

Aus der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen

Abteilung Kinderheilkunde I mit Poliklinik

(Schwerpunkt: Hämatologie, Onkologie, Gastroenterologie, Nephrologie,  
Rheumatologie)

**Der Zusammenhang zwischen Body-Mass-Index und  
transplantationsassoziierten Ereignissen bei Kindern und  
Jugendlichen mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Stetter, Timo**

**2025**

Dekan                      Professor Dr. B Pichler

1. Berichterstatter:      Professorin Dr. M. Döring  
2. Berichterstatter:      Professor Dr. F. Neunhoeffler

Tag der Disputation:    24.09.2024



# Inhalt

Abbildungsverzeichnis .....	6
Tabellenverzeichnis .....	7
Abkürzungsverzeichnis .....	7
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>9</b>
1.1 Hintergrund und Relevanz der Arbeit.....	9
1.2 Hämatopoetische Stammzelltransplantation .....	9
1.2.1 Autologe Stammzelltransplantation .....	10
1.2.2 Allogene Stammzelltransplantation.....	10
1.2.3 Haploidente Stammzelltransplantation .....	11
1.3 Transplantationsassoziierte Komplikationen im Rahmen der HSZT.....	11
1.4 Infektionen im Rahmen der HSZT .....	14
1.5 Der (nicht) schützende gastrointestinale Trakt und dessen Infektionen .....	16
1.6 Ernährungszustand von Kindern .....	18
1.7 Wissenschaftliche Zielsetzung.....	20
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>23</b>
2.1 Ethische Grundlagen und Datenschutz .....	23
2.2 Studiendesign und Patientenkollektiv .....	23
2.3 Patientenrekrutierung .....	24
2.4 Einschlusskriterien .....	24
2.5 Ausschlusskriterien .....	24
2.6 Beobachtungszeitraum und -Tage.....	24
2.7 Patientencharakteristika .....	25
2.8 BMI-Perzentilen und BMI-Kategorie .....	25
2.9 Transplantationsassoziierte Komplikationen.....	27
2.9.1 Veno-Occlusive Disease (deutsch: Lebervenenverschlusskrankheit) .....	27
2.9.2 Graft-versus-Host-Disease (deutsch: Transplant-gegen-Wirt-Krankheit) .....	27
2.9.3 Mukositis .....	29
2.9.4 Thrombotische Mikroangiopathie (TMA).....	30
2.9.5 Sepsis .....	30

2.9.6	Bakteriämie .....	32
2.9.7	Virämie .....	32
2.9.8	Invasive fungal infection (IFI) – invasive Pilzinfektion .....	33
2.9.9	BK-Virus-Zystitis .....	33
2.9.10	Graft failure – Abstoßung .....	33
2.9.11	Engraftment – Regenerationsphase .....	34
2.10	Erregernachweise .....	34
2.10.1	Virologische Diagnostik .....	34
2.10.2	Mikrobiologische Diagnostik .....	36
2.10.3	Pilzinfektionen .....	37
2.11	Statistik .....	37
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>38</b>
3.1	Patientencharakteristika und Beobachtungszeitraum .....	38
3.1.1	Alter und Geschlecht .....	38
3.1.2	HSZT-Modus und Stammzellspendertyp .....	38
3.1.3	Grunderkrankungen .....	39
3.1.4	Aktueller Krankheitsstatus .....	39
3.1.5	Bestrahlung .....	39
3.1.6	Konditionierung .....	40
3.1.7	GvHD-Prophylaxe .....	40
3.2	Vergleich der BMI-Perzentilen im Verlauf .....	43
3.2.1	Verteilung der Kohorte zu Beginn des Beobachtungszeitraums .....	43
3.2.2	Vergleich der Gewichtsentwicklung anhand der BMI-Perzentilen-Entwicklung .....	43
3.3	BMI-Entwicklung .....	44
3.3.1	Gegenüberstellung der BMI-Entwicklung .....	44
3.4	Engraftment .....	45
3.5	Transplantations-assoziierte Komplikationen .....	47
3.5.1	Lebervenenverschlusskrankheit – VOD .....	47
3.5.2	GvHD .....	48
3.5.3	Mukositis .....	51
3.5.4	Sepsis (SIRS) .....	51
3.5.5	Bakterielle Infektionen und Bakteriämien .....	52

3.5.6	Virusinfektionen und Virämie .....	54
3.5.7	Invasive Pilzinfektionen .....	55
3.5.8	BKV-Zystitis.....	57
3.5.9	Graft Failure .....	58
3.6	Virale Infektionen im Stuhl.....	58
3.6.1	Virusinfektionen im Stuhl .....	58
3.6.2	Adenoviren .....	59
3.6.3	Rotaviren.....	61
3.6.4	Norovirus.....	62
3.7	Bakterielle Infektionen im Stuhl .....	64
3.7.1	Insgesamt im Stuhl aufgetretene bakterielle Infektionen .....	64
3.7.2	Enterobacter cloacae.....	65
3.7.3	Escherichia coli .....	67
3.7.4	Enterococcus faecium .....	69
3.7.5	Klebsiella pneumonia .....	70
3.7.6	Clostridium difficile .....	72
3.7.7	Citrobacter spp. ....	73
3.7.8	Pseudomonas aeruginosa .....	74
3.7.9	Staphylococcus aureus .....	76
3.8	Survival .....	77
3.8.1	Gesamtübersicht Survival.....	77
3.8.2	Survival allogene Transplant-related Mortality .....	77
3.8.3	Survival autolog.....	78
3.8.4	Survival - prozentualer Vergleich allogene vs. autologe HSZT .....	79
4	Diskussion .....	81
4.1	Ernährungszustand der Kinder .....	81
4.2	Das Auftreten von TRAE sowie das Sterblichkeitsrisiko .....	82
4.3	Auftreten von Infektionen systemisch und im GI-Trakt.....	86
4.4	Welche Konsequenz kann man aus der vorliegenden retrospektiven Studie ziehen?.....	93
4.5	Fazit und Ausblick .....	97
5	Zusammenfassung .....	99

6	Literaturverzeichnis.....	101
7	Erklärungen zum Eigenanteil.....	130
8	Veröffentlichungen.....	131
9	Danksagung.....	132

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Beobachtungszeitpunkte der Studie .....	25
Abb. 2:	Darstellung der BMI-Perzentilen-Kategorie.....	44
Abb. 3:	Darstellung der BMI-Entwicklung.....	45
Abb. 4:	Darstellung des Zeitpunkt des Leukozyten-Take .....	46
Abb. 5:	Darstellung des Zeitpunkt des Granulozyten-Take .....	47
Abb. 6:	Aufgetretene Fälle einer VOD.....	48
Abb. 7:	Vergleich der aufgetretenen GvHD.....	49
Abb. 8:	Vergleich der aufgetretenen intestinalen GvHD .....	50
Abb. 9:	Darstellung der aufgetretenen Mukositis-Fälle.....	51
Abb. 10:	Aufgetretene Sepsis- bzw. SIRS-Ereignisse .....	52
Abb. 11:	Bakterielle Infektionen und Bakteriämien.....	53
Abb. 12:	Virale Infektionen und Virämien .....	55
Abb. 13:	Aufgetretene Pilzinfektionen .....	57
Abb. 14:	Abb. der aufgetretenen BKV-Zystitiden .....	57
Abb. 15:	Aufgetretene Graft failures.....	58
Abb. 16:	Darstellung der insgesamt aufgetretenen viralen Infektionen im Stuhl.....	59
Abb. 17:	Darstellung der aufgetretenen <i>Adenovirus</i> -Infektionen im Stuhl .....	60
Abb. 18:	Darstellung der aufgetretenen <i>Rotavirus</i> -Infektionen im Stuhl .....	62
Abb. 19:	Darstellung der aufgetretenen Norovirus-Infektionen im Stuhl .....	63
Abb. 20:	Darstellung der insgesamt aufgetretenen bakteriellen Infektionen im Stuhl .....	65
Abb. 21:	Darstellung der insgesamt aufgetretenen <i>Enterobacter Cloacae</i> Infektionen im Stuhl .....	66
Abb. 22:	: Darstellung der insgesamt aufgetretenen <i>Escherichia Coli</i> Infektionen im Stuhl.....	68
Abb. 23:	Darstellung der insgesamt aufgetretenen <i>Enterococcus faecium</i> Infektionen im Stuhl.....	70
Abb. 24:	Darstellung der insgesamt aufgetretenen <i>Klebsiella pneumoniae</i> Infektionen im Stuhl.....	71
Abb. 25:	Darstellung der insgesamt aufgetretenen <i>Clostridium difficile</i> Infektionen im Stuhl.....	72
Abb. 26:	Darstellung der insgesamt aufgetretenen <i>Citrobacter</i> spp. Infektionen im Stuhl .....	74
Abb. 27:	Darstellung der insgesamt aufgetretenen <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Infektionen im Stuhl .....	75
Abb. 28:	Darstellung der insgesamt aufgetretenen Staphylococcus Aureus Infektionen im Stuhl .....	76
Abb. 29:	Darstellung einer Gesamtübersicht aller verstorbenen und überlebenden Patienten .....	77

Abb. 30: Darstellung des Survivals in der allogenen Gruppe .....	78
Abb. 31: Darstellung des Survival in der autologen Gruppe .....	79
Abb. 32: Prozentuale Gegenüberstellung der verstorbenen Patienten in den Gruppen der allogenen transplantierten vs. der autolog transplantierten Gruppe .....	80

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die Gruppierungen der BMI-Untergruppen basierend auf den definierten Perzentilenbereichen	26
Tabelle 2: Klassifikation der akuten GvHD .....	28
Tabelle 3: Klassifikation der Mukositis .....	30
Tabelle 4: SOFA-Score zur Sepsisdiagnostik .....	31
Tabelle 5: SIRS-Kriterien zur Sepsisdiagnostik .....	31
Tabelle 6: Im Stuhl analysierte Viren und deren Nachweisverfahren .....	36
Tabelle 7: Im Stuhl analysierte allgemeine Bakterien und erweiterte Diagnostik und deren Nachweisverfahren .....	36
Tabelle 8: Patientencharakteristika .....	41
Tabelle 9: Konditionierung und GvHD-Prophylaxe .....	42

## Abkürzungsverzeichnis

ADV	Adenovirus
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
AML	akute myeloische Leukämie
ATG	Anti-Thymozyten-Globulin-Antikörper
BKV	BK-Virus
BMI	Body-Mass-Index
BSPW.	beispielsweise
cm	Zentimeter
CMV	Cytomegalievirus
CRP	C-reaktives Protein
CSA	Cyclosporin A
CTCAE	Common Terminology for Adverse Events
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
GI-Trakt	gastrointestinaler Trakt
GVHD	Graft-versus-Host-Disease

HHV-6	Humanes Herpesvirus 6
HLA	Humanes-Leukozyten-Antigen
HSV	Herpes-Simplex-Virus
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
i.d.R.	in der Regel
IFI	Invasive fungal infection - invasive Pilzinfektion
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MFD	gematchter Elternspender
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MSD	Geschwisterspender
MTX	Methotrexat
MUD	Fremdspender
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PEG	perkutane endoskopisch kontrollierte Gastrostomie
RSV	Respiratorisches-Synzytial-Virus
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA	Sequential Organ Fail Assessment
THG	Thymoglobulin
TMA	Thrombotische Mikroangiopathie
TRAE	transplant-related adverse events - Transplantations-assoziierte unerwünschte Ereignisse
TRM	transplant-related mortality - transplantationsassoziierte Mortalität
u.a.	unter anderem
VOD	Veno-Occlusive-Disease - Lebervenenverschlusskrankheit
VZV	Varizella-Zoster-Virus
Z.B.	zum Beispiel

# 1 Einleitung

## 1.1 Hintergrund und Relevanz der Arbeit

Patienten<sup>1</sup> mit Krebserkrankungen haben ein deutlich höheres Risiko, an einer Mangelernährung zu leiden. Unabhängig vom Alter sind etwa 20-75% von einer Mangelernährung betroffen, 10-20% sterben daran (Beirer, 2021, Joffe und Ladas, 2020). Sowohl die bösartige Erkrankung als auch deren Behandlung tragen zur Mangelernährung bei. Die Krebserkrankung führt u.a. zu starken Entzündungen und Katabolismus, wodurch wesentlich mehr Energie verbraucht wird (Aoyagi et al., 2015). Die entsprechenden Therapien, besonders die Chemotherapie und Bestrahlung, führen oftmals zu Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoen und Störungen der Darmschleimhaut sowie des Mikrobioms, wie sie teils bei einer Mukositis oder Graft-versus-Host-Disease (GvHD) auftreten (Wang et al., 2023, Eglseer et al., 2020). Insbesondere die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) als Therapie und vor allem die dafür nötigen intensiven Chemotherapien und/oder Bestrahlungen können hierzu führen (Arends et al., 2017, Roberts und Thompson, 2005, Fuji et al., 2015). Neben der GvHD und der Mukositis kommt es auch oft zu bakteriellen oder viralen Infekten, die aufgrund der gestörten Schleimhautbarriere häufiger zu Blutstrominfektionen führen und dadurch zu einer Erhöhung der Morbidität und Mortalität beitragen können (Heston et al., 2020, Yeung et al., 2022). Sind die Patienten bereits vor der Therapie mangelernährt, so treten Komplikationen gehäuft auf und beeinflussen auch das Risiko zu versterben (Pedretti et al., 2023). Inwiefern anthropometrische Parameter wie das Gewicht in Relation zur Körpergröße auf den Verlauf nach HSZT einen Einfluss auf Infektionsgeschehen und dadurch bedingte Komplikationen haben können, ist an vielen Stellen noch ungeklärt.

## 1.2 Hämatopoetische Stammzelltransplantation

Die hämatopoetische Stammzelltransplantation vereint neben der weitläufig bekannten Knochenmarktransplantation noch weitere Formen der Stammzellübertragung. So gehört auch die

---

<sup>1</sup> Zur besseren Lesbarkeit wird in der gesamten Arbeit das generische Maskulinum genutzt und schließt ausdrücklich weibliche und andere Geschlechtsidentitäten mit ein, solange nicht explizit auf ein bestimmtes Geschlecht verwiesen wird.

Übertragung von Blutstammzellen aus peripherem Blut sowie die Transplantation von Nabelschnurblut-Stammzellen dazu und erweitert so das Portfolio an möglichen Transplantationsmodi (Bazinet und Popradi, 2019). Neben der Unterscheidung der Modi wird auch noch zwischen der Herkunft, also dem Spender differenziert. Eine Möglichkeit stellt die autologe HSZT dar, die eine Transplantation in Form von körpereigenen Stammzellen ist. Bei der HSZT mit Zellen von einem anderen Menschen, werden die allogene und die haploidente Form unterschieden (Khaddour et al., 2023).

### *1.2.1 Autologe Stammzelltransplantation*

Im Rahmen einer autologen HSZT erhalten die Patienten zunächst eine Chemotherapie, die die Tumormasse reduzieren und im besten Fall eliminieren soll. Bei Knochenmarkbefall dient die Vorbehandlung der Eradikation der Tumorzellen, um dann die möglichst tumorfreien Zellen zu entnehmen. Als Konditionierung bei der autologen HSZT wird je nach Tumorart entweder ein myeloablatives oder ein nicht-myeloablatives Regime angewandt, was einer reduzierten Chemotherapie entspricht, die nicht alle Zellen zerstört (Gyurkocza und Sandmaier, 2014). Die entnommenen Stammzellen werden anschließend kryokonserviert und den Patienten nach einer Hochdosischemotherapie wieder verabreicht (Khaddour et al., 2023). Die autologe HSZT findet u.a. bei Neuroblastomen, Hodgkin-Lymphomen, Ewing-Sarkomen, verschiedenen Hirntumoren sowie Keimzelltumoren Anwendung (Lang und Schlegel, 2021).

### *1.2.2 Allogene Stammzelltransplantation*

Die bei der allogenen HSZT verwendeten Zellen stammen von gesunden Spendern, deren Humanes-Leukozyten-Antigen (HLA) mit dem des Empfängers kompatibel ist (Giralt und Bishop, 2009). Die Spender sind entweder aus der eigenen Familie oder Fremdspender und werden entsprechend eingeteilt in kompatible Geschwisterspender (englisch: matched sibling donor = MSD), kompatible weitere Familienspender (matched family donor = MFD) und kompatible Fremdspender (matched unrelated donor = MUD). Diese Kategorien werden vergeben, wenn mindestens 9/10, im Idealfall 10/10 HLA mit denen des Empfängers übereinstimmen (Peters et al.,

2005). Bevor die Patienten diese kompatiblen Zellen erhalten, findet meist eine myeloablative Konditionierung statt, die dafür sorgt, dass sowohl das Lymphsystem als auch das blutbildende System komplett ausgeschaltet wird und keine krankhaften Zellen verbleiben (Balassa et al., 2019). Ist dies geschehen, werden die HLA-kompatiblen Zellen transplantiert und ersetzen das bisher krankhaft veränderte System. Die allogene HSZT kommt sowohl bei malignen Erkrankungen, wie zum Beispiel (z.B.) Leukämien und Leukämierезidiven, dem Myelodysplastischen Syndrom, als auch bei benignen Erkrankungen wie beispielsweise (bspw.) Thalassämien, Fanconie-Anämien, Sichelzellanämien oder bei schweren kombinierten Immundefizienz-Syndromen zum Einsatz (Giralt und Bishop, 2009).

### 1.2.3 Haploidente Stammzelltransplantation

Die haploidente HSZT beschreibt ein HSZT-Verfahren, bei dem Zellen eines Spenders verwendet werden, die nicht mit dem HLA des Empfängers kompatibel sind. Bei dieser Form der HSZT stimmt genau ein HLA-Haplotyp des Spenders mit denen des Empfängers überein, womit in sehr vielen Fällen in der Familie potentielle Spender gefunden werden können (Apperley et al., 2016). Diese werden gemäß obiger Nomenklatur als nicht-kompatible Familien-Spender (mismatched family donors = MMFD) bezeichnet. Bei der haploidenten HSZT kommen myeloablative Konditionierungen zum Einsatz, die oft nach der Transplantation durch Gaben des Chemotherapeutikums Cyclophosphamid unterstützt werden, um das Risiko einer GvHD zu reduzieren. (Shabbir-Moosajee et al., 2015). Angewandt wird die haploidente HSZT vorwiegend in Fällen, in denen keine allogene Transplantation möglich ist, da kein passender Spender gefunden werden kann (Ciceri et al., 2019, Massei et al., 2023).

## 1.3 Transplantationsassoziierte Komplikationen im Rahmen der HSZT

Wie bei jeder Therapie, kann es auch bzw. insbesondere bei derart intensiven und tiefgreifenden Therapieverfahren wie der HSZT zu behandlungsbedingten Komplikationen kommen. Im Falle der HSZT werden diese als transplantationsassoziierte Komplikationen unter dem englischen Begriff *transplant-related adverse events* (TRAE, deutsch: Transplantations-assoziierte unerwünschte

Ereignisse) zusammengefasst. Zu den nicht-infektiösen TRAE gehören die *Veno-Occlusive-Disease* (VOD, deutsch: Lebervenenverschlusskrankheit), die *Graft-versus-Host-Disease* (GvHD, deutsch: Transplant-gegen-Wirt-Krankheit), die Mukositis, die Thrombotische Mikroangiopathie (TMA) und die Transplantat-Abstoßung (Graft failure). Die VOD beschreibt eine Komplikation, die nach der Hochdosischemotherapie auftritt, entsprechend dem Namen zu einem Verschluss der Lebervenen führt und sowohl nach allogener als auch nach autologer HSZT auftreten kann (Cheuk, 2012). Diagnostiziert wird die VOD anhand auffälliger Laborparameter wie einer Hyperbilirubinämie sowie einer charakteristischen Symptomkonstellation mit unter anderem (u.a.) einer schmerzhaften Lebervergrößerung und Aszites (Bonifazi et al., 2020, Corbacioglu et al., 2018). Da die VOD in 6-27% der Kinder nach HSZT auftritt und zu einer Mortalität von 23-80% führt (Coppell et al., 2010, Barker et al., 2003, Reiss et al., 2002, Corbacioglu et al., 2020), wird das Fibrinolytikum Defibrotid therapeutisch angewandt und kann in bestimmten Fällen auch prophylaktisch eingesetzt werden (Karagun et al., 2022, Richardson et al., 2017). Die GvHD ist eine häufige und gefürchtete Komplikation mit hohen Mortalitätsraten nach allogener oder haploidenter HSZT, bei der sich alloreaktive T - Zellen gegen verschiedene Zellen im Körper des Empfängers wenden und eine Immunreaktion auslösen (Elhage et al., 2022, Ghimire et al., 2017). Die Immunreaktion äußert sich im Sinne einer Entzündung in den betroffenen Geweben, zu denen u.a. Haut, Leber und Darm gehören. Diese lassen sich anhand eines heutzutage etwas modifizierten Klassifikationssystems basierend auf Glucksberg in je vier organbezogene Stadien und vier darauf aufbauende Gesamtgrade einteilen (Glucksberg et al., 1974, McDonald et al., 1986, Harris et al., 2016). Diese systemische Entzündung wird vorwiegend von  $\alpha\beta$ -T-Zellen ausgelöst und ist in ihrer Intensität sowohl von der Herkunft des Transplantats, der Kompatibilität des HLA, als auch den eingesetzten Konditionierungsregimes abhängig (Schultz et al., 2020, Elhage et al., 2022). Um das Auftreten dieser entzündlichen Systemreaktion zu minimieren, wird mit immunsuppressiven Medikamenten wie u.a. Methotrexat, Cyclosporin, Tacrolimus oder Mycophenolat-Mofetil eine prophylaktische Behandlung durchgeführt (Choi et al., 2010). Neben der Prophylaxe durch diese Medikamente, kann ebenso eine  $\alpha\beta$ -T-Zell-Depletion, also ein Entfernen der Zellen, die die systemische Entzündung

hervorrufen, durchgeführt werden (Sahasrabudhe et al., 2019, Abdelhakim et al., 2017). Kommt es trotz Prophylaxe zur GvHD so wird diese ebenfalls mit Immunsuppressiva therapiert, wobei hier zuerst mit Glucocorticoiden wie z.B. Prednisolon therapiert wird und bei Nicht-Ansprechen auf Antimetabolite, monoklonale Antikörper oder auch extrakorporale Photopherese zurückgegriffen wird (Wolff et al., 2013, Carpenter und Macmillan, 2010). Eine weitere TRAE stellt die Mukositis dar, die im Rahmen der Konditionierung vor der HSZT auftreten kann und als Entzündung der mukosalen Barriere definiert ist (Guberti et al., 2022). Ob eine Mukositis im Rahmen der HSZT auftritt hängt von multifaktoriellen Ursachen wie bspw. die Art und Dosis der verwendeten Chemo- oder Radiotherapie, bereits bestehenden Läsionen, eine veränderte Speichelproduktion sowie Alter, Geschlecht und Konstitution des Patienten ab (Raber-Durlacher et al., 2010). Der Verlauf einer Mukositis selbst kann in fünf Phasen eingeteilt werden, an denen komplexe Mechanismen einer entzündlichen Reaktion ablaufen, die diverse Zytokine und weitere Botenstoffe umfasst (Haverman et al., 2014). Tritt eine Mukositis auf, so wird sie von den Patienten oft als die am schwierigsten zu ertragende Nebenwirkung beschrieben und ist in schwerwiegenden Fällen auch mit einer erhöhten Sterblichkeit von bis zu 20% assoziiert (Bellm et al., 2000, Fanning et al., 2006). Behandelt wird die Mukositis bei Auftreten rein symptomatisch bspw. mit, systemischer Schmerztherapie, Mundspülungen oder Lasertherapie (Miranda-Silva et al., 2021, Guberti et al., 2022, Franco et al., 2023). Eine weitere, jedoch seltenere schwerwiegende TRAE stellt die Transplantatabstoßungsreaktion nach allogener oder haploidenter HSZT dar (Valcárcel D, 2019). Im Falle einer Abstoßung kommt es nach einem Engraftment des hämatopoetischen Systems zum Abfall aller sich im Blut befindlichen Zellen, der sogenannten Panzytopenie, und ebenso zu einer starken Abnahme der Zellen des Knochenmarks bis hin zu einem zellosten Zustand (Tamari, 2019). Die Gründe der Abstoßung sind multifaktoriell und umfassen u.a. nicht-kompatible HLA, die Art der Konditionierung, die vorliegende Erkrankung sowie deren Status zum Zeitpunkt der Transplantation, zu geringe Dosen an übertragenen Zellen und Geschlechtsunterschiede zwischen Spender und Empfänger (Ozdemir und Civriz Bozdağ, 2018). Im Falle einer Abstoßungsreaktion können als Therapieversuch weitere Spenderzellen gegeben werden oder auch eine zweite HSZT durchgeführt

werden (Chen et al., 2022). Weitere Therapieansätze umfassen einen Stammzellboost der bereits transplantierten Zellen, bei der eine Reserve an hämatopoetischen Zellen als zusätzliche Gabe dient, die Infusion von mesenchymalen Stromazellen oder auch von Thrombopoetin-Rezeptor-Antagonisten (Mainardi et al., 2018, Liu et al., 2014, Tang et al., 2018).

#### **1.4 Infektionen im Rahmen der HSZT**

Da im Zuge der Konditionierung für die HSZT das Immunsystem unterdrückt bzw. ausgeschaltet wird, sind die betroffenen Patienten entsprechend deutlich anfälliger für infektiöse Erkrankungen aller Art. Dadurch kommt es zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität (Ferdjallah et al., 2021). Direkt nach der HSZT, solange sich das Immunsystem noch nicht wieder rehabilitiert hat, also vor dem sogenannten Engraftment, besteht ein Mangel an neutrophilen Granulozyten, den man als Neutropenie bezeichnet (Ringdén et al., 2013). Während der Phase der Neutropenie kommt es häufig zu Infektionen mit sowohl grampositiven als auch gramnegativen Bakterien sowie mit Pilzen (Zajac-Spychala et al., 2021). Die Phase des Engraftment geht etwa bis Tag +30 nach HSZT und wird gefolgt von einer Phase in der die Neutropenie beendet ist und die bis etwa Tag +100 andauern kann (Ardura, 2018). In dieser Phase kann es vor allem zu Infektionen mit Viren und insbesondere reaktivierten Viren kommen, die in latenter Form bereits vor der HSZT im Körper des Patienten vorlagen. Zu diesen sich reaktivierenden, latent vorliegenden Viren zählen vor allem das Cytomegalievirus (CMV) sowie das Adenovirus (ADV) (Zajac-Spychala et al., 2021). In der darauffolgenden Spätphase ab Tag +100 nach HSZT ist das Immunsystem weitestgehend wiederhergestellt und wird höchstens durch noch laufende Behandlungen von fortwährenden TRAE, z.B. einer chronischen GvHD, weiter kompromittiert (Sahin et al., 2016). Kommt es in dieser Phase zu Infektionen, so handelt es sich dabei häufig um behüllte bakterielle Erreger oder auch dem Varizella-zoster-Virus (VZV) (Zajac-Spychala et al., 2021, Sahin et al., 2016). Besonders in den ersten beiden Phasen treten gehäuft Blutstrominfektionen auf, wovon der Großteil bakteriellen Ursprungs ist (Heston et al., 2020). Um das Auftreten der Infektionen nach HSZT während des supprimierten Immunsystems zu minimieren, werden diverse Hygienemaßnahmen im Umfeld umgesetzt. Diese Maßnahmen reichen von einfachen Maßnahmen wie Händewaschen über das

Vermeiden von Leitungswasser und speziell aufbereiteten Speisen bis hin zum Aufenthalt in Zimmern mit Überdruck und Filtersystemen (Styczynski et al., 2008, Ifversen et al., 2021). Auch mit Blick auf das Individuum wird versucht möglichst präventiv zu arbeiten, wobei vor allem Screenings auf die jeweiligen Erreger eine große Bedeutung haben, um vor allem multiresistente sowie hochkontagiöse Erreger frühzeitig erkennen und therapieren zu können (Ullmann et al., 2016, Zajac-Spychala et al., 2021). Neben diesen Früherkennungsmaßnahmen und lokalen Präventionen, wird auch eine medikamentöse Prophylaxe eingesetzt. Die konsequente antibiotische Prophylaxe kommt jedoch nicht mehr zum Einsatz, sondern es wird auch im Hinblick auf zunehmende Resistenzen bei Auftreten einer bakteriellen Infektion empirisch behandelt (Groll et al., 2021, Lehrnbecher et al., 2020). Um den häufigsten Pilzinfektionen prophylaktisch entgegenzuwirken, werden Antimykotika wie bspw. Fluconazol oder Voriconazol eingesetzt (Ifversen et al., 2021, Groll et al., 2021). Bei den viralen Erregern kommt es sehr auf den spezifischen Erreger an, ob eine medikamentöse Prophylaxe möglich ist oder nicht. Für die vorwiegend respiratorischen Erreger wie z.B. Influenza und Respiratorisches-Synzytial-Virus (RSV) oder auch das Parvovirus B19 und einige Polyomaviren gibt es keine evidenzbasierten suffizienten antiviralen Prophylaktika (Ullmann et al., 2016, Ifversen et al., 2021). Anders sieht dies beim Herpes-Simplex-Virus (HSV) oder auch bei VZV aus: bei beiden kann mit Aciclovir prophylaktisch vorgegangen werden (Seo et al., 2017). Um auch die häufige Reaktivierung von CMV einzudämmen, kann standardmäßig mit Foscarnet, Ganciclovir, Cidofovir bzw. Valganciclovir behandelt werden. Der Einsatz von Letemovir bei pädiatrischen Patienten erfolgt noch off-label (Kuhn et al., 2023, Styczyński et al., 2021). Mit der Verwendung als off-label ist der Einsatz eines Medikamentes gemeint, das ursprünglich für eine andere Behandlung zugelassen wurde und es noch keine Zulassung für vorgesehene Anwendung gibt. Kommt es trotz der präventiven und prophylaktischen Maßnahmen zu Infektionen, so werden die bakteriellen Erreger antibiogrammgerecht, die viralen Erreger mit den entsprechend wirksamen Virostatika, und die Pilzinfektionen mit einer empirischen, fungiziden Therapie behandelt (Perez et al., 2022, Annaloro et al., 2020, Zajac-Spychala et al., 2021).

## 1.5 Der (nicht) schützende gastrointestinale Trakt und dessen Infektionen

Der gastrointestinale Trakt (GI-Trakt) ist im Normalzustand von über 1000 verschiedenen Bakterien besiedelt, die in ihrer Gesamtheit das sogenannte Mikrobiom bilden (de Vos et al., 2022). Dieses gastrointestinale Mikrobiom besitzt ein sehr dynamisches und zugleich fragiles Gleichgewicht, das für die Gesundheit des gesamten menschlichen Organismus eine große Rolle spielt und bei Ungleichgewicht u.a. zu neurologischen Ausfällen führen kann (Zhu et al., 2020). Das Mikrobiom trägt also eine sehr große Verantwortung und ist an diversen Prozessen beteiligt. Dazu gehört die Verdauung und Herstellung eines Teils der dafür benötigten Enzyme, in die das Mikrobiom und seine Bakterien involviert sind (Valdes et al., 2018). Als Beispiel lässt sich das Bakterium *Escherichia coli* anführen, das u.a. eine Glykosidase produzieren kann, die in der Verdauung bestimmter Nahrungsbestandteile von großem Nutzen ist (Zhao et al., 2022). Zudem ist das Mikrobiom an der Aufrechterhaltung des gastrointestinalen Gleichgewichts beteiligt. Damit wirkt es als Schutz gegenüber sogenannten opportunistischen, also pathologischen Bakterien und Molekülen und nimmt in dieser Barrierefunktion eine gewichtige Rolle im Immunsystem ein (Zhao und Maynard, 2022). Neben dem Mikrobiom ist auch die physische Barriere von großer Bedeutung beim Schutz vor infektiösen oder entzündlichen Prozessen im Magen-Darm-Trakt bzw. von diesem ausgehend. Diese physische Barriere setzt sich aus verschiedenen Schichten zusammen, deren innerste Schicht die Mukosa ist, die somit direkt den möglicherweise vorkommenden pathologischen Erregern ausgesetzt ist und gemäß ihres Namens einen schützenden Schleim produziert (Di Tommaso et al., 2021). Zwischen den unterschiedlichen Abschnitten des GI-Traktes variiert die Zusammensetzung dieses Schleims sowohl in Bezug auf die genauen Komponenten als auch auf die Dicke der Schleimschicht. So gibt es im Dickdarm zwei Schichten, von denen die Innere sich als nahezu undurchlässig für jegliche Bakterien erweist, während es im Dünndarm eine einzelne, deutlich dünnere Schicht gibt, die sich nochmals von Abschnitt zu Abschnitt unterscheidet und nicht kontinuierlich vorliegt (Paone und Cani, 2020). Nach der Mukosa besteht in Form der Epithelzellen eine weitere physische Barriere im GI-Trakt, die mit spezifischen Transportern dafür sorgt, dass die gewünschten Stoffe aus dem gastrointestinalen Trakt aufgenommen und im Körper weiter

verstoffwechselt werden können und dabei keine Erreger den Weg in den Blutkreislauf finden (Di Tommaso et al., 2021). In dieser Schicht befinden sich zudem weitere Zellen, die für das Immunsystem eine große Rolle spielen. So kommen zwischen den epithelialen Zellen auch Lymphozyten und im Dünndarm zusätzlich die sogenannten Paneth-Körnerzellen vor, die zusammen mit den Peyer-Plaques als lymphatisches Gewebe aktiv abwehrend gegenüber unerwünschten Erregern agieren (Mörbe et al., 2021). Insbesondere die Paneth-Zellen sezernieren wichtige Zytokine und Enzyme wie u.a. das Lysozym und Defensin, die in der antimikrobiellen Abwehr eine Schlüsselrolle einnehmen (Di Tommaso et al., 2021, Elphick und Mahida, 2005). Die Abwehr gegenüber opportunistischen Erregern kann nur suffizient funktionieren, solange all diese Zellen regelrecht funktionieren können und sich auch das Mikrobiom im Gleichgewicht befindet. Sowohl Faktoren aus diesem Mikroorganismus selbst, aus dem übrigen menschlichen Organismus, als auch externe Faktoren wie Ernährung, Lebensstil oder Medikamenteneinnahme können dieses Gleichgewicht zerstören und zu Problemen führen sowie das Mikrobiom permanent modifizieren (Bekker et al., 2019, Di Tommaso et al., 2021). Zu diesen Medikamenten, die einen Einfluss auf die Darmbarriere haben, gehören vor allem die in der HSZT eingesetzten zytotoxischen Chemotherapeutika, die sowohl die schützende mukosale Schicht, als auch das Mikrobiom angreifen (Wang et al., 2023, Taur et al., 2012). Die myeloablative Konditionierung wird vermehrt mit einem häufigeren Auftreten einer Störung der Darmbarriere assoziiert (Dandoy et al., 2020). In der Phase der Neutropenie direkt nach erfolgter HSZT ist die Darmbarriere einer großen Dysbalance oder gar Funktionsstörung ausgesetzt und so kommt es vor allem zu bakteriellen gastrointestinalen Infektionen, die mit antibiotischer Therapie behandelt werden müssen (Lee et al., 2008). Die antibiotische Therapie birgt immer das Risiko, dass es zu einem Überhandnehmen des Bakteriums *Clostridium difficile* kommt, was Diarrhoen auslösen und bis zur Pseudomembranösen Colitis führen kann (Weber et al., 2020, Lee et al., 2008). Der Schaden an der Integrität der Darmbarriere, besonders am Mikrobiom, ist zudem mit dem Auftreten einer GvHD assoziiert (Lee et al., 2008, Margolis et al., 2023, Wang et al., 2023). Zum Teil wird die Mikrobiom-Diversität vor HSZT und die exakte Zusammensetzung des Mikrobioms als prädiktiver Faktor für das Auftreten

und die Schwere einer GvHD diskutiert (Masetti et al., 2023, Margolis et al., 2023). Die Störung der mukosalen Barriere kann zudem den Übertritt von Bakterien und anderen Erregern ins Blut ermöglichen und es kann zu vermehrt auftretenden Blutstrominfektionen nach HSZT kommen (Balian et al., 2018). Diese beschriebenen TRAE wie Blutstrominfektionen oder GvHD als Folge einer gestörten Darmbarriere treten vorwiegend im Zeitraum von Tag +30 bis Tag +100 auf (Dandoy et al., 2020).

## **1.6 Ernährungszustand von Kindern**

In Anbetracht dessen, dass 15-30% aller pädiatrischen Patienten an einer Mangelernährung leiden, die nicht selten auf chronische Erkrankungen zurückzuführen ist, gilt es den Ernährungszustand der Patienten der HSZT genauer zu betrachten (Löser, 2011). Beim Ernährungszustand und der körperlichen Entwicklung muss sowohl rein auf die Körpermaße bezogenen Werte ein Blick geworfen werden, als auch auf die Versorgung des jeweiligen Individuums mit einer gesunden, ausgewogenen und makro- sowie mikronährstoffreichen Ernährung (Koletzko et al., 2015). Um bei Kindern den Ernährungszustand zu bewerten, werden oftmals Perzentilen der unterschiedlichen Körpermaße wie etwa Gewicht und Body-Mass-Index (BMI) herangezogen. Neben dem BMI als Messmethode gibt es auch noch vergleichsweise Methoden, wie die nach McLaren oder die Moore-Methode (McLaren und Read, 1972, Moore et al., 1985). Alle drei verfolgen den Ansatz entsprechend der Körpergröße ein Idealgewicht zu bestimmen, wobei sowohl McLaren als auch Moore dabei nicht das Alter berücksichtigen, was im BMI für Kinder jedoch mit berücksichtigt wird (Phillips et al., 2007). Insgesamt hat sich der BMI und die damit verbundene Perzentilen-Bestimmung am ehesten durchgesetzt. Dementsprechend wird auch in der vorliegenden Arbeit mit den BMI-Perzentilen gearbeitet. An diesen Perzentilen orientiert sich die erste Einteilung, ob es sich um einen guten oder einen schlechten Ernährungszustand handelt und ob möglicherweise eine Mangelernährung oder eine starke Abweichung von Normwerten vorliegt. Ein guter Ernährungszustand wird in deutschen Lehrbüchern im Bereich zwischen der 5. und der 90. BMI-Perzentile definiert (Gortner et al., 2018). Ein BMI unterhalb der 5. Perzentile wird als Untergewicht, ein BMI zwischen 90.-97. als Übergewicht und ein BMI oberhalb der 97. Perzentile als Adipositas

angegeben. Einige internationale Studien legen den normwertigen Bereich auch im Bereich der 5.-85. BMI-Perzentile fest (Mokha et al., 2010, Roy et al., 2016, Shibli et al., 2008). Eine Mangelernährung geht mit einem Mangel an Energie einher, wobei es keine einheitliche Definition der Mangelernährung gibt, diese jedoch oft mit einer Unterernährung gleichgesetzt wird (Saunders und Smith, 2010). Die mangelnde Energie ist sowohl für das Wachstum, als auch im Hinblick auf eine intensive und kräftezehrende Therapie, wie die einer HSZT nötig. Je nachdem, wie lange eine Mangelernährung bereits besteht, kann zwischen einer chronischen Form und einer akuten Form unterschieden werden. Bei der akuten Form wird auf das Verhältnis von Gewicht auf Körpergröße geschaut. Bei der chronischen Form wird die Körpergröße mit dem Alter in Bezug gesetzt, da der Mangel derart langanhaltend sein kann, dass es zur Stagnation der Größenzunahme kommt, was im Englischen mit dem Begriff *stunting* beschrieben wird (Klanjsek et al., 2019). Die akute Form wird mit dem englischen Begriff *wasting* betitelt, der eine kürzliche, gravierende Gewichtsabnahme im Kindesalter bezeichnet. Die akute und die chronische Mangelernährung in Kindern führen beide zu einer erhöhten Mortalität, besonders dann, wenn sie gemeinsam auftreten (Briend et al., 2015). Eine weitere anthropometrische Messmethode befasst sich mit der Messung des Oberarmumfangs, die aufgrund der Einfachheit weit verbreitet ist und besonders gut den Verlust an Muskelmasse erfasst, der mit einer Mangelernährung einhergeht (Hayes et al., 2023). Dieser Muskelmasseverlust ist auch mit dem vermehrten Auftreten von Infektionen assoziiert (Briend et al., 2015). Nicht jede Art von Mangelernährung lässt sich jedoch mit anthropometrischen Parametern bestimmen, sondern insbesondere für die Versorgung des Organismus mit Mikronährstoffen wie z.B. Eisen, Zink, Folsäure, Vitamin A, B12, C und D sind Bluttests notwendig, um einen Mangel feststellen zu können, auch wenn dieser sich eventuell bereits mit Symptomen äußert (Berger et al., 2023). Um die Wahrscheinlichkeit eines solchen Mangels abwägen zu können und die Gründe zu eruieren, kommen Fragebögen zum Einsatz wie in Deutschland u.a. in der „Kinder-Ernährungsstudie zur Erfassung des Lebensmittelverzehr“ (KiESEL-Studie) oder der „Ernährungsstudie als KiGGS-Modul“ (EsKiMo-Studie) im Rahmen der „Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland“ (KiGGS 2) (Schienkiewitz et al., 2018, Sarvan et al., 2017). Als Beispiel, dass nicht

nur der anthropometrische Ernährungszustand wichtig ist, lässt sich die Beobachtung anführen, dass ein Mangel an Vitamin D bei Kindern, die eine HSZT benötigen, zu einem schlechteren Überleben führt (Hansson et al., 2014). Die ideale Ernährung bei pädiatrischen Onkologie-Patienten ist aktuell Forschungsgegenstand, da es relativ wenige Daten dazu gibt. In Bezug auf die Versorgung mit Makronährstoffen wie Kohlenhydrate, Fette und Proteine, wird empfohlen, diese der Diät anderer Kinder im gleichen Alter und gleichen Geschlechts anzugleichen (Fabozzi et al., 2022, Podpeskar et al., 2023). Vereinzelt wird auch von Vorteilen einer erhöhten Proteinzufuhr berichtet (Jotterand Chaparro et al., 2023, Sundar et al., 2021). Bei den Mikronährstoffen ist die Datenlage im pädiatrischen Onkologie-Bereich ebenso gering, es wird jedoch von Vorteilen der Supplementation von Glutamin, Vitamin D, Vitamin B6 und Selen berichtet (Podpeskar et al., 2023). Wie oben bereits beschrieben, gibt es für Vitamin D Studien, die einen Mangel als kritisch im Zusammenhang mit einer HSZT sehen. Bei Patienten ohne einen derartigen Mangel wird aber aktuell keine Zugabe als Nahrungsergänzungsmittel empfohlen, auch wenn Vitamin D positiv auf ein dysfunktionales Immunsystem wirkt (Podpeskar et al., 2023). Bei erwachsenen, onkologischen Patienten wird Glutamin als protektiver Faktor gegenüber einer Mukosaschädigung, wie er auch im Rahmen der Konditionierung einer HSZT gehäuft auftritt, diskutiert (Tang et al., 2022, Anderson und Lalla, 2020). Auch bei der pädiatrischen HSZT konnten Vorteile durch eine Glutamin-Supplementation festgestellt werden (Aquino et al., 2005, Muratore et al., 2023). Um die Schädigung der Mukosa so gering wie möglich zu halten, wird empfohlen, wann immer möglich, den Patienten eine enterale Ernährung nach HSZT zukommen zu lassen, da eine parenterale Ernährung eher zu einer Atrophie der gastrointestinalen Mukosa führt (Zama et al., 2020, Muratore et al., 2023).

## **1.7 Wissenschaftliche Zielsetzung**

Die aktuelle Datenlage liefert nur bedingt Antworten darauf, inwiefern der Ernährungszustand respektive die gemessenen anthropometrischen Parameter einen Einfluss auf das Auftreten von TRAE und Infektionen sowie der damit verbundenen Sterblichkeitsrate bzw. Überlebenschancen haben. Bei der GvHD gibt es sowohl Daten, die von einem größeren Risiko bei Untergewichtigen berichten, als auch Daten, die ein größeres Risiko bei Übergewichtigen

nach HSZT sehen (Yaseri et al., 2021, Nakao et al., 2014). Rein auf pädiatrische Patienten bezogene Studien, gibt es allerdings nur wenige und wenn, dann beziehen diese sich auf Spezialfälle wie den einer Nabelschnurbluttransplantation (Lu et al., 2023, Paviglianiti et al., 2018). Blickt man auf die Mukositis, so finden sich ebenfalls unterschiedliche Daten, die teils von einem vermehrten Auftreten einer Mukositis bei Untergewichtigen nach autologer HSZT (Kranjčec et al., 2020) berichten, teils aber auch von einem gewichtsunabhängigen Risiko bei allen Kindern mit primärer Immundefizienz ausgehen (dos Santos Nunes Pereira et al., 2022). Daten, die sich nicht nur auf eine Transplantationsart oder eine Krankheitsentität beziehen, liegen bis dato nicht vor. Für die VOD liegen ebenfalls wenige Daten vor, die einen Zusammenhang zwischen anthropometrischen Parametern und dem Risiko untersuchen, wobei tendenziell keine Assoziation erkennbar ist (Koo et al., 2023). In der Literatur fehlen Daten, ob bestimmte Infektionen nach HSZT, sowohl systemisch wie auch auf den GI-Trakt bezogen, unabhängig von Gewichtsparametern und Ernährungszustand auftreten oder es prädisponierte BMI-Gruppen gibt, die einem höheren Risiko ausgesetzt sind. Die Infektionen des GI-Trakts sind bis auf wenige Erreger wie z.B. *Clostridium difficile* in der bisherigen Literatur nur wenig untersucht worden. Arbeiten, die ein großes Spektrum an viralen und bakteriellen Erregern nach pädiatrischer HSZT im GI-Trakt untersuchen, sind sehr rar (Salamonowicz-Bodzioch et al., 2022). Aufgrund dieser aufgeführten Unklarheiten, ergeben sich die folgenden Forschungsfragen, die in der vorliegenden Arbeit erörtert werden sollen.

