

Aus der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Klinikdirektor: Univ.-Prof. Dr. med. Sascha Dietrich

**Retrospektive Analyse des Einsatzes von Defibrotid zur
Behandlung der Lebervenenverschlusskrankheit
(*Veno-occlusive disease*) nach allogener
Blutstammzelltransplantation**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Ju Hee Chae
2025

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Herr Univ.-Prof. Dr. med. Guido Kobbe

Zweitgutachter: Herr PD. Dr. med. Sujal Ghosh

Zusammenfassung

Die *Veno-occlusive disease* (VOD) ist eine mögliche Komplikation nach einer allogenen Blutstammzelltransplantation (allo-BSZT) und geht bei schweren Verläufen mit einer hohen Letalität einher. Defibrotid ist derzeit das einzig zugelassene Medikament zur Behandlung von VOD. Die vorliegende Arbeit ist eine unizentrische, retrospektive Analyse am Universitätsklinikum Düsseldorf, die den Zeitraum zwischen 2013 und 2023 umfasst. Es wurden 36 erwachsene und 13 pädiatrische Patienten identifiziert, die nach einer allo-BSZT eine schwere oder sehr schwere VOD entwickelt und zur Behandlung Defibrotid erhalten hatten. Untersucht wurden diagnostische und therapeutische Determinanten, die den Einsatz und die Wirksamkeit des Medikaments beeinflussten. Im Fokus lagen hierbei die Veränderungen der Diagnosekriterien für VOD. Die hämatologischen Diagnosen der Patienten variierten, wobei akute Leukämien in beiden Altersgruppen am häufigsten vertreten waren. Es wiesen 87% der erwachsenen Patienten und 100 % der pädiatrischen Patienten zwei oder mehr Risikofaktoren für VOD aufwiesen. Die Gesamtinzidenz für schwer oder sehr schwere VOD betrug 4,6 %. Die Überlebensrate der gesamten Kohorte nach 100 Tagen war 65,3 % und nach einem Jahr 45 %. Diese Werte waren mit den Literaturdaten vergleichbar. Erwartungsgemäß war die Prognose stark vom Schweregrad der VOD abhängig. In der Analyse fiel zudem auf, dass Patienten mit *late-onset* VOD eine signifikant schlechtere Prognose aufwiesen als Patienten mit klassischer VOD. Diese Gruppe zeigte sowohl eine niedrigere Überlebensrate als auch eine höhere VOD-assoziierte Mortalität ($p = 0,031$). Dabei konnten wir einen Zusammenhang zwischen dem VOD-Subtyp und dem Behandlungsbeginn mit Defibrotid nachweisen. Die Behandlung wurde bei 71,4 % der Patienten nicht unmittelbar nach Diagnosestellung begonnen, wobei frühzeitige Therapieeinleitungen mit besseren Überlebensraten einhergingen ($p = 0,028$).

Limitationen der Studie ergaben sich aus dem retrospektiven Design und der kleinen Fallzahl. Da zudem die Identifizierung der Studienpatienten anhand der Defibrotid-Anwendung erfolgte, wurden mildere VOD-Verläufe oder nicht erkannte VOD nicht für die Studie berücksichtigt. Auch sonografische Untersuchungen, die in der Diagnostik von VOD einen höheren Stellenwert gewonnen hat, konnte nicht ausreichend untersucht werden. Prospektive Studien sind notwendig, um die bildgebungsbasierte Diagnosekriterien und mögliche Prognosefaktoren zu validieren, um Therapien zu standardisieren und die Prognose weiter zu verbessern.

Summary

Veno-occlusive disease (VOD) is a potential complication following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) and is associated with high mortality in severe cases. Defibrotide is currently the only approved drug for the treatment of VOD. This retrospective, single-center study was conducted at the University Hospital Düsseldorf and covers the period from 2013 to 2023. A total of 36 adult and 13 pediatric patients were identified who developed severe or very severe VOD following allo-HSCT and were treated with Defibrotide. The study investigated diagnostic and therapeutic determinants influencing the use and efficacy of the drug, with a particular focus on the evolution of diagnostic criteria for VOD. The underlying hematologic diseases varied, with acute leukemias being the most common in both age groups. Notably, 87% of adult and 100% of pediatric patients had two or more risk factors for developing VOD. The overall incidence of severe or very severe VOD was 4.6%. The 100-day overall survival rate was 65.3%, and the one-year survival rate was 45%, which was consistent with data reported in prior studies.

As expected, prognosis was strongly dependent on VOD severity. The analysis also revealed that patients with late-onset VOD had a significantly poorer prognosis compared to those with classical VOD. This subgroup exhibited both a lower overall survival rate and higher VOD-related mortality ($p = 0.031$). A correlation was observed between the VOD subtype and the timing of Defibrotide initiation. In 71.4% of patients, treatment was not started immediately after diagnosis, whereas early initiation of therapy was associated with improved survival rates ($p = 0.028$).

Limitations of this study include its retrospective design and small sample size. Additionally, because patient identification was based on the administration of Defibrotide, milder or undiagnosed cases of VOD were not captured. Furthermore, sonographic imaging, which is gaining importance in VOD diagnostics, could not be adequately evaluated. Prospective studies are needed to validate imaging-based diagnostic criteria and prognostic factors, in order to standardize therapeutic approaches and improve patient outcomes.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Allo-BSZT	Allogene Blutstammzelltransplantation
ATG	Antithymozytenglobulin
CLS	<i>Capillary Leak Syndrome</i>
CMV	Cytomegalievirus
CR	<i>Complete Response</i>
CSA	Cyclosporin A
CTx	Chemotherapie
EBMT	<i>European Society for Blood and Marrow Transplantation</i>
EASIX	<i>Endothelial Activation and Stress Index</i>
ES	<i>Engraftment Syndrome</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FFP	<i>Fresh frozen plasma</i>
GvHD	<i>Graft-versus-Host Disease</i>
GvL	<i>Graft-versus-Leukemia/Lymphoma-Effect</i>
HLA	Humane Leukozyten Antigen
HVPG	Lebervenenendruckgradient (<i>Hepatic Venous Pressure Gradient</i>)
HCT-CI	<i>Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index</i>
ICAM	<i>Intercellular adhesion molecules</i>
IL	Interleukin
LDH	Laktatdehydrogenase
MOF	Multiorganversagen
MMRD	<i>Mismatched Related Donor</i>
MMUD	<i>Mismatched Unrelated Donor</i>
MRD	<i>Matched Related Donor</i>
MUD	<i>Matched Unrelated Donor</i>
NRM	<i>Non-Relapse Mortality</i>
OS	<i>Overall Survival</i>
PAI-1	Plasminogen activator inhibitor 1
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
RT-PCR	<i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>
RTx	Radiotherapie
rt-PA	Rekombinanter Gewebefibrinolyseaktivator

TA-TMA	Transplantations-assoziierte thrombotische Mikroangiopathie
TNF	Tumornekrosefaktor
TF	Tissue factor
UDC	Ursodeoxycholsäure
VOD	Veno-occlusive Disease
VCAM	<i>Vascular cell adhesion molecule</i>
vWF	Von-Willebrand-Faktor

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG.....	3
1.1	Hintergrund	5
1.1.1	Allogene Blutstammzelltransplantation	5
1.1.2	Pathophysiologie der <i>VOD</i>	7
1.1.3	Diagnosekriterien für die <i>VOD</i>	9
1.1.4	Risikofaktoren für das Auftreten von <i>VOD</i>	13
1.1.5	Schweregrad der <i>VOD</i>	14
1.1.6	Defibrotid.....	16
2	FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG DER ARBEIT	19
3	METHODEN UND PATIENTEN.....	21
3.1	Patientenkollektiv und Ethikvotum.....	21
3.2	Datenerhebung.....	22
3.3	Künstliche Intelligenz (KI)- basierte Assistenz.....	23
3.4	Statistische Methoden	24
4	ERGEBNISSE	25
4.1	Deskriptive Analyse des Patientenkollektivs	25
4.1.1	Patientencharakteristika	25
4.1.2	Auswirkung der veränderten Diagnosekriterien.....	28
4.2	Statistische Analysen	31
4.2.1	Inzidenz und Therapieerfolg der <i>VOD</i> im zeitlichen Verlauf.....	31
4.2.2	Gesamtüberleben.....	31
4.2.3	Der Einsatz von Defibrotid zur Behandlung von <i>VOD</i>	34
4.2.4	EASIX-Scores als prognostischer Marker	38
4.3	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	39
5	DISKUSSION	41
5.1	Diskussion der Methoden.....	41

5.1.1	Studiendesign und Vergleich mit anderen Studien.....	41
5.1.2	Einfluss der Diagnosekriterien auf die Ergebnisse	42
5.2	Diskussion der Ergebnisse	43
5.2.1	Inzidenz und Verlauf	43
5.2.2	Therapiezeitpunkt und Behandlungserfolg	44
5.2.3	Prognostische Bedeutung des <i>EASIX</i> -Scores.....	45
5.2.4	Perspektive: Benefit eines Therapiealgorithmus?	45
6	LITERATURVERZEICHNIS	46
7	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	53
8	DANKSAGUNG.....	54

1 EINLEITUNG

Die Lebervenenverschlusserkrankung (*Veno-occlusive disease, VOD*) ist eine gefährliche Komplikation, welche nach allogener Blutstammzelltransplantation (allo-BSZT) auftreten kann und bei schweren Verläufen mit einer hohen Letalität einhergeht (Kumar et al., 2003). Die Pathophysiologie der *VOD* beginnt mit einer Schädigung der sinusoidalen Endothelzellen in den Lebersinusoiden, die letztlich aufgrund von zunehmender Verengung der Sinusoide in eine hepatische Dysfunktion mündet (Mohty et al., 2015). Die klinischen Symptome, welche sich auch in den Diagnosekriterien wiederfinden lassen, sind schmerzhafte Hepatomegalie, Aszites und Hyperbilirubinämie (McDonald et al., 1984). Die *VOD* tritt in der Regel in den ersten drei bis vier Wochen nach der allo-BSZT auf, wobei auch späteres Auftreten dokumentiert wurde (Toh et al., 1999; Hasegawa et al., 1998). Dies führte zu einer Anpassung der Diagnosekriterien in der Stellungnahme der *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) im Jahr 2016, in der zwischen einer klassischen *VOD* und einer late-onset *VOD* unterschieden wurde – abhängig davon, ob die *VOD* in den ersten 21 Tagen oder erst zu einem späteren Zeitpunkt auftrat. Die Inzidenz der *VOD* nach allo-BSZT variiert je nach Studie und Publikationszeitraum zwischen 5 % und 15 %, wobei in den vergangenen Jahren durch verbesserte Risikostratifizierung und Präventionsmaßnahmen eine fallende Tendenz der Inzidenzrate beobachtet wurde (Corbacioglu, Topaloglu & Aggarwal, 2022; Bonifazi et al., 2020). Während milde Verläufe der *VOD* eine günstige Prognose haben, sind schwere Verlaufsformen aufgrund von rasch fortschreitendem Multiorganversagen mit einer hohen Mortalität assoziiert (Kernan et al., 2018).

