (z.B. Inulin-Clearance) bestimmt werden kann, erfolgt deren Schätzung unter Berücksichtigung unterschiedlicher Parameter mit Hilfe von verschiedenen Berechnungsformeln für die eGFR. Hier wurden die Berechnungsmethoden unter Verwendung der Schwartz-kurz-, der Schwartz-Cystatin- und der Schwartz-sCysC-Formel angewandt und miteinander, sowie mit der 24h-Kreatinin-Clearance verglichen. Dafür wurden im Transplantationsverlauf engmaschig an elf

Beobachtungstagen vor, während und bis Tag +200 nach der HSZT Patientenproben analysiert.

4.1 Elektrolytstörungen

Elektrolytbestimmungen im Blut und Urin sind wichtige diagnostische Werkzeuge, um potentielle Veränderungen in der Nierenfunktion zu identifizieren, und ermöglichen die frühzeitige Modifikation von Therapien und ggf. Supplementationen. Ein systematisches Review von 4 Studien mit insgesamt 128 Kindern nach Chemotherapie gab die Prävalenz einer Hypomagnesämie mit etwa 13,2-28,6% an. Cisplatin- und Carboplatin-basierte Regime wurden hierfür als Risikofaktor identifiziert (Kooijmans et al., 2019). In der vorliegenden Studie zeigte sich insbesondere in der Gruppe der allogenen transplantierten Patienten im Transplantationsverlauf ab Tag 0, also auch ab Ende der Volumentherapie eine zunehmende Magnesurie während des stationären Aufenthaltes. Im Mittel war die Magnesurie in der auto-HSZT-Gruppe geringer ausgeprägt. Im Serum konnte hingegen um den Tag 0 bis +7 nur ein leichtes Absinken der Magnesium-Konzentrationen in beiden Studiengruppen festgestellt werden. Im gesamten Verlauf gab es keine Über- oder Unterschreitungen der Normgrenzen, sodass die Magnesium-Homöostase in den Patienten im Mittel aufrechterhalten wurde, und die Auftretenswahrscheinlichkeit der Hypomagnesämie der systematischen Übersichtsarbeit sich in unserem Patientenkollektiv während der HSZT nicht bestätigte. Dies ist vermutlich auch auf die engmaschige Kontrolle der Elektrolytkonzentrationen im Blut und ggf. zeitnahe Kompensation über Elektrolytzufuhr zurückzuführen, sodass zwar im Urin der Elektrolytverlust nachweisbar ist, sich jedoch im Serum an dieser Stelle nicht zeigt.

Vergleichbare Studien an erwachsenen HSZT-Patienten weisen deutlich niedrigere Hypomagnesämie- und Hypophosphatämie-Prävalenzen auf (3% und 9,2%) (Faghihi et al., 2009). In erwachsenen HSZT-Patienten sank der Serum-Magnesium-Spiegel in der frühen Post-Transplantationsphase durch die Einnahme der Immunsuppressiva Tacrolimus und CsA (Aisa et al., 2005).

Ein systematisches Review von insgesamt 52 Studien, wovon elf Daten über die Hypophosphatämie bzw. tubuläre Phosphat-Reabsorptionsstörungen analysierten, konnte zeigen, dass eine Hypophosphatämie in 0-36,8% der mit Chemotherapie behandelten Kinder ($n=287$) beobachtet, eine tubuläre Phosphat-Reabsorption in 0-62,5% aus 246 Kindern (Kooijmans et al., 2019). Patienten der vorliegenden Studie zeigten zwar ansteigende Ausscheidungen von anorganischem Phosphat über den Urin ab Tag +7 bzw. +14 nach HSZT, verstärkt in der autoHSZT-Gruppe, jedoch zeigten sich im Peripherblut im Mittel nur ein leichtes Abfallen der Konzentrationen zwischen Tag 0 bis etwa Tag +14 in beiden Studiengruppen, das sich im Anschluss an Tag +14 wieder auf das Ausgangsniveau einpendelte. Eine Abweichung außerhalb der Normgrenzen wurde hier nicht verzeichnet.

Eine Studie an 144 pädiatrische Patienten konnte akute Elektrolytstörungen als signifikanten Risikofaktor für neurologische Komplikationen identifizieren. So zeigten 14 von 19 Patienten mit neurologischen Komplikationen multiple Elektrolytstörungen im Transplantationsverlauf (Rubin et al., 2005). Elektrolyt-Wasting bedingt durch liposomales Amphotericin B wurde in fast 60% der Patienten einer Studie an 84 Kindern und Jugendlichen während der HSZT beobachtet (Kolve et al., 2009). Liposomales Amphotericin B wird in allen Patienten während der Konditionierung vor der HSZT zur antimykotischen Prophylaxe eingesetzt. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich, dass im Peripherblut im gesamten Transplantationsverlauf im

Wesentlichen normwertige Mittelwerte für die Elektrolyte in beiden Kohorten vorlagen. Lediglich Calcium zeigte im Beobachtungszeitraum niedrignormale Werte in der alloHSZT-Kohorte und in der autoHSZT-Kohorte Abweichungen unter die untere Normgrenze, insbesondere gegen Ende des Beobachtungszeitraumes. Hingegen fallen im Urin zunächst ein Absinken der Elektrolytkonzentrationen bis zum Tag 0, also Ende der Volumentherapie auf, was sicherlich mit einer relevanten Verdünnung der Urinkonzentration einhergeht, und bis ca. Tag +14 und +21 zeigt sich ein ausgeprägter Anstieg der Konzentrationen von Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium und anorganisches Phosphat im Urin, was für einen Elektrolytverlust über den Harn spricht.

4.2 Proteine und Substrate

Die Ganzkörperbestrahlung oder Bestrahlung des Abdomens, sowie häufig Platin-Derivate verursachen physiko- oder chemotoxische Nephropathien, die zu Bluthochdruck, Abfallen der GFR und zur Proteinurie führen können. In einem systematischen Review wurden 22 Studien identifiziert, die Daten zur Proteinurie in pädiatrischen Patienten während der Krebsbehandlung liefern. Hier zeigten sich Prävalenzen der Proteinurie zwischen 3,5% und 84% der insgesamt 851 untersuchten Patienten. Als Risikofaktoren der Proteinurie wurden hochdosiertes Cisplatin, Ifosfamid und die Ganzkörperbestrahlung identifiziert (Kooijmans et al., 2019). In einer retrospektiven Analyse von 25 pädiatrischen Patienten während der allogenen HSZT wiesen 3 (12%) eine Proteinurie auf (Chen et al., 2023). In der vorliegenden Arbeit stiegen die Gesamtprotein-Konzentrationen referenziert auf das Kreatinin im Urin bereits während der Konditionierungstherapie stark an mit Maximalwerten in beiden Gruppen um den Tag der HSZT bis ca. Tag +14 nach der HSZT. In der alloHSZT-Gruppe stiegen die mittleren Konzentrationen weiter bis zu einem Maximum an Tag +21 nach der HSZT. Über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg wiesen die

Patienten eine erhöhte Ausscheidung von Protein über den Urin auf. Darunter zeigten die Albumin/Kreatinin-Konzentrationen im Spontanurin intermittierend erhöhte mittlere Werte in beiden Studiengruppen auf, mit Maxima zwischen Tag 0 bis Tag +14 nach der HSZT.