- Wie entwickelt sich der Gewichts- bzw. Ernährungszustand im Verlauf einer HSZT bei Kindern und Jugendlichen?
- Gibt es BMI-Perzentilen-Gruppen, die einem höheren Risiko für das Auftreten bestimmter TRAE ausgesetzt sind?
- Zeigen sich Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Transplantationsmodi in Bezug auf die Auftretenswahrscheinlichkeiten der TRAE in Abhängigkeit anthropometrischer Parameter?

- Sind bestimmte BMI-Perzentilen-Gruppen häufiger von Infektionen betroffen?
- Wie häufig sind gastrointestinale Infektionen und gibt es einen Zusammenhang zwischen diesen und dem Gewichts- bzw. Ernährungszustand?
- Zeigt sich eine Verbindung zwischen gastrointestinalen Infektionen und systemischen Infektionen, sowie dem Auftreten von TRAE und gibt es hierbei eine BMI-Perzentilen-Gruppe, die vermehrt davon betroffen ist?

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Ethische Grundlagen und Datenschutz**

Diese Analyse wurde in Übereinstimmung mit der Erklärung von Helsinki durchgeführt, die von der 18. WMA-Generalversammlung im Juni 1964 in Helsinki, Finnland, verabschiedet und geändert durch die 64. WMA-Generalversammlung, Fortaleza, Brasilien, Oktober 2013. Die Rechtsgrundlage für die Datenverarbeitung ist Art. 6, 7, 9, 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. Die erhobenen Daten wurden anonymisiert verarbeitet.

Die Genehmigung für diese Analyse wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Tübingen und der Eberhard-Karls-Universität Tübingen erteilt (ID# 948/2021BO2).

### **2.2 Studiendesign und Patientenkollektiv**

In der vorliegenden monozentrischen, retrospektiven Analyse wurden Patientendaten von Kindern und jungen Erwachsenen in der Routinediagnostik und -behandlung des Universitätsklinikum für Kinder- und Jugendmedizin in Tübingen, die zwischen 01/2013 und 12/2021 eine autologe oder allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation erhielten, konsekutiv erhoben und anschließend ausgewertet.

Die erhobenen Daten stammen aus den Patientendokumentationen der jeweiligen Patienten aus dem SAP-System (SAP Netweaver for Windows, Version 7.4 SP/FP Stack 25, sowie EHP7 for SAP ERP 6.0, SAP SE, Walldorf, Deutschland) des Tübinger Universitätsklinikum für Kinder- und Jugendmedizin. Die bereits archivierten Daten stammen aus dem in SAP eingebetteten System d.3 smart explorer (Version 8.1.0 Hotfix 28 (6816) der d.velop AG, Gescher, Deutschland).

Die so erfassten Daten wurden in Microsoft Excel (Microsoft Excel 2019, Version 16 für Windows, Microsoft Deutschland GmbH, München, Deutschland) in pseudonymisierten Tabellen erfasst und

ausgewertet.

### **2.3 Patientenrekrutierung**

Die Patientenrekrutierung, der Patienten im Alter von 0 bis 23 (inkl. CRISPR-Cas bis 31) Jahren, erfolgte retrospektiv und konsekutiv anhand einer fortlaufenden Patientenliste der Patienten, die auf Station 16 der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen eine HSZT erhielten. Für die Prüfung auf Eignung der Patienten, wurden die im Folgenden aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien angewandt. Die hierfür nötigen Daten wurden den Entlass- und Verlaufsbriefen aus der Routinediagnostik und -therapie entnommen. Ebenso wurden aus diesen Briefen und dem oben erwähnten SAP-Dokumentationssystem die weiteren Daten zu den Patientencharakteristika, den angewandten Therapien, den Komplikationen, den mikrobiologischen und viralen Erregern sowie zum Outcome nach Ende des Beobachtungszeitraums gewonnen.

### **2.4 Einschlusskriterien**

- allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation auf Station 16
- autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation auf Station 16

### **2.5 Ausschlusskriterien**

- Normale, orale Nahrungsaufnahme bereits vor HSZT auf Dauer nicht möglich (bei dauerhafter Ernährung über eine Magensonde oder perkutane, endoskopisch kontrollierte Gastrostomie (PEG) Sonde)
- Bekannte gastrointestinale Fehlbildungen oder bereits entfernte gastrointestinale Abschnitte
- Bekannte chronisch entzündliche Darmerkrankungen

### **2.6 Beobachtungszeitraum und -Tage**

Der Beobachtungszeitraum der ganzen Studie bezieht sich auf die Jahre 2013 bis 2021. Für den einzelnen Patienten wurde der Zeitraum ab dem Tag der Aufnahme bis hin zum Tag +200 nach der HSZT bzw. bis zum Versterben der Patienten für die Beobachtung definiert. Insgesamt wurden 5

Beobachtungszeitpunkte definiert (Abb. 1).



**Abb. 1 Beobachtungszeitpunkte der Studie**

Zu jedem dieser Zeitpunkte wurden die Daten der nachgewiesenen Erreger viraler, bakterieller sowie fungaler Art sowohl in Stuhl, Urin, Blut als auch Rachen gesammelt. Jeweils zu den Zeitpunkten 1.), 3.) und 5.) wurden zudem die Körpermaße (Größe (in Zentimeter = cm) und Gewicht (in kg) sowie ggf. Körperoberfläche (in Quadratmeter = m<sup>2</sup>)) erfasst und der Body Mass Index sowie jeweils Perzentilen für die Größe, das Gewicht und den BMI ausgerechnet. Die BMI-, Gewichts- und BMI-Perzentilen-Entwicklung wurden die Zeiträume 1.), 3.) sowie 5.) zugrundegelegt, um Parameter zu haben, die den Verlauf nach der HSZT abbilden.

## 2.7 Patientencharakteristika

Des Weiteren wurden Daten zum Geschlecht, zum HSZT-Modus, zum HSZT-Spender, ob eine Bestrahlung stattfand, die Art der Konditionierung, die durchgeführte GvHD-Prophylaxe, die Grunderkrankung, der aktuelle Krankheitsstatus (Ersterkrankung oder Rezidiv), das Engraftment (deutsch: Regenerationsphase), die TRAE während des Transplantationsprozesses sowie die Daten zu den aufgetretenen Erregern über den oben beschriebenen Beobachtungszeitraum erfasst.

## 2.8 BMI-Perzentilen und BMI-Kategorie

Für die Berechnung der Perzentilen (sowohl BMI, Größe als auch Gewicht) wurde für die Kinder

zwischen 0 und 17,99 Jahren der Ped(z) Kinderarzt-Rechner verwendet (Gräfe, 2021), unter Berücksichtigung von Referenzperzentilen (Neuhauser et al., 2013).

Für die jungen Erwachsenen zwischen 18 und 20 Jahren, wurden die BMI-Perzentilen mittels Online-Rechner ermittelt (MSD Merck & Co., 2023), basierend auf den BMI-Perzentilen des *U.S. Centers for Disease Control and Prevention* (Centers for Disease Control and Prevention, 2022). Für alle Patienten ab einem Alter von 20 Jahren, wurden keinerlei BMI-Perzentilen mehr errechnet, sondern als Vergleichsparameter jeweils die Gewichts- und BMI-Veränderungen herangezogen. Mit den erhobenen Daten wurde ein Vergleich der beiden HSZT-Gruppen durchgeführt. Des Weiteren wurden in diesen beiden Gruppen anhand des Body-Mass-Index (BMI) sieben Unterkategorien eingeführt, welche einen Vergleich des unterschiedlichen Verlaufs nach der eingeleiteten HSZT-Therapie ermöglichen (Tabelle 1).

**Tabelle 1:** Die Gruppierungen der BMI-Untergruppen basierend auf den definierten Perzentilenbereichen

Gruppierung	Perzentilenbereich
Untergruppe 1	< 3. Perzentile
Untergruppe 2	> 3.-10. Perzentile
Untergruppe 3	> 10.-25. Perzentile
Untergruppe 4	> 25.-50. Perzentile
Untergruppe 5	> 50.-75. Perzentile
Untergruppe 6	> 75.-97. Perzentile
Untergruppe 7	> 97. Perzentile

## 2.9 Transplantationsassoziierte Komplikationen

Die aufgetretenen TRAE, die während des Transplantationsprozesses auftraten, wurden in den Arztbriefen anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (Health-and-Services, 2017) klassifiziert. Diese TRAE sowie die Daten zu den aufgetretenen Erregern wurden über den oben beschriebenen Beobachtungszeitraum erfasst.

Die TRAE wiederum umfassen die folgenden transplantationsassoziierten Ereignisse:

### 2.9.1 *Veno-Occlusive Disease (deutsch: Lebervenenverschlusskrankheit)*

Die VOD tritt als schwerwiegende Multi-Organ-Komplikation nach HSZT in der Regel (i.d.R.) innerhalb von vier Wochen nach Konditionierungsstart auf, kann aber auch in seltenen Fällen als late-onset VOD auftreten (Pai et al., 2012). Auslöser dieser Komplikation sind oft bestimmte Chemotherapeutika, insbesondere Busulfan und Melphalan, die im Rahmen der Konditionierung oder Transplantation eingesetzt werden. Die Verstoffwechslung dieser Substanzen erfolgt in der Leber und kann bei Kumulation zum Verschluss der Lebervenen führen (Yiallouros, 2020). Der Verschluss erfolgt mutmaßlich durch eine Schädigung des Endothels der Gefäße. Relevant für die Diagnosestellung sind die modifizierten SEATTLE Kriterien (McDonald et al., 1993, McDonald et al., 1984), die spezifisch an pädiatrische Patienten nach allogener und autologer HSCT angepasst wurden (Corbacioglu et al., 2018). Dazu gehören: Unerklärliche Gewichtszunahme um mindestens 5% des Körpergewichts, Erhöhung der Transaminasen, Anstieg des gesamt Bilirubins, Aszitesbildung, Hepatomegalie, beeinträchtigter Koagulation, einer refraktären Thrombozytopenie und bis hin zu eingeschränkter Nieren- und Lungenfunktion sowie kognitiven Beeinträchtigungen (Corbacioglu et al., 2018, Cairo et al., 2020).

### 2.9.2 *Graft-versus-Host-Disease (deutsch: Transplant-gegen-Wirt-Krankheit)*

Die akute *Graft-versus-Host-Disease* findet innerhalb von 100 Tagen nach der HSZT statt und es kommt dabei zu einer Reaktion der transplantierten Zellen (*graft*) gegen den Organismus des Empfängers (*host*). Dies löst eine entzündliche Reaktion hervor, die vor allem Haut, Darm und Leber, in selteneren Fällen auch Niere und Lunge betrifft. Zur Klassifikation dieser wurde das von

Glucksberg erstellte Klassifikationssystem angewandt (Glucksberg et al., 1974, Harris et al., 2016). Dieses erlaubt eine Stadieneinteilung für die einzelnen Organe sowie eine Gesamtgraduierung. Dabei sind vier Gesamtgrade von I-IV zu unterscheiden, die aufsteigend zwischen leicht (I) über moderat (II) und schwer (III) bis hin zu lebensbedrohlich (IV) differenzieren (Tabelle 2)

Tabelle 2: Klassifikation der akuten GvHD

Die Tabelle zeigt die Klassifikation der akuten GvHD nach Glucksberg et al. 1974; Harris et. Al 2016 in einer modifizierten Version. Aufgeführt sind die Beurteilungskriterien der Stadieneinteilung für Haut, Leber und Darm. Milligramm pro Deziliter = mg/dl; Körperoberfläche = KOF; Kilogramm= kg, Milliliter = ml

Stadium	Haut	Leber (gemessen am Bilirubin mg/dl)	Darm (Stuhlabgang/Tag)
0	Kein aktives erythematöses GvHD Exanthem	<2 mg/dl	Erwachsener: <500 ml/Tag oder <3 Abgänge/Tag Kind: <10 ml/kg/Tag oder <4 Abgänge/Tag
1	Makulopapulöses Exanthem <25% KOF	Bilirubin 2,1-3mg/dl	Erwachsener: 500-999 ml/Tag oder 3-4 Abgänge/Tag Kind: 10-19,9 mg/kg/Tag oder 4-6 Abgänge/Tag
2	Makulopapulöses Exanthem 25-50% KOF	Bilirubin 3,1-6 mg/dl	Erwachsener: 1000-1500 ml/Tag oder 5-7 Abgänge/Tag Kind: 20-30ml/kg/Tag oder 7-10 Abgänge/Tag
3	Makulopapulöses Exanthem >50% KOF	Bilirubin 6,1-15 mg/dl	Erwachsener: >1500 ml/Tag oder >7 Abgänge/Tag Kind: >30ml/kg/Tag oder >10 Abgänge/Tag
4	Generalisiertes Exanthem mit Blasenbildung Desquamation >5% KOF	Bilirubin >15 mg/dl	starke abdominelle Schmerzen mit/ohne paralytischen Ileus und blutigen Stuhl

Gesamtgrad	Charakteristika entsprechend des Gesamtgrades
I (leicht)	Haut Stadium 1-2; keine Leberbeteiligung, keine GI-Beteiligung, deutliche Anstrengung bei normaler Aktivität
II (moderat)	Haut Stadium 1-3; Leber und/ oder GI-Beteiligung Stadium 1, normale Aktivität nicht mehr möglich
III (schwer)	Haut Stadium 2-3; Leber Stadium 2-3; GI-Stadium 2-3, deutliche Einschränkungen, z.T. hilfsbedürftig
IV (lebensbedrohlich)	Haut Stadium 2-4; Leber Stadium 2-4; GI-Stadium 2-4, dauerhafte Hilfe und intensive Betreuung notwendig

Um dem Auftreten einer GvHD möglichst vorzubeugen, wurden routinemäßig je nach Patienten und Therapie folgende Prophylaxen angewandt:

- Cyclosporin A (CSA)
- eine Kombination aus CSA und Methotrexat (MTX)
- Mycophenolat-Mofetil (MMF)
- eine Kombination aus MMF mit CSA und MTX
- Tacrolimus
- Everolimus (selten)
- Everolimus und MMF

Außerdem wurden die beiden Anti-Thymozyten-Globulin-Antikörper (ATG-Grafalon®, ATG-Fresenius®) und Thymoglobulin® (THG) sowohl einzeln als auch in Kombination eingesetzt. Bei beiden Wirkstoffen handelt es sich um T-Zell-depletierende Antikörper, das heißt sie sorgen für eine Hemmung der T-Zell-Reaktion nach dem Erhalt des Transplants. ATG-Grafalon, gewonnen aus Kaninchen, richtet sich dabei mit seinen Antigenen vor allem gegen die Oberflächenproteine CD2, CD3, CD4, CD8, CD11, CD18, CD20, CD25, CD40, CD44 sowie humanes Leukozyten-Antigen DR (HLA-DR) und HLA-Klasse I. THG hingegen richtet sich vorwiegend gegen die Oberflächenproteine CD28, CD29, CD45, CD49, CD98 und CD147 (Turun Song, 2020).

### 2.9.3 Mukositis

Die orale Mukositis ist definiert als eine entzündliche mukosale Läsion, die im Rahmen einer HSZT oder auch bei einer Chemo- oder Radiotherapie als unerwünschte Wirkung auftreten kann und die Lebensqualität durch Aphthen, Ulzera, Schmerzen und Blutungen stark einschränkt (Singh und Singh, 2020). Zur Erfassung gibt es vom National Cancer Institute eine auf Funktion/Symptome sowie klinische Untersuchung basierende CTCAE-Skala von 1-5 sowie von der World Health Organization (WHO) (deutsch: Weltgesundheitsorganisation) eine Skala, die subjektive und objektive Beurteilungskriterien kombiniert (Tabelle 3) (Andrea Bell, 2022).

**Tabelle 3: Klassifikation der Mukositis**

Klassifikation der Mukositis in Schweregrade nach der WHO (modifiziert nach (Andrea Bell, 2022))

Grad	Ausprägung
0	Keine orale Ulzeration
1	Erytheme und Wundsein
2	Ulzerationen, die feste Nahrungsaufnahme noch zulassen
3	Ulzerationen, die lediglich eine flüssige Nahrungsaufnahme zulassen
4	Ulzerationen, die jegliche Nahrungsaufnahme unmöglich machen

#### 2.9.4 Thrombotische Mikroangiopathie (TMA)

Thrombotische Mikroangiopathien sind eine potentiell lebensbedrohliche Komplikation einer HSZT und verschließen durch das Bilden von Thromben kleinste Blutgefäße und sorgen somit für einen Endothelschaden. Besonders die Nieren sind von diesen Thromben sehr stark betroffen und können zu Proteinurie, Hypertension und einem Abfall der glomerulären Filtration führen (Seaby und Gilbert, 2018).

#### 2.9.5 Sepsis

Die Sepsis beschreibt eine dysregulierte Antwort des Immunsystems auf eine Infektion, die besonders im Rahmen einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks zu einer lebensbedrohlichen Organdysfunktion führen kann (Singer et al., 2016, Bracht et al., 2019). Um eine solche Sepsis erfassbar zu machen wird seit 2017/2018 der SOFA-Score (SOFA: Sequential Organ Failure Assesment) angewendet, der es ermöglicht ab mindestens zwei erreichten Punkten eine Sepsis zu diagnostizieren und für den weiteren Verlauf eine Prognose zu formulieren (Tabelle 4). Nach diesen Kriterien wurden im Rahmen des stationären Aufenthalts auch die Infektionen der Patienten in der Routinediagnostik bewertet. Bei den Patienten, die vor der Einführung des SOFA-Scores (2017/2018) auf der Station 16 der Tübinger Kinderklinik behandelt wurden, wurde die Sepsis mittels der zuvor verwendeten SIRS-Kriterien (SIRS: Systemic Inflammatory Response

Syndrome) diagnostiziert. Die Sepsis-Diagnose wurde bei mindestens zwei von vier erfüllten SIRS-Kriterien gestellt (Tabelle 5) (Weis et al., 2017).

**Tabelle 4: SOFA-Score zur Sepsisdiagnostik**

Tabelle mit den Kriterien des SOFA-Score nach (Vincent et al., 1998)

PaO<sub>2</sub>: arterieller Sauerstoffpartialdruck, FiO<sub>2</sub>: inspiratorische Sauerstoffkonzentration, MAD: mittlerer arterieller Druck, ZNS: Zentralnervensystem, \* Dosierung in µg/kg Körpergewicht/min

SOFA-Score-Punkte	0	1	2	3	4
Lunge: PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mmHg (Horowitz-Quotient)	≥ 400	< 400	< 300	< 200 mit maschineller Beatmung	< 100 mit maschineller Beatmung
Gerinnung: Thrombozyten × 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Leber: Bilirubin mg/dl (µmol/l)	< 1,2 (< 20)	1,2–1,9 (20–32)	2,0–5,9 (33–101)	6,0–11,9 (102–204)	> 12,0 (> 204)
Herz/Kreislauf: Hypotension, arterieller Mitteldruck	MAD ≥ 70 mmHg	MAD < 70 mmHg	Dopamin < 5 oder Dobutamin (jede Dosierung)*	Dopamin 5,1–15 oder Adrenalin ≤ 0,1 oder Noradrenalin ≤ 0,1*	Dopamin > 15 oder Adrenalin > 0,1 oder Noradrenalin > 0,1*
ZNS: Glasgow Coma Scale	15	13–14	10–12	6–9	< 6
Niere: Kreatinin mg/dl (µmol/l) oder Diurese	< 1,2 (< 110)	1,2–1,9 (110–170)	2,0–3,4 (171–299)	3,5–4,9 (300–400) oder < 500 ml/d	> 5,0 (> 440) oder < 200 ml/d

**Tabelle 5: SIRS-Kriterien zur Sepsisdiagnostik**

Tabelle mit den Kriterien des SIRS-Score nach (Bone et al., 1992)

°C: Grad Celsius, min: Minute, PaCO<sub>2</sub>: Kohlenstoffdioxid-Partialdruck, mmHg; Millimeter-Quecksilbersäule, mm<sup>3</sup>: Kubikmillimeter

### SIRS-Kriterien

Fieber (≥ 38,0 °C) oder Hypothermie (≤ 36,0 °C)

Tachykardie (Herzfrequenz ≥ 90/min)

Tachypnoe (Frequenz ≥ 20/min) oder Hyperventilation (bestätigt durch Abnahme einer arteriellen Blutgasanalyse mit PaCO<sub>2</sub> ≤ 4,3 kPa bzw. 33 mmHg)

Leukozytose (≥ 12 000/mm<sup>3</sup>) oder Leukopenie (≤ 4 000/mm<sup>3</sup>) oder mehr als 10 % unreife Neutrophile im Differenzialblutbild.

### 2.9.6 Bakteriämie

Der Begriff der Bakteriämie beschreibt den Übertritt bzw. die Präsenz von bakteriellen Erregern in der Blutbahn und ist somit nicht gleichbedeutend mit dem oben erläuterten Begriff der Sepsis, kann jedoch zu einer solchen führen. Anhand der bakteriellen Last kann keine definitive Aussage zur Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Sepsis oder deren eventueller Schwere gemacht werden, es lässt sich somit kein zuverlässiger singulärer Biomarker bestimmen (Hagel et al., 2013). Auch wenn sich zur Wahrscheinlichkeit einer Sepsis keine Aussage treffen lässt, so kann je nachdem wann die Bakteriämie auftritt eine Prognose zu weiteren möglichen Komplikationen gestellt werden. Eine frühe Bakteriämie vor dem Engraftment löst tendenziell eher unter anderem eine schwere Mukositis und Neutropenien aus, während Patienten mit später Bakteriämie nach vollendetem Engraftment häufiger von der GvHD betroffen zu sein scheinen (Gudiol et al., 2014). Die Bakteriämie gehört zu den allerhäufigsten Komplikationen nach HSZT, wobei die Epidemiologie und Prävalenz einzelner Erreger und möglicher Multiresistenzen sehr starke regionale Unterschiede aufweist (Balletto und Mikulska, 2015). Die im Rahmen dieser Auswertung in Tübingen erhobenen Erreger und deren Nachweismethoden ebenso wie die Gewinnung der Blutproben sind in den folgenden Abschnitten noch differenzierter dargestellt.

### 2.9.7 Virämie

Die Virämie beschreibt den Übertritt bzw. die Präsenz von virologischen Erregern in die Blutbahn und ist kongruent zur Bakteriämie nicht per se eine Sepsis, kann jedoch zur Entwicklung einer Sepsis führen. Wie bei der Bakteriämie kann auch bei der Virämie keine zuverlässige Aussage zum Auftreten einer Sepsis und der möglichen Schwere gemacht werden, ebenso gibt es keinen singulären Biomarker (Han et al., 2020). Ähnlich der Bakteriämie kann auch eine Virämie bestimmte Komplikationen im Verlauf einer HSZT triggern und ist ein bedeutender Faktor für die Morbidität und Mortalität der Patienten (Stanojevic et al., 2022). Besonders für eine durch das Zytomegalievirus (CMV) bedingte Virämie sind Assoziationen mit vermehrtem Auftreten einer GvHD festgestellt worden (Annaloro et al., 2020). Zu den klassischen Virämien nach Stammzelltransplantation gehören die CMV, ADV, HSV1/2, HHV-6, EBV, BKV, VZV und Parvovirus B19 - Virämie.

### 2.9.8 Invasive fungal infection (IFI) – invasive Pilzinfektion

Die Pilzinfektionen wurden in IFI (invasive fungal infection deutsch: invasive Pilzinfektionen), entsprechend den aktuellen Richtlinien der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (Donnelly et al., 2020) eingeteilt, wobei es die drei Unterkategorien possible (deutsch: möglich), probable (deutsch: vermutlich) und proven (deutsch: bewiesen) gibt. Die Klassifizierung possible wird bei positivem Antigennachweis vergeben, probable bei Nachweisen in der Bildgebung sowie positivem Antigennachweis gleichzeitig und proven bei einem Nachweis im Gewebe nach einer bioptischen Sicherung. Diese drei Nachweisverfahren wurden bei den Pilzen nur auf die Nachweise von *Candida* spp. und *Aspergillus* spp. angewendet.

### 2.9.9 BK-Virus-Zystitis

Das BK-Virus (BKV), zu der Familie der humanen Polyomaviren gehörend, wird in den ersten Lebensjahren zumeist unbemerkt oder mit allgemeinen Symptomen einer viralen Infektion als Primärinfektion in den Organismus aufgenommen und ruht anschließend in einer latenten Form (Hirsch, 2005). Während der Immunsuppression im Rahmen der HSZT kann es nun zu einer Reaktivierung des BKV kommen, die eine hämorrhagische Zystitis hervorrufen kann. Diese Zystitis, die zu den schweren Komplikationen nach HSZT gehört, kann u.a. Symptome von einer Dysurie, über eine Inkontinenz bis hin zu Nieren- und Blasenschäden verursachen, die in vier Grade eingeteilt werden kann (Mohammadi Najafabadi et al., 2020, Jandial et al., 2021).

### 2.9.10 Graft failure – Abstoßung

Die Abstoßungsreaktion ist eine seltene, jedoch schwere Komplikation nach einer HSZT mit multifaktoriellen Gründen, bei der der Empfänger die erhaltenen Zellen abstößt bzw. diese nicht wie gewünscht anwachsen. Oft sind die Gründe der Abstoßung nicht eruierbar. Zu den möglichen Gründen gehören u.a. imperfekte Bedingungen beim Spendertypus (Eigen-, Fremd-, Geschwister- oder Elternspender), dem HLA-Match, der Spenderquelle, der Anzahl an transplantierten Zellen, der Konditionierung, der zugrundeliegenden Erkrankung, und dem Allgemeinzustand des Patienten (Valcárcel D, 2019, Hutt, 2018). Definiert wird die Abstoßung nach auftretendem Engraftment mit

anschließendem Anstieg des autologen Anteils im peripheren Blut Chimärismus, per Definitionem > 80% autologem Anteil im Gesamtchimärismus (Kogel et al., 2021, Döring et al., 2016). Diese Kriterien wurden in vorliegender Studie zugrunde gelegt.

### 2.9.11 Engraftment – Regenerationsphase

Das Engraftment beschreibt die Phase, in welcher die transplantierten Stammzellen im Knochenmark des Empfängers anwachsen und erstmals neue, funktionierende Blutzellen gebildet werden. Dies geschieht in der Regel etwa zwei bis vier Wochen nach der HSZT. Ein erfolgreiches Engraftment lässt sich an dem Anstieg der Leukozyten, insbesondere an der Anzahl an neutrophilen Granulozyten messen. Ein Anstieg der Granulozyten auf Werte  $>500 \times 10^6 / L$  an drei aufeinanderfolgenden Tagen, wird allgemein hin als erfolgreiche Regeneration gewertet (Hutt, 2018, Yiallourous, 2023).

## 2.10 Erregernachweise

Die für die Analyse verwendeten Erregernachweise wurden allesamt im Rahmen der Routinediagnostik gewonnen. Die mikrobiologischen und virologischen Erregerspektren werden im folgenden Abschnitt einzeln aufgeschlüsselt und erläutert. Der Fokus der Untersuchung lag auf den Erregern im Stuhl, zudem wurden Nachweise von Bakterien bzw. Viren insgesamt im Blut (Bakteriämie/Virämie), Urin und Rachen festgehalten. Die in der Routinediagnostik nachgewiesenen Pilzinfektionen wurden für *Candida* spp. und *Aspergillus* spp. erfasst und gemäß den oben im Kapitel „2.9.8 Invasive fungal infection (IFI) – invasive Pilzinfektion“ beschriebenen Kriterien der EORTC in die drei Kategorien *possible*, *probable* und *proven* eingeteilt.

### 2.10.1 Virologische Diagnostik

Die Probengewinnung im Rahmen der Routinediagnostik der virologischen Erreger erfolgte bei allen transplantierten pädiatrischen Patienten einmal pro Woche bis Tag +100 nach HSCT, bei Auffälligkeiten zweimal pro Woche. Die Standarddiagnostik umfasste die CMV Analyse im Blut, bei klinischer Symptomatik wie z.B. subfebrile Temperaturen, Fieber, unklarer Anstieg von CRP zusätzlich HSV1/2, HHV6, EBV, BKV, VZV, EBV, Parvovirus B19. Ab Tag +100 wurden diese Werte

alle 2 Wochen überprüft. Die Nachweisverfahren im Speziellen je Virus sind gesondert aufgelistet (Tabelle 6). Die für die Routinediagnostik in sterilen Röhrchen gewonnenen Stuhlproben zu je 3-5 g wurden mittels PCR (Polymerase-Kettenreaktion) einmal pro Woche auf ADV im Stuhl getestet. Bei klinischer Symptomatik wie z.B. Diarrhoe erfolgte die zusätzliche Diagnostik auf Rota- und Norovirus. Die Urinproben wurden in sterilen Röhrchen mit einer Menge von 5 ml aufgefangen bei Symptomatik auf BKV und/oder CMV getestet. Die Blutproben wurden jeweils in 2,5 ml EDTA-Monovetten gewonnen (S-Monovette®, Sarstedt AG und Co. KG, Nürnberg, Deutschland). Für die Nachweise aus dem Rachenraum, wurden die Proben entweder durch eine Spüllösung oder durch Abstriche (Lagerung in 2-3 ml Kochsalzlösung) entnommen (Institut für Medizinische Virologie, 2022). Die Nachweise aus dem Rachen wurden vor Stammzelltransplantation sowie im Verlauf bei Symptomatik (z.B. Nachweis im Blut bzw. Husten, subfebrile Temperaturen/Fieber) analysiert.

**Tabelle 6: Im Stuhl analysierte Viren und deren Nachweisverfahren**

NAME DES VIRUS	NACHWEISMETHODE
ADENOVIREN (ADV)	Nukleinsäurenachweis-Tests (NAT) mittels Desoxyribonukleinsäure-Polymerase-Kettenreaktion (DNA-PCR)
ROTAVIREN	NAT mittels Ribonukleinsäure-Polymerase-Kettenreaktion (RNA-PCR)
NOROVIREN	RNA-PCR

### 2.10.2 Mikrobiologische Diagnostik

Aus den in der Routinediagnostik gewonnenen Stuhlproben wurden zudem vom Mikrobiologischen Institut des Universitätsklinikums Tübingen (Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, 2022) die unten aufgeführten bakteriellen Erreger nachgewiesen (Tabelle 7). Die mikrobiologische Routinediagnostik im Stuhl umfasste einmal pro Woche die Untersuchung auf allgemeine Bakterien und Pilze im Stuhl, bei Diarrhoe erfolgte eine erweiterte mikrobiologische Diagnostik. Zudem wurde einmal pro Woche auf allgemeine Bakterien im Rachen getestet.

**Tabelle 7: Im Stuhl analysierte allgemeine Bakterien und erweiterte Diagnostik und deren Nachweisverfahren**

Name des Bakteriums	Nachweismethode
<i>Enterobacter cloacae</i>	Kultureller Erregernachweis
<i>Escherichia coli</i>	Kultureller Erregernachweis
<i>Enterococcus faecium</i>	Kultureller Erregernachweis
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Kultureller Erregernachweis
<i>Clostridium difficile</i>	Kultureller Erregernachweis bei positivem Toxin-Schnelltest Als Teil der erweiterten Diagnostik
<i>Citrobacter</i> spp.	Kultureller Erregernachweis Als Teil der erweiterten Diagnostik
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Kultureller Erregernachweis
<i>Staphylococcus aureus</i>	Kultureller Erregernachweis

### 2.10.3 Pilzinfektionen

Die Erreger aus dem Spektrum der Pilzinfektionen wurden wie oben beschrieben anhand der IFI eingeteilt und es erfolgte demnach der Antigennachweis sowohl von *Aspergillus* ssp. als auch *Candida* ssp. und die Kategorisierung in die drei beschriebenen Gruppen; possible (Antigennachweis), probable (Antigennachweis und auffällige Bildgebung) und proven (bioptische Sicherung nach Probenentnahme). Die Routinediagnostik umfasste einmal pro Woche bis Tag +100 nach HSZT, danach bis Tag +200 zweiwöchentlich die Analyse von *Candida* und *Aspergillus* Antigen im Serum.

## 2.11 Statistik

Statistisch analysiert wurden die Daten aller 365 Probanden, die zuvor wie oben beschrieben in Excel erfasst wurden.

Demographische und krankheitsspezifische Daten wurden deskriptiv analysiert unter Bildung von Median, Mittelwert, Standardabweichungen, Standardfehler, Minima, Maxima und Konfidenzintervall (95%). Signifikant unterschiedliche Verteilungen der Patientencharakteristika oder Auftreten von Infektionen/Komplikationen zwischen den beiden Studiengruppen oder den BMI-Gruppen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Testes identifiziert. Der Test auf Normalverteilung der Studiendaten erfolgte mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Normality-Tests. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen hinsichtlich der BMI-Verteilung der Patienten wurde mit Hilfe des Mann-Whitney-Tests bestimmt. Unterschiede bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der BMI-Perzentilengruppen-Zugehörigkeit wurden durch den Mantel-Cox-LogRank-Test evaluiert.

Diagramme und statistische Tests wurden mit GraphPad Prism Version 9.4.1 (681) für Windows (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA) und R Version 4.2.2 (2022-10-31, Copyright 2022, The R Foundation for Statistical Computing) erstellt. Alle statistischen Tests waren zweiseitig. P-Werte <0,05 (\*), <0,01 (\*\*), <0,001 (\*\*\*) und <0,0001 (\*\*\*\*) wurden als statistisch signifikant definiert.

## 3 Ergebnisse

Insgesamt wurden 365 Patienten in die Analyse der vorliegenden, retrospektiv-monozentrischen Studie eingeschlossen. All diese Patienten bekamen aufgrund von malignen oder nicht malignen Erkrankungen im Rahmen der Routinetherapie entweder eine allogene ( $n=307$ ; 84%) oder autologe ( $n=58$ ; 16%) HSZT. Bei all diesen Patienten wurden die oben aufgeführten Kriterien zu den Patientencharakteristika, zum Transplantationsmodus, Komplikationen und aufgetretenen Infektionen erfasst und ausgewertet (Kapitel 2.7ff). Bei der Patientenrekrutierung wurden keine Patienten ausgeschlossen.

### 3.1 *Patientencharakteristika und Beobachtungszeitraum*

#### 3.1.1 *Alter und Geschlecht*

Die Patienten wurden anhand ihres Aufnahmealters in vier Gruppen aufgeteilt, wobei die erste Gruppe alle Kinder unter sechs Jahren, die zweite Gruppe Kinder von sechs bis elf, die dritte Gruppe Jugendliche von zwölf bis 17 und die vierte Gruppe die jungen Erwachsenen ab 18 Jahren einschloss. Bei den unter sechsjährigen gehörten Patienten 123 (32%) der Gesamtkohorte und 89 (29%) der allogenen sowie 34 (59%) der autologen Gruppe an. Die 112 (30%) sechs- bis elfjährigen Patienten teilten sich in 97 (32%) allogene und 12 (21%) autologe HSZT auf. Bei den 124 (33%) zwölf- bis 18-jährigen befanden sich 112 (36%) in der allogenen und 9 (15%) in der autologen Gruppe. Die über 18-jährigen umfassten insgesamt 20 (5%) Patienten, die sich in 9 (3%) allogene und 3 (5%) autologe HSZT-Patienten aufteilten. Für die Gesamtkohorte ergab sich ein medianes Alter von 9 Jahren (Spannweite 0-23 Jahre). Während der Median des Alters in der allogenen Gruppe bei 10 Jahren (Spannweite 0-23 Jahre) lag, war das mediane Alter in der autologen Gruppe bei 5 Jahren (Spannweite 0-21 Jahre). Von insgesamt 365 in der Studie eingeschlossenen Patienten waren 158 (44%) weiblich und 207 (56%) männlich.

#### 3.1.2 *HSZT-Modus und Stammzellspendertyp*

Von den insgesamt 365 Patienten erhielten 58 (15%) eine autologe und 306 (81%) eine allogene

HSZT. Die allogene HSZT lässt sich weiter in allogenen und haploident transplantierte Patienten unterteilen mit jeweils 190 (50%) bzw. 116 (31%). Die Patienten, die eine HLA-gematchte allogene HSZT erhielten, lassen sich wiederum in Fremdspender (MUD) und Geschwisterspender (MSD) unterteilen, wobei 122 (32%) eine MUD und 66 (17%) eine MSD erhielten. Zudem gab es zwei Patienten (0,5%), die eine allogene HSZT von einem gematchten Elternspender (MFD) erhielten.

### 3.1.3 Grunderkrankungen

Bei 259 (71%) Patienten der Gesamtkohorte lag eine maligne Grunderkrankung vor, während bei 105 (29%) eine benigne Grunderkrankung zugrunde lag. Bei 49 (13%) der maligne erkrankten Patienten lag ein Neuroblastom, bei 35 (9%) eine erstdiagnostizierte akute lymphatische Leukämie (ALL) und bei 43 (11%) ein ALL-Rezidiv vor. Bei den benignen Patienten waren die  $\beta$ -Thalassämie mit 36 (9%) und die Sichelzellerkrankung mit 18 (5%) Fällen prozentual am häufigsten. Die weiteren Vorkommen bestimmter Krankheitsentitäten sind im Verlauf genau aufgeschlüsselt (Tabelle 8). Aufgelistet sind auch 90 (24%) Patientenfälle unter der Kategorie „Andere“, die in der Kohorte selten vorkommende Erkrankungen umfasst, wie beispielsweise die Diamond-Blackfan-Anämie und ähnliche. Auf eine detaillierte Darstellung dieser wurde aus Datenschutzgründen (Rückverfolgbarkeit auf bestimmte Personen) verzichtet.

### 3.1.4 Aktueller Krankheitsstatus

Bei 246 (67%) Patienten in der Gesamtkohorte stellten sich mit einer Ersterkrankung vor, wovon 205 (67%) eine allogene und 41 (71%) eine autologe HSZT erhielten. Rezidivierende Erkrankungen lagen bei 119 (33%) Patienten der Gesamtkohorte vor, von denen 102 (33%) mit einer allogenen und 17 (29%) mit einer autologen HSZT therapiert wurden.

### 3.1.5 Bestrahlung

In der Gruppe der alloogenen HSZT wurden insgesamt 55 Patienten vor der HSZT radiotherapeutisch bestrahlt. Davon erhielten 40 (73%) dabei eine Ganzkörperbestrahlung (TBI; engl.: *total body irradiation*) und 15 (27%) Patienten eine Bestrahlung des kompletten Lymphsystems (TLI; engl.: *total lymphoid irradiation*).

### 3.1.6 Konditionierung

Um die behandelten Patienten auf die zu transplantierenden Zellen vorzubereiten, wurden vor der jeweiligen HSZT verschiedene Konditionierungsschemata je nach individuellem Patientenstatus angewandt. In der Gesamtkohorte wurde bei 159 (42%) Patienten das myeloablative Zytostatikum Melphalan verwendet. In 111 (29%) dieser Fälle kam Melphalan in Verbindung mit Fludarabin zum Einsatz, wovon wiederum 109 (29%) der Patienten die Dreifach-Medikation bestehend aus Melphalan, Fludarabin und Thiotepa erhielten. 77 (20,3%) Patienten wurde die Kombination aus Treosulfan und Fludarabin verabreicht, wovon 71 (18,7%) mit einer Dreierkombination aus Treosulfan, Fludarabin und Thiotepa konditioniert wurden. Bei 76 (20,1%) der Patienten wurde der myeloablative Wirkstoff Busulfan eingesetzt. Die weiteren angewandten Konditionierungsmedikamente, deren angewandte Kombinationen und die Verteilung nach allogener und autologer HSZT, ist in tabellarischer Form dargestellt (Tabelle 9).

### 3.1.7 GvHD-Prophylaxe

Zur GvHD-Prophylaxe erhielten 177 (57,7%) der allogenen transplantierten Patienten CSA, wovon für 148 (48,2%) eine Kombination aus CSA und MTX angewandt wurde. Von den allogenen transplantierten Patienten wurde bei 151 (49,2%) das Medikament Mycophenolat-Mofetil zur GvHD-Prophylaxe genutzt. Die Anti-Thymozyten-Globulin-Antikörper ATG-Fresenius® und ATG-Grafalon® kamen in 63 (16,6%) bzw. 129 (34,0%) der allogenen transplantierten Patientenfällen zum Einsatz. In 84 (22,2%) Fällen wurde Thymoglobulin eingesetzt. Die weiteren in der Analyse weniger häufig verwendeten Prophylaktika sind unten aufgeführt (Tabelle 9).

**Tabelle 8: Patientencharakteristika:** HSZT: hämatopoetische Stammzelltransplantation; MUD: matched unrelated donor; MSD: matched sibling donor; MFD: matched family donor; MMFD: mismatched family donor; ALL: Akute Lymphatische Leukämie; AML: Akute Myeloische Leukämie MDS: Myelodysplastische Syndrome; SCID: Schwere kombinierter Immundefekt; NHL: Non-Hodgkin Lymphom

	Gesamt Anzahl (%)	Allogen Anzahl (%)	Autolog Anzahl (%)	P-Wert
Anzahl Patienten	365 (100)	307 (81)	58 (15)	
Alter [Median; min-max]	9; 0-31	10; 0-23	5; 0-21	
<b>Altersgruppen</b>				
<6	123 (32,5)	89 (29)	34 (58,6)	<0,0001
6 bis 11	112 (29,6)	97 (31,6)	12 (20,7)	0,12
12 bis <18	124 (32,7)	112 (36,5)	9 (15,5)	0,0014
>18	20 (5,3)	9 (2,9)	3 (5,2)	0,41
<b>Geschlecht</b>				
männlich	207 (56,2)	171 (55,7)	36 (62,1)	0,39
weiblich	158 (43,8)	136 (44,3)	22 (37,9)	0,39
<b>HSZT Modus</b>				
autolog	58 (15,3)	0 (0,0)	58 (100)	<0,0001
allogen	190 (50,1)	190 (61,9)	0 (0,0)	<0,0001
- MUD	122 (32,2)	122 (39,7)	0 (0,0)	<0,0001
- MSD	66 (17,4)	66 (21,5)	0 (0,0)	<0,0001
- MFD	2 (0,5)	2 (0,5)	0 (0,0)	<0,0001
haploident	116 (30,6)	116 (37,8)	0 (0,0)	<0,0001
<b>HSZT Spender</b>				
autolog	58 (15,3)	0 (0,0)	58 (100)	<0,0001
MUD	122 (32,2)	122 (39,7)	0 (0,0)	<0,0001
MSD	66 (17,4)	66 (21,5)	0 (0,0)	<0,0001
MFD	2 (0,5)	2 (0,5)	0 (0,0)	<0,0001
MMFD (haploident)	116 (30,6)	116 (37,8)	0 (0,0)	<0,0001
<b>Grunderkrankung</b>				
maligne	262 (71)	205 (66,8)	57 (98,3)	<0,0001
nicht-maligne	103 (29)	102 (33,2)	1 (1,7)	<0,0001
ALL	35 (9,2)	35 (11,4)	0 (0,0)	0,0027
ALL-Rezidiv	43 (11,3)	36 (11,7)	0 (0,0)	0,0028
AML	21 (5,5)	21 (6,8)	0 (0,0)	0,0331
AML-Rezidiv	25 (6,6)	25 (8,1)	0 (0,0)	0,0202
MDS	20 (5,3)	20 (6,5)	0 (0,0)	0,05
SCID	7 (1,8)	7 (2,3)	0 (0,0)	0,60
NHL	9 (2,4)	9 (2,9)	0 (0,0)	0,36
Aplastische Anämie	6 (1,6)	6 (2)	0 (0,0)	0,59
Ewing-Sarkom	3 (0,8)	3 (1)	7 (12,1)	0,0001
Nephroblastom	7 (1,8)	1 (0,3)	6 (10,3)	<0,0001
Neuroblastom	49 (12,9)	34 (11,1)	15 (25,9)	0,0053
Beta-Thalassämie	36 (9,5)	29 (9,4)	0 (0,0)	0,0075
Sichelzellerkrankung	18 (4,7)	18 (5,9)	0 (0,0)	0,09
Andere	90 (23,7)	63 (20,5)	30 (51,7)	<0,0001

<b>Aktueller Krankheitsstatus</b>				
Ersterkrankung	246 (66,8)	205 (66,8)	41 (70,7)	0,65
Rezidiv	119 (33,2)	102 (33,2)	17 (29,3)	0,65

**Tabelle 9: Konditionierung und GvHD-Prophylaxe:** TBI: Total body irradiation; TLI: Total lymphoid irradiation; Bu: Busulfan; Mel: Melphalan; CP: Cyclophosphamid; Flu: Fludarabin; Thio: Thiotepa; Carbo: Carboplatin; Treo: Treosulfan; Eto: Etoposid; CsA: Cyclosporin A; MTX: Methotrexat; MMF: Mycophenolat-Mofetil; Thymo: Thymoglobulin

	<b>Gesamt Anzahl (%)</b>	<b>Allogen Anzahl (%)</b>	<b>Autolog Anzahl (%)</b>	<b>P-Wert</b>
Anzahl Patienten	365 (100)	307 (81)	58 (15)	
<b>Bestrahlung</b>				
TBI	40 (10,6)	40 (13,0)	0 (0,0)	0,0010
TLI	15 (4,0)	15 (4,9)	0 (0,0)	0,14
<b>Konditionierung</b>				
Bu+Mel	28 (7,4)	16 (5,2)	12 (20,7)	0,0003
Bu+Mel+CP	16 (4,2)	16 (5,2)	0 (0,0)	0,09
Busulfan	76 (20,1)	55 (17,9)	14 (24,1)	0,27
Bu+Flu+Thio	32 (8,4)	32 (10,4)	0 (0,0)	0,0045
Mel+Flu	111 (29,3)	110 (35,8)	0 (0,0)	<0,0001
Mel+Flu+Thio	109 (28,8)	109 (35,5)	0 (0,0)	<0,0001
Mel+Flu+Thio+CP	3 (0,8)	3 (1,0)	0 (0,0)	>0,99
Mel+Eto+Carbo	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	>0,99
Mel+Treo	7 (1,8)	0 (0,0)	7 (12,1)	<0,0001
Eto+TBI	28 (7,4)	28 (9,1)	0 (0,0)	>0,99
TBI+Flu+Thio+CP	3 (0,8)	3 (1,0)	0 (0,0)	>0,99
TBI+Flu+Thio	5 (1,3)	5 (1,6)	0 (0,0)	>0,99
TLI+Flu+Thio	15 (4,0)	15 (4,9)	0 (0,0)	0,14
Thio+Carbo	12 (3,2)	1 (0,3)	11 (19)	<0,0001
Thio+Carbo+Eto	8 (2,1)	1 (0,3)	7 (12,1)	<0,0001
Treo+Flu+Thio	71 (18,7)	71 (23,1)	0 (0,0)	<0,0001
Treo+Flu	77 (20,3)	77 (25,1)	0 (0,0)	<0,0001
<b>GvHD Prophylaxe</b>				
CsA	177 (46,7)	177 (57,7)	0 (0,0)	<0,0001
CsA+MTX	148 (39,1)	148 (48,2)	0 (0,0)	<0,0001
Thymoglobulin	84 (22,2)	84 (27,4)	0 (0,0)	<0,0001
ATG Fresenius	63 (16,6)	134 (43,6)	0 (0,0)	<0,0001
ATG Grafalon	129 (34,0)	57 (18,6)	0 (0,0)	<0,0001
MMF	151 (39,8)	151 (49,2)	0 (0,0)	<0,0001
CSA+MTX+MMF	34 (9,0)	34 (11,1)	0 (0,0)	0,0028
Tacrolimus	20 (5,3)	20 (6,5)	0 (0,0)	0,05

## 3.2 Vergleich der BMI-Perzentilen im Verlauf

Die 365 Patienten wurden anhand der oben beschriebenen Kriterien im Verlauf des Beobachtungszeitraums in die definierten Unterkategorien eingruppiert und anhand dieser Eingruppierung ausgewertet.