Die therapeutischen Optionen der *VOD* beschränken sich auf supportive Maßnahmen und Defibrotide. Es wurden zur Behandlung oder als Prophylaxe der *VOD* zahlreiche pharmakologische Ansätze untersucht, jedoch ohne signifikanten klinischen Nutzen. Der Einsatz von rekombinantem Gewebefibrinolyseaktivator (rt-PA) in Kombination mit Heparin zeigte keinen klaren Behandlungsvorteil und ging in Einzelfällen mit schwerwiegenden Blutungskomplikationen einher (Bearman et al., 1997). Auch weitere Substanzen wie Ursodeoxycholsäure (UDC), Antithrombin III (AT III), Prostaglandin E1 und *Fresh frozen plasma* (FFP) fanden aufgrund von uneinheitlicher oder unzureichender Wirkung weder in der Therapie noch in der Prophylaxe Eingang in die klinische Praxis (Cheuk et al., 2015).

Defibrotid, ein polyanionisches Oligonukleotid, ist derzeit das einzige zugelassene Medikament zur Behandlung der schweren *VOD*. Es übt protektive Effekte auf das Gefäßendothel aus und zeigte in klinischen Studien eine signifikante Reduktion der Mortalität bei Patienten mit schwerer *VOD* (Richardson et al., 2017). Hinsichtlich einer prophylaktischen Anwendung konnte in der Metaanalyse kein signifikanter Vorteil gezeigt werden, weshalb es nicht für die Prävention empfohlen wird (Corbacioglu et al., 2022). Nach wie vor bleiben die Prävention durch Minimierung von bekannten und neu erkannten Risikofaktoren sowie der frühe Behandlungsbeginn die zentrale Strategie zur Reduktion von schweren *VOD*-Verläufen und *VOD* assoziierter Mortalität (Cairo et al., 2020).

Die vorliegende retrospektive Analyse untersucht den Einsatz von Defibrotid in der Behandlung der *VOD* im Zeitraum von 2013 bis 2023 am Universitätsklinikum Düsseldorf. In die retrospektive Studie wurden Patienten eingeschlossen, die nach einer allogenen Stammzelltransplantation eine *VOD* entwickelten und zur Behandlung Defibrotid erhielten. Die Datenerhebung erfolgte aus den elektronischen Patientenakten sowie aus der internen Klinikdatenbank, in der alle Patienten nach allogener Blutstammzelltransplantation erfasst sind.

Die untersuchte Kohorte wurde auf Basis relevanter klinischer Parameter wie Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen, Remissionsstatus zum Zeitpunkt der Transplantation, Art der Transplantation und Konditionierungsregimen analysiert. Zudem wurden die Dauer der Defibrotid-Therapie, der Schweregrad der *VOD* und begleitende Therapieansätze evaluiert. Unter Bezugnahme der Diagnosekriterien für die *VOD*, die im Laufe der Jahre weiter modifiziert wurden, wurden klinische Parameter, Laborwerte und Untersuchungsbefunde zusammengetragen, um den Therapieerfolg der *VOD* beurteilen zu können.

Der primäre Endpunkt dieser retrospektiven Analyse war die Remissionsrate der *VOD* unter Defibrotid-Behandlung, gemessen an Leberfunktionsparametern wie Transaminasen und Bilirubin. Sekundäre Endpunkte umfassten die *non-relapse-mortality* (NRM) und das Gesamtüberleben. In dem Beobachtungszeitraum zwischen 2013 und 2023 wurden insgesamt 49 Patienten identifiziert und analysiert, darunter 36 erwachsene und 13 pädiatrische Patienten. Diese Patienten entwickelten eine *VOD* nach allo-BSZT und erhielten eine Therapie mit Defibrotid.

1.1 Hintergrund

1.1.1 Allogene Blutstammzelltransplantation

Die allogene Blutstammzelltransplantation ist ein therapeutisches Verfahren zur Wiederherstellung der Knochenmarkfunktion nach hochdosierter Chemotherapie und Bestrahlung, das zur Behandlung von malignen und nicht-malignen hämatologischen Erkrankungen angewandt wird (Giralt & Bishop, 2009). Zu den häufigsten Indikationen zählen hämatologische Neoplasien, wie akute Leukämien, myeloproliferative Neoplasien, das myelodysplastische Syndrom und maligne Lymphome. Darüber hinaus wird die allo-BSZT bei nicht-malignen Knochenmarkserkrankungen, wie angeborenen Immundefekten, aplastischen Anämien oder Stoffwechselerkrankungen durchgeführt (Mahmoud et al., 2015).

Basierend auf den Erkenntnissen der Transplantationsimmunologie und dem Konzept der humanen Leukozytenantigene (HLA) wird nach Indikationsstellung ein geeigneter Spender identifiziert und nach sorgfältiger Voruntersuchung, sowohl des Spenders als auch des Empfängers, die Transplantation geplant. Der allo-BSZT geht immer eine Konditionierungstherapie voraus, deren Auswahl und Intensität von der Erkrankung, der Erkrankungssituation, der Stammzellquelle und der HLA-Kompatibilität abhängen. Das Ziel der Transplantation ist nicht nur die Wiederherstellung der Hämatopoese, sondern auch die Übertragung der immunologischen Funktion, bei der das transplantierte Immunsystem die verbliebenen Tumorzellen im Körper des Empfängers eliminiert und nachhaltig ein Rezidiv verhindert (Giralt & Bishop, 2009).

Trotz des kurativen Potenzials der allo-BSZT ist diese Therapie mit erheblichen Risiken und einer hohen Komplikationsrate verbunden. Eine der schwerwiegendsten Komplikationen ist die *Graft-versus-Host-Disease (GvHD)*, bei der die Immunzellen des Spenders das Gewebe des Empfängers angreifen (Couriel et al., 2004). Dies beruht auf der fehlenden immunologischen Toleranz gegenüber den Gewebesmerkmalen des Empfängers. Die *GvHD* manifestiert sich in akuter und chronischer Form und betrifft bis zu 40 % der Empfänger einer allogenen Stammzelltransplantation, wobei die Inzidenz durch verbesserte supportive Therapien, mildere Konditionierungsregimen und Anpassungen der Prophylaxen in den letzten Jahrzehnten zurückgegangen ist (Boelens et al., 2024).

Die akute Form der *GvHD* manifestiert sich in der Regel innerhalb der ersten 100 Tage nach der Transplantation und betrifft primär Organe, wie die Haut, die Leber und den Gastrointestinaltrakt. Klinische Anzeichen sind oft erythematöse Hautveränderungen, Cholestase, Ikterus sowie schwerer Durchfall. Die Behandlung der akuten *GvHD* erfordert eine aggressive immunsuppressive Therapie, meist auf Basis von Glukokortikoiden. Jedoch sprechen etwa 50 % der Patienten auf diese Standardtherapie unzureichend an, was die Prognose deutlich verschlechtert (Holler et al., 2024).

Die chronische *GvHD* tritt typischerweise nach den ersten 100 Tagen der allo-BSZT auf und zeigt ein vielfältiges klinisches Bild, das oft Züge autoimmuner Erkrankungen aufweist. Neben den typischen Manifestationsorten der akuten *GvHD* können hierbei prinzipiell alle Organe betroffen sein, beispielsweise die Lunge, die Augen, das Bindegewebe oder das Nervensystem. Die fibrotische Degeneration von Geweben und die Organdysfunktion sind häufige Folgen, die zu erheblichen Langzeitkomplikationen führen und dadurch die Lebensqualität der Betroffenen einschränken (Wolff et al., 2019). Eine chronische *GvHD* kann auch zu einer anhaltenden Zytopenie führen und ist mit einer erhöhten Infektionsanfälligkeit assoziiert, da sie einer langfristigen Immunsuppression bedarf (Hamilton, 2021).

Neben der *GvHD* stellen das Transplantatversagen und das Rezidivrisiko bedeutende Herausforderungen nach allo-BSZT dar. Die Ursache des Transplantatversagens ist in den meisten Fällen multifaktoriell. Hierbei gibt es schlecht modifizierbare Risikofaktoren, wie die Spendereigenschaften oder den Erkrankungsstatus, aber auch beeinflussbare Faktoren, wie die Auswahl der Konditionierungsregime und der Begleitmedikation. Transplantations-assoziierte Komplikationen wie *GvHD* oder virale Infektionen können ebenfalls das Risiko erhöhen (Valcárcel et al., 2024). Die unzureichende hämatopoetische Rekonstitution kann zu einer schweren aplastischen Krise führen. Häufig wird diese Komplikation durch eine weitere Transplantation oder präemptiv durch eine immunsuppressive Therapie zur Verringerung des Abstoßungsrisikos behandelt (Ozdemir et al., 2018).

Das Rezidivrisiko bleibt auch nach erfolgreicher Transplantation ein zentrales Problem. Trotz des *Graft-versus-Leukemia*-Effekts (GvL), bei dem das transplantierte Immunsystem die verbleibenden Tumorzellen eliminiert, erleiden viele Patienten ein Rezidiv. Die Rezidivrate variiert je nach Art der Erkrankung und beträgt je nach

Risikoprofil bis zu 40 %. Dies stellt eine erhebliche Herausforderung dar, da in diesem Fall die Therapieoptionen begrenzt sind und die Patienten angesichts des reduzierten Allgemeinzustandes oftmals für weitere intensive Therapien nicht mehr zugänglich sind (Barrett et al., 2010).

Zuletzt gibt es eine Reihe an Komplikationen wie *Capillary Leak Syndrome* (CLS), Transplantations-assoziierte thrombotische Mikroangiopathie (TA-TMA), *Engraftment Syndrome* (ES), *Veno-occlusive disease* (VOD) etc., denen pathophysiologisch eine endotheliale Dysfunktion zugrunde liegt. Abhängig von der Lokalisation und dem Ausmaß der endothelialen Schädigung sowie den zellulären und humoralen Signalwegen präsentieren sie unterschiedliche klinische Symptome, zeitliche Verläufe und Biomarkerprofile (Vythoulkas et al., 2023).

Diese kumulativen Komplikationen tragen maßgeblich zur Morbidität und Mortalität im Zuge der allo-BSZT bei.