In pädiatrischen HSZT-Patienten mit einem medianen Alter von 13,6 Jahren (Spannweite 3,9-42 Jahre; davon 10 älter als 16 Jahre) wurde in der Langzeitbeobachtung ein und zwei Jahre nach erfolgreicher HSZT die Prävalenz für eine erhöhte Ausscheidung von α 1-Mikroglobulin in jeweils etwa 40% der Patienten beobachtet (Patzner et al., 2001). In einer Langzeit-Nachbeobachtung von 18 jungen erwachsenen Patienten im median 18 Jahre (10,3 bis 22,1 Jahre) nach erfolgter autologe ($n=15$) oder allogener ($n=3$) HSZT zeigte sich im Vergleich mit einer altersgleichen Kontrollkohorte, bestehend aus 18 gesunden jungen Erwachsenen, dass die transplantierten Patienten zwar gleichwertige glomeruläre Filtrationsraten (basierend auf Cystatin-C-Konzentrationen im Blut) sowie Elektrolyt- und Aminosäureausscheidungen, jedoch im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöhte Albumin-Ausscheidungen ($p=0,001$), einen höheren diastolischen Blutdruck ($p=0,003$), eine niedrigere Phosphat-Reabsorption ($p=0,0014$) und höhere Ausscheidung von α 1-Mikroglobulin ($p=0,038$) aufwiesen. Die Ausscheidung von α 1-Mikroglobulin war dabei positiv korreliert mit fortschreitender Zeit nach HSZT ($p=0,01$). Insgesamt schlussfolgern die Autoren, dass die Nierenfunktion der Patienten nach der HSZT zufriedenstellend sei, jedoch die zunehmende Ausscheidung von α 1-Mikroglobulin zeige, dass sich die glomeruläre und tubuläre Funktion im Verlauf nach der HSZT zunehmend verschlechtere (Frisk et al., 2010).

4.3 Akute und chronische Nierenschädigungen

In einer Studie an 94 allogenen transplantierten Kindern (mittleres Alter 12,7 Jahre) wurde der CKD-Status der Patienten nach 2 Jahren nach der HSZT evaluiert. Hier wurde die CKD anhand der eGFR ($GFR < 90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$), berechnet mit verschiedenen Berechnungsformeln unter Berücksichtigung von Serum-Kreatinin, Serum-Cystatin C, und beidem in Kombination. Die Albuminurie wurde in dieser Studie entgegen der KDIGO-Empfehlungen nicht berücksichtigt. Basierend auf der Schwartz-Kurz-Formel wurde eine CKD in 9,4% der Patienten diagnostiziert. Unter Berücksichtigung von Serum-Cystatin C lag eine CKD in 76,6% der Patienten vor, und unter Berücksichtigung von sowohl Serum-Cystatin C und -Kreatinin in 26% (Gadashova et al., 2023). Die große Streuung dieser Ergebnisse in Abhängigkeit von den zu Grunde liegenden Messparametern unterstreicht einmal mehr die Relevanz der spezifischen und sensitiven Erfassung der eGFR, insbesondere in diesem speziellen Patientenkollektiv. Eine retrospektive Studie von insgesamt 166 zwischen 2003 und 2017 allogenen transplantierten Patienten (Jugendliche und junge Erwachsene) untersuchte die Nierenfunktion mit Fokus auf die CKD zwischen 1 und 10 Jahren nach der HSZT. Von 61 Patienten mit vollständiger funktioneller Untersuchung der Niere wiesen 27 (44,3%) der Patienten eine CKD auf, davon 5 mit einer $GFR < 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ (da Silva Selistre et al., 2022). In der vorliegenden Studie wiesen zum Ende des Beobachtungszeitraumes etwa 20 bis 50% der Patienten (je nach zugrunde liegender eGFR-Berechnung) ein hohes bis sehr hohes Risiko für eine CKD auf.

Die akute Nierenschädigung wurde in einem systematischen Review an zwölf Kohortenstudien mit insgesamt 2.159 pädiatrischen HSZT-Fällen untersucht. Die geschätzte kombinierte Inzidenz von AKI und schwerer AKI (Stadium AKI III) betrug 51% (95% KI 39-64%) bzw. 12% (95%CI 4-24%), was in etwa der Bereich der

vorliegenden Arbeit entspricht, je nach Bewertungsmaßstab. Die geschätzte Inzidenz von AKI auf der Grundlage der unterschiedlichen AKI-Kriterien wurde dabei wie folgt angegeben (Tabelle 20):

Tabelle 20. Geschätzte mittlere AKI-Inzidenz in pädiatrischen HSZT-Patienten ((Li et al., 2023).

| AKI-Kriterium | geschätzte mittlere AKI-Inzidenz [%] | 95% KI [%] |
|---------------|--------------------------------------|------------|
| RIFLE | 61 | 40-82 |
| AKIN | 64 | 49-79 |
| KDIGO | 51 | 2-100 |

In der Gesamtschau wurde also festgestellt, dass knapp über die Hälfte aller Kinder im Rahmen der HSZT einen akuten Nierenschaden erlitten, in knapp über 10% wurde ein schwerer akuter Nierenschaden festgestellt. Obschon die Autoren betonen, dass keine signifikante Korrelation des Publikationsjahres und der Inzidenz für die AKI zu identifizieren war, ist zu erwarten, dass mit dem Fortschritt der Medizin auch das AKI-Risiko erwartbar sinkt (Li et al., 2023).

4.4 Bestimmung der Nierenfunktion im Vergleich

Ein der ersten Studien, die die 24h-Kreatinin-Clearance zur Bewertung der Nierenfunktion in Kindern untersuchte, war eine Studie an 31 Kindern und jungen Erwachsenen zwischen 5,3 bis 20,8 Jahren. In dieser Studie wurde die GFR-Berechnung mittels Inulin-Clearance mit der GFR-Schätzung mittels 24h-Kreatinin-Clearance unter Berücksichtigung der individuellen Körpergröße der Patienten verglichen. Hier zeigte sich, dass die eGFR basierend auf der Kreatinin-Clearance die gemessene GFR im Mittel um $31,6 \pm 20,8 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ überschätzte (Hellerstein et al., 1992). Auch in der vorliegenden Arbeit zeigen sich starke Differenzen im Vergleich der verwendeten eGFR-Berechnungsmethoden, bzw. der 24h-Kreatinin-Clearance. So bewegen sich die Ausgangswerte der eGFR bei stationärer Aufnahme im Bereich

zwischen 70 und über $150 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^2$ und die 24h-Kreatinin-Clearance um ca. $100 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^2$. Dabei zeigt sich das größte Maß an Übereinstimmung der Kreatinin-Clearance mit der Schwartz-Cystatin-Formel mit einem Ausgangswert von knapp über $100 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^2$. Dies zeigt sich über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg.

In einer kleinen Kohorten-Studie an 17 japanischen pädiatrischen Patienten wurden Messwerte der Inulin-basierten GFR mit den Resultaten der geschätzten GFR unter Berücksichtigung von Serum-Kreatinin, Serum-Cystatin C, β_2 -Mikroglobulin, 24h-Kreatinin-Clearance, und mit der CKiD verglichen. Die Berechnungen erfolgten an Hand der ursprünglichen Schwartz-Formel (Schwartz et al., 1987), der Schwartz-Kurz-Formel (Schwartz et al., 2009) und der Uemura-Formel für japanische Kinder (Uemura et al., 2014). Die Bestimmungen der GFR wurden 20 Tage vor geplanter allogener HSZT und 20 Tage vor stationärer Entlassung nach der HSZT durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Schätzungen nach Schwartz jeweils gute Genauigkeiten der Übereinstimmungen zeigen innerhalb von ca. 30% Abweichung von der Berechnung der Inulin-basierten GFR. Jedoch konnte nur die 24h-Kreatinin-Clearance und die CKiD eine gute mittlere Abweichung (ca. $\pm 8,5\%$) und eine 95% Übereinstimmung mit der Inulin-basierten, errechneten GFR erzielen (Matsuoka et al., 2020).