### 3.2.1 Verteilung der Kohorte zu Beginn des Beobachtungszeitraums

Zum Aufnahmezeitpunkt vor der HSZT zeigte sich in der Gesamtkohorte eine insgesamt homogene Verteilung mit den meisten Patienten in der Unterkategorie der >25.-50. Perzentile mit insgesamt 80 Patienten (22 %). Zum Aufnahmezeitpunkt waren fünf Patienten 20 Jahre alt oder älter, die damit nicht in der Statistik der Perzentilen auftauchen und in zwei Fällen fehlten nötige Daten, um eine Berechnung der Perzentile vorzunehmen (Tabelle 10).

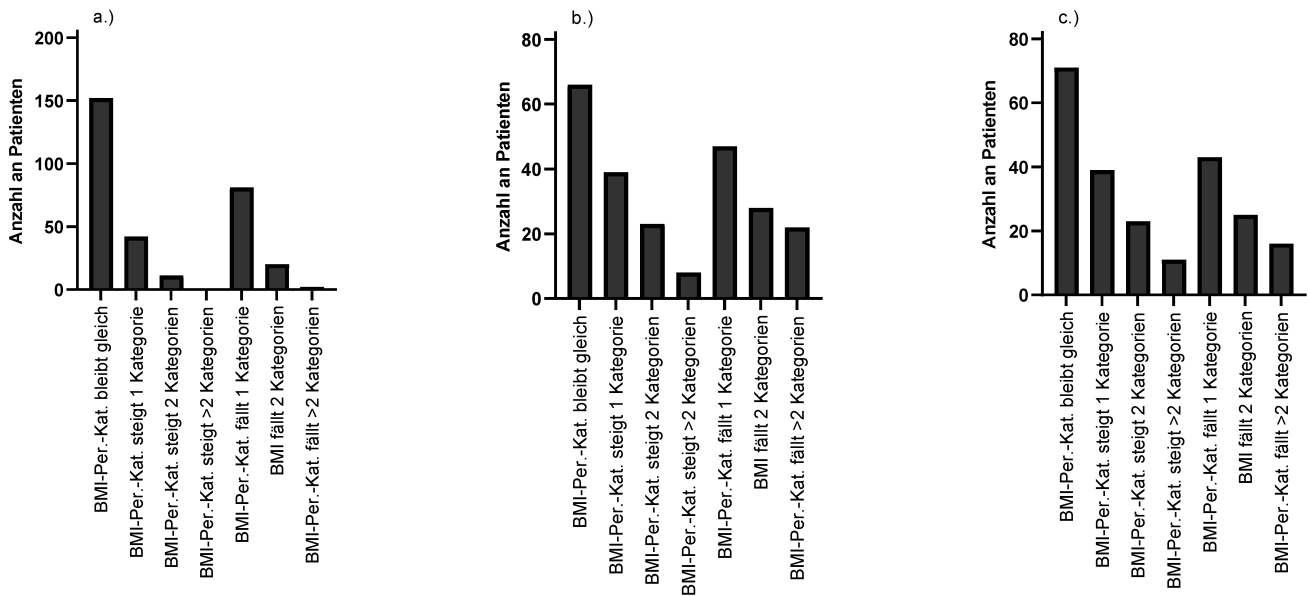
**Tabelle 10: Verteilung anhand der Perzentilen des BMI**

Perzentilen-Kategorie	Gesamtkohorte vor Konditionierungsstart		Allogene vor Konditionierungsstart		Autologe vor Konditionierungsstart	
	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
< 3. Perzentile	28	(7,7)	25	(8,1)	3	(5,2)
3.-10. Perzentile	46	(12,6)	39	(12,7)	7	(12,1)
>10.-25. Perzentile	61	(16,7)	52	(16,9)	9	(15,5)
>25.-50. Perzentile	80	(21,9)	65	(21,2)	15	(25,9)
>50.-75. Perzentile	53	(14,5)	43	(14,0)	10	(17,2)
>75.-97. Perzentile	66	(18,1)	60	(19,5)	6	(10,3)
>97. Perzentile	19	(5,2)	18	(5,9)	1	(1,7)

### 3.2.2 Vergleich der Gewichtsentwicklung anhand der BMI-Perzentilen-Entwicklung

Zu allen drei Vergleichszeitpunkten stellt sich die Gruppe, die die BMI-Perzentile nicht wechselt als größte dar. Die zweitgrößte Gruppe fällt jeweils im Verlauf um eine Kategorie und die drittgrößte

Gruppe sind jeweils die Patienten, die eine BMI-Perzentilen-Gruppe aufsteigen. Bei den Graphen b.) und c.) fällt im Vergleich zu Graph a.) auf, dass prozentual ein höherer Anteil der Patienten um eine Gruppe aufsteigt, was tendenziell auf einen Erholungseffekt im Zeitraum nach Entlassung und bis Tag +200 hindeutet (Abb. 2) (Stetter et al., 2023)



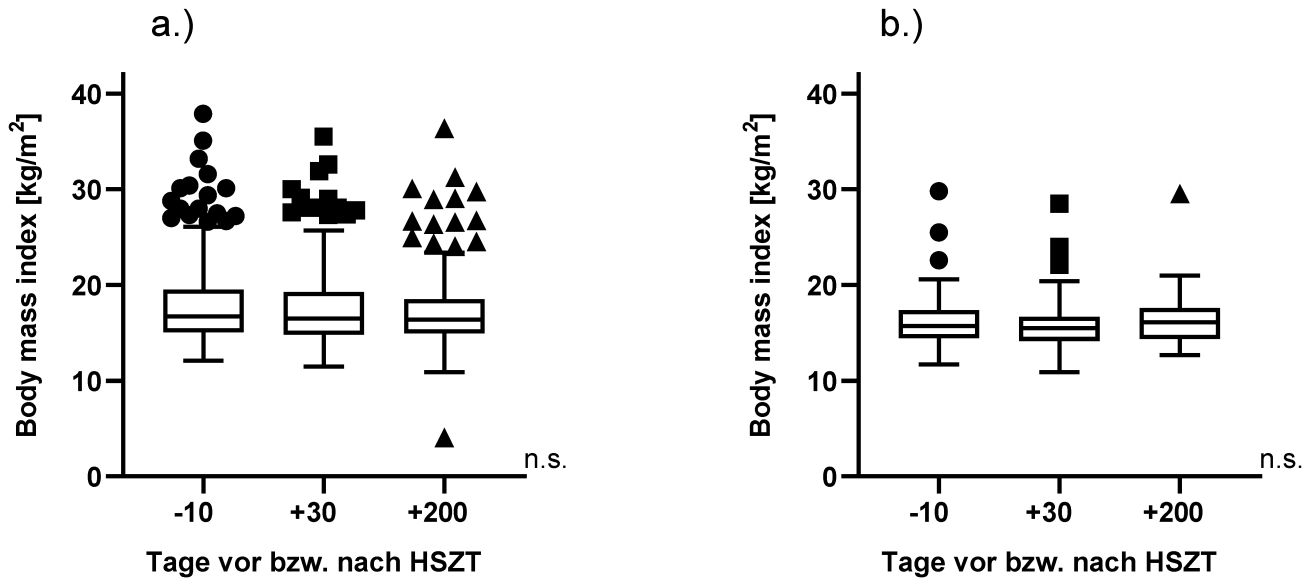
**Abb. 2: Darstellung der BMI-Perzentilen-Kategorie: Vergleich der Entwicklung des BMI zu den drei Zeitpunkten** a.) Vergleich Baseline-Tag vs. Entlassungstag b.) Vergleich Baseline-Tag vs. Tag +200, c.) Vergleich Entlassungstag vs. Tag +200; BMI.-Per.-Kat.: BMI-Perzentilen-Kategorie

### 3.3 BMI-Entwicklung

#### 3.3.1 Gegenüberstellung der BMI-Entwicklung

Die BMI-Entwicklung schließt im Gegensatz zur Betrachtung der Perzentilenentwicklung des BMI auch die Patienten ab 20 Jahren aufsteigend ein. Jeweils vor Konditionierungsstart (Baseline-Tag), zu Tag +30 und zu Tag +200 sind die BMI-Entwicklungen getrennt für die allogene und autologe HSZT aufgeführt. Während die aufgeführten Boxplots in der allogenen Gruppe im Median eine weitestgehend stagnierende Entwicklung aufzeigen, ist in der autologen Gruppe im Vergleich zwischen Konditionierungsstart und Tag +30 ein leichter Abfall, an Tag +200 insgesamt

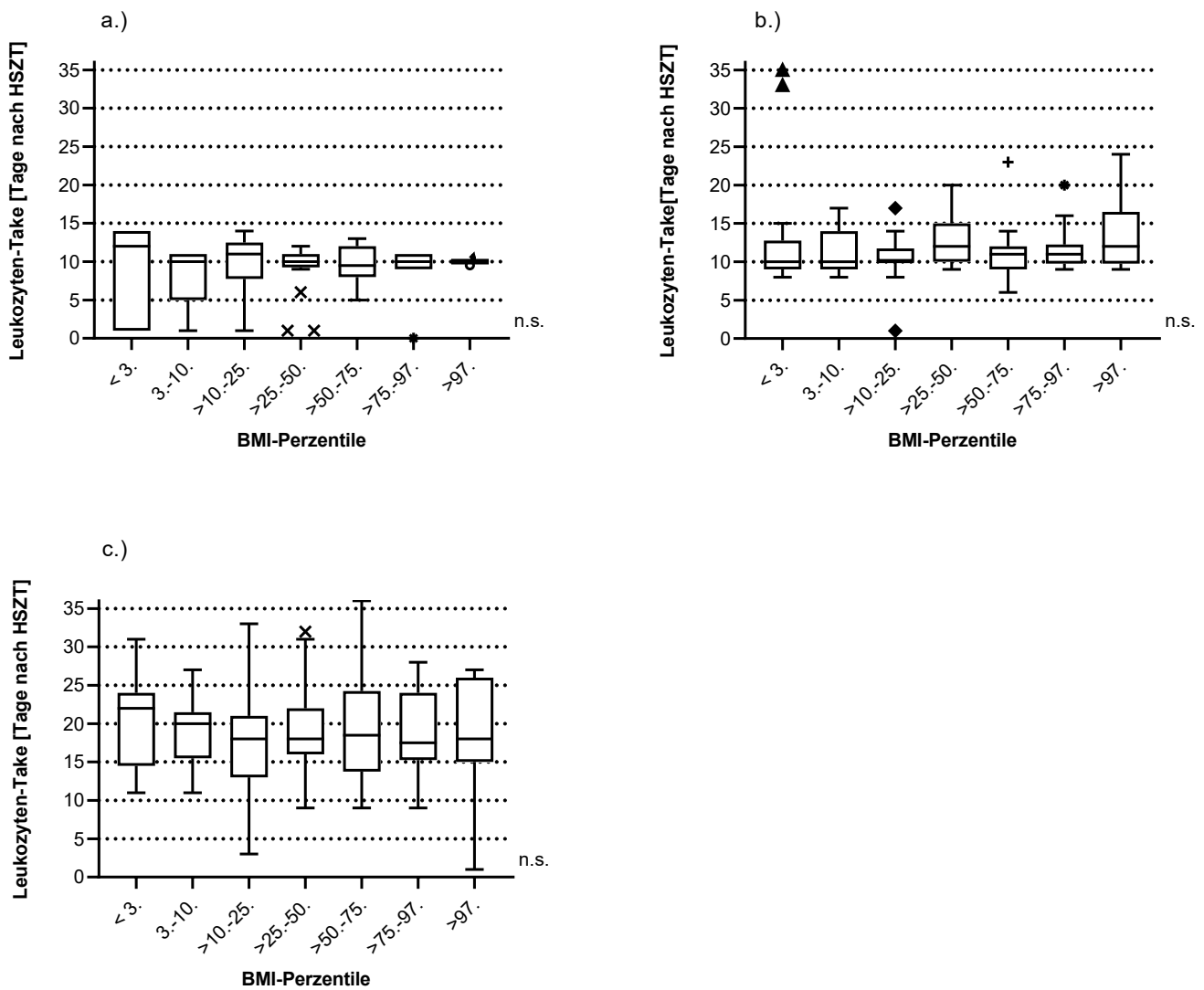
eine dezente, nicht signifikante BMI-Zunahme zu verzeichnen (Abb. 3).



**Abb. 3:** Darstellung der BMI-Entwicklung zu den Beobachtungszeitpunkten Baseline-Tag, Tag +30 und Tag +200 als Boxplot a.) der BMI-Entwicklung in der allogenen Gruppe zu den definierten Beobachtungszeitpunkten, b.) der BMI-Entwicklung in der autologen Gruppe zu den definierten Beobachtungszeitpunkten. n.s.: nicht signifikant.

### 3.4 Engraftment

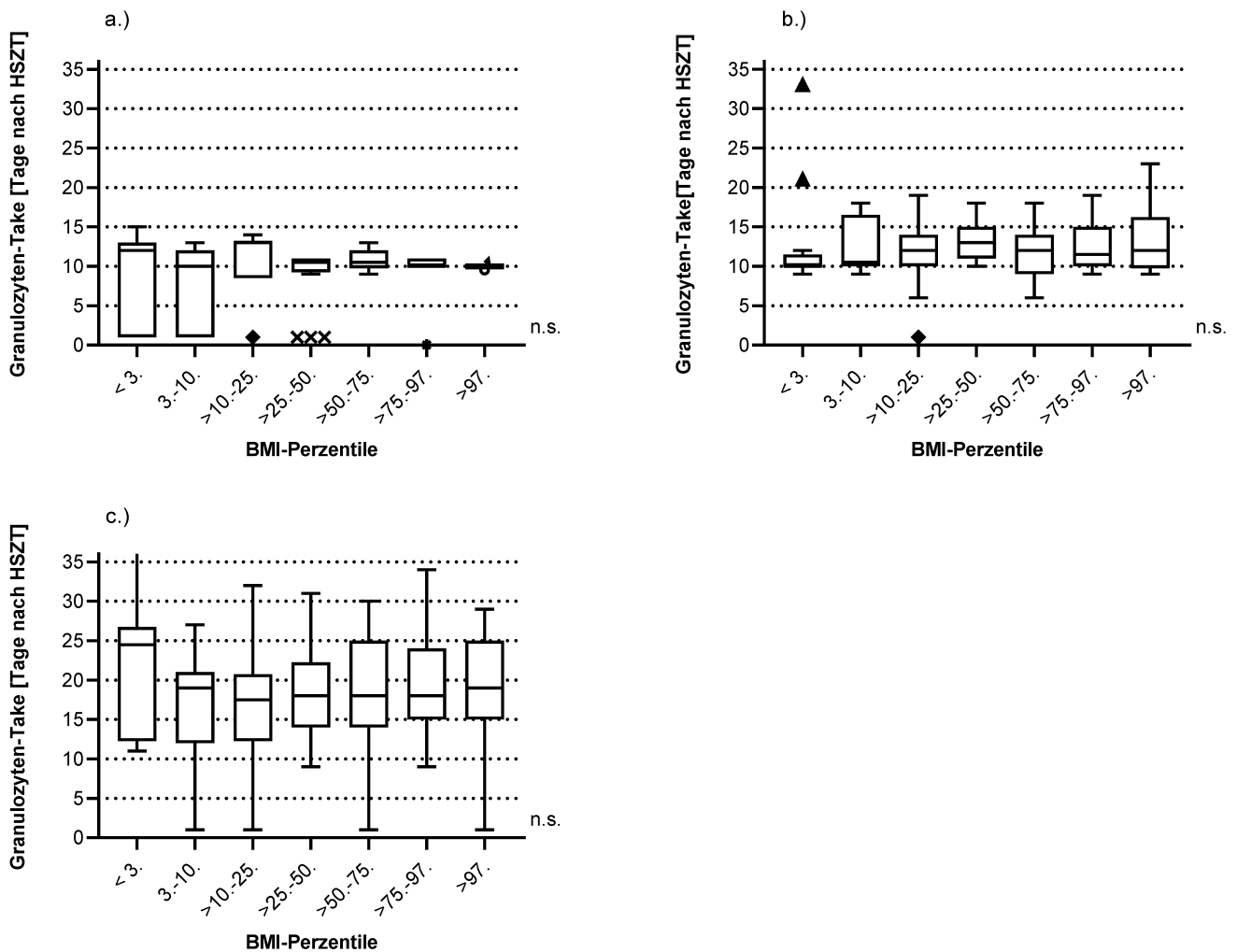
Beim Engraftment zeigt sich, dass der Anstieg der Leukozyten in der Gruppe der haploidenten HSZT deutlich später stattfindet als in den Gruppen der autologen und allogenen HSZT. In der autologen Gruppe besteht in der Perzentilen-Gruppe < 3. die größte Spannweite und gleichzeitig ist der Tag des Leukozyten-Takes im Mittel am höchsten (Abb. 4a). In der allogenen transplantierten Gruppe stellt sich ein über die Perzentilen-Gruppen homogenes Bild das (Abb. 4b). In der haploident transplantierten Gruppe ist im Vergleich zwischen allen sieben BMI-Gruppen von der niedrigsten Perzentilen-Gruppe zur höchsten eine tendenzielle Abnahme des Mittelwerts zu beobachten (Abb. 4c). Im Bezug auf die Perzentilen-Gruppen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede (Abb. 4).



**Abb. 4: Darstellung des Zeitpunkt des Leukozyten-Take (erstes Auftreten von >1000 Leukozyten/ $\mu$ L Blut an drei aufeinander folgenden Tagen) aufgeteilt anhand der BMI-Perzentilen-Gruppen von Patienten nach a.) autologer HSZT b.) allogener HSZT c.) haploidenter HSZT; n.s: nicht signifikant**

Beim Granulozyten-Take zeigt sich ähnlich dem Leukozyten-Take, dass der Anstieg in der Gruppe der haploidenten HSZT deutlich später stattfindet als in den Gruppen der autologen und allogenen HSZT. In der autologen Gruppe zeigen sich in den Perzentilen-Gruppe < 3. und > 3.-10. große Spannweiten, die Mittelwerte sind über alle Gruppen hinweg homogen (Abb. 5a). In der allogenen transplantierten Gruppe steigt der Mittelwert über die Perzentilen-Gruppen tendenziell an (Abb. 5b). In der haploident transplantierten Gruppe ist im Vergleich zwischen allen sieben BMI-Gruppen von der niedrigsten Perzentilen-Gruppe zur höchsten eine tendenzielle Abnahme des Mittelwerts zu beobachten, mit dem höchsten Mittelwert in der Perzentilen-Gruppe < 3. (Abb. 5c). Im Bezug auf

die Perzentilen-Gruppen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede (Abb. 5)

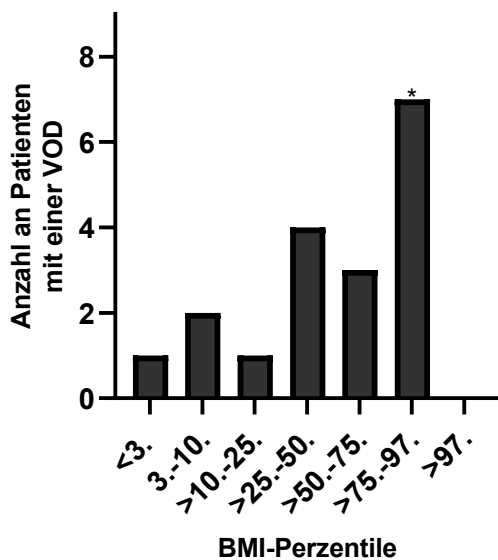


**Abb. 5:** Darstellung des Zeitpunkt des Granulozyten-Take (erstes Auftreten von >500 Granulozyten/ $\mu$ L Blut an drei aufeinander folgenden Tagen) aufgeteilt anhand der BMI-Perzentilen-Gruppen von Patienten nach a.) autologer HSZT b.) allogener HSZT c.) haploidenter HSZT; n.s: nicht signifikant.

### 3.5 Transplantations-assoziierte Komplikationen

#### 3.5.1 Lebervenenverschlusskrankheit – VOD

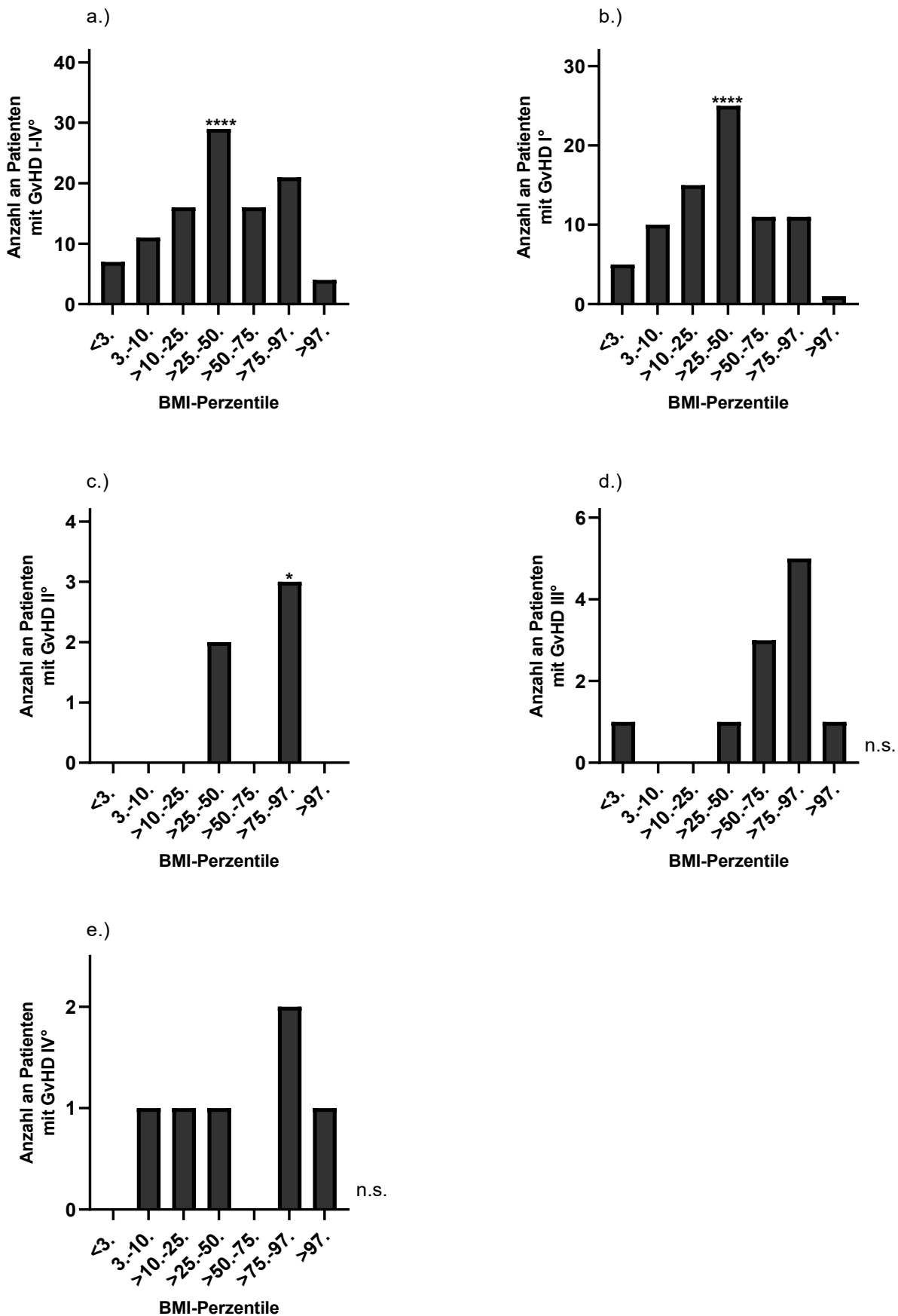
Die Lebervenenverschlusskrankheit trat in der gesamten Kohorte 21 (5%) Mal auf, mit einem signifikanten Maximum von sieben (2%) Fällen in der Perzentilen-Gruppe >75.-97. ( $p=0,0413$ ) (Abb. 6).



**Abb. 6: Auftretene Fälle einer VOD** \*  $p < 0,05$ , Verglichen wird das Auftreten der VOD nach Perzentilen-Gruppen

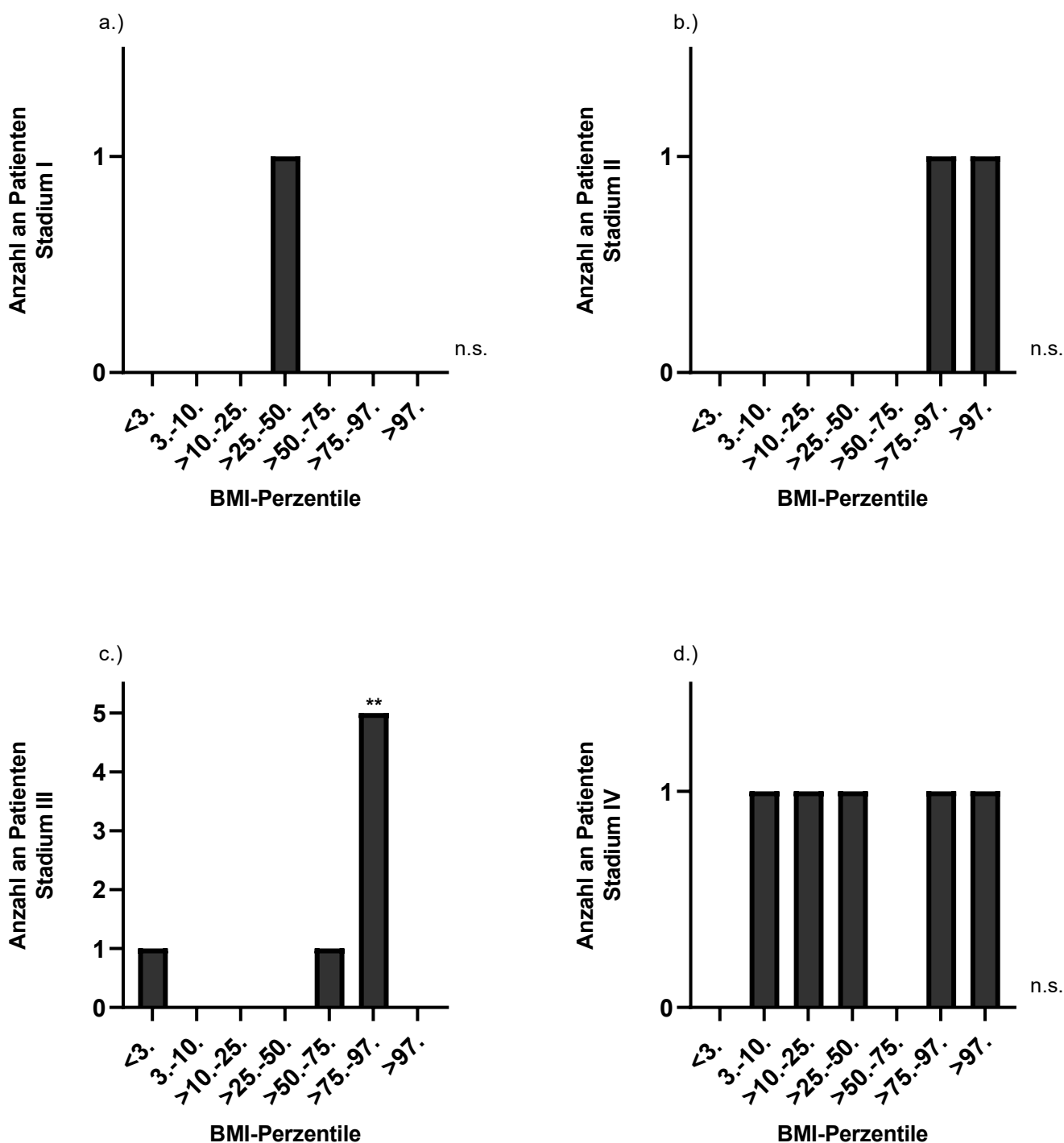
### 3.5.2 GvHD

Bei 106 (34,5%) Patienten kam es insgesamt zum Auftreten einer GvHD, mit einem signifikanten Maximum ( $p < 0,0001$ ) von 29 Fällen in der Perzentilen-Gruppe >25.-50. (Abb. 7a). In sechs (2%) Fällen handelte es sich um die schwerste Form der GvHD Grad 4, wovon fünf (1%) Patienten eine intestinale GvHD hatten. Bei elf (4%) Patienten wurde eine GvHD dritten Grades diagnostiziert, von denen sieben (2%) eine intestinale GvHD Stadium 3 aufwiesen, mit einem Maximum von fünf (1%) Fällen in der Perzentilen-Gruppe >75.-97. (Abb. 7d). In fünf (1%) Fällen wurde eine GvHD Grad 2 diagnostiziert mit drei (1%) Fällen in der Perzentilen-Gruppe >75.-97. ( $p = 0,0400$ ) (Abb. 7c). Insgesamt gab es 84 (27%) Patienten mit einer GvHD Grad 1, das sich vorwiegend als GvHD der Haut manifestierte. Dabei zeigt sich ein signifikantes Maximum von 25 Fällen in der Perzentilen-Gruppe >25.-75. ( $p < 0,0001$ ) (Abb. 7b).



**Abb. 7: Vergleich der aufgetretenen GvHD** a.) Darstellung der insgesamt aufgetretenen GvHD b.) Darstellung der GvHD Grad 1 c.) Darstellung der GvHD Grad 2 d.) Darstellung der GvHD Grad 3 e.) Darstellung der GvHD Grad 4; \*\*\*\* p<0,0001; \* p<0,05; n.s: nicht signifikant; Verglichen wird das Auftreten der GvHD nach Perzentilen-Gruppen

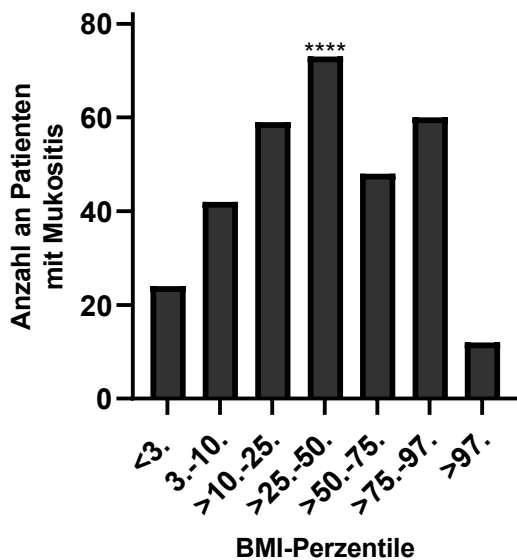
Die meisten aufgetretenen intestinalen GvHD zeigen sich im Stadium 3 mit insgesamt sieben (2%) Fällen, mit einem signifikanten Maximum von fünf (1%) Fällen in der Perzentilen-Gruppe >75.-97. (p=0.0028) (Abb. 8c).



**Abb. 8: Vergleich der aufgetretenen intestinalen GvHD** a.) Darstellung der intestinalen GvHD im Stadium 1 b.) Darstellung der intestinalen GvHD im Stadium 2 c.) Darstellung der intestinalen GvHD im Stadium 3 d.) Darstellung der intestinalen GvHD im Stadium 4; \*\* p=<0,01; n.s.: nicht signifikant; Verglichen wird das Auftreten der GvHD nach Perzentilen-Gruppen

### 3.5.3 Mukositis

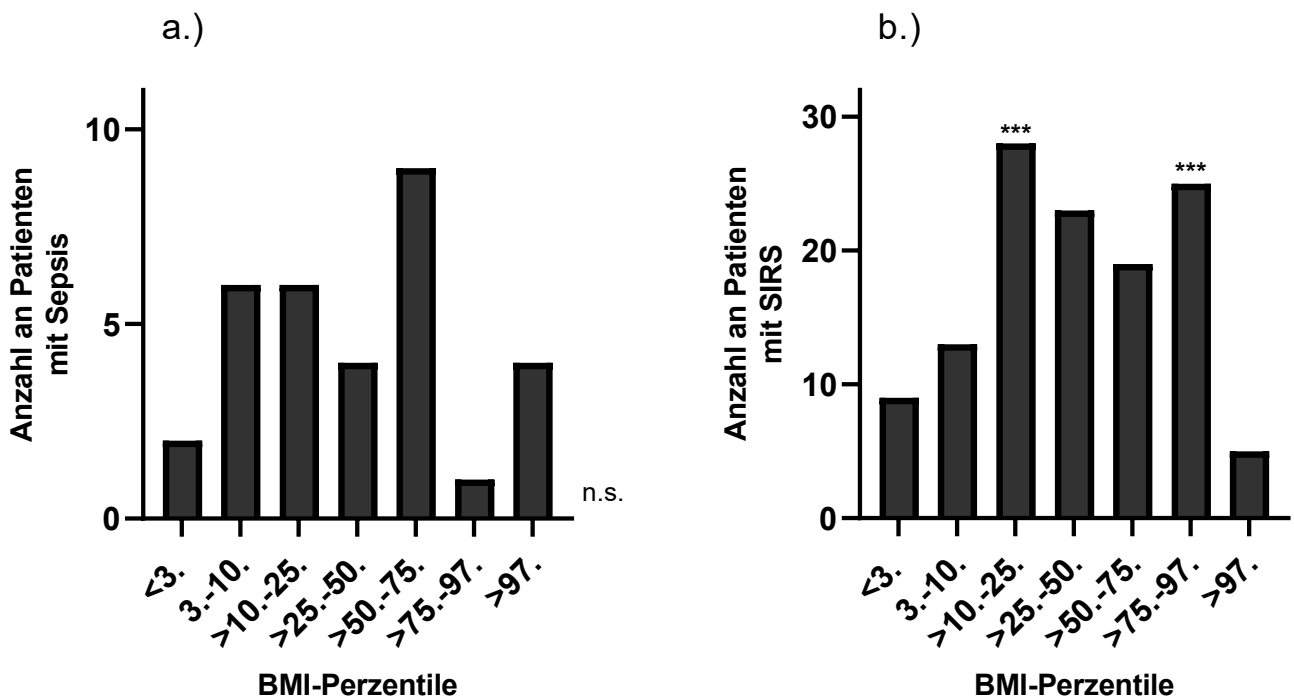
In 342 (90%) Fällen trat eine Mukositis auf, mit einem signifikanten Maximum von 73 (19%) in der Perzentilen-Gruppe >25.-50. ( $p < 0,0001$ ) gefolgt von 60 (16%) Patienten in der Perzentilen-Gruppe >75.-97. (Abb. 9).



**Abb. 9:** Darstellung der aufgetretenen Mukositis-Fälle; \*\*\*\*  $p < 0,0001$ ; Verglichen wird das Auftreten der Mukositis nach BMI-Perzentilen-Gruppen

### 3.5.4 Sepsis (SIRS)

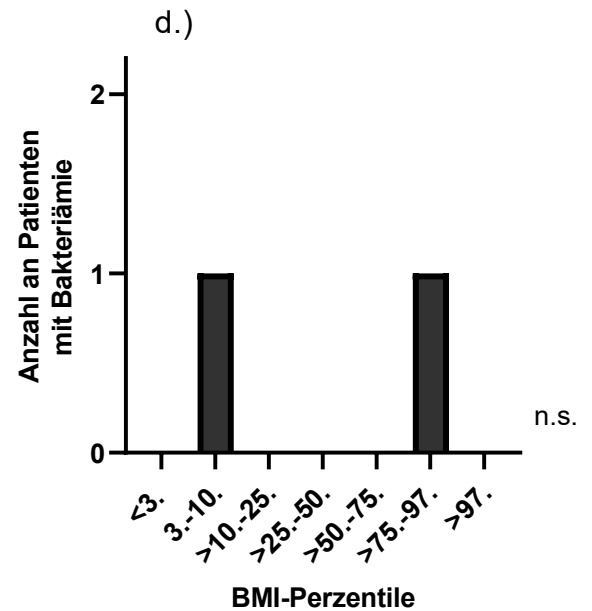
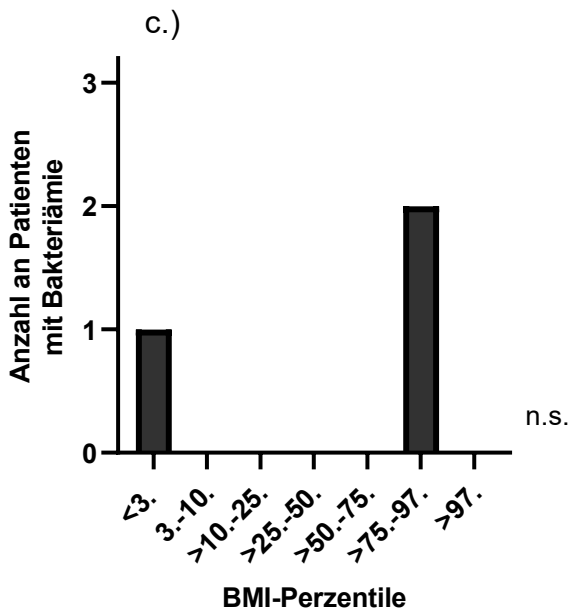
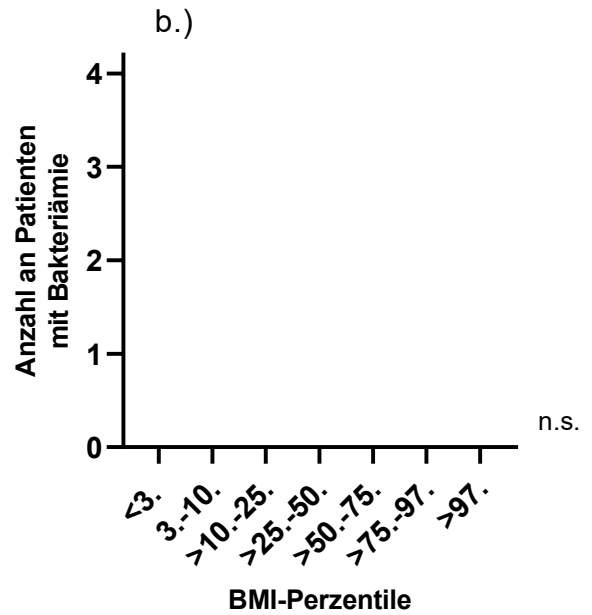
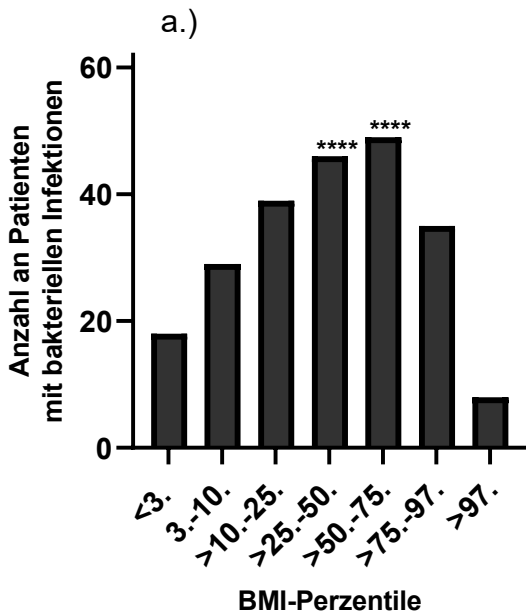
Eine Sepsis gemäß dem SOFA-Score wurde in insgesamt 41 (11%) Fällen, mit einem Maximum von 9 Fällen in der Perzentilen-Gruppe >50.-75. diagnostiziert (Abb. 10a). In 135 (36%) Fällen wurde eine Sepsis gemäß des bis 2017/18 verwendeten SIRS-Scores festgestellt, die ein signifikantes Maximum in der Perzentilen-Gruppe >10.-25. von 28 (7%) Patienten aufwies ( $p = 0,0003$ ) (Abb. 10b).



**Abb. 10: Aufgetretene Sepsis- bzw. SIRS-Ereignisse** a.) Darstellung der aufgetretenen Sepsis-Fälle b.) Darstellung der aufgetretenen SIRS-Fälle; n.s: nicht signifikant; \*\*\*  $p < 0,001$  Verglichen wird jeweils das Auftreten der Sepsis-Fälle und der SIRS-Fälle innerhalb der jeweiligen Gruppe nach BMI-Perzentilen-Gruppen

### 3.5.5 Bakterielle Infektionen und Bakteriämien

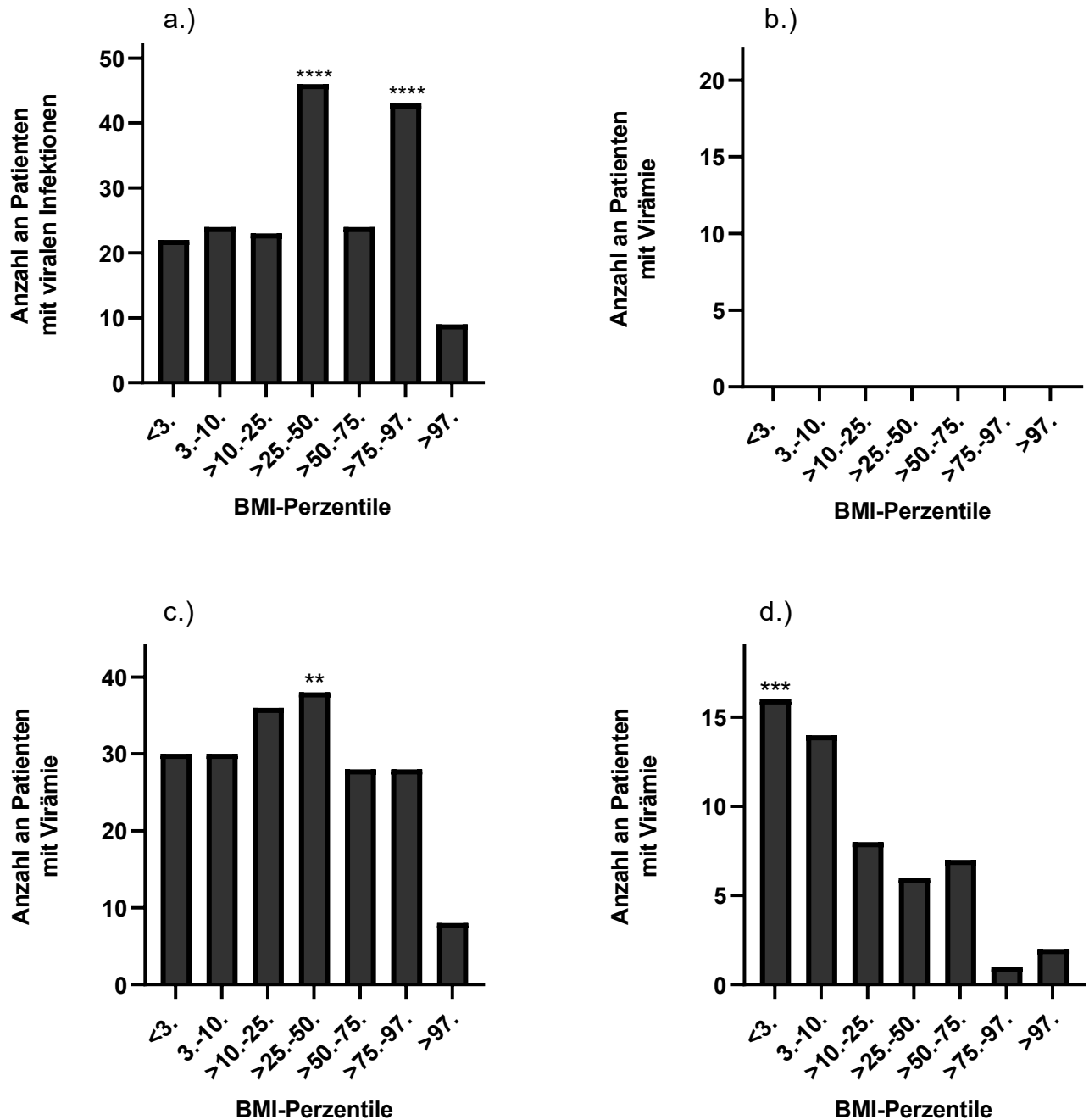
In insgesamt 236 (62% der Patienten) Patientenfällen kam es zu bakteriellen Infektionen (Blut, Stuhl, Rachen, Urin). Mit 49 (13%) Fällen zeigt sich ein signifikantes Maximum in der Perzentilen-Gruppe >50.-75. ( $p < 0,0001$ ) (Abb. 11a). Von all den 236 Patienten mit bakteriellen Infektionen wurden zum Konditionierungsstart keine Bakteriämien (Abb. 11b) nachgewiesen, an Tag +30 konnten drei (1%) Bakteriämie-Fälle mit einem Maximum von zwei Fällen in der Perzentilen-Gruppe >75.-97. (Abb. 11c) und an Tag +200 konnten noch zwei Fälle verzeichnet werden (Abb.11d).