1.1.2 Pathophysiologie der VOD

Die VOD beginnt mit einer initialen Schädigung der Endothelzellen in den Lebersinusoiden durch Chemotherapie und deren Metaboliten sowie Bestrahlungen im Zuge der Konditionierung. Insbesondere alkylierende Substanzen wie Busulfan oder Cyclophosphamid sowie eine hochdosierte Bestrahlung begünstigen durch DNA-Schäden und apoptotische Prozesse diese Schädigungen (Carreras et al., 2011). Die dadurch aktivierten Endothelzellen setzen proinflammatorische Zytokine wie Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Interleukin-1 β (IL-1 β) und Interleukin-6 (IL-6) frei (Cairo et al., 2020a). Sie sezernieren außerdem Heparanase, ein Enzym, das die extrazelluläre Matrix abbaut und zum Verlust der zytoskelettalen Architektur führt. Parallel dazu exprimieren Endothelzellen Adhäsionsmoleküle wie ICAM-1, VCAM-1 und P-Selektin, die die Interaktion mit Leukozyten begünstigen und so eine verstärkte Migration von Entzündungszellen in den Bereich der geschädigten Sinusoide ermöglichen (Richardson et al., 2013). Als Antwort auf den zellulären Stress werden auch Hepatozyten und Kupffer-Zellen aktiviert, die reaktive Sauerstoffspezies und Stickstoffmonoxid freisetzen und dadurch die endothelialen Schäden weiter verstärken (DeLeve et al., 2002).

Die Kaskade der fortschreitenden Endotheldysfunktion führt zur Ausbildung einer prothrombotischen Umgebung. Eine verstärkte Ausschüttung von *Tissue-factor* (TF), von-Willebrand-Faktor (vWF) und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) fördert die Blutgerinnung, während gleichzeitig die fibrinolytischen Mechanismen gehemmt werden. Es bilden sich Mikrothromben innerhalb der Sinusoide und der Blutfluss wird verlangsamt (Cooke et al., 2008). Zudem gehen endotheliale Fenster verloren, was das Austreten von Erythrozyten, Leukozyten und Zelltrümmern in den Disse'schen Raum begünstigt. Dies führt zu einer progressiven Verengung der Lebersinusoide und einer zunehmenden Störung der hepatischen Mikrozirkulation (DeLeve et al., 2002). Dieser Verlust der strukturellen Integrität resultiert in einer postsinusoidalen Hypertonie und letztlich in klinisch manifesten Symptomen wie Hepatomegalie, schmerzhaftem Druckgefühl im rechten Oberbauch, Aszites und einem Anstieg der Transaminasen sowie des Bilirubins. Schwerere Verläufe der VOD gehen häufig mit Multiorganversagen einher, insbesondere infolge des hepatorenenalen Syndroms, das durch eine gestörte Nierendurchblutung im Rahmen des aktivierten Renin-Angiotensin-Systems entsteht (Mohty et al., 2015). Ein Überblick der multifaktoriellen Pathophysiologie ist in der Abbildung 1 dargestellt.

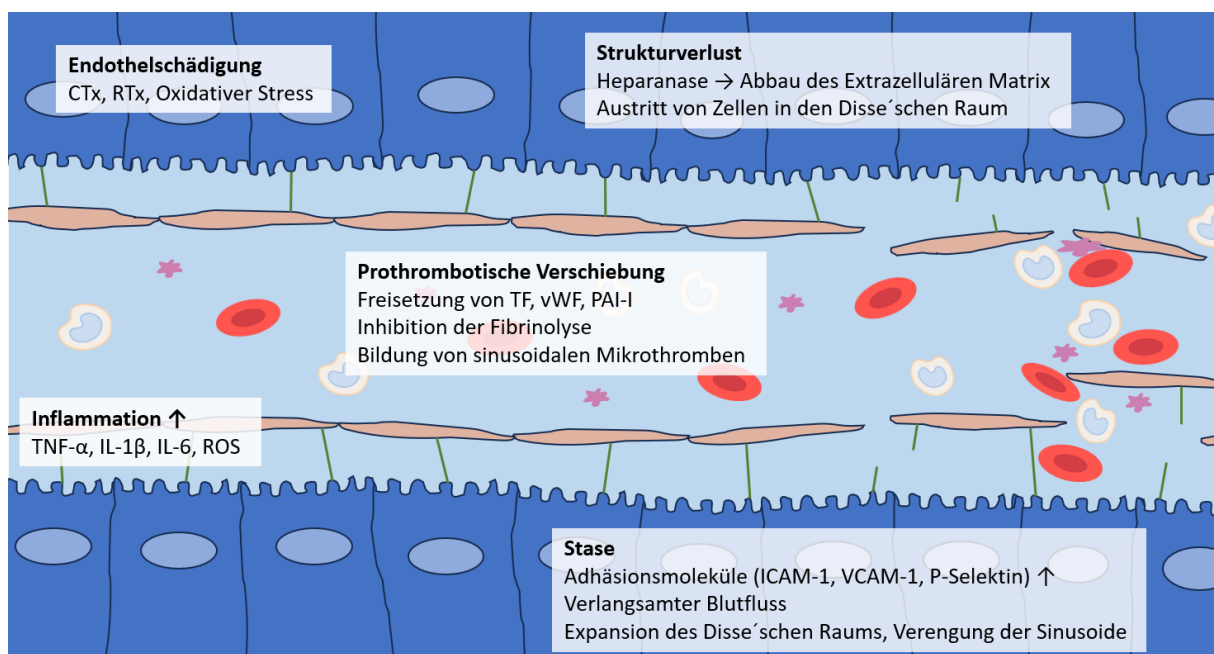


Abbildung 1: Pathophysiologie der VOD

Abkürzungen: CTx: Chemotherapie, RTx: Radiotherapie, ROS: Reaktive Sauerstoffspezies, ICAM: intercellular adhesion molecules, VCAM: vascular cell adhesion molecule, TNF: Tumornekrosefaktor, IL: Interleukin, TF: tissue factor, vWF: von Willebrand Faktor, PAI: plasminogen activator inhibitor.

1.1.3 Diagnosekriterien für die VOD

Die Diagnosestellung der VOD erfolgt anhand einer Kombination aus laborchemischen, klinischen und bildgebenden Kriterien, welche im Laufe der Jahre erweitert und verfeinert wurden, um die Sensitivität und Spezifität der Diagnostik zu verbessern. Lange galten die modifizierten Seattle-Kriterien und Baltimore-Kriterien als diagnostische Leitlinien für VOD (Carreras et al., 2024). Historisch wurden die Seattle-Kriterien in den 80er Jahren vorgestellt und ermöglichten erstmalig eine standardisierte Identifizierung von VOD. Diese Kriterien wurden später zwecks früherer Feststellung derart modifiziert, dass zur Diagnosestellung von VOD mindestens zwei der folgenden Symptome in den ersten 21 Tagen nach allo-BSZT vorliegen müssen: eine Hepatomegalie oder Schmerzen im rechten Oberbauch, eine Bilirubin-Erhöhung auf über 2 mg/dl sowie eine Gewichtszunahme von mehr als 2 % (Mcdonald et al., 1984). Im Vergleich dazu wurden die Baltimore-Kriterien mit einer strengeren Definition, mit dem Ziel die VOD mit hoher Spezifität zu erfassen, etabliert. Um eine VOD zu diagnostizieren, müssen eine Bilirubin-Erhöhung von mehr als 2 mg/ dl und zusätzlich mindestens zwei der folgenden Symptome vorliegen: Hepatomegalie, Aszites oder eine Gewichtszunahme von mehr als 5 %. Einerseits konnte diese Definition schwere Formen der VOD besser erfassen, andererseits schränkten sie die Erkennung milder oder atypischer Verläufe ein (Jones et al., 1987). Die beiden Kriterien sind in der Tabelle 1 zusammengefasst.

Modifizierte Seattle-Kriterien	Baltimore Kriterien
Mindestens zwei der folgenden Symptome in den ersten 21 Tagen nach allo-BSZT:	Serum-Bilirubin > 2 mg/dl und mindestens zwei der folgenden Symptome in den ersten 21 Tagen nach allo-BSZT:
Hepatomegalie oder Schmerzen im rechten Oberbauch	Hepatomegalie
Serum-Bilirubin > 2 mg/dl	Aszites
Gewichtszunahme von > 2 % des Ausgangsgewichtes	Gewichtszunahme von > 5 % des Ausgangsgewichtes

Tabelle 1: Die modifizierten Seattle-Kriterien und Baltimore Kriterien zur Diagnosestellung von VOD, (Mcdonald et al., 1984; JONES et al., 1987)

Das zunehmende Verständnis über VOD hinsichtlich ihrer Pathophysiologie und klinischen Bedeutung führte zu der Erkenntnis, dass die beiden Kriterien nicht mehr zeitgemäß sind. Sie wiesen keine hohe Spezifität auf und waren für eine frühe

Erkennung von *VOD* nicht geeignet. Zudem wurden späte Manifestationen der *VOD* nicht berücksichtigt. Sie wurden daher im Jahr 2016 durch die neuen *EBMT*-Kriterien abgelöst, bei denen zwischen einer klassischen und *late-onset VOD* unterschieden wird. Die Diagnosekriterien für eine klassische *VOD* entsprachen den Baltimore-Kriterien, während bei einer *late-onset VOD* darüber hinaus auch eine Diagnosestellung durch einen histologischen Nachweis möglich wurde. Erstmals wurden auch hämodynamische und sonografische Merkmale in die Kriterien integriert, um eine *VOD* ohne Hyperbilirubinämie zu erkennen, wie es bei einer *late-onset VOD* häufiger beobachtet wird. Bei Vorliegen von sonografischen Hinweisen für eine *VOD* wurde die Bilirubinerhöhung nicht mehr als eine notwendige Bedingung für die Diagnosestellung erachtet. Die klinischen Parameter, wie die schmerzhafte Hepatomegalie, die Gewichtszunahme von mehr als 5% des Ausgangsgewichts und das Vorliegen von Aszites waren weiterhin die wesentlichen Aspekte der Diagnosekriterien (Mohty et al., 2016). Die *EBMT*-Kriterien für *VOD* finden sich in der Tabelle 2 wieder.