In einer kürzlich veröffentlichten Kurzkommunikation zu einer Studie an bislang 19 pädiatrischen Patienten (mittleres Alter 9,5 Jahre; Spannweite 1,9-15,9), die eine Chemotherapie mit Ifosfamid, Cisplatin oder beiden Therapeutika erhalten hatten, wurde eine neue Berechnungsformel evaluiert, die referenziert wurde gegen die GFR-Berechnung basierend auf der Technetium-Isotopen-Clearance ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierte Diethylentriaminpentaessigsäure) als internem Standard. Die von den Autoren

benannte CysPed-Formel berücksichtigt die Cystatin-C- und Kreatinin-Konzentration im Serum zusammen mit dem Körpergewicht der Patienten, anstelle der in der Schwartz-Kurz- und der Schwartz-Cystatin-Formel verwendeten Körperlänge. Verglichen wurde die Güte der eGFR-Bestimmung der CysPed-Formel mit der von Schwartz und Kollegen 2012 vorgestellten Schwartz-sCysC-Formel, die ausschließlich auf der Cystatin-C-Konzentration im Serum basiert (Schwartz et al., 2012) und der ursprünglichen Schwartz-Formel von 1987, die ausschließlich auf der Serum-Kreatinin-Konzentration beruht (Schwartz et al., 1987). Die Messungen erfolgten als Baseline vor der Chemotherapie und am Ende der Behandlung. Leider geben die Autoren keine genauen Informationen über das Chemotherapie-Regime, dennoch zeigen sie, dass die GFR am Ende der Therapie im Mittel um $35,3 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ sank im Vergleich zur Baseline. In der vorliegenden Arbeit ist – je nach zu Grunde liegender Berechnungsformel, ein Absinken der eGFR um zwischen 10 und 20 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ im Vergleich zwischen Ausgangswerten vor der HSZT und zum Ende des Beobachtungszeitraumes zu verzeichnen. Die Autoren zeigen, dass die von Ihnen vorgeschlagene CysPed-Formel unter Berücksichtigung des Körpergewichtes statt der Körperlänge, die sensitivere und genauere Übereinstimmung mit der berechneten GFR liefert, als die Vergleichsformeln (Lambert et al., 2023). Obgleich größere Kohortenstudien notwendig sind für eine valide Evaluation legen die Ergebnisse dieser Studie die Verwendung dieser aktualisierten Berechnungsmethode für das spezielle Patientenkollektiv innerhalb der pädiatrischen HSZT nahe.

Die aktuelleren Studien, die die eGFR-Bestimmung mit GFR-Berechnungen anhand von internen Standards vergleichen, liefern enorm wertvolle Daten (Lambert et al., 2023, Matsuoka et al., 2020). Sie zeigen, dass die Messgenauigkeit der 24h-Kreatinin-Clearance (innerhalb 10%) der Messgenauigkeit der eGFR-Schätzung über die

verschiedenen Schwartz-Formeln (innerhalb etwa 30%) deutlich überlegen ist während der pädiatrischen HSZT (Matsuoka et al., 2020). Basierend auf diesen veröffentlichten Daten kann für die vorliegende Arbeit geschlussfolgert werden, dass die eGFR-Berechnung mit Hilfe der Schwartz-Cystatin-Formel (Berücksichtigung von Körperlänge, Geschlecht, Serumkonzentrationen von Kreatinin, Harnstoff und Cystatin) die verlässlichsten Daten liefert. Nach der Schwartz-kurz-Formel findet demnach eine Überschätzung der eGFR, und nach der Schwartz-sCysC-Formel eine Unterschätzung der eGFR statt.

Die Daten der Kohortenstudie von Lambert und Kollegen an 18 pädiatrischen Patienten (medianes Alter 9,5 Jahre, Spannweite 1,9 bis 15,9 Jahre), die mit Ifosfamid oder Cisplatin behandelt wurden, legen nahe, statt der Körperlänge, das Körpergewicht der Patienten zu berücksichtigen (Lambert et al., 2023). Aufgrund der kleinen Stichprobe ist eine Verzerrung über den Altersbereich nicht identifizierbar, sodass hier größere Patientenzahlen notwendig sind, um zu überprüfen, ob die Modifikation der Berechnung auch für alle Altersbereiche sinnvoll ist. Dennoch wäre eine Evaluation dieser modifizierten Formel für den Bereich der pädiatrischen HSZT nützlich.

In der Gesamtschau zeigt sich über den Transplantationsverlauf zunächst ein Anstieg der eGFR bis kurz nach Stammzellgabe, der auf die Volumengabe während der Konditionierung zurückzuführen ist. Gleichzeitig zeigte sich in dieser Phase bereits ein Elektrolytverlust sowie Proteinverlust über den Spontanurin, der auf eine beginnende akute tubuläre und glomeruläre Nierenschädigung hinweist. Dies zeigte sich auch im Verlauf im konstanten Anstieg der Substrate im Blut (Harnstoff, Harnsäure, Cystatin, Kreatinin) bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes in beiden Studienkohorten, wobei die Gruppe der allogenen transplantierten Patienten langfristig höhere Werte

aufwies. Das größte Maß an Übereinstimmung der eGFR mit der 24h-Kreatinin-Clearance wies die Berechnung nach der Schwartz-Cystatin-Formel (Berücksichtigung von Körperlänge, Geschlecht, Serumkonzentrationen von Kreatinin, Harnstoff und Cystatin) auf, die zukünftig vorzugsweise für die Schätzung der GFR in diesem Patientenkollektiv verwendet werden sollte. Der Elektrolytverlust war zwar im Spontanurin nachweisbar, ließ sich jedoch nicht im Peripherblut abbilden, was vermutlich auf die Substitution während des stationären Aufenthaltes zurückzuführen ist. Ein potentielles Elektrolyt-Wasting ist daher vornehmlich über den Urin beurteilbar. Der Anteil an Patienten mit hohem bis sehr hohem CKD-Risiko stieg über den Beobachtungszeitraum sukzessive an, was die zunehmende Verschlechterung der Nierenfunktion über die Zeit widerspiegelt. Bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes wiesen ca. 30% der Patienten (basierend auf eGFR-Berechnung nach Schwartz-Cystatin) ein hohes bis sehr hohes Risiko für eine CKD auf, was weiterhin nicht zufriedenstellend sein kann und die Relevanz eines optimalen Monitorings der Nierenfunktion im Rahmen der HSZT sowie die Optimierung hin zu Nieren-schonenderen Therapie-Regimen unterstreicht.

4.5 Limitationen der Arbeit

Die Limitationen dieser Arbeit bestehen in der geringen Patientenzahl in der autoHSZT-Gruppe und der damit ungleichen Gruppen-Größe. Der Vergleich der Nephrotoxizität der beiden Transplantations-Modi ist daher nur eingeschränkt möglich und liefert nur Hinweise, die in größeren Kohortenstudien untersucht werden sollten.

