

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III  
Direktor: Herr Prof. Dr. Stefan R. Bornstein

---

**Inzidenz und Risikofaktoren für eine Nierenschädigung und Nierenerkrankung bei  
allogen stammzelltransplantierten Patienten – eine retrospektive Analyse**

Dissertationsschrift

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät Carls Gustav Carus

der Technischen Universität Dresden

von

Elena Kirilova

aus Plovdiv

Dresden 2018

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. Chr. Hugo
2. Gutachter: Herr Prof. Dr. M. Bornhäuser

Tag der mündlichen Prüfung: 02.10.2018

Frau Prof. Dr. A. Pfennig  
Vorsitzende der Promotionskommission



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1	Hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT).....	1
1.1.1	Indikationen für die HSCT.....	1
1.1.2	Auswahl des Spenders.....	2
1.1.3	Stammzellgewinnung.....	3
1.1.4	Konditionierung – myeloablativ, nicht-myeloablativ, dosisreduziert.....	3
1.1.5	Neutrophiles Engraftment und Chimärismus.....	4
1.2	Akutes Nierenversagen – Definition und Stadieneinteilung.....	5
1.3	AKI nach Stammzelltransplantation.....	8
1.4	Assoziation der Mortalitätsrate nach der HSCT mit der AKI.....	9
1.5	CKD nach der HSCT.....	10
1.6	Chronische Nierenfunktionsverschlechterung nach HSCT (delta eGFR)....	11
1.7	Komplikationen nach HSCT, vermutlich assoziiert mit Nierenschädigung...	12
1.7.1	Engraftment-Syndrom.....	12
1.7.2	Sepsis.....	12
1.7.3	Venenverschlusskrankheit (VOD).....	13
1.7.4	Akute Graft versus host disease (aGVHD).....	14
1.7.5	Thrombotische Mikroangiopathie (TMA).....	15
1.7.6	Chronische Graft versus host disease (cGVHD).....	15
1.7.7	Calcineurininhibitor - vermittelte Nephrotoxizität.....	17
1.7.8	Antinfektiva.....	18
1.8	Fragestellungen und Ziele.....	19
<b>2</b>	<b>Patienten und Methoden.....</b>	<b>20</b>

2.1	Studiendesign.....	20
2.2	Messparameter und Definitionen.....	21
2.3	Ethikvotum.....	24
2.4	Datenanalyse und Statistik.....	24
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>27</b>
3.1	Patientenkollektiv.....	27
3.2	Inzidenz des akuten Nierenversagens nach der Stammzelltransplantation.....	32
3.3	Inzidenz der chronischen Niereninsuffizienz nach der Stammzelltransplantation.....	33
3.4	eGFR-Reduktion nach der HSCT.....	39
3.5	Inzidenz der Mortalität.....	40
3.6	Risikofaktoren für die Entwicklung einer AKI nach der HSCT.....	42
3.7	Risikofaktoren für die Entwicklung einer CKD nach der HSCT.....	50
3.8	Risikofaktoren für delta eGFR innerhalb des ersten Jahres nach der HSCT.....	58
3.9	Risikofaktoren für Mortalität.....	66
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>72</b>
4.1	Inzidenz der AKI, der CKD und der Mortalität.....	72
4.2	Risikofaktoren für die Entwicklung einer AKI nach der HSCT.....	74
4.3	Risikofaktoren für die Entwicklung einer CKD nach der HSCT.....	77
4.4	Risikofaktoren für eine eGFR–Verschlechterung $\geq 15$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> innerhalb des ersten Jahres nach der HSCT.....	83
4.5	Risikofaktoren für Mortalität.....	85
4.6	Ausblick.....	88
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>89</b>
5.1	Zusammenfassung.....	89

5.2	Summary.....	92
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>94</b>
<b>7</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>113</b>
<b>8</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>113</b>
<b>9</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>116</b>
<b>10</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>117</b>

## Abkürzungsverzeichnis

aGVHD	akute Graft versus host disease
AKI	Acute Kindney Injury
AKI – F	Acute Kindney Injury - Failure
AKI – I	Acute Kindney Injury- Injury
AKI – R	Acute Kindney Injury- Risk
AKIN	Acute Kidney Injury Network
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
AML	Akute Myeloische Leukämie
Art	Arteriell
ATG	Antithymozytenglobulin
cGVHD	chronische Graft versus host disease
cGy	centi-Gray
CKD	Chronic Kidney Disease
CLL	Chronische Lymphatische Leukämie
CML	Chronische Myeloische Leukämie
CMV	Cytomegalievirus
CsA	Cyclosporin A
DM	Diabetes Mellitus
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EMP	endotheliale Mikropartikel
EPC	endothelial progenitor cell (endotheliale Vorläuferzellen)
EMT	Epithelialen–Mesymchymalen-Transition
GBM	glomeruläre Basalmembran
Gy	Gray
GVHD	Graft versus host disease
HCI – CI	hematopoietic cell transplantation - comorbidity index (Komorbiditätsscore)
HL	Hodgkin Lymphom
HLA	humane Leukozytenantigen - System
HSCT	hämatopoetische Stammzelltransplantation
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
INF – $\gamma$	Interferon $\gamma$
ITS	Intensivstation
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcome

KIM – 1	Kidney injury molecule - 1
KM	Kontrastmittel
KMT	Knochenmarktransplantation
MA	myeloablative Konditionierung
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MM	Multipl. Myelom
MMF	Mycophenolat - Mofetil
MMSib	mismatched sibling donor (inkompatibler Geschwisterspender)
MMUD	mismatched unrelated donor (inkompatibler unverwandter Spender)
Msib	matched sibling donor (kompatibler Geschwisterspender)
MTX	Methotrexate
MUD	matched unrelated donor (kompatibler unverwandter Spender)
NAG	N-Acetylglukosamin
NFAT	nuclear factor of activated T cells
NGAL	Neutrophilengelatase – assoziiertes Lipocalin
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NM	nicht-myeloablative Konditionierung
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
OMF	Osteomyelofibrose
pBSCT	periphere Blutstammzelltransplantation
PCR	Polymerase chain reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RIC	reduced intensity conditioning (dosisreduzierte Konditionierung)
RIFLE	Risk – Injury – Failure – Loss - End Stage Renal Disease
RIT	Radioimmuntherapie
STR	Short Tandem Repeat
TBI	total body irradiation
TMA	thrombotische Mikroangiopathie
TNF – $\alpha$	Tumornekrosefaktor $\alpha$
VEGF	vascular endothelial growth factor (Endothelwachstumsfaktor)
VOD	veno-occlusive disease (Lebervenenverschlusskrankheit)

# 1 Einleitung

## 1.1 Hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT)

### 1.1.1 Indikationen für die HSCT

Die hämatopoetische Stammzelltransplantation stellt bei vielen Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie (AML) oder anderen hämatologischen Erkrankungen den einzigen möglichen kurativen Ansatz dar, wenn eine medikamentöse Therapie zu keinem ausreichenden Erfolg geführt hat oder ein Rezidiv aufgetreten ist. Seit der Verbesserung der Methoden der HSCT wurden die Indikationen für die Durchführung einer HSCT erweitert. Heutzutage werden jährlich etwa 50.000 Patienten weltweit hämatopoetisch stammzelltransplantiert. Die Indikation für eine HSCT wird anhand des Risikos für eine Progression der hämatologischen Erkrankung, der begleitenden Erkrankungen und der Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Rezidivs sowie des Komplikationsrisikos nach der HSCT gestellt. Bei einer autologen Stammzelltransplantation werden patienteneigene Stammzellen vor der HSCT entnommen, welche dann nach einer Myeloablation dem Patienten wieder infundiert werden. Ungefähr 47 % der autologen HSCT werden bei einem Multiplen Myelom, 30 % bei Non-Hodgkin-Lymphomen, 11 % bei Hodgkin-Lymphomen und 3 % bei Leukämien durchgeführt. Seltener Indikationen für eine autologe HSCT sind Autoimmunerkrankungen wie Multiple Sklerose, Systemische Sklerose, Morbus Crohn und solide Tumoren. Bei einer allogenen HSCT werden Stammzellen von einem, entsprechend der HLA-Merkmale passenden, verwandten oder nicht verwandten Spender entnommen und in den Empfänger übertragen. 50 % der allogenen HSCT werden bei Akuter Myeloischer Leukämie, 15 % bei Myelodysplastischen und Myeloproliferativen Syndromen und 6 % aufgrund einer primären/sekundären Knochenmarkinsuffizienz durchgeführt. Ein kleiner Anteil der allogenen HSCT wird bei Lymphomen, Myelomen, aplastischer Anämie und Thalassämie durchgeführt. Vor den 1990er Jahren waren die Kriterien für die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation sehr streng: Patienten durften nicht älter als 45 Jahre sein und nur von einem HLA-identischen Spender (Geschwister) transplantiert werden. Später konnte durch die Einführung von dosisreduzierten Konditionierungsregimen und der besseren Prophylaxe einer Abstoßungsreaktion (Graft versus host disease) die Anzahl der allogenen Stammzelltransplantationen bei älteren Patienten gesteigert werden. Jedes Jahr werden in Deutschland ca. 1.600 Patienten mit myeloischen

Malignitäten hämatopoetisch stammzelltransplantiert (Hatzimichael und Tuthill, 2010; Henig und Zukermann, 2014; Müller und Müller-Tidow, 2015; Hingorani, 2016).

Die autologe Stammzelltransplantation ist im Vergleich zu der allogenen HSCT in einem geringeren Maße toxisch, das Rezidivrisiko ist jedoch höher. Trotz des niedrigeren Rezidivrisikos weist die allogene HSCT ein höheres Komplikationsrisiko und eine niedrige Überlebensrate zwei Jahre nach HSCT auf. Die Hauptkomplikationen sind Infektionen und die Entwicklung einer GVHD, die zu einer höheren Morbiditäts- und Mortalitätsrate führen (Alyea et al., 2003).

### **1.1.2 Auswahl des Spenders**

Nach Indikationsstellung einer HSCT erfolgt zunächst eine Familienspendersuche mit bevorzugter Untersuchung der Geschwister. Weil ein HLA-identer Geschwisterspender nur bei einem Drittel der Patienten verfügbar ist, wird als nächstes eine Fremdspendersuche eingeleitet und bei Vorhandensein eines passenden nicht-verwandten Spenders transplantiert. Dabei müssen in der molekularen Typisierung die Genorte HLA-A, -B, und -C sowie die Allele HLA-DRB1 und -DQB1 zwischen Empfänger und Spender übereinstimmen (Müller et al., 2014).

Bei Vorliegen eines hohen Rezidivrisikos der Erkrankung stellt die Anwendung von Stammzellen eines verwandten Spenders, der teilweise die gleichen HLA-Merkmale aufweist, eine Alternative für den Fall dar, dass kein HLA-identer Geschwisterspender oder ein vollständig kompatibler unverwandter Spender verfügbar sind. Grundsätzlich haben die meisten Patienten ein HLA-haploidenten Familienmitglied: Geschwister, Eltern oder Kinder. Fortschritte wie T-Zell-Schwund und dosisreduzierte Konditionierung haben die frühzeitige Mortalität und GVHD verringert und somit das Outcome nach einer haploidenten HSCT verbessert (Koh und Chao, 2008).

Alternativ kann auch eine Nabelschnurbluttransplantation in Erwägung gezogen werden, da hier nicht so strenge Kriterien für die Auswahl eines HLA-passenden Spenders bestehen. Andere Vorteile sind die niedrige Wahrscheinlichkeit für eine virale Übertragung sowie für die Entwicklung einer Graft versus host disease (GVHD), da die Immunzellen hierbei unreif sind. Das größte Problem dieser Methode ist eine begrenzte Zelldosis, welche zu einem späteren oder fehlenden Engraftment führen kann und ein höheres Komplikationsrisiko mit sich bringt. Für die Lösung dieses Problems werden neue Strategien entwickelt, deren Ziel es ist, die Anzahl der CD34+-Progenitorzellen (Vorläuferzelle) zu erhöhen. Mithilfe der Ex-vivo-Expansionsmethoden wird ein früheres Engraftment erreicht (Park et al., 2015).

### **1.1.3 Stammzellgewinnung**

In den letzten Jahren hat sich der Anteil der peripheren Blutstammzelltransplantationen relativ zu den insgesamt durchgeführten Stammzelltransplantationen bei unverwandten Spendern erhöht und liegt heutzutage bei 75 %. Eine periphere Blutstammzelltransplantation von einem unverwandten Spender ist im Vergleich zu einer Knochenmarktransplantation mit einem besseren Engraftment assoziiert. Andererseits ist die Knochenmarktransplantation mit einer weniger ausgedehnten chronischen Graft versus host disease (cGVHD) vergesellschaftet. Beide Transplantationsverfahren weisen keine Unterschiede bzgl. des Überlebens post transplantationem, dem Rezidivrisiko bzw. dem Risiko für eine aGVHD auf. Im Vergleich dazu zeigt die aktuelle Studienlage, dass eine periphere Blutstammzelltransplantation eines haploidentischen Geschwisterteils mit einem besseren Überleben assoziiert ist. Dies gilt insbesondere dann, wenn der Empfänger sich in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befindet. In diesem Fall besteht ebenfalls ein niedrigeres Rezidivrisiko (Anasetti et al., 2012).

### **1.1.4 Konditionierung – myeloablative, nicht-myeloablative, dosisreduziert**

Heutzutage existieren drei verschiedene Konditionierungsregime - myeloablative (MA), nicht-myeloablative (NM) und dosisreduzierte Konditionierung (RIC). Eine myeloablative Konditionierung verursacht eine irreversible Zytopenie, so dass eine Stammzelltransplantation danach zwingend erforderlich ist. Eine nicht-myeloablative Konditionierung führt zu einer minimalen Hämatotoxizität und erfordert per se keine anschließende Stammzelltransplantation, ist aber dennoch in der Lage, das Anwachsen der Spenderstammzellen zu ermöglichen. Bei der dosisreduzierten Konditionierung wird die Intensität der Chemo- bzw. Strahlentherapie um mindestens 30 % reduziert. Aufgrund der anschließenden prolongierten Panzytopenie ist dennoch eine anschließende HSCT erforderlich (Bacigalupo et al., 2009).

Die Häufigkeit der Anwendung der dosisreduzierten Konditionierung nimmt zu und wird heutzutage in 40 % der allogenen HSCT durchgeführt. Patienten, die eine RIC bekommen, sind älter und weisen mehr Komorbiditäten auf. Das Überleben der Patienten, die eine RIC erhalten, ist ähnlich wie bei Patienten, die eine MA bekommen. Bornhäuser et al. haben bei Patienten mit AML, die eine dosisreduzierte Konditionierung erhalten haben, im Vergleich zu Patienten, die

myeloablativ konditioniert wurden, keinen Unterschied hinsichtlich der Mortalität, die nicht durch ein Rezidiv verursacht ist, festgestellt (Bornhäuser et al., 2012; Atilla et al., 2017).

### 1.1.5 Neutrophiles Engraftment und Chimärismus

Das leukozytäre Engraftment nach der HSCT wird in den Studien häufig durch die Zahl der Neutrophilen Granulozyten definiert. Der erste von drei aufeinanderfolgenden Tagen mit einer absoluten Anzahl der Neutrophilen Granulozyten größer oder gleich 0,5 pro Nanoliter wird als Tag des neutrophilen Engraftments bezeichnet (Schubrig-Giese, 2014). Obwohl die Infektionsgefahr vor der Erholung der Granulozytenzahlen höher ist, besteht eine Infektionsgefahr auch nach der Regenerationsphase (Gudiol et al., 2014).

Die Chimärismusuntersuchungen dienen nach der HSCT der Bestimmung des Anteils der Spenderzellen an der Gesamthämatopoese. Short tandem repeat (STR) Marker werden in einem Multiplex-Polymerase-Kettenreaktions (PCR)-Ansatz<sup>9</sup> amplifiziert und mithilfe eines automatischen Sequenziergerätes erfolgt eine gelelektroforetische Auftrennung mit Fluoreszenzmessung der verschiedenen STR-PCR-Produkte. Diese Chimärismusuntersuchung wurde von Thiede et al. entwickelt (Thiede et al., 1999). Folgende Formel liegt für die Kalkulation des relativen Spenderanteils zugrunde:

$$\% \text{ Spenderanteil} = (100 \times \text{Fläche Signal Spender}) / (\text{Fläche Signal Empfänger} + \text{Fläche Signal Spender})$$

Die Chimärismusuntersuchungen nach der Transplantation werden anfänglich zweimal wöchentlich, nach dem ersten Monat wöchentlich und ab dem zweiten Monat in zwei wöchentlichen Abständen durchgeführt. Die weiteren Abnahmen hängen von der Grunderkrankung ab.

Bei einem kompletten Chimärismus stammen die gesamten blutbildenden Zellen von dem Spender ab. In der Studie von Tang et al. Haben Patienten mit einem kompletten (100 %) Chimärismus eine bessere Überlebensrate im Vergleich zu den Patienten mit einem gemischten Chimärismus gezeigt (Tang et al., 2014). Bei einem gemischten Chimärismus stammt ein Teil der Blutzellen noch von dem Empfänger. Ein gemischter Chimärismus bei allogenen stammzelltransplantierten Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen ist mit Entwicklung eines Rezidivs assoziiert (Bader et al., 2005; Kröger et al., 2009; Lange et al., 2011).

## 1.2 Akutes Nierenversagen - Definition und Stadieneinteilung

Das akute Nierenversagen (AKI) ist eine komplexe Erkrankung, deren klinische Manifestation ein breites Spektrum von einem leicht erhöhten Kreatininwert bis hin zur Anurie aufweist. Die Risikofaktoren, die für das Auftreten einer AKI verantwortlich sind, sind nicht ganz eindeutig geklärt. Studien deuten einen Zusammenhang zwischen der AKI und einer erhöhten Mortalitätsrate an, besonders bei dialysepflichtigen Patienten. Eine AKI wird als Risikofaktor für die Entwicklung einer CKD und eines terminalen Nierenversagens angesehen. Weil es keine universale Definition der AKI gibt, wurden mehrere Konsensus-Konferenzen durchgeführt. Die RIFLE-Klassifikation wurde 2004 publiziert und bestimmt 3 Schweregrade der AKI anhand des Serumkreatinins und des Urinvolumens („Risk“ - Risiko, „Injury“ - Schädigung und „Failure“ - Versagen), sowie 2 Gruppen anhand des klinischen Ergebnisses („loss of kidney function“ - Verlust der Nierenfunktion und „end - stage kidney disease“ - terminales Nierenversagen).

<b>RIFLE-Stadieneinteilung</b>		
Stadium	Serum-Kreatinin	Urin-Ausscheidung
Risk	1,5 - 2facher Kreatininanstieg oder GFR-Reduktion um > 25 %	< 0,5 ml/kg/h für > 6 h
Injury	2 - 3facher Kreatininanstieg oder GFR-Reduktion um > 50 %	< 0,5 ml/kg/h für > 12 h
Failure	> 3facher Kreatininanstieg oder GFR-Reduktion um > 75 %, oder Baseline Serumkreatinin $\geq 353,6 \mu\text{mol/L}$ ( $\geq 4 \text{ mg/dl}$ ), Kreatininanstieg um $> 44,2 \mu\text{mol/L}$ ( $> 0,5 \text{ mg/dl}$ )	< 0,3 ml/kg/h für > 24 h oder fehlende Urinausscheidung (Anurie) für > 12 h
Loss	Nierenversagen für > 4 Wochen	
ESRD	Nierenversagen für > 3 Monate	

**Tabelle 1: RIFLE-Stadieneinteilung**

Quelle: (Bellomo et al., 2004)

Das „Acute kidney injury network“ (AKIN) wurde gegründet, um einen Fortschritt im klinischen Outcome bezüglich der Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung einer AKI zu gewährleisten. In Amsterdam (2005) wurde die erste „AKIN“-Konferenz durchgeführt, die eine Definition und Einstufung der AKI vorgeschlagen hat. Diese Definition lautet: „Eine plötzliche (innerhalb von 48 Stunden) Erhöhung des Kreatininwertes um  $\geq 0,3 \text{ mg/dl}$  ( $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$ ), ein

Kreatininanstieg über das 1,5fache des Ausgangswerts oder Oligurie, definiert als Urinvolumen < 0,5 ml/kg/h für 6 Stunden.“ Laut der AKIN-Kriterien wurde die AKI in 3 Stadien eingeteilt.

<b>AKIN–Stadieneinteilung</b>		
Stadium	Serum - Kreatinin	Urin - Ausscheidung
1	1,5 - bis 2facher Kreatininanstieg oder Kreatininanstieg $\geq 0,3$ mg/dl	< 0,5 ml/kg/h für 6 h
2	2 bis 3facher Kreatininanstieg	< 0,5 ml/kg/h für 12 h
3	> 3facher Kreatininanstieg oder Serum- Kreatinin > 4 mg/dl mit einem akuten Anstieg $\geq 0,5$ mg/dl	< 0,3 ml/kg/h für 24 h oder fehlende Urinausscheidung (Anurie) für 12 h

**Tabelle 2: AKIN-Stadieneinteilung**

Quelle: (Mehta et al., 2007)

Die AKIN-Klassifikation weist im Vergleich zu der RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, und End-stage kidney disease)-Klassifikation eine bessere Sensivität und Spezifität für die Diagnose einer AKI auf.

Obwohl die Diagnose der AKI, basierend auf der Kreatininveränderung, innerhalb von 48 Stunden gestellt werden kann, benötigt die genaue Stadieneinteilung einen längeren Zeitraum. Bei der RIFLE-Klassifikation wurde eine Woche vorgeschlagen. Die RIFLE-Klassifikation weist Vorteile hinsichtlich der Prognose, der Mortalität sowie im Monitoring einer AKI während des Krankenhausaufenthalts auf. Der Bedarf eines Ausgangswertes des Kreatinins zeigt sich als Nachteil dieser Klassifikation, weil im klinischen Alltag der Kreatinin-Ausgangswert sehr selten bekannt ist. Die Abschätzung des Kreatinin-Ausgangswertes durch die MDRD-Formel, die einen Therapiestart bei einer (Baseline) GRF von  $75 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  vermutet, gibt keine reale Information über den Kreatininwert bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD) und führt zu einer Überschätzung der Inzidenz einer AKI (Mehta et al., 2007; Lopes und Jorge, 2013).

Im Jahr 2013 hat die Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Gruppe eine Konsensusdefinition und ein Klassifikationssystem für die AKI publiziert, das auf einer Kombination aus den RIFLE-und AKIN-Kriterien basiert. Die KDIGO-Klassifikation hat die absolute Zunahme des Serumkreatinins von  $\geq 0,3$  mg/dl innerhalb von 48 Stunden als Auszug der AKIN-Kriterien und den Zeitraum von 7 Tagen für die  $\geq 50$  %-Zunahme des Kreatininwerts aus den RIFLE-Kriterien beibehalten (Fujii et al., 2014). Weil der Anstieg des Serumkreatinins

nach der Nierenfunktionsverschlechterung verzögert auftritt, wurde der Zeitraum von 48 Stunden auf 7 Tage verlängert. Anhand der KDIGO- und AKIN-Kriterien kann eine AKI, verglichen mit den RIFLE-Kriterien bei Patienten mit geringerer Symptomatik besser diagnostiziert werden. Die Kriterien, basierend auf der Menge der Urinausscheidung, ermöglichen eine frühere Diagnose der AKI (innerhalb von 11 Stunden), verglichen mit den Kriterien, die nur auf dem Serumkreatinin basieren. Die Urinausscheidungskriterien verdoppeln die Inzidenz der AKI bei kritischkranken Patienten, die die Kreatininkriterien nicht erfüllen. Die kombinierte Anwendung der Kreatininkriterien und Urinausscheidungskriterien beeinflussen die Inzidenz und das Outcome der AKI (Koeze et al., 2017).

<b>KDIGO–Stadieneinteilung</b>		
<b>AKI-Stadium</b>	<b>Serum-Kreatinin</b>	<b>Urin-Ausscheidung</b>
1	1,5– bis 1,9facher Anstieg innerhalb von sieben Tagen oder Anstieg $\geq 0,3$ mg/dl innerhalb von 48 Stunden	$< 0,5$ ml/kg/h über mehr als sechs Stunden
2	2- bis 2,9facher Kreatininanstieg	$< 0,5$ ml/kg/h über mehr als zwölf Stunden
3	$\geq 3$ facher Kreatininanstieg oder Serum-Kreatinin $\geq 4$ mg/dl mit einem akuten Anstieg $\geq 0,5$ md/dl	$< 0,3$ ml/kg/h über mehr als 24 Stunden oder fehlende Urinausscheidung (Anurie) für $\geq$ zwölf Stunden

**Tabelle 3:KDIGO-Stadieneinteilung der AKI**

Quelle: (Khwaja, 2012)

### 1.3 AKI nach Stammzelltransplantation

Das akute Nierenversagen ist eine der häufigsten Komplikationen nach einer HSCT, welche eine hohe Mortalitätsrate aufweist. Aufgrund der verschiedenen Definitionen der AKI ist es schwierig, eine genaue Angabe zur Inzidenz der AKI nach HSCT zu erhalten. Ando et al. haben RIFLE, AKIN und ein konventionell graduiertes System bezüglich der Kriterien für eine AKI nach HSCT miteinander verglichen. Die Studie hat gezeigt, dass die Fähigkeit der AKIN-Kriterien und des konventionell graduierten Systems für die Identifizierung einer AKI Grad 1 im Vergleich zu den RIFLE-Kriterien geringer ist, aber alle Klassifikationen eine ähnliche Fähigkeit aufweisen, die Mortalität zu prognostizieren. Die RIFLE-Kriterien in dieser Studie nach HSCT haben im Vergleich zu den AKIN-Kriterien eine höhere Empfindlichkeit zur Identifizierung der Patienten mit AKI aufgewiesen. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu den Ergebnissen eines allgemeinen Vergleichs der Kriterien für die Bestimmung einer AKI. Trotzdem konnten die RIFLE-Kriterien keine klinische Relevanz erreichen (Ando et al., 2010). Laut der zuletzt veröffentlichten Studien variiert die Inzidenz der AKI nach einer HSCT zwischen 27 und 66 %. In früheren Studien haben die Autoren über eine Inzidenz von über 92 % berichtet. Nach aktueller Studienlage wies eine myeloablative allogene HSCT eine höhere Inzidenz für eine AKI auf als eine HSCT mit dosisreduzierter Konditionierung. Nach Hingorani et al. beträgt die Inzidenz der AKI nach einer myeloablative autologen HSCT 10 %, 50 % nach einer allogenen HSCT mit dosisreduzierter Konditionierung und mehr als 73 % nach einer myeloablative allogenen HSCT. Saddadi et al. haben eine Inzidenz der AKI nach einer Knochenmarktransplantation von 36,7 % festgestellt. In einer kleinen Studie mit 54 Patienten von Mae et al. wurde über eine Inzidenz der AKI von 27,8 % nach myeloablative Nabelschnurbluttransplantation berichtet (Mae et al., 2008; Saddadi et al., 2010, Hingorani, 2016; Krishnappa et al., 2016). Nach Lopes et al. ist die Inzidenz der AKI nach einer myeloablative HSCT im Vergleich zu einer nicht-myeloablative HSCT höher und es zeigt sich ein Unterschied zwischen den Risikofaktoren für die Entwicklung einer AKI nach den beiden Konditionierungsmethoden. Als Hauptrisikofaktor für eine AKI zeigte sich eine VOD nach einer myeloablative HSCT und eine Calcineurininhibitor-vermittelte Nephrotoxizität nach einer nicht-myeloablative HSCT (Lopes et al., 2011). Die Inzidenz der Dialysepflichtigkeit variiert in den Studien von 1,1 % bis 33 % nach einer myeloablative Konditionierung und 0 % bis 4,4 % nach einer nicht-myeloablative Konditionierung (Parikh et al., 2002; Lopes et al., 2006; Kersting et al., 2007a; Kersting et al., 2008). Die Kombination aus Dialysepflichtigkeit und mechanischer Ventilation erhöhte die Mortalitätsrate in der Studie von Parikh et al. auf 84 % (Parikh et al., 2004).

#### **1.4 Assoziation der Mortalitätsrate nach der HSCT mit der AKI**

In einer Studie an 647 allogenen transplantierten Patienten wurde über das Outcome von 75 Patienten berichtet, die einen ITS–Aufenthalt erlebt haben. Die häufigsten Gründe für die Aufnahme auf der ITS waren respiratorische Inzuffizienz (62 %), Schock (42 %) und akutes Nierenversagen (28 %). Bei 49 % der Patienten wurde über eine Infektion berichtet und bei 4 % wurde eine Nierenersatztherapie durchgeführt. 65 % der Patienten haben eine AKI aufgewiesen, dabei mehrheitlich eine AKI Grad 1. Die Mortalitätsrate ist mit dem Grad der AKI gestiegen. Patienten mit einer AKI 1 wiesen eine Mortalitätsrate von 47 % auf. Nur 19 % der Patienten mit einer AKI Grad 3 haben den ITS-Aufenthalt überlebt. Die Mortalitätsrate der Patienten mit Nierenersatztherapie lag bei 95 %. Patienten, bei denen sich eine Erholung der Nierenfunktion gezeigt hat, überlebten nach Verlegung von der ITS nur 3 Monate (Canet et al., 2014). Die erhöhte Mortalitätsrate, assoziiert mit einer AKI nach HSCT, ist nicht nur Ergebnis der Nierenschädigung. Eine AKI kann durch eine Volumenüberladung, Koagulationsanomalien und die erhöhte Inzidenz einer Sepsis zu anderen wichtigen Organ-Dysfunktionen beitragen. Eine Assoziation der AKI mit verschiedenen Organtoxizitäten wie z. B. VOD erhöhte die Mortalitätsrate auf bis zu 80 %. Die meisten Gründe für eine nicht durch ein Rezidiv verursachte Mortalität, beschrieben nach einer nicht-myeloablativen HSCT, waren ein Multiorganversagen, pulmonale Komplikationen, Sepsis, Magen-Darm-Blutungen und Herzdysfunktionen. Indirekt, durch die Dosis der immunsuppressiven Therapie, kann eine AKI zu einer erhöhten Mortalitätsrate an einem Rezidiv führen. Es ist wahrscheinlich, dass eine AKI zu der Entwicklung einer CKD und einer arteriellen Hypertonie nach HSCT beiträgt und somit langfristig die Mortalität beeinflusst (Parikh et al., 2008). Aufgrund der schlechten Prognose der Patienten mit schwerer AKI ist es wichtig, die AKI zu verhindern, besonders bei Patienten mit bestehenden Risikofaktoren vor der Transplantation wie beispielsweise einem hohen Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index (HCT-CI). Weil eine Sepsis ein signifikanter Risikofaktor für eine schwere AKI nach HSCT ist, sollte eine frühzeitige Kontrolle von infektiösen Komplikationen erfolgen (Kagoya et al., 2011).

## 1.5 CKD nach der HSCT

Die chronische Niereninsuffizienz ist eine häufige Komplikation nach einer Organtransplantation. Laut dem USRDS 2009 Annual Report kommt es in der Kohorte der organtransplantierten Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung am schnellsten zur Entwicklung einer Dialysepflichtigkeit (Clajus et al., 2012).

Mit der Verbesserung des langfristigen Überlebens nach einer Stammzelltransplantation erhöht sich die Inzidenz der späteren Komplikationen. Die chronische Niereninsuffizienz (CKD) ist eine dieser Komplikationen mit einer Häufigkeit zwischen 3,6-89 %entsprechend der Metaanalyse von Ellis et al., die 26 Studien zusammengefasst hat. Eine CKD resultiert vermutlich aus der kritischen frühen Phase nach der HSCT mit einer höheren Inzidenz einer AKI sowie der späteren Phase mit der Entwicklung einer cGVHD und dem Risiko eines Nephrotischen Syndroms. Die umfangreiche Spannweite der Inzidenz einer CKD liegt nach Ellis et al. wahrscheinlich an den verschiedenen Definitionen der CKD (Ellis et al., 2008). Andere Studien nach allogener HSCT, die die CKD als über 3 Monate persistierende eGFR <60 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> definiert haben, haben eine Inzidenz der CKD von 20,5 % - 29 % festgestellt (Al-Hozzouri et al., 2008; Abboud et al., 2009; Sakellari et al., 2013). In der Studie von Ando et al. wurden alle Schweregrade der CKD anhand der KDIGO-Klassifikation bestimmt. Die kumulative Inzidenz der CKD lag hier bei 38 % (Ando et al., 2009). Unter den Risikofaktoren für die CKD nach einer HSCT wurden hohes Alter, weibliches Geschlecht, niedrige GFR am Tag 0, Transplantation von einem unverwandten Spender, cGVHD, CMV-Reaktivierung, Antimykotika, Auftreten einer AKI, Anzahl der AKI, eine lange Therapie mit CsA und die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie nach der HSCT benannt (Weiss et al., 2006; Kersting et al., 2007b; Chao et al., 2008; Sakellari et al., 2013).

Die arterielle Hypertonie spielt eine wichtige Rolle bei der langfristigen Reduktion der eGFR. Kang et al. berichten, dass Patienten mit einer arteriellen Hypertonie eine kontinuierliche eGFR-Reduktion über 3 Monate nach der HSCT aufwiesen (Kang et al., 2012).

Die chronische Niereninsuffizienz ist bei älteren Patienten nach einer HSCT häufiger als bei Kindern zu finden. In zwei Studien wird von einer Inzidenz der CKD von 7 % beziehungsweise 10 % nach HSCT berichtet. Die erste Studie hat sowohl ältere Patienten als auch Kinder, die zweite Studie nur Kinder eingeschlossen. In den beiden Studien wurde die Ganzkörperbestrahlung als Risikofaktor für die CKD benannt. Eben diese Ganzkörperbestrahlung wurde in mehreren pädiatrischen Studien als Risikofaktor für die Entwicklung einer Nierenschädigung benannt und war mit einer Nierenschädigung sowohl nach autologer HSCT, als auch nach allogener HSCT assoziiert (Frisk et al., 2002; Thomas et al.,

2004; Grönroos et al., 2007; Abboud et al., 2009; Bunin et al., 2010; Ileri et al., 2010). Kist-van Holthe et al. hingegen haben keine Assoziation zwischen der Ganzkörperbestrahlung und der Nierenschädigung gefunden (Kist-van Holthe et al., 2005).