Klassische <i>VOD</i> (in den ersten 21 Tagen nach allo-BSZT)	<i>Late-onset VOD</i> (später als 21 Tagen nach allo-BSZT)
Serum-Bilirubin > 2 mg/dl und mindestens zwei der folgenden Symptome:	Gleiche Kriterien wie bei klassischer <i>VOD</i>
Schmerzhafte Hepatomegalie	Oder Histologischer Nachweis von <i>VOD</i> (mittels Leberbiopsie) Oder
Aszites	Zwei der folgenden Symptome: • Bilirubin > 2 mg/dl • Schmerzhafte Hepatomegalie • Gewichtszunahme > 5 % • Aszites UND
Gewichtszunahme von > 5%	Hämodynamische oder sonografische <i>VOD</i> - Zeichen

Tabelle 2: *EBMT*-Kriterien 2016 für *VOD* bei Erwachsenen, (Mohty et al., 2016)

Zusätzlich zu den für Erwachsene definierten Diagnosekriterien hat die *EBMT* im Jahr 2018 spezifische Kriterien für pädiatrische Patienten ausgearbeitet, die sich von denen für Erwachsene unterscheiden. Da die klinische Präsentation der *VOD* bei Kindern oft variabler ist, wurden hier die zeitlichen Beschränkungen für das Auftreten von Symptomen aufgehoben. Stattdessen gilt eine *VOD* als diagnostiziert, wenn mindestens zwei der folgenden Symptome auftreten: refraktäre Thrombozytopenie, eine ungeklärte Gewichtszunahme an drei aufeinanderfolgenden Tagen oder eine

Gewichtszunahme von mehr als 5 % über den Ausgangswert innerhalb von 72 Stunden, Hepatomegalie, Aszites sowie eine Bilirubinerhöhung an drei aufeinanderfolgenden Tagen oder ein Bilirubinwert von über 2 mg/dl. Diese Anpassung trägt dem Umstand Rechnung, dass Kinder in der frühen Phase der VOD häufig keine signifikante Bilirubinerhöhung zeigen, wodurch die klassischen Diagnosekriterien in dieser Altersgruppe zu einer Unterdiagnostik geführt hätten (Corbacioglu et al., 2018). Die Kriterien sind in der Tabelle 3 dargestellt.

Pädiatrische EBMT-Kriterien für VOD
Keine zeitliche Begrenzung für die Diagnosestellung
Vorliegen von mindestens zwei der folgenden Symptome:
Eine nicht anders erklärbare Gewichtszunahme an drei aufeinander folgenden Tagen oder > 5 % innerhalb von 72 h
Anstieg des Serum-Bilirubins an drei aufeinander folgenden Tagen oder > 2 mg/ dl innerhalb von 72 h
Hepatomegalie
Aszites
Nicht anderweitig erklärbare transfusionspflichtige Thrombozytopenie

Tabelle 3: Pädiatrische EBMT-Kriterien (2018) für VOD, (Corbacioglu et al., 2018)

Die jüngste Revision der EBMT-Kriterien aus dem Jahr 2023 sieht zudem eine differenzierte Klassifikation vor, die zwischen einer wahrscheinlichen, klinischen und gesicherten Form unterscheidet. Dies soll insbesondere dazu dienen, die Erkrankung bereits in frühen Stadien besser zu identifizieren. Eine wahrscheinliche VOD liegt vor, wenn zwei der folgenden Kriterien erfüllt sind: Bilirubin-Erhöhung von 2 mg/dl oder höher, eine schmerzhafte Hepatomegalie, Gewichtszunahme von mehr als 5 % des Ausgangsgewichtes und das Vorliegen von sonografischen oder elastografischen Veränderungen, die mit VOD vereinbar sind (Mohty et al., 2023b). Diese Aktualisierung betonte damit den zunehmenden Stellenwert der bildgebenden Messmethoden in der Diagnosestellung einer VOD. Die Kategorie der klinischen VOD entspricht der der klassischen VOD aus dem Jahr 2016. Die Diagnose einer gesicherten VOD basiert auf histopathologischen Befunden, gewonnen durch eine Leberbiopsie, die als diagnostischer Goldstandard für VOD gilt. Eine VOD gilt ebenfalls als bewiesen, wenn ein erhöhter Lebervenenendruckgradient (HVPG) von mehr als 10 mmHg vorliegt, da er mit sehr hoher Sensitivität und Spezifität mit VOD einhergeht. Die beiden

Messverfahren sind jedoch invasiv und nicht in allen Zentren flächendeckend verfügbar. (Carreras et al., 2024). Die *EBMT*-Kriterien vom Jahr 2023 wurden in der Tabelle 4 zusammengefasst.

Wahrscheinlich	Klinisch	Gesichert
Zwei der folgenden Kriterien sind vorhanden:	Bilirubin ≥ 2 mg/dl und zwei der folgenden Kriterien vorhanden:	Histologischer Nachweis (Leberbiopsie) oder
Bilirubin ≥ 2 mg/dl		
Schmerzhafte Hepatomegalie	Schmerzhafte Hepatomegalie	
Gewichtszunahme von > 5 %	Gewichtszunahme von > 5 %	
Aszites	Aszites	
Sonografische oder elastografische Befunde, die auf <i>VOD</i> hindeuten.		Hämodynamischer Nachweis (HVPg ≥ 10 mmHg)
Klassische <i>VOD</i> , wenn die Diagnose in den ersten 21 Tagen erfüllt sind <i>Late-onset VOD</i> , wenn mehr als 21 Tagen nach der allo-BSZT vergangen sind		

Tabelle 4: Die Aktuelle *EBMT*-Kriterien für *VOD* (2023), HVPg: Lebervenenendruckgradient, (Mohty et al., 2023b)

Ein wesentlicher Fortschritt in der Diagnostik von *VOD* ist die zunehmende Berücksichtigung bildgebender Verfahren, insbesondere der Sonografie. Sie ermöglicht eine frühzeitige Erkennung von *VOD*, oft noch bevor die klassischen Symptome auftreten. Dietrich et al. fassten in ihrem *Review*-Artikel die bisherigen Erkenntnisse der Sonografie-basierten Diagnostik für *VOD* zusammen und empfahlen einen multimodalen Ansatz: Die B-Mode-Sonografie zwecks topischer Orientierung, die Doppler-Sonografie zur Früherkennung von hämodynamischen Veränderungen, die Shear-Wave-Elastografie zur objektiven Quantifizierung der Lebersteifigkeit und der kontrastmittelverstärkte Ultraschall (*CEUS*) zur Darstellung der hepatischen Perfusion (Dietrich et al., 2018). Im selben Jahr wurde das HokUS-10-*Scoring*-System vorgestellt, das eine hohe Sensitivität und Spezifität hinsichtlich der *VOD*-Diagnostik zeigte. Es basiert auf einer univariaten Analyse von 17 sonografischen Merkmalen, aus denen zehn Parameter identifiziert und in ein gewichtetes Punktesystem überführt wurden. Mit einer Schwelle von fünf oder mehr Punkten erwies sich das *Scoring*-System prädiktiv für das Vorliegen einer *VOD* (Nishida et al., 2018). Im Jahr 2021 wurde schließlich eine vereinfachte Version in Form des HokUS-6-Scores eingeführt um die Praktikabilität in der klinischen Praxis zu erleichtern. Die Einbuße der

diagnostischen Fähigkeit war nur geringfügig: Die Sensitivität betrug 95,2 %, die Spezifität 96,9 % (Nishida et al., 2021). Die beiden HokUS-10- und HokUS-6-Scores wurden in der Tabelle 5 aufgeführt.

HokUS-10-Scoring System		HokUS-6-Scoring System
Parameter	Punkte	Aszites und zwei der folgenden Kriterien:
Wandverdickung der Gallenblase ≥ 6 mm	1	X
Durchmesser der Pfortader ≥ 12 mm	1	X
Menge des Aszites (mäßig oder mittel bis schwer)	1 - 2	X
Mittlere Flussgeschwindigkeit der Pfortader < 10 cm/s	1	X
Resistive Index der Leberarterie $\geq 0,75$	1	X
Nachweisbares Flusssignal in der Pfortader	2	X
Pfortaderfluss (Kongestiv oder hepatofugal)	1	-
Vertikaler Länge des rechten Leberlappens ≥ 110 mm	1	-
Vertikaler Länge des linken Leberlappens ≥ 70 mm	1	-
Durchmesser der Pfortader ≥ 2 mm	2	-

Tabelle 5: HokUS-10 und HokUS-6 Scores zur sonografischen Diagnose von VOD (Nishida et al., 2018, 2021)

1.1.4 Risikofaktoren für das Auftreten von VOD

Die VOD nach allo-BSZT ist mit einer Vielzahl von Risikofaktoren assoziiert, die in transplantationsbedingte, patienten- und erkrankungsbedingte sowie leberbedingte Faktoren unterteilt werden (Dalle & Giralt, 2016). Mohty et al. schlugen hingegen eine pragmatischere Einteilung vor, die zwischen modifizierbaren und nicht-modifizierbaren Risikofaktoren differenzieren (Mohty et al., 2023b). Zudem analysierten Corbacioglu et al. in einer Übersichtsarbeit verschiedene Studien zu Risikofaktoren der VOD sowohl bei erwachsenen als auch pädiatrischen Patienten. Die Risikoprofile waren für beide Patientenkollektive in vielen Aspekten miteinander vergleichbar, wobei sich auch Abweichungen zwischen einzelnen Studien finden ließen (Corbacioglu et al., 2019). Viele Studien deuten darauf hin, dass pädiatrische Patienten ein höheres Risiko für VOD aufweisen und empfindlicher auf zytotoxische Therapieregime reagieren. Dies ist möglicherweise auf die funktionelle Unreife der Leber bei Säuglingen und Kleinkindern zurückzuführen (Mahadeo et al., 2020). Eine Übersicht der relevanten Risikofaktoren findet sich in der Tabelle 6 wieder.