**Abb. 11: Bakterielle Infektionen und Bakteriämien** n.s.: nicht signifikant; \*\*\*\* Verglichen wird jeweils das Auftreten der Fälle von bakteriellen Infektionen und der Bakteriämie-Fälle innerhalb der jeweiligen Gruppe nach BMI-Perzentilen-Gruppen  $p < 0,0001$  a.) Insgesamt aufgetretene bakterielle Infektionen b.) Aufgetretene Bakteriämien vor Konditionierungsstart (Baseline-Tag); c.) Aufgetretene Bakteriämien an Tag +30; d.) Aufgetretene Bakteriämien an Tag +200

### 3.5.6 Virusinfektionen und Virämie

In insgesamt 204 (54%) Fällen wurden virale Infektionen (Blut, Stuhl, Rachen, Urin) diagnostiziert. Im Vergleich zu den anderen Gruppen, zeigten sich mit 46 (12%) bzw. 43 (11%) Fällen signifikant mehr Infektionen in den Perzentilen-Gruppen >25.-50. und >75.-97. ( $p < 0,0001$ ) (Abb. 12a). In der Gesamtkohorte wurden am Baseline-Tag keine Virämien nachgewiesen (Abb. 12b). An Tag +30 konnten in 198 (52%) Virämie-Fälle verzeichnet werden, mit einem signifikanten Maximum von 38 (10%) Fällen in der BMI-Perzentilen-Gruppe >25.-50. ( $p = 0,0025$ ) (Abb. 12c). Zum Beobachtungstag +200 verschob zeigt sich ein signifikantes Maximum 16 (4%) Fällen ( $p = 0,0004$ ) in der BMI-Perzentilen-Gruppe <3. bei insgesamt 54 (14%) Virämie-Fällen (Abb. 12d).

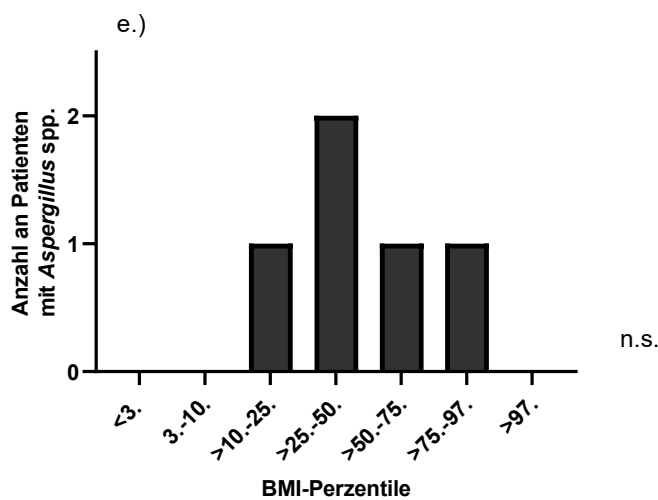
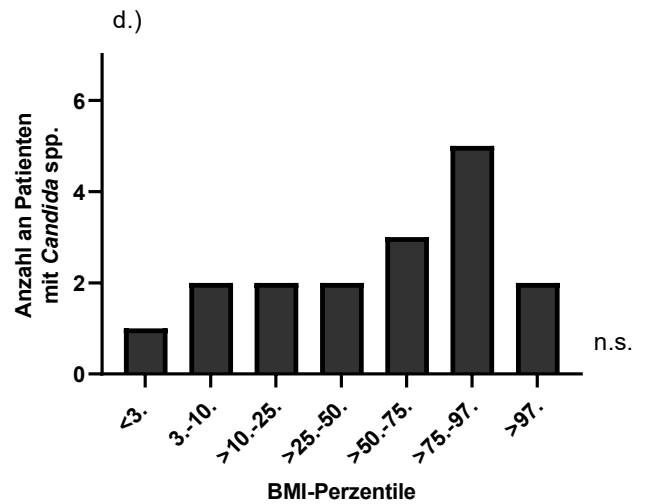
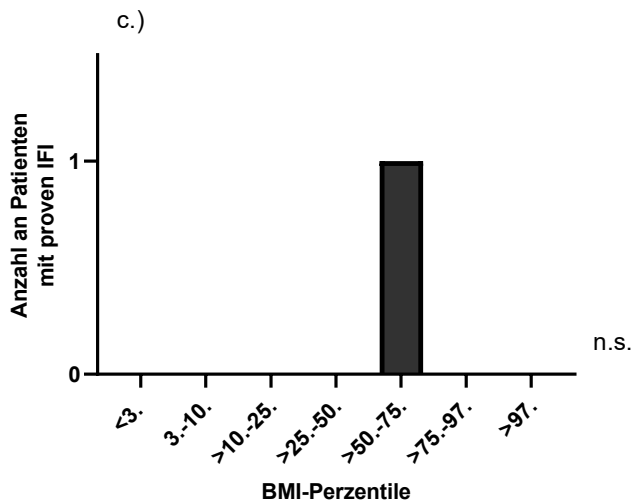
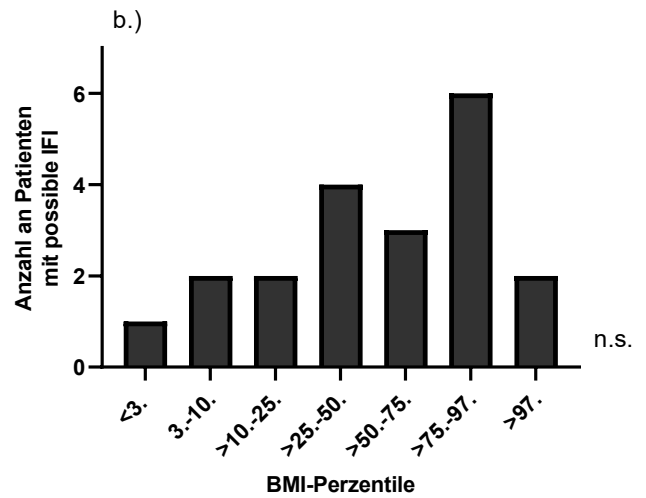
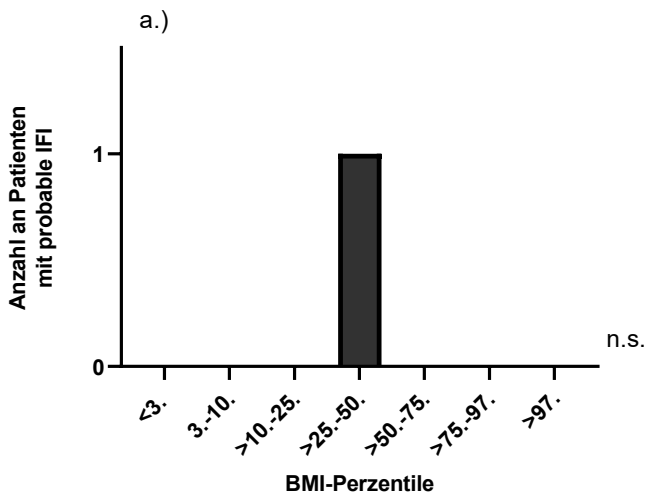


**Abb. 12: Virale Infektionen und Virämien** ; \*\*\*\*  $p < 0,0001$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ ; \*\*  $p < 0,01$  Verglichen wird jeweils das Auftreten der Fälle von viralen Infektionen und der Virämie-Fälle innerhalb der jeweiligen Gruppe nach BMI-Perzentilen-Gruppen a.) Insgesamt aufgetretene virale Infektionen; b.) Aufgetretene Virämien vor Konditionierungsstart (Baseline-Tag); c.) Aufgetretene Virämien an Tag +30; d.) Aufgetretene Virämien an Tag +200

### 3.5.7 Invasive Pilzinfektionen

Insgesamt wurden 22 (6%) Pilzinfektionen nach den IFI-Kriterien verzeichnet, wovon 20 (5%) in die Kategorie *possible IFI* gehören, mit einem Maximum von 6 (2%) Fällen in der Perzentilen-Gruppe >75.-97. (Abb. 13b). Die 22 Fälle teilen sich in 17 (4%) *Candida* spp. Fälle mit einem Maximum von

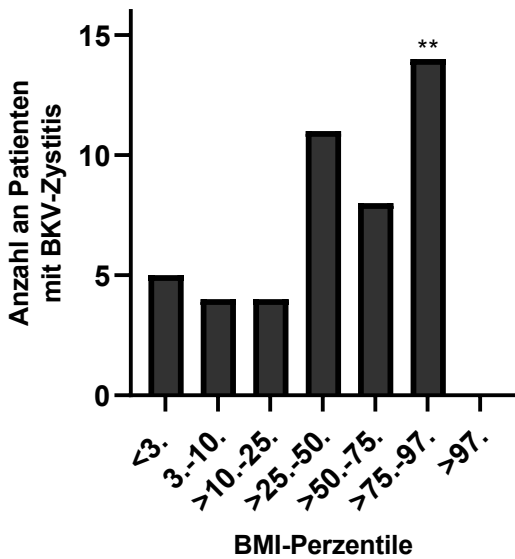
fünf (1%) Fällen in der Perzentilen-Gruppe >75.-97. (Abb. 13d) und fünf (1%) *Aspergillus* spp. Fälle mit einem Maximum von zwei (1%) Fällen in der Perzentilen-Gruppe >25.-50. (Abb. 13e) auf.



**Abb. 13: Aufgetretene Pilzinfektionen** a.) Invasive Pilzinfektionen nach IFI-Kriterien probable IFI, b.) Invasive Pilzinfektionen nach IFI-Kriterien possible IFI, c.) Invasive Pilzinfektionen nach IFI-Kriterien proven IFI, d.) Fälle von *Candida* spp., e.) Fälle von *Aspergillus* spp.; n.s: nicht signifikant; Verglichen wird jeweils das Auftreten von Pilzinfektionen innerhalb der jeweiligen Gruppe nach BMI-Perzentilen-Gruppen.

### 3.5.8 BKV-Zystitis

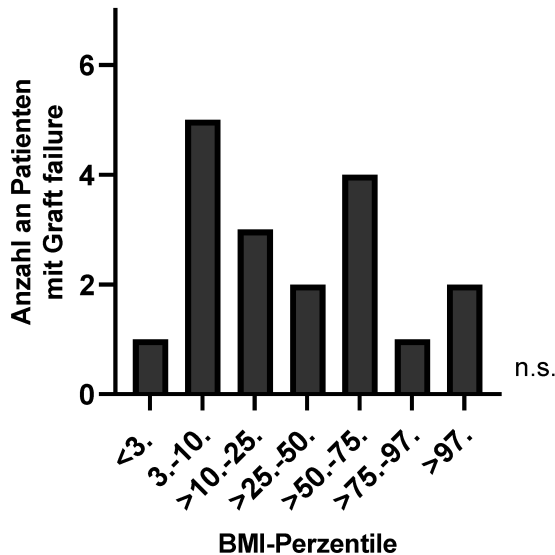
Bei 50 (13%) Patienten kam es zu einer BKV-Zystitis, bei denen sich ein signifikantes Maximum von 14 (4%) in der Perzentilen-Gruppe >75.-97. ( $p=0,0021$ ) (Abb. 14) darstellte.



**Abb. 14: Abb. der aufgetretenen BKV-Zystitiden;** \*\*  $p<0,01$  Verglichen wird das Auftreten der Fälle einer BKV-Zystitis aufgeteilt auf die vordefinierten BMI-Perzentilen-Gruppen

### 3.5.9 Graft Failure

Bei 21 (6%) der Patienten kam es zu einer Transplantatabstoßung (Graft Failure), mit einem Maximum von 5 (1%) Fällen in der Perzentilen-Gruppe 3.-10. (Abb.15).



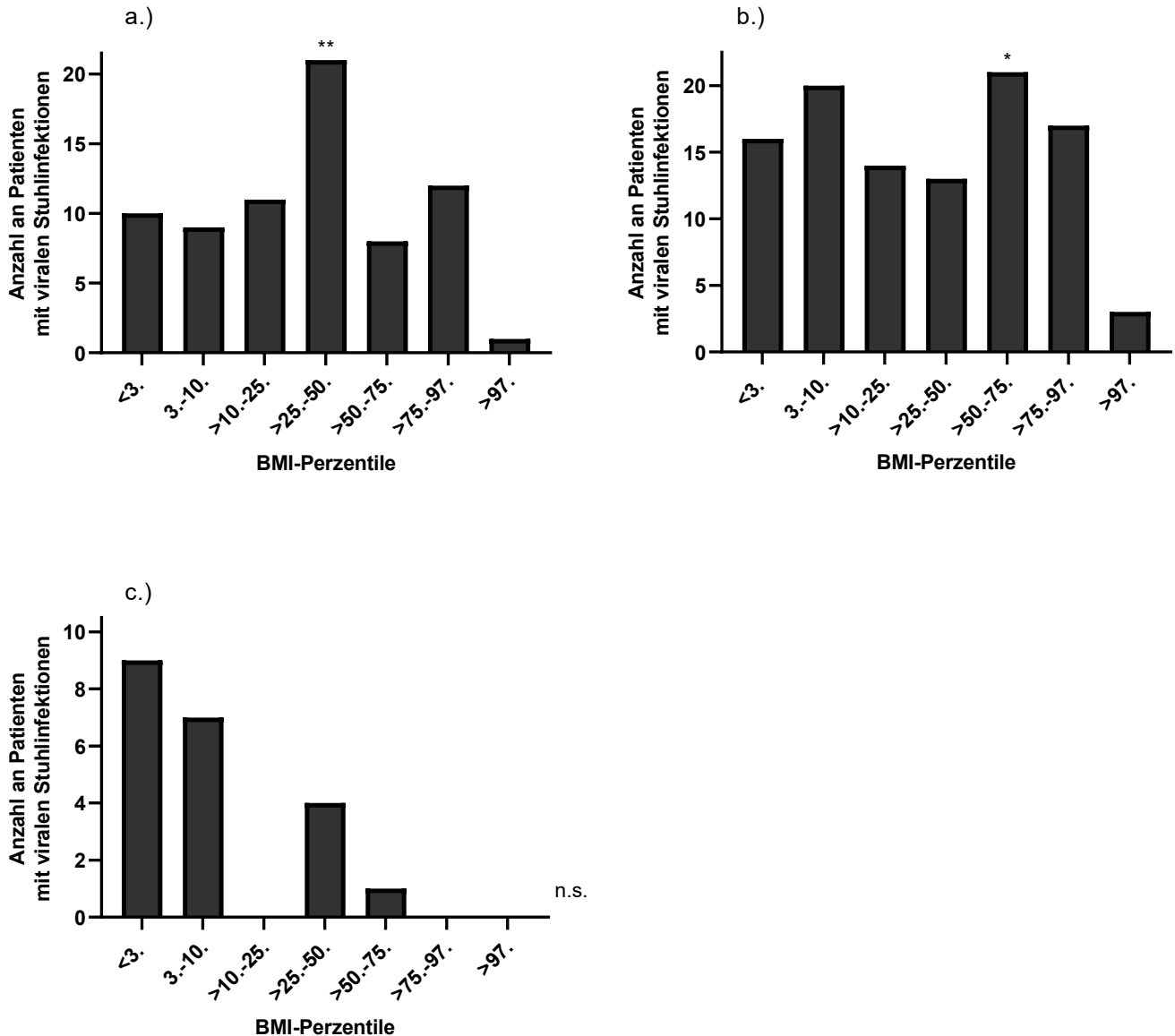
**Abb. 15: Aufgetretene Graft failures;** n.s.: nicht signifikant; Verglichen wird das Auftreten der Fälle eines Graft failure in den einzelnen, vordefinierten BMI-Perzentilen-Gruppen

## 3.6 Virale Infektionen im Stuhl

### 3.6.1 Virusinfektionen im Stuhl

Vor Konditionierungsstart (Baseline-Tag) wurden 74 (20%) Fällen in der Gesamtkohorte Virusinfektionen im Stuhl diagnostiziert. Am Baseline-Tag ergab sich ein signifikantes Maximum von 21 (5%) Fällen in der Perzentilen-Gruppe >25.-50. ( $p=0,0022$ ) (Abb. 16a). Im Vergleich zwischen der allogenen und autologen Gruppe ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Zum zweiten Beobachtungszeitpunkt (Tag +30) stiegen die insgesamt diagnostizierten Virusinfektionen im Stuhl auf 117 (31%) mit einem signifikanten Maximum von 21 (5%) in der Perzentilen-Gruppe 50.-75. ( $p=0,0249$ ) (Abb. 16b). Der Vergleich zwischen der allogenen und autologen Gruppe zeigte keinen signifikanten Unterschied. Zum dritten und letzten Beobachtungszeitpunkt (Tag +200) wurden insgesamt 26 (7%) Fälle von Virusinfektionen im Stuhl verzeichnet, mit einem Maximum von neun (2%) Fällen in der untersten Perzentilen-Gruppe <3. (Abb. 16c). In der autologen Gruppe traten

dabei keinerlei Infektionen im Stuhl auf.

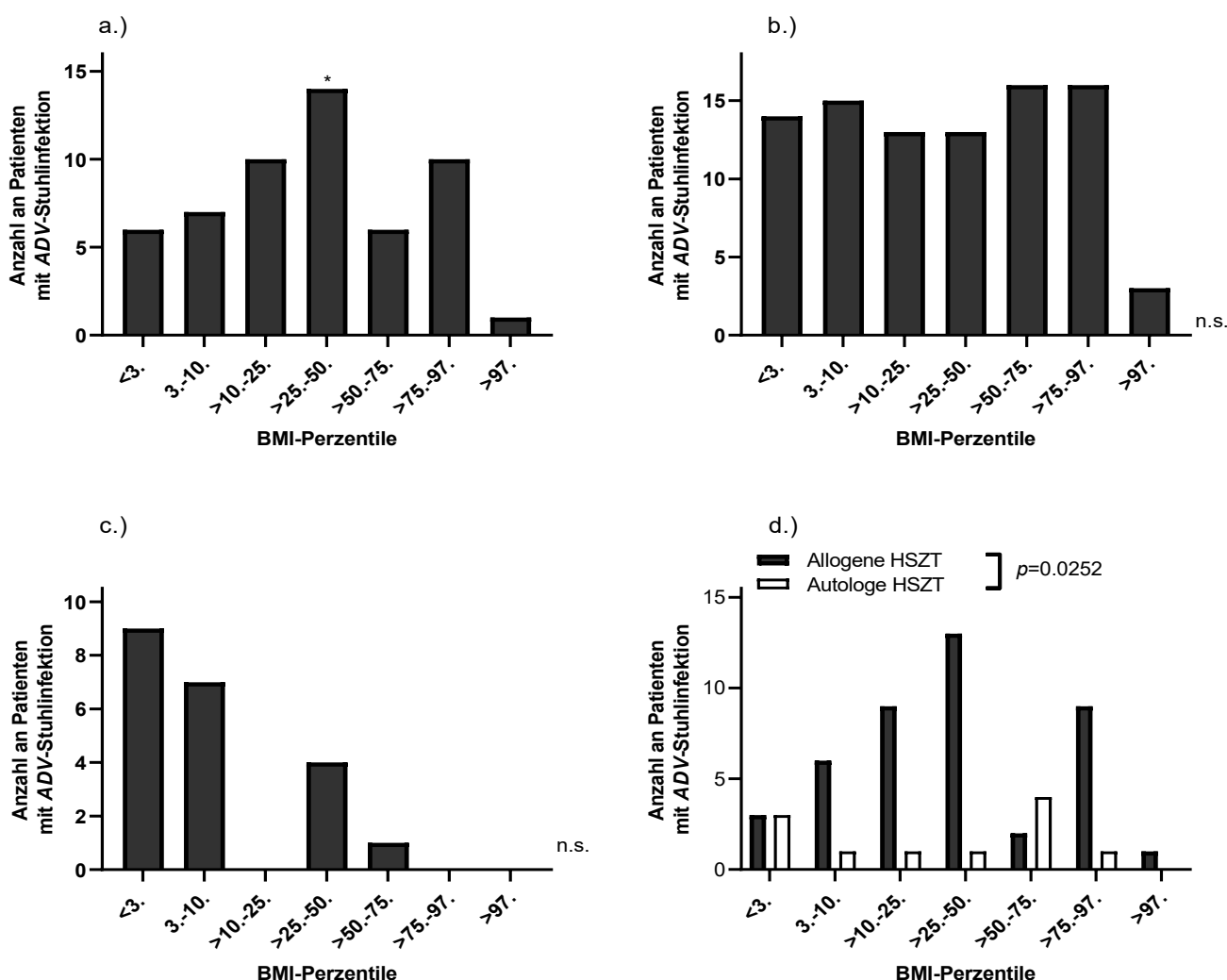


**Abb. 16:** Darstellung der insgesamt aufgetretenen viralen Infektionen im Stuhl zu den Zeitpunkten a.) Darstellung der viralen Infektionen vor Konditionierungsstart (Baseline-Tag), b.) Darstellung der viralen Infektionen zum Beobachtungstag +30, c.) Darstellung der viralen Infektionen zum Beobachtungstag +200; n.s.: nicht signifikant; \*\*  $p < 0,01$ ; \*  $p < 0,05$ ; Verglichen wird jeweils das Auftreten der Fälle einer viralen Stuhlinfektion innerhalb der jeweiligen Gruppe nach Perzentilen-Gruppen

### 3.6.2 Adenoviren

Zum ersten Beobachtungszeitpunkt (Baseline-Tag) wurden im Stuhl insgesamt 55 (15%) *Adenovirus*-Infektionen festgestellt, mit einem signifikanten Maximum von 14 (4%) Fällen in der Perzentilen-Gruppe >25.-50 ( $p = 0,0407$ ) (Abb. 17a). Im Vergleich zwischen der allogenen und der

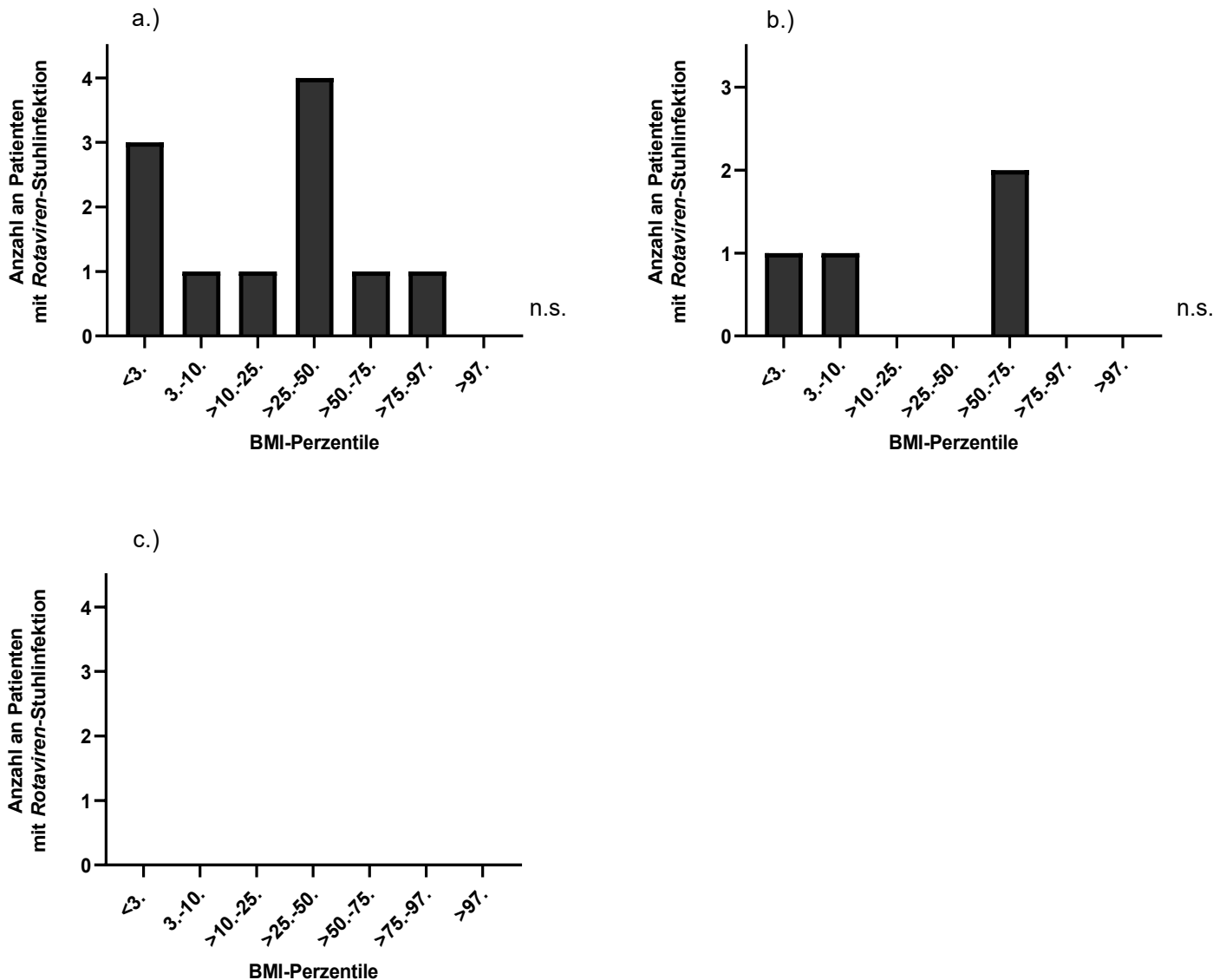
autologen HSZT-Gruppe, ergab sich ein signifikanter Unterschied ( $p=0,0252$ ) (Abb. 17d). Zum zweiten Beobachtungszeitpunkt (Tag +30) stiegen die Fälle der *ADV*-Infektionen auf 102 (27%) an, mit zwei Maxima von jeweils 16 (4%) Fällen in den Perzentilen-Gruppen >50.-75. und >75.-97. (Abb. 17b). Zwischen der allogenen und autologen Gruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Am letzten Beobachtungszeitpunkt (Tag +200) wurden 26 (7%) *ADV*-Fälle diagnostiziert mit einem Maximum von neun (2%) Fällen in der ersten Perzentilen-Gruppe <3. (Abb. 17c). In der autologen Gruppe zeigte sich dabei kein Fall.



**Abb. 17: Darstellung der aufgetretenen Adenovirus-Infektionen im Stuhl zu den Zeitpunkten** a.) Darstellung der *Adenovirus*-Infektionen vor Konditionierungsstart (Baseline-Tag), b.) Darstellung der *Adenovirus*-Infektionen zum Beobachtungstag +30, c.) Darstellung der *Adenovirus*-Infektionen zum Beobachtungstag +200, d.) Darstellung der *Adenovirus*-Infektionen im Vergleich der allogenen und autologen Gruppe zum vor Konditionierungsstart (Baseline-Tag); \*  $p<0,05$ ; Verglichen wird jeweils das Auftreten der Fälle einer *Adenovirus*-Stuhlinfektion innerhalb der jeweiligen Gruppe nach Perzentilen-Gruppen

### 3.6.3 Rotaviren

Zum ersten Beobachtungszeitpunkt (Baseline-Tag) wurden im Stuhl insgesamt elf (3%) *Rotavirus*-Infektionen festgestellt, mit einem Maximum von vier (1%) Fällen in der Perzentilen-Gruppe >25.-50 (Abb. 18a). Im Vergleich zwischen der allogenen und der autologen Gruppe, zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Zum zweiten Beobachtungszeitpunkt (Tag +30) sanken die Fälle der *Rotavirus*-Infektionen auf vier (1%) ab, mit einem Maximum von zwei (0,5%) Fällen in den Perzentilen-Gruppen >50.-75. (Abb. 18b). Zwischen der allogenen und autologen Gruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Am letzten Beobachtungszeitpunkt (Tag +200) traten keinerlei *Rotavirus*-Infektionen auf (Abb. 18c).

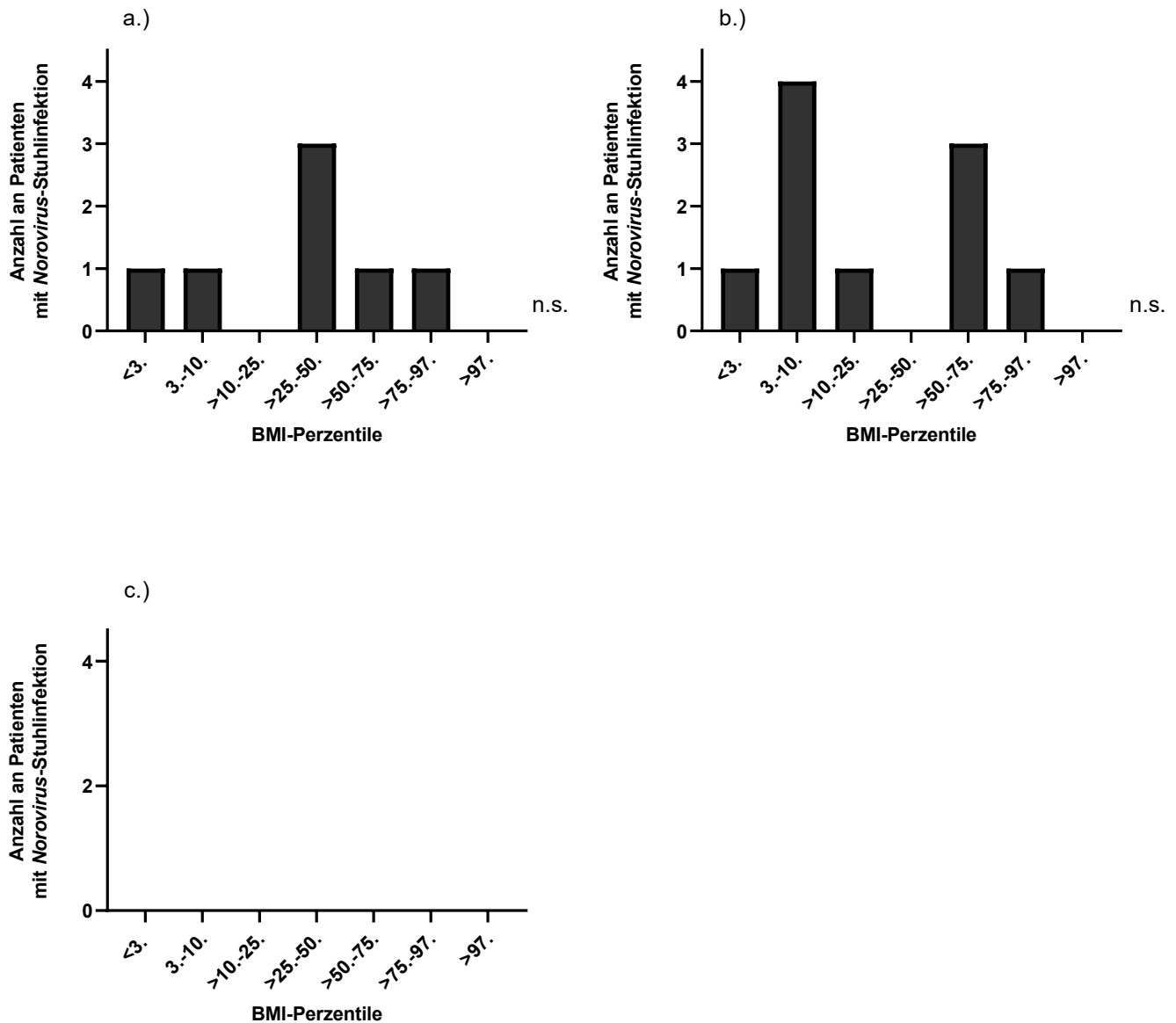


**Abb. 18: Darstellung der aufgetretenen *Rotavirus*-Infektionen im Stuhl zu den Zeitpunkten** a.) Darstellung der *Rotavirus*-Infektionen vor Konditionierungsstart (Baseline-Tag), b.) Darstellung der *Rotavirus*-Infektionen zum Beobachtungstag +30, c.) Darstellung der *Rotavirus*-Infektionen zum Beobachtungstag +200; n.s.: nicht signifikant; Verglichen wird jeweils das Auftreten der Fälle einer *Rotavirus*-Stuhlinfektion innerhalb der jeweiligen Gruppe nach Perzentilen-Gruppen

### 3.6.4 *Norovirus*

Zum ersten Beobachtungszeitpunkt (Baseline-Tag) wurden im Stuhl insgesamt sieben (2%) *Norovirus*-Infektionen festgestellt, mit einem Maximum von drei (1%) Fällen in der Perzentilen-Gruppe >25.-50 (Abb. 19a). Im Vergleich zwischen der allogenen und der autologen Gruppe, zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Zum zweiten Beobachtungszeitpunkt (Tag +30) stiegen die Fälle

der *Norovirus*-Infektionen auf elf (3%) an, mit einem Maximum von vier (1%) Fällen in den Perzentilen-Gruppen 3.-10. (Abb. 19b). Zwischen der allogenen und autologen Gruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Am letzten Beobachtungszeitpunkt (Tag +200) traten keinerlei *Norovirus*-Infektionen auf (Abb.19c).

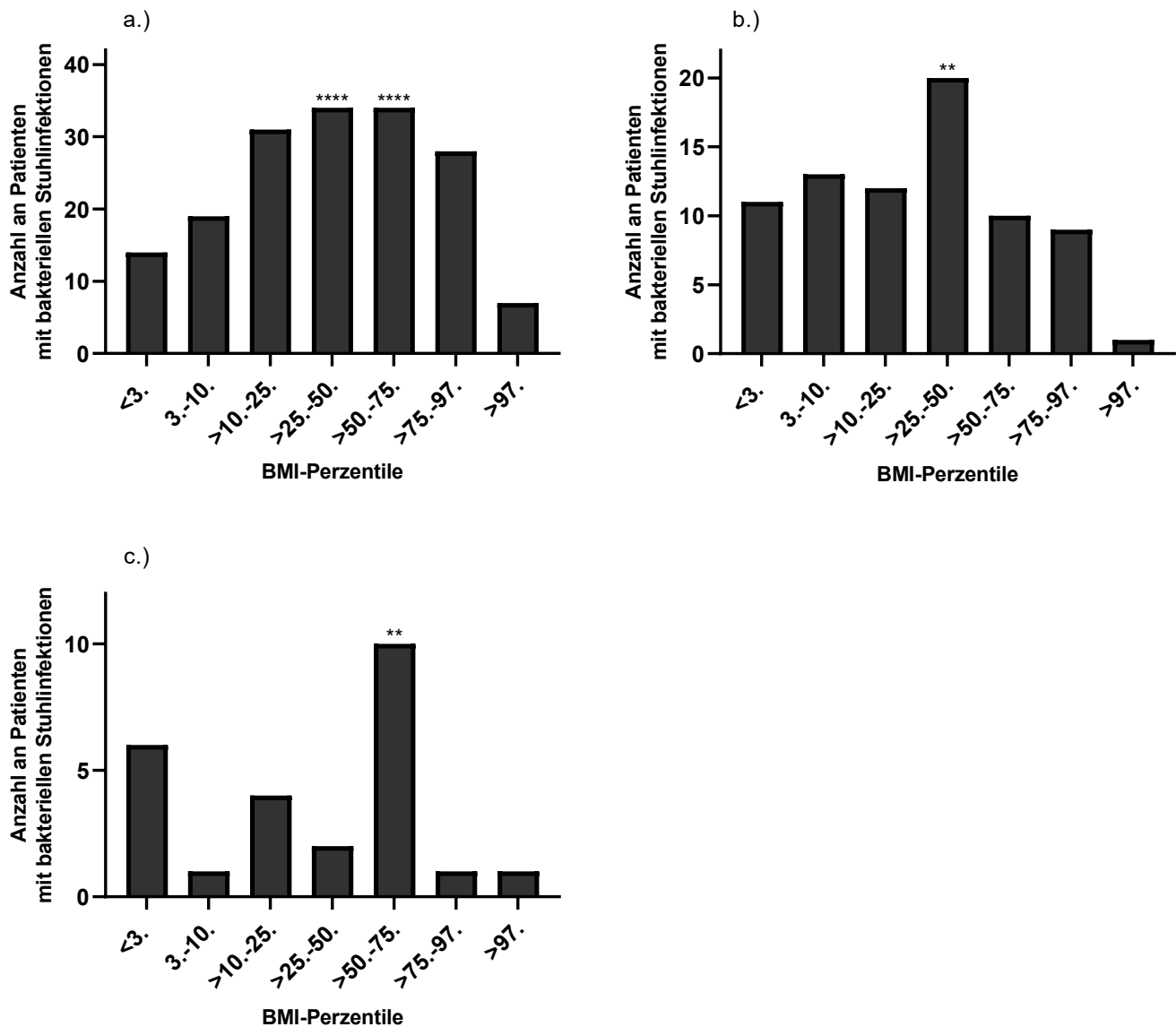


**Abb. 19: Darstellung der aufgetretenen Norovirus-Infektionen im Stuhl zu den Zeitpunkten** a.) Darstellung der Norovirus-Infektionen vor Konditionierungsstart (Baseline-Tag), b.) Darstellung der Norovirus-Infektionen zum Beobachtungstag +30, c.) Darstellung der Norovirus-Infektionen zum Beobachtungstag +200; n.s.: nicht signifikant; Verglichen wird jeweils das Auftreten der Fälle einer Norovirus-Stuhlinfektion innerhalb der jeweiligen Gruppe nach Perzentilen-Gruppen

## 3.7 Bakterielle Infektionen im Stuhl

### 3.7.1 Insgesamt im Stuhl aufgetretene bakterielle Infektionen

Am ersten Beobachtungszeitpunkt (Baseline-Tag) wurden im Stuhl insgesamt 176 (46%) bakterielle Infektionen festgestellt mit zwei signifikanten Maxima von jeweils 34 (9%) Fällen in den Perzentilen-Gruppen >25.-50. und >50.-75. ( $p < 0,0001$ ) (Abb. 20a). Im Vergleich zwischen der allogenen und autologen Gruppe ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Zum zweiten Beobachtungszeitpunkt (Tag +30) wurden 88 (23%) Fälle einer bakteriellen Stuhlinfektion diagnostiziert. Es ergab sich ein signifikantes Maximum von 20 Fällen (5%) in der Perzentilen-Gruppe >25.-50. ( $p = 0,0074$ ) (Abb. 20b). Zwischen der allogenen und autologen Gruppe bestanden keine signifikanten Unterschiede. Zum dritten und letzten Beobachtungszeitpunkt (Tag +200) konnte in 29 (8%) Fällen eine bakterielle Stuhlinfektion nachgewiesen werden, mit einem signifikanten Maximum von zehn (3%) Fällen in der Perzentilen-Gruppe >50.-75. ( $p = 0,0034$ ) (Abb. 20c). Zwischen allogener und autologer Gruppe ergab sich kein signifikanter Unterschied.

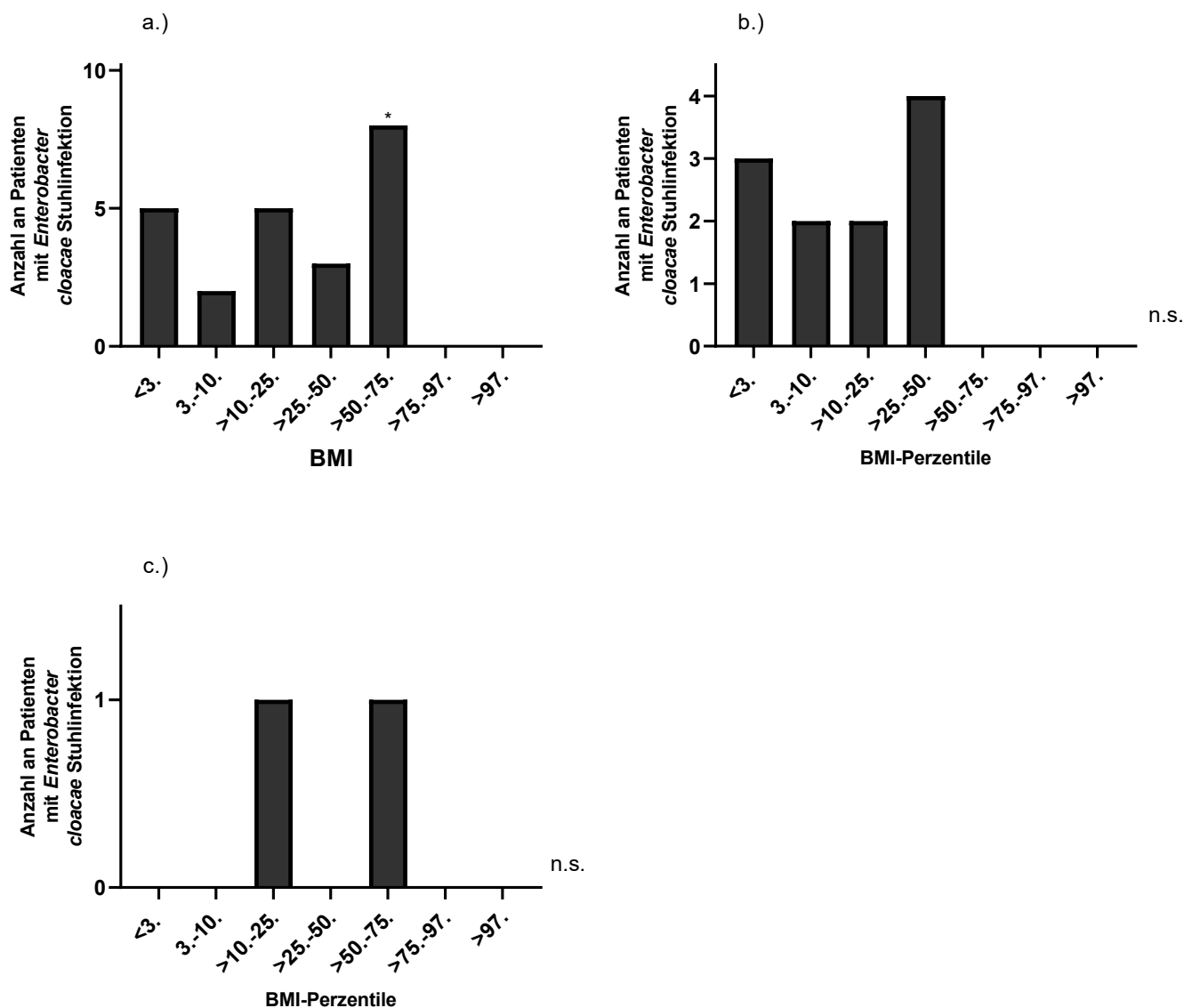


**Abb. 20: Darstellung der insgesamt aufgetretenen bakteriellen Infektionen im Stuhl zu den Zeitpunkten** a.) Darstellung der bakteriellen Infektionen vor Konditionierungsstart (Baseline-Tag), b.) Darstellung der bakteriellen Infektionen zum Beobachtungstag +30, c.) Darstellung der bakteriellen Infektionen zum Beobachtungstag +200; \*\*\*\* p=0,0001; \*\* p=<0,01; Verglichen wird jeweils das Auftreten der Fälle einer bakteriellen Stuhlinfektion innerhalb der jeweiligen Gruppe nach Perzentilen-Gruppen

### 3.7.2 *Enterobacter cloacae*

Zum ersten Beobachtungszeitpunkt (Baseline-Tag) wurden 24 (6%) Fälle einer *Enterobacter cloacae* Stuhlinfektion, mit einem Maximum von acht (2%) Fällen in der Perzentilen-Gruppe >50.-75., nachgewiesen (Abb. 21a). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der allogenen und der autologen Gruppe. Am zweiten Beobachtungszeitpunkt (Tag +30) wurde in zwölf

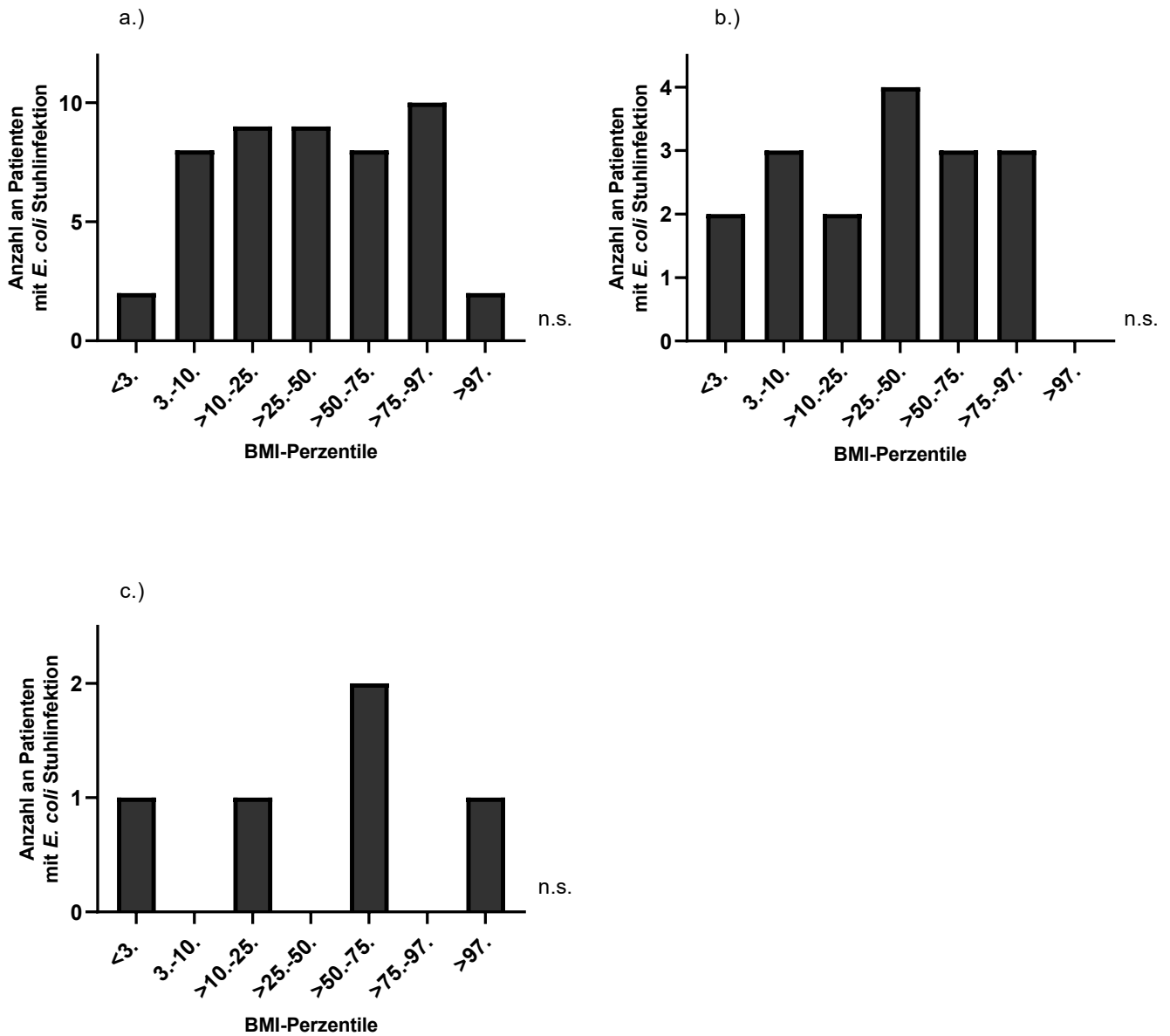
(3%) Fällen eine Stuhlinfektion mit *Enterobacter cloacae* diagnostiziert, mit einem Maximum von vier (1%) Infektionen in der Perzentilen-Gruppe >25.-50. (Abb. 21b). Der Vergleich der allogenen und autologen Gruppe wies keinen signifikanten Unterschied auf. Zum dritten Beobachtungszeitpunkt wurden zwei (0,5%) Fälle einer Stuhlinfektion mit *Enterobacter cloacae* diagnostiziert, mit jeweils einem Fall in den Perzentilen-Gruppen >10.-25. und >50.-75. (Abb. 21c). In der autologen Gruppe traten dabei keine Fälle auf.