Im Studienverlauf zeigten sich zunehmend Datenverluste durch nicht-durchgeführte Messungen. Da für die Studie keine rein Studien-bedingten Untersuchungen durchgeführt wurden, sondern lediglich auf Routine-Diagnostik-Daten zurückgegriffen

wurde, ergaben sich insbesondere während der nachstationären Kontrollen und zum Ende des Beobachtungszeitraumes sehr kleine Stichproben, sodass hier nur eingeschränkte Aussagen möglich sind, insbesondere für die ohnehin schon kleine Kohorte der autoHSZT-Gruppe. Größte Limitation dieser Arbeit stellt die reine Schätzung der GFR dar, ohne eine GFR-Messung mittels z.B. Inulin-Clearance als Referenz, sodass hier letztlich nur näherungsweise Übereinstimmungen mit der 24h-Clearance zur Beurteilung der Nierenfunktion bestimmt werden konnten. Da die Messung der GFR mittels internem Standard jedoch mit großem finanziellen und personellem Aufwand, und gleichzeitig mit einer großen zusätzlichen Belastung für die Patienten verbunden ist, wurde aus ethischen und ökonomischen Gründen darauf verzichtet, und, basierend auf Ergebnissen von Studien, die die GFR-Messung mit den eGFR-Schätzungen bzw. der 24h-Kreatinin-Clearance verglichen, eine näherungsweise Beurteilung der Nierenfunktion mittels eGFR-Bestimmung akzeptiert.

5 Zusammenfassung

Die Nierenfunktion beeinflusst maßgeblich Therapieentscheidungen, z.B. Konditionierungs- und Prophylaxestrategien, im Rahmen der pädiatrischen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (HSZT). Rund die Hälfte der pädiatrischen Patienten entwickelt während der Transplantation eine akute Nierenschädigung (AKI), wobei über 10% eine schwere AKI erleiden. Chronische Nierenerkrankungen (CKD) können sich 6 Monate bis 10 Jahre nach HSZT entwickeln und betreffen etwa 17% der pädiatrischen HSZT-Patienten. Trotz medizinischer Fortschritte bleibt das AKI-Risiko während der HSZT unverändert hoch und ist mit erhöhter kurz- und langfristiger Mortalität verbunden.

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) als Indikator für die Nierenfunktion wird optimalerweise durch die Clearance eines nicht metabolisierbaren, über das Blut zugeführten Stoff (z.B. Inulin) gemessen, was jedoch Kosten- und Personal-intensiv, sowie für den Patienten belastend ist, und daher im klinischen Alltag ungeeignet. Alternativ liefert die 24h-Kreatinin-Clearance im Sammelurin recht zuverlässige Werte, ist jedoch ebenfalls aufwändig und kostenintensiv. Studien bei pädiatrischen Patienten vor allogener HSZT zeigen, dass Cystatin C-basierte eGFR-Berechnungen genauer sind, als die Schwartz-Formel.

In dieser monozentrischen, prospektiven Studie wurden 139 pädiatrische Patienten (medianes Alter 8,4 Jahre, 0,2 bis 22 Jahre; 47,5% Mädchen) an elf Beobachtungstagen zwischen stationärer Aufnahme vor der allogenen ($n=108$ Patienten; 77,7%) oder autologen ($n=31$ Patienten; 22,3%) HSZT bis Tag +200 nach HSZT untersucht, um die Nierenfunktion anhand verschiedener Biomarker und Berechnungsformeln (GFR-Schwartz-Kurz-Formel, GFR-Schwartz-CystatinC-Formel, GFR-sCysC-Formel, 24h-Kreatinin-Clearance) zu beurteilen. Das übergeordnete Ziel

war die Identifikation der besten Methode zur Messung der Nierenfunktion und frühzeitigen Diagnose von Nierenschädigungen im Rahmen der pädiatrischen HSZT.

Über den Transplantationsverlauf zeigte sich zunächst ein Anstieg der eGFR bis kurz nach Stammzellgabe (Tag 0) in beiden Kohorten, der auf die Volumengabe während der Konditionierung zurückzuführen ist. Gleichzeitig zeigte sich in dieser Phase bereits ein Elektrolytverlust sowie Proteinverlust über den Spontanurin, der auf eine beginnende akute tubuläre und glomeruläre Nierenschädigung hinweist. Dies zeigte sich auch im Verlauf im konstanten Anstieg der Substrate im Blut (Harnstoff, Harnsäure, Cystatin, Kreatinin) bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes in beiden Studienkohorten, wobei die Gruppe der allogenen transplantierten Patienten langfristig schlechtere Werte aufwies. Das größte Maß an Übereinstimmung der eGFR mit der 24h-Kreatinin-Clearance wies die Berechnung nach der Schwartz-Cystatin-Formel (Berücksichtigung von Körperlänge, Geschlecht, Serumkonzentrationen von Kreatinin, Harnstoff und Cystatin) auf, die zukünftig vorzugsweise für die Schätzung der GFR in diesem Patientenkollektiv verwendet werden sollte. Der Elektrolytverlust war zwar im Spontanurin nachweisbar, ließ sich jedoch nicht im Peripherblut abbilden, was vermutlich auf die Substitution während des stationären Aufenthaltes zurückzuführen ist. Ein potentiell Elektrolyt-Wasting ist daher vornehmlich über den Urin beurteilbar. Der Anteil an Patienten mit hohem bis sehr hohem CKD-Risiko stieg über den Beobachtungszeitraum sukzessive an von ca. 10% bei stationärer Aufnahme bis auf ca. 30% an Tag +200 nach HSZT, was die zunehmende Verschlechterung der Nierenfunktion über die Zeit widerspiegelt. Dies kann weiterhin nicht zufriedenstellend sein und unterstreicht die Bedeutung der Relevanz eines optimalen Monitorings der Nierengesundheit im Rahmen der HSZT sowie die Optimierung hin zu Nierenschonenderen Therapie-Regimen.