Modifizierbare Risikofaktoren

Konditionierungsschemata:

- Hochdosierte (myeloablative) Regime
- Orale oder hochdosierte Busulfan-Gabe
- Hochdosierte Treosulfan-Gabe
- Hochdosiertes TBI-basiertes Regime (Ganzkörperbestrahlung)

Spendermerkmale:

- Fremdspender (nicht-verwandt)
- HLA-inkompatibler Spender

GVHD-Prophylaxe:

- Kombination aus Sirolimus + Methotrexat + Tacrolimus
- Kombination aus Methotrexat + Cyclosporin oder Tacrolimus
- Keine T-Zell-Depletion des Transplantats

Ernährung:

- Verwendung parenteraler Ernährung

Nicht modifizierbare Risikofaktoren

Zweite allogene Stammzelltransplantation (HCT)

Fortgeschrittene Erkrankung (jenseits der zweiten kompletten Remission oder bei Rezidiv)

Primäre Immundefizienz

Genetische Faktoren (GSTM1-Polymorphismus, C282Y-Allel, MTHFR-677CC/1298CC-Haplotyp)

Höheres Patientenalter

Erhöhte Transaminasen im Serum ($> 2,5 \times$ des oberen Normwerts)

Karnofsky-Index unter 90 %

Metabolisches Syndrom

Weibliche Patienten unter Norethisteron-Therapie

Frühere Behandlung mit Gemtuzumab-Ozogamicin oder Inotuzumab-Ozogamicin

Anwendung hepatotoxischer Medikamente

Eisenüberladung ($> 1.000 \text{ ng/mL}$ Ferritin)

Gesamtbilirubin $> 1,5 \text{ mg/dl}$

Präexistente Lebererkrankung: hepatische Fibrose, Zirrhose, aktive Virushepatitis

Abdominelle oder hepatische Bestrahlung

Tabelle 6: Risikofaktoren für VOD für Erwachsene, (Mohty et al., 2023b)

1.1.5 Schweregrad der VOD

Mit der Veränderung der Diagnosekriterien für VOD wurde auch eine Neubewertung der Schweregrad-Einteilung erforderlich. Die bisherige Einstufung stammte aus dem Jahr 1993, bei der VOD in drei Schweregrad-Kategorien – mild, moderat und schwer – eingeteilt wurde. Eine milde VOD wurde als klinisch unauffällige VOD ohne relevante symptomatische Belastung definiert, die keiner medikamentösen Intervention bedurfte und sich vollständig zurückbildete. Eine moderate VOD lag vor, wenn klinische

Symptome, wie abdominelle Schmerzen oder Gewichtszunahme im Zuge der Flüssigkeitsretention bestanden, die eine medikamentöse Therapie notwendig machten, wobei eine vollständige Remission der Symptome Voraussetzung für diese Einstufung war. Schließlich wurde die *VOD* als schwer eingestuft, wenn klinische Symptome, laborchemische Veränderungen oder Organdysfunktionen bis Tag +100 nach Transplantation fortbestanden oder die Patienten an deren Folgen verstarben (McDonald et al., 1993). Diese Klassifikation setzte eine retrospektive Beurteilung voraus und war im klinischen Alltag zur prospektiven Therapieentscheidung nicht geeignet, insbesondere im Kontext der Zulassung von Defibrotid als therapeutische Option. Unter Berücksichtigung der aktualisierten Diagnosekriterien und verfügbaren Risikodaten aus der Literatur, insbesondere der Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse von Bearman et al., und dem Vorschlag von Chao et al. wurde das EBMT-Modell zur Schweregradeinteilung von *VOD* entworfen und im Jahr 2016 vorgestellt (Bearman et al., 1993; Chao, 2014; Mohty et al., 2016). Auch eine entsprechende Anpassung wurde für pädiatrische Patienten vorgenommen (Corbacioglu et al., 2018). Die Klassifikation des Schweregrades von *VOD* für erwachsene und pädiatrischen Patienten sind in Tabelle 7 und Tabelle 8 aufgeführt.

	Mild	Moderat	Schwer	Sehr schwer
Zeit seit Symptombeginn	> 7 Tage	5 - 7 Tage	≤ 4 Tage	Jederzeit
Bilirubin (mg/dl)	≥ 2 und < 3	≥ 3 und < 5	≥ 5 und < 8	≥ 8
Bilirubinverlauf	–	–	Verdopplung innerhalb von 48 h	–
Transaminasen	< 2 x der Obergrenze	> 2 x und ≤ 5 x der Obergrenze	> 5 x und ≤ 8 x der Obergrenze	> 8 x der Obergrenze
Gewichtszunahme	< 5 %	≥ 5 % und < 10 %	≥ 5 % und < 10 %	≥ 10 %
Nierenfunktion (Serum-Kreatinin)	Basiswert	< 1,5 x Basiswert	1,5 – 2 x Basiswert	≥ 2 x Basiswert

- Patienten werden in die Kategorie eingeordnet, in der mindestens zwei Kriterien erfüllt sind. Die Einordnung erfolgt in die höhere Kategorie, wenn Kriterien für mehrere Kategorien erfüllt sind.
- Bei Vorliegen ≥ 2 Risikofaktoren für *VOD* werden Patienten in die nächst höhere Kategorie eingestuft.
- Patienten mit Multiorgan-Dysfunktion werden per se als „sehr schwer“ klassifiziert.

Tabelle 7: EBMT-Einteilung für Schweregrad von *VOD* bei Erwachsenen, (Mohty et al., 2016)

	Mild	Moderat	Schwer	Sehr schwer
Transaminasen	$\leq 2 \times$ der Obergrenze	> 2 und $\leq 5 \times$ der Obergrenze	$> 5 \times$ der Obergrenze	
Refraktäre Thrombozytopenie	< 3 Tagen	3 – 7 Tagen	> 7 Tagen	
Bilirubin (mg/dl)	< 2		≥ 2	
Aszites	Minimal	Mäßig	Parazentese erforderlich	
Bilirubin-Kinetik	–			Verdopplung innerhalb von 48 Stunden
Gerinnung	Normal		Gerinnungsstörung nachweisbar	Gerinnungsfaktoren werden substituiert
Nierenfunktion (GFR)	89 – 60 ml/min	59 – 30 ml/min	29 – 15 ml/min	< 15 ml/min
Lungenfunktion (Sauerstoffbedarf)	< 2 l/min	> 2 l/min	Beatmung notwendig (inkl. CPAP)	
Zentrales Nervensystem	Normal			Neu auftretende kognitive Störung

- Das gleichzeitige Vorliegen von zwei der folgenden Kriterien definiert ein sehr schweres VOD: Aszites mit Notwendigkeit einer Parazentese, persistierende refraktäre Thrombozytopenie > 7 Tagen,

Tabelle 8: EMBT-Einteilung für Schweregrad von VOD bei pädiatrischen Patienten (Corbacioglu et al., 2018)

1.1.6 Defibrotid

Defibrotid ist ein polyanionisches Oligonukleotid, das durch kontrollierte Depolymerisation von DNA aus der Schweinedarmmukosa gewonnen wird. Seine molekulare Struktur erlaubt die Interaktion mit Endothelzellrezeptoren, wodurch es eine Schutzfunktion gegenüber endothelialen Schäden entfaltet, die durch Chemo- und Strahlentherapie im Zuge der allo-BSZT entstehen (Richardson et al., 2017). Es hemmt proinflammatorische Signalwege, insbesondere durch Blockade der TNF- α - und IL-1 β -vermittelten Aktivierung, und reduziert die Expression von Adhäsionsmolekülen wie VCAM-1 und E-Selektin, wodurch die Leukozytenadhäsion und endotheliale Aktivierung verringert werden (Palomo et al., 2011). Auf molekularer Ebene bindet Defibrotid an Glykosaminoglykane auf der Endothelzelloberfläche, aktiviert den Adenosinrezeptor A2A und induziert die Freisetzung von Prostazyklin und Stickstoffmonoxid (NO), was eine Vasodilatation, antithrombotische und antiinflammatorische Effekte zur Folge hat. Darüber hinaus moduliert es den

Angiopoetin-Signalweg, stabilisiert die Gefäßbarriere und hemmt die Freisetzung von Heparanase, wodurch der Abbau der extrazellulären Matrix verhindert und die Integrität der sinusoidalen Endothelzellen bewahrt wird (Richardson et al., 2021). Defibrotid erhielt 2013 die *EMA*-Zulassung und 2016 die *FDA*-Zulassung zur Behandlung schwerer *VOD* nach allo-BSZT.

Erste Studien belegten eine hohe Wirksamkeit von Defibrotid. In der Phase-3 Studie konnte gezeigt werden, dass die Patienten, die mit Defibrotid behandelt wurden, im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe signifikant höhere Remissionsraten und ein verbessertes 100-Tage-Überleben aufwiesen. Das Gesamtüberleben am Tag +100 betrug in der Defibrotid-Gruppe 38,2 % im Vergleich zu 25 % in der Kontrollgruppe. Die Remissionsrate der *VOD* lag bei 25,5 % in der Defibrotid-Gruppe vs. 12,5 % in der Kontrollgruppe (Richardson et al., 2016).

Insbesondere die Anwendung bei pädiatrischen Patienten ist von Relevanz, da Defibrotid bei dieser Patientenkohorte eine höhere Wirksamkeit als bei Erwachsenen zeigte. In einer multizentrischen Analyse betrug die 100-Tage-Überlebensrate bei pädiatrischen Patienten 67,9 %, während sie bei erwachsenen Patienten bei 47,1 % lag (Kernan et al., 2018). Ein *Review*-Artikel von Richardson et al. bestätigte diese Beobachtung. Sie stellten zudem fest, dass das 100-Tage-Überleben bei Vorliegen von Multiorganversagen trotz der Defibrotid-Behandlung deutlich reduziert war. Es betrug 58 % bei pädiatrischen und 36 % bei erwachsenen Patienten (Richardson et al., 2019). Defibrotid wurde auch im Rahmen einer prophylaktischen Anwendung untersucht. Eine umfangreiche Metaanalyse identifizierte 20 Studien, in denen Defibrotid als prophylaktische Therapie eingesetzt wurde. Die Analyse zeigte, dass durch die Prophylaxe mit Defibrotid die Inzidenz der *VOD*, auch schwerer Verläufe, signifikant gesenkt wurde. Sie lag bei 5 % bei erwachsenen und bei 8 % bei pädiatrischen Patienten. Die Gesamtinzidenz von schweren oder sehr schweren *VOD* betrug lediglich 2 %. In acht dieser Studien existierten Kontrollgruppen, in denen die *VOD*-Inzidenz mit 16 % deutlich höher war (Corbacioglu et al., 2022).

Basierend auf diesen vielversprechenden Daten wurde eine randomisierte, multizentrische Phase-3 Studie entworfen, in die 372 Patienten aus 104 Behandlungszentren eingeschlossen wurden. Der primäre Endpunkt dieser Studie war das *VOD*-freie Überleben bis Tag +30 nach BSZT. Ein therapeutischer Vorteil von Defibrotid konnte dabei nicht nachgewiesen werden (Grupp et al., 2023).

Nach wie vor ist Defibrotid die einzig zugelassene Therapieoption zur Behandlung einer *VOD*. Eine Hürde besteht jedoch hinsichtlich des rechtzeitigen Einsatzes von Defibrotid. Die Zulassung des Medikaments durch *EMA* und *FDA* beschränkt sich auf die Behandlung von schweren oder sehr schweren *VOD* (European Medicines Agency (EMA), 2013; US Food and Drug Administration (FDA), 2016). Es konnte allerdings gezeigt werden, dass ein frühzeitiger Therapiebeginn mit einem höheren Überleben am Tag +100 nach BSZT assoziiert ist (Grupp et al., 2017). Auch das aktuelle *EBMT*-Handbuch nimmt darauf Bezug und empfiehlt eine frühzeitige Behandlungseinleitung mit Defibrotid bereits bei moderater *VOD*, da sie mit einer signifikant erhöhten Mortalität einhergeht (Carreras et al., 2024).