**Abb. 21: Darstellung der insgesamt aufgetretenen *Enterobacter Cloacae* Infektionen im Stuhl zu den Zeitpunkten** a.) Darstellung der *Enterobacter Cloacae* Infektionen vor Konditionierungsstart (Baseline-Tag), b.) Darstellung der *Enterobacter Cloacae* Infektionen zum Beobachtungstag +30, c.) Darstellung der *Enterobacter Cloacae* Infektionen zum Beobachtungstag +200; n.s.: nicht signifikant; \*  $p < 0,05$ ; Verglichen wird jeweils das Auftreten der Fälle einer *Enterobacter Cloacae* Stuhlinfektion innerhalb der jeweiligen Gruppe nach Perzentilen-Gruppen

### 3.7.3 *Escherichia coli*

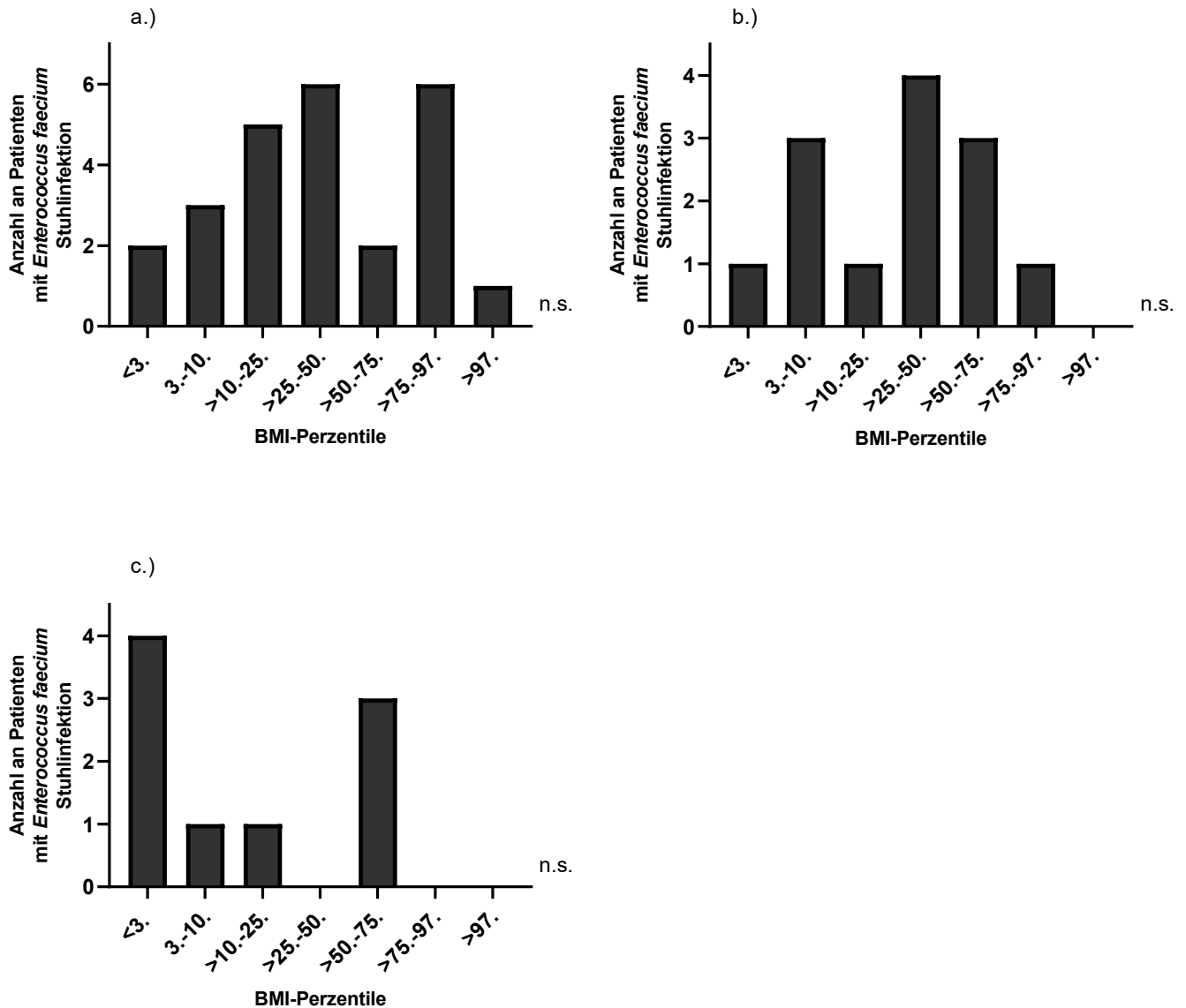
Am ersten Beobachtungszeitpunkt (Baseline-Tag) wurde in 55 (15%) Fällen eine Stuhlinfektion mit *Escherichia coli* nachgewiesen, die ihr Maximum mit zehn (3%) in der Perzentilen-Gruppe >75.-97. hat (Abb. 22a). Der Vergleich der allogenen und autologen Gruppe ergab keinen signifikanten Unterschied. Zum zweiten Beobachtungszeitpunkt (Tag +30) wurden 19 (5%) Fälle einer *Escherichia-coli*-Stuhlinfektion, mit einem Maximum von vier (1%) Fällen in der Perzentilen-Gruppe >25.-50. (Abb. 22b). Zwischen der allogenen und autologen Gruppe ergab sich kein signifikanter Unterschied. Zum dritten und letzten Beobachtungszeitpunkt (Tag +200) wurde 5 Fälle einer Stuhlinfektion mit *Escherichia coli* festgestellt, mit einem Maximum von zwei (0,5%) Fällen in der Perzentilen-Gruppe >50.-75. (Abb. 22c). In der autologen Gruppen traten dabei keine Infektionen auf.



**Abb. 22:** Darstellung der insgesamt aufgetretenen *Escherichia Coli* Infektionen im Stuhl zu den Zeitpunkten a.) Darstellung der *Escherichia Coli* Infektionen vor Konditionierungsstart (Baseline-Tag), b.) Darstellung der *Escherichia Coli* Infektionen zum Beobachtungstag +30, c.) Darstellung der *Escherichia Coli* Infektionen zum Beobachtungstag +200; n.s.: nicht signifikant; Verglichen wird jeweils das Auftreten der Fälle einer *Escherichia coli* Stuhlinfektion innerhalb der jeweiligen Gruppe nach Perzentilen-Gruppen

#### 3.7.4 *Enterococcus faecium*

Zum ersten Beobachtungszeitpunkt (Baseline-Tag) wurden in 26 (7%) Fällen Stuhlinfektionen mit *Enterococcus faecium* festgestellt, mit zwei Maxima von jeweils sechs (2%) Fällen in den Perzentilen-Gruppen > 25.-50. und >75.-97. (Abb. 23a). Der Vergleich zwischen der allogenen und autologen Gruppe zeigte keinen signifikanten Unterschied. Zum zweiten Beobachtungszeitpunkt (Tag +30) wurden 15 (4%) Fälle einer Stuhlinfektion mit *Enterococcus faecium* diagnostiziert, mit einem Maximum von vier (1%) Fällen in der Perzentilen-Gruppe >25.-50. (Abb. 23b). Zwischen der allogenen und der autologen Gruppe ergab sich kein signifikanter Unterschied. Am dritten und letzten Beobachtungszeitpunkt wurde in neun (2%) Fällen eine Stuhlinfektion mit *Enterococcus faecium* nachgewiesen, mit einem Maximum von vier (1%) in der Perzentilen-Gruppe <3. (Abb. 23c). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der allogenen und der autologen Gruppe.

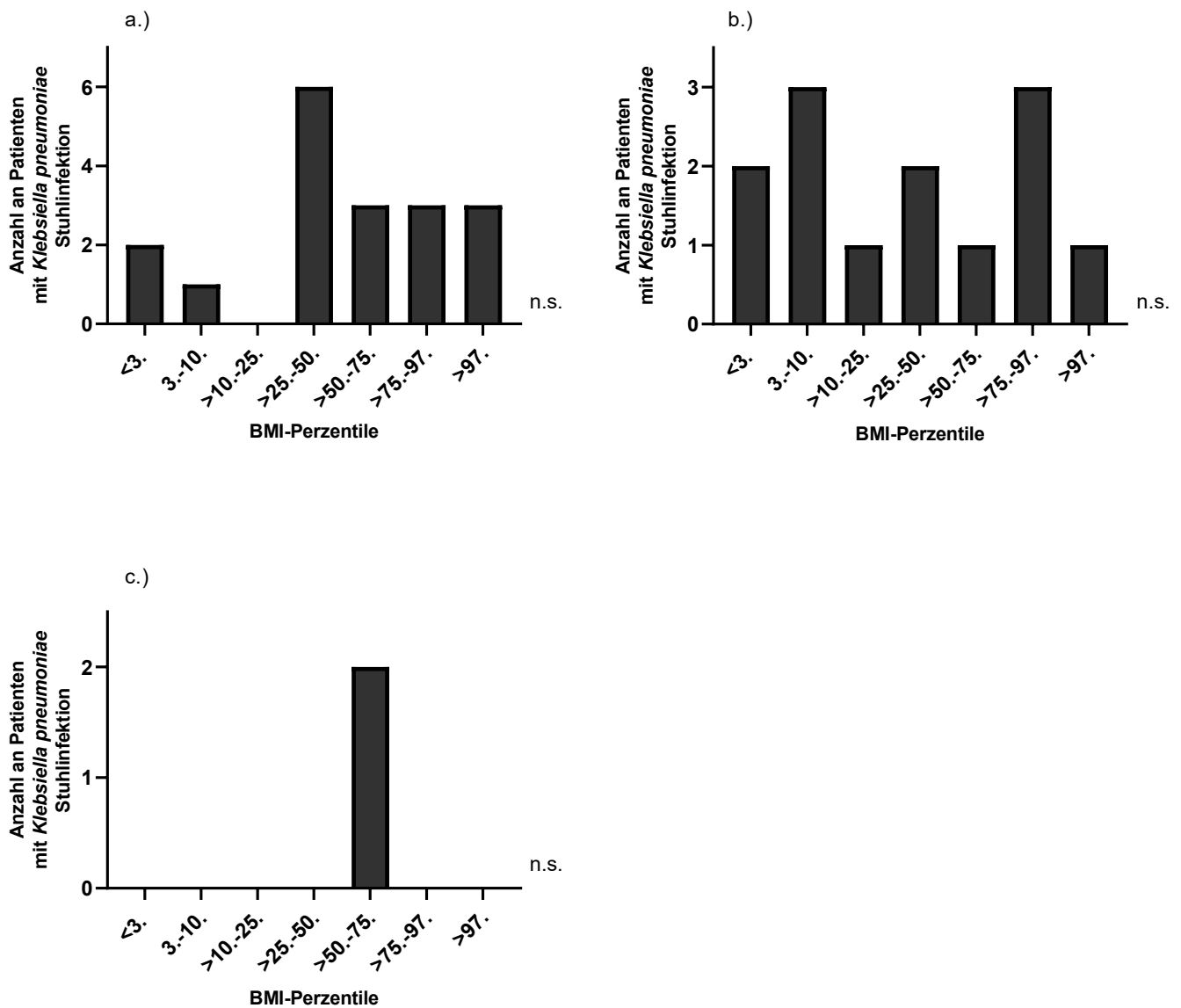


**Abb. 23:** Darstellung der insgesamt aufgetretenen *Enterococcus faecium* Infektionen im Stuhl zu den Zeitpunkten a.) Darstellung der *Enterococcus faecium* Infektionen vor Konditionierungsstart (Baseline-Tag), b.) Darstellung der *Enterococcus faecium* Infektionen zum Beobachtungstag +30, c.) Darstellung der *Enterococcus faecium* Infektionen zum Beobachtungstag +200; n.s.: nicht signifikant; Verglichen wird jeweils das Auftreten der Fälle einer *Enterococcus faecium* Stuhlinfektion innerhalb der jeweiligen Gruppe nach Perzentilen-Gruppen

### 3.7.5 *Klebsiella pneumonia*

Zum ersten Beobachtungszeitpunkt (Baseline-Tag) wurde in 18 (5%) Fällen eine Stuhlinfektion mit *Klebsiella pneumonia* nachgewiesen, mit einem Maximum von sechs (2%) Fällen in der Perzentilen-Gruppe >25.-50. (Abb. 24a). Zwischen der allogenen und der autologen Gruppe ergab sich kein signifikanter Unterschied. Am zweiten Beobachtungspunkt (Tag +30) ließen sich in 17 (5%) Fällen

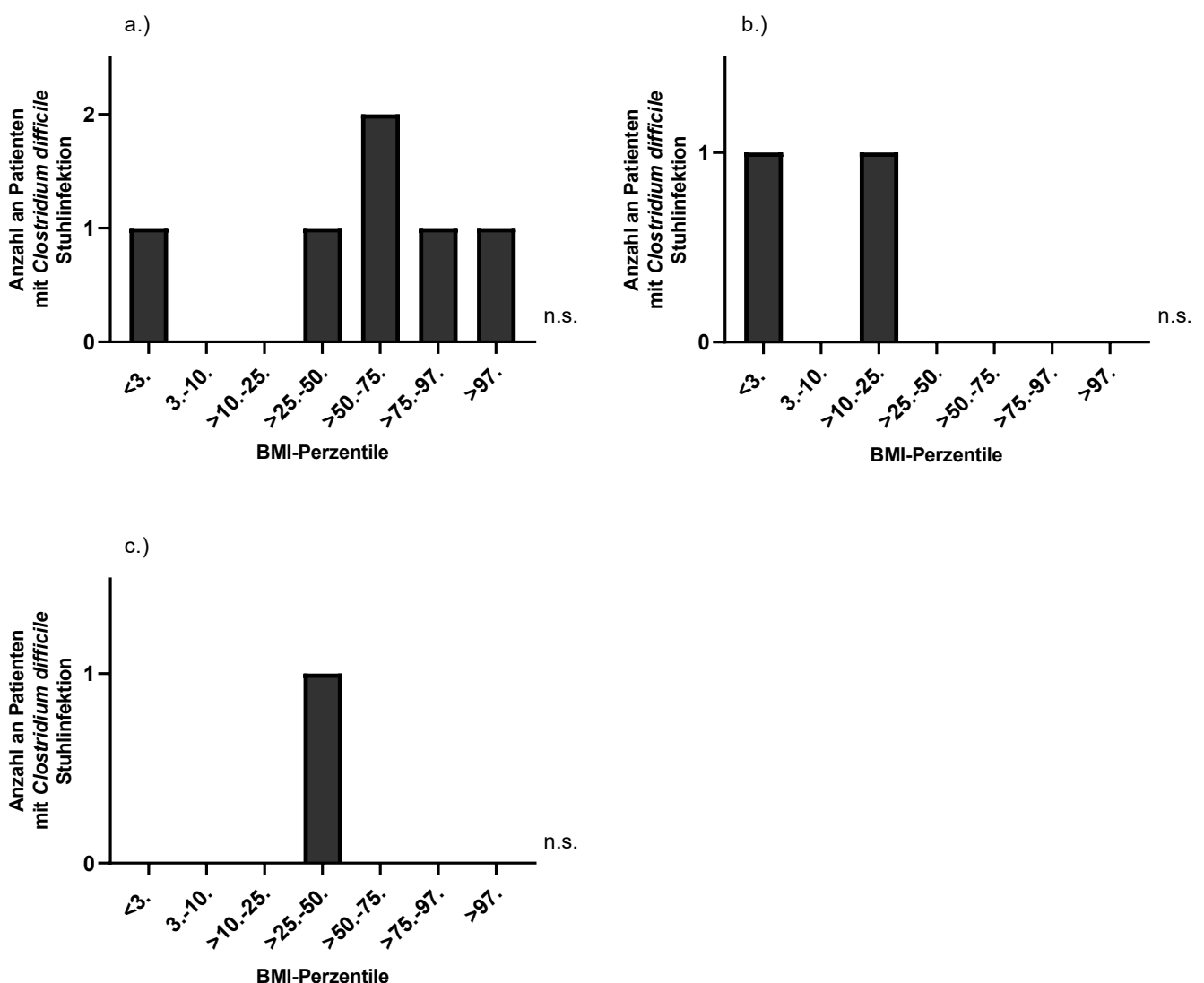
eine Stuhlinfektion mit *Klebsiella pneumoniae*, mit zwei Maxima von je drei (1%) in den Perzentilen-Gruppen 3.-10. und >75.-97., nachweisen (Abb. 24b). Alle 17 Fälle sind der allogenen Gruppe zugehörig. Zum dritten Beobachtungszeitpunkt (Tag +200) zeigten sich zwei (1%) Fälle einer Stuhlinfektion mit *Klebsiella pneumoniae*, die beide bei allogenen transplantierten Patienten in der Perzentilen-Gruppe >50.-75. auftraten (Abb. 24c).



**Abb. 24:** Darstellung der insgesamt aufgetretenen *Klebsiella pneumoniae* Infektionen im Stuhl zu den Zeitpunkten a.) Darstellung der *Klebsiella pneumoniae* Infektionen vor Konditionierungsstart (Baseline-Tag), b.) Darstellung der *Klebsiella pneumoniae* Infektionen zum Beobachtungstag +30, c.) Darstellung der *Klebsiella pneumoniae* Infektionen zum Beobachtungstag +200; n.s.: nicht signifikant; Verglichen wird jeweils das Auftreten der Fälle einer *Klebsiella pneumoniae* Stuhlinfektion innerhalb der jeweiligen Gruppe nach Perzentilen-Gruppen

### 3.7.6 *Clostridium difficile*

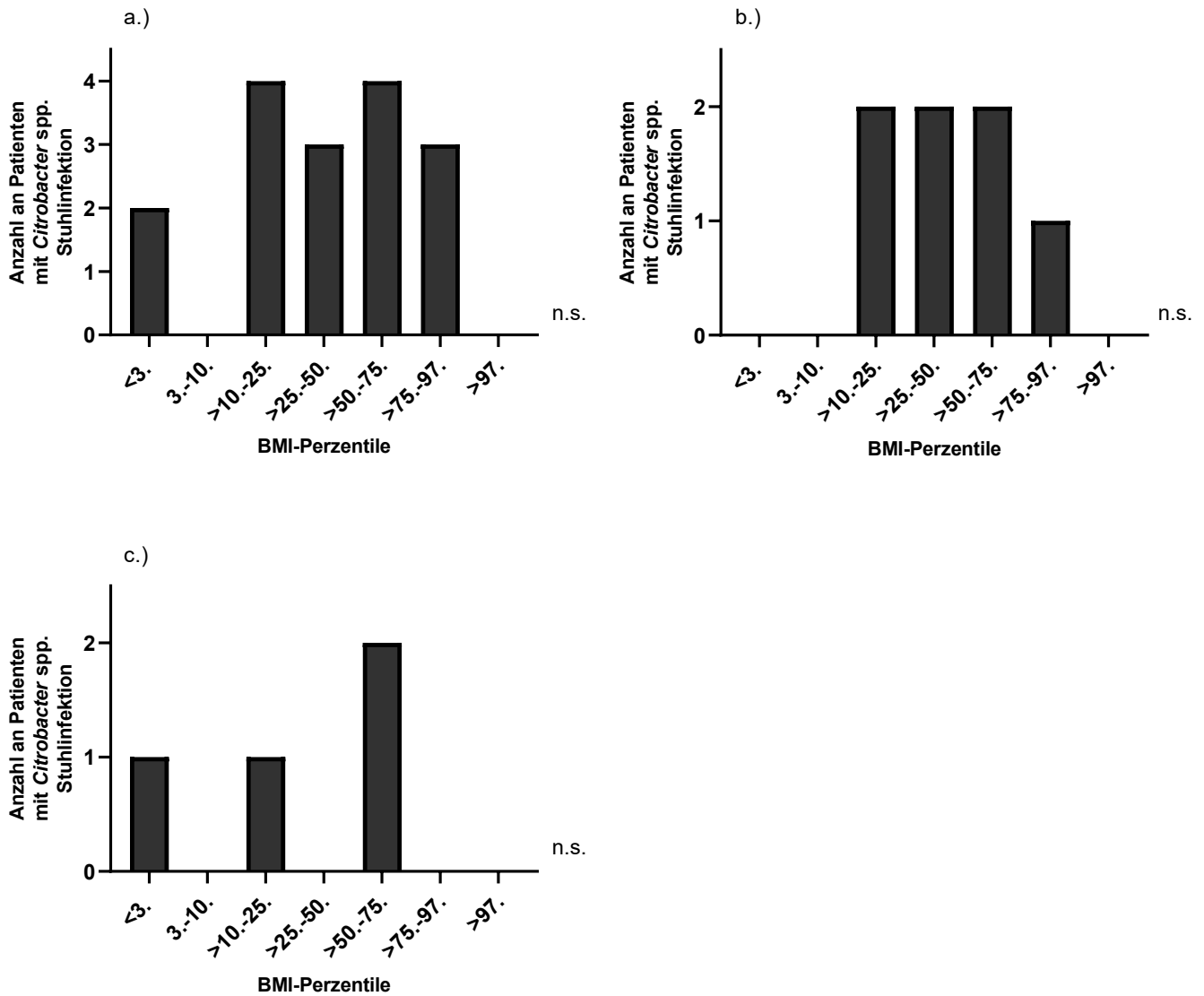
Zum ersten Beobachtungszeitpunkt (Baseline-Tag) wurden sechs (2%) Fälle einer Stuhlinfektion mit *Clostridium difficile* verzeichnet, mit einem Maximum von zwei (0,5%) Fällen in der Perzentilen-Gruppe >50.-75. (Abb. 25a). Zwischen der allogenen und autologen Gruppe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Am zweiten Beobachtungszeitpunkt (Tag +30) wurden zwei (0,5%) Stuhlinfektionen mit *Clostridium difficile* verzeichnet, die sich in der allogenen Gruppe mit je einem Fall in den Perzentilen-Gruppe <3. und >10.-25. aufteilten (Abb. 25b). Zum dritten Beobachtungszeitpunkt ergab sich ein Fall einer Stuhlinfektion mit *Clostridium difficile* (Abb. 25c).



**Abb. 25:** Darstellung der insgesamt aufgetretenen *Clostridium difficile* Infektionen im Stuhl zu den Zeitpunkten a.) Darstellung der *Clostridium difficile* Infektionen vor Konditionierungsstart (Baseline-Tag), b.) Darstellung der *Clostridium difficile* Infektionen zum Beobachtungstag +30, c.) Darstellung der *Clostridium difficile* Infektionen zum Beobachtungstag +200; n.s.: nicht signifikant; Verglichen wird jeweils das Auftreten der Fälle einer *Clostridium difficile* Stuhlinfektion innerhalb der jeweiligen Gruppe nach Perzentilen-Gruppen

### 3.7.7 *Citrobacter* spp.

Zum ersten Beobachtungszeitpunkt (Baseline-Tag) wurde in 16 (4%) Fällen eine Stuhlinfektion mit *Citrobacter* spp. nachgewiesen, mit zwei Maxima von jeweils 4 (1%) Fällen in den Perzentilen-Gruppe >10.-25. und >50.-75. (Abb. 26a). Zwischen der allogenen und der autologen Gruppe ergab sich kein signifikanter Unterschied. Am zweiten Beobachtungspunkt (Tag +30) ließen sich in sieben (2%) Fällen eine Stuhlinfektion mit *Citrobacter* spp., mit drei Maxima von je 2 (0,5%) in den Perzentilen-Gruppen >10.-25., >25.-50. und >50.-75., nachweisen (Abb. 26b). Alle sieben Fälle sind der allogenen Gruppe zugehörig. Zum dritten Beobachtungszeitpunkt (Tag +200) zeigten sich vier (1%) Fälle einer Stuhlinfektion mit *Citrobacter* spp., die alle bei allogenen transplantierten Patienten mit einem Maximum von zwei (0,5%) in der Perzentilen-Gruppe >50.-75. auftraten (Abb. 26c).

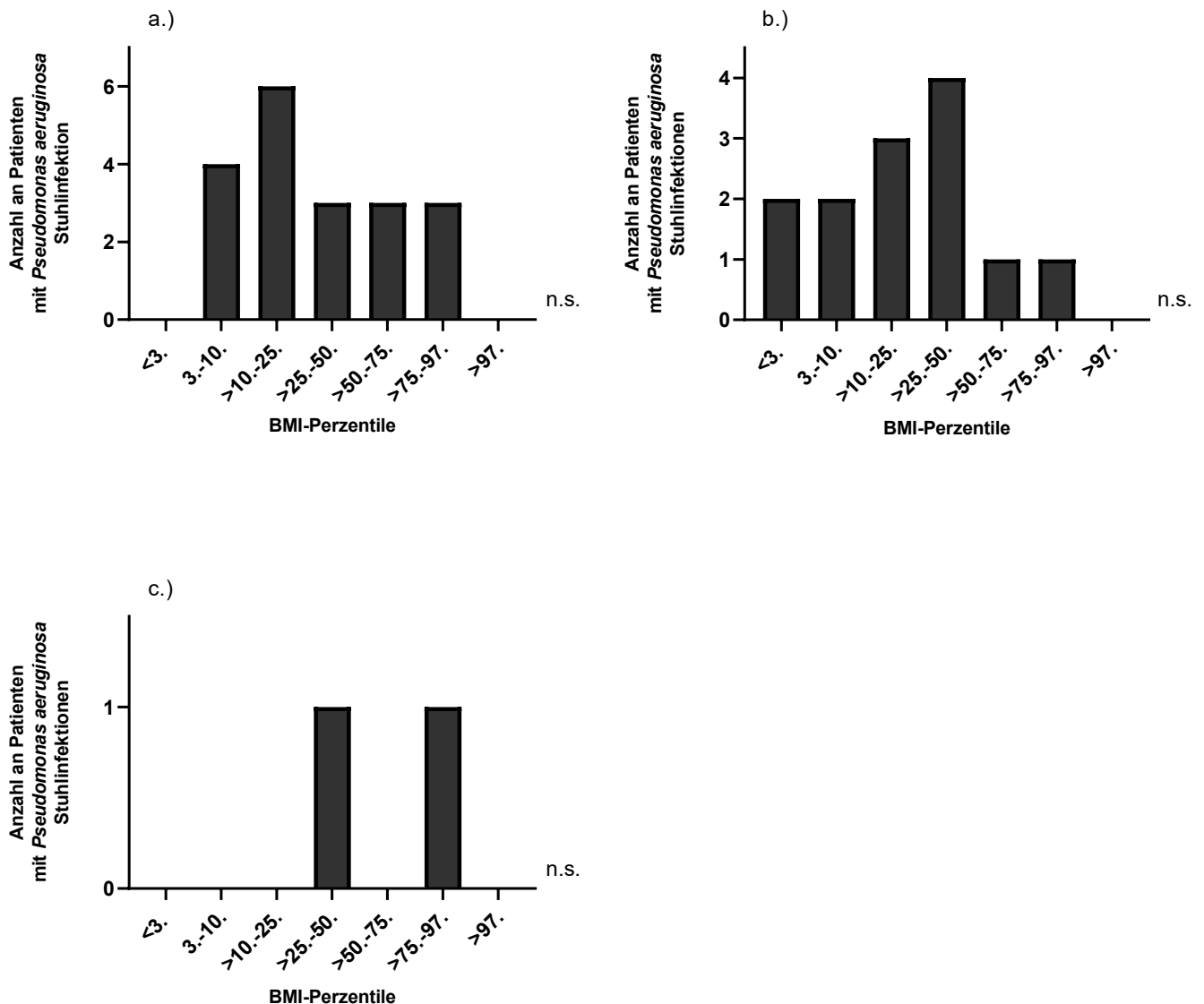


**Abb. 26:** Darstellung der insgesamt aufgetretenen *Citrobacter* spp. Infektionen im Stuhl zu den Zeitpunkten a.) Darstellung der *Citrobacter* spp. Infektionen vor Konditionierungsstart (Baseline-Tag), b.) Darstellung der *Citrobacter* spp. Infektionen zum Beobachtungstag +30, c.) Darstellung der *Citrobacter* spp. Infektionen zum Beobachtungstag +200; n.s.: nicht signifikant; Verglichen wird jeweils das Auftreten der Fälle einer *Citrobacter* spp. Stuhlinfektion innerhalb der jeweiligen Gruppe nach Perzentilen-Gruppen

### 3.7.8 *Pseudomonas aeruginosa*

Zum ersten Beobachtungszeitpunkt (Baseline-Tag) wurden 19 (5%) Fälle einer Stuhlinfektion mit *Pseudomonas aeruginosa* verzeichnet, mit einem Maximum von sechs (2%) Fällen in der Perzentilen-Gruppe >10.-25. (Abb. 27a). Zwischen der allogenen und autologen Gruppe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Am zweiten Beobachtungszeitpunkt (Tag +30) wurden 13 (3%) Stuhlinfektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* verzeichnet, mit einem Maximum von vier (1%)

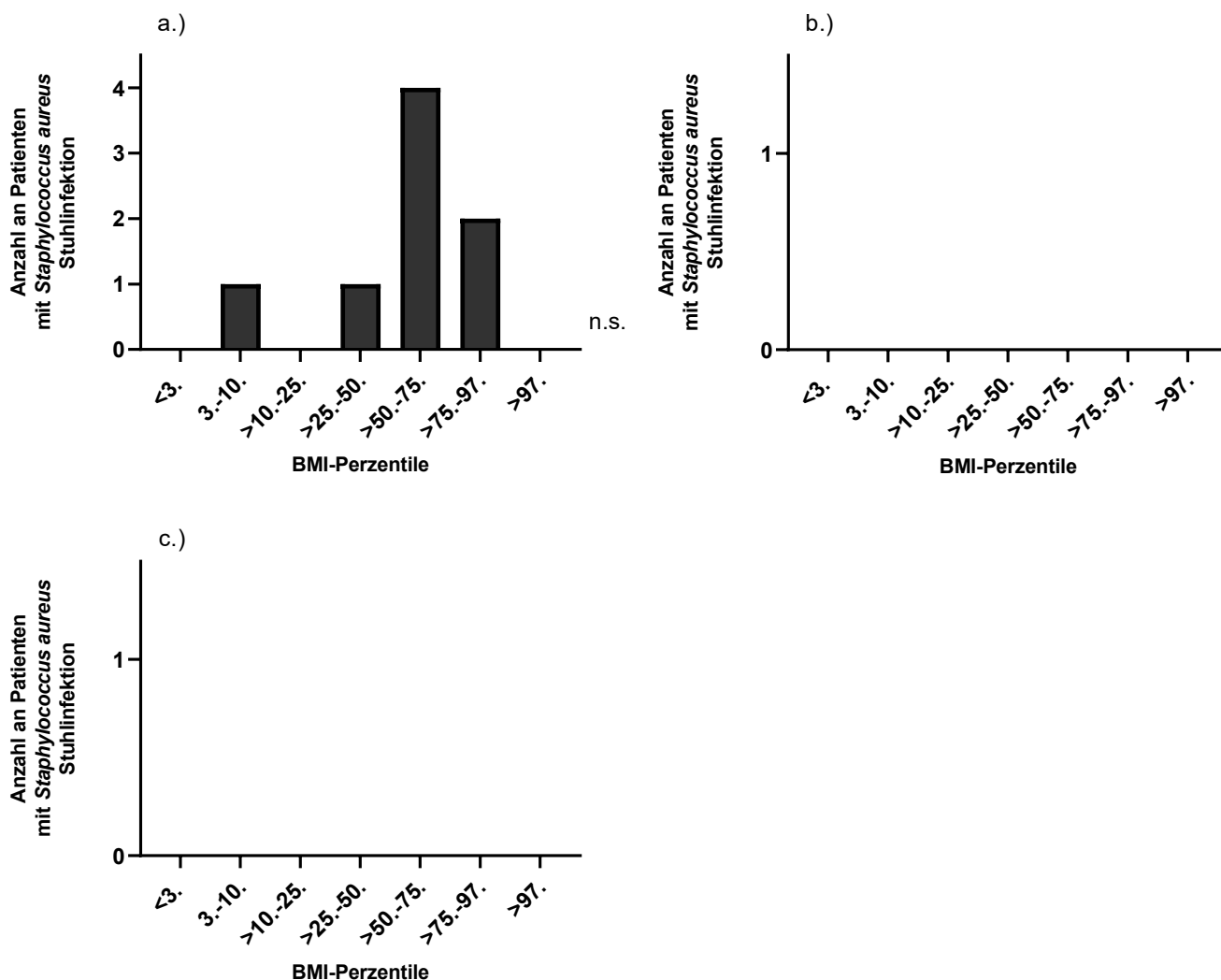
Fällen in der Perzentilen-Gruppe >25.-75. (Abb. 27b). Der Vergleich zwischen der allogenen und autologen Gruppe ergab keinen signifikanten Unterschied. Zum dritten Beobachtungszeitpunkt ergab sich je ein Fall einer Stuhlinfektion mit *Pseudomonas aeruginosa* in den Perzentilen-Gruppe >25.-50. und >75.-97. (Abb. 27c). Beide Infektionen waren in der allogenen Gruppe.



**Abb. 27:** Darstellung der insgesamt aufgetretenen *Pseudomonas aeruginosa* Infektionen im Stuhl zu den Zeitpunkten a.) Darstellung der *Pseudomonas aeruginosa* Infektionen vor Konditionierungsstart (Baseline-Tag), b.) Darstellung der *Pseudomonas aeruginosa* Infektionen zum Beobachtungstag +30, c.) Darstellung der *Pseudomonas aeruginosa* Infektionen zum Beobachtungstag +200; n.s.: nicht signifikant; Verglichen wird jeweils das Auftreten der Fälle einer *Pseudomonas aeruginosa* Stuhlinfektion innerhalb der jeweiligen Gruppe nach Perzentilen-Gruppen

### 3.7.9 *Staphylococcus aureus*

Zum ersten Beobachtungszeitpunkt (Baseline-Tag) wurden in acht (2%) Fällen Stuhlinfektionen mit *Staphylococcus aureus* diagnostiziert, mit einem Maximum von vier (1%) Fällen in der Perzentilen-Gruppe >50.-75. (Abb. 28a). Alle acht Patienten gehörten zur allogenen Gruppe. Zu den weiteren beiden Beobachtungszeitpunkt konnten keine weiteren Stuhlinfektionen mit *Staphylococcus aureus* mehr nachgewiesen werden (Abb. 28b/c).



**Abb. 28: Darstellung der insgesamt aufgetretenen *Staphylococcus Aureus* Infektionen im Stuhl zu den Zeitpunkten** a.) Darstellung der *Staphylococcus Aureus* Infektionen vor Konditionierungsstart (Baseline-Tag), b.) Darstellung der *Staphylococcus Aureus* Infektionen zum Beobachtungstag +30, c.) Darstellung der *Staphylococcus Aureus* Infektionen zum Beobachtungstag +200; n.s.: nicht signifikant; Verglichen wird jeweils das Auftreten der Fälle einer *Staphylococcus Aureus* Stuhlinfektion innerhalb der jeweiligen Gruppe nach Perzentilen-Gruppen

### 3.8 Survival

#### 3.8.1 Gesamtübersicht Survival

Insgesamt verstarben 115 Patienten (32%) mit einem medianen Überleben von 252 Tagen nach der HSZT (Stetter et al., 2023). Das Gesamtüberleben imponiert mit einer höheren Sterberate als Überlebensrate in der Perzentilen-Gruppe <3. mit 18 verstorbenen und 16 überlebenden Patienten. In der Perzentilen-Gruppe >25.-50. überlebten 62 Patienten, was das Maximum in den Perzentilen-Gruppen darstellt. Die höchste Anzahl an verstorbenen Patienten mit 28 Fällen, weist die Perzentilen-Gruppe >75.-97. auf (Abb. 29). Mit einem p-Wert von 0,0206 ergibt sich insgesamt ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der verstorbenen und überlebenden Patienten.

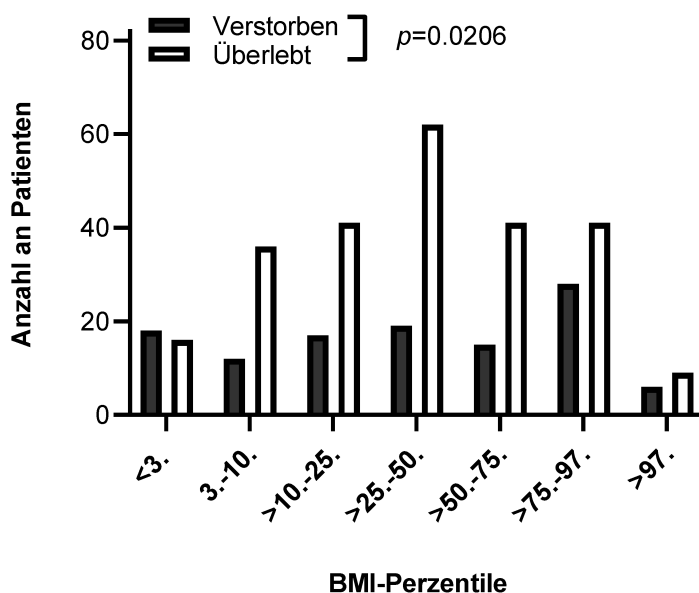
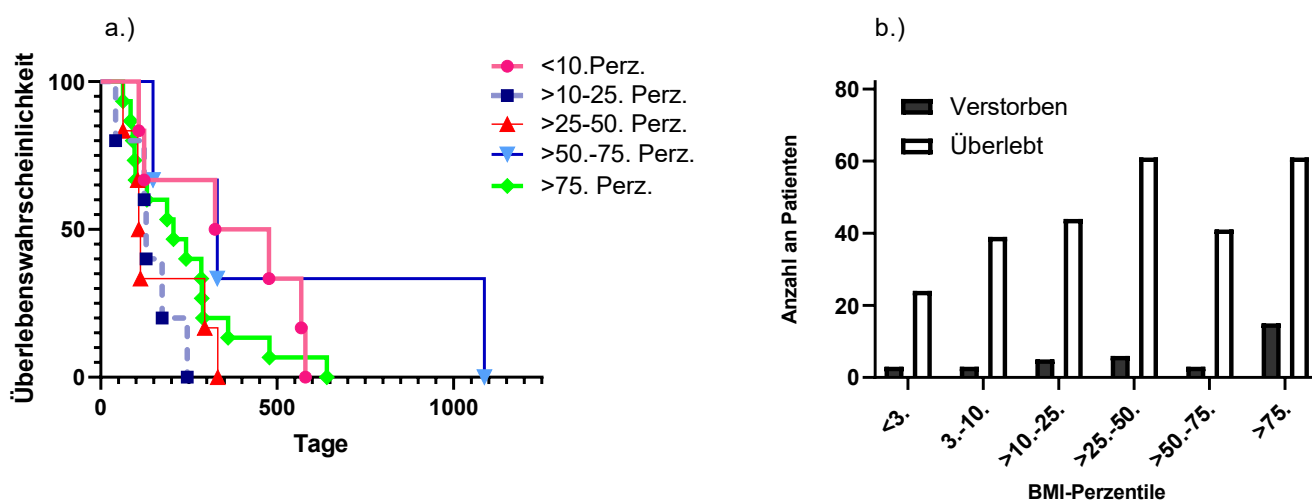


Abb. 29: Darstellung einer Gesamtübersicht aller verstorbenen und überlebenden Patienten aufgeteilt nach den BMI-Perzentilen

#### 3.8.2 Survival allogene Transplant-related Mortality

In der allogenen Gruppe lässt sich aufgrund der großen Gruppengröße neben dem Gesamtüberleben auch die transplantationsassoziierte Mortalität (engl.: *transplant-related mortality*; TRM) betrachten. Von 92 (30,1%) verstorbenen Patienten in der allogene transplantierten Gruppe verstarben 35 (11,4%) an TRM wie bspw. einer hochgradigen GvHD. Bezogen auf die Gruppe Verstorbene, ergibt sich, dass in den Perzentilen-Gruppen >25.-50. und >10.-25. zuerst 50% aus transplantationsassoziierten Gründen versterben. In den Perzentilen-Gruppen <10. und >50.-75. ist

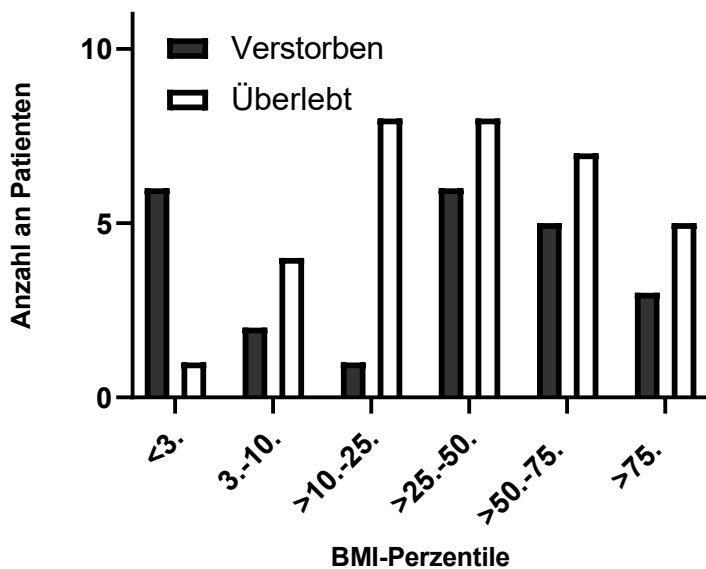
dieser Zeitraum am längsten (Abb. 30a). In dieser TRM-Gruppe zeigt sich, dass das mediane Überleben in den Perzentilen-Gruppen <10. und >50.-75. am höchsten ist und in der Perzentilen-Gruppe >25.-50. am niedrigsten (Abb. 29a). Die TRM betrachtet, ergeben sich zwei Maxima mit überlebenden Patienten in den Perzentilen-Gruppen >25.-50 und >75. mit jeweils 61 Patienten. Bei den verstorbenen Patienten mit Blick auf die transplantationsassoziierte Mortalität ergibt sich ein klares Maximum von 15 Fällen in der Perzentilen-Gruppe >75. (Abb. 30b). In der Perzentilen-Gruppe <3. gab es bei 24 Überlebenden drei Fälle einer TRM.