6 Literatur

- ABRAHAMSON, M., OLAFSSON, I., PALSDOTTIR, A., ULVSBÄCK, M., LUNDWALL, A., JENSSON, O. & GRUBB, A. 1990. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J*, 268, 287-94.
- AISA, Y., MORI, T., NAKAZATO, T., SHIMIZU, T., YAMAZAKI, R., IKEDA, Y. & OKAMOTO, S. 2005. Effects of immunosuppressive agents on magnesium metabolism early after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation*, 80, 1046-50.
- ALGERI, M., MERLI, P., LOCATELLI, F. & PAGLIARA, D. 2021. The Role of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Leukemia. *J Clin Med*, 10.
- ARGYROPOULOS, C. P., CHEN, S. S., NG, Y. H., ROUMELIOTI, M. E., SHAFFI, K., SINGH, P. P. & TZAMALOUKAS, A. H. 2017. Rediscovering Beta-2 Microglobulin As a Biomarker across the Spectrum of Kidney Diseases. *Front Med (Lausanne)*, 4, 73.
- AUGUSTYNOWICZ, M., BARGENDA-LANGE, A., KAŁWAK, K., ZWOLIŃSKA, D. & MUSIAŁ, K. 2019. Markers of acute kidney injury in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Adv Clin Exp Med*, 28, 1111-1118.
- BALASSA, K., DANBY, R. & ROCHA, V. 2019. Haematopoietic stem cell transplants: principles and indications. *Br J Hosp Med (Lond)*, 80, 33-39.
- BETHGE, W. A., EYRICH, M., MIELKE, S., MEISEL, R., NIEDERWIESER, D., SCHLEGEL, P. G., SCHULZ, A., GREIL, J., BUNJES, D., BRECHT, A., KUBALL, J., SCHUMM, M., VUCINIC, V., WIESNETH, M., BONIG, H., WESTINGA, K., BIEDERMANN, S., HOLTKAMP, S., KARITZKY, S., MALCHOW, M., SIEWERT, C., HANDGRETINGER, R. & LANG, P. 2022. Results of a multicenter phase I/II trial of TCR $\alpha\beta$ and CD19-depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for adult and pediatric patients. *Bone Marrow Transplant*, 57, 423-430.
- BIANCHETTI, M. G., KANAKA, C., RIDOLFI-LÜTHY, A., WAGNER, H. P., HIRT, A., PAUNIER, L., PEHEIM, E. & OETLIKER, O. H. 1990. Chronic renal magnesium loss, hypocalciuria and mild hypokalaemic metabolic alkalosis after cisplatin. *Pediatr Nephrol*, 4, 219-22.
- BOUTTEN, A., BARGNOUX, A.-S., CARLIER, M.-C., DELANAYE, P., ROZET, E., DELATOUR, V., CAVALIER, E., HANSER, A.-M., FROISSART, M., CRISTOL, J.-P. & PIÉRONI, L. 2013. Enzymatic but not compensated Jaffe methods reach the desirable specifications of NKDEP at normal levels of creatinine. Results of the French multicentric evaluation. *Clinica Chimica Acta*, 419, 132-135.
- CALISKAN, Y., BESISIK, S. K., SARGIN, D. & ECDER, T. 2006. Early renal injury after myeloablative allogeneic and autologous hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 38, 141-7.
- CARUSO BROWN, A. E., COHEN, M. N., TONG, S., BRAVERMAN, R. S., ROONEY, J. F., GILLER, R. & LEVIN, M. J. 2015. Pharmacokinetics and safety of intravenous cidofovir for life-threatening viral infections in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother*, 59, 3718-25.
- CHEN, R. Y., LI, X. Z., LIN, Q., TANG, H. Y., CUI, N. X., JIANG, L., DAI, X. M., CHEN, W. Q., DENG, F., HU, S. Y. & ZHU, X. M. 2023. Pathological evaluation of renal complications in children following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr*, 23, 186.

CHENG, J. C., SCHULTHEISS, T. E. & WONG, J. Y. 2008. Impact of drug therapy, radiation dose, and dose rate on renal toxicity following bone marrow transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 71, 1436-43.

CHIESA, R. & BERNARDO, M. E. 2022. Haematopoietic stem cell gene therapy in inborn errors of metabolism. *Br J Haematol*, 198, 227-243.

COCKCROFT, D. W. & GAULT, M. H. 1976. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 16, 31-41.

COLE, B. R., GIANGIACOMO, J., INGELFINGER, J. R. & ROBSON, A. M. 1972. Measurement of renal function without urine collection. A critical evaluation of the constant-infusion technic for determination of inulin and para-aminohippurate. *N Engl J Med*, 287, 1109-14.

DA SILVA SELISTRE, L., RENARD, C., BACCHETTA, J., GOUTAGNY, M. P., HU, J., CARLA DE SOUZA, V., BERTRAND, Y., DUBOURG, L. & DOMENECH, C. 2022. Teenagers and young adults with a past of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation are at significant risk of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*, 37, 1365-1375.

DALLE, J. H. & PEFFAULT DE LATOUR, R. 2016. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes. *Int J Hematol*, 103, 373-9.

DELANAYE, P., CAVALIER, E., POTTEL, H. & STEHLÉ, T. 2023. New and old GFR equations: a European perspective. *Clin Kidney J*, 16, 1375-1383.

DÖRING, M., HARTMANN, U., ERBACHER, A., LANG, P., HANDGRETINGER, R. & MÜLLER, I. 2012. Caspofungin as antifungal prophylaxis in pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. *BMC Infect Dis*, 12, 151.

ENGLISH, M. W., SKINNER, R., PEARSON, A. D., PRICE, L., WYLLIE, R. & CRAFT, A. W. 1999. Dose-related nephrotoxicity of carboplatin in children. *Br J Cancer*, 81, 336-41.

FAGHIHI, T., IRAVANI, M., SHAMSHIRI, A. R., HADJIBABAIE, M., MOUSAVI, S. A., ALIMOGHADDAM, K. & GHAVAMZADEH, A. 2009. Serum electrolyte changes at engraftment time in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Transplant*, 14, 51-7.

FALCON, C. P., BROGLIE, L., PHELAN, R., CHOI, S. W., AULETTA, J. J. & CHEWNING, J. H. 2020. Infection prophylaxis patterns following pediatric autologous hematopoietic stem cell transplantation: A survey of Pediatric Transplant and Cell Therapy Consortium centers. *Pediatr Transplant*, 24, e13821.

FERRARI, S., PIERETTI, F., VERRI, E., TOLENTINIS, L., CESARI, M., VERSARI, M., ZOLEZZI, C., LAMANNA, G. & BACCI, G. 2005. Prospective evaluation of renal function in pediatric and adult patients treated with high-dose ifosfamide, cisplatin and high-dose methotrexate. *Anticancer Drugs*, 16, 733-8.

FINKEL, M., GOLDSTEIN, A., STEINBERG, Y., GRANOWETTER, L. & TRACHTMAN, H. 2014. Cisplatin nephrotoxicity in oncology therapeutics: retrospective review of patients treated between 2005 and 2012. *Pediatr Nephrol*, 29, 2421-4.

FRISK, P., ARVIDSON, J. & NEVEUS, T. 2010. Glomerular and tubular function in young adults treated with stem-cell transplantation in childhood. *Pediatr Nephrol*, 25, 1337-42.

FUJIEDA, M., MATSUNAGA, A., HAYASHI, A., TAUCHI, H., CHAYAMA, K. & SEKINE, T. 2009. Children's toxicology from bench to bed--Drug-induced renal injury (2): Nephrotoxicity induced by cisplatin and ifosfamide in children. *J Toxicol Sci*, 34 Suppl 2, Sp251-7.

GADASHOVA, A., TUNÇAY, S. C., ÖZEK, G., HAKVERDI, G., KANSOY, S., KABASAKAL, C. & AKSOYLAR, S. 2023. Long-term kidney outcomes in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation assessed with estimated glomerular filtration rate equations, creatinine levels, and cystatin C levels. *J Bras Nefrol*, 45, 60-66.

GROLL, A. H., PANA, D., LANTERNIER, F., MESINI, A., AMMANN, R. A., AVERBUCH, D., CASTAGNOLA, E., CESARO, S., ENGELHARD, D., GARCIA-VIDAL, C., KANERVA, J., RITZ, N., ROILIDES, E., STYCZYNSKI, J., WARRIS, A. & LEHRNBECHER, T. 2021. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol*, 22, e254-e269.

GUDER, W. G. & HOFMANN, W. 2008. Clinical role of urinary low molecular weight proteins: their diagnostic and prognostic implications. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 241, 95-8.

GUMBERT, S. D., KORK, F., JACKSON, M. L., VANGA, N., GHEBREMICHAEL, S. J., WANG, C. Y. & ELTZSCHIG, H. K. 2020. Perioperative Acute Kidney Injury. *Anesthesiology*, 132, 180-204.

GÜNAY, A., ÜNAL, A., DEMIRPOLAT, E., DURAN, E. & YERER, M. B. 2023. Risk factors for early onset acute kidney injury after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation and the role of drug-drug interactions. *Eur J Hosp Pharm*.

HELLERSTEIN, S., ALON, U. & WARADY, B. A. 1992. Creatinine for estimation of glomerular filtration rate. *Pediatr Nephrol*, 6, 507-11.