Die klinische Anwendung der neuen Diagnosekriterien und der Schweregradeinteilung von *VOD* ist bislang unzureichend evaluiert. In der Literatur wird der frühe Einsatz von Defibrotid zwar befürwortet (Grupp et al., 2017; Mohty et al., 2023a), jedoch ist nicht eindeutig definiert, auf welcher Grundlage diese Therapieentscheidung erfolgen sollte. Der Einsatz von Defibrotid bereits bei mildem Schweregrad birgt das Risiko einer potenziellen Übertherapie, und der klinische Stellenwert der neuen *EBMT*-Diagnosekategorie „wahrscheinliche *VOD*“ bleibt noch unklar (Ichikawa et al., 2024).

2 FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG DER ARBEIT

Die vorliegende Arbeit untersucht retrospektiv den Einsatz von Defibrotid in der Behandlung der *VOD* nach allo-BSZT. Ziel der Arbeit ist es, durch die Analyse von *real-world* Daten ein praxisnahes und tieferes Verständnis für den klinischen Stellenwert von Defibrotid zu gewinnen und relevante Einflussfaktoren auf den Krankheitsverlauf und Therapieerfolg zu identifizieren. Dabei werden die Behandlungsergebnisse im Hinblick auf die diagnostischen und therapeutischen Entwicklungen der vergangenen Jahre sowie ihrer praktischen Relevanz analysiert.

Im Fokus steht die Frage, inwiefern die Einführung der aktualisierten *EBMT*-Diagnosekriterien und Schweregradeinteilungen in den Jahren 2016 und 2023 zu einer präziseren Identifikation von *VOD* geführt hat. Untersucht wird, ob die Rationale und die Zielsetzung, wie die Verbesserung der diagnostischen Sensitivität, Identifizierung von atypischen Verläufen und die frühzeitige Therapieeinleitung, in klinischer Praxis eingelöst wurden. Es wird zudem evaluiert, ob die Patienten, die vor der Einführung der neuen Kriterien behandelt wurden, möglicherweise von dieser Aktualisierung und damit einhergehenden therapeutischen Konsequenzen profitiert hätten. Darüber hinaus gab es in den vergangenen Jahren auch Verbesserungen in der supportiven Therapie und der diagnostischen Tools. Die vorliegende Arbeit soll prüfen, ob sich diese Entwicklungen in den klinischen Ergebnissen tatsächlich widerspiegeln und welche Bedeutung ihnen im Behandlungsprozess zukommt.

Die Bewertung der Wirksamkeit von Defibrotid erfolgt anhand klinischer Parameter wie der Remissionsrate, des *VOD*-freien Überlebens und des Gesamtüberlebens zum Tag +100. Da es sich in der Arbeit um eine *single-center* Analyse handelt, wird zunächst die Vergleichbarkeit mit bestehenden Daten aus der Literatur geprüft. Anschließend wird analysiert, ob sich zentrumsspezifische Abweichungen identifizieren lassen, die auf strukturelle, personelle oder prozedurale Besonderheiten zurückgeführt werden können.

Das Risikoprofil für das Auftreten von *VOD* hat sich ebenfalls gewandelt. Die intensitätsreduzierten Konditionierungsregime kommen mehr zum Einsatz, die obere Altersgrenze für allo-BSZT wurde tendenziell angehoben und neue Wirkstoffe stehen zur Verfügung. Die Arbeit sieht vor, aus den erfassten Risikofaktoren prognostisch verwertbare Marker abzuleiten. Besonderes Augenmerk gilt dem *EASIX*-Score (*Endothelial Activation and Stress Index*), der inzwischen als etabliertes Instrument zur

Beurteilung von endothelialer Vulnerabilität anerkannt ist. Es konnte bereits gezeigt werden, dass ein erhöhter EASIX-Wert am Tag der Transplantation (EASIX-d0) mit einer höheren Inzidenz von *VOD* und einer ungünstigeren Prognose einhergeht (Jiang et al., 2020). In dieser Arbeit wird untersucht, ob der EASIX-Score zum Zeitpunkt der Defibrotid-Therapie, nachfolgend als EASIX-def 0 bezeichnet, als prognostischer Marker für den Erkrankungsverlauf und Therapieerfolg geeignet ist.

Durch die Beantwortung dieser Fragen soll der klinische Stellenwert von Defibrotid im klinischen Kontext besser eingeordnet und die Auswirkungen diagnostischer und therapeutischer Veränderungen evaluiert werden. Die Ergebnisse dieser Analyse könnten zur Weiterentwicklung der klinischen Entscheidungsprozesse beitragen und Impulse für zukünftige Forschungen liefern.

3 METHODEN UND PATIENTEN

3.1 Patientenkollektiv und Ethikvotum

In die Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die zwischen Januar 2013 und Dezember 2023 in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie sowie der Klinik für Kinder -Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf nach einer allo-BSZT eine *VOD* entwickelten und zur Behandlung Defibrotid erhielten. Die Identifikation der Patienten erfolgte in zwei Schritten: Zunächst wurden alle Patienten anhand der Ausgabedokumentation der Klinikapotheke ermittelt, die im genannten Zeitraum Defibrotid erhalten hatten. Anschließend wurde durch Sichtung der elektronischen Patientenakten geprüft, ob Defibrotid tatsächlich zur Therapie einer *VOD* nach allo-BSZT und nicht aus anderen Gründen verabreicht wurde. Insgesamt wurden 64 Patienten identifiziert, von denen 15 ausgeschlossen wurden, da sie entweder Defibrotid nur prophylaktisch erhalten hatten oder zuvor keine allo-BSZT durchgeführt worden war. Somit wurden 49 Patienten in die Analyse eingeschlossen, bestehend aus 36 erwachsenen und 13 pädiatrischen Patienten.

Die Erhebung und Verarbeitung patientenbezogener Daten erfolgte unter Beachtung der ärztlichen Schweigepflicht sowie der Vorgaben des Bundesdatenschutzgesetzes (BDSG) und der Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO). Alle Patienten, die in Deutschland mit einer allo-BSZT behandelt werden, unterschreiben eine Einverständniserklärung zur Erfassung, Speicherung und Weiterleitung wesentlicher transplantationsrelevanter Daten in pseudonymisierter Form an das Deutsche Register für Stammzelltransplantation (DRST) und die Europäische Gruppe für Knochenmark- und Blutstammzell-transplantation (*EBMT*). Hierdurch liegt eine explizite Zustimmung der Patienten zur Erfassung, Speicherung und wissenschaftlichen Analyse transplantationsrelevanter Daten in pseudonymisierter Form vor. Unmittelbar nach der Datenerhebung erfolgte eine Pseudonymisierung für die weitere statistische Analyse.

Die retrospektive Studie wurde durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf genehmigt (Studiennummer: 2025-3151) und gemäß den ethischen Grundsätzen der revidierten Fassung der Deklaration von Helsinki (2013) durchgeführt.

3.2 Datenerhebung

Die Patientendaten, die in der vorliegenden Studie ausgewertet wurden, stammen aus dem elektronischen Dokumentationssystem des Universitätsklinikums Düsseldorf (Medico, *CGM Clinical Europe* GmbH, Version AS0001) sowie aus den archivierten Patientenakten im System (PEGASOS ECM, *NEXUS/MARABU* GmbH, Version 9,3), in dem die Dokumente als PDF-Dateien gespeichert wurden. Basierend auf Arztberichten aus ambulanten und stationären Behandlungen, laborchemischen Ergebnissen sowie radiologischen und funktionellen Untersuchungsbefunden wurden Parameter erhoben, die im Folgenden aufgelistet sind. Die erhobenen Daten wurden anschließend in Microsoft Excel 2021 zusammengeführt. Die analysierten Daten umfassten:

Patientenbezogene Parameter: Alter zum Zeitpunkt der allo-BSZT, Geschlecht, Körpergewicht, hämatologische oder onkologische Diagnosen und Komorbiditäten, insbesondere vorbestehende Leberschädigungen.

Transplantationsbezogene Parameter: HCT-CI Score, bisherige hämatologisch-onkologische Behandlung (insbesondere Therapieformen, die als Risikofaktoren für *VOD* gelten), Auswahl der Konditionierungsregime, Spender-Empfänger-Konstellation, *GvHD*-Prophylaxen, Remissionsstatus zum Zeitpunkt der allo-BSZT, Komplikationen während der Beobachtungszeit (bei Exitus letalis auch die Todesursache) und Therapieerfolg (z.B. Remission, Rezidiv).

***VOD*-assoziierte Parameter:** Laborchemische Werte, die als Diagnosekriterien gelten oder den Schweregrad der *VOD* über Multiorgandysfunktion widerspiegeln (Bilirubin, Transaminasen, Kreatinin, LDH, Thrombozyten), Beginn und Dauer der *VOD*, Schweregrad der *VOD*, verabreichte Medikamente zur Behandlung der *VOD*, Behandlungsdauer von Defibrotid, klinische Untersuchungsbefunde (abdominelle Schmerzen, Gewichtsveränderung, Blutungszeichen) und apparative Untersuchungsbefunde (Sonografie, CT-Untersuchung) sowie die klinische Visitedokumentation zur Bewertung des *VOD*-Verlaufs.

Der *HCT-CI* Score (*Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index*) ist ein prognostischer Index zur Bewertung vorliegender Komorbiditäten, um das transplantationsbedingte Mortalitätsrisiko vor allo-BSZT abzuschätzen. Der HCT-CI

Score gilt als signifikanter Prädiktor für die transplantationsbedingte Mortalität (Sorrer et al., 2005).

Der EASIX Score (Endothelial Activation and Stress Index) wird berechnet, indem man das Produkt aus Laktatdehydrogenase (LDH) und Kreatinin durch die Thrombozytenzahl teilt, und dient als Biomarker für endothelialen Stress. Ein erhöhter EASIX-Wert am Tag der Transplantation (EASIX-d0) korreliert signifikant mit einem gesteigerten Risiko für *NRM* und einem reduzierten Gesamtüberleben (Luft et al., 2020). Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass der EASIX-Score sowohl bei erwachsenen als auch pädiatrischen Patienten prädiktiv für *VOD* ist, wobei der Zeitpunkt für die Evaluation ebenfalls eine Rolle spielt (Jiang et al., 2020; Muratore et al., 2025).