Die radiogene Nephropathie wurde als bestrahlungsassoziierte Nierenschädigung beschrieben, die eine Dosis von 2000 cGy (entspricht 20 Gy) übersteigt. Diese Dosis ist jedoch höher als die Dosis eines Konditionierungsregimes. Die Ganzkörperbestrahlung im Rahmen der Konditionierung wird in Fraktionen gegeben. Man geht davon aus, dass die Niere dadurch genügend Zeit hat, sich von den Strahlenschäden zu erholen. Die glomeruläre Verletzung bei der radiogenen Nephropathie tritt überwiegend endothelial auf, es kommt aber auch zu mesangialen Verletzungen. Die Entstehung von Fibrin und anderen Mediatoren könnte zu einer glomerulären Schädigung führen. Die Mediatoren verlassen den Glomerulus über das Tubulussystem, und wenn es nachfolgend zu einer tubulären epithelialen Verletzung und zum Absterben kommt, könnte dies zu einer interstitiellen Schädigung beitragen (Bergstein et al., 1986; Cohen, 2000). In der Studie von Touzot et al. konnte keine Assoziation zwischen einer CKD und der Ganzkörperbestrahlung bei einer älteren Patientenpopulation gefunden werden (Touzot et al., 2010).

## **1.6 Chronische Nierenfunktionsverschlechterung nach HSCT (delta eGFR)**

Die Reduktion der GFR (delta-eGFR) korreliert mit dem Ausmaß der Niereninsuffizienz (Thomas und Thomas, 2009). Die Delta-eGFR alleine ist aber nicht genügend aussagekräftig bezüglich einer prognostischen Vorhersage der terminalen Niereninsuffizienz. Da eine CKD Grad 3-5 einen besonders schnellen Abfall der eGFR aufweist, kann eine Identifizierung der CKD im Frühstadium eine Progressionsverzögerung der Nierenerkrankung begünstigen und die Nierenersatztherapie bei den Patienten reduzieren. Die Beschleunigung der eGFR-Reduktion bei Patienten mit CKD Grad 3-5 lässt sich mit der Brenner-Hypothese erklären. In der Hypothese wird postuliert, dass die Reduktion der Glomeruli zu einem progredienten Nephronverlust führt, weil die verbleibenden gesunden Glomeruli kompensatorisch durch Anpassungsvorgänge die Nierenfunktion aufrechterhalten müssen. Somit kommt es zu einer glomerulären Hyperfiltration, Hypertrophie und Glomerulusschädigung (Brenner und Mackenzie, 1997; Luyckx und Brenner, 2005; Heaf und Mortensen, 2011). Eine Reduktion der eGFR nach HSCT zeigte sich in den bisherigen Studien (Grönroos et al., 2007; Touzot et al., 2010). Nach Ellis et al. weist die allogene HSCT eine Reduktion der eGFR von 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> innerhalb von 2 Jahren nach der HSCT auf (Ellis et al., 2008).

## **1.7 Komplikationen nach HSCT, vermutlich assoziiert mit Nierenschädigung**

### **1.7.1 Engraftment-Syndrom**

Ein Engraftment-Syndrom ist eine Komplikation nach einer HSCT, die während des Zeitraums der neutrophilen Erholung auftritt. Ein Engraftment-Syndrom wird als erhöhte Kapillarpermeabilität definiert, bei dem sich typische Symptome wie Fieber, ein erythrodermatöser Hautausschlag und ein nicht-kardiogenes Lungenödem zeigen. Das Engraftment-Syndrom weist eine erhöhte Mortalität auf und kommt häufiger nach einer autologen HSCT vor. Es wird aber auch nach einer allogenen HSCT beschrieben. Wenn das Engraftment-Syndrom nach einer allogenen HSCT auftritt, ist es schwierig, es von einer aGVHD zu differenzieren, obwohl es in manchen Fällen auch als Manifestation einer aGVHD auftreten kann. Ungefähr 26 % der Patienten mit einem Engraftment-Syndrom entwickeln eine AKI. Irazabal et al. berichten über eine 93,1 %ige Inzidenz der AKI. Zu einer Dialysepflichtigkeit kommt es bei 27,6 % der Patienten. Das Engraftment-Syndrom kann durch die resultierende arterielle Hypotonie zu einem prärenalen und durch eine ischämische akute tubuläre Nekrose zu einem intrarenalen akuten Nierenversagen führen (Spitzer, 2001; Carreras et al., 2010; Irazabal et al., 2011; Lopes et al., 2016).

### **1.7.2 Sepsis**

Die AKI ist eine häufige Komplikation bei Patienten mit hochgradigen malignen hämatologischen Erkrankungen, die durch die Krankheit oder durch ihre Behandlung verursacht werden kann. Eine Sepsis mit konsekutiver Hypoperfusion der Niere wurde als eine der häufigsten Ursachen bezeichnet (Canet et al., 2013).

Eine Sepsis tritt häufiger nach allogener HSCT als nach autologer HSCT auf. Ein Grund dafür ist, dass nach einer autologen HSCT ein Engraftment schneller erreicht wird. Je schneller das Engraftment erreicht wird, desto niedriger ist das Risiko für die Entwicklung einer Zytopenie, Sepsis und Nephrotoxizität, assoziiert mit der Anwendung der antimikrobiellen prophylaktischen Therapie. Eine Sepsis nach der HSCT führt durch eine systemische Vasodilatation zur renalen Ischämie und durch die Freisetzung von Zytokinen zu einem prärenalen bzw. durch ischämische oder nephrotoxische akute tubuläre Nekrose zu einem intrarenalen Nierenversagen (Lopes et al., 2016).

Nach dem Auftreten einer Sepsis führt die entzündliche Antwort zu einer Vasodilatation der Arteriolen und endothelialen Verletzungen. Die Kapillaren werden undicht und dies führt zu

einer Nierenhypoperfusion. In der Frühphase nach der Sepsis verschlechtert eine Konstriktion der Nierengefäße die Nierenperfusion weiter. Die tubuläre Schädigung führt zu einer lokalen Freisetzung von Zytokinen und Chemokinen, welche die lokalen Entzündungen und weitere intrarenale Verletzungen verursachen. Die Medikamente, welche in der Therapie eingesetzt werden, sind meistens ebenfalls nephrotoxisch (Kogon et al., 2010).

Die Sepsis ist allgemein eine häufige Komplikation bei Patienten auf der ITS und führt oft zu einem Multiorganversagen. Hiervon ist oft auch die Niere betroffen. Eine AKI tritt bei etwa 19 % der Patienten mit Sepsis, bei 23 % mit schwerer Sepsis und bei 51 % mit septischem Schock auf. Die septische AKI ist mit einer größeren Störung der hämodynamischen Funktion sowie der Laborparameter, einer schwereren Erkrankung und einem höheren Bedarf an mechanischer Beatmung und Vasopressorentherapie assoziiert. Die septische AKI unterscheidet sich von einer nicht septischen AKI sowohl in der Pathogenese, als auch in der Therapie und damit auch im Outcome. Eine septische AKI weist höhere Plasma- und Urinspiegel von NGAL auf, verglichen mit einer nicht-septischen AKI (Majumdar, 2010).

Das frühere Auftreten einer AKI nach einer autologen HSCT verglichen mit einer allogenen HSCT lässt sich mit dem Auftreten einer Sepsis und mit der häufigeren Verwendung nephrotoxischer Medikamente wie Aminoglykosiden und Amphotericin B erklären. Die Sepsis wurde als die häufigste Ursache für eine erhöhte Mortalitätsrate sowohl nach der allogenen als auch nach der autologen HSCT benannt (Caliskan et al., 2006).

Die Sepsis konnte mit dem Auftreten einer AKI nicht nur nach einer myeloablativen allogenen HSCT, sondern auch nach einer nicht-myeloablativen allogenen HSCT assoziiert werden (Liu et al., 2007).

### **1.7.3 Venenverschlusskrankheit (VOD)**

Die Venenverschlusskrankheit (VOD) ist eine Folge von Chemotherapie und Bestrahlung, die zu Schäden der hepatischen sinusoidalen Endothelzellen und somit zu einer subendothelialen Ablagerung von Fibrin und anderen Blutbestandteilen führt. Eine Chemotherapie ist ebenfalls für die Aktivierung des Glutathionweges verantwortlich, was eine Glutathion-Erschöpfung nach sich zieht und somit zu einer hepatozellulären Nekrose und Fibrose führt. Betroffene Patienten entwickeln ein klinisches Syndrom, bestehend aus Hyperbilirubinämie, schmerzhafter Hepatomegalie, Aszites, Volumenüberladung und AKI, welches dem Bild eines hepatorenenalen Syndroms ähnelt. Wie beim hepatorenenalen Syndrom besteht oft eine Hypotension sowie eine Hyponatriämie und ein geringes Urinnatrium. Ein prärenales akutes Nierenversagen bei einer VOD kann mit dem Verlust von Flüssigkeit aus der effektiven Zirkulation erklärt werden, bedingt

durch die Stauung in der Leber, in der gastrointestinalen Schleimhaut und in der Milz sowie durch den Verlust des intrarenalen Volumens.

Die Seattle- und Baltimore-Kriterien wurden als Kriterien für die Diagnose der VOD eingeführt. In der Studie von Coppel et al. war eine schwere VOD mit einer Mortalitätsrate >80 % am Tag 100 post transplantationem, mit einem dem hepatorenalen Syndrom ähnlichen Krankheitsbild und einem erhöhten Risiko einer Progression zum Multiorganversagen assoziiert (Coppel et al., 2010; Sawinski, 2014; Krishnappa et al., 2016; Lopes et al., 2016).

#### **1.7.4 Akute Graft versus host disease (aGVHD)**

Die klassische akute GVHD tritt innerhalb der ersten 100 Tagen nach der Transplantation auf und betrifft typischerweise Haut, Leber und Magen-Darmtrakt. Die aGVHD wird in Stadien von 0-4 eingeteilt, abhängig von der Anzahl der beteiligten Organe und von der Schwere der Beteiligung. Bei einer aGVHD Grad 3-4 treten in einem höheren Maße die AKI-Stadien AKI-I und AKI-F auf (Jacobsohn und Vogelsang, 2007; Bao et al., 2011).

Wegen der endothelialen Schädigung ist eine aGVHD ein Risikofaktor für das Auftreten von TMA, VOD, dem Engraftment-Syndrom und einer diffusen alveolären Hämorrhagie nach der HSCT (Tichelli und Gratwohl, 2008). Dabei wird die aGVHD als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer AKI nach der HSCT benannt. Eine aGVHD kann direkt eine Zytokinvermittelte Entzündung der Tubuli oder Glomeruli verursachen oder die Niere indirekt durch die nephrotoxische prophylaktische Therapie beteiligen (Krishnappa et al., 2016).

Higo et al. haben festgestellt, dass sich die Nierenschädigung nach einer aGVHD in ungefähr 28 Tagen entwickelt und mit einer Erhöhung der Harn -N -Acetyl -b - D-Glucosaminidase (NAG) assoziiert ist, jedoch nicht mit der Erhöhung des Serumkreatinins. Die milde Entzündung der Niere hat sich in dieser Studie durch Infiltration von CD3 + T-Zellen, CD8 + T -Zellen, CD4+ T-Zellen und CD68+ Makrophagen im Interstitium der kleinen Arterien präsentiert. Bei mittelschweren bis schweren Entzündungen der Niere haben sich diese Veränderungen bis in das peritubuläre Interstitium ausgebreitet (Higo et al., 2014).

### **1.7.5 Thrombotische Mikroangiopathie (TMA)**

Die Thrombotische Mikroangiopathie betrifft bis zu 20–30 % der Patienten nach einer HSCT, führt zu einem schlechten Outcome und ist meistens mit einer AKI assoziiert (Jodele S et al., 2014). Viele Autoren assoziieren die thrombotische Mikroangiopathie nach der HSCT mit einer Exposition mit Calcineurininhibitoren. Labrador et al. hingegen haben keinen Zusammenhang zwischen Calcineurininhibitoren und einer TMA nach einer HSCT gefunden, aber zwischen der aGVHD Grad 3-4 und der TMA (Clajus et al., 2012; Labrador et al., 2014). Es existiert die Hypothese, dass die TMA eine Manifestation der akuten endothelialen GVHD ist. Eine endotheliale Schädigung könnte eine TMA durch die Aktivierung des Koagulationssystems auslösen (Luft et al., 2011).

Die Nierenbiopsien der Patienten mit TMA zeigen Mesangiolyse, Verlust der endothelialen Zellen, Erweiterung des Subendothelraums und Verschluss des kapillären Lumens. Als Nachweis der Antikörper-vermittelten Prozesse und Komplementaktivierung dient das Komplementfragment C4d, welches in den glomerulären und peritubulären Kapillaren gefunden werden kann (Hingorani, 2016). Eine Exposition mit einer Ganzkörperbestrahlung, Calcineurininhibitoren und Infektionen, Endothelverletzung der Nieren durch eine Freisetzung von Zytokinen bei Patienten mit aGVHD sowie niedrige VEGF-Werte sind Risikofaktoren für die Entstehung einer TMA nach der HSCT (Sawinski, 2014).

### **1.7.6 Chronische Graft versus host disease (cGVHD)**

Die chronische GVHD tritt meist innerhalb der ersten 3 Jahre nach allogener Stammzelltransplantation auf und stellt eine der schweren späteren Komplikationen nach der HSCT dar. Obwohl die chronische GVHD typischerweise 100 Tage nach der HSCT vorkommt, ist dieser Zeitraum nicht das Unterscheidungskriterium zwischen der cGVHD und der aGVHD. Nach 100 Tagen kann auch eine late-onset aGVHD auftreten (Filipovich et al., 2005).

Risikofaktoren für die Entwicklung einer cGVHD sind eine vorbestehende aGVHD, ein hohes Alter, eine ausgeprägte Hautbeteiligung einer aGVHD und eine Thrombozytopenie. Es wird ein Zusammenhang zwischen der cGVHD und dem Nephrotischen Syndrom nach der HSCT vermutet. Dies wird durch den engen zeitlichen Zusammenhang zwischen der Entwicklung des nephrotischen Syndroms kurz nach Beendigung der Immunsuppression und der Diagnose einer cGVHD erklärt.

Das GVHD-assoziierte Nephrotische Syndrom ist selten und manifestiert sich bei zwei Drittel der betroffenen Patienten als membranöse Glomerulonephritis und bei einem Viertel der

Patienten als Minimal-Change-Glomerulonephritis. In der Studie von Seconi wird die Produktion von TNF -  $\alpha$  und INF -  $\gamma$  als Prädiktor für ein Nephrotisches Syndrom angesehen, welches mit einer GVHD assoziiert ist.

Schwartz et al. berichten, dass die Glomerulonephritis und die akute tubuläre Nekrose die häufigsten histologischen Veränderungen bei Patienten nach einer Knochenmarktransplantation sind. Ob eine Autoimmunerkrankung wie Lupus erythematoses, verursacht durch die Manifestation einer GVHD, zu einer Nierenschädigung führt, muss noch abgeklärt werden (Seconi et al., 2003; Brukamp et al., 2006; Schwarz et al., 2010; Wang et al., 2011).

Eine Membranöse Glomerulonephritis kann durch eine Immun-Dysregulation aufgrund der Übertragung von alloreaktiven Spender-Lymphozyten, hervorgerufen werden. Hierbei können die Basalmembran und die Histokompatibilitäts-Antigene, die auf den glomerulären Podozyten exprimiert sind, betroffen sein. Daraufhin kommt es in situ zur Immunkomplexbildung. Damit die richtige Therapiestrategie ergriffen werden kann, muss ein Nephrotisches Syndrom als Folge der GVHD von anderen Ursachen wie Amyloidose, chronischen Infektionen und einer paraneoplastischen Genese abgegrenzt werden (Stevenson et al., 2005).

Eine GVHD-assoziierte Membranoproliferative Glomerulonephritis als Manifestation eines Nephrotischen Syndroms ist selten beschrieben. Die Lichtmikroskopie zeigte eine diffuse globale Kapillarwandverdickung sowie eine mesangiale Expansion. Die Immunfluoreszenz zeigte eine deutliche Ablagerung von IgG und IgM in der glomerulären Basalmembran (GBM). Die elektronenmikroskopischen Befunde der Nierenbiopsie zeigten subendotheliale und mesangiale elektronendichte Ablagerungen (Kim et al., 2010).

Aufgrund der Tatsache, dass nach einer HSCT oft eine Tubulitis auftritt, wird vermutet, dass die Tubuli durch eine GVHD geschädigt werden. Eine Glomerulitis wird häufiger bei nicht transplantierten Patienten mit hämatologischen Erkrankungen beobachtet und lässt sich durch das hohe Alter der Patienten, durch die nephrotoxischen Medikamente und durch die hämatologischen Erkrankungen erklären. Eine schwere GVHD wurde des öfteren mit einer peritubulären Kapillaritis assoziiert, dennoch ist noch unklar, ob die peritubuläre Kapillaritis eine Folge der GVHD oder der nephrotoxischen Medikamente ist (Kusumi et al., 2008).

Die pathologischen Kriterien für die Diagnose einer renalen GVHD sind noch nicht ganz klar definiert. Histologisch wurden in Nierenbiopsien unter anderem Glomerulitis, renale Tubulitis und peritubuläre Kapillaritis mit Infiltration von CD3+ T-Zellen beobachtet. Die Endothelschädigung präsentiert sich mit einer Entzündung, welche vermittelt ist durch CD3+ T-Zellen, vaskuläre Zelladhäsionsmoleküle und intrazelluläre Adhäsionsmoleküle (Mii et al., 2011; Sadeghi et al., 2013).

Entweder ist die Nierenschädigung T-Zell-vermittelt oder die systemische chronische Entzündung bei der GVHD führt zu Nephropathie mit tubulärer und endothelialer Schädigung. Elafin ist ein Serummarker, der bei einer Gewebsentzündung produziert wird. Er wurde als Serummarker der Haut-GVHD verwendet und zeigte eine Assoziation mit akuter und chronischer Niereninsuffizienz. Das Vorhandensein von Elafin in den distalen Tubuli und das Fehlen in den Glomeruli oder proximalen Tubuli spricht für eine lokale Entzündung der distalen Tubuli und gegen eine renale Filtration von Elafin aus dem Blut (Hingorani et al., 2015).

### **1.7.7 Calcineurininhibitor-vermittelte Nephrotoxizität**

Cyclosporin (CsA) und Tacrolimus hemmen Calcineurin, eine Calcium/Calmodulin-abhängige Phosphatase, auch unter dem Namen Protein-Phosphatase 2B bekannt. Intrazellulär bindet CsA Cyclophilin, Tacrolimus bindet FKBP12. Die Komplexe Cyclosporin-Cyclophilin und Tacrolimus-FKBP12 sind an Calcineurin gebunden und hemmen so dessen Phosphatase-Aktivität. Diese Hemmung unterdrückt die Dephosphorylierung eines Transkriptionsfaktors von T-Lymphozyten (NF - AT; nuclear factor of activated T cells), der für die Transkription von Genen der Interleukinsynthese verantwortlich ist. Calcineurin und NFAT haben 5 verschiedene Isoformen. Die Isoform NFAT5 ist nicht Calcineurin-abhängig und somit ist die Hemmung von Calcineurin nicht T-Zell spezifisch. Deswegen führt die Hemmung dieses Weges durch Cyclosporin und Tacrolimus zu einer allgemeinen Toxizität (Naesens et al., 2009).

Mehrere pathogene Mechanismen sind für die Nephrotoxizität der Calcineurininhibitoren verantwortlich, darunter eine erhöhte Produktion von Vasokonstriktoren wie Endothelin und Thromboxan sowie die Abnahme der Produktion der Vasodilatoren wie Prostacyclin, Prostaglandin E<sub>2</sub> und Stickstoffmonoxid. Über eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) wird auch berichtet (Kurtz et al., 1988; Cook et al. 2009). Bedingt durch eine Hypoxie, wahrscheinlich assoziiert mit der Vasokonstriktion, erhöhen Calcineurininhibitoren die Superoxidproduktion (Zhong et al., 1998).

Calcineurininhibitoren beeinträchtigen die Nierenhämodynamik durch Vasokonstriktion der afferenten Arteriolen. Die akute Form der Nephrotoxizität ist reversibel, aber eine langfristige Anwendung von Calcineurininhibitoren führt zu einer irreversiblen Nierenfunktionsstörung, die eine tubulointerstitielle und glomeruläre Schädigung umfasst (Kidokoro et al., 2012).

CsA führt zur Nierenvasokonstriktion und damit sekundär zur Renin-Angiotensin-Systemaktivierung, ebenso zu einer erhöhten Produktion von VEGF, einer Endothelschädigung und einem beeinträchtigten Glukosestoffwechsel. Es wird von der Bildung von Peroxynitriten in den endothelialen Zellen als Mechanismus der Endothelschädigung berichtet (Lamas, 2005;

Krishnappa et al., 2016). CsA wird seltener als Risikofaktor für die Entwicklung einer AKI nach einer HSCT genannt, weil die CsA-Plasmaspiegel routinemäßig überwacht werden und bei hohen Werten eine Dosisanpassung vorgenommen wird. CsA wird nach einer HSCT idealerweise über wenige Monate gegeben, so dass wahrscheinlich eine chronische CNI-Nephrotoxizität dadurch im Vergleich zu anderen Organtransplantationen, wo eine lebenslange Therapie mit Calcineurininhibitoren notwendig ist, seltener beobachtet wird (Zager, 1994). Die Inzidenz der CsA-induzierten Nephrotoxizität nach einer HSCT wurde in der Studie von da Silva et al. mit 30 % angegeben und war oft mit Amphotericin B und Aminoglykosiden assoziiert (da Silva et al., 2014). Viele Autoren berichten, dass CsA ein Risikofaktor für die AKI nach HSCT ist, wobei die Spitzenspiegel des CsA aber in vielen Studien keinen signifikanten Einfluss in Bezug auf die AKI gezeigt haben (Kersting et al., 2007a; Piñana, 2009).

### **1.7.8 Antiinfektiva**

Aminoglykoside akkumulieren intrazellulär in den proximalen Tubuli und verändern die zelluläre Permeabilität. Amphotericin B verursacht eine renale Vasokonstriktion, die zu einer Hypoperfusion und Epithelschäden der Nierentubuli führt. Aciclovir führt zur Bildung von Kristallen in den Nierentubuli und den Sammelrohren und somit zu einer Obstruktion dieser Strukturen (Krishnappa et al., 2016).

## 1.8 Fragestellungen und Ziele

Aufgrund der vorliegenden Literatur sind die Daten hinsichtlich der Inzidenz und der Risikofaktoren für eine Nierenschädigung und Nierenerkrankung nach HSCT sehr heterogen. In der Routinebetreuung der Patienten nach der HSCT sind nicht immer Nephrologen eingebunden, obwohl die Niere häufig betroffen ist. In den bisherigen Studien wurden die Risikofaktoren für AKI und CKD nicht so detailliert evaluiert und die Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsverschlechterung (delta eGFR) nach HSCT nicht erfasst. Wir glauben, dass sich die Qualität der Versorgung der Patienten nach der HSCT verbessern lässt, wenn wir die Ursache der Nierenschädigung nach der HSCT besser erfassen und angehen. Die vorliegende Dissertation hat die Zielstellung (Zielsetzung), die Inzidenzen und Schweregrade von AKI, CKD, delta-eGFR ein Jahr nach HSCT und Mortalität, sowie Risikofaktoren vor und nach allogener Stammzelltransplantation für die Entwicklung von Nierenfunktionsstörungen und für die Mortalität in einem festgelegten Kollektiv retrospektiv zu bestimmen. Insbesondere wurden folgende Faktoren im Hinblick auf ihren Einfluss auf eine akute oder chronische Nierenerkrankung, eine delta-eGFR und die Mortalität untersucht: Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen wie arterielle Hypertonie und DM, vorbestehende CKD/einmalig eingeschränkte Nierenfunktion oder Proteinurie vor der HSCT, Komorbiditätsscore nach Sorrow et al., Art der vorbestehenden Chemotherapie, Konditionierung, Spenderauswahl, Stammzellgewinnung, Chimärismus am Tag 14 und zu einem späteren Zeitpunkt, Tag des neutrophilen Engraftments, Komplikationen wie Sepsis, aGVHD, cGVHD und AKI, bildgebende Verfahren mit Röntgen-KM, Dauer und Stärke der immunsuppressiven Therapie und Dauer des Aufenthalts auf der ITS. In der vorliegenden Doktorarbeit wurde der Fokus auf den Zusammenhang zwischen der AKI und der Ausbildung einer CKD sowie auf den Zusammenhang zwischen einer vorliegenden CKD vor der HSCT und dem Auftreten einer AKI nach der HSCT gelegt.

## 2 Patienten und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Im Rahmen der Studie wurden Daten von 312 Patienten retrospektiv analysiert, die zwischen Januar 2012 und Dezember 2014 am Universitätsklinikum Dresden allogene Stammzelltransplantiert wurden. Die Patienten wurden bis Ende Dezember 2016 nachverfolgt. Die nephrologischen Schädigungen bzw. Erkrankungen haben wir anhand der Patientenakten sowie der vorliegenden Labordaten evaluiert. Betrachtet wurden Laborwerte in Bezug auf die Nierenfunktion zu folgenden Zeitpunkten: vor der Stammzelltransplantation, am Tag 0 (Transplantationstag), Tag 14, nach einem Monat, 3, 6, 9 Monaten, einem Jahr, 1,5, 2, 2,5 und nach 3 Jahren. Um eine CKD vor der HSCT zu bestimmen, haben wir nach einer wiederholt dokumentierten  $eGFR < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  oder  $eGFR > 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  mit Proteinurie über einen Zeitraum von 3 Monaten vor der HSCT gesucht. Wenn für Patienten keine wiederholt nachvollziehbare Laborwerte über einen Zeitraum von 3 Monaten vor der HSCT vorhanden waren, haben wir die Gruppe der Patienten mit einer einmalig gemessenen  $eGFR < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  oder mit  $eGFR > 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  mit Proteinurie als „Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Proteinurie vor HSCT“ definiert. Anhand des Serumkreatininverlaufs wurde die Häufigkeit und der Schweregrad eines AKI nach der HSCT entsprechend der KDIGO-Klassifikation ermittelt. Bei Patienten mit mindestens einer AKI wurde die Anzahl der insgesamt erfassbaren AKI erfasst. Mithilfe der Patientendokumentation wurde eruiert, ob und ggf. wie lange eine Dialysepflichtigkeit bestand. Anhand der Daten konnten wir bestimmen, ob ein ITS-Aufenthalt stattgefunden hat, wie lange dieser dauerte und ob ein AKI aufgetreten ist. Bei Patienten, bei denen eine Sepsis dokumentiert war, wurde die damit zusammenhängende Nierenfunktion im gleichen Zeitraum ermittelt. Weiterhin wurde die Anzahl bildgebender Verfahren mit Röntgen-Kontrastmittel (KM) ermittelt. Das Patientenkollektiv wurde in 2 Gruppen geteilt: 1.) mindestens ein bildgebendes Verfahren mit Röntgen-KM und 2.) kein bildgebendes Verfahren mit Röntgen-KM. Zusätzlich wurde die Häufigkeit der pro Patient insgesamt am Universitätsklinikum Dresden erfolgten bildgebenden Verfahren mit Röntgen-KM dokumentiert. Die Therapiedauer mit CNI (Tacrolimus oder Cyclosporin A) haben wir anhand der zeitlichen Spannweite der Spiegelbestimmung festgelegt. Wir haben ergänzend die Spitzenspiegel dokumentiert. Die Definition der Spitzenspiegel ist unter dem Punkt „Messparameter und Definitionen“ erläutert. Die Informationen über eine Medikation mit MTX,

MMF, Antibiotika und NSAR, über Komplikationen wie Sepsis, aGVHD, cGVHD, CMV - Reaktivierung, VOD und TMA konnten aus der Patientendokumentation entnommen werden.

## 2.2 Messparameter und Definitionen

Es lag ein besonderes Augenmerk auf folgenden Laborparametern: Serum: eGFR, Kreatinin, Kalium; Gesamteiweiß; Albumin; Cyclosporin-Spiegel und Tacrolimus-Spiegel; Urin: Proteinurie sowie Erythrozyturie. Als Cyclosporin-Spitzenpiegel wurde ein Wert über 300 ng/ml und als Tacrolimus-Spitzenpiegel ein Wert über 20 ng/ml definiert. Ein akutes Nierenversagen wurde als Kreatininanstieg über das 1,5fache des Ausgangswertes innerhalb von 7 Tagen entsprechend der KDIGO-Klassifikation definiert. Die AKI wurde in 3 Stadien eingeteilt – Stadium1: 1,5-1,9facher Kreatininanstieg in Bezug auf den Ausgangswert, Stadium 2: 2-3facher Kreatininanstieg in Bezug auf den Ausgangswert, Stadium3: >3facher Kreatininanstieg in Bezug auf den Ausgangswert. Als Proteinurie im Hinblick auf die Diagnostizierung einer CKD wurde eine wiederholt nachgewiesene Proteinurie im Urinstreifentest >0,10 g/l über einen Zeitraum von 3 Monaten gewertet. Die eGFR wurde nach der CKD-EPI-Formel berechnet:  $eGFR = 141 \times \min(\text{SCr}/k, 1) \times \max(\text{SCr}/k, 1)^{-1,209} \times 0,993 \text{ Age} \times (1,018 \text{ if Female}) \times (1,159 \text{ if Black})$ , wobei Scr = Serumkreatinin in mg/dl angegeben ist, k ist 0,7 für Frauen und 0,9 für Männer, min indiziert das Minimum von SCr/k oder 1, und max indiziert das Maximum von SCr/k oder 1. Da laborbedingt eine  $eGFR > 90 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$  nicht weiter differenziert wurde und dieser Wert statistisch nicht auswertbar war, haben wir den Wert  $eGFR > 90 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$  durch den Wert  $90,10 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$  ersetzt. Eine chronische Niereninsuffizienz Grad 1 wurde als ein eGFR Wert  $> 90 \text{ ml/min per } 1,73 \text{ m}^2$  und eine über 3 Monate persistierende Proteinurie definiert. Eine chronische Niereninsuffizienz Grad 2-5 wurde als ein persistierender eGFR Wert  $< 90 \text{ ml/min per } 1,73 \text{ m}^2$  bzw. entsprechend der CKD-Stadien der KDIGO Klassifikation über 3 Monate definiert.

Ein Vorwert wurde als ein Wert vor der HSCT definiert, der innerhalb von 3 Monaten vor der HSCT erhoben wurde. Des Weiteren wurden Informationen über mögliche Risikofaktoren vor und nach der Transplantation erhoben, die eine Rolle für eine Nierenschädigung spielen können. Unter den untersuchten Risikofaktoren vor der Transplantation (Baseline-Risikofaktoren) waren Alter, Komorbiditätsscore, vorbestehende CKD, einmalig eingeschränkte Nierenfunktion oder Proteinurie vor der HSCT, DM, arterielle Hypertonie, vorbestehende Therapie mit Chemotherapeutika, Konditionierung, Stammzellgewinnung, HLA-Kompatibilität und Empfänger-Spenderkonstellation. Unter den untersuchten Risikofaktoren nach der Transplantation waren die Komplikationen: aGVHD, cGVHD, Sepsis, CMV-Reaktivierung, VOD,

TMA; immunsuppressive Medikamente wie Cyclosporin A (CsA), Tacrolimus, Methotrexat (MTX), Mycophenolat-Mofetil (MMF); nephrotoxische Antibiotika wie Aminoglykoside und Vancomycin, Nichtsteroidale antiinflammatorische Agenzien (NSAR) und bildgebende Verfahren mit Röntgen-Kontrastmittel. In der vorliegenden Doktorarbeit wurden Chimärismus am Tag 14 und Chimärismus zu einem späteren Zeitpunkt nach der HSCT aus der Patientendokumentation erhoben. Chimärismus zum späteren Zeitpunkt wurde als ein Wert des Chimärismus definiert, der später als 2 Wochen nach der HSCT gemessen wurde. Das Engraftment-Syndrom wurde in der folgenden Doktorarbeit nicht berücksichtigt, weil es bevorzugt nach autologer HSCT auftritt und in den Patientenakten nicht dokumentiert wurde. Für jeden Patienten wurde ermittelt, welche Chemotherapeutika für die hämatologische Grunderkrankung vor der Stammzelltransplantation verabreicht wurden. Entsprechend der Dokumentation in den Patientenakten wurde der Komorbiditätsscore HCT-CI (Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index) nach Sorror et al. erfasst. Die Ermittlung des Komorbiditätsscores erfolgte am Aufnahmetag. Der Komorbiditätsscore wurde von Mohamed Sorror 2005 entwickelt, um eine Vorhersage des „Outcomes“ (z. B. Überleben) für Patienten vor der Stammzelltransplantation zu ermöglichen. Bei diesem Score ist interessant, dass die Nierenfunktion lediglich bei einem Kreatinin über 2mg/dl überhaupt und dann auch nur untergeordnet (2 von 26 Punkten) berücksichtigt wird.