HINGORANI, S. 2016. Renal Complications of Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med*, 374, 2256-67.

HINGORANI, S., GUTHRIE, K. A., SCHOCH, G., WEISS, N. S. & MCDONALD, G. B. 2007. Chronic kidney disease in long-term survivors of hematopoietic cell transplant. *Bone Marrow Transplant*, 39, 223-9.

HOULIND, M. B., ANDERSEN, O. & IVERSEN, E. 2024. Cystatin C to Creatinine Ratio and Measured GFR in Hospitalized Older Adults. *Am J Kidney Dis*.

INOSE, R., TAKAHASHI, K., TAKAHASHI, M., SUGIMOTO, T., NANNO, S., HINO, M. & NAGAYAMA, K. 2022. Long-term use of foscarnet is associated with an increased incidence of acute kidney injury in hematopoietic stem cell transplant patients: A retrospective observational study. *Transpl Infect Dis*, 24, e13804.

JANOWSKI, R., KOZAK, M., JANKOWSKA, E., GRZONKA, Z., GRUBB, A., ABRAHAMSON, M. & JASKOLSKI, M. 2001. Human cystatin C, an amyloidogenic protein, dimerizes through three-dimensional domain swapping. *Nat Struct Biol*, 8, 316-20.

KAL, H. B. & VAN KEMPEN-HARTEVELD, M. L. 2006. Renal dysfunction after total body irradiation: dose-effect relationship. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 65, 1228-32.

KANDURI, S. R., CHEUNGPASITPORN, W., THONGPRAYOON, C., BATHINI, T., KOVVURU, K., GARLA, V., MEDAURA, J., VAITLA, P. & KASHANI, K. B. 2020. Incidence and mortality of acute

kidney injury in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Qjm*, 113, 621-632.

KLAUS, R., NIYAZI, M. & LANGE-SPERANDIO, B. 2021. Radiation-induced kidney toxicity: molecular and cellular pathogenesis. *Radiat Oncol*, 16, 43.

KNIJNENBURG, S. L., MULDER, R. L., SCHOUTEN-VAN MEETEREN, A. Y., BÖKENKAMP, A., BLUFPAND, H., VAN DULMEN-DEN BROEDER, E., VEENING, M. A., KREMER, L. C. & JASPERS, M. W. 2013. Early and late renal adverse effects after potentially nephrotoxic treatment for childhood cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd008944.

KOLVE, H., AHLKE, E., FEGELER, W., RITTER, J., JÜRGENS, H. & GROLL, A. H. 2009. Safety, tolerance and outcome of treatment with liposomal amphotericin B in paediatric patients with cancer or undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *J Antimicrob Chemother*, 64, 383-7.

KOOIJMANS, E. C., BÖKENKAMP, A., TJAHHADI, N. S., TETTERO, J. M., VAN DULMEN-DEN BROEDER, E., VAN DER PAL, H. J. & VEENING, M. A. 2019. Early and late adverse renal effects after potentially nephrotoxic treatment for childhood cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 3, Cd008944.

KOOIJMANS, E. C. M., VAN DER PAL, H. J. H., PLUIJM, S. M. F., VAN DER HEIDEN-VAN DER LOO, M., KREMER, L. C. M., BRESTERS, D., VAN DULMEN-DEN BROEDER, E., VAN DEN HEUVEL-EIBRINK, M. M., LOONEN, J. J., LOUWERENS, M., NEGGERS, S. J. C., RONCKERS, C., TISSING, W. J. E., DE VRIES, A. C. H., KASPERS, G. J. L., BÖKENKAMP, A., VEENING, M. A. & ON BEHALF OF THE DUTCH LATER STUDY, G. 2022. Long-Term Tubular Dysfunction in Childhood Cancer Survivors; DCCSS-LATER 2 Renal Study. *Cancers (Basel)*, 14.

LA ROCCA, U., BARBERI, W., DI ROCCO, A., GIOVANNETTI, G., NERI, A., SANTILIO, I., CARMINI, D., QUATTROCCHI, L., GOZZER, M., BAFTI, M. S., RICCI, R., GIRELLI, G., FOÀ, R., IORI, A. P. & COLUZZI, S. 2022. Immuno-hematological monitoring after allogeneic stem cell transplantation: a single-center, prospective study of 104 patients. *Blood Transfus*, 20, 404-413.

LAM, M. & ADELSTEIN, D. J. 1986. Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients treated with cisplatin. *Am J Kidney Dis*, 8, 164-9.

LAMBERT, M., ALONSO, M., MUNZER, C., ZIMMICH, M. C., MALARD, L., GAMBART, M., CASTEX, M. P., MARTINS, C., PASQUET, M. & CHATELUT, E. 2023. Prospective validation of an equation based on plasma cystatin C for monitoring the glomerular filtration rate in children treated with cisplatin or ifosfamide for cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*.

LAMEIRE, N. H., LEVIN, A., KELLUM, J. A., CHEUNG, M., JADOUL, M., WINKELMAYER, W. C. & STEVENS, P. E. 2021. Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int*, 100, 516-526.

LANG, P. & SCHLEGEL, P.-G. 2021. Stammzelltransplantation bei pädiatrischen soliden Tumoren. *Der Onkologe*, 27, 464-469.

LARSSON, A., MALM, J., GRUBB, A. & HANSSON, L. O. 2004. Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest*, 64, 25-30.

LASKIN, B. L., NEHUS, E., GOEBEL, J., FURTH, S., DAVIES, S. M. & JODELE, S. 2014. Estimated versus measured glomerular filtration rate in children before hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 20, 2056-61.

LATERZA, O. F., PRICE, C. P. & SCOTT, M. G. 2002. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem*, 48, 699-707.

LATOCH, E., KONOŃCZUK, K., MUSZYŃSKA-ROŚLAN, K., TARANTA-JANUSZ, K., WASILEWSKA, A., SZYMCZAK, E., TROCHIM, J. & KRAWCZUK-RYBAK, M. 2021. Urine NGAL and KIM-1-Tubular Injury Biomarkers in Long-Term Survivors of Childhood Solid Tumors: A Cross-Sectional Study. *J Clin Med*, 10.

LE BRICON, T., THERVET, E., FROISSART, M., BENLAKEHAL, M., BOUSQUET, B., LEGENDRE, C. & ERLICH, D. 2000. Plasma cystatin C is superior to 24-h creatinine clearance and plasma creatinine for estimation of glomerular filtration rate 3 months after kidney transplantation. *Clin Chem*, 46, 1206-7.

LEOWATTANA, W. 2019. Antiviral Drugs and Acute Kidney Injury (AKI). *Infect Disord Drug Targets*, 19, 375-382.

LEVEY, A. S., CORESH, J., TIGHIOUART, H., GREENE, T. & INKER, L. A. 2020. Measured and estimated glomerular filtration rate: current status and future directions. *Nat Rev Nephrol*, 16, 51-64.

LI, Z., LIU, J., JING, B., SHEN, W., LIU, P., LIU, Y. & HAN, Z. 2023. Incidence of acute kidney injury after hematopoietic stem cell transplantation in children: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*, 182, 3511-3517.

LU, R., SHI, Y., YANG, M., YANG, N., HE, S., XIN, L., QIN, Y., LI, H., ZENG, L., ZOU, K., YANG, C., HUANG, L., SHI, W., QIU, X., LU, X. & ZHANG, L. 2023. Occurrence and influencing factors of cyclosporine A on the kidney injury following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*, 122, 110633.