3.3 Künstliche Intelligenz (KI)-basierte Assistenz

Zur Verbesserung der Ausdrucksweise und der stilistischen Überarbeitung wurde das KI-basierte Assistenzsystem *ChatGPT* (OpenAI, Version GPT-4) verwendet. Darüber hinaus wurde bei der systematischen Literatursuche zur Unterstützung das KI-gestützte Tool *Elicit* (Ought, seit August 2023) verwendet. Die finale Auswahl, Bewertung und Interpretation der Inhalte der gefundenen Publikationen habe ich persönlich vorgenommen. Die verwendeten Quellen wurden sorgfältig durchgelesen und inhaltlich validiert. Die Verknüpfung wissenschaftlicher Aussagen sowie deren Bewertung und Schlussfolgerung wurden eigenständig erarbeitet.

3.4 Statistische Methoden

Für die statistischen Analysen wurde die Software RStudio (Version 2024.04.1) verwendet. RStudio ist eine Entwicklungsumgebung für die Programmiersprache R und unterstützt den gesamten Analyseprozess, einschließlich Datenimport, statistischer Berechnungen und Visualisierung. Für die Auswertung wurden folgende statistische Methoden benutzt:

Die Kaplan-Meier-Analyse liefert eine Überlebenskurve, die visuell darstellt, wie sich die Überlebenswahrscheinlichkeit über die Zeit verändert.

Die lineare Regressionsanalyse beschreibt die Beziehung zwischen einer kontinuierlichen abhängigen Variable und mehreren unabhängigen Variablen. Sie wird genutzt um den Einfluss von Variablen quantitativ zu erfassen und den Zusammenhang visuell darzustellen. In der vorliegenden Arbeit wurde sie verwendet, um einen möglichen Trend der Inzidenz über den Beobachtungszeitraum nachzuweisen. Hingegen wird die logistische Regressionsanalyse benutzt, um die Abhängigkeit eines binären Ergebnisses in Abhängigkeit von unabhängigen Variablen zu modellieren. In der Arbeit wurde sie genutzt, um einen Trend der erfolgreichen VOD-Behandlung zu analysieren.

Der *Fisher's exact test* prüft den Zusammenhang zwischen zwei kategorialen Variablen, insbesondere bei kleinen Stichproben, bei denen die erwarteten Häufigkeiten in einer Kontingenztafel niedrig sind. Der Test wurde verwendet, um Zusammenhänge zwischen kategorialen Variablen zu analysieren, da in der vorliegenden Arbeit aufgrund der kleinen Fallzahl der Chi-Quadrat-Test nicht angewendet werden konnte.

Der Wilcoxon-Rangsummen-Test wird verwendet, um zwei unabhängige Gruppen miteinander zu vergleichen, insbesondere wenn die Daten nicht normalverteilt sind. In der vorliegenden Arbeit wurde mithilfe des Tests der Zusammenhang zwischen dem VOD-Subtyp und dem Zeitpunkt des Therapiebeginns von Defibrotid untersucht.

4 ERGEBNISSE

4.1 Deskriptive Analyse des Patientenkollektivs

4.1.1 Patientencharakteristika

Zwischen Januar 2013 und Dezember 2023 erhielten in der Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie sowie der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie am Universitätsklinikum Düsseldorf insgesamt 288 pädiatrische und 780 erwachsene Patienten eine allo-BSZT. Das mediane Alter lag bei 47 Jahren (0 - 69 Jahren). Anhand der Ausgabedokumentation der Klinikapotheke konnten unter den genannten Patienten 49 Patienten identifiziert werden, die zur Behandlung einer VOD Defibrotid erhalten hatten. Es waren 36 erwachsene Patienten, die zwischen 18 und 69 Jahre alt waren, und 13 pädiatrische Patienten. Die Unterscheidung in diese zwei Kollektive entspricht dem Behandlungsort (Pädiatrische Hämatologie vs. Erwachsenenhämatologie).

Die häufigsten zugrunde liegenden Erkrankungen waren bei erwachsenen Patienten die akuten myeloischen und die akuten lymphatischen Leukämien mit jeweils 44,4 % und 19,4 %, gefolgt von myeloproliferativen Erkrankungen und malignen Lymphomen mit je 16,6 % und 13,9 %. Es gab einen Patienten mit einem Weichteilsarkom und einen Patienten mit multiplem Myelom. Bei den pädiatrischen Patienten waren die am häufigsten vertretenen Erkrankungen die juvenilen myelomonozytären Leukämien und die akuten lymphatischen Leukämien sowie angeborene Immundefekte mit jeweils 23,1 %. Von den pädiatrischen Patienten waren 15,4 % Patienten an einer akuten myeloischen Leukämie erkrankt, zudem gab es einen Patienten mit einem malignen Lymphom und einen Patienten mit einem Neuroblastom.

Der Remissionsstatus zum Zeitpunkt der Transplantation wurde ebenfalls untersucht. Bei einem Drittel der erwachsenen Patienten konnte zum Zeitpunkt der allo-BSZT eine komplette Remission dokumentiert werden. Von den Patienten, bei denen die Erkrankung zum Zeitpunkt der allo-BSZT noch nachweisbar war, hatten 36,1 % zwei oder mehr Vortherapien erhalten. Bei den restlichen 30,6 % der Patienten wurde zuvor eine Therapielinie oder keine Behandlung durchgeführt. In der Gruppe der pädiatrischen Patienten wiesen 30,8 % der Patienten vor Transplantation eine komplette Remission auf. Bei 46,2 % der Patienten wurden die allo-BSZT mit nachweisbarer Erkrankung durchgeführt, wobei ca. die Hälfte zuvor eine intensive

Vorthherapie erhalten hatte. Darüber hinaus lag bei 23,1 % der Patienten keine maligne Erkrankung vor, sodass der Remissionsstatus nicht erhoben wurde.

Bezüglich der Spendereigenschaft hatten in der erwachsenen Kohorte 66,7 % der Patienten einen Fremdspender (*MUD und MMUD*) und 11,1 % einen haploidenten Familienspender (*MMRD*). Der Anteil von HLA-identischen Familienspender betrug 22,2 % (*MRD*). Bei den pädiatrischen Patienten lag der Anteil von Fremd Spendern bei 69,2 % und 23,1 % der Patienten hatten einen haplo-identischen Familienspender. Nur ein Patient wurde mit einem HLA-identischen Familienspender transplantiert, was einem Anteil von 7,7 % entspricht.

Hinsichtlich des *HCT-CI* Scores ergab sich die folgende Aufteilung: 47,2 % der Patienten hatten einen *HCT-CI* Score von 0. Ein Score von 1 oder 2 fand sich bei 30,6 % der Patienten, während 22,2 % einen Score von 3 oder höher aufwiesen. Da der *HCT-CI* Score für erwachsene Patienten konzipiert wurde, wurde dieser bei den pädiatrischen Patienten nicht angewandt.

Die Wahl der *GvHD*-Prophylaxe hing von der Spendereigenschaft, der zugrunde liegenden Diagnose, dem Remissionsstatus zum Zeitpunkt der allo-BSZT und dem verwendeten Konditionierungsprotokoll ab. Die Prophylaxe hat sich im Verlauf des Beobachtungszeitraums gewandelt und wurde oft auch individuell angepasst oder umgestellt, sodass eine einheitliche Kategorisierung nicht sinnvoll war. Die Erfassung beschränkte sich daher auf eine Auflistung der eingesetzten Substanzen und deren Häufigkeit.

Es wurden zudem die Risikofaktoren der Patienten analysiert. In der erwachsenen Kohorte waren bei 87,2 % der Patienten zwei oder mehr Risikofaktoren für *VOD* nachweisbar, bei den pädiatrischen Patienten lag dieser Anteil bei 100 %. Dies wurde in der Einteilung des *VOD*-Schweregrades mitberücksichtigt. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wiesen 44,4 % der erwachsenen Patienten eine schwere und 50 % eine sehr schwere *VOD* auf. Zwei Patienten hatten eine moderate *VOD*, was einem Anteil von 5,6 % entspricht. Bei den pädiatrischen Patienten zeigte sich eine deutliche höhere Prävalenz der schweren Verlaufsform mit 76,9 %, während die sehr schwere *VOD* in 23,1 % der Fälle beobachtet wurde.

Die Patientencharakteristika sind in der Tabelle 9 aufgeführt. Aufgrund der kleinen Fallzahl erfolgte keine separate Darstellung der erwachsenen und pädiatrischen Patienten.

	Gesamtkohorte (n=49)
Datum der allo-BSZT	01/2013 - 12/2023
Alter bei allo-BSZT - Median [Spannweite] – n (%)	47 [0-69]
≥ 18 Jahren	36 (73)
< 18 Jahren	13 (27)
Geschlecht des Empfängers – n (%)	
Weiblich	18 (37)
Männlich	31 (63)
HCT-CI – n (%)	
0	26 (53)
1 - 2	15 (31)
≥ 3	8 (16)
Diagnosen – n (%)	
Akute myeloische Leukämie/ Myelodysplastisches Syndrom	18 (38)
Myeloproliferative Neoplasie	9 (18)
Malignes Lymphom	7 (14)
Akute lymphatische Leukämie	10 (20)
Sonstige (Immundefekt, Multiples Myelom, Sarkom)	5 (10)
Remissionsstatus zum Zeitpunkt der allo-BSZT – n (%)	
Komplette Remission	16 (33)
Aktive Erkrankung	30 (61)
Sonstiges (Kein Remissionsstatus bei Immundefekt)	3 (6)
Spender – n (%)	
MRD (HLA-identischer Familienspender)	9 (18)
MUD (HLA-identischer Fremdspender)	24 (50)
MMRD (Haplo-identischer Familienspender)	7 (14)
MMUD (nicht-HLA-identischer Fremdspender)	9 (18)
GvHD-Prophylaxe – n	
Calcineurin-Inhibitor	
Prograf	21
CSA	24
Antimetabolite	
Methotrexat	44
Mycophenolatmofetil	10
mTOR-Inhibitor (Everolimus)	2
Antithymozytenglobulin (ATG)	33
Schweregrad der VOD – n (%)	
moderat	2 (4)
schwer	26 (53)
sehr schwer	21 (43)
VOD - Kategorie – n (%)	
late-onset	12 (24)
klassisch	24 (48)
pädiatrisch	13 (28)

Tabelle 9: Patientencharakteristika (n=49)

Abkürzungen: CSA: Cyclosporin A; MRD: *matched related donor*, MUD: *matched unrelated donor*, MMRD: *mismatched related donor*, MMUD, *mismatched unrelated donor*,

4.1.2 Auswirkung der veränderten Diagnosekriterien

In dieser Arbeit wurde untersucht, wie sich die Anwendung unterschiedlicher Diagnosekriterien für *VOD* auf reale Patientendaten auswirkt. Hierdurch sollte überprüft werden, ob der Anspruch und die Rationale der neuen *EBMT*-Kriterien erfüllt wurden, nämlich eine frühere Identifizierung von *VOD* sowie eine verbesserte Erfassung von *late-onset VOD*. Überprüft wurden die modifizierten Seattle-Kriterien, die Baltimore-Kriterien, die *EBMT*-Kriterien vom Jahr 2016 und die revidierten *EBMT*-Kriterien vom Jahr 2023.