**Komorbiditätsscore für Patienten vor allogener Stammzelltransplantation**  
nach Sorrow et al., Blood 2005+2007

Patient:

<b>Vorhanden</b>	<b>Punkte</b>	<b>Komorbidität</b>	<b>Beschreibung</b>
ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	1	Arrhythmien	Vorhofflattern, Vorhofflimmern, Sick-Sinus-Syndrom, ventrikuläre Arrhythmien
ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	1	Herzerkrankungen	KHK, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt oder Auswurfraction ≤ 50%
ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	1	Entzündliche Darmerkrankung	Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa
ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	1	Diabetes	falls medikamentöse Behandlung erforderlich
ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	1	zerebrovaskuläre Erkrankung	TIA, Apoplex oder Hirnblutung
ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	1	psychische Erkrankung	Depressionen oder Angstzustände, die psychiatrische Beratung oder Behandlung erfordern
ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	1	leichtere Lebererkrankung	chronische Hepatitis, erhöhtes Bilirubin bis zum 1,5-fachen Normwert oder erhöhte GOT/GPT bis zum 2,5-fachen Normwert
ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	1	Übergewicht	bei einem BMI > 35
ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	1	Infektionen	falls antibiotische Therapie über den Tag der Transplantation hinaus erforderlich
ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	2	rheumatische Erkrankungen	SLE, RA, Polymyositis, Polymyalgia rheumatica, „mixed connective tissue disease“
ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	2	Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre	nur wenn behandlungsbedürftig
ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	2	stärkere Nierenerkrankung	Serumkreatinin > 2 mg/dL, Dialysepflichtigkeit, post Nieren TX
ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	2	leichtere Lungenerkrankung	Diffusions- und/oder Einsekundenkapazität ≤ 65% oder Dyspnoe bei leichter Belastung
ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	3	solider Tumor	alle früher behandelten Tumoren inklusive MM außer sonstigen Hauttumoren
ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	3	Herzklappenfehler	außer MKPS
ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	3	schwere Lungenerkrankung	Diffusions- und/oder Einsekundenkapazität ≤ 65% oder Ruhedyspnoe oder Sauerstoffbedarf
ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	3	schwerere Lebererkrankung	Leberzirrhose, erhöhtes Bilirubin > 1,5-facher Normwert oder erhöhte GOT/GPT > 2,5-facher Normwert
Gesamtscore:			
Beurteilung:			

**Abbildung 1: Komorbiditätsscore nach Sorrow**

Quelle: (Sorrow et al., 2005; Sorrow et al., 2007)

Der HCT-CI erfasst 17 Komorbiditätskategorien. Der Gesamtscore wird aus der Summe der Einzelscores errechnet und kann maximal 26 Punkte betragen. Er wurde in 3 Risikogruppen unterteilt: 0 Punkte (niedriges Risiko), 1 bis 2 Punkte (intermediäres Risiko) und 3 Punkte (hohes Risiko). Komorbiditäten, die mit Punkt 1 gewertet werden, sind Arrhythmie, Herzerkrankungen, entzündliche Darmerkrankung, DM, zerebrovaskuläre Erkrankungen, psychische Erkrankung, leichtere Lebererkrankung, Adipositas und nachgewiesene Infektionen. Rheumatologische Erkrankungen, Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre, mittel- bis schwergradige Nierenerkrankung (Serum-Kreatinin > 2 mg/dl, Notwendigkeit einer Dialyse, vorangegangene Nierentransplantation) und leichtere Lungenerkrankung bekommen 2 Punkte. Solider Tumor, Herzklappenfehler, schwere Lebererkrankung und schwere Lungenerkrankung werden mit 3 Punkten gewertet (Graßer, 2016).

### **2.3 Ethikvotum**

Die Studie wurde mit Votum der Ethikkommission der Technischen Universität Dresden vom 08.05.2017 genehmigt. Die Gültigkeit der Genehmigung wurde unter folgendem Aktenzeichen geführt: EK197052017.

### **2.4 Datenanalyse und Statistik**

Die Datenerhebung erfolgte über folgende Software: Orbis Version 08.04.28.01.1010000 und ixserv Version 4.24.

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Informatik und Biometrie des Universitätsklinikums Dresden mithilfe des Programms SPSS 23.0. Anhand der deskriptiven Statistik haben wir die Daten in Tabellen und Abbildungen dargestellt. Für die deskriptive Statistik wurden Medianwerte, Modalwerte, Standardabweichungen, Standardfehler, Minimum und Maximum berechnet.

Mit dem Chi-Quadrat-Test wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen zwei qualitativen Variablen besteht. Der Chi-Quadrat-Test ist ein Hypothesentest, mit dem die Alternativhypothese (H1) angenommen oder abgelehnt wird. Die Alternativhypothese (H1) besagt, dass beide Variablen voneinander abhängig sind. Ein Hilfsmittel bei dem Chi-Quadrat-Test ist eine Kreuztabelle, in der die Ausprägungen einer Variablen in die Spalten und die Ausprägungen der anderen Variablen in die Zeilen geschrieben werden. Dabei werden die beobachteten Häufigkeiten mit theoretisch erwarteten Häufigkeiten verglichen. Wenn sich die erwarteten und die beobachteten Häufigkeiten signifikant unterscheiden, liegt das

Signifikanzniveau des Chi-Quadrat-Tests bei einem P-Wert  $< 0,05$ . Eine der Voraussetzungen des Chi-Quadrat-Tests ist, dass die erwarteten Häufigkeiten in jeder Zelle größer als 5 sein müssen. Wenn diese Voraussetzung nicht erfüllt ist, können die Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests ungenau sein. In diesem Fall schwächen einige Autoren diese Voraussetzung ab und legen fest, dass stattdessen ein Fünftel der Zelhäufigkeiten kleiner als 5 sein darf. Andere Voraussetzungen sind, dass der Chi-Quadrat-Test auf Häufigkeiten und nicht auf relative Werte angewendet wird und die Stichprobe zufällig entnommen worden ist.

Die Assoziation zwischen einer quantitativen Variablen und einer qualitativen Variablen haben wir mit einem T-Test untersucht. Der T-Test wird meistens eingesetzt, um Mittelwerte zu vergleichen (Vergleich der Mittelwerte zweier Gruppen). Die Nullhypothese ( $H_0$ ) wird angenommen, wenn der Unterschied zwischen beiden Gruppen so gering ist, dass man davon ausgehen kann, dass beide Gruppen aus derselben Grundgesamtheit stammen. Die Alternativhypothese ( $H_1$ ) wird angenommen, wenn beide Mittelwerte sehr stark abweichen, so dass sie höchstwahrscheinlich aus unterschiedlichen Populationen stammen. Wichtige Voraussetzungen bei dem T-Test sind die Normalverteilung und Varianzhomogenität. Die Varianzhomogenität wurde mit dem Levene-Test überprüft. Wenn die Voraussetzungen für den T-Test nicht erfüllt waren, wurde alternativ der Mann-Whitney-U-Test benutzt.

Chi-Quadrat-Test und T-Test haben wir als Univariatanalyse angewendet, um die Risikofaktoren für AKI, CKD, delta-eGFR und Mortalität zu untersuchen. Nachdem wir die Univariatanalyse durchgeführt haben, haben wir die signifikanten Risikofaktoren in eine Multivariatanalyse für jede der folgenden abhängigen Variablen - AKI, CKD, delta-eGFR und Mortalität eingeschlossen, um rauszufinden, ob diese Risikofaktoren zusammen einen Einfluss auf die abhängigen Variablen haben und nicht bedingt von anderen Faktoren als signifikant univariat erschienen sind.

Als Multivariatanalyse haben wir eine binär logistische Regression angewendet, weil alle abhängigen Variablen in dieser Studie (AKI, CKD, delta-eGFR und Mortalität) zwei Ausprägungen aufwiesen. Mit einer binär logistischen Regressionsanalyse wurde geprüft, ob ein Zusammenhang zwischen mehreren unabhängigen Variablen und einer binären abhängigen Variable (mit zwei Ausprägungen) besteht. In das Modell wurden nur unabhängige Variablen eingeschlossen, die sich von der abhängigen Variable signifikant unterschieden.

Die binäre logistische Regressionsanalyse untersucht den Zusammenhang zwischen der Wahrscheinlichkeit, dass die abhängige Variable den Wert 1 annimmt und den unabhängigen Variablen. Die logistische Regressionsanalyse basiert auf der Maximum-Likelihood-Schätzung und unterscheidet sich von der Methode der kleinsten Quadrate, die bei linearen

Regressionsanalysen angewendet wird. Ähnlich wie bei einer linearen Regressionsanalyse wird versucht, eine Funktionskurve zu finden, die möglichst gut zu den Daten passt. Diese Funktion ist jedoch im Gegensatz zu einer linearen Regressionsanalyse keine Gerade, sondern eine logistische Funktion, die nur Werte zwischen 0 und 1 annimmt. Die Maximum-Likelihood-Methode hingegen versucht, die Parameter der Wahrscheinlichkeitsfunktion zu finden, die die gemessenen Werte am besten erklären. Zu Beginn der logistischen Regressionsanalyse kann man aus der Klassifizierungstabelle des Anfangsblocks herauslesen, wie viele Fälle richtig vorhergesagt wurden. Zur Überprüfung, ob das Regressionsmodell insgesamt signifikant ist, wird ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt, der in SPSS als Omnibustest der Modellkoeffizienten bezeichnet wird. Das Signifikanzniveau liegt bei einem P-Wert  $<0,05$ . Nun wird geprüft, ob die Regressionskoeffizienten ebenfalls signifikant sind. Dabei wird für jeden der Regressionskoeffizienten ein Wald-Test durchgeführt und die unabhängigen Variablen werden schrittweise aus dem Modell ausgeschlossen, wenn sie nicht signifikant sind. Zur Beurteilung der Modellgüte werden im Rahmen der logistischen Regression Analogien zum R-Quadrat der linearen Regression verwendet - Pseudo-R-Quadrate - das Cox- und Snell-R-Quadrat und das Nagelkerke R-Quadrat. Zur Interpretation eines Regressionskoeffizienten werden sogenannte "Odds Ratios" herangezogen. Die Odds Ratio einer unabhängigen Variablen ist der Faktor, um den sich die Odds verändern, wenn diese Variable um eine Einheit ansteigt. Beträgt also eine Odds Ratio 1, so ergibt das eine Multiplikation der relativen Wahrscheinlichkeit mit 1 und damit keine Veränderung. Ist die Odds Ratio  $> 1$ , so bedeutet dies eine Zunahme der Odds, während eine Odds Ratio  $< 1$  eine Abnahme der Odds bedeutet (Universität Zürich – Methodenberatung, 2016).

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv

Baseline-Charakteristika		Anzahl	Anteil (von 312 Patienten)
Geschlecht	Männer	200	64,1 %
	Frauen	112	35,9 %
Durchschnittsalter	55,42 Jahre Spannweite 19–78		
Vorerkrankungen	Art. Hypertonie	117	37,5 %
	DM	51	16,3 %
	DM Typ 1	5	1,6 %
	DM Typ 2	46	14,7 %
Komorbiditätsscore	0	151	48,4 %
	1-2	99	31,7 %
	≥3	62	19,9 %
Nierenfunktion	Mittlere eGFR	82,68 ± 12,53 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	
	CKD	49	15,7 %
	CKD Grad 1	1	0,3 %
	CKD Grad 2	39	12,5 %
	CKD Grad 3	9	2,9 %
	CKD Grad 4 und 5	0	0 %
	Ø Chronische Nierenerkrankung	263	84,3 %
	normale Nierenfunktion	231	74 %
	einmalig eingeschränkte Nierenfunktion oder Proteinurie	32	10,3 %

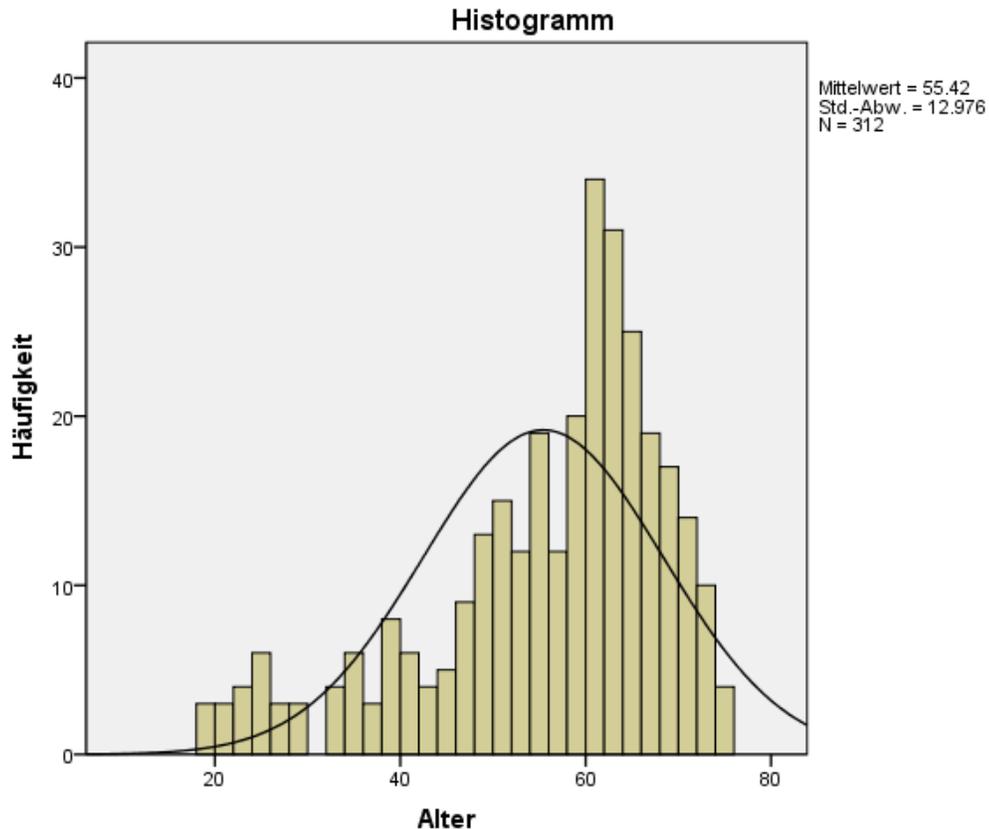
<b>Baseline-Charakteristika</b>		<b>Anzahl</b>	<b>Anteil (von 312 Patienten)</b>
Hämatologische Grunderkrankung	AML	160	51,3 %
	MDS	48	15,4 %
	HL	38	12,2 %
	ALL	25	8,0 %
	CLL	15	4,8 %
	Andere Leukämien	10	3,2 %
	MM	8	2,6 %
	OMF	5	1,6 %
	CML	3	1,0 %
Konditionierung	myeloablativ	116	37,2 %
	reduziert	196	62,8 %
Konditionierungstherapie	nur Chemotherapie	163	52,2 %
	ATG	93	29,8 %
	TBI 2 Gy	31	9,9 %
	TBI 8 Gy	8	2,6 %
	TBI 12 Gy	12	3,8 %
	RIT	5	1,6 %
Stammzellgewinnung	pBSCT	271	86,9 %
	KMT	41	13,1 %
HLA- Kompatibilität	HLA kompatibel 10/10	227	72,8 %
	HLA inkompatibel 9/10	64	20,5 %
	HLA haploident	21	6,7 %

Baseline-Charakteristika		Anzahl	Anteil (von 312 Patienten)
Spender- Empfängerkonstellation	MSib	23	7,4 %
	MMSib	2	0,6 %
	MUD	204	65,4 %
	MMUD	62	19,9 %

**Tabelle 4: Baseline-Charakteristika der Patienten**

MSib - matched sibling donor (kompatibler Geschwisterspender); MMSib – mismatched sibling donor (inkompatibler Geschwisterspender); MUD – matched unrelated donor (kompatibler unverwandter Spender); MMUD – mismatched unrelated donor (inkompatibler unverwandter Spender); Definition der normalen Nierenfunktion: eGFR > 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ohne Proteinurie; Definition der einmalig eingeschränkten Nierenfunktion oder Proteinurie: eGFR < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder eGFR > 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> mit Proteinurie.

Unter den 312 Patienten, die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) erhalten haben, waren 200 (64,1 %) Männer und 112 (35,9 %) Frauen. Die Patienten waren zwischen 19 und 78 Jahre alt. Der Mittelwert lag bei 55,42 Jahren mit einer Standardabweichung von 12,98 Jahren. Der Modalwert (das häufigste vorkommende Alter) war 62 Jahre, wobei der Medianwert 59 Jahre war.



**Abbildung 2: Verteilung der Patienten nach Alter (Anzahl)**

Die mittlere eGFR vor der HSCT betrug  $82,68 \pm 12,53 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . 49 Patienten (15,7 %) hatten bereits vor der HSCT eine CKD. Bei 32 Patienten (10,3 %) bestand vor der HSCT eine einmalig eingeschränkte Nierenfunktion oder Proteinurie, definiert als einmalig gemessene eGFR  $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  oder eGFR  $> 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  mit Proteinurie (keine bekannten Vorwerte). 231 Patienten (74 %) hatten vor der HSCT eine normale Nierenfunktion, definiert als eGFR  $> 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  ohne Proteinurie. Von den 49 Patienten mit CKD vor der HSCT hat die Mehrheit der Patienten einen Grad der CKD  $< 3$  aufgewiesen - 40 Patienten (12,8 %). Die restlichen 9 Patienten (2,9 %) haben eine CKD Grad 3 aufgewiesen.

Am häufigsten wurden die Patienten wegen einer zugrundeliegenden AML transplantiert - 160 Patienten (51,3 %). Am zweithäufigsten wurden die Patienten aufgrund eines Myelodysplastischen Syndroms transplantiert – 48 Patienten (15,4 %). 38 Patienten (12,2 %) wurden aufgrund eines Hodgkin-Lymphoms und 25 Patienten (8 %) aufgrund einer Akuten Lymphatischen Leukämie transplantiert. Die verbleibenden 13,2 % der Patienten wurden wegen Chronisch Lymphatischer Leukämie, Multiplem Myelom, Osteomyelofibrose, Chronisch Myeloischer Leukämie oder anderen Leukämien transplantiert. 116 Patienten (37,2 %) haben

eine myeloablative Konditionierung und 196 Patienten (62,8 %) eine reduzierte Konditionierung erhalten.

Von den 312 Patienten wurden 163 Patienten (52,2 %) nur mit Chemotherapie konditioniert. Die restlichen 149 Patienten wurden mit einer Kombination aus Chemotherapie und TBI 2 Gy bei 31 Patienten (9,9 %), TBI 8 Gy bei 8 Patienten (2,6 %), TBI 12 Gy bei 12 Patienten (3,8 %), Radioimmuntherapie (RIT) bei 5 Patienten (1,6 %) und Antithymozytenglobulin (ATG) bei 93 Patienten (29,8 %) konditioniert.

271 Patienten (86,9 %) haben eine periphere Blutstammzelltransplantation (pBSCT) und 41 Patienten (13,1 %) eine Knochenmarktransplantation (KMT) erhalten. 227 Patienten (72,8 %) waren HLA-kompatibel 10/10, 64 Patienten (20,5 %) waren HLA-inkompatibel 9/10 und 21 Patienten (6,7 %) waren HLA-haploident mit ihrem Spender. Die Mehrheit der Patienten wurde von einem HLA-kompatiblen nicht verwandten Spender (MUD) transplantiert - 204 Patienten (65,4 %). Am zweithäufigsten ist eine Transplantation von einem HLA-inkompatiblen nicht verwandten Spender (MMUD) - 62 Patienten (19,9 %) durchgeführt worden. Die restlichen Patienten wurden von einem HLA-kompatiblen Geschwisterspender (MSib) - 23 Patienten (7,4 %), von einem HLA-inkompatiblen Geschwisterspender - 2 Patienten (0,6 %) oder einem haploidentischen Spender - 21 Patienten (6,7 %) transplantiert.

Die Baseline-Charakteristika der Patienten zeigen, dass vor der Stammzelltransplantation bei 117 Patienten (37,5 %) eine arterielle Hypertonie und bei 51 Patienten (16,3 %) ein DM bekannt war. Die Mehrheit der Patienten mit DM haben einen DM Typ 2 aufgewiesen - 46 Patienten (14,7 %) und die restlichen 5 Patienten (1,6 %) haben einen DM Typ 1 aufgewiesen. Laut des für jeden Patienten ermittelten Komorbiditätsscores hatte die Mehrheit der Patienten Komorbiditäten - 161 Patienten (51,6 %). Davon haben 99 Patienten (31,7 %) einen Komorbiditätsscore von 1-2 und 62 Patienten (19,9 %) einen Komorbiditätsscore  $\geq 3$  aufgewiesen. Die restlichen 151 Patienten (48,4 %) wiesen keine Komorbiditäten auf.

### 3.2 Inzidenz des akuten Nierenversagens nach der Stammzelltransplantation

Von den insgesamt 312 Patienten entwickelten 198 Patienten (63,5 %) ein akutes Nierenversagen durchschnittlich 62,5 Tage bei einer Standardabweichung von 156,3 Tagen nach der HSCT. 114 Patienten (36,5 %) zeigten kein akutes Nierenversagen nach der HSCT.

<b>Grad der AKI</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>Anteil der Patienten (von 312 Patienten)</b>	<b>Anteil der Patienten (von 198 Patienten mit AKI)</b>
Grad 1	55	17,62 %	27,8 %
Grad 2	79	25,32 %	39,9 %
Grad 3	64	20,51 %	32,3 %
Gesamtanzahl der Patienten mit AKI	198	63,5 %	100 %
Gesamtanzahl der Patienten ohne AKI	114	36,5 %	-
<b>Häufigkeit der AKI pro Patient (Rezidivhäufigkeit)</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>Anteil der Patienten (von 312 Patienten)</b>	<b>Anteil der Patienten (von 198 Patienten mit AKI)</b>
eine AKI	122	39,10 %	61,62 %
zwei AKI	47	15,06 %	23,74 %
drei AKI	15	4,81 %	7,57 %
vier AKI	8	2,56 %	4,04 %
fünf AKI	6	1,92 %	3,03 %
Gesamtanzahl der Patienten mit AKI	198	63,5 %	100 %
Gesamtanzahl der AKI	323	-	-

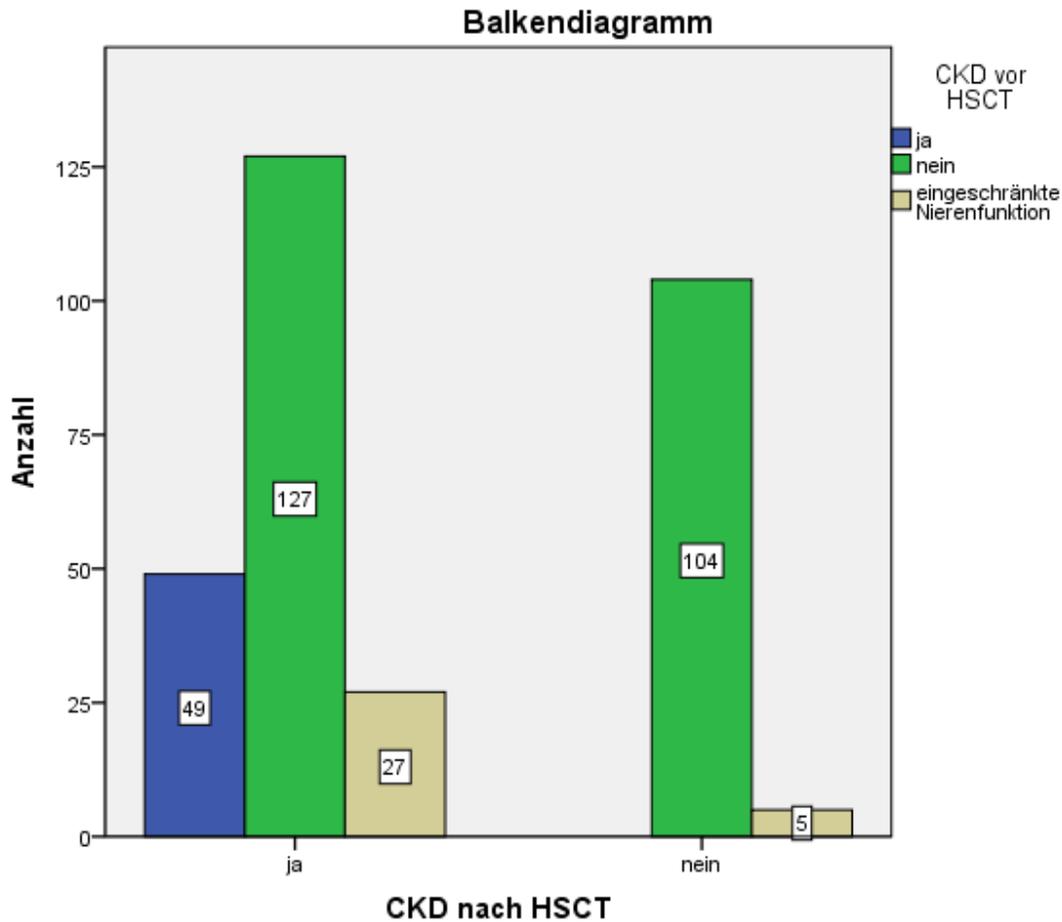
**Tabelle 5: Verteilung der Patienten nach dem Grad der AKI und der Anzahl der AKI**

Von 198 Patienten mit AKI nach der HSCT erlitten 55 Patienten (27,8 %) eine AKI Grad 1, 79 Patienten (39,9 %) eine AKI Grad 2 und 64 Patienten (32,3 %) eine AKI Grad 3. Von den 198 Patienten haben 122 Patienten (61,2 %) nur eine AKI, 47 Patienten (23,7 %) zwei AKI, 15 Patienten (7,6 %) drei AKI, 8 Patienten (4,0 %) vier AKI und 6 Patienten (3,0 %) fünf AKI gezeigt. Die 198 Patienten erlitten insgesamt 323 AKI. Jeder AKI-Patient hat im Schnitt ungefähr 1,6Mal ein AKI entwickelt. 131 Patienten erlitten eine AKI auf der ITS, die dokumentierte durchschnittliche Dauer der AKI betrug 17,3 Tage. Entsprechend der eingesehenen Dokumentation bestand bei 8 Patienten (4,04 % von 198 Patienten mit AKI) eine Dialysepflichtigkeit bzw. ist eine Nierenersatztherapie erfolgt, im Schnitt über einen Zeitraum von 20,6 Tagen.

### **3.3 Inzidenz der chronischen Niereninsuffizienz nach der Stammzelltransplantation**

Eine chronische Niereninsuffizienz (CKD) nach der Transplantation zeigte sich bei 203 von 312 Patienten (65,1 %). 109 Patienten (34,9 %) zeigten eine normale Nierenfunktion nach der HSCT. Nach HSCT haben 127 Patienten (40,7 %) eine CKD neu entwickelt, 49 Patienten (15,7 %) hatten bereits vor der HSCT eine CKD. 27 Patienten (8,7 %), die eine einmalig eingeschränkte Nierenfunktion oder Proteinurie vor der HSCT aufwiesen, definiert als einmalig gemessen  $eGFR < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  oder  $eGFR > 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  mit Proteinurie und ohne bekannte Vorwerte, zeigten nach der HSCT eine CKD. 5 Patienten (1,6 %) mit einmalig eingeschränkter Nierenfunktion oder Proteinurie vor der Transplantation, haben nach der HSCT keine CKD aufgewiesen.

Die Anzahl der Patienten mit und ohne CKD nach der HSCT im Hinblick auf eine vorbestehende CKD oder einmalig eingeschränkte Nierenfunktion oder Proteinurie vor der HSCT sind auf einem Balkendiagramm abgebildet.



**Abbildung 3: Verteilung der Patienten mit und ohne CKD nach der HSCT im Hinblick auf eine vorbestehende CKD oder einmalig eingeschränkte Nierenfunktion oder Proteinurie vor der HSCT**

Das Balkendiagramm zeigt, dass 100 % (alle 49 Patienten mit CKD vor der HSCT) auch eine CKD nach der HSCT aufwiesen. 55,0 % der Patienten ohne CKD (127 Patienten von 231 Patienten mit normaler Nierenfunktion vor der Transplantation, definiert als eGFR > 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und keine Proteinurie) haben eine CKD nach der HSCT entwickelt. Nur 104 Patienten (45 % von 231 Patienten mit normaler Nierenfunktion vor der HSCT) hatten weder eine CKD vor der HSCT noch eine CKD nach der HSCT. Es fällt auf, dass von den 32 Patienten mit einer einmalig eingeschränkten Nierenfunktion oder Proteinurie vor der HSCT mehr als 80 % (27 Patienten) eine CKD nach der HSCT entwickelt und nur 15,6 % der 32 Patienten (5 Patienten) keine CKD nach der HSCT entwickelt haben.

Grad der CKD	CKD vor der HSCT		CKD nach der HSCT						
			mit vorbestehender CKD vor HSCT		neue CKD		einmalig eingeschränkte Nierenfunktion oder Proteinurie		Gesamt (%)
	Anzahl	Anteil (von 312)	Anzahl	Anteil (von 312)	Anzahl	Anteil (von 312)	Anzahl	Anteil (von 312)	Anteil (von 312)
1 mit Proteinurie	1	0,32 %	1	0,32 %	7	2,24 %	1	0,32 %	2,89 %
2 ohne Proteinurie	33	10,58 %	15	4,81 %	65	20,83 %	7	2,24 %	27,88 %
2 mit Proteinurie	6	1,92 %	11	3,54 %	28	8,97 %	7	2,24 %	14,75 %
3a ohne Proteinurie	6	1,92 %	8	2,56 %	11	3,53 %	3	0,96 %	7,05 %
3a mit Proteinurie	1	0,32 %	3	0,96 %	5	1,60 %	3	0,96 %	3,53 %
3b	2	0,64 %	11	3,53 %	9	2,88 %	6	1,92 %	8,33 %
4	0	0 %	0	0 %	2	0,64 %	0	0 %	0,64 %
Gesamtanzahl	49	15,7 %	49	15,7 %	127	40,7 %	27	8,7 %	65,1 %

**Tabelle 6: Verteilung der Patienten mit CKD vor der HSCT und mit CKD nach der HSCT im Hinblick auf die einzelnen CKD-Stadien**

Die Tabelle zeigt die Anzahl und die Anteile der Patienten im Hinblick auf die einzelnen CKD-Stadien entsprechend der KDIGO-Klassifikation vor und nach der HSCT. Die Verteilung der Patienten in den einzelnen CKD-Stadien nach der HSCT erfolgte in folgenden Gruppen: 1.) Patienten mit einer vorbestehenden CKD, 2.) Patienten mit einer neu entwickelten CKD und 3.) Patienten mit einmalig eingeschränkter Nierenfunktion oder Proteinurie vor der HSCT, die eine CKD nach der HSCT entwickelt haben. Die Prozentangaben beziehen sich auf alle 312 Patienten.

Es kann festgestellt werden, dass die Mehrheit der Patienten mit CKD vor der HSCT eine CKD 2 ohne Proteinurie vor der HSCT aufgewiesen hat - 33 Patienten (10,6 %). Etwa 9 Patienten (2,9 %) hatten eine CKD 3 vor der HSCT und davon nur 2 Patienten (0,6 %) eine CKD 3b. Nach der HSCT hat sich diese Verteilung zu deutlich höheren Graden einer Nierenfunktionseinschränkung hin geändert. Während der Anteil der Patienten mit CKD 2 ohne Proteinurie ungefähr um den Faktor 2 gesunken ist, zeigte die Anzahl der Patienten mit CKD 2 mit Proteinurie und CKD 3 nach der HSCT eine steigende Tendenz. Der Anteil der Patienten mit CKD 2 mit Proteinurie hat sich nach der HSCT ungefähr um den Faktor 2 erhöht, der Anteil der Patienten mit CKD 3a hat sich um 4 Patienten erhöht und der Anteil der Patienten mit CKD 3b ist von 2 Patienten vor der HSCT auf 11 Patienten nach der HSCT gestiegen. Keine Patienten mit einer vorbestehenden CKD vor der HSCT haben eine CKD 4, weder vor der HSCT noch nach der HSCT, aufgewiesen.

Die Mehrheit der insgesamt 127 Patienten mit einer neu aufgetretenen CKD nach der HSCT hat eine CKD 2 ohne Proteinurie (20,8 % bzw. 65 von 312 Patienten) entwickelt. 28 Patienten (9,0 %) haben eine CKD 2 mit Proteinurie aufgewiesen. 25 Patienten (8,0 % aller Patienten) mit einer neu aufgetretenen CKD nach der HSCT haben eine CKD 3 aufgewiesen, während 2 Patienten eine neue CKD 4 nach HSCT zeigten (0,6 % aller Patienten).

Von den Patienten, die eine einmalig eingeschränkte Nierenfunktion oder Proteinurie vor der HSCT aufgewiesen haben, haben 12 Patienten (3,8 % aller HSCT Patienten) nach der HSCT eine CKD 3 entwickelt und 7 Patienten eine CKD 2 mit Proteinurie (2,2 % aller Patienten). Die restlichen 8 Patienten (2,6 % aller Patienten) haben eine CKD 2 ohne Proteinurie oder CKD 1 aufgewiesen. Es kann festgestellt werden, dass die Mehrheit dieser Gruppe eine CKD 3 und kein Patient eine CKD 4 entwickelt hat.

Nach der HSCT haben insgesamt 61 Patienten (19,6 %) eine CKD  $\geq 3$  und 142 Patienten (45,5 %) haben eine CKD  $< 3$  aufgewiesen.

Ein Patient hat eine GFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> innerhalb von 2 Monaten nach der HSCT aufgewiesen, ist aber früher als 3 Monate verstorben und hat damit die Kriterien für CKD nicht erfüllt. Aus diesem Grund wurde dieser Patient zu den Patienten mit AKI gezählt.

Tabelle 7 zeigt die Verteilung der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz nach der Transplantation im Hinblick auf Geschlecht und Durchschnittsalter. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtanzahl der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (203 Patienten).

<b>CKD nach HSCT</b>									
		<b>mit CKD vor der HSCT</b>		<b>ohne CKD vor der HSCT</b>		<b>einmalig eingeschränkte Nierenfunktion oder Proteinurie</b>		<b>Gesamt mit CKD</b>	
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
Geschlecht	Männer	30	22,2 %	87	64,4 %	18	13,3 %	135	100 %
	Frauen	19	27,9 %	40	58,8 %	9	13,2 %	68	100 %
	Gesamt	49	24,1 %	127	62,6 %	27	13,3 %	203	100 %
Durchschnittsalter		62,18±6,27		55,02±12,93		60,78±9,01		57,51±11,61	

**Tabelle 7: Verteilung der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz nach der HSCT nach Geschlecht und Alter**

Diese Tabelle zeigt, dass unter den 203 Patienten mit einer CKD nach der HSCT ungefähr zweimal mehr Männer als Frauen waren. Es wurden in diesem Kollektiv ungefähr zweimal mehr Männer als Frauen transplantiert. Diese 2:1-Verteilung bleibt in den unterschiedlichen Nierenfunktionsgruppen der Patienten bestehen. Patienten mit einer vorbestehenden CKD und Patienten, die eine einmalig eingeschränkte Nierenfunktion oder Proteinurie vor der HSCT aufgewiesen haben und eine CKD nach der HSCT entwickelt haben, waren im Vergleich zu den Patienten, die eine neue CKD nach der HSCT entwickelt haben, älter. Die Patienten haben durchschnittlich 226 Tage (bei einer Standardabweichung von 185,5 Tagen) nach der HSCT

eine neue CKD entwickelt. Der Minimalwert für die Entwicklung einer CKD war 91 Tage und der Maximalwert 951 Tage nach der HSCT.