LUGTHART, G., JORDANS, C. C. E., DE PAGTER, A. P. J., BRESTERS, D., JOL-VAN DER ZIJDE, C. M., BENSE, J. E., VAN ROOIJ-KOUWENHOVEN, R. W. G., SUKHAI, R. N., LOUWERENS, M., DORRESTEIJN, E. M. & LANKESTER, A. C. 2021. Chronic kidney disease ten years after pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Kidney Int*, 100, 906-914.

LV, L. Z. 2023. The urinary RNA atlas of patients with chronic kidney disease. *Sci Rep*, 13, 19084.

MALMGREN, L., ÖBERG, C., DEN BAKKER, E., LEION, F., SIÓDMIAK, J., ÅKESSON, A., LINDSTRÖM, V., HEROU, E., DARDASHTI, A., XHAKOLLARI, L., GRUBB, G., STREVENSSON, H., ABRAHAMSON, M., HELMERSSON-KARLQVIST, J., MAGNUSSON, M., BJÖRK, J., NYMAN, U., ÄRNLÖV, J., RIDEFELT, P., ÅKERFELDT, T., HANSSON, M., SJÖSTRÖM, A., MÅRTENSSON, J., ITOH, Y., GRUBB, D., TENSTAD, O., HANSSON, L. O., OLAFSSON, I., CAMPOS, A. J., RISCH, M., RISCH, L., LARSSON, A., NORDIN, G., POTTEL, H., CHRISTENSSON, A., BJURSTEN, H., BÖKENKAMP, A. & GRUBB, A. 2023. The complexity of kidney disease and diagnosing it - cystatin C, selective glomerular hypofiltration syndromes and proteome regulation. *J Intern Med*, 293, 293-308.

MATSUOKA, D., HIRABAYASHI, K., MURASE, T., SAITO, S., HIDAKA, Y. & NAKAZAWA, Y. 2020. Assessment of kidney function using inulin-based and estimated glomerular filtration rates before and after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer*, 67, e28733.

MORALES-ALVAREZ, M. C. 2020. Nephrotoxicity of Antimicrobials and Antibiotics. *Adv Chronic Kidney Dis*, 27, 31-37.

MUSIAŁ, K., AUGUSTYNOWICZ, M., MIŚKIEWICZ-MIGOŃ, I., KAŁWAK, K., USSOWICZ, M. & ZWOLIŃSKA, D. 2020. Clusterin as a New Marker of Kidney Injury in Children Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation-A Pilot Study. *J Clin Med*, 9.

MUSIAŁ, K., STOJANOWSKI, J., MIŚKIEWICZ-BUJNA, J., KAŁWAK, K. & USSOWICZ, M. 2023. KIM-1, IL-18, and NGAL, in the Machine Learning Prediction of Kidney Injury among Children Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation-A Pilot Study. *Int J Mol Sci*, 24.

OEVERMANN, L. & HANDGRETINGER, R. 2012. New strategies for haploidentical transplantation. *Pediatr Res*, 71, 418-26.

OTT DE BRUIN, L. M., LANKESTER, A. C. & STAAL, F. J. T. 2023. Advances in gene therapy for inborn errors of immunity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 23, 467-477.

OTTO, H. H. & SCHIRMEISTER, T. 1997. Cysteine Proteases and Their Inhibitors. *Chem Rev*, 97, 133-172.

PÄDIATRISCHE ARBEITSGEMEINSCHAFT FÜR STAMMZELLTRANSPLANTATION UND ZELLTHERAPIE (PAS&ZT) DEUTSCHLAND. 2020. *Kooperatives Pädiatrisches Register für Stammzell Transplantationen der Pädiatrischen Arbeitsgemeinschaft - Annual Report 2020* [Online]. Available: https://www.gpoh.de/sites/gpoh/content/e6/e13/e53/e242617/PRSZT_Jahresbericht2020_V2.1.pdf [Accessed August 4th 2022].

PATZER, L., RINGELMANN, F., KENTOUICHE, K., FUCHS, D., ZINTL, F., BRANDIS, M., ZIMMERHACKL, L. B. & MISSELWITZ, J. 2001. Renal function in long-term survivors of stem cell transplantation in childhood. A prospective trial. *Bone Marrow Transplant*, 27, 319-27.

POTTEL, H. 2017. Measuring and estimating glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol*, 32, 249-263.

PUTRA, O. N., SAPUTRO, I. D. & DIANA, D. 2021. Rifle Criteria For Acute Kidney Injury In Burn Patients: Prevalence And Risk Factors. *Ann Burns Fire Disasters*, 34, 252-258.

RAINA, R., HERRERA, N., KRISHNAPPA, V., SETHI, S. K., DEEP, A., KAO, W. M., BUNCHMAN, T. & ABU-ARJA, R. 2017. Hematopoietic stem cell transplantation and acute kidney injury in children: A comprehensive review. *Pediatr Transplant*, 21.

ROBLES, N. R., LOPEZ GOMEZ, J., GARCIA PINO, G., VALLADARES, J., HERNANDEZ GALLEGO, R. & CERZO, I. 2021. Alpha-1-microglobulin: Prognostic value in chronic kidney disease. *Med Clin (Barc)*, 157, 368-370.

RUBIN, J., WIDE, K., REMBERGER, M. & GUSTAFSSON, B. 2005. Acute neurological complications after hematopoietic stem cell transplantation in children. *Pediatr Transplant*, 9, 62-7.

RUGGIERO, A., FERRARA, P., ATTINÀ, G., RIZZO, D. & RICCARDI, R. 2017. Renal toxicity and chemotherapy in children with cancer. *Br J Clin Pharmacol*, 83, 2605-2614.

RULE, A. D., BERGSTRALH, E. J., SLEZAK, J. M., BERGERT, J. & LARSON, T. S. 2006. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int*, 69, 399-405.

SAITOH, E., SABATINI, L. M., EDDY, R. L., SHOWS, T. B., AZEN, E. A., ISEMURA, S. & SANADA, K. 1989. The human cystatin C gene (CST3) is a member of the cystatin gene family which is localized on chromosome 20. *Biochem Biophys Res Commun*, 162, 1324-31.

SCHWARTZ, G. J., BRION, L. P. & SPITZER, A. 1987. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am*, 34, 571-90.

SCHWARTZ, G. J., HAYCOCK, G. B., EDELMANN, C. M., JR. & SPITZER, A. 1976. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics*, 58, 259-63.

SCHWARTZ, G. J., MUÑOZ, A., SCHNEIDER, M. F., MAK, R. H., KASKEL, F., WARADY, B. A. & FURTH, S. L. 2009. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*, 20, 629-37.

SCHWARTZ, G. J., SCHNEIDER, M. F., MAIER, P. S., MOXEY-MIMS, M., DHARNIDHARKA, V. R., WARADY, B. A., FURTH, S. L. & MUÑOZ, A. 2012. Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. *Kidney Int*, 82, 445-53.

SHORE, N., KHURSHID, R. & SALEEM, M. 2010. Alpha-1 microglobulin: a marker for early detection of tubular disorders in diabetic nephropathy. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 22, 53-5.

SIMONSEN, O., GRUBB, A. & THYSELL, H. 1985. The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest*, 45, 97-101.

SKINNER, R. 2011. Nephrotoxicity--what do we know and what don't we know? *J Pediatr Hematol Oncol*, 33, 128-34.