**Abb. 30: Darstellung des Survivals in der allogenen Gruppe** a.) Kaplan-Meier-Kurve mit den verstorbenen Patienten in den unterschiedlichen Perzentilen-Gruppen b.) Übersicht Verstorben vs. Überlebt in der allogenen Gruppe in den unterschiedlichen Perzentilen-Gruppen

### 3.8.3 Survival autolog

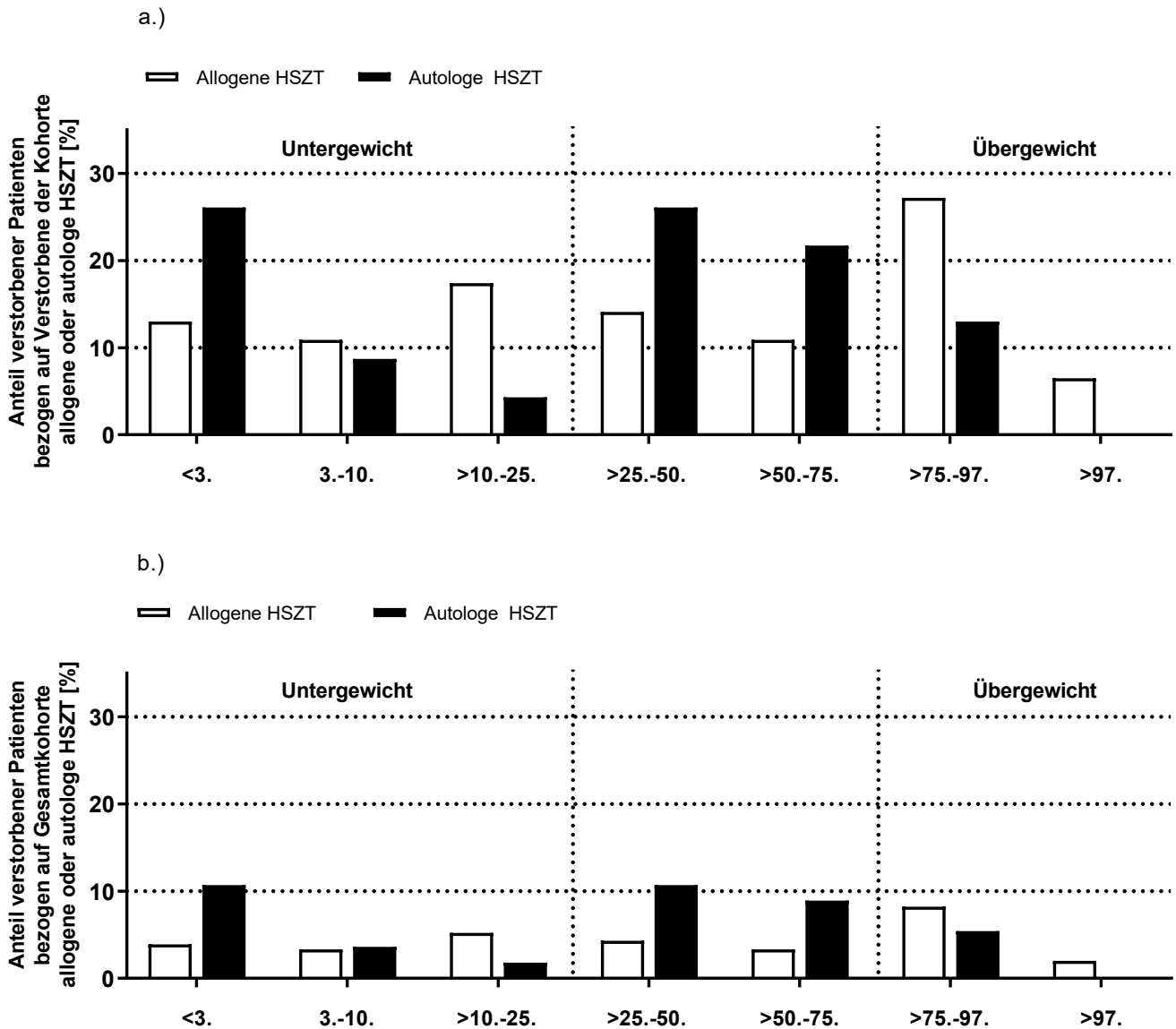
In der autolog transplantierten Gruppe verstarben 23 (41%) der Patienten, deren Grund jeweils ein Rezidiv war (Stetter et al., 2023). In dieser Gruppe gab es beim Überleben zwei Maxima mit jeweils acht überlebenden Patienten in den Perzentilen-Gruppen >10.-25. und >25.-50. (Abb. 31). Bei den verstorbenen Patienten zeigten sich zwei Maxima mit jeweils sechs Fällen in den Perzentilen-Gruppen <3. und >25.-50., wobei in der Perzentilen-Gruppe <3. sechs Fälle einem Überlebensfall gegenüberstehen. In den anderen Perzentilen-Gruppen überwiegen jeweils die Fälle der überlebenden Patienten gegenüber den verstorbenen.



**Abb. 31: Darstellung des Survival in der autologen Gruppe:** Gegenüberstellende Übersicht der verstorbenen Patienten vs. den überlebenden Patienten in der autologen Gruppe in den unterschiedlichen Perzentilen-Gruppen

#### 3.8.4 Survival - prozentualer Vergleich allogene vs. autologe HSZT

Im prozentualen Vergleich der allogenen und autolog transplantierten Gruppe, zeigt sich, in der Gruppe der autologen HSZT prozentual eine höhere Mortalität als in der allogenen HSZT (Abb. 32a). In der allogenen transplantierten konzentrieren sich die Fälle der Verstorbenen mit 10,2% der allogenen Gesamtkohorte vor allem auf die übergewichtige Gruppe (>75. Perzentile), während sich in der autolog transplantierten Gruppe zwei Maxima von jeweils 10,7% der autologen Gesamtkohorte in den Perzentilen-Gruppen <3. und >25.-50. ergaben (Abb. 32b).



**Abb. 32: Prozentuale Gegenüberstellung der verstorbenen Patienten in den Gruppen der allogenen transplantierten vs. der autolog transplantierten Gruppe** a.) Prozentualer Anteil der verstorbenen Patienten bezogen auf die insgesamt Verstorbenen der Kohorte aufgeteilt nach allogener und autologer HSZT b.) Prozentualer Anteil der verstorbenen Patienten bezogen auf die Gesamtkohorte (Überlebte und Verstorbene) aufgeteilt nach allogener und autologer HSZT; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation

## 4 Diskussion

Bei Kindern und Jugendlichen besteht während und nach einer HSZT ein erhöhtes Risiko, dass es aufgrund von Mangelernährung zu bedeutenden Komplikationen kommt (Baumgartner et al., 2018). In der vorliegenden retrospektiven Studie wurde das Hauptaugenmerk auf die Perzentilenentwicklung des BMIs gelegt und untersucht, inwiefern sowohl die Werte vor der HSZT als auch die Entwicklung nach der HSZT Einfluss auf das Outcome nach +200 Tag haben. Hierbei wurden Infektionen im Verlauf, VOD, Mukositis und aufgetretene TRAE erfasst und in die Betrachtung des Outcomes bzw. der Sterblichkeit integriert.

### 4.1 Ernährungszustand der Kinder

Zum Aufnahmezeitpunkt zeigt sich in der Gesamtkohorte der vorliegenden Untersuchung, dass knapp unter 8% der Patienten mit starkem Untergewicht aufgenommen wurden, etwa 18% als übergewichtig und etwa 5% als adipös einzustufen sind. In der autolog transplantierten Gruppe liegen die Prozentsätze der extremen Perzentilenverteilung mit 5% bzw. 10% und 2% unter der Gesamtkohorte, während sie in der allogenen transplantierten Gruppe mit knapp über 8% bzw. knapp 20% und etwa 6% darüber liegen. Um diese Zahlen einordnen zu können, lässt sich ein Vergleich mit Zahlen aus der deutschlandweit erfassten KiGGS-Welle-2-Studie des Robert-Koch-Instituts anstellen (Schienkiewitz et al., 2018). In der KiGGS-Welle-2-Studie wurden je nach Altersgruppe zwischen 0,5-1,6% der untersuchten Kinder als untergewichtig eingestuft und lagen damit deutlich unterhalb der erfassten Zahlen im Rahmen der vorliegenden Auswertung, was mit den schweren, lebensbedrohlichen Erkrankungen der transplantierten Kinder und Jugendlichen erklärbar wäre. In der Kategorie der übergewichtigen Kinder und Jugendlichen, zeigt sich in der KiGGS-Welle-2-Studie, dass in der Altersgruppe 3-17 Jahren etwa 15% als übergewichtig einzustufen sind (Schienkiewitz et al., 2018). Die Zahlen für Adipositas der KiGGS-Welle-2-Studie liegen mit 6% sehr nahe an den 5%, die vor der HSZT am Studienzentrum erfasst wurden (Schienkiewitz et al., 2018).

Zu beachten ist bei diesem Vergleich, dass sich die KiGGs-Welle-2-Studie lediglich auf gesunde Kinder und Jugendliche in Deutschland bezieht und zudem nur das Alter von 3-17 Jahren abdeckt. In der vorliegenden Untersuchung hat ein nicht unwesentlicher Teil der transplantierten Patienten ihren normalen Lebensmittelpunkt nicht in Deutschland oder Mitteleuropa, sondern z.T. im Nahen Osten. Diese Patienten kamen für die Transplantation ans Studienzentrum und sind folglich anderen exogenen Faktoren ausgesetzt. Vergleicht man die Prävalenzen der vorliegenden Untersuchung mit Zahlen anderer HSZT-Studien, ergeben sich für die Kategorie des Untergewichts Zahlen zwischen 4,5-11%, für Übergewicht und Adipositas zusammengefasst von 27-30% (Inaba et al., 2012, Paviglianiti et al., 2018, Aplenc et al., 2014, Yan et al., 2022). Die Prävalenzen der vorliegenden Untersuchung liegen beim prozentualen Anteil an untergewichtigen Patienten vor HSZT im Bereich der aufgeführten Studien. Die Anzahl der übergewichtigen und adipösen Kinder und Jugendlichen liegt mit etwa 23% darunter. Genaue Gründe dafür lassen sich nicht abschließend benennen.

#### **4.2 Das Auftreten von TRAE sowie das Sterblichkeitsrisiko**

Die GvHD stellt in der Gesamtkohorte die zweithäufigste transplantationsassoziierte Nebenwirkung dar. Während sich mit 84 (27%) der Großteil der 106 (34,5%) Fälle als Grad 1 mit Hauptmanifestation auf der Haut darstellt und somit als geringgradig einzustufen ist, lohnt sich ein näherer Blick auf die Verteilung der hochgradigeren GvHD Grad 3 und Grad 4. Es wurden in elf Fällen eine GvHD dritten Grades und in sechs Fällen eine GvHD vierten Grades diagnostiziert. Bei beiden genannten Graden liegt das Maximum der aufgetretenen Fälle in der BMI-Perzentilen-Gruppe >75.-97., die auch die Gruppe mit der prozentual höchsten Sterblichkeit sind (Stetter et al., 2023). Von den elf verstorbenen Patienten in dieser BMI-Perzentilen-Gruppe, sind vier Patienten aufgrund einer schwerwiegenden GvHD verstorben. In allen anderen BMI-Perzentilen-Gruppen zusammen ergeben sich insgesamt vier weitere Fälle eines Exitus letalis infolge einer GvHD. In einer großangelegten Metaanalyse, die neben der HSZT auch weitere Transplantationen und sowohl Kinder als auch Erwachsene umfasst, zeigt sich, dass das Risiko für das Auftreten einer

GvHD nach HSZT bei pädiatrischen übergewichtigen und adipösen Patienten signifikant (Odds Ratio von 2,13) höher sei, als bei Normalgewichtigen (Yaseri et al., 2021). Eine weitere Metaanalyse aus dem Jahr 2014, die den Einfluss von Übergewicht auf das Outcome nach HSZT analysierte und sowohl rein pädiatrische als auch adoleszente sowie kombinierte Studien untersucht, kommt ebenfalls zu dem Ergebnis, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer GvHD und Übergewicht besteht (Nakao et al., 2014). Da derartige Metaanalysen zu einem rein pädiatrischen Setting fehlen, müssen Studien wie die eben aufgeführten als Vergleich dienen. Eine retrospektive Arbeit, die das Risiko einer GvHD nach Nabelschnurbluttransplantation bei Kindern und Jugendlichen mit akuter Leukämie analysiert, kommt zu dem Ergebnis, dass bei untergewichtigen Patienten ein höheres Risiko für das Auftreten einer GvHD besteht, die mit einer Hazards Ratio von 1,67 bei untergewichtigen und im Vergleich 1,01 bei übergewichtigen Patienten einhergeht (Paviglianiti et al., 2018). Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine weitere retrospektive Studie aus dem Jahr 2023, die ebenso pädiatrische Patienten nach Nabelschnurbluttransfusion beobachtet und auch von einem vermehrten Auftreten einer GvHD bei untergewichtigen Kindern und Jugendlichen berichtet und dies mit einer Odds Ratio von 7,27 darlegt (Lu et al., 2023). Ob diese Beobachtungen nur auf die Nabelschnurbluttransplantation zutreffen oder sich auch zumindest teilweise auf die hier untersuchten HSZT-Methoden übertragen lassen, muss noch untersucht werden. Den erfassten Ergebnissen der vorliegenden Auswertung stehen sie konträr gegenüber. Zu den Aussagen, dass Übergewicht und Adipositas nach HSZT vermehrt zum Vorkommen einer GvHD führen, gibt es einige Untersuchungen, die versuchen die Gründe dafür herauszufinden und einzuordnen. Eine Studie an Mäusen stellt fest, dass das Übergewicht zu deutlichen Veränderungen der Zusammensetzung bzw. einer Abnahme der Diversität des intestinalen Mikrobioms führt, was der Entstehung einer intestinalen GvHD zuträglich zu sein scheint. Die meisten beobachteten, normalgewichtigen Mäuse überlebten die Transplantation mit geringen Komplikationen, während nahezu alle übergewichtigen Mäuse mit deutlichen Veränderungen des intestinalen Epithels im Sinne einer GvHD verstarben. Auch in einer menschlichen Kohorte konnte im Rahmen dieser beschriebenen Studie eine Abnahme der

Diversität des intestinalen Mikrobioms nachgewiesen werden (Khuat et al., 2020). Andere Untersuchungen legen ihren Fokus auf Adipokine, also Stoffe, die von Fettgewebszellen als Botenstoffe freigesetzt werden. So wird beispielsweise das Adiponectin mit dem Auftreten einer GvHD in übergewichtigen, adoleszenten Patienten nach HSZT assoziiert. (Robak et al., 2016, Nakasone et al., 2011). Auch das erhöhte Adipokin Leptin wird mit einem höheren Risiko für eine GvHD in Verbindung gebracht (Schwarzlich et al., 2022). Inwiefern sich diese Beobachtungen auch auf pädiatrische Patienten nach HSZT übertragen lässt, sollte Gegenstand weiterer Forschung sein. Die GvHD stellt die zweithäufigste TRAE in der Kohorte dar, noch häufiger traten Mukositis-Fälle auf. Mit 342 Fällen wurde in 90% der Patienten eine Mukositis im Verlauf diagnostiziert, die mit 73 Fällen (19% der Patienten) ein signifikantes Maximum in der BMI-Perzentilen-Gruppe >25.-50. aufwies, gefolgt von 60 Fällen (16% der Patienten) in der BMI-Perzentilen-Gruppe >75.-97. In den BMI-Perzentilen-Gruppen <3. und 3.-10. traten mit 24 (6%) bzw. 42 (11%) Fällen somit deutlich weniger auf. Dem gegenüber steht die Beobachtung einer retrospektiven Studie bezogen auf autologe HSZT, die feststellt, dass Kinder und Jugendliche mit Untergewicht eher eine Mukositis im Sinne einer TRAE erleiden als die Normal- und Übergewichtigen ( $p=0,016$ ) (Kranjčec et al., 2020). Während die Mukositis unter den TRAE mit 90% am häufigsten in der vorliegenden Untersuchung auftrat, trat die VOD mit 21 Fällen (5%) deutlich seltener auf. Dass lediglich 5% der Patienten von einer VOD betroffen sind, ist insofern etwas überraschend, als teils von einer studienübergreifenden Inzidenz von 22-30% berichtet wird (Corbacioglu et al., 2018). Dem gegenüber stehen Zahlen aus einer retrospektiven Arbeit, in der von einer VOD-Inzidenz von ca. 3% berichtet (Koo et al., 2023). Diese Studie beschäftigt sich mit der Thematik, inwiefern ein erhöhter BMI Auswirkungen auf die Endothelschädigungen nach HSZT hat, wozu sie u.a. auch die VOD miteinschlossen. Für die VOD wurde in dieser zitierten Studie jedoch keine Korrelation mit erhöhtem BMI erkannt (Koo et al., 2023). In der vorliegenden Auswertung ergab sich unter den 21 Fällen der VOD ein signifikantes Maximum von sieben Fällen in der BMI-Perzentilen-Gruppe >75.-97., was tendenziell für eine Korrelation zwischen erhöhtem BMI und dem Auftreten einer VOD spricht (Stetter et al., 2023), auch wenn dies so in der Literatur noch nicht beschrieben ist. Aufgrund der relativ geringen Anzahl an

VOD Fällen in der Kohorte kann es sich bei dieser Beobachtung auch um eine Scheinkorrelation handeln. Während die VOD eine typische TRAE bei HSZT darstellt, kann eine Sepsis auch völlig unabhängig von einer Transplantation auftreten, wobei sie aufgrund der Immunsuppression im Rahmen einer Transplantation gehäuft vorkommt (Safayi et al., 2018). In der vorliegenden Auswertung konnten, wenn man sowohl die mit SIRS als auch mit dem SOFA-Score erfassten Daten zusammenfasst, insgesamt in 176 (47%) der Patienten eine Sepsis nach HSZT diagnostiziert werden. Signifikant hohe Werte ergaben sich in der Gruppe der erfassten SIRS in den BMI-Perzentilen-Gruppen >10.-25. Und >75.-97. Eine Studie, die unabhängig von dem Vorliegen einer Grunderkrankung das Outcome von Kindern und Jugendlichen mit Übergewicht und Adipositas bei Sepsis untersucht, kommt zu dem Ergebnis, dass diese beiden Gewichtsgruppen in der Therapie vermehrt auf hochtechnologische Medizintechnik wie bspw. in Form der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) angewiesen sind als Normalgewichtige (Odds Ratio: 2,77). Eine höhere Mortalität weist diese Studie jedoch nicht nach (Peterson et al., 2020). In einer großangelegten retrospektiven Untersuchung aus dem Jahr 2021, die sowohl adulte wie auch pädiatrische Patienten nach HSZT untersuchte, zeigt sich, dass unter den pädiatrischen Patienten die infektionsassoziierte Mortalität, zu der auch die Sepsis zu zählen ist, an Tag +100 mit 2,5% deutlich vor Rückfällen (ca. 1%) und GvHD (<0,5%) liegt (Lindsay et al., 2021). Da diese Beobachtung sich lediglich bis auf Tag +100 nach HSZT bezieht, ist eine Vergleichbarkeit mit Ergebnissen der hier vorliegenden Auswertung nur bedingt möglich. In der Literatur lässt sich keine Untersuchung finden, die eine Korrelation zwischen dem Auftreten einer Sepsis und Gewichtsparametern nach HSZT untersucht. Ein ähnliches Bild zeigt sich bei der BKV-Zystitis, bei der keinerlei Daten zum Vorkommen und einem Zusammenhang zwischen Unter- oder Übergewicht nach HSZT im pädiatrischen Setting vorliegen. Während die vorliegende Auswertung bei 50 Patienten (13%) eine BKV-Zystitis mit einem signifikanten Maximum von 14 Fällen (4%) in der BMI-Perzentilen-Gruppe >75.-97. feststellte (Stetter et al., 2023), ist bisher weder Über- noch Untergewicht für ein häufigeres Auftreten einer BKV-Zystitis bekannt. Es wird viel eher ein Zusammenhang zwischen der BKV-Zystitis und dem Auftreten weiterer TRAE insbesondere der

GvHD ausgegangen, der jedoch noch nicht als korrelativ und somit nicht als Risikofaktor anzusehen ist (Dybko et al., 2022). Als Risikofaktor für das Auftreten einer BKV-Zystitis gilt jedoch eine erneute HSZT kurz nach der vorangegangenen, da die Zeit der Immundefizienz dadurch deutlich erhöht ist (Umeda et al., 2018). Bei pädiatrischen Patienten kommt eine BKV-Zystitis laut einem Literaturreview in 8-25% der Fälle vor (Cesaro et al., 2017).

### **4.3 Auftreten von Infektionen systemisch und im GI-Trakt**

Um die Ausprägung aufgetretener Infektionen einschätzen zu können, soll im Folgenden zunächst das Hauptaugenmerk auf den insgesamt erfassten Infektionen liegen. Dann werden die Infektionen, die im Blut festgestellt wurden und abschließend die Infektionen im Stuhl betrachtet. Bei 236 (62%) der Patienten kam es zu bakteriellen Infektionen, bei 204 (54%) zu viralen Infektionen und in 22 (6%) Fällen wurden Pilzinfektionen nach den IFI-Kriterien diagnostiziert. Schaut man sich die Verteilung der bakteriellen Infektionen an, fällt auf, dass die signifikanten hohen Werte sich im BMI-Perzentilen-Bereich >25.-50. und >50.-75. liegen. Für die viralen Infektionen liegen sie in den Perzentilen-Bereichen >25.-50. sowie >75.-97. Die gemäß den BMI-Perzentilen untergewichtigen Patienten scheinen in der vorliegenden Untersuchung von häufigen Infektionen also eher nicht betroffen zu sein. Für pädiatrische Patienten nach HSZT liegen kaum bis gar keine Daten vor, die die insgesamt aufgetretenen Infektionen aufgeteilt nach Gewichtsparametern betrachten. Im gleichen adulten Setting wird von Übergewicht und Adipositas als Risikofaktor einer erhöhten Infektionsrate als Folge von Hyperglykämien berichtet (Fuji et al., 2009). Diese Beobachtung lässt sich nicht ohne Weiteres auf Kinder und Jugendliche nach HSZT übertragen, zumal die erhöhten Infektionszahlen in der hier vorliegenden Auswertung zum Teil auch im Bereich des Normalgewichts liegen. Nichtsdestotrotz sollte man eine Überwachung von Hyperglykämien insbesondere bei den übergewichtigen Patienten und eine Assoziation mit dem Auftreten von Infektionen in Betracht ziehen. Die erfassten drei Fälle einer Bakteriämie an Tag +30 und zwei Fälle an Tag +200 überraschen in Anbetracht der Größe der Kohorte, da bei einer Kohorte mit über 1300 Kindern in über 860 Fällen in den ersten 100 Tagen bakterielle Blutstrominfektionen nachweisbar sind (Heston

et al., 2020). Bei den aufgetretenen viralen Blutinfektionen konnte an Tag +30 in 52% der Patientenfälle eine Virämie diagnostiziert werden, um auf 14% an Tag +200 zu fallen. Diese prozentualen Zahlen liegen im unteren Bereich im Vergleich mit anderen Studien, bei denen innerhalb der ersten drei Monate nach HSZT in 47-90% eine Virämie auftrat (Alexandersson et al., 2019, Yeung et al., 2022). Das Auftreten von vermehrten Infektionsgeschehen nach HSZT bezogen auf Übergewicht und Adipositas, konnte in Studien mit adulten Patienten bereits beobachtet werden (Fuji et al., 2009). Andere Studien mit erwachsenen Patienten stellen wiederum keine Assoziation zwischen Gewicht und dem Auftreten von Blutstrominfektionen fest (Scheich et al., 2019). Gerade in Bezug auf pädiatrische Fälle sollte der Zusammenhang zwischen auftretenden Blutinfektionen und Unter- oder Übergewicht noch genauer untersucht werden. Blutstrominfektionen können auch Folge anderer Infektionen sein, wie beispielsweise als Folge von Stuhlinfektionen. Auf diesen Stuhlinfektionen, sowohl bakteriellen wie auch viralen Ursprungs, soll nun der Hauptfokus liegen. Insgesamt konnten zum ersten Beobachtungszeitpunkt (Baseline-Tag) 74 (20%) Virusinfektionen im Stuhl diagnostiziert werden, die sich an Tag +30 nach HSZT auf 117 (31%) steigerten, um dann an Tag +200 nach HSZT auf 26 (7%) zu fallen. Interessant ist dabei, dass sich die Maxima vom Baseline-Tag in der BMI-Perzentilen-Gruppe >25.-50., über Tag +30 nach HSZT in der Perzentilen-Gruppe >50.-75., bis zu Tag +200 nach HSZT in die Perzentilen-Gruppe <3. verschieben. Ein möglicher Grund hierfür könnte sein, dass sich das Immunsystem der stark untergewichtigen Kinder und Jugendlichen aufgrund der geringeren Ressourcen langsamer wiederherstellt, als das der restlichen Kohorte. So wurde beispielsweise in einer prospektiven Studie bei Erwachsenen nach autologer HSZT, ein negativer Effekt von Mangelernährung auf die Dauer der Behandlung, das Auftreten von Blutstrominfektionen und Störungen der Mukosa festgestellt (Lazarow et al., 2021). Zudem wurde bei unterernährten Erwachsenen nach autologer HSZT eine verlängerte Thrombozyten-Engraftment-Zeit nachgewiesen (Lazarow et al., 2019, Cetin et al., 2002). Ähnliche Daten im pädiatrischen Setting liegen nicht vor und weitere Forschung sollte hier betrieben werden. Zur weiteren Differenzierung lohnt sich ein Blick auf die Inzidenz der einzelnen Viren, die im Rahmen der klinischen Infektionsüberwachung im Stuhl nachgewiesen wurden. Der häufigste in der

vorliegenden Auswertung virologisch nachgewiesene Virus ist der Adenovirus, dessen Inzidenz sich vom ersten Beobachtungszeitpunkt (Baseline-Tag) von 55 (15%) Fällen zum Tag +30 mit 102 (27%) beinahe verdoppelt zeigt. Im Vergleich zwischen Tag +30 nach HSZT und Tag +200 nach HSZT sinkt die Inzidenz um über 75 Fälle auf 26 (7%) ADV-Fälle, die sich alle auf die allogenen transplantierten Patienten verteilen. Bei der Betrachtung der Verteilung anhand der BMI-Perzentilen fällt auf, dass am Baseline-Tag die meisten Infektionen auf die mittleren BMI-Perzentilen-Gruppen entfallen und zudem signifikant mehr dieser auf die allogenen transplantierte Gruppe entfallen, sich an Tag +30 nach HSZT ein sehr homogenes Bild der Verteilung darstellt und sich zum Tag +200 nach HSZT der Fokus auf die unteren BMI-Perzentilen-Gruppen verschiebt. Vergleicht man das Auftreten der ADV-Fälle zu den drei genannten Beobachtungszeitpunkten mit Daten anderer Studien, so fällt je nach Studie bspw. auf, dass sich dort kein Anstieg der ADV-Fälle nach dem ersten Beobachtungszeitpunkt und Tag +30 ergeben und es lediglich zu einem Abfall der Fallzahlen von 41% an den ersten beiden Beobachtungszeitpunkten auf 18% an Tag >100 kommt (Srinivasan et al., 2015). Andere Auswertungen, die sich ausschließlich auf Tag +100 beziehen, kommen auf eine ADV-Inzidenz im Stuhl von 39% (Feghoul et al., 2015). Dem und auch den Beobachtungen der vorliegenden Auswertung gegenüber stehen Ergebnisse einer Studie, bei der die ADV-Inzidenz ihren Höhepunkt vor der HSZT hat mit über 40% und danach zwischen Tag +29-42 auf unter 15% fällt (Kosulin et al., 2018). Die sich deutlich unterscheidende Studienlage zur ADV-Inzidenz im Stuhl spricht dafür, dass man das Auftreten der Infektion noch weiter untersuchen sollte, um mögliche Risikofaktoren identifizieren zu können. Die *Rotaviren* sind in der vorliegenden Auswertung das zweithäufigste im Stuhl nachgewiesene Virus mit elf (3%) Fällen vor Konditionierungsstart (Baseline-Tag), vier (1%) Fällen an Tag +30 und keinem an Tag +200. Das Maximum der aufgetretenen Fälle verschob sich vom Baseline-Tag zu Tag +30 von vier Fällen in der BMI-Perzentilen-Gruppe >25.-50. zu zwei Fällen in der Gruppe >50.-75. Andere Untersuchungen weisen hier bspw. eine Inzidenz von knapp 20% Rotavirus-Infektionen nach HSZT bei pädiatrischen Patienten nach, also deutlich über den ca. 3% der vorliegenden Auswertung (Flerlage et al., 2018). Noch höher sind die Ergebnisse einer Studie mit über 20 Jahre alten Zahlen, die in bis zu 57% mit

dem Rotavirus assoziierte Diarrhoen nach HSZT bei pädiatrischen Patienten feststellt (Liakopoulou et al., 2005). Daten zur Perzentilenverteilung der *Rotavirus*-Infektion liegen in der Literatur keine vor. Unter den erfassten Viren im Stuhl der vorliegenden Auswertung folgt das *Norovirus* mit sieben (2%) Fällen vor Konditionierungsstart (Baseline-Tag), elf (3%) an Tag +30 nach HSZT und keinem Fall an Tag +200. In früheren Arbeiten liegt die Inzidenz für einen *Norovirus*-Nachweis bei Diarrhoe mit 16-22% deutlich höher (Ye et al., 2015, Robles et al., 2012). Von Robles et al. werden als mögliche Risikofaktoren Nabelschnurbluttransplantationen und Transplantationen mit peripher gewonnenen Stammzellen aufgeführt. Gründe für die deutlich niedrigere Inzidenz sowohl beim *Rota*- als auch *Norovirus* in der vorliegenden Studie lassen sich nicht eindeutig definieren, könnten aber mit der Weiterentwicklung der Medizin und den Präventions- sowie Hygienemaßnahmen in der letzten Dekade assoziierbar sein. Neben viralen Erregern wurde der Stuhl der Patienten auch auf Bakterien untersucht, die vor Konditionierungsstart (Baseline-Tag) in 176 (46%) der Fälle nachgewiesen wurden. Diese Zahl halbierte sich bis zu Tag +30 nach HSZT auf 88 (23%) und nahm bis Tag +200 nach HSZT nochmals ab auf dann 29 (8%) bakterielle Stuhlinfektionen. Diese Zahlen sind vergleichbar mit Ergebnissen einer polnischen Transplantationszentren übergreifenden Studie, die in den Jahre 2018 und 2019 175 pädiatrische Patienten für mindestens 100 Tage nach HSZT beobachtete und dabei in 44% der Fälle bakterielle Stuhlinfektionen nachwies (Salamonowicz-Bodzioch et al., 2022). Zum ersten Beobachtungspunkt ergeben sich zwei signifikante Maxima in den BMI-Perzentilen-Gruppen >25.-50. und >50.-75., mit mehr aufgetretenen Infektionen im normal bis übergewichtigen Bereich und tendenziell weniger im untergewichtigen und adipösen Perzentilen-Bereich. An Tag +30 nach HSZT stellt sich ein signifikantes Maximum in der Perzentilen-Gruppe >25.-50. dar, begleitet von mehr Infektionen in den darunter liegenden drei BMI-Perzentilen-Gruppen als in den drei darüber liegenden. Zum letzten Beobachtungszeitpunkt zeigt sich ein signifikantes Maximum in der BMI-Perzentilen-Gruppe >50.-75. Insgesamt lässt sich bei den bakteriellen Stuhlinfektionen also feststellen, dass diese in der vorliegenden Auswertung häufiger bei normalgewichtigen Kindern auftreten als bei unter- oder übergewichtigen. Zu dieser Aussage ist hinzuzufügen, dass sich das Auftreten verschiedener bakteriellen Infektionen oft je nach

der lokalen Resistenzlage deutlich zwischen den einzelnen Transplantationszentren unterscheidet (Balletto und Mikulska, 2015). Um diese Dynamik besser zu verstehen, sollen nun die einzelnen Erreger angeschaut werden. Ein häufiger Erreger in diesem Zusammenhang stellt *der Enterobacter cloacae* dar. Am Baseline-Tag wurde mit einer Inzidenz von 6% in der Kohorte eine Infektion mit *Enterobacter cloacae* im Stuhl nachgewiesen, die sich bis zu Tag +30 nach HSZT auf 3% halbierte und an Tag +200 nach HSZT bei 0,5% lag. Diese Ergebnisse decken sich mit einer Studie zum pädiatrischen Setting, in der bei etwa 5% der Patienten über 100 Tage nach HSZT eine Infektion mit *Enterobacter cloacae* im Stuhl diagnostiziert wurde (Salamonowicz-Bodzioch et al., 2022). Schaut man sich die Verteilung der aufgetretenen Fälle entsprechend der definierten BMI-Perzentilen-Gruppen an, so fällt auf, dass es in der Gruppe der übergewichtigen und adipösen Patienten keinen einzigen Fall einer Stuhlinfektion mit *Enterobacter cloacae* gibt. Ob dies wirklich mit dem Gewicht zusammenhängt oder lediglich als Scheinkorrelation so verteilt ist, lässt sich nicht abschließend sagen. Literatur zum Vorkommen von *Enterobacter cloacae* nach Gewichtsparametern liegt ebenso keine vor. Wie der *Enterobacter cloacae* gehört auch der *Escherichia coli* zu den *Enterobacteriaceae* und kam in der vorliegenden Untersuchung am häufigsten im Stuhl vor. Zum Beobachtungszeitpunkt wurde in 55 (15%) Fällen *E. coli* im Stuhl nachgewiesen, an Tag +30 nach HSZT gab es 19 (5%) und an Tag +200 nach HSZT noch fünf (1%) Fälle. Vor Konditionierungsstart (Baseline-Tag) ist eine recht homogene Verteilung festzustellen, mit jedoch deutlichem Abfall der Fallzahlen in den randständigen BMI-Perzentilen-Gruppen <3. und >97. Zum zweiten Beobachtungszeitpunkt kommt in der BMI-Perzentilen-Gruppe >97. kein Fall mehr vor, während sich die restlichen Fälle weitestgehend gleichmäßig verteilen mit einem Maximum in der BMI-Perzentilen-Gruppe >25.-50. An Tag +200 nach HSZT treten verteilen sich die fünf Fälle auf die BMI-Perzentilen-Gruppen, mit einem Maximum von 2 Fällen in der Gruppe >50.-75. Vergleicht man diese Zahlen mit Zahlen nach HSZT bei adulten Patienten, sind in knapp 80% der Patienten *E. coli* zu finden (Gill et al., 2021) und in etwa 6% der Fälle direkt mit transplantationsassoziierten Diarrhoen verknüpfbar (Kubiak et al., 2021). Bei pädiatrischen Patienten mit Diarrhoe als Komplikation nach HSZT ergibt sich in einer Studie eine Inzidenz von ca.

9% für *E. coli* bei einer Beobachtungsdauer von mindestens 100 Tagen posttransplant (Salamonowicz-Bodzioch et al., 2022). Andere Studien beobachten häufig das Auftreten einer Gesamtheit von gramnegativen *Enterobacteriaceae* und nicht die einzelnen Erreger dieser Gruppe. Nicht zu dieser Gruppe gehört das grampositive Bakterium *Enterococcus faecium*, das zum ersten Beobachtungstag der vorliegenden Untersuchung in 26 (7%) Fällen als Erreger isoliert wurde. Auch hier nahm die Inzidenz über die Beobachtungsdauer ab. So wurden an Tag +30 nach HSZT 15 (4%) und an Tag +200 nach HSZT noch neun (2%) Fälle verzeichnet. Zu den ersten beiden Beobachtungszeitpunkten verteilten sich diese Fälle vorwiegend auf den normalgewichtigen BMI-Perzentilen-Bereich. An Tag +200 nach HSZT zeigten sich vier von neun *Enterococcus faecium* Fällen als Maximum in der stark untergewichtigen BMI-Perzentilen-Kategorie <3. Möglicherweise ist dies mit einer verspäteten Erholung des Immunsystems bei den untergewichtigen Patienten erklärbar. Da diese Beobachtung jedoch nicht auf die anderen Erreger übertragbar ist, ist dieser Erklärungsansatz nicht mehr als ein Erklärungsversuch. Mit Blick auf die Inzidenz liegen die oben genannten Zahlen der *Enterococcus faecium* Infektionen etwas unter denen, die mit gut 10% in der polnischen Studie, die das Auftreten von gastrointestinalen Infekten nach HSZT untersucht, angegeben werden (Salamonowicz-Bodzioch et al., 2022). Während die Fallzahlen der bisher aufgeführten bakteriellen Erreger von Stuhlinfektionen stets deutlich abnahmen zwischen dem Baseline-Tag und Tag +30 nach HSZT, sich teils sogar halbierten, bleiben sie bei der Infektion mit *Klebsiella pneumonia* nahezu konstant. So wurden 18 (5%) vor Konditionierungsbeginn (Baseline-Tag) und 17 (5%) an Tag +30 nach HSZT diagnostiziert. Die Maxima verschoben sich vom Baseline-Tag in der Perzentilen-Gruppe >25.-50. in die BMI-Perzentilen-Gruppe 3.-10. sowie >75.-97. Zu Tag +30 nach HSZT. An Tag +200 nach HSZT zeigte sich dann ein deutlicher Abfall auf noch zwei (1%) Fälle, beide in der BMI-Perzentilen-Gruppe >50.-75. Mit Blick auf die Inzidenz liegen die erfassten Daten nahe einer über 400 Patienten umfassenden retrospektiven Auswertung im adulten HSZT-Setting mit 6,5-7,5% (Gavriilaki et al., 2020). In einer weiteren Studie nach pädiatrischer HSZT wurde bei knapp 20% der symptomatischen Patienten eine Infektion mit *Klebsiella pneumonia* nachgewiesen, was gleichbedeutend mit dem Platz als zweithäufigster Erreger ist. Noch häufiger

mit über 40% wurde in dieser genannten Studie lediglich eine Infektion mit *Clostridium difficile* bei den pädiatrischen Patienten mit Diarrhoen nachgewiesen (Salamonowicz-Bodzioch et al., 2022). Verglichen mit diesen 40% kommen Infektionen mit *Clostridium difficile* in der vorliegenden Auswertung deutlich seltener vor. Grund dafür ist die antibiotische Prophylaxe mit Metronidazol aller allogenen bzw. haploident stammzelltransplantierten pädiatrischen Patienten in Tübingen von Konditionierungsbeginn bis zum notwendigen Start aus den unterschiedlichsten Gründen (z.B: Sepsis/SIRS/Bakteriämie) mit antibiotischer Therapie wie Piperacillin/Tazobactam oder Meropenem. Über den ganzen Beobachtungszeitraum nahm die Zahl von sechs (2%), über zwei (0,5%) bis zu einer (<0,5%) Clostridien-Stuhlinfektion stetig ab. Auch in anderen Studien liegt die Inzidenz für Stuhlinfektionen mit *Clostridium difficile* mit 13-38% deutlich über den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung (Spruit et al., 2020, Salamonowicz et al., 2018). Einige Autoren stellen eine Assoziation einer *Clostridium difficile* Stuhlinfektion mit schwerwiegenden Fällen von GvHD fest (Chakrabarti et al., 2000, Dubberke et al., 2010). Ein derartiger Zusammenhang lässt sich zwischen den aufgetretenen GvHD und den Fällen einer *Clostridium difficile* Stuhlinfektion mit den vorliegenden Daten nicht schließen. Das Bakterium *Clostridium difficile* gehört zu den bereits angesprochenen gram-negativen *Enterobacteriaceae*, zu denen auch die *Citrobacter* spp. zählen. In der vorliegenden Kohorte ergaben sich vor Konditionierungsstart (Baseline-Tag) 16 (4%) Fälle einer *Citrobacter* spp. Stuhlinfektion. Diese fielen an Tag +30 nach HSZT auf sieben (2%) Fälle und an Tag +200 nach HSZT auf vier (1%) ab. Die Fälle traten jeweils überwiegend im normalgewichtigen Bereich auf. Nach HSZT bei adulten Patienten kommt es zu Inzidenzen von bis zu 17% für *Citrobacter freundii* im Stuhl (Hou et al., 2013). Im pädiatrischen Bereich liegen diese für den *Citrobacter freundii*, der auch unter den erfassten Fällen der vorliegenden Auswertung vorherrschend war, bei ca. 3% (Salamonowicz-Bodzioch et al., 2022). In einer ähnlichen Größenordnung spielen sich die Stuhlinfektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* ab. Zum ersten Beobachtungszeitpunkt (Baseline-Tag) wurden 19 (5%) Fälle einer Stuhlinfektion mit *Pseudomonas aeruginosa* verzeichnet, die danach an Tag +30 nach HSZT auf 13 (3%) Fälle in der Gesamtkohorte sanken. An Tag +200 nach HSZT wurden noch zwei Fälle diagnostiziert. Die meisten der

verzeichneten Fälle lagen in den normalgewichtigen BMI-Perzentilen-Gruppen. In einer großen retrospektiven Studie zum Auftreten von Stuhlinfektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* nach HSZT bei Erwachsenen wird eine Inzidenz von ca. 7% beschrieben (Nesher et al., 2015). In der bereits mehrfach zitierten polnischen Studie mit 175 Kindern und Jugendlichen nach HSZT wird unter den symptomatischen Patienten in ca. 3% der Fälle eine Stuhlinfektion mit *Pseudomonas aeruginosa* beschrieben (Salamonowicz-Bodzioch et al., 2022). Ein Großteil der analysierten bakteriellen Erreger gehört zu den gram-negativen *Enterobacteriaceae*, so gehören die ausgewerteten *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* und *Citrobacter* spp. dazu. Diese Erreger, wie auch viele weitere, entwickeln insbesondere durch die teils aggressive Therapie im Rahmen des langen Krankenhausaufenthaltes bei HSZT Resistenzen gegen die aktuell verfügbaren Antibiotika, was vermehrt zu Komplikation nach Transplantation führen kann (Taur et al., 2015). In einer Studie zu multiresistenten *Enterobacteriaceae* im Stuhl nach HSZT werden diese in über 70% der Patienten nach HSZT nachgewiesen und es kommt zu einer großen Veränderung des intestinalen Mikrobioms, was zu schlechterem Outcome nach HSZT führen kann (Gill et al., 2021). Diese beschriebenen Beobachtungen wurden an Proben von erwachsenen Patienten gemacht und sind daher nicht direkt auf den pädiatrischen Bereich übertragbar. Nichtsdestotrotz spielen multiresistente Erreger auch im pädiatrischen Setting eine große Rolle und können eine schwer beherrschbare Komplikation im Zuge einer HSZT sein. Folglich sollte gerade vor dem Hintergrund der weiter steigenden Multiresistenzen (Dimopoulos et al., 2016) auch im pädiatrischen Bereich noch mehr nach alternativen und ggf. noch mehr individualisierten Therapien geforscht werden. Dies wird mittels individuell erstellter Mikrobiom-Profile bereits in Teilen der adulten Versorgung implementiert (Gill et al., 2021).