### 3.4 eGFR-Reduktion nach der HSCT

Visite	Anzahl der Patienten	eGFR - Mittelwert	eGFR - Max.	eGFR - Min.	eGFR - SA	eGFR - SF	Delta eGFR
Vorwert	212	82,68	90,10	42,00	12,53	0,86	
Aufnahme	309	83,96	90,10	35,00	11,40	0,65	
Tag 0	308	84,30	90,10	13,00	12,48	0,71	
Tag 14	307	80,86	90,10	13,00	16,68	0,95	
Monat 1	303	68,54	90,10	11,00	21,57	1,24	14,14
Monat 3	232	69,00	90,10	12,00	20,00	1,31	13,68
Monat 6	194	74,28	90,10	22,00	17,37	1,25	8,4
Monat 9	164	74,82	90,10	29,00	16,19	1,26	7,86
Jahr 1	148	71,92	90,10	11,00	19,24	1,58	10,76
Jahr 1,5	120	73,67	90,10	27,00	16,89	1,54	9,01
Jahr 2	89	71,93	90,10	21,00	18,21	1,93	10,75
Jahr 2,5	51	72,23	90,10	19,00	17,83	2,50	10,45
Jahr 3	35	73,34	90,10	33,00	17,53	2,96	9,34

**Tabelle 8:eGFR-Werte zu den verschiedenen Zeitpunkten vor und nach der HSCT**

Da eine eGFR > 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> laborbedingt nicht weiter differenziert wurde und diese eGFR-Angabe statistisch nicht auswertbar war, haben wir den Wert eGFR > 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> durch den Wert 90,10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ersetzt.; Max. - Maximum, Min. - Minimum, SA – Standardabweichung, SF - Standardfehler

Die niedrigsten Durchschnittswerte der eGFR zeigten sich einen Monat und drei Monate nach der HSCT mit  $68,54 \pm 21,57$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und  $69,00 \pm 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Danach waren die eGFR-Durchschnittswerte über 70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, aber blieben unter 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (Monat 6:  $74,28 \pm 17,37$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; Monat 9:  $74,82 \pm 16,19$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; Jahr 1:  $71,92 \pm 19,24$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; Jahr 1,5:  $73,67 \pm 16,89$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; Jahr 2:  $71,93 \pm 18,21$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; Jahr 2,5:  $72,23 \pm 17,83$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; Jahr 3:  $73,34 \pm 17,53$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) und konnten im Verlauf den Ausgangswert (Tag 0) von  $84,30 \pm 12,48$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nicht erreichen. Die größte eGFR-Reduktion zeigte sich 1 Monat nach der HSCT mit  $14,14$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Die eGFR-Reduktion innerhalb des ersten Jahres nach der HSCT ist mit  $10,76$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> statistisch signifikant (**P < 0,001**).

### **3.5 Inzidenz der Mortalität**

Laut der vorliegenden Dokumentation sind zwischen Januar 2012 und Dezember 2016 127 Patienten (40,8 %) von 312 Patienten nach der HSCT verstorben. Eine Information über die Dauer des Überlebens der verstorbenen Patienten ist für 108 Patienten vorhanden. Die Patienten haben durchschnittlich 239,9 Tage nach der HSCT bei einer Standardabweichung von 269,5 Tagen überlebt. Die verstorbenen Patienten haben Minimum 2 Tage und Maximum 1543 Tage nach der HSCT überlebt. 43 Patienten (13,8 % von 312 Patienten) sind innerhalb von 100 Tagen nach der HSCT verstorben. Davon haben 37 Patienten (86 %) mindestens eine AKI nach der HSCT zum Todeszeitpunkt aufgewiesen. Ein Jahr nach der HSCT sind 80 Patienten (25,6 % von 312 Patienten) verstorben. Davon haben 60 Patienten (75 %) mindestens eine AKI nach der HSCT und 25 Patienten (41,7 %) eine AKI 3 zum Todeszeitpunkt aufgewiesen.

<b>Verstorben</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozentanzahl</b>
bis Tag 14	9	2,88 %
bis Monat 1	21	6,73 %
bis Monat 3	42	13,46 %
bis Monat 6	66	21,15 %
bis Monat 9	75	24,03 %
bis Jahr 1	80	25,64 %
bis Jahr 1,5	95	30,45 %
bis Jahr 2	101	32,37 %
bis Jahr 3	106	33,97 %
bis Jahr 3,5	107	34,29 %
bis Jahr 4,2	108	34,62 %

**Tabelle 9: Inzidenz der Mortalität nach der HSCT**

Die ersten 6 Monate nach der HSCT zeigten sich als besonders kritische Phase, in der die Mortalität besonders schnell angestiegen ist (> 20 %), während im weiteren Verlauf danach wesentlich weniger Patienten verstarben (ca. ein Drittel nach mehr als 4 Jahren).

### 3.6.1 Risikofaktoren für die Entwicklung einer AKI nach der HSCT

Risikofaktoren		Alle Patienten (% von 312)	mit AKI (% von 198)	ohne AKI (%) von 114)	Univariat P-Wert	Multivariat P - Wert / OR (95%KI)
CKD und einmalig eingeschränkte Nierenfunktion oder Proteinurie vor HSCT	CKD	49 (15,7)	39 (19,7)	10 (8,8)	0,000	0,003 / 3,224 (1,488- 6,984)
	Einmalig eingeschränkte Nierenfunktion oder Proteinurie	32 (10,3)	27 (13,6)	5 (4,4)		0,013 / 3,635 (1,308- 10,103)
Sepsis		106 (34)	81 (40,9)	25 (21,9)	0,001	0,012 / 2,097 (1,178- 3,733)
Dauer des Aufenthalts auf der ITS		93,87 Tage	103,5 Tage	77,14 Tage	0,000	0,034 / 1,005 (1,000- 1,009)
Bildgebendes Verfahren mit Röntgen-KM		113 (36,2)	86 (43,4)	27 (23,7)	0,001	0,007 / 2,134 (1,234- 3,690)

**Tabelle 10: Risikofaktoren für AKI -signifikant sowohl in der Univariatanalyse als auch in der Multivariatanalyse; OR – Odds – Ratio; KI – Konfidenzintervall; Definition der einmalig eingeschränkten Nierenfunktion oder Proteinurie vor HSCT: eGFR < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder > 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> mit Proteinurie**

Risikofaktoren		Alle Patienten (% von 312)	mit AKI (% von 198)	ohne AKI (% von 114)	Univariat P-Wert	Multivariat P - Wert
Komorbiditätscore	0	151 (48,4)	89 (44,9)	62 (54,4)	0,035	NS 0,209
	1-2	99 (31,7)	61 (30,8)	38 (33,3)		
	≥3	62 (19,9)	48 (24,3)	14 (12,3)		
Art. Hypertonie vor HSCT		117 (37,5)	84 (42,4)	33 (28,9)	0,021	NS 0,072

**Tabelle 11: Risikofaktoren für AKI- signifikant in der Univariatanalyse, aber nicht signifikant in der Multivariatanalyse; NS – nicht signifikant**

Risikofaktoren	Alle Patienten (% von 312)	mit AKI (% von 198)	ohne AKI (% von 114)	Univariat analyse P-Wert	Multivariatanalyse
Anzahl der Spitzenspiegel bei Therapie mit CsA	1,13	1,26	0,88	0,046	Nicht eingeschlossen
Dauer der Therapie mit Tacrolimus	198,29 Tage	271,88 Tage	78,69 Tage	0,009	Nicht eingeschlossen
Anzahl der Spitzenspiegel bei Therapie mit Tacrolimus	0,74	1,00	0,35	0,020	Nicht eingeschlossen

**Tabelle 12: Risikofaktoren für AKI - signifikant in der Univariatanalyse, aber nicht eingeschlossen in die Multivariatanalyse;**

Spitzenspiegel von CsA im Blut ist definiert als ein Wert > 300 ng/ml und Spitzenspiegel von Tacrolimus im Blut ist definiert als ein Wert > 20 ng/ml

Risikofaktoren		Alle Patienten (% von 312)	mit AKI (% von 198)	ohne AKI (% von 114)	Univariat P - Wert
Geschlecht	Männer	200 (64,1)	134 (67,7)	66 (57,9)	0,083
	Frauen	112 (35,9)	64 (32,3)	48 (42,1)	
Alter		55,42 Jahre (19-75)	56,47 Jahre (21-75)	53,59 Jahre (19-74)	0,074
DM vor HSCT		51 (16,3)	37 (18,7)	14 (12,3)	0,141
Stammzellgewinnung	pBSCT	271 (86,9)	176 (88,9)	95 (83,3)	0,162
	KMT	41 (13,1)	22 (11,1)	19 (16,6)	
Konditionierung	myeloablativ	116 (37,2)	74 (37,4)	42 (36,8)	0,925
	reduziert	196 (62,8)	124 (62,6)	72 (63,2)	
HLA-Kompatibilität	HLA- kompatibel 10/10	227 (72,8)	143 (72,2)	84 (73,7)	0,166
	HLA- inkompatibel 9/10	64 (20,5)	45 (22,7)	19 (16,7)	
	HLA- haploident	21 (6,7)	10 (5,1)	11 (9,6)	

Risikofaktoren		Alle Patienten (% von 312)	mit AKI (% von 198)	ohne AKI (% von 114)	Univariat P - Wert
Spender-Empfänger- konstellation	MSib	23 (7,4)	13 (6,6)	10 (8,8)	0,373
	MMSib	2 (0,6)	0 (0)	2 (1,8)	
	MUD	204 (65,4)	130 (65,7)	74 (64,9)	
	MMUD	62 (19,9)	45 (22,7)	17 (14,9)	
Chimärismus am Tag 14		80,91 %	80,71 %	80,23 %	0,866
Chimärismus zum späteren Zeitpunkt		94,34 %	95,39 %	92,45 %	0,246
Tag des neutrophilen Engraftments		20,64 Tage	20,88 Tage	20,21 Tage	0,451
CMV-Reaktivierung		79 (25,3)	53 (26,8)	26 (22,8)	0,464
aGVHD		165 (52,9)	107 (54,0)	58 (50,9)	0,590
Grad der aGVHD	Grad 1	63 (20,2)	41 (20,7)	22 (19,3)	0,431
	Grad 2	51 (16,3)	29 (14,7)	22 (19,3)	
	Grad 3	22 (7,1)	16 (8,1)	6 (5,3)	
	Grad 4	29 (9,3)	21 (10,6)	8 (7,0)	
cGVHD		64 (20,5)	46 (23,2)	18 (15,8)	0,125

Risikofaktoren		Alle Patienten (% von 312)	mit AKI (% von 198)	ohne AKI (% von 114)	Univariat P - Wert
Anzahl der bildgebenden Verfahren mit Röntgen-KM		1,69	1,76	1,48	0,324
Vancomycin		15 (4,8)	11 (5,6)	4 (3,5)	0,425
MTX	0 Gaben	98 (31,4)	65 (32,8)	33 (28,9)	0,279
	3 Gaben	28 (9,0)	14 (7,1)	14 (12,3)	
	4 Gaben	186 (59,6)	119 (60,1)	67 (58,8)	
MMF		94 (30,1)	59 (29,8)	35 (30,7)	0,867
Therapie mit CsA		283 (90,7)	181 (91,4)	102 (89,5)	0,570
Dauer der Therapie mit CsA		272,18 Tage	257,95 Tage	298,04 Tage	0,305
Therapie mit Tacrolimus		43 (13,8)	26 (13,1)	17 (14,9)	0,660

**Tabelle 13: Risikofaktoren für AKI - nicht signifikant in der Univariatanalyse**

Als **Baseline-Risikofaktoren für die AKI** haben sich in der Univariatanalyse der Komorbiditätsscore (P = 0,035), eine vorliegende arterielle Hypertonie (P = 0,021), eine vorbestehende CKD und eine einmalig eingeschränkte Nierenfunktion oder Proteinurie (eGFR < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder > 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> mit Proteinurie) vor der HSCT (P = 0,000) ergeben.

**In der Multivariatanalyse waren nur eine vorbestehende CKD und eine einmalig eingeschränkte Nierenfunktion oder Proteinurie vor der HSCT Baseline-Risikofaktoren für die Entwicklung einer AKI nach der HSCT** (P = 0,003; Odds Ratio (OR) 3,224; 95 % Konfidenzintervall (KI) 1,488-3,224 und P = 0,013; OR 3,635; 95 % KI 1,308-10,103).

**Andere Baseline-Risikofaktoren** wie Geschlecht, Alter, DM, Stammzellgewinnung, Konditionierung, HLA-Kompatibilität und Spender-Empfängerkonstellation unterschieden sich in den Gruppen der Patienten mit und ohne AKI nach der HSCT nicht.

**Als Risikofaktoren nach der HSCT für die Entwicklung einer AKI nach der HSCT** in der Univariatanalyse haben sich das Auftreten einer Sepsis (P = 0,001), ein bildgebendes Verfahren mit Röntgen-KM (P = 0,001), die Dauer der Therapie mit Tacrolimus (P = 0,009), die Anzahl der Spitzenspiegel bei Therapie mit CsA (P = 0,046) und Tacrolimus (P = 0,020) und die Dauer des Aufenthalts auf der ITS (P = 0,000) gezeigt.

**In der Multivariatanalyse haben sich eine Sepsis, ein bildgebendes Verfahren mit Röntgen-KM und die Dauer des Aufenthalts auf der ITS als Risikofaktoren für eine AKI ergeben** (P = 0,001; OR 2,097 95 % KI 1,178-3,733, P = 0,007; OR 2,134 95 % KI 1,234-3,690 und P = 0,034; OR 1,005 95 % KI 1,000-1,009). Die Dauer der Therapie mit Tacrolimus und die Anzahl der Spitzenspiegel bei Therapie mit CsA und Tacrolimus wurden in die Multivariatanalyse nicht eingeschlossen, weil die Voraussetzung 5-10 Ereignisse pro Variable nicht erfüllt war.

**Andere Risikofaktoren nach der HSCT** wie Chimärismus am Tag 14, Chimärismus zu einem späteren Zeitpunkt, Tag des neutrophilen Engraftments, CMV-Reaktivierung, aGVHD, Grad der aGVHD, cGVHD, Anzahl der bildgebenden Verfahren mit Röntgen-KM, MTX, MMF, Vancomycin, Therapie mit CsA und Tacrolimus und auch die Dauer der Therapie mit CsA haben sich **nicht als Risikofaktoren in der Univariatanalyse** für die Entwicklung einer AKI nach der HSCT gezeigt.

**Eine logistische Regression wurde als Multivariatanalyse der Risikofaktoren** für die Entwicklung einer AKI nach der HSCT erstellt. In die logistische Regressionsanalyse wurden nur Risikofaktoren eingeschlossen, die sich signifikant in der Univariatanalyse gezeigt haben. Die logistische Regression der Risikofaktoren für die AKI hat gezeigt, dass das Modell als

Ganzes (Chi-Quadrat (4) = 43,910, P = 0,000) signifikant ist. Haben die Patienten eine CKD vor der HSCT aufgewiesen, so hat sich die relative Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer AKI nach der HSCT ungefähr um den **Faktor 3** erhöht. **79,6 %** der Patienten mit CKD vor der HSCT haben eine AKI nach der HSCT aufgewiesen (39/49).

Haben die Patienten eine einmalig eingeschränkte Nierenfunktion oder Proteinurie vor der HSCT aufgewiesen, so hat die relative Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer AKI nach der HSCT um den **Faktor 3,6** zugenommen, war also vergleichbar mit dem Risikofaktor CKD. **84,4 %** der Patienten mit einmalig eingeschränkter Nierenfunktion oder Proteinurie vor der HSCT (27/32) haben eine AKI nach der HSCT entwickelt.

Ein bildgebendes Verfahren mit einem Röntgen-KM erhöhte die relative Wahrscheinlichkeit, eine AKI nach der HSCT zu entwickeln ungefähr um das **Zweifache**. Insgesamt 113 Patienten haben mindestens ein bildgebendes Verfahren mit Röntgen-KM nach der HSCT bekommen und bei **76,1 %** dieser Patienten ist eine AKI aufgetreten (86/113).

Entwickelten die Patienten nach der HSCT eine Sepsis, so hat sich die relative Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer AKI nach der HSCT ungefähr **verdoppelt**. Von den 106 Patienten mit Sepsis nach der HSCT ist es bei **76,4 %** (81/106) zu einer AKI gekommen.

Hat sich der Aufenthalt auf der ITS um einen Tag verlängert, so hat die relative Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer AKI nach der HSCT um **0,5 %** zugenommen. Der Aufenthalt auf der ITS bei den Patienten mit AKI betrug **103,5 Tage** und war im Vergleich mit der Aufenthaltsdauer auf der ITS bei Patienten ohne AKI (**77,14 Tage**) länger.

Der Komorbiditätsscore (P = 0,209) und die Diagnose arterielle Hypertonie vor der HSCT (P = 0,072) haben sich in der Multivariatanalyse als nicht signifikant für die Entwicklung einer AKI nach der HSCT erwiesen, wobei die arterielle Hypertonie nah an der Grenze zur Signifikanz mit einem P-Wert von 0,072 lag.

Laut Dokumentation haben 13 von 312 Patienten Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) erhalten. Davon haben 9 Patienten eine AKI nach der HSCT entwickelt. 2 Patienten haben Aminoglykoside bekommen und beide eine AKI entwickelt. 8 von 312 Patienten haben eine TMA nach der HSCT entwickelt, wovon 6 eine AKI gezeigt haben. 13 Patienten haben nach der HSCT eine VOD aufgewiesen und 12 davon eine AKI entwickelt. Es konnte eine Korrelation zwischen VOD und AKI festgestellt werden, die nicht sicher bewiesen werden konnte, weil eine der Voraussetzungen des Chi-Quadrat-Tests nicht erfüllt wurde.

Tabelle 14 zeigt, wie die Art der vor der HSCT häufig angewendeten Chemotherapeutika für die hämatologische Grunderkrankung mit dem Auftreten einer AKI nach der HSCT assoziiert ist.

<b>Chemotherapeutikum</b>	<b>alle Patienten (%)</b>	<b>mit AKI (%)</b>	<b>ohne AKI (%)</b>	<b>P-Wert</b>
Cytarabin	201 (64,4)	129 (65,2)	72 (63,2)	0,799
Daunorubicin	126 (40,3)	80 (40,4)	46 (40,4)	0,958
Azacitidin	81 (26)	48 (24,2)	33 (29)	0,338
Mitoxantron	53 (17)	34 (17,2)	19 (16,7)	0,936
Vincristin	52 (16,7)	32 (16,2)	20 (17,5)	0,727
Hydroxydaunorubicin	39 (12,5)	25 (12,7)	19 (16,7)	0,952
Melphalan	35 (11,2)	22 (11,1)	13 (11,4)	0,928
Bendamustin	32 (10,3)	17 (8,6)	15 (13,2)	0,191
Cisplatin	32 (10,3)	21 (10,6)	11 (9,6)	0,808

**Tabelle 14: Assoziation der vor der HSCT angewendeten Chemotherapeutika für die hämatologische Grunderkrankung mit einer AKI nach der HSCT**

Die Art der angewendeten Chemotherapie vor der HSCT hat sich hinsichtlich ihres Einflusses auf die Entwicklung einer AKI nach der HSCT als nicht signifikant erwiesen.

### 3.5 Risikofaktoren für die Entwicklung einer CKD nach der HSCT

Risikofaktoren	alle Patienten (% von 312)	mit CKD (% von 203)	ohne CKD (% von 109)	Univariat P-Wert	Multivariat P - Wert / OR (95%KI)
Alter	55,42 Jahre (19-75)	57,51 Jahre (19-75)	51,51 Jahre (19-73)	0,000	0,000 / 1,052 (1,025-1,081)
Sepsis	106 (34)	60 (29,6)	46 (42,2)	0,025	0,001 / 0,279 (0,127-0,609)
Durchschnittliche Anzahl der AKI	1,04	1,24	0,65	0,000	0,000 / 2,818 (1,813-4,380)
Dauer der Therapie mit CsA	272,18 Tage	338,84 Tage	140,98 Tage	0,000	0,001 / 1,003 (1,001-1,004)

**Tabelle 15:** Risikofaktoren für CKD - signifikant sowohl in der Univariatanalyse als auch in der Multivariatanalyse; OR – Odds – Ratio; KI – Konfidenzintervall

Risikofaktoren		alle Patienten (% von 312)	mit CKD (% von 203)	ohne CKD (% von 109)	Univariat P-Wert	Multivariat P - Wert
CKD und einmalig eingeschränkte Nierenfunktion oder Proteinurie vor HSCT	CKD	49 (15,7)	49 (24,1)	0 (0)	0,000	NS 0,813
	Einmalig eingeschränkte Nierenfunktion oder Proteinurie	32 (10,3)	27 (13,3)	5 (4,6)		
Konditionierung	Myeloablativ	116 (37,2)	65 (32)	51 (46,8)	0,010	NS 0,960
	Reduziert	196 (62,8)	138 (68)	58 (53,2)		
Chimärismus am Tag 14		80,91%	78,65%	85,80%	0,027	NS 0,155
AKI nach HSCT		198 (63,5)	144 (70,9)	54 (49,5)	0,000	NS 0,601
cGVHD		64 (20,5)	53 (26,1)	11 (10,1)	0,001	NS 0,173

**Tabelle 16: Risikofaktoren für CKD - signifikant in der Univariatanalyse, aber nicht signifikant in der Multivariatanalyse;** NS – nicht signifikant; einmalig eingeschränkte Nierenfunktion oder Proteinurie vor HSCT ist definiert als eGFR < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder > 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> mit Proteinurie.

Risikofaktoren		alle Patienten (% von 312)	mit CKD (% von 203)	ohne CKD (% von 109)	Univariat P – Wert	Multivariat
Tag des neutrophilen Engraftments		20,64 Tage	21,49 Tage	18,76 Tage	0,007	Nicht ein - geschlossen
Grad der aGVHD	Grad 1	63 (20,2)	48 (23,6)	15 (13,8)	0,022	Nicht ein - geschlossen
	Grad 2	51 (16,3)	37 (18,2)	14 (12,8)		
	Grad 3	22 (7,1)	15 (7,4)	7 (6,4)		
	Grad 4	29 (9,3)	13 (6,4)	16 (14,7)		
MTX	0 Gaben	98 (31,4)	57 (28,1)	41 (37,6)	0,021	Nicht ein - geschlossen
	3 Gaben	28 (9,0)	14 (6,9)	14 (12,8)		
	4 Gaben	186 (59,6)	132 (65)	54 (49,5)		
Dauer der Therapie mit Tacrolimus		198,29 Tage	281,62 Tage	62,88 Tage	0,003	Nicht ein - geschlossen

**Tabelle 17: Risikofaktoren für CKD - signifikant in der Univariatanalyse, aber nicht eingeschlossen in die Multivariatanalyse**

Risikofaktoren		alle Patienten (% von 312)	mit CKD (% von 203)	ohne CKD (% von 109)	Univariat P - Wert
Geschlecht	Männer	200 (64,1)	135 (66,5)	65 (59,6)	0,228
	Frauen	112 (35,9)	68 (33,5)	44 (40,4)	
Komorbiditätsscore	0	151 (48,4)	94 (46,3)	57 (52,3)	0,566
	1-2	99 (31,7)	66 (32,5)	33 (30,3)	
	≥3	62 (19,9)	43 (21,2)	19 (17,4)	
DM vor HSCT		51 (16,3)	38 (18,7)	13 (11,9)	0,122
Art. Hypertonie vor HSCT		117 (37,5)	84 (41,4)	33 (30,3)	0,061
Stammzellgewinnung	pBSCT	271(86,9)	178 (89,9)	93 (81,6)	0,556
	KMT	41 (13,1)	25 (12,6)	16(14)	
HLA-Kompatibilität	HLA-kompatibel 10/10	227(72,8)	149(73,4)	78 (71,6)	0,199
	HLA-inkompatibel 9/10	64 (20,5)	44 (21,7)	20 (18,3)	
	HLA-haploident	21(6,7)	10(4,9)	11(10,1)	

Risikofaktoren		alle Patienten (% von 312)	mit CKD (% von 203)	ohne CKD (% von 109)	Univariat P - Wert
Spender - Empfängerkonstellation	MSib	23 (7,4)	13 (6,4)	10 (9,2)	0,719
	MMSib	2 (0,6)	0 (0)	2 (1,8)	
	MUD	204 (65,4)	136 (67)	68 (62,4)	
	MMUD	62 (19,9)	44 (21,7)	18 (16,5)	
Chimärismus zum späteren Zeitpunkt		94,34 %	95,35 %	90,59 %	0,108
Grad der AKI	Grad 1	55 (17,6)	42 (20,6)	13 (11,9)	0,769
	Grad 2	79 (25,3)	56 (27,6)	23 (21,1)	
	Grad 3	64 (20,5)	46 (22,7)	18 (16,5)	
CMV-Reaktivierung		79 (25,3)	55 (27,1)	24 (22)	0,347
aGVHD		165 (52,9)	113(55,7)	52 (47,7)	0,179
Aufenthalt auf der ITS in Tagen insgesamt		93,87 Tage	97,31 Tage	87,46 Tage	0,238
Bildgebendes Verfahren mit einem Röntgen-KM		113 (36,2)	77 (38)	36 (33)	0,334
Anzahl der bildgebenden Verfahren mit einem Röntgen-KM		1,69	1,78	1,50	0,272
Vancomycin		15 (4,8)	9 (4,4)	6 (5,5)	0,660
MMF		94 (30,1)	56 (27,6)	38 (34,9)	0,182
Therapie mit CsA		283 (90,7)	185 (91,1)	98(89,9)	0,722
Anzahl der Spitzenspiegel bei der Therapie mit CsA		1,13	1,17	1,04	0,528
Therapie mit Tacrolimus		43 (13,8)	26 (12,8)	17 (15,6)	0,496
Anzahl der Spitzenspiegel bei der Therapie mit Tacrolimus		0,74	0,65	0,88	0,423

**Tabelle 18:Risikofaktoren für CKD - nicht signifikant in der Univariatanalyse;** CsA Spitzenspiegel im Blut ist definiert als ein Wert > 300 ng/ml und Tacrolimus Spitzenspiegel im Blut ist definiert als ein Wert > 20 ng/ml

**Baseline-Risikofaktoren für die Entwicklung einer CKD nach der HSCT** in der Univariatanalyse waren Alter ( $P = 0,000$ ), vorbestehende CKD, einmalig eingeschränkte Nierenfunktion oder Proteinurie vor der HSCT ( $P = 0,000$ ) und reduzierte Konditionierungstherapie ( $P = 0,010$ ).

**In der Multivariatanalyse war nur das Alter ein Baseline-Risikofaktor für eine CKD nach HSCT** ( $P = 0,000$ ; OR 1,052 95 %KI 1,025-1,081).

**Andere Baseline-Risikofaktoren** wie Geschlecht, Komorbiditätsscore, DM, arterielle Hypertonie, Stammzellgewinnung, HLA-Kompatibilität und Spender-Empfängerkonstellation haben sich in den Gruppen der Patienten mit CKD und ohne CKD nach der HSCT **nicht signifikant** unterschieden.

**In der Univariatanalyse waren Risikofaktoren für die CKD nach HSCT** Chimärismus am Tag 14 ( $P = 0,027$ ), Tag des neutrophilen Engraftments(0,007), die Abwesenheit einer Sepsis (0,025), das Auftreten einer AKI nach der HSCT ( $P = 0,000$ ), die durchschnittliche Anzahl der AKI ( $P = 0,000$ ), Grad der aGVHD ( $P = 0,022$ ), cGVHD ( $P = 0,001$ ), Therapie mit MTX ( $P = 0,021$ ), Dauer der Therapie mit CsA ( $P = 0,000$ ) und Dauer der Therapie mit Tacrolimus ( $P = 0,003$ ).

**Unabhängige Risikofaktoren für die CKD nach HSCT in der Multivariatanalyse waren die Abwesenheit einer Sepsis, die Anzahl der AKI und die Dauer der Therapie mit CsA** ( $P = 0,001$ ; OR 0,279 95 % KI 0,127-0,609;  $P = 0,000$ ; OR 2,818 95 % KI 1,813 -4,380 und  $P = 0,001$ ; OR 1,003 95 % KI 1,001 – 1,004). Tag des neutrophilen Engraftments, Grad der aGVHD, Therapie mit MTX und Dauer der Therapie mit Tacrolimus wurden in die Multivariatanalyse nicht eingeschlossen, weil die Voraussetzung von 5-10 Ereignissen pro Variable nicht erfüllt wurde.

**Andere Risikofaktoren nach der HSCT** wie Chimärismus zu einem späteren Zeitpunkt, Grad der AKI, CMV-Reaktivierung, aGVHD, Dauer des Aufenthalts auf der ITS, bildgebendes Verfahren mit Röntgen-KM, Anzahl der bildgebenden Verfahren mit Röntgen-KM, Therapie mit Vancomycin, Therapie mit MMF, Therapie mit CsA und Tacrolimus und auch die Anzahl der Spitzenspiegel bei der Therapie mit CsA und Tacrolimus haben sich in den Gruppen der Patienten mit CKD und ohne CKD nach der HSCT **nicht signifikant** unterschieden.

**Die logistische Regressionsanalyse** hat gezeigt, dass das Modell als Ganzes signifikant ist (Chi-Quadrat (4) = 63,187,  $P = 0,000$ ). Ist das Alter der Patienten um ein Jahr höher, so steigt auch die relative Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer CKD nach der HSCT um **5,2 %**. Patienten mit CKD nach der HSCT haben im Vergleich zu Patienten ohne CKD ein höheres

Durchschnittsalter aufgewiesen (**57,51** Jahre bei den Patienten mit CKD und **51,51** Jahre bei den Patienten ohne CKD).

Wenn die Dauer der Therapie mit CsA um einen Tag länger war, so erhöhte sich die relative Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer CKD nach der HSCT um **0,3 %**. Patienten mit CKD (**338,84 Tage**) haben verglichen mit den Patienten ohne CKD (**140,98 Tage**) länger CsA bekommen.

Jede weitere AKI erhöhte die relative Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer CKD ungefähr um das **2,8fache**. In der Gruppe der Patienten mit CKD hat sich eine signifikant höhere durchschnittliche Anzahl von AKI (1,24) im Vergleich mit den Patienten ohne CKD (0,65) gezeigt.

Patienten mit Sepsis wiesen eine ungefähr **4fach** niedrigere relative Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer CKD im Vergleich mit den Patienten ohne Sepsis auf. **69,4 %** der Patienten ohne Sepsis haben eine CKD nach der HSCT (143/206) und etwa **56,6 %** der Patienten mit Sepsis haben eine CKD nach der HSCT entwickelt (60/106).

Das Auftreten einer AKI nach der HSCT ( $P = 0,601$ ), ein Chimärismus am Tag 14 weniger als 100 % ( $P = 0,155$ ), eine cGVHD ( $P = 0,173$ ), eine CKD vor der HSCT ( $P = 0,813$ ) und dosisreduzierte Konditionierung ( $P = 0,960$ ) waren **in der Multivariatanalyse nicht signifikant**. Von den 13 Patienten, die Nichtsteroidale Antirheumatika nach der HSCT bekommen haben, haben 8 Patienten eine CKD entwickelt. Beide Patienten, die mit Aminoglykosiden therapiert wurden, haben eine CKD nach der HSCT aufgewiesen. Von den 8 Patienten mit TMA haben 6 Patienten eine CKD nach der HSCT entwickelt. Die 10 der 13 Patienten mit VOD haben eine CKD bekommen.

Die nächste Tabelle (Tab. 19) zeigt, wie die Art der vor der HSCT am häufigsten angewendeten Chemotherapeutika für die Behandlung der hämatologischen Grunderkrankung vor der HSCT mit dem Auftreten einer CKD nach der HSCT assoziiert ist.

<b>Chemotherapeutikum</b>	<b>Alle Patienten (% von 312)</b>	<b>Mit CKD (% von 203)</b>	<b>Ohne CKD (% von 109)</b>	<b>P-Wert</b>
Cytarabin	201 (64,4)	124 (61,1)	77 (70,6)	0,063
<b>Daunorubicin</b>	<b>126 (40,3)</b>	<b>73 (36,0)</b>	<b>53 (48,6)</b>	<b>0,034</b>
Azacitidin	81 (26)	60 (29,6)	21 (19,3)	0,056
Mitoxantron	53 (17)	33 (16,3)	20 (18,3)	0,630
Vincristin	52 (16,7)	34 (16,7)	18 (16,5)	0,873
Hydroxydaunorubicin	39 (12,5)	27 (13,3)	12 (11)	0,683
Melphalan	35 (11,2)	21 (10,3)	14 (12,8)	0,706
Bendamustin	32 (10,3)	24 (11,8)	8 (7,3)	0,095
Cisplatin	32 (10,3)	21 (10,3)	11 (10,1)	0,928

**Tabelle 19: Assoziation der vor der HSCT angewendeten Chemotherapeutika mit einer CKD nach der HSCT**

Von den am häufigsten angewendeten Chemotherapeutika vor der HSCT hat nur Daunorubicin eine signifikante Assoziation mit einer CKD bzw. dem Fehlen einer CKD nach der HSCT gezeigt. In der Gruppe der Patienten ohne CKD lag eine vorbestehende Therapie mit Daunorubicin bei 48,6 % (53/109) vor, wohingegen diese nur bei 36 % (73/203) der Patienten mit CKD gefunden wurde (P = 0,034, signifikant). Azacitidin zeigte sich mit einem P-Wert 0,056 als nicht signifikant, dennoch lag der Wert nah an der Grenze. Alle anderen Chemotherapeutika haben sich als nicht signifikant für die CKD erwiesen.

### 3.6 Risikofaktoren für delta-eGFR innerhalb des ersten Jahres nach der HSCT

Ein eGFR-Verlust von mehr als 15 ml/min (50 % einer CKD-Stufe) innerhalb eines Jahres nach HSCT ist weit überproportional im Vergleich zu Gesunden und stellt damit neben den AKI- und CKD-Kriterien ein weiteres Kriterium für eine deutliche Nierenschädigung dar, weswegen wir Risikofaktoren für diesen „Cut Point“ noch zusätzlich untersuchten. Um die Risikofaktoren für eine eGFR-Reduktion innerhalb des ersten Jahres (delta-eGFR) nach der Transplantation zu untersuchen, haben wir den Unterschied zwischen dem Vorwert der eGFR und dem Wert der eGFR ein Jahr nach der HSCT für jeden Patienten berechnet und die Patienten nach ihrer eGFR-Reduktion in 2 Gruppen eingeteilt – 1. Gruppe:  $\text{delta-eGFR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  und 2. Gruppe:  $\text{delta-eGFR} \geq 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Die Gruppe der Patienten mit  $\text{delta-eGFR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  bestand aus 75 Patienten und die Gruppe mit  $\text{delta-eGFR} \geq 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  aus 32 Patienten. Die beiden Gruppen bestanden aus insgesamt 107 Patienten. Bei etwa 148 Patienten war ein Wert der eGFR im Jahr 1 bekannt, bei 41 dieser 148 Patienten waren jedoch keine Vorwerte vorhanden. Die nachfolgende Tabelle (Tab. 20) gibt Auskunft über die Risikofaktoren, die sich als signifikant für eine  $\text{delta-eGFR} \geq 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  innerhalb des ersten Jahres nach der HSCT sowohl in der Univariatanalyse als auch in der Multivariatanalyse erwiesen haben.