STENGER, W., KÜNKELE, A., NIEMANN, M., TODOROVA, K., PRUß, A., SCHULTE, J. H., EGGERT, A. & OEVERMANN, L. 2020. Donor selection in a pediatric stem cell transplantation cohort using PIRCHE and HLA-DPB1 typing. *Pediatr Blood Cancer*, 67, e28127.

STEUBL, D., BLOCK, M., HERBST, V., NOCKHER, W. A., SCHLUMBERGER, W., SATANOVSKIJ, R., ANGERMANN, S., HASENAU, A. L., STECHER, L., HEEMANN, U., RENDERS, L. & SCHERBERICH, J. 2016. Plasma Uromodulin Correlates With Kidney Function and Identifies Early Stages in Chronic Kidney Disease Patients. *Medicine (Baltimore)*, 95, e3011.

STYCZYŃSKI, J., TRIDELLO, G., KOSTER, L., IACOBELLI, S., VAN BIEZEN, A., VAN DER WERF, S., MIKULSKA, M., GIL, L., CORDONNIER, C., LJUNGMAN, P., AVERBUCH, D., CESARO, S., DE LA CAMARA, R., BALDOMERO, H., BADER, P., BASAK, G., BONINI, C., DUARTE, R., DUFOUR, C., KUBALL, J., LANKESTER, A., MONTOTO, S., NAGLER, A., SNOWDEN, J. A., KRÖGER, N., MOHTY, M. & GRATWOHL, A. 2020. Death after hematopoietic stem cell transplantation: changes over calendar year time, infections and associated factors. *Bone Marrow Transplant*, 55, 126-136.

TESTI, A. M., MOLETI, M. L., ANGI, A., BIANCHI, S., BARBERI, W. & CAPRIA, S. 2023. Pediatric Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Safety, Efficacy, and Patient Outcomes. Literature Review. *Pediatric Health Med Ther*, 14, 197-215.

UEMURA, O., NAGAI, T., ISHIKURA, K., ITO, S., HATAYA, H., GOTOH, Y., FUJITA, N., AKIOKA, Y., KANEKO, T. & HONDA, M. 2014. Creatinine-based equation to estimate the glomerular filtration rate in Japanese children and adolescents with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*, 18, 626-33.

UKT, Z. 2009. Vademecum Kreatinin-Clearance.

VERMASSEN, T., GEBOES, K., LUMEN, N., VAN PRAET, C., ROTTEY, S. & DELANGHE, J. 2024. Comparison of different estimated glomerular filtration rates for monitoring of kidney function in oncology patients. *Clin Kidney J*, 17, sfae006.

VLASAKOVA, K., ERDOS, Z., TROTH, S. P., MCNULTY, K., CHAPEAU-CAMPREDON, V., MOKRZYCKI, N., MUNIAPPA, N., GU, Y. Z., HOLDER, D., BAILEY, W. J., SISTARE, F. D. & GLAAB, W. E. 2014. Evaluation of the relative performance of 12 urinary biomarkers for renal safety across 22 rat sensitivity and specificity studies. *Toxicol Sci*, 138, 3-20.

WEI, J., WANG, B., WANG, H., MENG, L., ZHAO, Q., LI, X., XIN, Y. & JIANG, X. 2019. Radiation-Induced Normal Tissue Damage: Oxidative Stress and Epigenetic Mechanisms. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 3010342.

WIERCINSKA, E., QUADE-LYSSY, P., HÜMMER, C., BEIFUß, J., AKARKACH, K., POPPE, C., OLEVSKA, V., DZIOŃEK, J., LAHNOR, H., BOSIO, A., PAPANIKOLAOU, E. & BONIG, H. 2023. Automatic generation of alloreactivity-reduced donor lymphocytes and hematopoietic stem cells from the same mobilized apheresis product. *J Transl Med*, 21, 849.

YU, Z. P., DING, J. H., CHEN, B. A., LIU, B. C., LIU, H., LI, Y. F., DING, B. H. & QIAN, J. 2010. Risk factors for acute kidney injury in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Chin J Cancer*, 29, 946-51.

ZAPPITELLI, M., PARVEX, P., JOSEPH, L., PARADIS, G., GREY, V., LAU, S. & BELL, L. 2006. Derivation and validation of cystatin C-based prediction equations for GFR in children. *Am J Kidney Dis*, 48, 221-30.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Diese Arbeit wurde an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen durchgeführt. Die Konzeption des Projektes und der wissenschaftlichen Fragestellung, die Beantragung des Ethikvotums sowie das übergeordnete Projektmanagement erfolgte durch Prof. Dr. Döring und Dr. Cabanillas. Hiermit erkläre ich, dass ich folgende Punkte eigenständig zu dieser Arbeit beigetragen habe: Erhebung der Daten aus den klinischen Erfassungssystemen für Labor- und klinische Daten, Übertragung der Daten in Tabellenkalkulationsprogrammen, Kategorisierung der Daten und Vorbereitung für die statistische Berechnung, bildhafte und tabellarische Darstellungen der Ergebnisse, Literaturrecherche, Erstellung der Dissertationsschrift. Die statistische Berechnung der Ergebnisse wurde nach Beratung durch einen Biostatistiker und nach Anleitung durch Prof. Dr. und Dr. Cabanillas durchgeführt. Folgende Punkte wurden mit Unterstützung von Prof. Dr. Döring und Dr. Cabanillas durchgeführt: Planung der Datenerhebung, Datenerhebung, Interpretation der Daten, kritische Revision der Dissertationsschrift, Darstellung der Daten als Poster-Präsentation für den EBMT-Kongress. Die Datensammlung wurde von ärztlichen und pflegerischen Mitarbeitern der Station 16 unterstützt. Die Aufklärung zur Studienteilnahme und Rekrutierung erfolgte durch Prof. Dr. Döring.

Datum, Ort

Unterschrift

8 Veröffentlichungen

8.1 Kongressbeiträge

Cabanillas Stanchi KM, Cabanillas Stanchi JA, Grimm P, Gansel M, Schneider V, Rieflin N, Joachim S, Feucht J, Oberwegner S, Schleicher N, Michaelis S, Abele M, Dornhan J, Gruber L, Däschle A, Thérond L, Glogowski P, Seitz C, Gessner M, Buder K, Weitz M, Lang P, Handgretinger R, Döring M: Assessment of kidney function using different estimated glomerular filtration rates during pediatric hematopoietic stem cell transplantation. 49. Jahrestreffen der European Society for Blood and Marrow Transplantation 23. – 26. April 2023, Paris, Frankreich

Danksagung

Vorab gilt mein Dank Prof. Dr. Rupert Handgretinger und Prof. Dr. Peter Lang für die Möglichkeit, diese Promotionsarbeit mit den Daten der Stammzelltransplantationsstation an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin anfertigen zu können.

Prof. Dr. Michaela Döring danke ich von Herzen für die exzellente wissenschaftliche Betreuung, den ausgesprochen bereichernden fachlichen Diskurs, und vor allem die herzliche, persönliche Begleitung durch diese Arbeit.

Allen Pflegerinnen und Pflegern, Ärztinnen und Ärzten, und allen anderen Mitarbeitern der Station 16, danke ich sehr herzlich für die großartige Unterstützung bei der Sammlung der Daten, insbesondere der Sammelurine. Vielen, herzlichen Dank!

Allen Familien und Kindern, die sich trotz ihrer unglaublich belastenden Situation bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen gilt mein großer Dank!

Zuletzt möchte ich meiner Familie danken, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit zu allen Zeitpunkten maximal unterstützt und ermutigt hat.