#### **4.4 Welche Konsequenz kann man aus der vorliegenden retrospektiven Studie ziehen?**

Die vorliegende Auswertung zeigt, dass das prozentuale Überleben in den randständigen Perzentilen-Gruppen des BMIs (<10. Perzentile und >75. Perzentile) tendenziell geringer ist als im normalgewichtigen Bereich. In der Gruppe der allogenen transplantierten Patienten ist das prozentuale

Versterben am höchsten in der Perzentilen-Gruppe >75.-97. (Stetter et al., 2023), während sich in der quantitativ kleineren, autolog transplantierten Gruppe ein prozentual erhöhtes Versterben in den Perzentilen-Gruppen <3. und >25.-50. sowie auch in der Gruppe >50.-75. zeigt. In der autolog transplantierten Gruppe zeigt sich also eine breite Streuung einer prozentual auffälligen Mortalität. Diese Ergebnisse sind teilweise konträr zu bestehenden Daten. So besagt eine retrospektive Studie mit Blick auf die autolog transplantierten Patienten, dass untergewichtige Patienten zwar u.a. eher an einer Mukositis leiden, aber zugleich tendenziell eher überleben (Kranjčec et al., 2020). Die in der vorliegenden Auswertung ebenfalls vermehrt verstorbenen autolog transplantierten Gruppen, im Bereich des Normal- bzw. Idealgewichts in den Perzentilen-Gruppen >25.-50. und >50.-75., sind in dieser Form in der Literatur nicht als vermehrt risikoreiche Gruppen für ein verringertes Überleben nach autologer HSZT bekannt. Nahezu alle dieser Patienten in den beiden BMI-Perzentilen-Gruppen verstarb jedoch an einem Rezidiv oder einer Erkrankungsprogress nach autologer HSZT und nicht aufgrund von TRAE. Der Nachweis der prozentual höheren Sterblichkeit in der allogenen transplantierten Perzentilen-Gruppe >75.-97., konnte bereits in früheren Untersuchungen in ähnlicher Form beobachtet werden. So beobachtet Barker et al., 2011, bei einer Studie zum Outcome nach HSZT bei schwerer aplastischer Anämie, dass übergewichtige Kinder und Jugendliche ein höheres Sterblichkeitsrisiko aufweisen. In dieser Beobachtung lag das höchste Risiko jedoch in der Gruppe der stark adipösen Patienten in der BMI-Perzentilen-Gruppe >95., ohne mögliche Gründe dieser Beobachtung zu erörtern. (Barker et al., 2011). Eine weitere Studie aus dem Jahr 2012 zeigt ebenfalls, dass übergewichtige Kinder und Jugendliche einem signifikant erhöhten Sterblichkeitsrisiko unterliegen. So wird beschrieben, dass drei Jahre nach HSZT in der normalgewichtigen Gruppe 60% und in der übergewichtigen Gruppe 37% der Kohorte noch lebten. Als mögliche Gründe für dieses Risiko werden u.a. Einflüsse des metabolischen Syndroms diskutiert, das Wachstumsfaktoren, Lymphokine und Leptine beeinflusst und dadurch entscheidend mit in die Bekämpfung der bösartigen Zellen eingreift. (White et al., 2012). In einer HSZT-Zentren übergreifenden Studie im Zeitraum zwischen 1990-2007 wird kein signifikanter Zusammenhang zwischen Übergewicht und dem Überleben nach HSZT beschrieben, sondern eine erhöhte

transplantationsassoziierte Mortalität, die sich jedoch mit der geringeren Rückfallquote nach erfolgreicher HSZT die Waage hält (Aplenc et al., 2014). Bei einer Kohorte, die nur Kinder und Jugendliche mit AML einschloss, wird festgestellt, dass in dieser Kohorte das Sterblichkeitsrisiko sowohl bei unter- als auch übergewichtigen Patienten aufgrund von transplantationsassoziierten Komplikationen signifikant höher sei als in der normalgewichtigen Gruppe (Lange et al., 2005).

Mit Blick auf die auftretenden TRAE nach HSZT gibt es, wie weiter oben erörtert, einige Hinweise darauf, dass insbesondere das Auftreten einer GvHD mit Übergewicht assoziiert werden kann (siehe Seite 83ff). Spannend erscheint in diesem Zusammenhang eine Untersuchung in einer chinesischen Kohorte, in der im Vergleich zu Studien in westlichen Ländern deutlich geringere Prozentsätze der Kinder übergewichtig oder adipös sind, und die den Zusammenhang zwischen Gewichtsverlust innerhalb 100 Tage nach HSZT, möglichen Auslösern und dem Outcome untersucht. Besagte Studie formuliert das Auftreten von Mukositis und von GvHD  $> 2^\circ$  als größte Risikofaktoren, dass die Patienten nach HSZT innerhalb von 100 Tagen über 5% ihres Körpergewichts verlieren, was wiederum mit deutlich längeren Krankenhausaufenthalten, länger andauernden Antibiotikagaben und längeren Fieberepisoden einhergeht (Yan et al., 2022). Überträgt man diese Ergebnisse auf die der vorliegenden Untersuchung, in der speziell in der BMI-Perzentilen-Gruppe  $>75$ .- $97$ . vermehrt eine höhergradigen GvHD diagnostiziert wurde und die auch eine erhöhte Sterblichkeit aufwies, könnte man daraus schlussfolgern, dass trotz des Übergewichts die nebenwirkungsbedingte Gewichtsabnahme zu einem schlechteren Outcome führte. Inwiefern diese Beobachtung wirklich übertragbar ist, da es sich wie beschrieben um eine andere Zusammensetzung der untersuchten Kohorte handelt, lässt sich nicht bestimmen und sollte weiter untersucht werden. Ein Blick in die Daten nach HSZT bei Erwachsenen zeigt, dass dort ebenfalls kein eindeutiger Konsens herrscht, ob Übergewicht und Adipositas das Outcome nach HSZT negativ beeinflusst. In einer mehr als 4000 Patienten umfassenden Studie, die bei akuter myeloischer Leukämie (AML) eine allogene HSZT erhielten, wurde keine erhöhte Sterblichkeit in der Gruppe der übergewichtigen Patienten, sondern ausschließlich in der Gruppe der untergewichtigen festgestellt (Navarro et al., 2008). Allerdings wurden hier bei Erwachsenen

lediglich Fälle mit AML, die vorwiegend im höheren Alter auftritt, untersucht. Eine neuere Studie mit einer Kohorten mit 86 adulten Patienten, die neben AML auch noch andere Erkrankungen einschloss, kommt ebenfalls zu der Schlussfolgerung, dass Übergewicht kein Risikofaktor sei (Voshtina et al., 2019). Dem gegenüber steht eine chinesische Studie mit knapp 700 AML- und ALL-erkrankten Patienten, in der ein schlechterer Outcome bei Patienten mit Übergewicht festgestellt wurde (Yu et al., 2020). Sowohl in der pädiatrischen als auch in der adulten Patientenversorgung mit HSZT bestehen also noch deutliche Unklarheiten, was den wirklichen Einfluss von Abweichungen des Gewichts vom Normalgewicht auf das Outcome und Überleben betrifft. Neben der Betrachtung des tatsächlichen Gewichts und des damit einhergehenden BMIs bzw. der BMI-Perzentile gilt es auch das Thema der Mangelernährung, sowohl vor als auch nach HSZT zu beleuchten. Mit Mangelernährung ist damit nicht ausschließlich ein Untergewicht gemeint, sondern, wie es der englische Begriff *malnutrition* umschreibt, eine Minderversorgung an Nährstoffen, die in Zeiten von sogenanntem *fast food* immer öfter auch bei Menschen mit Übergewicht und Adipositas auftreten können (Gulland, 2016). Das größte Risiko einer Mangelernährung besteht jedoch unmittelbar nach der HSZT, da viele Patienten es in diesen Tagen nicht schaffen, ihren Energiebedarf zu decken und zudem häufig zusätzlich an vegetativen unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen leiden (Muratore et al., 2023). Um diesen Status der Mangelernährung sowohl vor als auch direkt nach der Transplantation besser überwachen zu können, ist im pädiatrischen Bereich bisher nur das Albumin vielfältig als Biomarker untersucht worden. Ein niedriges Albumin vor der HSZT wird mit einer häufiger benötigten intensivmedizinischen Versorgung und einer erhöhten 6-Monats-Mortalität assoziiert (Teagarden et al., 2017). Umgekehrt wird mit einem normwertigen Albuminspiegel (>3 mg/dl) wenige Tage nach HSZT eine geringere Sterblichkeit in Verbindung gebracht (Goussetis et al., 2011). Albuminspiegel <2,8 mg/dl, eine Gewichtsabnahme von über 10% oder ein bereits niedriger BMI wird in einer retrospektiven amerikanischen Studie mit schweren GvHD-Fällen in Verbindung gebracht (Kerby et al., 2018). Was der vorliegenden Auswertung, die mehr schwere GvHD-Fälle in der BMI-Perzentilen-Gruppe >75.-97. verzeichnete, widerspricht. Mit Blick auf die Mangelernährung werden

entzündungsfördernden Zytokine und der Tumor-Nekrose-Faktor-alpha mit GvHD-Fällen in Verbindung gebracht (González-Martínez et al., 2008, Couriel et al., 2004). Um die Mangelernährung und damit auch das Risiko der Entstehung einer GvHD direkt nach HSZT so gering wie möglich zu halten, muss oftmals eine enterale oder eine parenterale Ernährung stattfinden, wobei eine Metaanalyse einen Vorteil bei der rein enteralen Ernährung feststellt (Muratore et al., 2023). Eine prospektive Studie empfiehlt für eine ideale Nährstoffversorgung dagegen eine Kombination von enteraler und parenteraler Ernährung (Kvammen et al., 2022). Neben der Mangelernährung bzw. mit ihr einhergehend spielt auch die Zerstörung der Darmbarriere und des intestinalen Mikrobioms aufgrund der zytotoxischen Konditionierungsregimes eine Rolle bei der Entstehung von TRAEs wie der GvHD und weiteren infektiösen Vorgängen (Taur et al., 2012, Montassier et al., 2014, Holler et al., 2014). Eine Studie, die die Veränderung des Mikrobioms und der intestinalen Darmbarriere an pädiatrischen Patienten sowie jungen Erwachsenen nach HSZT untersucht, stellt eine Korrelation zwischen einer länger anhaltenden gestörten Darmbarriere und dem Auftreten von Nebenwirkungen fest (Wang et al., 2023). Die gestörte Darmbarriere scheint neben einem erhöhten GvHD-Risiko insbesondere häufiger zu Blutstrominfektionen zu führen (Kelly et al., 2019). Um den Blutstrominfektionen auch ohne antibiotische Prophylaxe entgegenwirken zu können, wird die oben beschriebene enterale Ernährung und die damit tendenziell schnellere Wiederherstellung des intestinalen Mikrobioms als potentielle Lösung beschrieben (Zama et al., 2020). Andere Ansätze die Darmbarriere wiederherzustellen, umfassen beispielweise den Einsatz von Vitamin-A-Gaben, Probiotika, einer lactosefreien Diät und eine mögliche Stuhltransplantation, wobei es zu all diesen und einigen weiteren Lösungsansätzen vielversprechende erste Ergebnisse gibt, jedoch weitere Studien nötig sind (Tyszka et al., 2021).

#### **4.5 Fazit und Ausblick**

Die vorliegende Arbeit und der Vergleich mit bereits publizierten Studien und Daten zeigt, dass im pädiatrischen Setting einer HSZT in vielen Bereichen noch deutlich weniger validiertes Wissen vorhanden ist als unter gleichen Umständen in der Versorgung Erwachsener. Von dieser

Beobachtung abgesehen wird klar, dass das Thema der Ernährung bzw. des Einflusses des Ernährungszustandes noch eine größere Rolle in der Forschung einnehmen sollte. Im Anschluss an die HSZT kommt es bei vielen Patienten dieser Auswertung zu einem initialen Abfall des Gewichtes, gemessen an der BMI-Perzentilen-Eingruppierung, die sich bis zu Tag +200 jedoch häufig wieder stabilisiert. Dies lässt sich als Erholungseffekt verstehen. Ebenso zeigt sich in der vorliegenden Arbeit, dass bestimmte TRAE tendenziell häufiger in bestimmten Perzentilen-Gruppen auftreten. Einige Studien konnten ein höheres Auftreten schwerer TRAE wie etwa der GvHD bei untergewichtigen pädiatrischen Patienten feststellen (Kerby et al., 2018). Die durchgeführte Auswertung stellt fest, dass auch die Gruppe der übergewichtigen pädiatrischen Patienten nach HSZT ein erhöhtes Risiko im Vergleich zu unter- und normalgewichtigen Patienten für das Auftreten von TRAE haben kann. In der vorliegenden Arbeit ist zudem die Sterblichkeit prozentual erhöht in der BMI-Perzentilen-Gruppe >75.-97., also im Bereich der Übergewichtigen. Aufgrund dessen sollte anhand einer großangelegten prospektiven Studie der Zusammenhang zwischen einer erhöhten BMI-Perzentile und TRAE sowie Mortalität gezielt untersucht werden. In dieser Arbeit traten Bakteriämien und Virämien ebenfalls gehäuft in dieser BMI-Perzentilen-Gruppe auf. Ein Zusammenhang zwischen diesen Infektionen des Blutes, den weiteren aufgetretenen TRAE und der erhöhten Mortalität lässt sich somit nicht ausschließen und sollte ebenfalls Bestandteil weiterer Forschungsvorhaben sein. Die Infektionen des GI-Trakts traten in der vorliegenden Auswertung öfter in den normalgewichtigen als in den randständigen BMI-Perzentilen-Gruppen auf. Eine mögliche Verbindung zwischen dem Auftreten von GI-Trakt-Infektionen, die Rolle des Mikrobioms und der Darmbarriere bei einem möglichen Übertritt in eine systemische Infektion und die damit einhergehenden Auswirkungen in Abhängigkeit anthropometrischer Parameter sollte nichtsdestotrotz in weiterführenden Forschungsfragen beleuchtet werden.

## 5 Zusammenfassung

Die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) kann sowohl für Menschen mit malignen als auch benignen Erkrankungen eine lebensrettende Maßnahme sein, die jedoch sowohl in ihrer Vorbereitung, als auch der Durchführung zu schweren Komplikationen in Form von Infektionen und/oder transplantationsassoziierten Ereignissen (TRAE) führen kann. Bei Kindern und Jugendlichen liegen kaum Daten vor, inwiefern anthropometrische Parameter wie Gewicht und Body-Mass-Index (BMI) sowie der Ernährungszustand als möglicherweise prädisponierende Faktoren für das Auftreten von TRAE und insbesondere Infektionen darstellen. Dementsprechend ist es Ziel der vorliegenden Arbeit zu erörtern, ob innerhalb der Perzentilen-Verteilung bestimmte Gruppen häufiger Komplikationen aufweisen, vermehrte systemische Infektionen auftreten und ein Zusammenhang zwischen gastrointestinalen Infektionen sowie den TRAE und dem Ernährungszustand erkennbar ist.

In dieser retrospektiven Auswertung wurden Patientendaten von Kindern und Jugendlichen, die eine autologe oder allogene HSZT in Tübingen erhielten, konsekutiv erhoben und ausgewertet. Der Beobachtungszeitraum des jeweiligen Patienten wurde vom Tag der Aufnahme bis zu Tag +200 nach HSZT festgelegt. Erfasst und ausgewertet wurden anthropometrische Daten, aufgetretene TRAE wie bspw. die Graft-versus-Host-Disease (GvHD) oder die Mukositis und virale und bakterielle Erregernachweise in Blut, Rachen, Urin und insbesondere im Stuhl. Die Auswertung der erfassten Ergebnisse erfolgte anhand sieben festgelegter BMI-Perzentilen-Kategorien.

Insgesamt wurden 365 Patienten in dieser Analyse eingeschlossen, von denen 307 eine allogene und 58 eine autologe HSZT erhielten. In der Gesamtkohorte ergab sich dabei ein medianes Alter von 9 Jahren. Mit Blick auf die Anthropometrie zeigte sich zu Beginn der Beobachtung ein insgesamt homogenes Bild in der BMI-Perzentilen-Verteilung, mit den meisten Patienten in einer normalgewichtigen Kategorie und mehr übergewichtigen als untergewichtigen Patienten. Im Verlauf bis zu Tag +200 behielt die größte Gruppe stets ihre BMI-Perzentilen-Gruppe bei, gefolgt von einer weiteren großen Gruppe, die um eine Kategorie abfiel. Mit Blick auf die TRAE zeigte sich, dass bei

der bei 34% der Patienten vorkommenden GvHD in schweren Fällen vermehrt die Gruppe der Übergewichtigen betroffen ist. Bei der in 90% aufgetretenen Mukositis zeigte sich ein Maximum unter den Normalgewichtigen. Bei 236 Patienten wurden im Verlauf bakterielle Infektionen (Blut, Stuhl, Rachen, Urin) nachgewiesen, wobei die komplikationsreicheren Bakteriämien tendenziell vermehrt bei übergewichtigen Patienten auftraten. In 204 Fällen wurden Virusinfektionen (Blut, Stuhl, Rachen, Urin) verzeichnet, die häufiger im Blut als Virämie auftraten als dies der Fall bei den Bakterien war. Die Verteilung der Virämien verschob sich im Beobachtungsverlauf von der Kategorie der Übergewichtigen zu den stark Untergewichtigen. Bei den bakteriellen und viralen Stuhlinfektionen zeigte sich ein insgesamt homogenes Verteilungsbild beim Blick auf die BMI-Perzentilen mit Maxima vorwiegend im normalgewichtigen Bereich und einer insgesamt klaren Abnahme der Fallzahlen im Verlauf. Beim Blick auf das Überleben zeigte sich, dass prozentual die meisten Patienten in der BMI-Perzentilen Gruppe >75.-97. verstarben, während in der Perzentilen-Gruppe <3. mehr Patienten verstarben als überlebten.

Im Vergleich mit Daten anderer Studien, zeigt sich, dass die höhere Sterblichkeit sowohl bei Übergewichtigen als auch das vermehrte Auftreten von GvHD bei Übergewichtigen in anderem Studiendesign (z.B. erwachsene Patienten oder nach Nabelschnurbluttransplantation) beobachtet werden konnten. Pädiatrische Vergleichsstudien nach HSZT hierzu und insbesondere auch zum Auftreten von Infektionen sind jedoch sehr rar und es gibt kaum Daten, die sich mit dem Übergang von Stuhlinfektionen in systemische Infektionen und der damit einhergehenden Rolle der Darmmikrobioms und der intestinalen Barriere beschäftigen. Speziell die Rolle des Gewichts- und Ernährungszustandes im Hinblick auf Infektionen und der Aufrechterhaltung der Darmbarriere als Schutz vor dem Übertritt einer gastrointestinalen Infektion in eine systemische Infektion oder gar Sepsis und der Zusammenhang zwischen Mikrobiom und GvHD und Mukositis bei pädiatrischen Patienten sollte in der weiteren Forschung untersucht werden.

## 6 Literaturverzeichnis

### Uncategorized References

- ABDELHAKIM, H., ABDEL-AZIM, H. & SAAD, A. 2017. Role of  $\alpha\beta$  T Cell Depletion in Prevention of Graft versus Host Disease. *Biomedicines*, 5.
- ALEXANDERSSON, A., KOSKENVUO, M., TIDERMAN, A., LÄÄPERI, M., HUTTUNEN, P., SAARINEN-PIHKALA, U., ANTTILA, V. J., LAUTENSCHLAGER, I. & TASKINEN, M. 2019. Viral infections and immune reconstitution interaction after pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Infect Dis (Lond)*, 51, 772-778.
- ANDERSON, P. M. & LALLA, R. V. 2020. Glutamine for Amelioration of Radiation and Chemotherapy Associated Mucositis during Cancer Therapy. *Nutrients*, 12.
- ANDREA BELL, A. K. 2022. *Oral Mucositis*, National Library of Medicine, StatPearls, Treasure Island.
- ANNALORO, C., SERPENTI, F., SAPORITI, G., GALASSI, G., CAVALLARO, F., GRIFONI, F., GOLDANIGA, M., BALDINI, L. & ONIDA, F. 2020. Viral Infections in HSCT: Detection, Monitoring, Clinical Management, and Immunologic Implications. *Front Immunol*, 11, 569381.
- AOYAGI, T., TERRACINA, K. P., RAZA, A., MATSUBARA, H. & TAKABE, K. 2015. Cancer cachexia, mechanism and treatment. *World J Gastrointest Oncol*, 7, 17-29.
- APLENC, R., ZHANG, M.-J., SUNG, L., ZHU, X., HO, V. T., COOKE, K., DVORAK, C., HALE, G., ISOLA, L. M., LAZARUS, H. M., MCCARTHY, P. L., OLSSON, R., PULSIPHER, M., PASQUINI, M. C., BUNIN, N., ON BEHALF OF THE REGIMEN-RELATED TOXICITY WORKING COMMITTEE, C. F. I. B. & RESEARCH, M. T. 2014. Effect of body mass in children with hematologic malignancies undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*, 123, 3504-3511.
- APPERLEY, J., NIEDERWIESER, D., HUANG, X.-J., NAGLER, A., FUCHS, E., SZER, J. & KODERA, Y. 2016. Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Global Overview Comparing Asia, the European Union, and the United States. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 22, 23-26.

- AQUINO, V. M., HARVEY, A. R., GARVIN, J. H., GODDER, K. T., NIEDER, M. L., ADAMS, R. H., JACKSON, G. B. & SANDLER, E. S. 2005. A double-blind randomized placebo-controlled study of oral glutamine in the prevention of mucositis in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a pediatric blood and marrow transplant consortium study. *Bone Marrow Transplant*, 36, 611-6.
- ARDURA, M. I. 2018. Overview of Infections Complicating Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation. *Infectious Disease Clinics of North America*, 32, 237-252.
- ARENDS, J., BARACOS, V., BERTZ, H., BOZZETTI, F., CALDER, P. C., DEUTZ, N. E. P., ERICKSON, N., LAVIANO, A., LISANTI, M. P., LOBO, D. N., MCMILLAN, D. C., MUSCARITOLI, M., OCKENGA, J., PIRLICH, M., STRASSER, F., DE VAN DER SCHUEREN, M., VAN GOSSUM, A., VAUPEL, P. & WEIMANN, A. 2017. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr*, 36, 1187-1196.
- BALASSA, K., DANBY, R. & ROCHA, V. 2019. Haematopoietic stem cell transplants: principles and indications. *Br J Hosp Med (Lond)*, 80, 33-39.
- BALIAN, C., GARCIA, M. & WARD, J. 2018. A Retrospective Analysis of Bloodstream Infections in Pediatric Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients: The Role of Central Venous Catheters and Mucosal Barrier Injury. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*, 35, 210-217.
- BALLETTO, E. & MIKULSKA, M. 2015. Bacterial Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 7, e2015045.
- BARKER, C. C., AGOVI, M. A., LOGAN, B., LAZARUS, H. M., BALLEEN, K. K., GUPTA, V., HALE, G. A., FRANGOUL, H., HO, V., RIZZO, J. D. & PASQUINI, M. C. 2011. Childhood obesity and outcomes after bone marrow transplantation for patients with severe aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*, 17, 737-44.
- BARKER, C. C., BUTZNER, J. D., ANDERSON, R. A., BRANT, R. & SAUVE, R. S. 2003. Incidence, survival and risk factors for the development of veno-occlusive disease in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*, 32, 79-87.

- BAUMGARTNER, A., HOSKIN, K. & SCHUETZ, P. 2018. Optimization of nutrition during allogeneic hematologic stem cell transplantation. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 21, 152-158.
- BAZINET, A. & POPRADI, G. 2019. A general practitioner's guide to hematopoietic stem-cell transplantation. *Curr Oncol*, 26, 187-191.
- BEIRER, A. 2021. Malnutrition and cancer, diagnosis and treatment. *memo - Magazine of European Medical Oncology*, 14, 168-173.
- BEKKER, V., ZWITTINK, R. D., KNETSCH, C. W., SANDERS, I. M. J. G., BERGHUIS, D., HEIDT, P. J., VOSSSEN, J. M. J. J., DE VOS, W. M., BELZER, C., BREDIUS, R. G. M., VAN'T HOF, P. J., LANKESTER, A. C. & KUIJPER, E. J. 2019. Dynamics of the Gut Microbiota in Children Receiving Selective or Total Gut Decontamination Treatment during Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 25, 1164-1171.
- BELLM, L. A., EPSTEIN, J. B., ROSE-PED, A., MARTIN, P. & FUCHS, H. J. 2000. Patient reports of complications of bone marrow transplantation. *Support Care Cancer*, 8, 33-9.
- BERGER, M. M., TALWAR, D. & SHENKIN, A. 2023. Pitfalls in the interpretation of blood tests used to assess and monitor micronutrient nutrition status. *Nutr Clin Pract*, 38, 56-69.
- BONE, R. C., BALK, R. A., CERRA, F. B., DELLINGER, R. P., FEIN, A. M., KNAUS, W. A., SCHEIN, R. M. & SIBBALD, W. J. 1992. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*, 101, 1644-55.
- BONIFAZI, F., BARBATO, F., RAVAIOLI, F., SESSA, M., DEFRANCESCO, I., ARPINATI, M., CAVO, M. & COLECCHIA, A. 2020. Diagnosis and Treatment of VOD/SOS After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol*, 11, 489.
- BRACHT, H., HAFNER, S. & WEIB, M. 2019. [Sepsis Update: Definition and Epidemiology]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 54, 10-20.
- BRIEND, A., KHARA, T. & DOLAN, C. 2015. Wasting and stunting--similarities and differences: policy and programmatic implications. *Food Nutr Bull*, 36, S15-23.

- CAIRO, M. S., COOKE, K. R., LAZARUS, H. M. & CHAO, N. 2020. Modified diagnostic criteria, grading classification and newly elucidated pathophysiology of hepatic SOS/VOD after haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol*, 190, 822-836.
- CARPENTER, P. A. & MACMILLAN, M. L. 2010. Management of acute graft-versus-host disease in children. *Pediatr Clin North Am*, 57, 273-95.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. 2022. *CDC Extended BMI-for-age Growth Charts* [Online]. Available: <https://www.cdc.gov/growthcharts/Extended-BMI-Charts.html> [Accessed Mai 8th, 2023].
- CESARO, S., DALIANIS, T., HANSEN RINALDO, C., KOSKENVUO, M., PEGORARO, A., EINSELE, H., CORDONNIER, C., HIRSCH, H. H. & GROUP, M. O. T. E.-. 2017. ECIL guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplant recipients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73, 12-21.
- CETIN, T., ARPACI, F., DERE, Y., TURAN, M., OZTÜRK, B., KÖMÜRCÜ, S., OZET, A., BEYZADEOĞLU, M., KAPTAN, K., BEYAN, C. & YALÇIN, A. 2002. Total parenteral nutrition delays platelet engraftment in patients who undergo autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Nutrition*, 18, 599-603.
- CHAKRABARTI, S., LEES, A., JONES, S. G. & MILLIGAN, D. W. 2000. Clostridium difficile infection in allogeneic stem cell transplant recipients is associated with severe graft-versus-host disease and non-relapse mortality. *Bone Marrow Transplant*, 26, 871-6.
- CHEN, J., PANG, A., ZHAO, Y., LIU, L., MA, R., WEI, J., CHEN, X., HE, Y., YANG, D., ZHANG, R., ZHAI, W., MA, Q., JIANG, E., HAN, M., ZHOU, J. & FENG, S. 2022. Primary graft failure following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, treatment and outcomes. *Hematology*, 27, 293-299.
- CHEUK, D. K. 2012. Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: Prophylaxis and treatment controversies. *World J Transplant*, 2, 27-34.
- CHOI, S. W., LEVINE, J. E. & FERRARA, J. L. 2010. Pathogenesis and management of graft-versus-host disease. *Immunol Allergy Clin North Am*, 30, 75-101.

CICERI, F., BACIGALUPO, A., LANKESTER, A. & BERTAINA, A. 2019. Haploidentical HSCT. In: CARRERAS, E., DUFOUR, C., MOHTY, M. & KRÖGER, N. (eds.) *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham (CH): Springer

Copyright 2019, EBMT and the Author(s).

COPPELL, J. A., RICHARDSON, P. G., SOIFFER, R., MARTIN, P. L., KERNAN, N. A., CHEN, A., GUINAN, E., VOGELSANG, G., KRISHNAN, A., GIRALT, S., REVTA, C., CARREAU, N. A., IACOBELLI, M., CARRERAS, E., RUUTU, T., BARBUI, T., ANTIN, J. H. & NIEDERWIESER, D. 2010. Hepatic Veno-Occlusive Disease following Stem Cell Transplantation: Incidence, Clinical Course, and Outcome. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 16, 157-168.

CORBACIOGLU, S., CARRERAS, E., ANSARI, M., BALDUZZI, A., CESARO, S., DALLE, J. H., DIGNAN, F., GIBSON, B., GUENGOER, T., GRUHN, B., LANKESTER, A., LOCATELLI, F., PAGLIUCA, A., PETERS, C., RICHARDSON, P. G., SCHULZ, A. S., SEDLACEK, P., STEIN, J., SYKORA, K. W., TOPORSKI, J., TRIGOSO, E., VETTERANTA, K., WACHOWIAK, J., WALLHULT, E., WYNN, R., YANIV, I., YESILPEK, A., MOHTY, M. & BADER, P. 2018. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European society for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 53, 138-145.

CORBACIOGLU, S., KERNAN, N. A., PAGLIUCA, A., RYAN, R. J., TAPPE, W. & RICHARDSON, P. G. 2020. Incidence of Anicteric Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome and Outcomes with Defibrotide following Hematopoietic Cell Transplantation in Adult and Pediatric Patients. *Biol Blood Marrow Transplant*, 26, 1342-1349.

COURIEL, D., SALIBA, R., HICKS, K., IPPOLITI, C., DE LIMA, M., HOSING, C., KHOURI, I., ANDERSSON, B., GAJEWSKI, J., DONATO, M., ANDERLINI, P., KONTOYIANNIS, D. P., COHEN, A., MARTIN, T., GIRALT, S. & CHAMPLIN, R. 2004. Tumor necrosis factor-alpha blockade for the treatment of acute GVHD. *Blood*, 104, 649-54.

DANDOY, C. E., KIM, S., CHEN, M., AHN, K. W., ARDURA, M. I., BROWN, V., CHHABRA, S., DIAZ, M. A., DVORAK, C., FARHADFAR, N., FLAGG, A., GANGULY, S., HALE, G. A., HASHMI, S.

- K., HEMATTI, P., MARTINO, R., NISHIHORI, T., NUSRAT, R., OLSSON, R. F., ROTZ, S. J., SUNG, A. D., PERALES, M. A., LINDEMANS, C. A., KOMANDURI, K. V. & RICHES, M. L. 2020. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Patients Who Develop Mucosal Barrier Injury-Laboratory Confirmed Bloodstream Infections in the First 100 Days After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant. *JAMA Netw Open*, 3, e1918668.
- DE VOS, W. M., TILG, H., VAN HUL, M. & CANI, P. D. 2022. Gut microbiome and health: mechanistic insights. *Gut*, 71, 1020-1032.
- DI TOMMASO, N., GASBARRINI, A. & PONZIANI, F. R. 2021. Intestinal Barrier in Human Health and Disease. *Int J Environ Res Public Health*, 18.
- DIMOPOULOS, G., KOLLEF, M. H. & COHEN, J. 2016. In 2035, will all bacteria be multiresistant? Yes. *Intensive Care Medicine*, 42, 2014-2016.
- DONNELLY, J. P., CHEN, S. C., KAUFFMAN, C. A., STEINBACH, W. J., BADDLEY, J. W., VERWEIJ, P. E., CLANCY, C. J., WINGARD, J. R., LOCKHART, S. R., GROLL, A. H., SORRELL, T. C., BASSETTI, M., AKAN, H., ALEXANDER, B. D., ANDES, D., AZOULAY, E., BIALEK, R., BRADSHER, R. W., BRETAGNE, S., CALANDRA, T., CALIENDO, A. M., CASTAGNOLA, E., CRUCIANI, M., CUENCA-ESTRELLA, M., DECKER, C. F., DESAI, S. R., FISHER, B., HARRISON, T., HEUSSEL, C. P., JENSEN, H. E., KIBBLER, C. C., KONTOYIANNIS, D. P., KULLBERG, B. J., LAGROU, K., LAMOTH, F., LEHRNBECHER, T., LOEFFLER, J., LORTHOLARY, O., MAERTENS, J., MARCHETTI, O., MARR, K. A., MASUR, H., MEIS, J. F., MORRISEY, C. O., NUCCI, M., OSTROSKY-ZEICHNER, L., PAGANO, L., PATTERSON, T. F., PERFECT, J. R., RACIL, Z., ROILIDES, E., RUHNKE, M., PROKOP, C. S., SHOHAM, S., SLAVIN, M. A., STEVENS, D. A., THOMPSON, G. R., VAZQUEZ, J. A., VISCOLI, C., WALSH, T. J., WARRIS, A., WHEAT, L. J., WHITE, P. L., ZAOUTIS, T. E. & PAPPAS, P. G. 2020. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis*, 71, 1367-1376.

- DÖRING, M., CABANILLAS STANCHI, K. M., FEUCHT, J., QUEUDEVILLE, M., TELTSCHIK, H. M., LANG, P., FEUCHTINGER, T., HANDGRETINGER, R. & MÜLLER, I. 2016. Ferritin as an early marker of graft rejection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients. *Ann Hematol*, 95, 311-23.
- DOS SANTOS NUNES PEREIRA, A. C., CHAHIN, B. M., TARZIA, A. & VILELA, R. M. 2022. Nutritional status and prognosis in children with immunodeficiencies undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical Nutrition ESPEN*, 52, 1-11.
- DUBBERKE, E. R., RESKE, K. A., SRIVASTAVA, A., SADHU, J., GATTI, R., YOUNG, R. M., RAKES, L. C., DIECKGRAEFE, B., DIPERSIO, J. & FRASER, V. J. 2010. Clostridium difficile-associated disease in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients: risk associations, protective associations, and outcomes. *Clin Transplant*, 24, 192-8.
- DYBKO, J., PIEKARSKA, A., AGRAWAL, S., MAKUCH, S., URBANIAK-KUJDA, D., BIERNAT, M., RYBKA, B., DUTKA, M., SADOWSKA-KLASA, A., GIEBEL, S. & GIL, L. 2022. BKV Related Hemorrhagic Cystitis—An Insight into Risk Factors and Later Complications—An Analysis on Behalf of Polish Adult Leukemia Group. *Cancers*, 14, 764.
- EGLSEER, D., SEYMANN, C., LOHRMANN, C. & HOEDL, M. 2020. Nutritional problems and their non-pharmacological treatment in adults undergoing haematopoietic stem cell transplantation-A systematic review. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 29, e13298.
- ELHAGE, A., SLIGAR, C., CUTHBERTSON, P., WATSON, D. & SLUYTER, R. 2022. Insights into mechanisms of graft-versus-host disease through humanised mouse models. *Biosci Rep*, 42.
- ELPHICK, D. A. & MAHIDA, Y. R. 2005. Paneth cells: their role in innate immunity and inflammatory disease. *Gut*, 54, 1802-9.
- FABOZZI, F., TROVATO, C. M., DIAMANTI, A., MASTRONUZZI, A., ZECCA, M., TRIPODI, S. I., MASETTI, R., LEARDINI, D., MURATORE, E., BARAT, V., LEZO, A., DE LORENZO, F., CACCIALANZA, R. & PEDRAZZOLI, P. 2022. Management of Nutritional Needs in Pediatric Oncology: A Consensus Statement. *Cancers (Basel)*, 14.

- FANNING, S. R., RYBICKI, L., KALAYCIO, M., ANDRESEN, S., KUCZKOWSKI, E., POHLMAN, B., SOBECKS, R., SWEETENHAM, J. & BOLWELL, B. 2006. Severe mucositis is associated with reduced survival after autologous stem cell transplantation for lymphoid malignancies. *British Journal of Haematology*, 135, 374-381.
- FEGHOUL, L., CHEVRET, S., CUINET, A., DALLE, J. H., OUACHÉE, M., YACOUBEN, K., FAHD, M., GUÉRIN-EL KHOUROUJ, V., ROUPRET-SERZEC, J., STERKERS, G., BARUCHEL, A., SIMON, F. & LEGOFF, J. 2015. Adenovirus infection and disease in paediatric haematopoietic stem cell transplant patients: clues for antiviral pre-emptive treatment. *Clin Microbiol Infect*, 21, 701-9.
- FERDJALLAH, A., YOUNG, J. H. & MACMILLAN, M. L. 2021. A Review of Infections After Hematopoietic Cell Transplantation Requiring PICU Care: Transplant Timeline Is Key. *Front Pediatr*, 9, 634449.
- FLERLAGE, T., HAYDEN, R., CROSS, S. J., DALLAS, R., SRINIVASAN, A., TANG, L., SUN, Y. & MARON, G. 2018. Rotavirus Infection in Pediatric Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients: Clinical Course and Experience Using Nitazoxanide and Enterally Administered Immunoglobulins. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 37, 176-181.
- FRANCO, R., LUPI, E., IACOMINO, E., GALEOTTI, A., CAPOGRECO, M., SANTOS, J. M. M. & D'AMARIO, M. 2023. Low-Level Laser Therapy for the Treatment of Oral Mucositis Induced by Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Medicina*, 59, 1413.
- FUJI, S., KIM, S.-W., YOSHIMURA, K.-I., AKIYAMA, H., OKAMOTO, S.-I., SAO, H., TAKITA, J., KOBAYASHI, N. & MORI, S.-I. 2009. Possible Association between Obesity and Posttransplantation Complications Including Infectious Diseases and Acute Graft-versus-Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 15, 73-82.
- FUJI, S., MORI, T., KHATTRY, N., CHENG, J., DO, Y. R., YAKUSHIJIN, K., KOHASHI, S., FUKUDA, T. & KIM, S. W. 2015. Severe weight loss in 3 months after allogeneic hematopoietic SCT was associated with an increased risk of subsequent non-relapse mortality. *Bone Marrow Transplant*, 50, 100-5.

- GAVRIILAKI, E., SAKELLARI, I., CHATZIKONSTANTINOY, T., MALLOURI, D., BATSIS, I., KATSIFA, E., PAPADIMITRIOU, S., PANTELIADOU, A., BALDOUMI, E., DEMOSTHENOUS, C., BOUSIOU, Z., CONSTANTINOY, V., SOTIROPOULOS, D. & ANAGNOSTOPOULOS, A. 2020. Risk Factors and Outcomes of *Klebsiella pneumoniae* Infection Before and After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Front Med (Lausanne)*, 7, 608165.
- GHIMIRE, S., WEBER, D., MAVIN, E., WANG, X. N., DICKINSON, A. M. & HOLLER, E. 2017. Pathophysiology of GvHD and Other HSCT-Related Major Complications. *Front Immunol*, 8, 79.
- GILL, J. S., SINGH, S. P., SHARMA, S. & AGARWAL, A. 2021. Gut microbiota profiling in hematopoietic stem cell transplant recipients: Towards personalized medicine. *Med J Armed Forces India*, 77, 22-27.
- GIRALT, S. & BISHOP, M. R. 2009. Principles and overview of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Treat Res*, 144, 1-21.
- GLUCKSBERG, H., STORB, R., FEFER, A., BUCKNER, C. D., NEIMAN, P. E., CLIFT, R. A., LERNER, K. G. & THOMAS, E. D. 1974. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*, 18, 295-304.
- GONZÁLEZ-MARTÍNEZ, H., RODRÍGUEZ, L., NÁJERA, O., CRUZ, D., MILIAR, A., DOMÍNGUEZ, A., SÁNCHEZ, F., GRANIEL, J. & GONZÁLEZ-TORRES, M. C. 2008. Expression of cytokine mRNA in lymphocytes of malnourished children. *J Clin Immunol*, 28, 593-9.
- GORTNER, B., L., G., N. & S., M. 2018. *Duale Reihe Pädiatrie. 5., vollständig überarbeitete Auflage*, Stuttgart, Thieme.
- GOUSSETIS, E., PAISIOU, A., KITRA, V., PERISTERI, I., VESSALAS, G., STEFANAKI, K., PANAYOTOU, I., GIAMAIOU, K., KONTOY, E., KITZONI, M., DIMOPOULOU, M. N., KARKELIS, S., KAFRITSA, Y., RAPSOMANIKI, E., PAPASSOTIRIOU, I., TSIRIGOTIS, P., ROMA, E. & GRAPHAKOS, S. 2011. Acute gastrointestinal graft-versus-host disease in pediatric patients: serum albumin on day 5 from initiation of therapy correlates with nonrelapse mortality and overall survival. *Biol Blood Marrow Transplant*, 17, 1058-66.
- GRÄFE, D. 2021. *Ped(z) Kinderarzt Rechner* [Online]. Available: <https://www.pedz.de/de/impressum.html> [Accessed May 8th, 2023].

- 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.
- GUBERTI, M., BOTTI, S., FUSCO, A., CAFFARRI, C., CAVUTO, S., SAVOLDI, L., SERRA, N., MERLI, F., PIREDDA, M. & DE MARINIS, M. G. 2022. Stem cell transplantation patients receiving a novel oral care protocol for oral mucositis prevention and treatment: patient-reported outcomes and quality of life. *Supportive Care in Cancer*, 30, 6317-6325.
- GUDIOL, C., GARCIA-VIDAL, C., ARNAN, M., SÁNCHEZ-ORTEGA, I., PATIÑO, B., DUARTE, R. & CARRATALÀ, J. 2014. Etiology, clinical features and outcomes of pre-engraftment and post-engraftment bloodstream infection in hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant*, 49, 824-30.
- GULLAND, A. 2016. Malnutrition and obesity coexist in many countries, report finds. *BMJ*, 353, i3351.
- GYURKOCZA, B. & SANDMAIER, B. M. 2014. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. *Blood*, 124, 344-53.
- HAGEL, S., PLETZ, M. W., BRUNKHORST, F. M., SEIFERT, H. & KERN, W. V. 2013. Bakteriämie und Sepsis. *Der Internist*, 54, 399-407.
- HAN, M., ROBERTS, A. L., MIGLIORE, B. A., CÁRDENAS, A. M. & WEISS, S. L. 2020. Reactivation Viremia in Pediatric Sepsis. *Pediatr Crit Care Med*, 21, e152-e159.
- HANSSON, M. E., NORLIN, A. C., OMAZIC, B., WIKSTRÖM, A. C., BERGMAN, P., WINIARSKI, J., REMBERGER, M. & SUNDIN, M. 2014. Vitamin d levels affect outcome in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 20, 1537-43.
- HARRIS, A. C., YOUNG, R., DEVINE, S., HOGAN, W. J., AYUK, F., BUNWORASATE, U., CHANSWANGPHUWANA, C., EFEBERA, Y. A., HOLLER, E., LITZOW, M., ORDEMANN, R., QAYED, M., RENTERIA, A. S., RESHEF, R., WÖLFL, M., CHEN, Y.-B., GOLDSTEIN, S.,

- JAGASIA, M., LOCATELLI, F., MIELKE, S., PORTER, D., SCHECHTER, T., SHEKHOVTSOVA, Z., FERRARA, J. L. M. & LEVINE, J. E. 2016. International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 22, 4-10.
- HAVERMAN, T. M., RABER-DURLACHER, J. E., RADEMACHER, W. M., VOKURKA, S., EPSTEIN, J. B., HUISMAN, C., HAZENBERG, M. D., DE SOET, J. J., DE LANGE, J. & ROZEMA, F. R. 2014. Oral complications in hematopoietic stem cell recipients: the role of inflammation. *Mediators Inflamm*, 2014, 378281.
- HAYES, J., QUIRING, M., KERAC, M., SMYTHE, T., TANN, C. J., GROCE, N., GULTIE, Z., NYESIGOMWE, L. & DELACEY, E. 2023. Mid-upper arm circumference (MUAC) measurement usage among children with disabilities: A systematic review. *Nutr Health*, 2601060231181607.
- HESTON, S. M., YOUNG, R. R., HONG, H., AKINBOYO, I. C., TANAKA, J. S., MARTIN, P. L., VINESETT, R., JENKINS, K., MCGILL, L. E., HAZEN, K. C., SEED, P. C. & KELLY, M. S. 2020. Microbiology of Bloodstream Infections in Children After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Single-Center Experience Over Two Decades (1997-2017). *Open Forum Infect Dis*, 7, ofaa465.
- HIRSCH, H. H. 2005. BK virus: opportunity makes a pathogen. *Clin Infect Dis*, 41, 354-60.
- HOLLER, E., BUTZHAMMER, P., SCHMID, K., HUNDSRUCKER, C., KOESTLER, J., PETER, K., ZHU, W., SPORRER, D., HEHLGANS, T., KREUTZ, M., HOLLER, B., WOLFF, D., EDINGER, M., ANDREESSEN, R., LEVINE, J. E., FERRARA, J. L., GESSNER, A., SPANG, R. & OEFNER, P. J. 2014. Metagenomic analysis of the stool microbiome in patients receiving allogeneic stem cell transplantation: loss of diversity is associated with use of systemic antibiotics and more pronounced in gastrointestinal graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*, 20, 640-5.
- HOU, C. Y., XU, L. L., CHEN, H., LIU, N., JIANG, M., WANG, G. Q., ZHANG, L., WANG, X. H. & ZENG, Y. J. 2013. Intestinal aGVHD and infection after hematopoietic stem cell transplantation. *Med Sci Monit*, 19, 802-6.

HUTT, D. 2018. Engraftment, Graft Failure, and Rejection. *In: KENYON, M. & BABIC, A. (eds.) The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses: Under the Auspices of EBMT.* Cham (CH): Springer

Copyright 2018, EBMT and the Author(s).

IFVERSEN, M., MEISEL, R., SEDLACEK, P., KALWAK, K., SISINNI, L., HUTT, D., LEHRNBECHER, T., BALDUZZI, A., DIESCH, T., JARISCH, A., GÜNGÖR, T., STEIN, J., YANIV, I., BONIG, H., KUHLEN, M., ANSARI, M., NAVA, T., DALLE, J. H., DIAZ-DE-HEREDIA, C., TRIGOSO, E., FALKENBERG, U., HARTMANN, M., DEIANA, M., CANESI, M., BROGGI, C., BERTAINA, A., GIBSON, B., KRIVAN, G., VETTENRANTA, K., MATIC, T., BUECHNER, J., LAWITSCHKA, A., PETERS, C., YESILPEK, A., YALÇIN, K., LUCCHINI, G., BAKHTIAR, S., TURKIEWICZ, D., NIINIMÄKI, R., WACHOWIAK, J., CESARO, S., DALISSIER, A., CORBACIOGLU, S., WILLASCH, A. M. & BADER, P. 2021. Supportive Care During Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Prevention of Infections. A Report From Workshops on Supportive Care of the Paediatric Diseases Working Party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Front Pediatr*, 9, 705179.

INABA, H., YANG, J., KASTE, S. C., HARTFORD, C. M., MOTOSUE, M. S., CHEMAITILLY, W., TRIPLETT, B. M., SHOOK, D. R., PUI, C. H. & LEUNG, W. 2012. Longitudinal changes in body mass and composition in survivors of childhood hematologic malignancies after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*, 30, 3991-7.

INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE MIKROBIOLOGIE UND HYGIENE, T. 2022. Liste der im flexiblen Bereich akkreditierten ML-Verfahren. *In: INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE MIKROBIOLOGIE UND HYGIENE, T. (ed.).* [https://www.medizin.uni-tuebingen.de/files/view/g74DjkaM0JRwP6lrde6My19V/Medizinisches-Labor\\_Liste-der-flexibel-akkreditierten-Verfahren.pdf](https://www.medizin.uni-tuebingen.de/files/view/g74DjkaM0JRwP6lrde6My19V/Medizinisches-Labor_Liste-der-flexibel-akkreditierten-Verfahren.pdf).

INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE VIROLOGIE, U. T. 2022. Untersuchungsverzeichnis

11. Version, August 2022. *In: TÜBINGEN, U. (ed.).* <https://www.medizin.uni-tuebingen.de/files/view/E41WB9nbrJ3VDoZV8wRqjXxk/Untersuchungsverzeichnis.pdf>.

- JANDIAL, A., MISHRA, K., SANDAL, R. & KANT SAHU, K. 2021. Management of BK virus-associated haemorrhagic cystitis in allogeneic stem cell transplant recipients. *Ther Adv Infect Dis*, 8, 2049936121991377.
- JOFFE, L. & LADAS, E. J. 2020. Nutrition during childhood cancer treatment: current understanding and a path for future research. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 4, 465-475.
- JOTTERAND CHAPARRO, C., BERTONI MALUF, V., MOULLET, C., KISZIO, B., PUGLIESE, M. T., RAMELET, A. S., MORICE, C., VALLA, F. V. & TUME, L. N. 2023. Effectiveness of high vs lower enteral protein intake, considering energy intake, on clinical outcomes in critically ill children: a systematic review protocol. *JBIM Evid Synth*, 21, 1251-1258.
- KARAGUN, B. S., AKBAS, T., ERBEY, F., SASMAZ, İ. & ANTMEN, B. 2022. The Prophylaxis of Hepatic Venous Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome With Defibrotide After Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children: Single Center Experience. *J Pediatr Hematol Oncol*, 44, e35-e39.
- KELLY, M. S., WARD, D. V., SEVERYN, C. J., ARSHAD, M., HESTON, S. M., JENKINS, K., MARTIN, P. L., MCGILL, L., STOKHUYZEN, A., BHATTARAI, S. K., BUCCI, V. & SEED, P. C. 2019. Gut Colonization Preceding Mucosal Barrier Injury Bloodstream Infection in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*, 25, 2274-2280.
- KERBY, E. H., LI, Y., GETZ, K. D., SMITH, E. C., SMITH, L. T., BUNIN, N. J. & SEIF, A. E. 2018. Nutritional risk factors predict severe acute graft-versus-host disease and early mortality in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*, 65.
- KHADDOUR, K., HANA, C. K. & MEWAWALLA, P. 2023. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.
- KHUAT, L. T., LE, C. T., PAI, C. S., SHIELDS-CUTLER, R. R., HOLTAN, S. G., RASHIDI, A., PARKER, S. L., KNIGHTS, D., LUNA, J. I., DUNAI, C., WANG, Z., STURGILL, I. R., STOFFEL, K. M., MERLEEV, A. A., MORE, S. K., MAVERAKIS, E., RAYBOULD, H. E., CHEN, M., CANTER, R. J., MONJAZEB, A. M., DAVE, M., FERRARA, J. L. M., LEVINE, J. E., LONGO, D. L., ABEDI,

- M., BLAZAR, B. R. & MURPHY, W. J. 2020. Obesity induces gut microbiota alterations and augments acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Sci Transl Med*, 12.
- KLANJSEK, P., PAJNKIHAR, M., MARCUN VARDA, N. & POVALEJ BRZAN, P. 2019. Screening and assessment tools for early detection of malnutrition in hospitalised children: a systematic review of validation studies. *BMJ Open*, 9, e025444.
- KOGEL, F., HAKIMEH, D., SODANI, P., LANG, P., KÜHL, J.-S., HUNSDOERFER, P., KÜNKELE, A., EGGERT, A., OEVERMANN, L. & SCHULTE, J. H. 2021. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from sibling and unrelated donors in pediatric patients with sickle cell disease—A single center experience. *Pediatric Transplantation*, 25, e13892.
- KOLETZKO, B., CREMER, M. & FLOTHKÖTTER, M. 2015. Ernährung und Bewegung im Kleinkindalter: Grundstein für das spätere Wohl. *Dtsch Arztebl International*, 112, 1670-.
- KOO, J., ZIADY, A. G., REYNAUD, D., ABDULLAH, S., LUEBBERING, N., KAHN, S., LANGENBERG, L., STRECKER, L., LAKE, K., DANDOY, C. E., LANE, A., MYERS, K. C., SABULSKI, A., GOOD, S., NALAPAREDDY, K., SOLOMON, M., SIEFERT, M. E., SKALA, E., JODELE, S. & DAVIES, S. M. 2023. Increased body mass index augments endothelial injury and clinical outcomes after hematopoietic stem cell transplant: Higher BMI increases endothelial injury after BMT. *Transplantation and Cellular Therapy*.
- KOSULIN, K., BERKOWITSCH, B., MATTHES, S., PICHLER, H., LAWITSCHKA, A., PÖTSCHGER, U., FRITSCH, G. & LION, T. 2018. Intestinal Adenovirus Shedding Before Allogeneic Stem Cell Transplantation Is a Risk Factor for Invasive Infection Post-transplant. *eBioMedicine*, 28, 114-119.
- KRANJČEC, I., MATIJAŠIĆ, N., MAŠIĆ, M., ŠVIGIR, A., JAKOVLJEVIĆ, G. & BOLANČA, A. 2020. Nutritional status as a predictor of adverse events and survival in pediatric autologous stem cell transplant. *Pediatr Hematol Oncol*, 37, 717-731.
- KUBIAK, J., DAVIDSON, E., SOAVE, R., KODIYANPLAKKAL, R. P., ROBERTSON, A., VAN BESSEN, K., SHORE, T. B., LEE, J. R., WESTBLADE, L. F. & SATLIN, M. J. 2021. Colonization with Gastrointestinal Pathogens Prior to Hematopoietic Cell Transplantation and Associated Clinical

Implications. *Transplantation and Cellular Therapy, Official Publication of the American Society for Transplantation and Cellular Therapy*, 27, 499.e1-499.e6.

KUHN, A., PUTTKAMMER, J., MADIGAN, T., DINNES, L., KHAN, S., FERDJALLAH, A. & KOHORST, M. 2023. Letermovir as Cytomegalovirus Prophylaxis in a Pediatric Cohort: A Retrospective Analysis. *Transplant Cell Ther*, 29, 62.e1-62.e4.

KVAMMEN, J. A., THOMASSEN, R. A., BUECHNER, J., SITSABESAN, A., BENTSEN, B. S., BECHENSTEEN, A. G. & HENRIKSEN, C. 2022. Impact of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation on Nutritional Status and Intake in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 75, 675-682.

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

LANGE, B. J., GERBING, R. B., FEUSNER, J., SKOLNIK, J., SACKS, N., SMITH, F. O. & ALONZO, T. A. 2005. Mortality in Overweight and Underweight Children With Acute Myeloid Leukemia. *JAMA*, 293, 203-211.

LAZAROW, H., NICOLO, M., COMPHER, C., KUCHARCZUK, C. R., STADTMAUER, E. A. & LANDSBURG, D. J. 2019. Nutrition-Related Outcomes for Autologous Stem Cell Transplantation Patients. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 19, e393-e398.

LAZAROW, H., SINGER, R., COMPHER, C., GILMAR, C., KUCHARCZUK, C. R., MANGAN, P., SALAM, K., CUNNINGHAM, K., STADTMAUER, E. A. & LANDSBURG, D. J. 2021. Effect of malnutrition-driven nutritional support protocol on clinical outcomes in autologous stem cell transplantation patients. *Support Care Cancer*, 29, 997-1003.

LEE, J. H., LIM, G. Y., IM, S. A., CHUNG, N. G. & HAHN, S. T. 2008. Gastrointestinal complications following hematopoietic stem cell transplantation in children. *Korean J Radiol*, 9, 449-57.

LEHRNBECHER, T., FISHER, B. T., PHILLIPS, B., ALEXANDER, S., AMMANN, R. A., BEAUCHEMIN, M., CARLESSE, F., CASTAGNOLA, E., DAVIS, B. L., DUPUIS, L. L., EGAN, G., GROLL, A. H., HAEUSLER, G. M., SANTOLAYA, M., STEINBACH, W. J., VAN DE WETERING, M., WOLF, J., CABRAL, S., ROBINSON, P. D. & SUNG, L. 2020. Guideline for

Antibacterial Prophylaxis Administration in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Infect Dis*, 71, 226-236.

LIAKOPOULOU, E., MUTTON, K., CARRINGTON, D., ROBINSON, S., STEWARD, C. G., GOULDEN, N. J., CORNISH, J. M. & MARKS, D. I. 2005. Rotavirus as a significant cause of prolonged diarrhoeal illness and morbidity following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 36, 691-694.

LINDSAY, J., KERRIDGE, I., WILCOX, L., TRAN, S., O'BRIEN, T. A., GREENWOOD, M., CHEN, S. C. A., KONG, D. C. M., PERGAM, S. A., LIU, C. & SLAVIN, M. A. 2021. Infection-Related Mortality in Adults and Children Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: An Australian Registry Report. *Transplantation and Cellular Therapy, Official Publication of the American Society for Transplantation and Cellular Therapy*, 27, 798.e1-798.e10.

LIU, X., WU, M., PENG, Y., CHEN, X., SUN, J., HUANG, F., FAN, Z., ZHOU, H., WU, X., YU, G., ZHANG, X., LI, Y., XIAO, Y., SONG, C., XIANG, A. P. & LIU, Q. 2014. Improvement in Poor Graft Function after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation upon Administration of Mesenchymal Stem Cells from Third-Party Donors: A Pilot Prospective Study. *Cell Transplantation*, 23, 1087-1098.

LÖSER, C. 2011. 33 Pädiatrie. *Unter- und Mangelernährung*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.

LU, Z., LI, Y., SHI, P., GONG, X., ZHOU, Y., QIAN, X., ZHAI, X. & QIAN, T. 2023. Effect of nutritional status on outcomes in children receiving umbilical cord blood stem cell transplantation. *Asia Pac J Clin Nutr*, 32, 26-32.

MAINARDI, C., EBINGER, M., ENKEL, S., FEUCHTINGER, T., TELTSCHIK, H. M., EYRICH, M., SCHUMM, M., RABSTEYN, A., SCHLEGEL, P., SEITZ, C., SCHWARZE, C. P., MÜLLER, I., GREIL, J., BADER, P., SCHLEGEL, P. G., MARTIN, D., HOLZER, U., DÖRING, M., HANDGRETINGER, R. & LANG, P. 2018. CD34(+) selected stem cell boosts can improve poor graft function after paediatric allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol*, 180, 90-99.

MARGOLIS, E. B., ALFARO, G. M., SUN, Y., DALLAS, R. H., ALLISON, K. J., FERROLINO, J., ROSS, H. S., DAVIS, A. E., JIA, Q., TURNER, P., MACKAY, V., MORIN, C. E., TRIPLETT, B. M.,

- KLEIN, E. J., ENGLUND, J. A., TANG, L. & HAYDEN, R. T. 2023. Microbiota Predict Infections and Acute Graft-Versus-Host Disease After Pediatric Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Infect Dis*, 228, 627-636.
- MASETTI, R., LEARDINI, D., MURATORE, E., FABBRINI, M., D'AMICO, F., ZAMA, D., BACCELLI, F., GOTTARDI, F., BELOTTI, T., USSOWICZ, M., FRACZKIEWICZ, J., CESARO, S., ZECCA, M., MERLI, P., CANDELA, M., PESSION, A., LOCATELLI, F., PRETE, A., DR., BRIGIDI, P. & TURRONI, S. 2023. Gut microbiota diversity before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as predictor of mortality in children. *Blood*.
- MASSEI, M. S., CAPOLSINI, I., MASTRODICASA, E., PERRUCCIO, K., ARCIONI, F., CERRI, C., GURDO, G., SCIABOLACCI, S., FALZETTI, F., ZEI, T., IACUCCI OSTINI, R., BROGNA, M., PANIZZA, B. M., SALDI, S., MERLUZZI, M., TOGNELLINI, R., MARCHESI, M., MINELLI, O., ARISTEI, C., VELARDI, A., PIERINI, A., RUGGERI, L., MARTELLI, M. F., CAROTTI, A. & CANIGLIA, M. 2023. HLA-haploidentical hematopoietic stem cells transplantation with regulatory and conventional T-cell adoptive immunotherapy in pediatric patients with very high-risk acute leukemia. *Bone Marrow Transplantation*, 58, 526-533.
- MCDONALD, G. B., HINDS, M. S., FISHER, L. D., SCHOCH, H. G., WOLFORD, J. L., BANAJI, M., HARDIN, B. J., SHULMAN, H. M. & CLIFT, R. A. 1993. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med*, 118, 255-67.
- MCDONALD, G. B., SHARMA, P., MATTHEWS, D. E., SHULMAN, H. M. & THOMAS, E. D. 1984. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. *Hepatology*, 4, 116-22.
- MCDONALD, G. B., SHULMAN, H. M., SULLIVAN, K. M. & SPENCER, G. D. 1986. Intestinal and hepatic complications of human bone marrow transplantation. Part I. *Gastroenterology*, 90, 460-77.
- MCLAREN, D. S. & READ, W. W. 1972. Classification of nutritional status in early childhood. *Lancet*, 2, 146-8.

- MIRANDA-SILVA, W., GOMES-SILVA, W., ZADIK, Y., YAROM, N., AL-AZRI, A. R., HONG, C. H. L., ARIYAWARDANA, A., SAUNDERS, D. P., CORREA, M. E., ARANY, P. R., BOWEN, J., CHENG, K. K. F., TISSING, W. J. E., BOSSI, P. & ELAD, S. 2021. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis: sub-analysis of current interventions for the management of oral mucositis in pediatric cancer patients. *Support Care Cancer*, 29, 3539-3562.
- MOHAMMADI NAJAFABADI, M., SOLEIMANI, M., AHMADVAND, M., SOUFI ZOMORROD, M. & MOUSAVI, S. A. 2020. Treatment protocols for BK virus associated hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Blood Res*, 10, 217-230.
- MOKHA, J. S., SRINIVASAN, S. R., DASMAHAPATRA, P., FERNANDEZ, C., CHEN, W., XU, J. & BERENSON, G. S. 2010. Utility of waist-to-height ratio in assessing the status of central obesity and related cardiometabolic risk profile among normal weight and overweight/obese children: The Bogalusa Heart Study. *BMC Pediatrics*, 10, 73.
- MONTASSIER, E., BATARD, E., MASSART, S., GASTINNE, T., CARTON, T., CAILLON, J., LE FRESNE, S., CAROFF, N., HARDOUIN, J. B., MOREAU, P., POTEL, G., LE VACON, F. & DE LA COCHETIÈRE, M. F. 2014. 16S rRNA gene pyrosequencing reveals shift in patient faecal microbiota during high-dose chemotherapy as conditioning regimen for bone marrow transplantation. *Microb Ecol*, 67, 690-9.
- MOORE, D. J., DURIE, P. R., FORSTNER, G. G. & PENCHARZ, P. B. 1985. The assessment of nutritional status in children. *Nutrition Research*, 5, 797-799.
- MÖRBE, U. M., JØRGENSEN, P. B., FENTON, T. M., VON BURG, N., RIIS, L. B., SPENCER, J. & AGACE, W. W. 2021. Human gut-associated lymphoid tissues (GALT); diversity, structure, and function. *Mucosal Immunology*, 14, 793-802.
- MSD MERCK & CO. 2023. *Body-Mass-Index (BMI) Perzentile für Jungen/Mädchen (2-20 Jahre)* [Online]. Available: <https://www.msmanuals.com/de-de/profi/pages-with-widgets/klinische-rechner?mode=list> [Accessed May 8th, 2023].
- MURATORE, E., LEARDINI, D., BACCELLI, F., VENTURELLI, F., CERASI, S., ZANAROLI, A., LANARI, M., PRETE, A., MASETTI, R. & ZAMA, D. 2023. The emerging role of nutritional support

in the supportive care of pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Front Nutr*, 10, 1075778.

NAKAO, M., CHIHARA, D., NIIMI, A., UEDA, R., TANAKA, H., MORISHIMA, Y. & MATSUO, K. 2014. Impact of being overweight on outcomes of hematopoietic SCT: a meta-analysis. *Bone Marrow Transplantation*, 49, 66-72.

NAKASONE, H., BINH, P. N. T., YAMAZAKI, R., TANAKA, Y., SAKAMOTO, K., ASHIZAWA, M., SATO, M., TERASAKO, K., KIMURA, S.-I., KIKUCHI, M., KAKO, S., OKUDA, S., OSHIMA, K., TANIHARA, A., NISHIDA, J., ABE, Y. & KANDA, Y. 2011. Association between serum high-molecular-weight adiponectin level and the severity of chronic graft-versus-host disease in allogeneic stem cell transplantation recipients. *Blood*, 117, 3469-3472.

NAVARRO, W. H., AGOVI, M.-A., LOGAN, B., BACIGALUPO, A., BALLEEN, K. K., BOLWELL, B. J., FRANGOUL, H., GUPTA, V., HAHN, T., JUCKETT, M., LAZARUS, H. M., LITZOW, M. R., LIESVELD, J., MOREB, J., MARKS, D., MCCARTHY, P. L. & RIZZO, J. D. 2008. Obesity Does Not Preclude Safe and Effective Myeloablative Hematopoietic Cell Transplantation (HCT) for Acute Myeloid Leukemia (AML) in Adults. *Blood*, 112, 51.

NESHER, L., ROLSTON, K. V., SHAH, D. P., TARRAND, J. T., MULANOVICH, V., ARIZA-HEREDIA, E. J. & CHEMALY, R. F. 2015. Fecal colonization and infection with *Pseudomonas aeruginosa* in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*, 17, 33-8.

NEUHAUSER, H., SCHIENKIEWITZ, A., ROSARIO, A. S., DORTSCHY, R. & KURTH, B.-M. 2013. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). Robert Koch-Institut.

OZDEMIR, Z. N. & CIVRIZ BOZDAĞ, S. 2018. Graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Apher Sci*, 57, 163-167.

PAI, R. K., VAN BESIEN, K., HART, J., ARTZ, A. S. & O'DONNELL, P. H. 2012. Clinicopathologic features of late-onset veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome after high dose intravenous busulfan and hematopoietic cell transplant. *Leukemia & Lymphoma*, 53, 1552-1557.

- PAONE, P. & CANI, P. D. 2020. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners? *Gut*, 69, 2232-2243.
- PAVIGLIANITI, A., DALLE, J. H., AYAS, M., BOELEN, J. J., VOLT, F., IORI, A. P., DE SOUZA, M. P., DIAZ, M. A., MICHEL, G., LOCATELLI, F., JUBERT, C., YAKOUB-AGHA, I., BITTENCOURT, H., BERTRAND, Y., KENZLEY, C., TOZATTO MAIO, K., HAYASHI, H., ROCHA, V., BADER, P., GLUCKMAN, E. & RUGGERI, A. 2018. Low Body Mass Index Is Associated with Increased Risk of Acute GVHD after Umbilical Cord Blood Transplantation in Children and Young Adults with Acute Leukemia: A Study on Behalf of Eurocord and the EBMT Pediatric Disease Working Party. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 24, 799-805.
- PEDRETTI, L., MASSA, S., LEARDINI, D., MURATORE, E., RAHMAN, S., PESSION, A., ESPOSITO, S. & MASETTI, R. 2023. Role of Nutrition in Pediatric Patients with Cancer. *Nutrients*, 15.
- PEREZ, P., PATIÑO, J., FRANCO, A. A., ROSSO, F., BELTRAN, E., MANZI, E., CASTRO, A., ESTACIO, M. & VALENCIA, D. M. 2022. Prophylaxis for invasive fungal infection in pediatric patients with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Res*, 57, 34-40.
- PETERSON, L. S., GÁLLEGO SUÁREZ, C., SEGALOFF, H. E., GRIFFIN, C., MARTIN, E. T., ODETOLA, F. O. & SINGER, K. 2020. Outcomes and Resource Use Among Overweight and Obese Children With Sepsis in the Pediatric Intensive Care Unit. *J Intensive Care Med*, 35, 472-477.
- PHILLIPS, S., EDLBECK, A., KIRBY, M. & GODAY, P. 2007. Ideal Body Weight in Children. *Nutrition in Clinical Practice*, 22, 240-245.
- PODPESKAR, A., CRAZZOLARA, R., KROPSHOFER, G., HETZER, B., RABENSTEINER, E., MEISTER, B., OBEXER, P. & SALVADOR, C. 2023. Recommendations for Nutritional Supplementation in Pediatric Oncology: A Compilation of the Facts. *Nutrients*, 15.
- RABER-DURLACHER, J. E., ELAD, S. & BARASCH, A. 2010. Oral mucositis. *Oral Oncology*, 46, 452-456.
- REISS, U., COWAN, M., MCMILLAN, A. & HORN, B. 2002. Hepatic venoocclusive disease in blood and bone marrow transplantation in children and young adults: incidence, risk factors, and outcome in a cohort of 241 patients. *J Pediatr Hematol Oncol*, 24, 746-50.

- RICHARDSON, P. G., GRUPP, S. A., PAGLIUCA, A., KRISHNAN, A., HO, V. T. & CORBACIOGLU, S. 2017. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome with multiorgan failure. *Int J Hematol Oncol*, 6, 75-93.
- RINGDÉN, O., REMBERGER, M., HOLMBERG, K., EDESKOG, C., WIKSTRÖM, M., ERIKSSON, B., FINNBOGADOTTIR, S., FRANSSON, K., MILOVSAVLJEVIC, R., OMAZIC, B., SVENBERG, P., MATTSSON, J. & SVAHN, B.-M. 2013. Many Days at Home during Neutropenia after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Correlates with Low Incidence of Acute Graft-versus-Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 19, 314-320.
- ROBAK, O., KUZMINA, Z., WINKLER, A., KALHS, P., RABITSCH, W. & GREINIX, H. 2016. Adiponectin and resistin in acute and chronic graft-vs-host disease patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Croat Med J*, 57, 255-65.
- ROBERTS, S. & THOMPSON, J. 2005. Graft-vs-host disease: nutrition therapy in a challenging condition. *Nutr Clin Pract*, 20, 440-50.
- ROBLES, J. D., CHEUK, D. K., HA, S. Y., CHIANG, A. K. & CHAN, G. C. 2012. Norovirus infection in pediatric hematopoietic stem cell transplantation recipients: incidence, risk factors, and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*, 18, 1883-9.
- ROY, S. M., SPIVACK, J. G., FAITH, M. S., CHESI, A., MITCHELL, J. A., KELLY, A., GRANT, S. F. A., MCCORMACK, S. E. & ZEMEL, B. S. 2016. Infant BMI or Weight-for-Length and Obesity Risk in Early Childhood. *Pediatrics*, 137.
- SAFAYI, S. R., SHAHI, F., GHALAMKARI, M., MIRZANIA, M., KHATUNI, M. & HIRMANDI NIASAR, F. 2018. A Survey of Infection in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Int J Organ Transplant Med*, 9, 112-116.
- SAHASRABUDHE, K., OTTO, M., HEMATTI, P. & KENKRE, V. 2019. TCR  $\alpha\beta$ /CD19<sup>+</sup> cell depletion in haploidentical hematopoietic allogeneic stem cell transplantation: a review of current data. *Leuk Lymphoma*, 60, 598-609.

- SAHIN, U., TOPRAK, S. K., ATILLA, P. A., ATILLA, E. & DEMIRER, T. 2016. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Chemother*, 22, 505-14.
- SALAMONOWICZ-BODZIOCH, M., FRĄCZKIEWICZ, J., CZYŻEWSKI, K., ZAJĄC-SPYCHAŁA, O., GORCZYŃSKA, E., WRÓBEL, G., KAZANOWSKA, B., SEGA-PONDEL, D., WĘCŁAWEK-TOMPOL, J., USSOWICZ, M., KAŁWAK, K., WYSOCKI, M., DZIEDZIC, M., WACHOWIAK, J., ZAUCHA-PRAŻMO, A., KOWALCZYK, J., GOŹDZIK, J. & STYCZYŃSKI, J. 2022. Analysis of incidence and risk factors of the multidrug resistant gastrointestinal tract infection in children and adolescents undergoing allogeneic and autologous hematopoietic cell transplantation: a nationwide study. *Ann Hematol*, 101, 191-201.
- SALAMONOWICZ, M., OCIEPA, T., FRĄCZKIEWICZ, J., SZMYDKI-BARAN, A., MATYSIAK, M., CZYŻEWSKI, K., WYSOCKI, M., GAŁĄZKA, P., ZALAS-WIĘCEK, P., IRGA-JAWORSKA, N., DROŻYŃSKA, E., ZAJĄC-SPYCHAŁA, O., WACHOWIAK, J., GRYNIEWICZ-KWIATKOWSKA, O., CZAJŃSKA-DEPTUŁA, A., DEMBOWSKA-BAGIŃSKA, B., CHEŁMECKA-WIKTORCZYK, L., BALWIERZ, W., BARTNIK, M., ZIELEZIŃSKA, K., URASIŃSKI, T., TOMASZEWSKA, R., SZCZEPAŃSKI, T., PŁONOWSKI, M., KRAWCZUK-RYBAK, M., PIERLEJEWSKI, F., MŁYNARSKI, W., GAMROT-PYKA, Z., WOSZCZYK, M., MAŁAS, Z., BADOWSKA, W., URBANEK-DĄDELA, A., KAROLCZYK, G., STOLPA, W., SOBOL-MILEJSKA, G., ZAUCHA-PRAŻMO, A., KOWALCZYK, J., GOŹDZIK, J., GORCZYŃSKA, E., JERMAKOW, K., KRÓL, A., CHYBICKA, A., USSOWICZ, M., KAŁWAK, K. & STYCZYŃSKI, J. 2018. Incidence, course, and outcome of *Clostridium difficile* infection in children with hematological malignancies or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 37, 1805-1812.
- SARVAN, I., BÜRGELET, M., LINDTNER, O. & GREINER, M. 2017. [Dietary exposure assessment of substances in foods : The BfR MEAL study - the first German total diet study]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 60, 689-696.
- SAUNDERS, J. & SMITH, T. 2010. Malnutrition: causes and consequences. *Clin Med (Lond)*, 10, 624-7.

- SCHEICH, S., ENßLE, J. C., MÜCKE, V. T., ACKER, F., ASPACHER, L., WOLF, S., WILKE, A. C., WEBER, S., BRUNNBERG, U., SERVE, H. & STEFFEN, B. 2019. Obesity is associated with an impaired survival in lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *PLoS One*, 14, e0225035.
- SCHIENKIEWITZ, A., DAMEROW, S. & ROSARIO, A. S. 2018. Prevalence of underweight, overweight and obesity among children and adolescents in Germany. KiGGS Wave 2 results according to international reference systems. *J Health Monit*, 3, 56-69.
- SCHULTZ, K. R., KARIMINIA, A., NG, B., ABDOSSAMADI, S., LAUENER, M., NEMECEK, E. R., WAHLSTROM, J. T., KITKO, C. L., LEWIS, V. A., SCHECHTER, T., JACOBSON, D. A., HARRIS, A. C., PULSIPHER, M. A., BITTENCOURT, H., CHOI, S. W., CAYWOOD, E. H., KASOW, K. A., BHATIA, M., OSHRINE, B. R., FLOWER, A., CHAUDHURY, S., COULTER, D., CHEWNING, J. H., JOYCE, M., SAVASAN, S., PAWLOWSKA, A. B., MEGASON, G. C., MITCHELL, D., CHEERVA, A. C., LAWITSCHKA, A., AZADPOUR, S., OSTROUMOV, E., SUBRT, P., HALEVY, A., MOSTAFAVI, S. & CUVELIER, G. D. E. 2020. Immune profile differences between chronic GVHD and late acute GVHD: results of the ABLE/PBMTc 1202 studies. *Blood*, 135, 1287-1298.
- SCHWARZBICH, M. A., DAI, H., KORDELAS, L., BEELEN, D. W., RADUJKOVIC, A., MÜLLER-TIDOW, C., DREGER, P. & LUFT, T. 2022. Pre-Transplant Serum Leptin Levels and Relapse of Acute Myeloid Leukemia after Allogeneic Transplantation. *Int J Mol Sci*, 23.
- SEABY, E. G. & GILBERT, R. D. 2018. Thrombotic microangiopathy following haematopoietic stem cell transplant. *Pediatr Nephrol*, 33, 1489-1500.
- SEO, H. M., KIM, Y. S., BANG, C. H., LEE, J. H., LEE, J. Y., LEE, D. G. & PARK, Y. M. 2017. Antiviral prophylaxis for preventing herpes zoster in hematopoietic stem cell transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Antiviral Res*, 140, 106-115.
- SHABBIR-MOOSAJEE, M., LOMBARDI, L. & CIUREA, S. O. 2015. An overview of conditioning regimens for haploidentical stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide. *Am J Hematol*, 90, 541-8.

- SHIBLI, R., RUBIN, L., AKONS, H. & SHAOUL, R. 2008. Morbidity of Overweight ( $\geq 85$ th Percentile) in the First 2 Years of Life. *Pediatrics*, 122, 267-272.
- SINGER, M., DEUTSCHMAN, C. S., SEYMOUR, C. W., SHANKAR-HARI, M., ANNANE, D., BAUER, M., BELLOMO, R., BERNARD, G. R., CHICHE, J.-D., COOPERSMITH, C. M., HOTCHKISS, R. S., LEVY, M. M., MARSHALL, J. C., MARTIN, G. S., OPAL, S. M., RUBENFELD, G. D., VAN DER POLL, T., VINCENT, J.-L. & ANGUS, D. C. 2016. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315, 801-810.
- SINGH, V. & SINGH, A. K. 2020. Oral mucositis. *Natl J Maxillofac Surg*, 11, 159-168.
- SPRUIT, J. L., KNIGHT, T., SWEENEY, C., SALIMNIA, H. & SAVAŞAN, S. 2020. Clostridium difficile infection in a children's hospital with specific patterns among pediatric oncology and hematopoietic stem cell transplantation populations. *Pediatr Hematol Oncol*, 37, 211-222.
- SRINIVASAN, A., KLEPPER, C., SUNKARA, A., KANG, G., CARR, J., GU, Z., LEUNG, W. & HAYDEN, R. T. 2015. Impact of adenoviral stool load on adenoviremia in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *Pediatr Infect Dis J*, 34, 562-5.
- STANOJEVIC, M., BERTAINA, A., BONFIM, C., CICCOCIOPPO, R., COHEN, S., PURTILL, D., RUGGERI, A., RUSSELL, A., SHARMA, A., WYNN, R., BOELEN, J. J., PROCKOP, S. & ABRAHAM, A. 2022. Viral infection in hematopoietic stem cell transplantation: an International Society for Cell & Gene Therapy Stem Cell Engineering Committee review on the role of cellular therapy in prevention and treatment. *Cytotherapy*, 24, 884-891.
- STETTER, T., DÖRING, M., SEITZ, C. M., RIEFLIN, N., THÉRON, L., GLOGOWSKI, P., SCHULTE, J., HANDGRETINGER, R., LANG, P. & CABANILLAS STANCHI, K. M. 2023. Influence and Role of the Body Mass Index and Its Development on the Course of Pediatric HSCT - a Retrospective Analysis. *Blood*, 142, 7001-7001.
- STYCZYŃSKI, J., GIL, L. & ON BEHALF OF THE, E. P. D. W. P. 2008. Prevention of infectious complications in pediatric HSCT. *Bone Marrow Transplantation*, 42, S77-S81.
- STYCZYŃSKI, J., TRIDELLO, G., XHAARD, A., MEDINGER, M., MIELKE, S., TASKINEN, M., BLIJLEVENS, N., RODRIGUEZ, M. A. B., SOLANO, C., NIKOLOUSIS, E., BIFFI, A., GROLL,

- A. H., JUNGHANSS, C., TSIRIGOTIS, P., LIOURE, B., ŠRÁMEK, J., HOLLER, E., GALAVERNA, F., FAGIOLI, F., KNELANGE, N., WENDEL, L., GIL, L., DE LA CAMARA, R., MIKULSKA, M. & LJUNGMAN, P. 2021. Use of letermovir in off-label indications: Infectious Diseases Working Party of European Society of Blood and Marrow Transplantation retrospective study. *Bone Marrow Transplant*, 56, 1171-1179.
- SUNDAR, V. V., SEHU ALLAVUDIN, S. F. & EASAW, M. 2021. Factors influencing adequate protein and energy delivery among critically ill children with heart disease in pediatric intensive care unit. *Clin Nutr ESPEN*, 43, 353-359.
- TAMARI, R. 2019. Chapter 23 - Graft Failure. In: BASHIR, Q. & HAMADANI, M. (eds.) *Hematopoietic Cell Transplantation for Malignant Conditions*. Elsevier.
- TANG, C., CHEN, F., KONG, D., MA, Q., DAI, H., YIN, J., LI, Z., CHEN, J., ZHU, X., MAO, X., WU, D. & TANG, X. 2018. Successful treatment of secondary poor graft function post allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with eltrombopag. *Journal of Hematology & Oncology*, 11, 103.
- TANG, G., HUANG, W., ZHANG, L. & WEI, Z. 2022. Role of Glutamine in the Management of Oral Mucositis in Patients with Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutr Cancer*, 74, 482-495.
- TAUR, Y., JENQ, R. R., UBEDA, C., VAN DEN BRINK, M. & PAMER, E. G. 2015. Role of intestinal microbiota in transplantation outcomes. *Best Pract Res Clin Haematol*, 28, 155-61.
- TAUR, Y., XAVIER, J. B., LIPUMA, L., UBEDA, C., GOLDBERG, J., GOBOURNE, A., LEE, Y. J., DUBIN, K. A., SOCCI, N. D., VIALE, A., PERALES, M. A., JENQ, R. R., VAN DEN BRINK, M. R. & PAMER, E. G. 2012. Intestinal domination and the risk of bacteremia in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*, 55, 905-14.
- TEAGARDEN, A. M., SKILES, J. L., BEARDSLEY, A. L., HOBSON, M. J., MOSER, E. A. S., RENBARGER, J. L. & ROWAN, C. M. 2017. Low serum albumin levels prior to pediatric allogeneic HCT are associated with increased need for critical care interventions and increased 6-month mortality. *Pediatr Transplant*, 21.

- TURUN SONG, S. Y., XINGXING LI, YAMEI JIANG AND TAO LIN 2020. Thymoglobulin vs. ATG-Fresenius as Induction Therapy in Kidney Transplantation: A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *frontiers in immunology*.
- TYSZKA, M., BILIŃSKI, J. & BASAK, G. W. 2021. Advances in Intestinal Barrier Preservation and Restoration in the Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Setting. *J Clin Med*, 10.
- ULLMANN, A. J., SCHMIDT-HIEBER, M., BERTZ, H., HEINZ, W. J., KIEHL, M., KRÜGER, W., MOUSSET, S., NEUBURGER, S., NEUMANN, S., PENACK, O., SILLING, G., VEHRESCHILD, J. J., EINSELE, H. & MASCHMEYER, G. 2016. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol*, 95, 1435-55.
- UMEDA, K., KATO, I., KAWAGUCHI, K., TASAKA, K., KAMITORI, T., OGATA, H., MIKAMI, T., HIRAMATSU, H., SAITO, R., OGAWA, O., TAKAHASHI, T. & ADACHI, S. 2018. High incidence of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in children after second or third allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatric Transplantation*, 22, e13183.
- VALCÁRCEL D, S. A. 2019. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies [Internet]*, Springer; 2019, Springer.
- VALDES, A. M., WALTER, J., SEGAL, E. & SPECTOR, T. D. 2018. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ*, 361, k2179.
- VINCENT, J. L., DE MENDONÇA, A., CANTRINE, F., MORENO, R., TAKALA, J., SUTER, P. M., SPRUNG, C. L., COLARDYN, F. & BLECHER, S. 1998. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*, 26, 1793-800.
- VOSHTINA, E., SZABO, A., HAMADANI, M., FENSKE, T. S., D'SOUZA, A., CHHABRA, S., SABER, W., DROBYSKI, W. R., HARI, P. & SHAH, N. N. 2019. Impact of Obesity on Clinical Outcomes of Elderly Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Myeloid Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*, 25, e33-e38.

- WANG, Y. M., ABDULLAH, S., LUEBBERING, N., LANGENBERG, L., DUELL, A., LAKE, K., LANE, A., HILS, B., VAZQUEZ SILVA, O., TRAPP, M., NALAPAREDDY, K., KOO, J., DENSON, L. A., JODELE, S., HASLAM, D. B., FAUBION, W. A., DAVIES, S. M. & KHANDELWAL, P. 2023. Intestinal permeability in patients undergoing stem cell transplantation correlates with systemic acute phase responses and dysbiosis. *Blood Adv*, 7, 5137-5151.
- WEBER, S., SCHEICH, S., MAGH, A., WOLF, S., ENßLE, J. C., BRUNNBERG, U., REINHEIMER, C., WICHELHAUS, T. A., KEMPF, V. A. J., KESSEL, J., VEHRESCHILD, M. J. G. T., SERVE, H., BUG, G., STEFFEN, B. & HOGARDT, M. 2020. Impact of Clostridioides difficile infection on the outcome of patients receiving a hematopoietic stem cell transplantation. *International Journal of Infectious Diseases*, 99, 428-436.
- WEIS, S., DICKMANN, P., PLETZ, M. W., COLDEWEY, S. M., GERLACH, H. & BAUER, M. 2017. Sepsis 2017: Eine neue Definition führt zu neuen Konzepten. *Dtsch Arztebl International*, 114, 1424-.
- WHITE, M., MURPHY, A. J., HALLAHAN, A., WARE, R. S., FRASER, C. & DAVIES, P. S. W. 2012. Survival in overweight and underweight children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *European Journal of Clinical Nutrition*, 66, 1120-1123.
- WOLFF, D., AYUK, F., ELMAAGACLI, A., BERTZ, H., LAWITSCHKA, A., SCHLEUNING, M., MEYER, R.-G., GERBITZ, A., HILGENDORF, I., HILDEBRANDT, G. C., EDINGER, M., KLEIN, S., HALTER, J., MOUSSET, S., HOLLER, E. & GREINIX, H. T. 2013. Current Practice in Diagnosis and Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease: Results from a Survey among German-Austrian-Swiss Hematopoietic Stem Cell Transplant Centers. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 19, 767-776.
- YAN, M., PAN, J., HUANG, J., LIU, C., XIA, X., ZHU, T., WAN, Y., FANG, Y. & TANG, W. 2022. Weight loss in children undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation within the first 100 days: Its influencing factors and impact on clinical outcomes. *Front Nutr*, 9, 974389.
- YASERI, M., ALIPOOR, E., SEIFOLLAHI, A., ROUHIFARD, M., SALEHI, S. & HOSSEINZADEH-ATTAR, M. J. 2021. Association of obesity with mortality and clinical outcomes in children and

adolescents with transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 22, 847-858.

YE, X., VAN, J. N., MUNOZ, F. M., REVELL, P. A., KOZINETZ, C. A., KRANCE, R. A., ATMAR, R. L., ESTES, M. K. & KOO, H. L. 2015. Noroviruses as a Cause of Diarrhea in Immunocompromised Pediatric Hematopoietic Stem Cell and Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant*, 15, 1874-81.

YEUNG, T. W., CHAN, W. Y. K., WONG, S. C. Y., LEE, P. P. W., CHEUK, D. K. L. & LEUNG, W. 2022. Epidemiology, Risk Factors and Outcome of Bacterial, Fungal, and Viral Infections in Pediatric Allogeneic and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients. *Blood*, 140, 12829-12830.

YIALLOUROS, M. 2020. *Lebervenenverschlusskrankheit (VOD)* [Online]. GPOH Website. Available: [https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/patienten/behandlung/behandlungsmethoden/pohkinderkrebsinfostammzelltransplantation/komplikationen/venenverschlusskrankheit/index\\_ger.html](https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/patienten/behandlung/behandlungsmethoden/pohkinderkrebsinfostammzelltransplantation/komplikationen/venenverschlusskrankheit/index_ger.html) [Accessed].

YIALLOUROS, M. 2023. *Regenerationsphase – Engraftment (ca. Tag +10 bis Tag +28)* [Online]. Website GPOH. Available: [https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/patienten/behandlung/behandlungsmethoden/pohkinderkrebsinfostammzelltransplantation/ablauf\\_der\\_szt/regenerationsphase/index\\_ger.html](https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/patienten/behandlung/behandlungsmethoden/pohkinderkrebsinfostammzelltransplantation/ablauf_der_szt/regenerationsphase/index_ger.html) [Accessed 30.04.2023 2023].

YU, J., LIN, S., LUO, Y., SHI, J., TAN, Y., LAI, X., ZHAO, Y., YE, Y., ZHU, Y., ZHENG, W. & HUANG, H. 2020. Obesity is correlated with poor outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute leukemia. *Jpn J Clin Oncol*, 50, 889-896.

ZAJAC-SPYCHALA, O., KAMPMEIER, S., LEHRNBECHER, T. & GROLL, A. H. 2021. Infectious Complications in Paediatric Haematopoietic Cell Transplantation for Acute Lymphoblastic Leukemia: Current Status. *Front Pediatr*, 9, 782530.

- ZAMA, D., MURATORE, E., BIAGI, E., FORCHIELLI, M. L., RONDELLI, R., CANDELA, M., PRETE, A., PESSION, A. & MASETTI, R. 2020. Enteral nutrition protects children undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from blood stream infections. *Nutr J*, 19, 29.
- ZHAO, Q. & MAYNARD, C. L. 2022. Mucus, commensals, and the immune system. *Gut Microbes*, 14, 2041342.
- ZHAO, Y., ZHONG, X., YAN, J., SUN, C., ZHAO, X. & WANG, X. 2022. Potential roles of gut microbes in biotransformation of natural products: An overview. *Front Microbiol*, 13, 956378.
- ZHU, S., JIANG, Y., XU, K., CUI, M., YE, W., ZHAO, G., JIN, L. & CHEN, X. 2020. The progress of gut microbiome research related to brain disorders. *Journal of Neuroinflammation*, 17, 25.

## 7 Erklärungen zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit mit dem Titel „Der Zusammenhang zwischen Body-Mass-Index und transplantationsassoziierten Ereignissen bei Kindern und Jugendlichen mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation“ wurde an der Tübinger Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Abteilung I mit Poliklinik: Allgemeine Pädiatrie, Hämatologie und Onkologie durchgeführt.

Das Grundkonzept der Studie stammt von Frau Dr. rer. nat. Karin Cabanillas Stanchi und Frau Prof. Dr. med. Dipl. psych. Michaela Döring, die beide die Forschungsgruppe Psychoneuroimmunologie und Psychoonkologie leiten. Frau Dr. rer. nat. Karin Cabanillas Stanchi betreute mich bei der Erstellung der Arbeit und korrigierte diese zusammen mit Frau Prof. Dr. med. Dipl. psych. Michaela Döring. Alle in der Studie untersuchten Patienten wurden an der Tübinger Kinderklinik transplantiert und dort auch nach Transplantation versorgt. Sämtliche verwendete Daten wurden von mir selbstständig aus den Arztbriefen sowie den digitalen Dokumentationssystemen via SAP erfasst. Die Zusammenstellung der erhobenen Daten und deren statistische Auswertung wurde von mir eigenständig umgesetzt.

Ich versichere hiermit, die vorliegende Arbeit selbstständig unter der Leitung von Dr. rer. nat. Karin Cabanillas Stanchi und Prof. Dr. med. Dipl. psych. Michaela Döring erstellt zu haben und keine weiteren Quellen, als die von mir angegebenen, verwendet zu haben.

Ammerbuch, den 24.09.2024

Timo Stetter

## 8 Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in den vorliegenden Publikationen veröffentlicht:

STETTER, T., DÖRING, M., SEITZ, C. M., RIEFLIN, N., THÉRON, L., GLOGOWSKI, P., SCHULTE, J., HANDGRETINGER, R., LANG, P., CABANILLAS STANCHI, K. M. 2023. Influence and Role of the Body Mass Index and Its Development on the Course of Pediatric HSCT - a Retrospective. *Analysis Blood 2023, Vol. 142 Issue, Supplement 1, Page 7001*

## 9 Danksagung

Hiermit möchte ich mich herzlich bei allen Menschen bedanken, die mich auf dem Weg der Erstellung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Dipl. psych. Michaela Döring für die Ermöglichung dieser Promotion, die jederzeit hervorragende Betreuung und die hilfreichen Ratschläge sowie die immer überaus motivierenden und sehr zeitnahen Rückmeldungen.

Ebenso möchte ich Frau Dr. rer. nat. Karin M. Cabanillas Stanchi für die stets hilfreichen Tipps, Anmerkungen und das Korrekturlesen dieser Arbeit und die damit verbundenen Hinweise herzlich danken.

Ich danke meinen Eltern Karin Stetter und Wilfried Stetter sowie meiner Stiefmutter Christa Stetter für die tolle Unterstützung in jeglicher Hinsicht.

Abschließend danke ich meiner bezaubernden Ehefrau Abigail Stetter für die stets großartige Unterstützung, die fortwährende Motivation und das nie endende Verständnis.