<b>Risikofaktoren</b>	<b>Alle Patienten (% von 312)</b>	<b>delta-eGFR ≥15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (% von 32)</b>	<b>delta-eGFR &lt;15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (% von 75)</b>	<b>Univariat P-Wert</b>	<b>Multivariat P-Wert/OR (95 %KI)</b>
Sepsis	106 (34)	15 (46,9)	14 (18,7)	0,003	0,006 / 3,692 (1,455-9,387)
aGVHD	165 (52,9)	22 (68,8)	32 (42,7)	0,013	0,025 / 2,831 (1,139-7,035)

**Tabelle 20: Risikofaktoren für delta-eGFR innerhalb des ersten Jahres nach der HSCT - signifikant sowohl in der Univariatanalyse als auch in der Multivariatanalyse;**

OR – Odds – Ratio; KI – Konfidenzintervall; delta eGFR ist definiert als Unterschied zwischen eGFR-Vorwert und eGFR-Wert im Jahr 1

<b>Risikofaktoren</b>	<b>Alle Patienten (% von 312)</b>	<b>delta-eGFR ≥15(% von 32)</b>	<b>delta-eGFR &lt;15 (% von 75)</b>	<b>Univariat P-Wert</b>	<b>Multivariat P-Wert</b>
Art. Hypertonie vor der HSCT	117 (37,5)	17 (53,1)	24 (32)	0,040	NS 0,078
AKI nach der HSCT	198 (63,5)	27 (84,4)	46 (61,3)	0,019	NS 0,056
Aufenthalt auf der ITS in Tagen insgesamt	93,87 Tage	126,19 Tage	80,15 Tage	0,035	NS 0,131
Bildgebendes Verfahren mit Röntgen-KM	113 (36,2)	20 (62,5)	29 (38,7)	0,023	NS 0,112

**Tabelle 21: Risikofaktoren für delta-eGFR innerhalb des ersten Jahres nach der HSCT - signifikant in der Univariatanalyse, aber nicht signifikant in der Multivariatanalyse;**

NS – nicht signifikant; delta-eGFR ist definiert als Unterschied zwischen eGFR-Vorwert und eGFR-Wert im Jahr 1

Risikofaktoren		Alle Patienten (% von 312)	delta-eGFR ≥15 (% von 32)	delta-eGFR <15 (% von 75)	Univariat P-Wert	Multivariat
Stammzellgewinnung	pBSCT	271 (86,9)	27 (84,4)	72 (96)	0,036	Nicht ein - geschlossen
	KMT	41 (13,1)	5 (15,6)	3 (4)		

**Tabelle 22: Risikofaktoren für delta-eGFR innerhalb des ersten Jahres nach der HSCT - signifikant in der Univariatanalyse, aber nicht eingeschlossen in die Multivariatanalyse;**

delta eGFR ist definiert als Unterschied zwischen eGFR-Vorwert und eGFR-Wert im Jahr 1

Risikofaktoren		Alle Patienten (% von 312)	delta-eGFR ≥15 (% von 32)	delta-eGFR <15 (% von 75)	Univariat P-Wert
Geschlecht	Männer	200 (64,1)	22 (68,8)	48 (64)	0,636
	Frauen	112 (35,9)	10 (31,3)	27 (36)	
Alter		55,42 Jahre (19-75)	58,13 Jahre (24-71)	54,88 Jahre (21-75)	0,250
Komorbiditätsscore	0	151 (48,4)	16 (50)	43 (57,3)	0,634
	1-2	99 (31,7)	9 (28,1)	21 (28)	
	≥3	62 (19,9)	7 (21,9)	11 (14,7)	
DM vor der HSCT		51 (16,3)	6 (18,6)	9 (12)	0,357
CKD und einmalig eingeschränkte Nierenfunktion oder Proteinurie vor HSCT	CKD vor HSCT	49 (15,7)	9 (28,1)	11 (14,7)	0,254
	einmalig eingeschränkte Nierenfunktion oder Proteinurie vor HSCT	32 (10,3)	3 (9,4)	7 (9,3)	
Konditionierung	myeloablativ	116 (37,2)	7 (21,9)	27 (36)	0,151
	reduziert	196 (62,8)	25 (78,1)	48 (64)	
CMV-Reaktivierung		79 (25,3)	13 (40,6)	22 (29,3)	0,254

Risikofaktoren		Alle Patienten (% von 312)	delta-eGFR ≥ 15 (% von 32)	delta-eGFR < 15 (% von 75)	Univariat P-Wert
HLA-Kompatibilität	HLA-kompatibel 10/10	227 (72,8)	25 (78,1)	59 (78,6)	0,101
	HLA-inkompatibel 9/10	64 (20,5)	4 (12,5)	15 (20)	
	HLA-haploident	21 (6,7)	3 (9,4)	1 (1,8)	
Spender- Empfängerkonstellation	MSib	23 (7,4)	0 (0)	9 (12)	0,076
	MMSib	2 (0,6)	0 (0)	0 (0)	
	MUD	204 (65,4)	25 (78,1)	50 (66,7)	
	MMUD	62 (19,9)	4 (12,5)	15 (20)	
Grad der AKI	Grad 1	55 (17,6)	5 (5,6)	19 (25,3)	0,130
	Grad 2	79 (25,3)	13 (40,6)	17 (22,7)	
	Grad 3	64 (20,5)	9 (28,1)	10 (13,3)	
Anzahl der AKI nach der HSCT		1,04	1,63	1,08	0,051
Chimärismus am Tag 14		80,91 %	78,92 %	82,41 %	0,492
Chimärismus zum späteren Zeitpunkt		94,34 %	98,08 %	95,76 %	0,379
Tag des neutrophilen Engraftments		20,64 Tage	22,19 Tage	19,58 Tage	0,101
cGVHD		64 (20,5)	13 (40,6)	21 (28)	0,101
Durchschnittliche Anzahl der bildgebenden Verfahren mit Röntgen-KM		1,69	2,20	1,90	0,509

Risikofaktoren		Alle Patienten (% von 312)	delta-eGFR ≥ 15 (% von 32)	delta-eGFR < 15 (% von 75)	Univariat P-Wert
Grad der aGVHD	Grad 1	63 (20,2)	14 (43,8)	17 (22,7)	0,407
	Grad 2	51 (16,3)	6 (18,8)	7 (9,3)	
	Grad 3	22 (7,1)	2 (6,3)	5 (6,7)	
	Grad 4	29 (9,3)	0 (0)	3 (4)	
cGVHD		64 (20,5)	13(40,6)	21(28)	0,101
Therapie mit MTX	0 Gaben	98 (31,4)	10 (31,3)	21 (28)	0,282
	3 Gaben	28 (9,0)	1 (3,1)	10(13,3)	
	4 Gaben	186 (59,6)	21 (65,6)	44 (58,7)	
Therapie mit MMF		94 (30,1)	7 (21,9)	22 (29,3)	0,427
Vancomycin		15 (4,8)	1 (3,1)	3 (4)	0,827
Therapie mit CsA		283 (90,7)	29 (90,6)	73 (97,3)	0,132
Dauer der Therapie mit CsA		272,18 Tage	481,38 Tage	390,71 Tage	0,261
Anzahl der Spitzenspiegel von CsA		1,13	1,14	1,11	0,941
Therapie mit Tacrolimus		43 (13,8)	6 (18,8)	6 (8)	0,107
Dauer der Therapie mit Tacrolimus		198,29 Tage	344,50 Tage	333,00 Tage	0,956
Anzahl der Spitzenspiegel von Tacrolimus		0,74	1,00	0,50	0,395

**Tabelle 23:Risikofaktoren für delta-eGFR innerhalb des ersten Jahres nach der HSCT - nicht signifikant in der Univariatanalyse**

**Baseline-Risikofaktoren in der Univariatanalyse für die Entwicklung einer delta-eGFR  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> innerhalb des ersten Jahres nach der HSCT** waren das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie vor der HSCT (P = 0,040) und eine Knochenmarktransplantation (0,036). Eine Knochenmarktransplantation als Risikofaktor konnten wir aber nicht sicher beweisen, weil eine der Voraussetzungen des Chi-Quadrat-Tests nicht erfüllt war.

**In der Multivariatanalyse war keiner der Baseline-Risikofaktoren signifikant für die Entwicklung einer delta-eGFR  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> innerhalb des ersten Jahres nach der HSCT.**

**Andere Baseline-Risikofaktoren** wie Geschlecht, Alter, DM, Komorbiditätsscore, vorbestehende CKD, einmalig eingeschränkte Nierenfunktion oder Proteinurie vor der HSCT, Konditionierung, HLA-Kompatibilität und Spender-Empfängerkonstellation haben sich in den Gruppen der Patienten mit einer delta-eGFR  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und einer delta-eGFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> innerhalb des ersten Jahres nach der HSCT **nicht signifikant unterschieden.**

**Risikofaktoren nach der HSCT in der Univariatanalyse für die Entwicklung einer delta-eGFR  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ein Jahr nach der HSCT** waren Sepsis (P = 0,003), aGVHD (0,013), ein bildgebendes Verfahren mit einem Röntgen-KM (P = 0,023), das Auftreten einer AKI (0,019) und die Dauer des Aufenthalts auf der ITS (P = 0,035).

**In der Multivariatanalyse haben sich nur Sepsis und aGVHD als Risikofaktoren nach der HSCT für die Entwicklung einer delta-eGFR  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> innerhalb des ersten Jahres nach der HSCT gezeigt** (P = 0,006; OR 3,692 95 % KI 1,455 -9,387 und P = 0,025; OR 2,831 95 % KI 1,139 -7,035).

**Andere Risikofaktoren nach der HSCT** wie Chimärismus am Tag 14, Chimärismus zu einem späteren Zeitpunkt, Tag des neutrophilen Engraftments, Grad der AKI, durchschnittliche Anzahl der AKI, CMV-Reaktivierung, Grad der aGVHD, cGVHD, Anzahl der bildgebenden Verfahren mit Röntgen-KM, Therapie mit Vancomycin, Therapie mit MMF, Therapie mit CsA und Tacrolimus, Dauer der Therapie mit CsA und Tacrolimus und auch die Anzahl der Spitzenspiegel bei der Therapie mit CsA und Tacrolimus haben sich in den Gruppen der Patienten mit einer delta-eGFR  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und einer delta-eGFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> innerhalb des ersten Jahres nach der HSCT **nicht signifikant unterschieden.**

Haben die Patienten eine aGVHD nach der HSCT entwickelt, so stieg die relative Wahrscheinlichkeit für eine Reduktion der eGFR  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> innerhalb des ersten Jahres nach der HSCT um das **2,8fache**.

**40,7 %** der Patienten (22/54) mit aGVHD haben eine delta-eGFR  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> innerhalb des ersten Jahres nach der HSCT aufgewiesen und etwa **18,9 %** der Patienten (10/53) ohne aGVHD haben eine delta-eGFR  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> innerhalb des ersten Jahres nach der HSCT gezeigt.

Wenn die Patienten eine Sepsis innerhalb des ersten Jahres nach der HSCT entwickelt haben, wiesen sie ungefähr eine **3,7Mal** höhere relative Wahrscheinlichkeit für eine eGFR-Reduktion  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nach einem Jahr auf, verglichen mit Patienten ohne Sepsis. Bei **51,7 %** der Patienten mit Sepsis (15/29) hat sich eine delta-eGFR  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> innerhalb des ersten Jahres nach der HSCT gezeigt, wohingegen nur **21,8 %** von den Patienten (17/78) ohne Sepsis eine delta-eGFR  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> aufgewiesen haben.

Das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie vor der HSCT (P = 0,078), eine AKI nach der HSCT (P = 0,056), ein bildgebendes Verfahren mit einem Röntgen-KM nach der HSCT (P = 0,112) und ein längerer Aufenthalt auf der ITS (P = 0,131) waren **in der Multivariatanalyse nicht signifikant für eine eGFR-Reduktion  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>**. Eine vorliegende arterielle Hypertonie vor der HSCT mit einem P-Wert von **0,078** und eine AKI nach der HSCT mit einem P-Wert von **0,056** waren aber nah an der Grenze zur Signifikanz.

Von den 13 Patienten, die mit Nichtsteroidalen Antirheumatika therapiert wurden, haben 7 Patienten eine delta-eGFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> innerhalb des ersten Jahres nach der HSCT entwickelt und kein Patient eine delta-eGFR  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Von den 2 Patienten, die Aminoglykoside bekommen haben, hat einer eine delta-eGFR  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> aufgewiesen. TMA und VOD haben sich in der Univariatanalyse als Risikofaktoren für eine delta-eGFR  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> gezeigt (P = 0.029 bzw. P = 0.029). Sie konnten aber nicht sicher bewiesen werden, weil eine der Voraussetzungen des Chi-Quadrat-Tests nicht erfüllt war. 2 der Patienten mit TMA und auch 2 Patienten mit VOD haben eine delta-eGFR  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> innerhalb des ersten Jahres nach der HSCT aufgewiesen. Keiner der Patienten mit TMA und VOD hat delta-eGFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> aufgewiesen.

### 3.7 Risikofaktoren für Mortalität

Risikofaktoren	Alle Patienten (% von 312)	Verstorben (% von 127)	Nicht verstorben (% von 185)	Univariat P-Wert	Multivariat P-Wert / OR (95 % KI)
Sepsis	106 (34)	59 (46,5)	47 (25,4)	0,000	0,018/3,692 (1,248 - 10,920)

**Tabelle 24: Risikofaktoren für Mortalität nach HSCT - signifikant sowohl in der Univariatanalyse als auch in der Multivariatanalyse; OR – Odds – Ratio; KI – Konfidenzintervall**

Risikofaktoren		Alle Patienten (% von 312)	Verstorben (% von 127)	Nicht verstorben (% von 185)	Univariat P-Wert	Multivariat P-Wert
Stammzell- gewinnung	pBSCT	271 (86,9)	99 (78)	172 (93)	0,000	NS 0,470
	KMT	41 (13,1)	28 (22)	13 (7)		
Chimärismus zum späteren Zeitpunkt		94,34 %	89,11 %	96,81 %	0,022	NS 0,968
Grad der AKI	Grad 1	55 (17,6)	15 (11,8)	40 (21,6)	0,010	NS 0,181
	Grad 2	79 (25,3)	39 (30,7)	40 (21,6)		
	Grad 3	64 (20,5)	34 (26,8)	30 (16,2)		
Anzahl der AKI		1,04	1,25	0,89	0,007	NS 0,166
Grad der aGVHD	Grad 1	63 (20,2)	21 (16,5)	42 (22,7)	0,001	NS 0,186
	Grad 2	51 (16,3)	18 (14,2)	33 (17,8)		
	Grad 3	22 (7,1)	11 (8,7)	11 (6)		
	Grad 4	29 (9,3)	22 (17,3)	7 (3,8)		
Aufenthalt auf der ITS in Tagen insgesamt		93,87 Tage	114,28 Tage	80,29 Tage	0,000	NS 0,925
Bildgebendes Verfahren mit Röntgen-KM		113 (36,2)	55 (43,3)	58 (31,4)	0,026	NS 0,197
Dauer der Therapie mit CsA		272,18 Tage	134,90 Tage	360,19 Tage	0,000	NS 0,054

**Tabelle 25: Risikofaktoren für Mortalität nach HSCT - signifikant in der Univariatanalyse, aber nicht signifikant in der Multivariatanalyse; NS – nicht signifikant**

<b>Risikofaktoren</b>	<b>Alle Patienten (% von 312)</b>	<b>Verstorben (% von 127)</b>	<b>Nicht verstorben (% von 185)</b>	<b>Univariat P-Wert</b>	<b>Multivariat</b>
cGVHD	64 (20,5)	12 (9,4)	52 (28,1)	0,000	Nicht eingeschlossen
Dauer der Therapie mit Tacrolimus	198,29 Tage	85,25 Tage	301,05 Tage	0,012	Nicht eingeschlossen

**Tabelle 26: Risikofaktoren für Mortalität nach HSCT - signifikant in der Univariateanalyse und nicht eingeschlossen in die Multivariateanalyse**

Risikofaktoren		Alle Patienten (% von 312)	Verstorben (% von 127)	Nicht verstorben (% von 185)	Univariat P - Wert
Geschlecht	Männer	200 (64,1)	74 (58,3)	126 (68,1)	0,081
	Frauen	112 (35,9)	53 (41,7)	59 (31,9)	
Alter		55,42 Jahre (19 - 75)	56,35 Jahre (19 - 73)	54,82 Jahre (19 - 75)	0,304
Komorbiditäts-Score	0	151 (48,4)	54 (42,5)	97(52,4)	0,236
	1 - 2	99 (31,7)	44 (34,7)	55 (29,7)	
	≥ 3	62 (19,9)	29 (22,8)	33 (17,8)	
DM vor HSCT		51 (16,3)	26 (20,5)	25 (13,5)	0,107
Art. Hypertonie vor HSCT		117 (37,5)	46 (36,2)	71 (38,4)	0,672
CKD vor HSCT und einmalig eingeschränkte Nierenfunktion oder Proteinurie vor HSCT	CKD vor HSCT	49 (15,7)	20 (15,7)	29 (15,6)	0,531
	Einmalig eingeschränkte Nierenfunktion oder Proteinurie vor HSCT	32 (10,3)	16 (12,6)	16 (8,6)	
Konditionierung	myeloablativ	116 (37,2)	54 (42,5)	62 (33,5)	0,114
	reduziert	196 (62,8)	73 (57,5)	123(66,5)	
HLA Kompatibilität	HLA-kompatibel 10/10	227 (72,8)	86 (67,7)	141 (76,2)	0,081
	HLA-inkompatibel 9/10	64 (20,5)	28 (22)	36(19,5)	
	HLA-haploident	21 (6,7)	13 (10,2)	8 (4,3)	

Risikofaktoren		Alle Patienten (% von 312)	Verstorben (% von 127)	Nicht verstorben (% von 185)	Univariat P-Wert
Spender - Empfängerkonstellation	MSib	23 (7,4)	12 (9,5)	11(6)	0,328
	MMSib	2 (0,6)	0 (0)	2 (1,1)	
	MUD	204 (65,4)	74 (58,3)	130 (70,3)	
	MMUD	62 (19,9)	28 (22,1)	34 (18,4)	
MTX	0 Gaben	98 (31,4)	48 (37,8)	50 (27)	0,097
	3 Gaben	28 (9,0)	9 (7,1)	19 (10,3)	
	4 Gaben	186 (59,6)	70 (55,1)	116 (62,7)	
Chimärismus am Tag 14		80,91 %	78,56 %	82,21 %	0,247
Tag des neutrophilen Engraftments		20,64 Tage	21,19 Tage	20,31 Tage	0,373
AKI nach HSCT		198 (63,5)	88 (69,3)	110 (59,5)	0,087
CMV-Reaktivierung		79 (25,3)	29 (22,8)	50 (27)	0,388
aGVHD		165 (52,9)	72 (56,7)	93(50,2)	0,245
Anzahl der bildgebenden Verfahren mit Röntgen-KM		1,69	1,58	1,79	0,373
Vancomycin		15 (4,8)	9 (7,1)	6 (3,2)	0,122
MMF		94 (30,1)	42 (33,1)	52 (28,1)	0,311
Therapie mit CsA		283 (90,7)	111 (87,4)	172 (93)	0,066
Anzahl der Spitzenspiegel von CsA		1,13	1,26	1,04	0,263
Therapie mit Tacrolimus		43 (13,8)	20 (15,7)	23 (12,4)	0,336
Anzahl der Spitzenspiegel von Tacrolimus		0,74	0,70	0,82	0,678

**Tabelle 27:Risikofaktoren für Mortalität nach HSCT - nicht signifikant in der Univariatanalyse;** einmalig eingeschränkte Nierenfunktion oder Proteinurie vor der HSCT ist definiert als eGFR < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder > 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> mit Proteinurie vor der HSCT; Spitzenspiegel von CsA ist definiert als ein Wert > 300 ng/ml; Spitzenspiegel von Tacrolimus ist definiert als ein Wert > 20 ng/ml.

**Von den Baseline-Risikofaktoren** hat sich in der Univariateanalyse nur die Knochenmarktransplantation ( $P = 0,000$ ) als signifikant für die Mortalität gezeigt. Die Knochenmarktransplantation war in der Multivariateanalyse aber nicht signifikant ( $P = 0,470$ ). **Andere Baseline-Risikofaktoren** wie Geschlecht, Alter, DM, arterielle Hypertonie, Komorbiditätsscore, Konditionierung, HLA-Kompatibilität und Spender-Empfängerkonstellation haben sich in den Gruppen der verstorbenen und der nicht verstorbenen Patienten **nicht signifikant unterschieden**.

**Signifikante Risikofaktoren nach der HSCT für die Mortalität in der Univariateanalyse** waren Chimärismus zu einem späteren Zeitpunkt ( $P = 0,022$ ), Sepsis ( $P = 0,000$ ), Grad der AKI ( $P = 0,010$ ), Anzahl der AKI ( $P = 0,007$ ), Grad der aGVHD ( $P = 0,001$ ), die Abwesenheit einer cGVHD ( $P = 0,000$ ), Dauer des Aufenthalts auf der ITS ( $P = 0,000$ ), ein bildgebendes Verfahren mit Röntgen-KM ( $P = 0,026$ ), Dauer der Therapie mit CsA ( $P = 0,000$ ) und Dauer der Therapie mit Tacrolimus ( $P = 0,012$ ).

**Andere Risikofaktoren nach der HSCT** wie Chimärismus am Tag 14, Tag des neutrophilen Engraftments, das Auftreten einer AKI, CMV-Reaktivierung, aGVHD, Anzahl der bildgebenden Verfahren mit Röntgen-KM, Therapie mit MTX, Therapie mit MMF, Therapie mit Vancomycin, Therapie mit CsA und Tacrolimus und die Anzahl der Spitzenspiegel bei der Therapie mit CsA und Tacrolimus haben sich in den Gruppen der verstorbenen und der nicht verstorbenen Patienten **nicht signifikant unterschieden**.

**In der Multivariateanalyse hat sich nur die Sepsis als Risikofaktor für die Mortalität nach der HSCT gezeigt** ( $P = 0,018$ ; OR 3,692 95 % KI 1,248 -10,920).

Haben die Patienten eine Sepsis nach der HSCT bekommen, so stieg die relative Wahrscheinlichkeit für Mortalität ungefähr um den Faktor **3,7. 56,2 %** (59/105) der Patienten, die eine Sepsis nach der HSCT entwickelt haben, sind verstorben und etwa **33 %** (68/206) der Patienten ohne Sepsis sind verstorben.

**Andere Risikofaktoren** nach der HSCT wie Knochenmarktransplantation ( $P = 0,470$ ), Chimärismus zu einem späteren Zeitpunkt ( $P = 0,968$ ), Grad der AKI (0,181), Anzahl der AKI ( $P = 0,166$ ), Grad der aGVHD ( $P = 0,186$ ), Dauer des Aufenthalts auf der ITS ( $P = 0,925$ ), bildgebendes Verfahren mit Röntgen-KM ( $P = 0,197$ ) und Dauer der Therapie mit CsA (0,054) waren **in der Multivariateanalyse nicht signifikant**. Allerdings war die Dauer der Therapie mit CsA sehr nah an der Grenze zur Signifikanz ( $P = 0,054$ ). cGVHD und Dauer der Therapie mit Tacrolimus wurden in die Multivariateanalyse nicht eingeschlossen, weil eine Voraussetzung nicht erfüllt war.

## 4 Diskussion

Diese retrospektive Studie hat im Vergleich zu vielen früheren Studien ein großes Patientenkollektiv mit insgesamt 312 Patienten. Mit einem Durchschnittsalter von 55,42 Jahren zeigte sich die Patientenpopulation in der vorliegenden Dissertation als eine der ältesten Patientenpopulationen, verglichen mit den bisherigen Studien. Das Überwiegen des männlichen Geschlechts (64,1 % Männer bzw. 35,9 % Frauen) und der peripheren Blutstammzelltransplantationen (86,9 % pBSCT bzw. 13,1 % KMT) hat sich bereits in den vorherigen Studien ergeben. In keiner anderen Studie zur Nierenschädigung bei stammzelltransplantierten Patienten war der Anteil der Erkrankungen AML (51,3 %) und MDS (15,4 %) so hoch.

In der vorliegenden Dissertation wurde bei der Auswertung, verglichen mit den Vorstudien, auf folgende Dinge besonders geachtet:

- 1) Es ist eine der wenigen Studien, in der die Schweregrade der AKI anhand der KDIGO-Klassifikation bestimmt wurden (Canet 2014, Lopes 2016);
- 2) Keine frühere Studie hat eine ähnlich detaillierte Verteilung der Patienten in CKD-Gruppen nach der HSCT im Hinblick auf eine vorbestehende CKD/eingeschränkte Nierenfunktion oder Proteinurie vor der HSCT und eine ausführliche Beschreibung der CKD-Grade vor und nach der HSCT vollzogen;
- 3) Keine vorherige Studie hat per KDIGO-Definition eine vorbestehende CKD/eingeschränkte Nierenfunktion oder Proteinurie vor der HSCT erfasst;
- 4) Die erste Studie, die die Risikofaktoren für eine standardisierte eGFR-Verschlechterung innerhalb des ersten Jahres nach der HSCT evaluiert hat;
- 5) Die einzige Studie, die die Auswirkung der einzelnen Chemotherapeutika für die hämatologische Grunderkrankung vor der HSCT auf die AKI und CKD nach der HSCT untersucht hat.

### 4.1 Inzidenz der AKI, der CKD und der Mortalität

Die Inzidenz der AKI in der vorliegenden Studie lag bei 63,5 %, dies entspricht 198 von 312 Patienten. Diese Inzidenz war im Vergleich zu den Studien nach HSCT mit ausschließlich dosisreduzierter Konditionierung (Lopes et al., 2008 und Piñana et al., 2009) diskret höher (53,6 % bzw. 52 %) und niedriger im Vergleich zu den Studien nach HSCT mit ausschließlich myeloablativer Konditionierung niedriger (92 % bzw. 93,4 %) (Parikh et al., 2002; Kersting et al.,

2007a). In unserer Studie war die Inzidenz der AKI 1 - 17,62 % (55/312), der AKI 2 - 25,32 % (79/312) und der AKI 3 - 20,51 % (64/312). Ähnliche Verteilungen der Schweregrade der AKI zeigten sich in den meisten anderen Studien nach HSCT (Parikh et al., 2004; Sehgal et al., 2017), wobei eine Studie mit dosisreduzierter Konditionierung (Piñana et al., 2009) eine deutlich niedrigere Inzidenz der AKI Schweregrade 2 und 3, verglichen mit unserer Studie (9,6 % versus 45,83 %), aufgewiesen hat.

Die Inzidenz der Dialysepflichtigkeit lag bei unseren Patienten mit AKI bei 4,04 %. Diese Inzidenz war einerseits höher verglichen mit der Studie von Kersting et al. nach HSCT mit myeloablativer Konditionierung (1,1 %), andererseits viel niedriger verglichen mit der Studie von Parikh et al. nach HSCT mit myeloablativer Konditionierung (33 %) und im Einklang mit der Studie von Parikh et al. nach HSCT mit nicht-myeloablativer Konditionierung (4,4 %) (Parikh et al., 2002; Parikh et al., 2004; Kersting et al., 2007a).

Die Inzidenz der CKD in unserer Studie lag bei 65,1 % (203/312 Patienten). 15,7 % der Patienten (49/312) mit CKD nach der HSCT hatten bereits eine CKD vor der HSCT. 40,7 % (127/312 Patienten) haben eine neue CKD nach der HSCT entwickelt, wiesen aber eine normale Nierenfunktion vor der HSCT auf. 8,7 % (27/312 Patienten) haben eine CKD nach der HSCT entwickelt, wobei diese Patienten bereits eine einmalig eingeschränkte Nierenfunktion oder eine Proteinurie vor der HSCT aufgewiesen haben. Die Inzidenz der CKD Grad < 3 nach der HSCT lag bei 45,5 % (142/312 Patienten) und der CKD Grad  $\geq 3$  nach der HSCT lag bei 19,6 % (61/312 Patienten). Die Prognoserelevanz einer CKD  $\geq 3$  ist besonders gut bei der Allgemeinbevölkerung gezeigt (Sharma et al., 2010) und wird deshalb in unserer Population besonders betrachtet. Die Inzidenz der CKD nach der HSCT in der vorliegenden Dissertation (65,1 %) war verglichen mit den Studien nach HSCT mit myeloablativer Konditionierung höher (16 % bzw. 44,3 %) (Ellis et al., 2008). Die Inzidenz der CKD  $\geq 3$  nach HSCT in unserer Studie (19,6 %) war im Vergleich zu Studien mit ausschließlich myeloablativer Konditionierung niedriger (23 % bzw. 28 %) (Kersting et al., 2007b, Al-Hazzouri et al., 2008) und verglichen mit einer Studie nach HSCT mit myeloablativer Konditionierung diskret höher (17,1 %) (Ando et al., 2009).

Eine Interpretation der Mortalitätsrate nach der HSCT ist kompliziert, einerseits wegen der verschiedenen Nachkontrollzeiten in den Studien, andererseits wegen des heterogenen Patientenkollektivs. Die Mortalitätsrate ein Jahr nach der HSCT in der vorliegenden Studie lag bei 25,6 % und die kumulative Mortalitätsrate bei einer Nachkontrollzeit von 1543 Tagen (4,2 Jahre) lag bei 40,8 %. Ähnliche Mortalitätsraten haben andere Studien aufgewiesen und dabei haben die Studien mit ausschließlich myeloablativen Konditionierungsregimen keine deutlich

höheren Mortalitätsraten aufgewiesen, verglichen mit unserer Studie und den Studien, die niedrigere Dosen der Konditionierungsregime aufwiesen:

- 1) Mortalitätsrate in Studien mit myeloablativen Konditionierungsregimen – 25,1 % 6 Monate nach HSCT (Kersting et al., 2007a), 26,6 % 6 Monate nach HSCT (Bao et al., 2011)
- 2) Mortalitätsrate in Studien mit überwiegend myeloablativen Konditionierungsregimen: 48,8 % bei einer Nachkontrolle von 3 Jahren (Kagoya et al., 2011); 38,1 % kumulative Mortalitätsrate bei einer Nachkontrolle von 2500 Tagen (Mori et al., 2012)
- 3) Mortalitätsrate in Studien mit nicht-myeloablativen Konditionierungsregimen: 27,4 % ein Jahr nach der HSCT (Liu et al., 2009), 23 % ein Jahr nach HSCT (Kersting et al., 2008), 43 % bei einer Nachbeobachtung von 3 Jahren (Parikh et al., 2008)
- 4) Mortalitätsrate in Studien mit dosisreduzierten Konditionierungsregimen: 43,7 % 100 Tage nach der HSCT (Lopes et al., 2008); 36,5 % ein Jahr nach der HSCT (Piñana et al., 2009).

#### **4.2 Risikofaktoren für die Entwicklung einer AKI nach der HSCT**

In der vorliegenden Dissertation können wir zeigen, dass eine vorbestehende CKD und eine einmalig eingeschränkte Nierenfunktion oder Proteinurie bereits vor der HSCT unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer AKI nach HSCT sind, nachdem sowohl die univariate als auch die multivariate Analyse positiv waren.

**Eine vorbestehende CKD und einmalig eingeschränkte Nierenfunktion oder Proteinurie** vor der HSCT haben sich in den bisherigen Studien nicht als Risikofaktoren für eine AKI nach HSCT erwiesen. Drei Studien nach HSCT haben hingegen in ihren Ergebnissen gezeigt, dass die Gruppen der Patienten mit AKI eine höhere Baseline-eGFR aufgewiesen haben, verglichen mit der Gruppe ohne AKI. Jedoch waren diese Studien heterogen hinsichtlich der Signifikanz des Unterschieds zwischen den eGFR-Werten in der Gruppe mit AKI und ohne AKI: von univariat nicht signifikant (Piñana et al., 2009) bis multivariat signifikant (Parikh et al. 2004; Kersting et al., 2008). Im Gegensatz zu den Studien nach HSCT bestätigten andere Studien bei der Allgemeinbevölkerung den Zusammenhang zwischen einer vorbestehenden CKD und einer AKI. Manche Studien vermuteten, dass die Patienten mit CKD häufiger Komorbiditäten aufweisen und öfter durch nephrotoxische Agenzien belastet werden und diese Faktoren die Niere anfälliger gegenüber dem Auftreten eines AKI machen (Singh et al., 2010). Andere Studien hingegen haben die CKD bzw. die Baseline-eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> multivariat unabhängig von den anderen Faktoren als signifikante Risikofaktoren für eine AKI beschrieben

(Hsu et al., 2008; Waiker et al., 2008). Diese Ergebnisse sind im Einklang mit unserer Studie. Eine mögliche Erklärung für die Unterschiede mit den anderen Studien nach HSCT könnte darin bestehen, dass in unserer Studie die eGFR über einen Zeitraum von 3 Monaten vor der HSCT verfolgt wurde. Eine Besonderheit in unserer Studie im Vergleich zu den anderen Studien nach HSCT ist, dass wir zwei Patientengruppen gebildet haben – 1. Gruppe: mit CKD vor der HSCT, definiert als  $eGFR < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  oder  $eGFR > 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  mit Proteinurie über einen Zeitraum von 3 Monaten vor der HSCT und 2. Gruppe: mit einmalig eingeschränkter Nierenfunktion oder Proteinurie vor der HSCT, definiert als  $eGFR < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  oder  $eGFR > 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  mit Proteinurie einmalig gemessen vor der HSCT. Allerdings haben beide Gruppen ein ähnlich hohes Risiko für das Auftreten einer AKI in der Multivariatanalyse nach der HSCT gezeigt (Faktor 3 für CKD und Faktor 3,6 für eingeschränkte Nierenfunktion oder Proteinurie vor der HSCT).

Als unabhängige Risikofaktoren nach der HSCT für das Auftreten einer AKI zeigten sich Sepsis, Dauer des Aufenthalts auf der ITS und ein bildgebendes Verfahren mit Röntgen-KM. Patienten mit einer Sepsis haben in der vorliegenden Studie eine zweifach höhere Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer AKI aufgewiesen. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den meisten bisherigen Studien. Sepsis zeigte sich schon in der Vergangenheit als signifikanter Risikofaktor für eine AKI nach HSCT sowohl univariat (Liu et al., 2007; Liu et al., 2009) als auch multivariat (Kagoya et al., 2011; Mori et al., 2012). Drei weitere Studien nach HSCT hingegen konnten keinen univariat signifikanten Zusammenhang zwischen Sepsis und AKI finden (Saddadi et al., 2010; Bao et al., 2011; Sehgal et al., 2017). Die niedrige Anzahl der Patienten mit Sepsis bei einer dieser Studien (8 Patienten), verglichen mit unserer Studie (106 Patienten), macht dieses Ergebnis unzuverlässig (Bao et al., 2011). In den anderen zwei Studien (Saddadi et al., 2010; Sehgal et al., 2017) waren die Patientenkollektive verglichen mit unserer Studie und mit den Studien, die eine Korrelation zwischen Sepsis und AKI gefunden haben, viel jünger (mit einem Durchschnittsalter von 18 Jahren bzw. 17 Jahren). Eine Metaanalyse von pädiatrischen Studien über die AKI nach HSCT hat zwei Studien zitiert, die keine univariat signifikante Assoziation zwischen Sepsis und AKI gefunden haben (Didsbury et al., 2015). Allerdings wurde in diesen Studien nicht kritisch diskutiert, warum sich Sepsis nicht als signifikanter Risikofaktor für die AKI erwiesen hat, obwohl die Mehrheit der Studien eine signifikante Korrelation zwischen Sepsis und AKI gefunden hat. Zwei weitere Studien bei der Allgemeinbevölkerung konnten in der Multivariatanalyse zeigen, dass mit einem steigenden Alter das Risiko für die Entwicklung eines septischen AKI zugenommen hat (Yegenada et al., 2004; Shu et al., 2013). In der vorliegenden Studie waren die Patienten mit einem septischen AKI älter (56,9 Jahre  $\pm$  11 Jahre) im Vergleich

zu den Patienten, die keine AKI entwickelt haben (54,9 Jahre  $\pm$  13,6 Jahre), aber dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Entwicklung eines septischen AKI nach der HSCT von dem Patientenkollektiv abhängig ist. In unserer Studie hat sich die Sepsis als unabhängiger Risikofaktor für die AKI erwiesen.

**Die Dauer des Aufenthalts auf der ITS** hat sich in der vorliegenden Doktorarbeit sowohl in der Univariatanalyse als auch in der Multivariatanalyse für die AKI als signifikant gezeigt. Kersting et al. haben über die Aufnahme auf die ITS als Risikofaktor für die AKI in der Multivariatanalyse berichtet. Canet et al. haben in der Multivariatanalyse festgestellt, dass ein längerer Aufenthalt auf der ITS signifikant mit einer AKI assoziiert ist (Kersting et al., 2007a; Canet et al., 2014). Diese Ergebnisse sind im Einklang mit unserer Studie. Zusätzlich haben wir festgestellt, dass eine Verlängerung des Aufenthalts auf der ITS um einen Tag die relative Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer AKI nach der HSCT um 0,5 % erhöht hat.

**Die Durchführung eines bildgebenden Verfahrens mit Röntgen-KM** zeigte sich in dieser Studie sowohl in der Univariatanalyse als auch in der Multivariatanalyse als signifikant für die Entwicklung einer AKI. Die Anzahl der bildgebenden Verfahren mit Röntgen-KM hingegen war für die Entwicklung einer AKI in der Univariatanalyse nicht signifikant. Wir haben festgestellt, dass ein bildgebendes Verfahren mit Röntgen-KM das Risiko für die Entwicklung einer AKI um den Faktor 2 erhöht. Keine Studie hat bisher untersucht, ob ein bildgebendes Verfahren mit Röntgen-KM und die Anzahl der Untersuchungen mit Röntgen-KM nach der HSCT mit der Entwicklung einer AKI nach der HSCT assoziiert sind. Die Existenz der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie wird derzeit sehr kontrovers diskutiert, da zumeist parallel zum Kontrastmittel viele andere Ursachen für ein AKI bestehen und damit die kausale Rolle schwer zu belegen ist. Nach Druml erfolgt eine KM-Gabe meistens bei kranken Patienten, die ohnehin ein basales Risiko für eine AKI aufgrund ihrer Begleiterkrankungen aufweisen. Dieses basale Risiko muss zusammen mit dem durch die KM-Gabe induzierten Risiko verrechnet werden, um ein Gesamtrisiko zu erlangen (Druml, 2017). Gerade bei Patienten nach HSCT bestehen multiple Risiken, die sich zu einem sehr hohen basalen Risiko bereits ohne KM addieren, so dass gerade bei solchen Patienten die KM-Gabe das letzte Glied einer Kette darstellen könnte, welches dann das Gesamtrisiko über eine entscheidende Schwelle heben und das AKI auslösen könnte.

**Andere Risikofaktoren**, die sich als signifikant für das Risiko, eine AKI zu entwickeln in der Univariatanalyse gezeigt haben, waren der Komorbiditätsscore und eine vorbestehende arterielle Hypertonie. In der Multivariatanalyse waren diese Risikofaktoren jedoch nicht signifikant.

**Der Komorbiditätsscore** hat sich multivariat als signifikant für das Risiko, eine AKI zu entwickeln erwiesen (Kagoya et al., 2011). Ein Grund für diesen Unterschied zu unserer Studie könnte darin liegen, dass in der Studie von Kagoya et al mit 72 % der Patienten nahezu doppelt so viele wie in unserem Patientenkollektiv (37 %) myeloablativ konditioniert wurden. In einer anderen Studie nach HSCT mit ausschließlich nicht-myeloablativer Konditionierung (bei unserer Studie 63 % der Patienten) hat sich der Komorbiditätsscore multivariat ebenfalls als nicht signifikant für die AKI erwiesen. Dieses Ergebnis ist im Einklang mit unserer Studie (Parikh et al., 2008).

**Das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie** vor der HSCT wurde in der Univariatanalyse mit der Entwicklung einer AKI assoziiert. In der Multivariatanalyse war die arterielle Hypertonie nah an der Grenze zur Signifikanz mit einem P-Wert von 0,072. Die arterielle Hypertonie vor der HSCT war bereits in einer Studie multivariat mit der Entwicklung einer AKI nach der HSCT assoziiert. In dieser Studie wurde vermutet, dass eine vorbestehende arterielle Hypertonie vor der HSCT eine nicht sichtbare Nierenschädigung verursacht, die die Niere anfälliger gegenüber weiteren toxischen Einflüssen macht (Kersting et al., 2007a). Es wurde festgestellt, dass die arterielle Hypertonie zu einem erhöhten Alterungsprozess der Nierenzellen führt (Ferenbach und Bonventre, 2015). Das könnte ein Grund sein, warum Patienten mit arterieller Hypertonie anfälliger für das Auftreten eines AKI sind.

#### **4.3 Risikofaktoren für die Entwicklung einer CKD nach der HSCT**

In der vorliegenden Doktorarbeit wurde eine chronische Niereninsuffizienz Grad 1 als ein eGFR Wert  $> 90$  ml/min per  $1,73$  m<sup>2</sup> und eine über 3 Monate persistierende Proteinurie definiert und eine chronische Niereninsuffizienz Grad 2-5 als ein persistierender eGFR Wert  $< 90$  ml/min per  $1,73$  m<sup>2</sup> bzw. entsprechend der CKD-Stadien der KDIGO-Klassifikation über 3 Monate definiert. Ausgehend von dieser Definition präsentiert sich die CKD als eine Krankheit der langfristig überlebenden Patientenpopulation nach der HSCT. Es ist bekannt, dass es mit zunehmendem Alter in der Allgemeinbevölkerung zu einer Reduktion der glomerulären Filtrationsrate kommen kann (Prakash et al., 2009), ein akutes Nierenversagen ein Risikofaktor für die CKD ist (Coca et al., 2012) und die Calcineurininhibitoren eine chronische Nephrotoxizität verursachen (Naesens et al., 2009). Das hat uns motiviert, diese Risikofaktoren in unserer Studie zu untersuchen.

In der vorliegenden Dissertation haben wir festgestellt, dass das Alter vor der HSCT und die Abwesenheit einer Sepsis, die durchschnittliche Anzahl der AKI und die Dauer der Therapie mit CsA nach einer HSCT signifikante unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer CKD nach der HSCT darstellen.

Eine Reduktion der eGFR mit steigendem **Alter** ist hinreichend bekannt, aber nicht grundsätzlich pathologisch. Nichtsdestoweniger wurde der Faktor Alter in manchen, aber nicht allen bisherigen Studien als unabhängiger Risikofaktor für die CKD-Entwicklung nach der HSCT identifiziert. In manchen Studien wurde nur eine univariat signifikante Korrelation zwischen einem hohen Alter und der CKD nach HSCT gefunden (Kersting et al., 2008; Abboud et al., 2009), während andere Studien diese Korrelation auch multivariat bestätigen konnten (Al-Hazzouri et al., 2008; Choi et al., 2008; Sakellari et al., 2013). Eine chronische Niereninsuffizienz ist bei älteren Patienten nach einer HSCT (24 %) häufiger als bei Kindern (10 %) zu finden (Kist-van Holthe et al., 2005). Die Ergebnisse in unserer Studie sind im Einklang mit den vorliegenden Studien. In unserer Studie hat sich ergeben, dass mit der Erhöhung des Alters um 1 Jahr das Risiko für die Entwicklung einer CKD um 5,2 % stieg.

**Die Abwesenheit einer Sepsis** hat sich als signifikant für die Entwicklung einer CKD sowohl in der Univariatanalyse als auch in der Multivariatanalyse der vorliegenden Doktorarbeit gezeigt. Dies ist wahrscheinlich durch die höhere Mortalitätsrate der Patienten mit Sepsis bedingt. Patienten mit Sepsis haben ein Durchschnittsüberleben von 219,09 Tagen  $\pm$  291,921 Tage nach der HSCT aufgewiesen. Patienten mit CKD haben eine CKD durchschnittlich 226,39 Tage  $\pm$  185,462 Tage nach der HSCT entwickelt. Dadurch war die Zeitspanne für die Entwicklung einer CKD gemäß unserer Definition über 3 Monate vermutlich zu kurz. In dieser Studie haben Patienten mit einer Sepsis eine viermal niedrigere relative Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer CKD aufgewiesen. Die Sepsis wurde in bisherigen Studien noch nicht als Risikofaktor für die CKD berücksichtigt.

**Die durchschnittliche Anzahl der AKI** zeigte sich in der vorliegenden Dissertation sowohl in der Univariatanalyse als auch in der Multivariatanalyse als ein Risikofaktor für die CKD. Dieser Risikofaktor ist unserer Ansicht nach besonders interessant und schlüssig, da AKI-Studien von ITS-Patienten einen Zusammenhang zwischen AKI und CKD ebenfalls gezeigt haben (Lo et al., 2009; Wald et al., 2009). Zusätzlich zeigen experimentelle Studien die Rolle der tubulointerstitiellen Fibrose nach einer akuten Nierenschädigung für die Entwicklung einer progressiven chronischen Nierenerkrankung (Forbes et al., 2000; Nath et al., 2000; Basile et al., 2001; Yang et al., 2010). Bei Patienten nach HSCT wurde die Anzahl der AKI als unabhängiger Risikofaktor für die CKD bisher nicht gefunden. Lediglich in der Studie von Sakellari et al. hat sich eine Assoziation der AKI mit der CKD in der Univariatanalyse (Sakellari et al., 2013) als signifikant erwiesen. Des Weiteren haben wir festgestellt, dass jede weitere AKI die relative Wahrscheinlichkeit für die CKD ungefähr um das 2,8fache erhöht hat. Es ist auch bei der Allgemeinbevölkerung angegeben, dass die wiederholten Episoden einer AKI die Entwicklung

einer CKD prädisponieren (Coca et al., 2012). Dialysepflichtige Patienten mit AKI haben ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer CKD 4 und 5 gezeigt (Lo et al., 2009).

Die nachfolgende Abbildung (Abb. 4) veranschaulicht, wie wiederholte AKI in unserem Kollektiv das Risiko für den Progress zur CKD erhöhen.

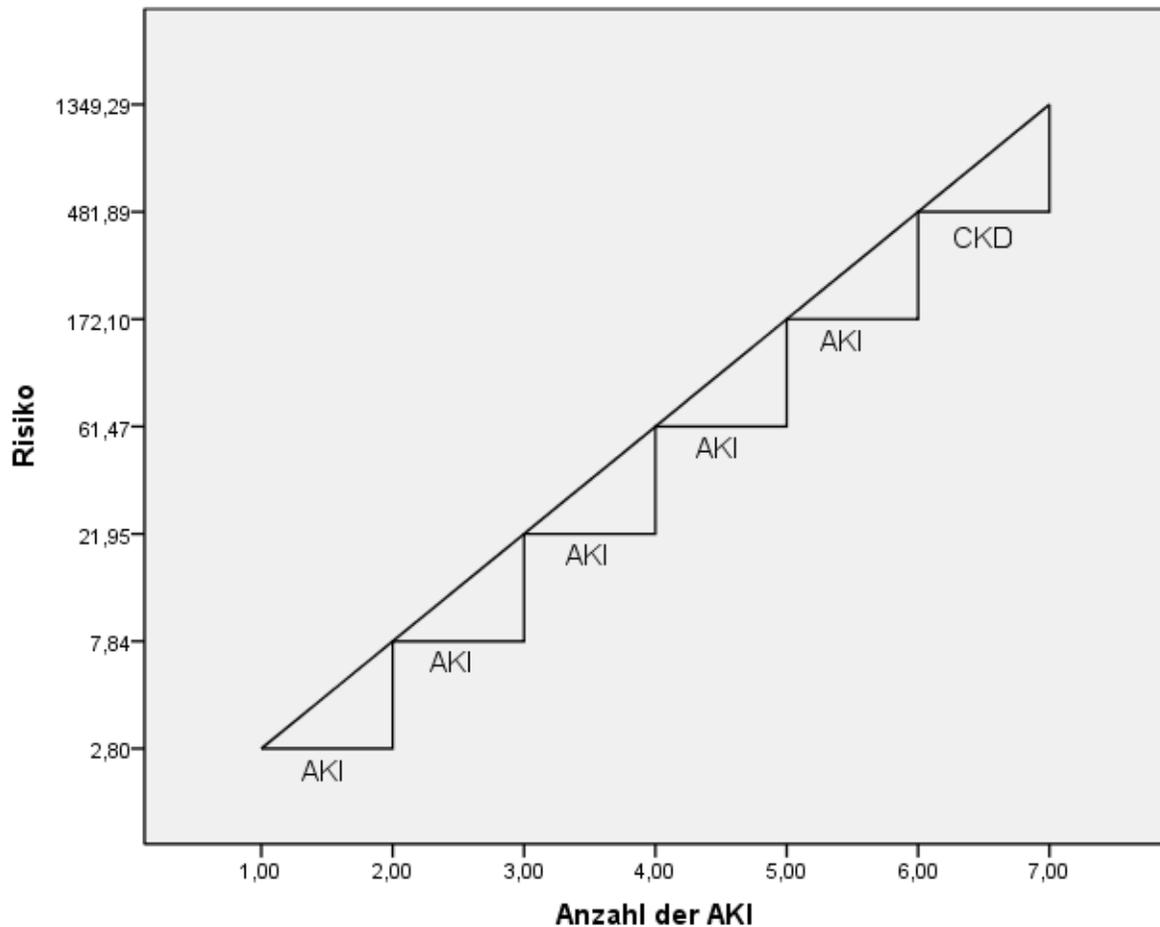


Abbildung 4:AKI-Treppe zum CKD

Quelle: eigene Darstellung

Der wichtigste Punkt in der Pathogenese der CKD infolge des AKI ist die fehlangepasste Wiederherstellung der Nierenzellen. Dabei werden viele Mechanismen benannt, die verantwortlich für die Fibrose der Niere sind:

1) Stopp des Zellzyklus der tubulären Zellen in der G<sub>2</sub>/M-Phase und Aktivierung der C-Jun–N-terminalen Kinase (JNK), die die profibrotischen Cytokine hochreguliert (Yang et al., 2010);

- 2) Modifizierung des Epigenoms, hauptsächlich durch Methylierung der Desoxyribonukleinsäure und Veränderung der Histone, die die fibrotischen Prozesse begünstigen.
- 3) Chronische Entzündung mit einer chronischen Produktion von Markern wie Transmembranprotein Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) und Neutrophilengelatinase-assoziiertem Lipocalin (NGAL). Das Transmembranprotein KIM-1, welches von den beeinträchtigten tubulären Zellen produziert wird und die Beseitigung von Apoptosezellen fördert, ist ein wichtiger Mechanismus für die endogene Wiederherstellung der Niere. Die akute Expression dieses Proteins ist mit einer angepassten Wiederherstellung assoziiert, während die chronische Expression zu einer fehlangepassten Wiederherstellung der Niere wegen eines profibrotischen Phänotyps führt. Diese Ergebnisse bestätigen den in der vorliegenden Doktorarbeit gefundenen Zusammenhang zwischen der Anzahl der AKI und der CKD.
- 4) Erhöhte Produktion von Myofibroblasten, die zu einer Ablagerung von Kollagen und Komponenten der fibrotischen Matrix in der Niere beiträgt. Als Herkunft der Myofibroblasten wurden Fibrozyten, Perizyten und Epithelial-Mesenchymale Transition (EMT) benannt. Fibrozyten gehören zu der Myeloid-Zelllinie und wurden als Vorläufer der Fibroblasten vorgeschlagen. Renale Perizyten oder sogenannte perivaskuläre Fibroblasten tragen durch Zellkommunikationen und Produktion verschiedener Faktoren zu der vaskulären Stabilität bei. Die Überlegung, dass die Perizyten von ihrer perivaskulären Lokalisation zu den tubuloendotheliellen Zellen migrieren und den Phänotyp von Myofibroblasten erwerben, könnte die vaskuläre Instabilität und die Ablagerung von Kollagen erklären, welche Kennzeichen der progressiven CKD sind. Der Prozess der Epithelial-Mesenchymalen Transition (EMT) ist für die Produktion der Myofibroblasten umstritten und wurde eher als in vitro-Phänomen betrachtet.
- 5) Das steigende Alter der Patienten begünstigt die Alterungsprozesse der Nierenzellen und führt zu einer fehlangepassten Wiederherstellung (Ferenbach und Bonventre, 2015);
- 6) Mitochondriale Dysfunktion;
- 7) Inkomplette Regeneration der tubulären Zellen und Verlust der Nephrone;
- 8) Mikrovaskuläre Dysfunktion und reduzierte Produktion von endothelialen Wachstumsfaktoren;
- 9) Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) (Chou et al., 2017).

Die nachfolgende Abbildung (Abbildung 5) stellt die pathologischen Veränderungen nach der AKI dar, die verantwortlich für die Entwicklung einer CKD sind.

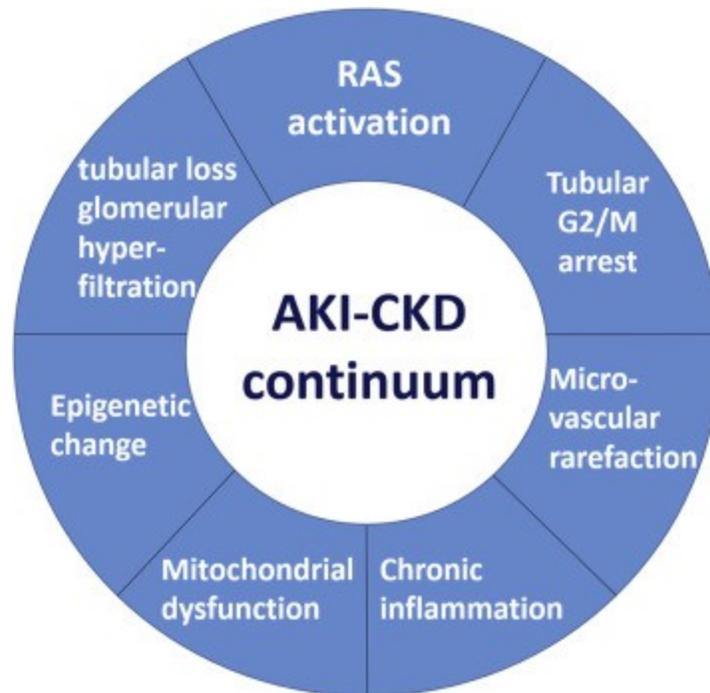


Abbildung 5: Pathologische Veränderungen nach AKI, verantwortlich für die Entwicklung einer CKD

Quelle: (Chou et al., 2017)

**Die Dauer der Therapie mit CsA** hat sich in unserer Studie sowohl in der Univariateanalyse als auch in der Multivariateanalyse als Risikofaktor für die CKD ergeben. Dadurch haben wir angenommen, dass eine längere Therapie mit CsA für die CKD für sich genommen von Bedeutung ist, unabhängig von Sepsis bzw. längerem Überleben der Patienten. In zahlreichen Studien von organtransplantierten Patienten konnte sowohl der akute als auch der chronische nephrotoxische Einfluss von Calcineurininhibitoren, speziell CsA, sehr klar dargestellt werden (Ojo et al., 2003; Wilkonson und Pham, 2005; Clajus et al., 2012; Colombo et al., 2013). Wenn auch die individuelle Empfindlichkeit von Patienten unterschiedlich ausgeprägt ist, (Kandaswamy et al., 2007; Zunumi et al., 2015) ist dieser Risikofaktor für die CKD in Analogie zu der Anzahl der AKI und aufgrund der bekannten nephrotoxischen Wirkweise besonders plausibel. Die akute Form der CsA-vermittelten Nephrotoxizität ist reversibel, geprägt durch eine Vasokonstriktion der Nierengefäße und Reduktion der Nierendurchblutung bzw. der eGFR. Eine langfristige Anwendung von Calcineurininhibitoren führt zu einer irreversiblen Nierenfunktionsstörung (chronische Nephrotoxizität), die eine tubulointerstitielle und glomeruläre Schädigung umfasst (Kidokoro et al., 2012). In einer Studie hat sich die Dauer der Therapie mit CsA als multivariat signifikant für die CKD nach HSCT ergeben. Die genaue

Zeitspanne der Therapie wurde in dieser Studie nicht genannt (Deconinck et al., 2005). Eine andere Studie hat multivariat gezeigt, dass eine Therapie mit CsA über 6 Monate ein signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung einer CKD ist (Al-Hazzouri et al., 2008). In der vorliegenden Studie hat sich gezeigt, dass mit der Verlängerung der Therapie mit CsA um einen Tag die relative Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer CKD nach der HSCT um 0,3 % gestiegen ist.

**Andere Risikofaktoren** wie eine vorbestehende CKD vor der HSCT und einmalig eingeschränkte Nierenfunktion oder Proteinurie vor der HSCT, reduzierte Konditionierung, Chimärismus am Tag 14, AKI nach der HSCT und cGVHD haben sich signifikant für die CKD in der Univariateanalyse, aber nicht signifikant in der Multivariateanalyse gezeigt.

Bisher hat keine Studie gezeigt, ob eine **vorliegende CKD** vor der HSCT signifikant für die Entwicklung einer CKD nach der HSCT ist. Eine niedrige eGFR am Baselinetag hat sich als Risikofaktor für die Entwicklung einer CKD nach der HSCT nur univariat (Sakellari et al., 2013) und in zwei anderen Studien sowohl univariat als auch multivariat erwiesen (Kersting et al., 2007b; Touzot et al., 2010). In unserer Studie haben sich eine vorbestehende CKD und einmalig eingeschränkte Nierenfunktion oder Proteinurie univariat signifikant für die CKD nach der HSCT ergeben, konnten aber multivariat als unabhängige Risikofaktoren für die CKD nach der HSCT nicht bestätigt werden. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass sich die vorbestehende CKD und einmalig eingeschränkte Nierenfunktion oder Proteinurie bedingt durch das Alter univariat für eine CKD nach der HSCT als signifikant gezeigt haben. Multivariat hat sich nur das Alter als unabhängiger Risikofaktor für die CKD nach der HSCT erwiesen. Dieses Ergebnis ist im Einklang mit einer Studie nach HSCT (Sakellari et al., 2013), die ebenfalls gezeigt hat, dass das Alter und die niedrige eGFR vor der HSCT univariate Risikofaktoren für die CKD nach der HSCT sind. Multivariat hat sich nur das Alter bestätigt.

Die **cGVHD** war ein Risikofaktor für die CKD in der Univariateanalyse, jedoch nicht in der Multivariateanalyse dieser Studie. Sakellari et al. hingegen berichten über die cGVHD als Risikofaktor für die Entwicklung einer CKD in der Multivariateanalyse. In der Studie von Al-Hazzouri et al. hat sich die cGVHD nicht als signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung einer CKD in der Multivariateanalyse gezeigt. Sie vermuten, dass Patienten mit cGVHD meistens eine vorbestehende aGVHD und eine längere Therapie mit CsA aufweisen und diese Faktoren in der Pathogenese der CKD wichtiger sind als das Auftreten der cGVHD. In der Pathogenese der cGVHD-vermittelten CKD wurde hier eine Endothelschädigung vermutet, die zur Produktion von Zytokinen führt und somit eine Fibrose und Organdysfunktion verursacht. In unserer Studie war die Dauer der CsA-Therapie in der Multivariateanalyse ebenfalls ein Risikofaktor für die CKD. Die

Therapie mit CsA könnte eine wichtigere Rolle als die cGVHD für die Entwicklung der CKD nach der HSCT spielen (Al-Hazzouri et al., 2008; Sakellari et al., 2013).

In der vorliegenden Doktorarbeit hat die Mehrheit der Patienten, die **Daunorubicin** als Chemotherapie für die hämatologische Grunderkrankung bekommen haben, keine CKD nach der HSCT entwickelt. Es werden weitere Studien benötigt, die die Rolle der vorbestehenden Chemotherapie als Risikofaktoren für die CKD nach der HSCT und die Toxizität der einzelnen Chemotherapeutika berücksichtigen.

#### **4.4 Risikofaktoren für eine eGFR-Verschlechterung $\geq 15$ ml/min/1,73 m<sup>2</sup> innerhalb des ersten Jahres nach der HSCT**

Bei einigen Patienten impliziert ein messbarer und anhaltender Nierenfunktionsverlust (auch innerhalb einer CKD-Stufe) eine Progression der Nierenerkrankung. Ein individueller eGFR-Verlust von mehr als 15 ml/min (also 50 % einer CKD-Stufe) innerhalb eines Jahres nach HSCT ist weit überproportional im Vergleich zu Gesunden und auch innerhalb der Population nach HSCT. Ein eGFR-Verlust  $> 15$  ml/min wurde damit als besonders signifikant im Sinne einer Nierenerkrankungsprogression eingestuft. Dieser Zeitraum wurde gewählt, da die meisten Komplikationen nach der HSCT, die mit einem AKI assoziiert sind, innerhalb des ersten Jahres nach der HSCT auftreten (Zager, 1994). In der vorliegenden Dissertation wurden Sepsis und aGVHD als Risikofaktoren für eine eGFR-Verschlechterung  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> innerhalb des ersten Jahres nach der HSCT in der Univariateanalyse sowie in der Multivariateanalyse identifiziert. Patienten mit Sepsis haben eine ungefähr 3,7Mal höhere relative Wahrscheinlichkeit für eine eGFR-Verschlechterung  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> innerhalb des ersten Jahres nach der HSCT verglichen mit Patienten ohne Sepsis. Beim Auftreten einer aGVHD war die relative Wahrscheinlichkeit für eine eGFR-Verschlechterung  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> um das 2,8fache höher als bei Patienten ohne aGVHD. In den bisherigen Studien nach HSCT wurden Risikofaktoren für eine standardisierte eGFR-Verschlechterung innerhalb des ersten Jahres nach der HSCT nicht untersucht. Obwohl die Patienten mit Sepsis früher nach der HSCT verstorben sind, verglichen mit den Patienten ohne Sepsis, und seltener eine CKD entwickelt haben, hat diese Gruppe von Patienten ein hohes Risiko für die Entwicklung einer AKI und eine eGFR-Verschlechterung  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> innerhalb des ersten Jahres in der Multivariateanalyse aufgewiesen. Dieses Ergebnis zeigt, dass die eGFR-Verschlechterung innerhalb des ersten Jahres nach der HSCT besser als die CKD die Progression der Nierenschädigung nach einem septischen AKI umfassen kann. Dies ist auf die Tatsache zurückzuführen, dass die CKD eine späte Komplikation nach der HSCT darstellt und wegen der

höheren Mortalitätsrate der Patienten mit Sepsis der Zeitraum meistens nicht ausreichend groß ist, um eine CKD zu diagnostizieren, da per definitionem die eGFR über einem Zeitraum von drei Monate eingeschränkt sein muss. Aus diesem Grund zeigt sich die eGFR-Verschlechterung innerhalb des ersten Jahres als ein empfindlicheres Kriterium als die CKD für die Erfassung einer beginnenden Fortschreitung der Nierenschädigung. Viele Studien haben den Zusammenhang zwischen der Nierendurchblutung und der eGFR-Reduktion untersucht. Es wurden Theorien in experimentellen Studien entwickelt, die aber noch nicht beim Menschen bestätigt werden konnten. Dabei wurden eine Umverteilung des Nierenblutflusses mit einer relativen kortikalen Hypoperfusion und medulären Hyperperfusion, eine relative venöse Hypertension mit einer mikrovaskulären Stauung und Ödembildung im Gewebe sowie eine Überdilatation der efferenten Arteriolen als Folge der veränderten Angiotensin-Signalisierung oder regionale Unterschiede in der Produktion und/oder Empfindlichkeit für Stickstoffmonoxid (NO) und Norepinephrin diskutiert. Unabhängig von der glomerulären Pathophysiologie könnte die tubuläre Dysfunktion zu einer Rückstauung der gefilterten Substanzen führen und dadurch zu einer eGFR-Reduktion beitragen (Dellepiane et al., 2016). Es ist schon bekannt, dass eine septische AKI höhere Plasma- und Urinspiegel von NGAL, verglichen mit einer nichtseptischen AKI aufweist (Majumdar, 2010) und dass die höheren Plasma- und Urinspiegel von NGAL mit niedrigeren Werten der eGFR korrelieren und als Prädiktor für die Progression der Nierenschädigung genutzt werden können (Bolignano et al., 2009). Allerdings haben wir festgestellt, dass das Patientenkollektiv mit Sepsis ein höheres Risiko für eine eGFR-Verschlechterung  $\geq 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  innerhalb des ersten Jahres nach der HSCT aufgewiesen und sich dadurch in unserer Studie die Sepsis als Risikofaktor für eine Progression der Nierenschädigung erwiesen hat.

Die aGVHD hat sich bisher noch in keiner Studie als Risikofaktor für eine höhere eGFR-Reduktion innerhalb des ersten Jahres nach der HSCT erwiesen. Eine endotheliale Schädigung nach einer aGVHD wurde schon in anderen Studien als Risikofaktor für die Nierenschädigung benannt (Hingorani, 2016) und könnte ein Grund für eine Verschlechterung der eGFR sein. Endotheliale Mikropartikel (EMPs) und endotheliale Progenitorzellen (EPCs) vermehren sich im Falle einer endothelialen Schädigung und eine erhöhte EMP/EPC-Ratio wurde schon als ein multivariat signifikanter Risikofaktor für eine eGFR-Reduktion innerhalb des ersten Jahres nach HSCT bei Patienten mit arterieller Hypertonie ermittelt (Hsu et al., 2013). Endotheliale Mikropartikel (EMPs) haben sich als signifikant erhöht bei Patienten mit aGVHD nach HSCT erwiesen (Pihusch et al., 2006). Die EMP/EPC-Ratio bei Patienten mit aGVHD nach HSCT wurde bisher nicht als Risikofaktor für die eGFR-Reduktion innerhalb des ersten Jahres

untersucht. Allerdings zeigen diese Ergebnisse, dass die endotheliale Schädigung bei Patienten mit aGVHD eine mögliche Erklärung für die eGFR-Verschlechterung innerhalb des ersten Jahres nach der HSCT sein könnte.

#### **4.5 Risikofaktoren für Mortalität**

In der vorliegenden Studie hat sich ausschließlich die Sepsis als unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität sowohl in der Univariateanalyse als auch in der Multivariateanalyse erwiesen. In dieser Studie haben Patienten mit Sepsis ein 3,7fach erhöhtes Mortalitätsrisiko gezeigt, verglichen mit Patienten ohne Sepsis. Des Weiteren hat sich der Grad der AKI und die Anzahl der AKI, die in der Univariateanalyse signifikant mit der Mortalität assoziiert waren, in der Multivariateanalyse unserer Studie jedoch nicht als signifikant gezeigt. In einer älteren Studie (Noel et al. 1998) waren Sepsis und Hyperbilirubinämie signifikant mit der Mortalität in der Multivariateanalyse assoziiert, während eine AKI nicht signifikant mit der Mortalität in der Multivariateanalyse assoziiert war. Unsere Ergebnisse sind im Einklang mit der Studie von Noel et al., weil der Grad der AKI und die Anzahl der AKI signifikant für die Mortalität in der Univariateanalyse waren, jedoch nicht signifikant in der Multivariateanalyse.

Neuere Studien sind widersprüchlich hinsichtlich der Sepsis als unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität. In einer Studie fanden die Autoren für die Sepsis keine überzeugende Assoziation mit der Mortalität, aber beschrieben das Auftreten einer AKI als einen unabhängigen Risikofaktor in der Multivariateanalyse (Bao et al. 2011). Weitere Studien haben den Fokus auf den Zusammenhang zwischen AKI oder dem Grad der AKI und Mortalität gelegt und haben die Sepsis als Risikofaktor für Mortalität nicht berücksichtigt: zwei von diesen Studien fanden eine Signifikanz zwischen dem Grad der AKI und der Mortalität in der Multivariateanalyse (Liu et al., 2009; Kagoya et al., 2011), während andere Studien lediglich einen Zusammenhang in den Univariateanalysen, aber nicht in der Multivariateanalysen zeigen konnten (Kersting et al., 2007a; Kersting et al., 2008). Nach Lopes et al. ist der Einfluss der AKI auf die Mortalität schwer verständlich (Lopes et al., 2011). Sepsis, Volumenüberladung, Koagulationsstörungen und immunmedierte Organdysfunktionen sind mögliche Mechanismen, die an dem Einfluss der AKI auf die Mortalität beteiligt sein können (Lopes et al., 2011), allerdings erscheint der lebensbedrohende Charakter einer Sepsis mit schwerer Organdysfunktion wesentlich dominanter als jede Art einer AKI. In diesem Zusammenhang könnten die unterschiedlichen Patientenkollektive und deren Komplikationsraten für die unterschiedlichen Ergebnisse mitverantwortlich sein. Die Daten in der vorliegenden Doktorarbeit zeigen eindeutig und

überzeugend, dass das Auftreten einer Sepsis, unabhängig von dem Grad und der Anzahl der AKI, ein unabhängiger, signifikanter Risikofaktor für eine höhere Mortalität ist.

**Weitere Risikofaktoren** für die Mortalität, die sich lediglich in der Univariatanalyse als signifikant gezeigt haben, jedoch nicht in der Multivariatanalyse, waren: KMT, kürzere Therapie mit CsA und Tacrolimus, Grad der aGVHD, ein bildgebendes Verfahren mit Röntgen-KM, längerer Aufenthalt auf der ITS und ein niedrigerer Wert des Chimärismus zu einem späteren Zeitpunkt.

**Eine kürzere Therapie mit CsA und Tacrolimus** korrelierte in der Univariatanalyse mit der Mortalität. Dies könnte an dem früheren Versterben der Patienten nach der Transplantation liegen, die deswegen nur eine verhältnismäßig kurze Therapie mit Calcineurininhibitoren erlebt haben. Patienten mit Sepsis ( $199,6 \pm 248,2$  Tage) haben im Vergleich zu Patienten ohne Sepsis ( $309,1 \pm 334$  Tage) eine signifikant ( $P = 0,002$ ) kürzere Therapie mit CsA aufgewiesen. Vermutlich ist die kürzere Therapie mit CsA bedingt durch die Sepsis als signifikant univariat für die Mortalität aufgetreten. Patienten mit Sepsis haben erstaunlicherweise länger ( $263,3 \pm 367,8$  Tage), verglichen mit den Patienten ohne Sepsis ( $139,3 \pm 175,3$  Tage) Tacrolimus bekommen, aber dieser Unterschied war nicht signifikant. Verstorbene Patienten ( $85,3$  Tage) haben im Gegensatz zu Patienten, die überlebt haben ( $301,1$  Tage), eine kürzere Therapie mit Tacrolimus aufgewiesen. Aus diesem Grund konnte die Dauer der Therapie mit Tacrolimus, die univariat signifikant für die Mortalität aufgetreten ist, durch das frühere Versterben der Patienten an einer Sepsis nicht erklärt werden. Die Dauer der Therapie mit Tacrolimus als Risikofaktor für die Mortalität wurde nicht in die Multivariatanalyse eingeschlossen, weil nur 42 von 312 Patienten Tacrolimus bekommen haben. Deswegen konnten wir nicht beweisen, ob dies ein unabhängiger Risikofaktor für Mortalität ist.

In der vorliegenden Studie hat sich in der Univariatanalyse ergeben, dass Patienten mit einer **aGVHD Grad 3-4** häufiger verstorben sind, als Patienten mit aGVHD Grad 1-2. Bei den Patienten mit einer aGVHD Grad 3-4 hat sich, verglichen mit den Patienten mit einer aGVHD Grad 1-2, signifikant ( $P = 0,021$ ) häufiger eine Sepsis gezeigt. Dies könnte ein Grund (Sepsis-bedingt) dafür sein, dass die höheren Schweregrade der aGVHD univariat signifikant für Mortalität aufgetreten sind. Ein Zusammenhang zwischen aGVHD und Sepsis ist bereits in einer anderen Studie gefunden worden. Patienten mit aGVHD haben hier, verglichen mit Patienten ohne aGVHD, ein signifikant höheres Risiko für eine bakterielle Sepsis aufgewiesen (Serody, 2012)

**Ein bildgebendes Verfahren mit Röntgen-KM** war in der Univariatanalyse dieser Studie ein Risikofaktor für die Mortalität, die Anzahl der bildgebenden Verfahren war hierfür jedoch ohne

Bedeutung. In dieser Studie haben Patienten, die KM erhalten haben, signifikant ( $P = 0,007$ ) häufiger eine Sepsis aufgewiesen, verglichen mit denjenigen Patienten, die kein bildgebendes Verfahren mit Röntgen-KM bekommen haben. Wahrscheinlich haben sie deswegen (Sepsisbedingt) eine höhere Mortalitätsrate aufgewiesen. In der vorliegenden Literatur konnten keine Daten hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen den bildgebenden Verfahren mit Röntgen-KM und der Mortalität gefunden werden. Patienten, die ein bildgebendes Verfahren mit Röntgen-KM bekommen haben, haben wahrscheinlich häufiger eine Infektionen/Sepsis als Grund für die erweiterte Diagnostik aufgewiesen.

Die verstorbenen Patienten hatten eine **längere Aufenthaltsdauer** auf der ITS. Dieses Ergebnis war für die Mortalität signifikant in der Univariateanalyse, aber hat sich als nicht signifikant in der Multivariateanalyse erwiesen. Es liegt nahe, dass Patienten, die länger auf der ITS verblieben sind, schwerwiegendere Komplikationen erlitten haben und deswegen eine höhere Mortalitätsrate zu beobachten ist. Keine Studie bei stammzelltransplantierten Patienten hat bisher gezeigt, dass ein längerer Aufenthalt auf der ITS mit einer höheren Mortalitätsrate assoziiert ist.

In dieser Studie war der **Komorbidityscore nach Sorrow** nicht einmal in der Univariateanalyse signifikant mit der Mortalität assoziiert, obwohl in der Studie von Sorrow et al. im Jahr 2007 der Komorbidityscore als valide Vorhersagemethode für die Abschätzung der Mortalität nach HSCT bewertet wurde. Ein Grund für die fehlende Korrelation in dieser Studie könnte an den Unterschieden in der Konditionierung und dem damit verbundenen Einfluss auf die Mortalität liegen. In der Studie von Sorrow et al. hat nur eine geringe Anzahl der Patienten eine reduzierte Konditionierung bekommen (2 % im FHCRC - Frad Hutchinson Cancer Research Center und 22 % im MDACC – M.D. Anderson Cancer Center). In der vorliegenden Studie wiederum hat die Mehrheit der Patienten (62,8 %) eine reduzierte Konditionierung bekommen. In einer Studie von Teixeira et al. hat sich der Komorbidityscore nach Sorrow ebenfalls als nicht signifikant für die Mortalität erwiesen, sowohl in der Univariateanalyse als auch in der Multivariateanalyse. Mögliche Gründe für die Unterschiede zu den Ergebnissen von Sorrow et al. waren nach den Autoren eine jüngere Patientenpopulation in ihrer Studie (38 vs. 44,8 Jahre), wenige Patienten mit Komorbidityscore  $\geq 3$  (8 % vs. 28 %) und wenige Transplantationen eines nicht verwandten Spenders (11 % vs. 42 %). Eine reduzierte Konditionierung als möglichen Grund haben sie nicht benannt, obwohl in ihrer Studie 44,4 % der Patienten eine reduzierte Konditionierung bekommen haben und dieser Anteil damit einerseits, verglichen mit der Studie von Sorrow et al., höher war (2 % im FHCRC - Frad Hutchinson Cancer Research Center und 22 % im MDACC – M.D. Anderson Cancer Center) und andererseits, verglichen mit unserer

Studie (62,8 %), niedriger war (Teixeira et al, 2015). Offensichtlich ist eine Weiterentwicklung des Komorbiditätsscores im Hinblick auf die Prognose der Mortalität unter Berücksichtigung eines individualisierten Risikoprofils notwendig, da sich der jetzige Score nicht für eine breite Patientenpopulation mit unterschiedlichen Konditionierungstechniken validiert zeigt (Sorrer et al., 2007).

#### **4.6 Ausblick**

Im Rahmen dieser Studie haben sich folgende signifikante Zusammenhänge multivariat ergeben, die in den anderen Studien nach HSCT nicht gefunden wurden bzw. nicht untersucht wurden:

- 1) Zusammenhang zwischen einer CKD/eingeschränkten Nierenfunktion oder Proteinurie vor der HSCT und einer AKI nach der HSCT
- 2) Korrelation zwischen der Anzahl der AKI und der CKD nach der HSCT
- 3) Zusammenhang zwischen einem bildgebenden Verfahren mit Röntgen-KM und der AKI nach der HSCT.

Mithilfe dieser Ergebnisse könnte die Qualität der Versorgung der Patienten nach der HSCT verbessert werden. Bei Patienten mit einer vorbestehenden CKD oder eingeschränkten Nierenfunktion vor der HSCT sollten die Präventionsmaßnahmen optimiert werden, um eine AKI nach der HSCT zu verhindern. Bei Patienten, die bereits eine AKI nach der HSCT aufgewiesen haben, kann die Erstellung neuer Strategien neue AKI vermeiden, da die Anzahl der AKI schlüssig für die Entwicklung einer CKD ist. Auch bei der Entscheidung für die Durchführung eines bildgebenden Verfahrens mit Röntgen-KM nach HSCT muss das Basalrisiko der Patienten in Erwägung gezogen werden. Das Verhindern der septischen Komplikation ist ein wichtiger Punkt für den Schutz der Niere und eine bessere Überlebensrate der Patienten nach HSCT.

## 5 Zusammenfassung

### 5.1 Zusammenfassung

**Hintergrund.** Seit der Verbesserung der Methoden der HSCT und der Einführung der dosisreduzierten Konditionierungsregime haben sich die Indikationen für die Durchführung der HSCT erweitert. Das akute Nierenversagen ist dabei eine häufige Komplikation nach der HSCT. Die Entwicklung einer CKD in unterschiedlichen Patientenpopulationen ist einerseits mit dem multiplem Auftreten einer AKI und andererseits langfristig mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Ob dies allerdings für die Situation einer HSCT gültig ist, ist derzeit unklar. Eine HSCT mit myeloablativer Konditionierung hat verglichen mit der HSCT mit dosisreduzierter Konditionierung und mit einer nicht-myeloablativen Konditionierung in den bisherigen Studien eine höhere Inzidenz der AKI aufgewiesen. Die Daten in der verwendeten Literatur sind hinsichtlich der Inzidenzen und der Risikofaktoren für AKI, CKD und Mortalität sehr heterogen. Ziel dieser Studie war eine detaillierte Berücksichtigung und Identifikation möglicher Risikofaktoren für das Auftreten einer Nierenschädigung gemäß etablierter AKI- bzw. CKD-Definitionen und Mortalität. Zusätzlich haben wir erstmals untersucht, welche Risikofaktoren für eine standardisierte Nierenfunktionsverschlechterung  $\geq 15$  ml/min (delta-eGFR) nach der HSCT eine wichtige Rolle spielen.

**Methodik.** In diese retrospektive Studie wurden 312 Patienten eingeschlossen, die zwischen Januar 2012 und Dezember 2014 am Universitätsklinikum Dresden eine allogene Stammzelltransplantation erhalten haben und bis Ende Dezember 2016 nachverfolgt wurden. Die Nierenschädigung haben wir anhand der Patientendokumentation im Hinblick auf vorbestehende Erkrankungen und Komplikationen, sowie laborchemisch evaluiert. Unter den untersuchten Risikofaktoren zum Zeitpunkt der Transplantation bzw. vorher waren Alter, Komorbiditätsscore, vorbestehende CKD, einmalig eingeschränkte Nierenfunktion oder Proteinurie vor der HSCT, DM, arterielle Hypertonie, vorbestehende Therapie mit Chemotherapeutika, Konditionierung, Stammzellgewinnung, HLA-Kompatibilität und Empfänger-Spenderkonstellation. Unter den untersuchten Risikofaktoren nach der Transplantation waren die Faktoren: aGVHD, cGVHD, Sepsis, CMV-Reaktivierung, VOD, TMA, immunsuppressive Medikamente wie Cyclosporin A (CsA), Tacrolimus, Methotrexat (MTX), Mycophenolat-Mofetil (MMF); nephrotoxische Antibiotika wie Aminoglykoside, Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und bildgebende Verfahren mit Röntgen-Kontrastmittel (KM). Anhand einer Univariat- und Multivariatanalyse haben wir überprüft, welche dieser Risikofaktoren eine

signifikante Assoziation mit der AKI, der CKD über die ganze Laufzeit, der eGFR Verschlechterung  $\geq 15$  ml/min innerhalb des ersten Jahres nach der HSCT und der Mortalität aufwiesen.

**Ergebnisse.** Die Inzidenz der AKI in dieser Studie lag bei 63,5 %: AKI Grad 1 - 17,62 % (55/312), der AKI Grad 2 - 25,32 % (79/312) und der AKI Grad 3 - 20,51 % (64/312). Eine CKD nach der Transplantation zeigte sich bei 203 Patienten (65,1 %). 109 Patienten (34,9 %) wiesen keine Anzeichen für eine chronische Niereninsuffizienz nach der HSCT auf. 127 (40,7 %) haben eine neue CKD nach der HSCT entwickelt, 49 Patienten (15,7 %) hatten eine CKD vor und nach der HSCT und 27 Patienten (8,7 %), die eine einmalig eingeschränkte Nierenfunktion oder Proteinurie vor der HSCT aufwiesen, haben nach der HSCT eine CKD entwickelt. Die Inzidenz der CKD Grad  $< 3$  nach der HSCT lag bei 45,5 % (142/312 Patienten) und der CKD Grad  $\geq 3$  nach der HSCT bei 19,6 % (61/312 Patienten). Für die Entwicklung einer AKI nach der HSCT zeigten sich in der Multivariatanalyse eine CKD und eingeschränkte Nierenfunktion oder Proteinurie vor der HSCT, Sepsis nach HSCT, ein bildgebendes Verfahren mit einem Röntgen-KM nach HSCT und die Dauer des Aufenthalts auf der ITS als unabhängige Risikofaktoren. Für die CKD-Entwicklung nach der HSCT konnten das Alter vor und nach HSCT, die Dauer der Therapie mit CsA, die Abwesenheit einer Sepsis und die Anzahl der AKI als unabhängige Risikofaktoren identifiziert werden. Als Risikofaktoren für die Entwicklung eines eGFR-Verlustes  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> innerhalb eines Jahres nach HSCT waren aGVHD- und Sepsis-Entwicklung unabhängige Risikofaktoren. Für die Gesamtmortalität war ausschließlich die Sepsis ein unabhängiges Risiko.

**Schlussfolgerung.** Die HSCT weist eine hohe Inzidenz der AKI, CKD und eine hohe Mortalität auf. Die Mortalitätsrate nach der HSCT ist besonders hoch in den ersten 6 Monaten. Sepsis war der einzige unabhängige Risikofaktor, der sich in der Multivariatanalyse als signifikant für die AKI, CKD, eGFR-Verlust  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und gleichzeitig für die Mortalität erwiesen hat. Patienten mit vorbestehender CKD und eingeschränkter Nierenfunktion oder Proteinurie vor der HSCT, die sowohl nach der HSCT eine Sepsis entwickelt haben als auch länger auf der ITS geblieben sind und zusätzlich bildgebende Verfahren mit Röntgen-KM bekommen haben, zeigten sich als am meisten AKI-gefährdete Patientenpopulationen. Ältere Patienten, die nach der HSCT keine Sepsis entwickeln und damit eine längere Überlebensdauer aufgewiesen haben, eine längere Therapie mit CsA erhalten müssen und mehrere AKI entwickeln, haben ein besonders hohes Risiko für die Ausbildung einer CKD. Sepsis und aGVHD waren die Hauptrisikofaktoren für ein höheres Ausmaß einer Nierenfunktionsverschlechterung (delta-eGFR) innerhalb des ersten Jahres nach der HSCT. Insgesamt ist das Vermeiden einer

septischen Komplikation nach HSCT der alles überragende Punkt sowohl für das Überleben des Patienten als auch für den Schutz seiner Nieren.

## 5.2 Summary

**Background.** Since the improvement of the methods of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and the introduction of reduced intensity conditioning regimens, the indications for HSCT have been expanded. Acute kidney injury (AKI) is a frequent complication after HSCT. On the one hand, the development of CKD in different patient populations is associated with multiple occurrence of AKI and on the other hand with increased long-term mortality. It is unknown whether this is valid for the particular situation of HSCT. Previous studies showed higher incidence of AKI after myeloablative HSCT than after non-myeloablative HSCT and HSCT with reduced intensity conditioning regimens. Data in the available literature about incidence and risk factors for AKI, chronic kidney disease (CKD) and mortality after HSCT is very heterogeneous. The aim of this study was to provide detailed consideration and identification of possible risk factors for the occurrence of renal impairment according to established AKI or CKD definition and mortality. In addition, we have investigated for the first time which risk factors play an important role for a standardized renal function impairment  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (delta eGFR) after the HSCT.

**Methods.** In this retrospective study, 312 patients were included who had undergone allogeneic transplantation between January 2012 and December 2014 at the University Hospital Dresden and had been followed up until December 2016. Kidney injury had been assessed by patients' documentation with regard to previous diseases and complications and by laboratory values. Among the investigated risk factors at the time of transplantation and respectively before were: age, hematopoietic cell transplantation - comorbidity index, previous CKD, once compromised kidney function or proteinuria before HSCT, DM, arterial hypertension, previous chemotherapy, conditioning regimens, stem cell source, HLA compatibility and relationship between donor and patient. The assessed risk factors after HSCT were aGVHD, cGVHD, Sepsis, CMV reactivation, VOD, TMA, immunosuppressive therapy with CsA, Tacrolimus, MTX and MMF, nephrotoxic medications such as aminoglycosides and NSAIDs and contrast medium. Univariate and multivariate statistical analysis have been used to assess the significance between these risk factors and AKI, CKD during the whole follow-up period, eGFR worsening and mortality.

**Results.** The incidence of acute kidney injury in this study amounts to 63.5 %: AKI stage 1: 17.62 % (55/312), AKI stage 2: 25.32 % (79/312) and AKI stage 3: 20.51 % (64/312). Chronic kidney disease was found in 203 patients (65.1 %). 109 patients (34.9 %) did not show chronic kidney disease after HSCT. 127 patients (40.7 %) developed new CKD after HSCT, 49 patients (15.7 %) had previous CKD and CKD after HSCT, and 27 patients (8.7 %) developed CKD after

transplantation but having once reduced kidney function or proteinuria before transplantation. The incidence of CKD stage < 3 after HSCT amounts to 45.5 % (142/312) and the incidence of CKD stage  $\geq$  3 after HSCT amounts to 19.6 % (61/312). Independent risk factors for AKI after HSCT according to the multivariate analysis were previous CKD, once impaired kidney function or proteinuria before transplantation, sepsis, contrast medium and a longer stay in the intensive care unit. Older age, duration of the therapy with CsA, the number of the acute kidney injuries and the absence of sepsis could be identified as independent risk factors for CKD after transplantation. Sepsis and aGVHD were independent risk factors for decline in eGFR  $\geq$  15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Sepsis was the only independent significant risk factor for the cumulative mortality.

**Conclusion.** HSCT showed high incidence for AKI, CKD and mortality. The mortality rate was extremely high in the first 6 months after HSCT. Sepsis was the only significant independent risk factor not only for AKI, CKD, delta eGFR  $\geq$  15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> but also for mortality. Patients with previous CKD, once compromised kidney function or proteinuria before transplantation, who have developed sepsis after HSCT, have stayed longer in the intensive care unit and have undergone imaging procedure with contrast medium appeared to be the patient population with the highest risk of developing AKI after transplantation. Older patients who do not develop sepsis after HSCT, thus have a longer survival period, receive a longer therapy with CsA and develop several AKIs have a particularly high risk for the formation of CKD. Sepsis and aGVHD were the main risk factors for a higher degree of renal function impairment (delta eGFR) within the first year after HSCT. Overall, avoiding a septic complication after HSCT is the all-important point for the patients' survival and the protection of their kidneys.

## 6 Literaturverzeichnis

Abboud I, Porcher R, Robin M, de Latour RP, Glotz D, Socié G, Peraldi MN. 2009. Chronic kidney dysfunction in patients alive without relapse 2 years after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* [Epub ahead of print] DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.05.016.

Al-Hazzouri A, Cao Q, Burns LJ, Weisdorf DJ, Majhail NS. 2008. Similar risks for chronic kidney disease in long-term survivors of myeloablative and reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* [Epub ahead of print] DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.03.008.

Alyea E, Weller E, Schlossman R, Canning C, Mauch P, Ng A, Fisher D, Gribben J, Freeman A, Parikh B, Richardson P, Soiffer R, Ritz J und Anderson KC. 2003. Outcome after autologous and allogeneic stem cell transplantation for patients with multiple myeloma: impact of graft-versus-myeloma effect. *Bone Marrow Transplantation* [Epub ahead of print] DOI: 10.1038/sj.bmt.1704289.

Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, Waller EK, Weisdorf DJ, Wingard JR, Cutler CS, Westervelt P, Woolfrey A, Couban S, Ehninger G, Johnston L, Maziarz RT, Pulsipher MA, Porter DL, Mineishi S, McCarty JM, Khan SP, Anderlini P, Bensinger WI, Leitman SF, Rowley SD, Bredeson C, Carter SL, Horowitz MM und Confer DL. 2012. Peripheral-Blood Stem Cells versus Bone Marrow from Unrelated Donors. *N Engl J Med*. [Epub ahead of print] DOI: 10.1056/NEJMoa1203517.

Ando M, Mori J, Ohashi K, Akiyama H, Morito T, Tsuchiya K, Nitta K, Sakamaki H. 2010. A comparative assessment of the RIFLE, AKIN and conventional criteria for acute kidney injury after hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. [Epub ahead of print] DOI: 10.1038/bmt.2009.377.

Ando M, Ohashi K, Akiyama H, Sakamaki H, Morito T, Tsuchiya K, Nitta K. 2009. Chronic kidney disease in long-term survivors of myeloablative allogeneic haematopoietic cell transplantation: prevalence and risk factors. *Nephrol Dial Transplant* [Epub ahead of print] DOI: 10.1093/ndt/gfp485.

Atilla E, Atilla PA, Demirer T. 2017. A Review of Myeloablative vs Reduced Intensity/Non-Myeloablative Regimens in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantations. *Balkan Med J.* [Epub ahead of print] DOI: 10.4274/balkanmedj.2017.0055.

Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, Apperley J, Slavin S, Pasquini M, Sandmaier BM, Barrett J, Blaise D, Lowski R, Horowitz M. 2009. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant.* [Epub ahead of print] DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.07.004.

Bader P, Niethammer D, Willasch A, Kreyenberg H, Klingebiel T. 2005. How and when should we monitor chimerism after allogeneic stem cell transplantation? *Bone Marrow Transplant* [Epub ahead of print] DOI:10.1038/sj.bmt.1704715.

Bao YS, Xie RJ, Wang M, Feng SZ, Han MZ. 2011. An evaluation of the RIFLE criteria for acute kidney injury after myeloablative allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Swiss Med Wkly* [Epub ahead of print] DOI: 10.4414/smw.2011.13225.

Basile DP, Donohoe D, Roethe K, Osborn JL. 2001. Renal ischemic injury results in permanent damage to peritubular capillaries and influences long-term function. *Am J Physiol Renal Physiol.* [Epub ahead of print] DOI: 10.1152/ajprenal.0050.2001.

Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P und the ADQI workgroup. 2004. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care* [Epub ahead of print] DOI: 10.1186/cc2872.

Bergstein J, Andreoli SP, Provisor AJ, Yum M. 1986. Radiation nephritis following total-body irradiation and cyclophosphamide in preparation for bone marrow transplantation. *Transplantation*. [Epub ahead of print] DOI: 10.1097/00007890-198601000-00013.

Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, Donato V, Campo S, Fazio MR, Nicocia G, Buemi M und Buemi M. 2009. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and Progression of Chronic Kidney Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* [Epub ahead of print] DOI: 10.2215/CJN.03530708.

Bornhäuser M, Kienast J, Trenschele R, Burchert A, Hegenbart U, Stadler M, Baurmann H, Schäfer-Eckart K, Holler E, Kröger N, Schmid C, Einsele H, Kiehl MG, Hiddemann W, Schwerdtfeger R, Buchholz S, Dreger P, Neubauer A, Berdel WE, Ehninger G, Beelen DW, Schetelig J, Stelljes M. 2012. Reduced-intensity conditioning versus standard conditioning before allogeneic haemopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia in first complete remission: a prospective, open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. [Epub ahead of print] DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70349-2.

Brenner BM und Mackenzie HS. 1997. Nephron mass as a risk factor for progression of renal disease. *Kidney Int Suppl*. [Epub ahead of print] DOI: 10.1155/2012/760580.

Bruckamp K, Doyle AM, Bloom RD, Bunin N, Tomaszewski JE, Čížman B. 2006. Nephrotic Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation: Do Glomerular Lesions Represent Renal Graft-versus-Host Disease? *Clin J Am Soc Nephrol* [Epub ahead of print] DOI: 10.2215/CJN.00380705.

Bunin N, Guzikowski V, Rand ER, Goldfarb S, Baluarte J, Meyers K, Olthoff KM. 2010. Solid organ transplants following hematopoietic stem cell transplant in children. *Pediatr Transplantation* [Epub ahead of print] DOI: 10.1111/j.1399-3046.2010.01401.x.

Caliskan Y, Besisik SK, Sargin D, Ecdar T. 2006. Early renal injury after myeloablative allogeneic and autologous hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. [Epub ahead of print] DOI: 10.1038/sj.bmt.1705412.

Canet E, Lengline E, Zafrani L, Peraldi MN, Socié G, Azoulay E. 2014. Acute kidney injury in critically ill allo-HSCT recipients. *Bone Marrow Transplant*. [Epub ahead of print] DOI: 10.1038/bmt.2014.100.

Canet E, Zafrani L, Lambert J, Thieblemont C, Galicier L, Schnell D, Raffoux E, Lengline E, Chevret S, Darmon M, Azoulay E. 2013. Acute kidney injury in patients with newly diagnosed high-grade hematological malignancies: impact on remission and survival. *PLoS One*. [Epub ahead of print] DOI: 10.1371/journal.pone.0055870.

Carreras E, Fernández-Avilés F, Silva L, Guerrero M, Fernández de Larrea C, Martínez C, Rosiñol L, Lozano M, Marín P, Rovira M. 2010. Engraftment syndrome after auto-SCT: analysis of diagnostic criteria and risk factors in a large series from a single center. *Bone Marrow Transplantation* [Epub ahead of print] DOI: 10.1038/bmt.2009.363.

Choi M, Sun CL, Kurian S, Carter A, Francisco L, Forman SJ, Bhatia S. 2008. Incidence and predictors of delayed chronic kidney disease in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation. *Cancer*. [Epub ahead of print] DOI: 10.1002/cncr.23773.

Chou YH, Huang TM, Chu TS. 2017. Novel insights into acute kidney injury-chronic kidney disease continuum and the role of renin-angiotensin system. *J Formos Med Assoc*. [Epub ahead of print] DOI: 10.1016/j.jfma.2017.04.026.

Clajus C, Hanke N, Gottlieb J, Stadler M, Weismüller TJ, Strassburg CP, Bröcker V, Bara C, Lehner F, Drube J, Kielstein JT, Schwarz A, Gueler F, Haller H, Schiffer M. 2012. Renal comorbidity after solid organ and stem cell transplantation. *Am J Transplant*. [Epub ahead of print] DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04047.x.

Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. 2012. Chronic Kidney Disease after Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *Kidney international*. [Epub ahead of print] DOI: 10.1038/ki.2011.379.

Cohen EP. 2000. Radiation nephropathy after bone marrow transplantation. *Kidney International* [Epub ahead of print] DOI: 10.1046/j.1523-1755.2000.00241.x.

Colombo MD, Perego R, Bellia G. 2013. Cyclosporine-Associated Nephrotoxicity. *Open Journal of Nephrology*. [Epub ahead of print] DOI: 10.4236/ojneph.2013.33030.

Cook LG, Chiasson VL, Long C, Wu GY, Mitchell BM. 2009. Tacrolimus reduces nitric oxide synthase function by binding to FKBP rather than by its calcineurin effect. *Kidney Int*. [Epub ahead of print] DOI: 10.1038/ki.2008.697.

Coppell JA, Richardson PG, Soiffer R, Martin PL, Kernan NA, Chen A, Guinan E, Vogelsang G, Krishnan A, Giralt S, Revta C, Carreau NA, Iacobelli M, Carreras E, Ruutu T, Barbui T, Antin JH, Niederwieser D. 2010. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*. [Epub ahead of print] DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.08.024.

da Silva-JB, Lima MH, Secoli SR. 2014. Influence of cyclosporine on the occurrence of nephrotoxicity after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review. *Rev Bras Hematol Hemoter*. [Epub ahead of print] DOI: 10.1016/j.bjhh.2014.03.010.

Deconinck E, Kribs M, Rebibou JM, Bulabois CE, Ducloux D, Cahn JY. 2005. Cytomegalovirus infection and chronic graft-versus-host disease are significant predictors of renal failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 90: 569-570.

Dellepiane S, Marengo M und Cantaluppi V. 2016. Detrimental cross-talk between sepsis and acute kidney injury: new pathogenic mechanisms, early biomarkers and targeted therapies. *Critical Care* [Epub ahead of print] DOI: 10.1186/s13054-016-1219-3.

Didsbury MS, Mackie FE, Kennedy SE. 2015. A systematic review of acute kidney injury in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell recipients. *Pediatr Transplant*. [Epub ahead of print] DOI: 10.1111/petr.12483.

Druml W. 2017. Kontrastmittel-induzierte Nephropathie: Gibt es die überhaupt? *Forum für Nephrologie und Hypertensiologie*. *Nephro-news* (2):2-7.

Ellis MJ, Parikh CR, Inrig JK, Kambay M, Patel UD. 2008. Chronic Kidney Disease After Hematopoietic Cell Transplantation: a Systematic Review. *Am J Transplan* [Epub ahead of print] DOI:10.1111/j.1600-6143.2008.02408.x.

Ferenbach DA und Bonventre JV. 2015. Mechanisms of maladaptive repair after AKI leading to accelerated kidney ageing and CKD. *Nat Rev Nephrol*. [Epub ahead of print] DOI: 10.1038/nrneph.2015.3.

Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, Martin P, Chien J, Przepiorka D, Couriel D, Cowen EW, Dinndorf P, Farrell A, Hartzman R, Henslee-Downey J, Jacobsohn D, McDonald G, Mittleman B, Rizzo JD, Robinson M, Schubert M, Schultz K, Shulman H, Turner M, Vogelsang G, Flowers ME. 2005. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* [Epub ahead of print] DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.09.004.

Forbes JM, Hewitson TD, Becker GJ, Jones CL. 2000. Ischemic acute renal failure: long-term histology of cell and matrix changes in the rat. *Kidney Int*. [Epub ahead of print] DOI: 10.1046/j.1523-1755.2000.00097.x.

Frisk P , Bratteby LE , Carlson K und Lönnerholm G. 2002. Renal function after autologous bone marrow transplantation in children: a long-term prospective study. *Bone Marrow Transplantation*. [Epub ahead of print] DOI: 10.1038/sj/bmt/1703312.

Fujii T, Uchino S, Takinami M und Bellomo R. 2014. Validation of the Kidney Disease Improving Global Outcomes Criteria for AKI and Comparison of Three Criteria in Hospitalized Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* [Epub ahead of print] DOI: 10.2215/CJN.09530913.

Graßer C. 2016. Allogene Stammzelltransplantation bei Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) und verwandten Entitäten. Ludwig-Maximilians-Universität, Medizinischen Fakultät München, Dissertation.

GrönroosMH, BolmeP, WiniarskiJ, BergUB. 2007. Long-term renal function following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* [Epub ahead of print] DOI: 10.1038/sj.bmt.1705662.

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.* [Epub ahead of print] DOI:10.1038/bmt.2014.37.

Hatzimichael E, Tuthill M. 2010. Hematopoietic stem cell transplantation. *Stem Cells Cloning* [Epub ahead of print] DOI: 10.2147/SCCA.S6815.

Heaf JG, Mortensen LS. 2011. Uraemia progression in chronic kidney disease stages 3-5 is not constant. *Nephron Clin Pract.* [Epub ahead of print] DOI: 10.1159/000323391.

Henig I und Zuckerman T. 2014. Hematopoietic Stem Cell Transplantation—50 Years of Evolution and Future Perspectives. *Rambam Maimonides Med J.* [Epub ahead of print] DOI: 10.5041/RMMJ.10162.

Higo S, Shimizu A, Masuda Y, Nagasaka S, Kajimoto Y, Kanzaki G, Fukui M, Nagahama K, Mii A, Kaneko T, Tsuruoka S. 2014. Acute graft-versus-host disease of the kidney in allogeneic rat bone marrow transplantation. *PLoS One.* [Epub ahead of print] DOI: 10.1371/journal.pone.0115399.

Hingorani S, Finn LS, Pao E, Lawler R, Schoch G, McDonald GB, Najafian B, Sandmaier B, Gooley T. 2015. Urinary elafin and kidney injury in hematopoietic cell transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* [Epub ahead of print] DOI: 10.2215/CJN.01840214.

Hingorani S. 2016. Renal Complications of Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med* [Epub ahead of print] DOI: 10.1056/NEJMra1404711.

Hsu CY, Ordoñez JD, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Go AS. 2008. The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* [Epub ahead of print] DOI: 10.1038/ki.2008.107.

Hsu, CY, Huang PH, Chiang CH, Leu HB, Huang CC, Chen JW und Lin SJ. 2013. Increased Circulating Endothelial Apoptotic Microparticle to Endothelial Progenitor Cell Ratio Is Associated with Subsequent Decline in Glomerular Filtration Rate in Hypertensive Patients. *PLoS ONE* [Epub ahead of print] DOI: 10.1371/journal.pone.0068644.

Ileri T, Ertem M, Ozcakar ZB, Ince Unal E, Biyikli Z, Uysal Z, Ekim M, Yalcinkaya F. 2010. Prospective evaluation of acute and chronic renal function in children following matched related donor hematopoietic stem cell transplantation. *PediatrTransplantation* [Epub ahead of print] DOI: 10.1111/j.1399-3046.2009.01182.x.

Irazabal MV, Eirin A, Gertz MA, Dispenzieri A, Kumar S, Buadi FK, Lacy MQ, Hayman SR, Dingli D, Hogan WJ, Gastineau DA, Glavey SV, Amer H, Leung N. 2011. Acute kidney injury during leukocyte engraftment after autologous stem cell transplantation in patients with light-chain amyloidosis. *Am J Hematol.* [Epub ahead of print] DOI: 10.1002/ajh.22202.

Jacobsohn DA und Vogelsang GB. 2007. Acute graft versus host disease. *Orphanet J Rare Dis.* [Epub ahead of print] DOI: 10.1186/1750-1172-2-35.

Jodele S, Davies SM, Lane A, Khoury J, Dandoy C, Goebel J, Myers K, Grimley M, Bleesing J, El-Bietar J, Wallace G, Chima RS, Paff Z und Laskin BL. 2014. Diagnostic and risk criteria for HSCT-associated thrombotic microangiopathy: a study in children and young adults. *Blood* [Epub ahead of print] DOI: 10.1182/blood-2014-03-564997.

Kagoya Y, Kataoka K, Nannya Y, Kurokawa M. 2011. Pretransplant Predictors and Posttransplant Sequels of Acute Kidney Injury after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* [Epub ahead of print] DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.07.010.

Kandaswamy R, Humar A, Casingal V, Gillingham KJ, Ibrahim H, Matas AJ. 2007. Stable kidney function in the second decade after kidney transplantation while on cyclosporine-based immunosuppression. [Epub ahead of print] Transplantation. DOI: 10.1097/01.tp.0000256179.14038.e2.

Kang SH, Park HS, Sun IO, Choi SR, Chung BH, Choi BS, Min CK, Do JY, Yang CW, Kim YS, Yoon KW, Park CW. 2012. Changes in renal function in long-term survivors of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation: single-center experience. Clin Nephrol. [Epub ahead of print] DOI: 10.5414/CN107280.

Kersting S, Koomans HA, Hene RJ und Verdonck LF. 2007a. Acute renal failure after allogeneic myeloablative stem cell transplantation: retrospective analysis of incidence, risk factors and survival. Bone Marrow Transplantation [Epub ahead of print] DOI: 10.1038/sj.bmt.1705599.

Kersting S, Ronald JH, Hein AK, Leo FV.2007b. Chronic Kidney Disease after Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. American Society for Blood and Marrow Transplantation [Epub ahead of print] DOI: 10.1016/j.bbmt.2007.06.008.

Kersting S., Dorp SV, Theobald M, Verdonck LF. 2008. Acute Renal Failure after Nonmyeloablative Stem Cell Transplantation in Adults. Biology of Blood and Marrow Transplantation [Epub ahead of print] DOI:10.1016/j.bbmt.2007.09.016.

Khwaja A. 2012. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. Nephron Clin Pract. [Epub ahead of print] DOI: 10.1159/000339789.

Kidokoro K, Satoh M, Nagasu H, Sakuta T, Kuwabara A, Yorimitsu D, Nishi Y, Tomita N, Sasaki T, Kashihara N. 2012. Tacrolimus Induces Glomerular Injury via Endothelial Dysfunction Caused by Reactive Oxygen Species and Inflammatory Change. Kidney Blood Press Res. [Epub ahead of print] DOI: 10.1159/000339494.

Kim JY, Lee MY, Kim B, Park CW, Chang YS, Chung S. 2010. Membranoproliferative glomerulonephritis following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Clin Exp Nephrol. [Epub ahead of print] DOI: 10.1007/s10157-010-0337-5.

Kist-vanHoltheJA, BrestersD, Ahmed-OusenkovaYM, GoedvolkCA, AbbinkFCH,WolterbeekR, BrediusRGM, PauwelsEKJundvanderHeijdenAJ. 2005. Long-term renal function after hemopoietic stem cell transplantation in children.Bone Marrow Transplantation [Epub ahead of print] DOI:10.1038/sj.bmt.1705110.

Koeze J, Keus F, Dieperink W, van der Horst IC, Zijlstra JG, van Meurs M. 2017. Incidence, timing and outcome of AKI in critically ill patients varies with the definition used and the addition of urine output criteria. BMC Nephrol. [Epub ahead of print] DOI: 10.1186/s12882-017-0487-8.

Kogon A und Hingorani S. 2010.Acute Kidney Injury in Hematopoeitic Cell Transplantation. Semin Nephrol. [Epub ahead of print] DOI:10.1016/j.semnephrol.2010.09.009.

Koh LP und Chao N. 2008.Haploidentical hematopoietic cell transplantation.Bone Marrow Transplantation [Epub ahead of print] DOI:10.1038/bmt.2008.117.

Krishnappa V, Gupta M, Manu G, Kwatra S, Owusu OT, Raina R. 2016. Acute Kidney Injury in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Review. Int J Nephrol. [Epub ahead of print] DOI: 10.1155/2016/5163789.

Kröger N, Bacher U, Bader P, Böttcher S, Borowitz MJ, Dreger P, Khouri I, Macapinlac HA, Olavarria E, Radich J, Stock W, Vose JM, Weisdorf D, Willasch A, Giral S, Bishop MR, Wayne AS. 2009. NCI First International Workshop on the Biology, Prevention, and Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: report from the Committee on Disease-Specific Methods and Strategies for Monitoring Relapse following Allogeneic Stem Cell Transplantation. Part I: Methods, acute leukemias, and myelodysplastic syndromes. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation [Epub ahead of print] DOI:10.1016/j.bbmt.2010.06.008.

Kurtz A, Bruna RD und Kuhn K. 1988. Cyclosporine A enhances renin secretion and production in isolated juxtaglomerular cells. Kidney International [Epub ahead of print] DOI: 10.1038/ki.1988.92.

KusumiE, KamiM, HaraS, HoshinoJ, YamaguchiY, MurashigeN, KishiY, ShibagakiY, ShibataT, MatsumuraT, YujiK, MasuokaK, WakeA, MiyakoshiS, TaniguchiS. 2008. Postmortem examination of the kidney in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: possible involvement of graft-versus-host disease. *Int J Hematol* [Epub ahead of print] DOI 10.1007/s12185-008-0026-2.

Labrador J, López-Corral L, López-Godino O, Vázquez L, Cabrero-Calvo M, Pérez-López R, Díez-Campelo M, Sánchez-Guijo F, Pérez-López E, Guerrero C, Alberca I, Del Cañizo MC, Pérez-Simón JA, González-Porras JR, Caballero D. 2014. Risk factors for thrombotic microangiopathy in allogeneic hematopoietic stem cell recipients receiving GVHD prophylaxis with tacrolimus plus MTX or sirolimus. *Bone Marrow Transplant*. [Epub ahead of print] DOI: 10.1038/bmt.2014.17.

Lamas. 2005. Cellular mechanisms of vascular injury mediated by calcineurin inhibitors. *Kidney International* [Epub ahead of print] DOI: 0.1111/j.1523-1755.2005.00472.x.

Lange T, Hubmann M, Burkhardt R, Franke GN, Cross M, Scholz M, Leiblein S, Al-Ali HK, Edelmann J, Thiery J, Niederwieser D. 2011. Monitoring of WT1 expression in PB and CD34(+) donor chimerism of BM predicts early relapse in AML and MDS patients after hematopoietic cell transplantation with reduced-intensity conditioning. *Leukemia* [Epub ahead of print] DOI:10.1038/leu.2010.283.

Liu H, Li YF, Liu BC, Ding JH, Chen BA, Xu WL, Qian J. 2009. A multicenter, retrospective study of acute kidney injury in adult patients with nonmyeloablative hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. [Epub ahead of print] DOI: 10.1038/bmt.2009.99.

Liu H, Ding JH, Liu BC, Zhao G, Chen BA. 2007. Early Renal Injury after Nonmyeloablative Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Patients with Chronic Myelocytic Leukemia. *Am J Nephrol*. [Epub ahead of print] DOI: 10.1159/000103213.

Lo LJ, Go AS, Chertow GM, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD und Hsu C. 2009. Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. *Kidney International* [Epub ahead of print] DOI:10.1038/ki.2009.289.

Lopes JA und JorgeS. 2011. Acute kidney injury following HCT: incidence, risk factors and outcome. Bone Marrow Transplantation [Epub ahead of print] DOI:10.1038/bmt.2011.46.

Lopes JA, Gonçalves S, Jorge S, Raimundo M, Resende L, Lourenço F, Lacerda JF, Martins C, do Carmo JA, Lacerda JM, Prata MM. 2008. Contemporary analysis of the influence of acute kidney injury after reduced intensity conditioning haematopoietic cell transplantation on long-term survival. Bone Marrow Transplant.. [Epub ahead of print] DOI: 10.1038/bmt.2008.207.

Lopes JA, Jorge S und Neves M. 2016. Acute kidney injury in HCT: an update. Bone Marrow Transplantation [Epub ahead of print] DOI: 10.1038/bmt.2015.357.

Lopes JA, Jorge S, Silva S, de Almeida E, Abreu F, Martins C, do Carmo JA, Lacerda JF und Prata MM. 2006. Acute renal failure following myeloablative autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplantation. [Epub ahead of print] DOI:10.1038/sj.bmt.1705513.

Lopes JA, Jorge S. 2013. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. Clin Kidney J [Epub ahead of print] DOI:10.1093/ckj/sfs160.

Luft T, Dietrich S, Falk C, Conzelmann M, Hess M, Benner A, Neumann F, Isermann B, Hegenbart U, Ho AD, Dreger P. 2011. Steroid-refractory GVHD: T-cell attack within a vulnerable endothelial system. Blood. [Epub ahead of print] DOI: 10.1182/blood-2011-02-334821.

Luyckx VA und Brenner BM. 2005. Low birth weight, nephron number, and kidney disease. Kidney Int Suppl. [Epub ahead of print] DOI: 0.1111/j.1523-1755.2005.09712.x.

Mae H, Ooi J, Takahashi S, Tomonari A, Tsukada N, Konuma T, Hongo E, Kato S, Kasahara S, Oiwa-Monna M, Kurokawa Y, Tojo A und Asano S. 2008. Early renal injury after myeloablative cord blood transplantation in adults. Leukemia & Lymphoma [Epub ahead of print] DOI: 10.1080/10428190701824577

Majumdar A. 2010. Sepsis-induced acute kidney injury. Indian J Crit Care Med [Epub ahead of print] DOI: 10.4103/0972-5229.63031.

Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A, Acute Kidney Injury Network. 2007. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* [Epub ahead of print] DOI:10.1186/cc5713.

Mii A, Shimizu A, Kaneko T, Fujita E, Fukui M, Fujino T, Utsumi K, Yamaguchi H, Tajika K, Tsuchiya S, Iino Y, Katayama Y, Fukuda Y. 2011. Renal thrombotic microangiopathy associated with chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pathol Int.* [Epub ahead of print] DOI: 10.1111/j.1440-1827.2011.02704.x.

Mori J, Ohashi K, Yamaguchi T, Ando M, Hirashima Y, Kobayashi T, Kakihana K, Sakamaki H. 2012. Risk assessment for acute kidney injury after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation based on Acute Kidney Injury Network criteria. *Intern Med.* [Epub ahead of print] DOI: 10.2169/internalmedicine.51.7418.

Müller CR, Mytilineos J, Ottinger H, Arnold R, Bader P, Beelen D, Bornhäuser M, Dreger P, Eiermann T, Einsele H, Fae I, Fischer G, Füssel M, Holler E, Holzberger G, Horn PA, Kröger N, Lindemann M, Seidl C, Spriewald B, Süsal C, Blasczyk R, Finke J. 2014. German consensus 2013 on immunogenetic donor selection criteria in allogeneic stem cell transplantation. *Transfusionsmedizin* 4:190-196. DOI:10.1055/s-0034-1383141.

Müller LP und Müller-Tidow C. 2015. The Indications for Allogeneic Stem Cell Transplantation in Myeloid Malignancies. *Dtsch Arztebl Int.* [Epub ahead of print] DOI:10.3238/arztebl.2015.0262.

Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. 2009. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol.* [Epub ahead of print] DOI: 10.2215/CJN.04800908.

Nath KA, Croatt AJ, Haggard JJ, Grande JP. 2000. Renal response to repetitive exposure to heme proteins: chronic injury induced by an acute insult. *Kidney Int.* [Epub ahead of print] DOI: 10.1046/j.1523-1755.2000.00101.x.

Noel C, Hazzan M, Noel-Walter MP, Jouet JP. 1998. Renal failure and bone marrow transplantation. *Nephrol Dial Transplant* [Epub ahead of print] DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/13.10.2464>.

Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, Arndorfer J, Christensen L, Merion RM. 2003. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med*. [Epub ahead of print] DOI: 10.1056/NEJMoa021744.

Parikh CR, Mcsweeney PA, Korular D, Ecdet T, Merouani A, Taylor J, Vasquez VS, Shpall EJ, Jones RB, Bearman SI und Schrier RW. 2002. Renal dysfunction in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Kidney International* [Epub ahead of print] DOI:10.1046/j.1523-1755.2002.00455.x.

Parikh CR, Sandmaier BM, Storb RF, Blume KG, Sahebi F, Maloney DG, Maris MB, Nieto Y, Edelstein CL, Schrier RW, McSweeney P. 2004. Acute renal failure after nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *J Am Soc Nephrol*. [Epub ahead of print] DOI:10.1097/01.ASN.0000129981.50357.1C.

Parikh CR, Yarlagadda SG, Storer B, Sorror M, Storb R, Sandmaier B. 2008. Impact of acute kidney injury on long-term mortality after nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. [Epub ahead of print] DOI: 10.1016/j.bbmt.2007.12.492.

Park B, Yoo KH, Kim C. 2015. Hematopoietic stem cell expansion and generation: the ways to make a breakthrough. *Blood Res* [Epub ahead of print] DOI:10.5045/br.2015.50.4.194.

Pihusch V, Rank A, Steber R, Pihusch M, Pihusch R, Toth B, Hiller E, Kolb HJ. 2006. Endothelial cell-derived microparticles in allogeneic hematopoietic stem cell recipients. *Transplantation*. DOI: 10.1097/01.tp.0000209218.24916.ba.

Piñana JL, Valcárcel D, Martino R, Barba P, Moreno E, Sureda A, Vega M, Delgado J, Briones J, Brunet S, Sierra J. 2009. Study of kidney function impairment after reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. A single-center experience. *Biol Blood Marrow Transplant*. [Epub ahead of print] DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.10.011.

Prakash S und O'Hare AM. 2009. Interaction of Aging and CKD. *Seminars in nephrology*. [Epub ahead of print] DOI:10.1016/j.semnephrol.2009.06.006.

Saddadi F, Najafi I, Hakemi MS, Falaknazi K, Attari F, Bahar B. 2010. Frequency, risk factors, and outcome of acute kidney injury following bone marrow transplantation at Dr Shariati Hospital in Tehran. *Iran J Kidney Dis*. 4 (1), 20-26.

Sadeghi B, Al-Chaqmaqchi H, Al-Hashmi S, Brodin D, Hassan Z, Abedi-Valugerdi M, Moshfegh A, Hassan M. 2013. Early-phase GVHD gene expression profile in target versus non-target tissues: kidney, a possible target? *Bone Marrow Transplant*. [Epub ahead of print] DOI: 10.1038/bmt.2012.120.

Sakellari I, Barbouti A, Bamichas G, Mallouri D, Kaloyannidis P, Fragidis S, Batsis I, Apostolou C, Karpouza A, Yannaki E, Smias C, Sombolos K und Anagnostopoulos A. 2013. GVHD-associated chronic kidney disease after allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* [Epub ahead of print] DOI: 10.1038/bmt.2013.55.

Sawinski D. 2014. The kidney effects of hematopoietic stem cell transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis*. [Epub ahead of print] DOI: 10.1053/j.ackd.2013.08.007.

Schubrig-Giese SS. 2014. Häufigkeit und Charakteristika bakterieller und mykotischer Infektionen bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation. *Charité – Universitätsmedizin, medizinische Fakultät Berlin, Dissertation*.

Schwarz A, Haller H, Schmitt R, Schiffer M, Koenecke C, Strassburg C, Lehner F, Gottlieb J, Bara C, Becker JU, Broecker V. 2010. Biopsy-diagnosed renal disease in patients after transplantation of other organs and tissues. *Am J Transplant*. [Epub ahead of print] DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03224.x.

Seconi J, Watt V und Ritchie DS. 2003. Nephrotic syndrome following allogeneic stem cell transplantation associated with increased production of TNF-alpha and interferon-gamma by donor T cells. *Bone Marrow Transplantation* [Epub ahead of print] DOI:10.1038/sj.bmt.1704151.

Sehgal B, George P, John MJ und Samuel C. 2017. Acute kidney injury and mortality in hematopoietic stem cell transplantation: A single-center experience. *Indian J Nephrol*. [Epub ahead of print] DOI: 10.4103/0971-4065.177138.

Serody J. 2012. Bacterial sepsis and GI tract GVHD: more commensal than you think. *Blood*. [Epub ahead of print] DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2012-05-427435>.

Sharma P, McCullough K, Scotland G, McNamee P, Prescott G, MacLeod A., Fluck N, Smith WC, Black C. 2010. Does stage-3 chronic kidney disease matter?: A systematic literature review. *The British Journal of General Practice* [Epub ahead of print] [doi.org/10.3399/bjgp10X502173](https://doi.org/10.3399/bjgp10X502173).

Singh P, Rifkin DE, Blantz RC. 2010. Chronic kidney disease: an inherent risk factor for acute kidney injury? *Clin J Am Soc Nephrol*. [Epub ahead of print] DOI: 10.2215/CJN.00830110.

Sorrer ML, Giralt S, Sandmaier BM, De Lima M, Shahjahan M, Maloney DG, Deeg HJ, Appelbaum FR, Storer B, Storb R. 2007. Hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index as an outcome predictor for patients with acute myeloid leukemia in first remission: combined FHCRC and MDACC experiences. *Blood*. DOI: 10.1182/blood-2007-06-096966.

Sorrer ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, Storer B. 2005. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. [Epub ahead of print] DOI: 10.1182/blood-2005-05-2004.

Spitzer TR. 2001. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. [Epub ahead of print] DOI: 10.1038/sj.bmt.1703015.

Stevenson WS, Nankivell BJ, Hertzberg MS. 2005. Nephrotic syndrome after stem cell transplantation. *Clin Transplant*. [Epub ahead of print] DOI: 10.1111/j.1399-0012.2004.00294.x.

Suh SH, Kim CS, Choi JS, Bae EH, Ma SK, Kim SW. 2013. Acute Kidney Injury in Patients with Sepsis and Septic Shock: Risk Factors and Clinical Outcomes. *Yonsei Medical Journal*. [Epub ahead of print] doi:10.3349/ymj.2013.54.4.965.

Tang X, Alatrash G, Ning J, Jakher H, Stafford P, Zope M, Shpall EJ, Jones RB, Champlin RE, Thall PF, Andersson BS. 2014. Increasing chimerism after allogeneic stem cell transplantation is associated with longer survival time. *Biol Blood Marrow Transplant*. [Epub ahead of print] DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.04.003.

Teixeira GM, Bittencourt H, de Macedo AV, Martinho GH, Colosimo EA, Rezende SM. 2015. Assessing the Influence of Different Comorbidities Indexes on the Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in a Developing Country. Palaniyandi S, ed. *PLoS ONE*. [Epub ahead of print] DOI:10.1371/journal.pone.0137390.

Thiede, C; Florek, M; Bornhäuser, M; Ritter, M; Mohr, B; Brendel, C; Ehninger, G; Neubauer, A. 1999. Rapid quantification of mixed chimerism using multiplex amplification of short tandem repeat markers and fluorescence detection. *Bone Marrow Transplantation*. [Epub ahead of print] DOI: 10.1038/sj.bmt.1701779.

Thomas C und Thomas L. 2009. Niereninsuffizienz – Bestimmung der glomerulären Funktion. *Dtsch Arztebl Int*. [Epub ahead of print] DOI: 10.3238/arztebl.2009.0849.

Thomas SE, Hutchinson RJ, DebRoy M, Magee JC. 2004. Successful renal transplantation following prior bone marrow transplantation in pediatric patients. *Pediatr Transplant*. [Epub ahead of print] DOI: 10.1111/j.1399-3046.2004.00208.x.

Tichelli A, Gratwohl A. 2008. Vascular endothelium as 'novel' target of graft-versus-host disease. *Best Pract Res Clin Haematol*. [Epub ahead of print] DOI: 10.1016/j.beha.2008.02.002.

Touzot M, Elie C, van Massenhove J, Maillard N, Buzyn A, Fakhouri F. 2010. Long-term renal function after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in adult patients: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant* [Epub ahead of print] DOI: 10.1093/ndt/gfp529.

Universität Zürich – Methodenberatung. Aktualisiert am 16.09.2016. URL:  
<http://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse/zusammenhaenge.html>.

Waikar SS, Liu KD, Chertow GM. 2008. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. [Epub ahead of print] DOI: 10.2215/CJN.05191107.

Wald R, Quinn RR, Luo J, Li P, Scales DC, Mamdani MM, Ray JG; University of Toronto Acute Kidney Injury Research Group. 2009. Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA*. [Epub ahead of print] DOI: 10.1001/jama.2009.1322.

Wang HH, Yang AH, Yang LY, Hung GY, Chang JW, Wang CK, Lee TY, Tang RB. 2011. Chronic graft-versus-host disease complicated by nephrotic syndrome. *J Chin Med Assoc*. [Epub ahead of print] DOI: 10.1016/j.jcma.2011.08.008.

Weiss AS, Sandmaier BM, Storer B, Storb R, McSweeney PA, Parikh CR. 2006. Chronic Kidney Disease Following Non-Myeloablative Hematopoietic Cell Transplantation. *American Journal of Transplantation* [Epub ahead of print] DOI: 10.1111/j.1600-6143.2005.01131.x.

Wilkinson A, Pham PT. 2005. Kidney dysfunction in the recipients of liver transplants. *Liver Transpl*. [Epub ahead of print] DOI: 10.1002/lt.20618.

Yang L, Besschetnova TY, Brooks CR, Shah JV, Bonventre JV. 2010. Epithelial cell cycle arrest in G2/M mediates kidney fibrosis after injury. *Nat Med*. [Epub ahead of print] DOI: 10.1038/nm.2144.

Yegenaga I, Hoste E, Van Biesen W, Vanholder R, Benoit D, Kantarci G, Dhondt A, Colardyn F, Lameire N. 2004. Clinical characteristics of patients developing ARF due to sepsis/systemic inflammatory response syndrome: results of a prospective study. *Am J Kidney Dis*. [Epub ahead of print] DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2003.12.045>.

Zager RA. 1994. Acute renal failure in the setting of bone marrow transplantation. *Kidney Int*. [Epub ahead of print] DOI: 10.1038/ki.1994.417

Zhong Z, Arteel GE, Connor HD, Yin M, Frankenberg MV, Stachlewitz RF, Raleigh JA, Mason RP, Thurman RG. 1998. Cyclosporin A increases hypoxia and free radical production in rat kidneys: prevention by dietary glycine. *Am J Physiol*. 275 (4 pt 2): F595-604.

Zununi VS, Ardalan M, Samadi N und Omid Y. 2015. Pharmacogenetics and drug-induced nephrotoxicity in renal transplant recipients. *BiolImpacts* [Epub ahead of print] DOI: 10.15171/bi.2015.12.

## 7 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1	Komorbiditätsscore nach Sorror.....	23
Abbildung 2	Verteilung der Patienten nach Alter (Anzahl).....	30
Abbildung 3	Verteilung der Patienten mit und ohne CKD nach der HSCT im Hinblick auf eine vorbestehende CKD oder einmalig eingeschränkte Nierenfunktion oder Proteinurie vor der HSCT.....	34
Abbildung 4	AKI-Treppe zum CKD.....	79
Abbildung 5	pathologische Veränderungen nach AKI, verantwortlich für die Entwicklung einer CKD.....	81

## 8 **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1	RIFLE–Stadieneinteilung .....	5
Tabelle 2	AKIN-Stadieneinteilung .....	6
Tabelle 3	KDIGO-Stadieneinteilung.....	7
Tabelle 4	Baseline-Charakteristika der Patienten.....	27- 29
Tabelle 5	Verteilung der Patienten nach dem Grad der AKI und der Anzahl der AKI .....	32
Tabelle 6	Verteilung der Patienten mit CKD vor der HSCT und mit CKD nach der HSCT im Hinblick auf die einzelne CKD-Stadien.....	35
Tabelle 7	Verteilung der Patienten mit chronischer Nierninsuffizienz nach der HSCT nach Geschlecht und Alter.....	37
Tabelle 8	eGFR-Werte zu den verschiedenen Zeitpunkten vor und nach der HSCT .....	39
Tabelle 9	Inzidenz der Mortalität nach der HSCT.....	41
Tabelle 10	Risikofaktoren für die AKI - signifikant sowohl in der Univariateanalyse	

	als auch in der Multivariatanalyse.....	42
Tabelle 11	Risikofaktoren für AKI - signifikant in der Univariatanalyse, aber nicht signifikant in der Multivariatanalyse.....	43
Tabelle 12	Risikofaktoren für AKI - signifikant in der Univariatanalyse, aber nicht eingeschlossen in die Multivariatanalyse.....	43
Tabelle 13	Risikofaktoren für AKI - nicht signifikant in der Univariatanalyse.....	44-46
Tabelle 14	Assoziation der vor der HSCT angewendeten Chemotherapeutika mit einer AKI nach der HSCT.....	49
Tabelle 15	Risikofaktoren für CKD signifikant sowohl in der Univariatanalyse als auch in der Multivariatanalyse.....	50
Tabelle 16	Risikofaktoren für CKD signifikant in der Univariatanalyse, aber nicht signifikant in der Multivariatanalyse .....	51
Tabelle 17	Risikofaktoren für CKD signifikant in der Univariatanalyse, aber nicht eingeschlossen in die Multivariatanalyse.....	52
Tabelle 18	Risikofaktoren für CKD - nicht signifikant in der Univariatanalyse...	53-54
Tabelle 19	Assoziation der vor der HSCT angewendeten Chemotherapeutika mit einer CKD nach der HSCT.....	57
Tabelle 20	Risikofaktoren für delta-eGFR innerhalb eines Jahres nach der HSCT - signifikant sowohl in der Univariatanalyse als auch in der Multivariatanalyse.....	59
Tabelle 21	Risikofaktoren für delta-eGFR innerhalb eines Jahres nach der HSCT signifikant in der Univariatanalyse, aber nicht signifikant in der Multivariatanalyse.....	59
Tabelle 22	Risikofaktoren für delta-eGFR innerhalb eines Jahres nach der HSCT signifikant in der Univariatanalyse, aber nicht eingeschlossen in die Multivariatanalyse.....	60
Tabelle 23	Risikofaktoren für delta-eGFR innerhalb eines Jahres nach der HSCT - nicht signifikant in der Univariatanalyse.....	61-63

Tabelle 24	Risikofaktoren für Mortalität nach HSCT - signifikant sowohl in der Univariatanalyse als auch in der Multivariatanalyse.....	66
Tabelle 25	Risikofaktoren für Mortalität nach HSCT - signifikant in der Univariatanalyse, aber nicht signifikant in der Multivariatanalyse.....	67
Tabelle 26	Risikofaktoren für Mortalität nach HSCT - signifikant in der Univariatanalyse und nicht eingeschlossen in die Multivariatanalyse.....	68
Tabelle 27	Risikofaktoren für Mortalität nach HSCT - nicht signifikant in der Univariatanalyse.....	69-70

## 9 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Christian Hugo für die Überlassung des Dissertationsthemas, für die vielen anregenden Diskussionen, für die engagierte Unterstützung und die professionelle wissenschaftliche Betreuung der Arbeit. Ein spezielles Dankeschön für das mir entgegengebrachte Vertrauen und seine herzliche Aufnahme. Ohne ihn wäre das Schreiben dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Herrn Dr. med. Jan Kowald danke ich für die Anregung bei der Planung der Arbeit, die unkomplizierte Kommunikation, wissenschaftliche Betreuung und investierte Zeit in die Korrektur meiner Doktorarbeit.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Herrn PD Dr. med. Friedrich Stölzel für seine herzliche Aufnahme, seine Bereitschaft auf meine Rückfragen ausführlich und freundlich einzugehen und seine Hilfe bei meiner Zulassung zur Hospitation auf der MK1-KMT.

Herrn Prof. Dr. med. Martin Bornhäuser danke ich für seine Hilfsbereitschaft bei meiner Einarbeitung in dieses spezielle Fachgebiet während meiner Hospitation auf der Station der MK1-KMT sowie für die Auskunft über neu veröffentlichte Studien.

Herrn Prof. Dr. med. Johannes Schetelig danke ich ebenfalls für seine Hilfsbereitschaft während meiner Hospitation auf MK1-KMT.

Des Weiteren bedanke ich mich bei allen Mitarbeitern auf der MK1-KMT für die herzliche Atmosphäre, ihre Großzügigkeit und Geduld.

Von Herzen danke ich meinem Bruder, meiner Mutter und meinem Freund. Ohne ihre Unterstützung wäre das Schreiben dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Herzlichen Dank an Dipl.-Math. Ursula Range für die ausgezeichnete Zusammenarbeit und die Hilfe bei der Statistik.

## 10 Lebenslauf

Name: Elena Kirilova Kirilova

E-mail: elenakirilovamd@abv.bg

### **Persönliche Angaben:**

Geburtsdatum: 26.03.1991

Nationalität: Bulgarisch

Familienstand: ledig, keine Kinder

### **Ausbildung:**

2005 - 2010 Fremdsprachengymnasium, Stara Zagora, Bulgarien

2010 - 2016 Medizin Trakia Universität, Stara Zagora, Bulgarien

### **Auslandspraktikum:**

1.6.2012 - Institut für Neuroradiologie, Universität Otto-von-Guericke, Magdeburg  
1.09.2012

Praktisches Jahr am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden:

2.10.2015- Medizinische Klinik III, Bereich Nephrologie  
16.10.2015

17.10.2015- Medizinische Klinik und Poliklinik I, Bereich Pulmologie  
1.11.2015

2.11.2015- Herzzentrum  
16.11.2015

17.11.2015- Medizinische Klinik und Poliklinik I, Bereich Gastroenterologie  
1.12.15

17.11.2015- Medizinische Klinik und Poliklinik III, Bereich  
1.12.2015  
Rheumatologie und Endokrinologie

4.1.2016- Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie  
4.3.2016

14.3.2016- Orthopädie und Unfallchirurgie  
25.3.2016

29.3.2016- Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
6.5.2016

16.5.2016- Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
24.6.2016

11.7.16- Allgemeinmedizin  
22.7.16

25.7.2016- Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und  
31.8.2016 Intensivtherapie

1.9.2016- Klinik und Poliklinik für Urologie  
27.9.2016

Hospitation nach dem Studiumabschluss:

3.10.2016- KMT/Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden  
3.12.2016

## **Publikationen:**

1. Vladeva S, Kirilova E. Cerebral cavernous angioma imitating vasculitis in a patient with rheumatoid arthritis <http://journal.sustz.com/Volumel/Number1/index.html> : Online J Medicine, 2011, Vol 1, N1, 71-72

2. Vladeva S, Kirilova E. Bisphosphonate therapy of patient with multifocal reflex sympathetic dystrophy and general osteoporosis. Bone 2011, Vol 48, Suppl 2, P S231

3. Vladeva S, Kirilova E. Assessment of the efficiency of dispensarization of patients suffering arthrosis in the rheumatologic practice. Trilateral meeting on osteoporosis and osteoarthritis, Abstract book, 2013, 44.

4. Vladeva S, Kirilov N, Kirilova E. Application of Calcitonin in Patient with Gonarthrosis after arthroscopy and Microfracture Surgery of the Knee Joint. Clin Exp Rheumatol 2014, suppl.83, vol.32 no4, S-101

5. Vladeva SG, Kirilova EK., Kirilov NK. Isotypes Rheumatoid factors and there clinical notability, 2014, Abstract book XII Int Medical Scientific Conference for Students and Young Doctors, Pleven, 29, 2014

6. Vladeva SG, Kirilova EK, Kirilov NK. Determination of fracture risk in patients with osteoporosis in Stara Zagora province, 2014 Abstract book, XII Int Medical Scientific Conference for Students and Young Doctors, Pleven, 40, 2014

## **Studien:**

2011 - 2012 Morphosys MOR103 RA

2011 - 2014 H9B-MC-BCDS SLE study

2013 - 2015 Eli Lilly I1F-MC-RHAP PsA study

2013 - 2015 EMR 700461-023/24 SLE study

Rolle: Studienkoordinator

**Sprachkenntnisse:**

Muttersprache: Bulgarisch

Weitere Sprachen:

Deutsch (Test DAF Sprachdiplom 2011 niveau C1)

Englisch (Niveau B2)

Freizeit: Klavierspielen, Sport

Anlage 1

Erklärungen zur Eröffnung des Promotionsverfahrens

1. Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.
2. Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten: Prof. C. Hugo, Dr. med. J. Kowald, Frau U. Range
3. Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines kommerziellen Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.
4. Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.
5. Die Inhalte dieser Dissertation wurden in folgender Form veröffentlicht: ....
6. Ich bestätige, dass ich die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden anerkenne.

Ort, Datum Dresden, 08.11.2017

  
Unterschrift des Doktoranden

Anlage 2

Hiermit bestätige ich die Einhaltung der folgenden aktuellen gesetzlichen Vorgaben im Rahmen meiner Dissertation

- das zustimmende Votum der Ethikkommission bei Klinischen Studien, epidemiologischen Untersuchungen mit Personenbezug oder Sachverhalten, die das Medizinproduktegesetz betreffen (Aktenzeichen der zuständigen Ethikkommission. **EK 1970.5201 §**)
- die Einhaltung der Bestimmungen des Tierschutzgesetzes (Aktenzeichen der Genehmigungsbehörde zum Vorhaben/zur Mitwirkung .....)
- die Einhaltung des Gentechnikgesetzes (Projektnummer .....)
- die Einhaltung von Datenschutzbestimmungen der Medizinischen Fakultät und des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus.

Ort, Datum **Dresden, 08.11.2014**



Unterschrift des Doktoranden