Bei acht Patienten war eine vergleichende Auswertung nicht möglich, da in den verfügbaren Dokumentationen die erforderlichen klinischen Parameter fehlten. In der verbliebenen Gruppe von 28 erwachsenen Patienten zeigte sich, dass in 24 Fällen, was einem Anteil von 85,7 % entsprach, die modifizierten Seattle-Kriterien eine frühere *VOD*-Diagnose ermöglichten als die Baltimore-Kriterien.

Hinsichtlich der *EBMT*-Kriterien von 2016 entsprachen die Kriterien in der Kategorie der klassischen *VOD* inhaltlich den Baltimore-Kriterien. Die alleinige Verwendung dieser Kriterien hätte daher dazu geführt, dass der Vorteil einer früheren Feststellung von *VOD* mithilfe der Seattle-Kriterien verloren geht. Dies hätte die klinische Konsequenz, dass Defibrotid als Therapieoption verspätet erwogen wird. In den ärztlichen Verlaufsdokumentationen war zudem ersichtlich, dass auch nach Einführung der *EBMT*-Kriterien weiterhin bevorzugt auf die Seattle- und Baltimore-Kriterien Bezug genommen wurde.

Die Bewertung der *EBMT*-Kriterien in Bezug auf die *late-onset VOD* gestaltete sich schwierig. Diese treten definitionsgemäß nach dem 21. Tag nach allo-BSZT auf, während die Seattle- und Baltimore-Kriterien nur innerhalb dieses Zeitfensters angewandt werden. Für die Analyse wurde daher die zeitliche Einschränkung nicht mitberücksichtigt, um sie mit anderen Kriterien vergleichen zu können.

Die Diagnose einer *late-onset VOD* kann über drei Wege gestellt werden. Zum einen werden die klassischen *VOD*-Kriterien erfüllt. Alternativ erfolgt die Feststellung durch eine histologische Sicherung oder letztlich auf Basis von sonografischen Befunden in Kombination mit klinischen Kriterien, die den Seattle-Kriterien ähneln. Da die Baltimore-Kriterien den klassischen *VOD*-Kriterien entsprechen, war der Vergleich nicht notwendig. Aus diesem Grund war es zu überprüfen, ob die beiden anderen

Bedingungen – der histologische Nachweis und sonografische Hinweise – früher erfüllt werden und somit eine höhere diagnostische Sensitivität besitzen als die modifizierten Seattle-Kriterien. In dem gesamten Beobachtungszeitraum wurde nur bei zwei Patienten eine Leberbiopsie zur histologischen Sicherung durchgeführt. In beiden Fällen waren jedoch vor der Biopsie die Baltimore-Kriterien erfüllt, sodass die Histologie keinen zusätzlichen klinischen Nutzen lieferte. Hinsichtlich der Sonografie muss vorab gesagt werden, dass ein systematisches sonografisches *VOD*-Screening in unserem Transplantationszentrum erst im Jahr 2018 eingeführt wurde. Damit war der Beobachtungszeitraum auf fünf Jahre reduziert (zwischen 2018 und 2023).

In diesem Zeitraum traten fünf Fälle von *late-onset VOD* auf. In drei dieser Fälle waren keine eindeutigen sonografischen *VOD*-Zeichen nachweisbar und in den übrigen zwei Fällen waren am Tag der Sonografie die Baltimore-Kriterien bereits erfüllt. Die Studie konnte somit keinen Patienten identifizieren, der von den neuen *EBMT*-Kriterien von 2016 profitiert hätte.

Im Gegensatz dazu ging die Einführung der pädiatrischen Diagnosekriterien mit einem klaren diagnostischen Vorteil einher. Wenn man die modifizierten Seattle- und Baltimore-Kriterien den pädiatrischen *EBMT*-Diagnosekriterien gegenüberstellt, fällt auf, dass die pädiatrischen Kriterien alle Bedingungen der Baltimore-Kriterien beinhalten, wobei die Bilirubinerhöhung von $> 2 \text{ mg/dl}$ nicht mehr obligat ist. In unserem Patientenkollektiv entwickelten 6 von 13 pädiatrischen Patienten eine *VOD* ohne Bilirubinerhöhung. Auch in Bezug auf die modifizierten Seattle-Kriterien ist zu erkennen, dass durch die Hinzunahme von weiteren Bedingungen die Diagnosestellung wahrscheinlicher wird. Eine weiterführende Analyse wurde nicht vorgenommen, da der diagnostische Vorteil offensichtlich war und sich die Analyse ohnehin aufgrund der lückenhaft vorliegenden klinischen Werte der elektronischen Dokumentation schwierig gestaltet hätte. Beispielsweise war bei mehr als der Hälfte der Patienten das Körpergewicht in diagnostisch relevanten Zeiträumen nicht erfasst oder nicht mehr vorliegend. Dennoch konnte anhand der ärztlichen Dokumentation festgestellt werden, dass die neuen pädiatrischen *EBMT*-Kriterien regelmäßig zur Therapieentscheidung herangezogen wurden, was auf eine erfolgreiche Implementierung in die klinische Praxis schließen lässt.

Im Jahr 2023 wurden die *EBMT*-Kriterien erneut überarbeitet. Neben der fortbestehenden Unterscheidung zwischen klassischer und *late-onset VOD* wurde eine

andere Kategorie vorgeschlagen. Die Diagnosekategorie „wahrscheinliche *VOD*“ integriert dabei sämtliche Bestandteile der modifizierten Seattle-Kriterien und erweitert sie um sonografische oder elastografische Befunde. Damit weisen sie eine mindestens genau so hohe Sensitivität wie die modifizierten Seattle-Kriterien auf. Die Kategorie „klassische *VOD*“ entspricht den Kriterien der EBMT-Kriterien vom Jahr 2016 und somit auch den Baltimore-Kriterien.

Für die Analyse war der Zeitraum zwischen 2013 und 2017 nicht geeignet, da in diesem Zeitraum kaum sonografische Befunde vorlagen. Es wurden 21 Patienten mit dokumentierter Sonografie identifiziert, wobei drei von diesen Patienten aufgrund von lückenhaften klinischen Parametern nicht zur Auswertung hinzugezogen wurden. Unter den 18 Patienten fanden sich vier, bei denen anhand der Kategorie „wahrscheinliche *VOD*“ eine *VOD* bereits vor Erfüllung der modifizierten Seattle-Kriterien hätte festgestellt werden können. Diese Patienten wären einer früheren Defibrotid Behandlung zugänglich gewesen.

4.2 Statistische Analysen

4.2.1 Inzidenz und Therapieerfolg der VOD im zeitlichen Verlauf

Die Inzidenz von schweren und sehr schweren VOD zeigte keine klare Tendenz in dem Beobachtungszeitraum zwischen 2013 und 2023. Insgesamt wurden in diesem Zeitraum bei 780 erwachsenen und 288 pädiatrischen Patienten eine allo-BSZT durchgeführt. Die jährliche Auftrennung erbrachte eine Schwankung zwischen 1,4 % und 11,1 % sowie eine Gesamtinzidenz von 4,6 %. Eine lineare Regressionsanalyse zeigte keine signifikante Veränderung der Inzidenz im Verlauf der Jahre ($p = 0,96$, Abbildung 2).

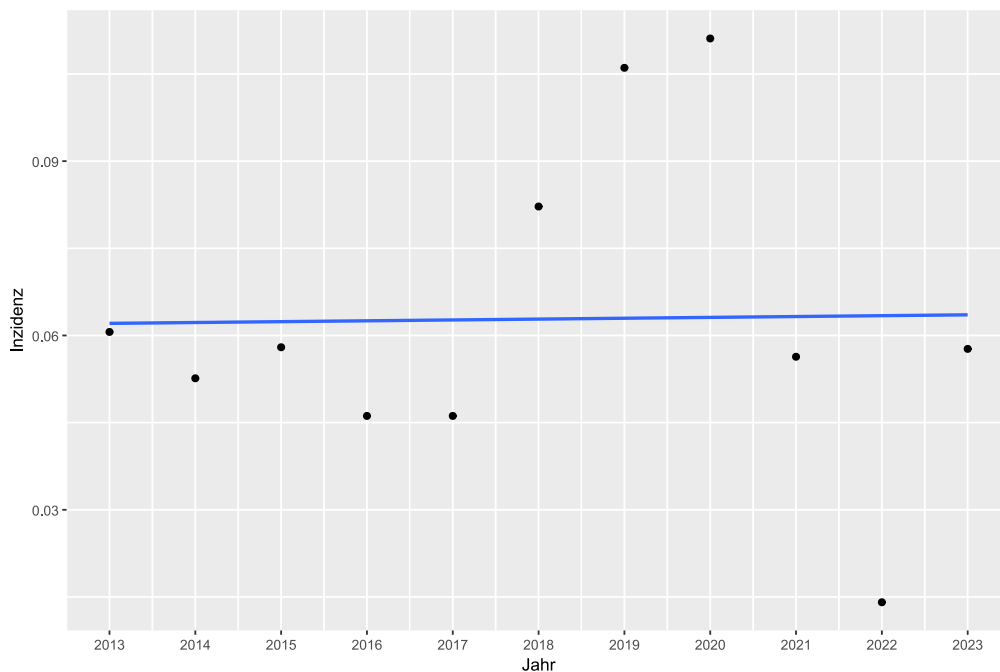


Abbildung 2: Inzidenz der schweren und sehr schweren VOD im Jahresverlauf

4.2.2 Gesamtüberleben

In der gesamten Studienpopulation betrug die Überlebensrate 65,3 % nach 100 Tagen und 45 % nach 365 Tagen. Bei erwachsenen Patienten lagen die Remissionsraten bei 61,1 % und 38,9 %, bei den pädiatrischen Patienten hingegen bei 76,9 % und 61,5 %. Ein Log-Rank Test ergab dabei keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Subgruppen ($p = 0,25$, Abbildung 3). Aufgrund der fehlenden signifikanten Unterschiede wurde für die nachfolgenden Analysen die gesamte Kohorte gemeinsam betrachtet, um die statistische Aussagekraft zu erhöhen.

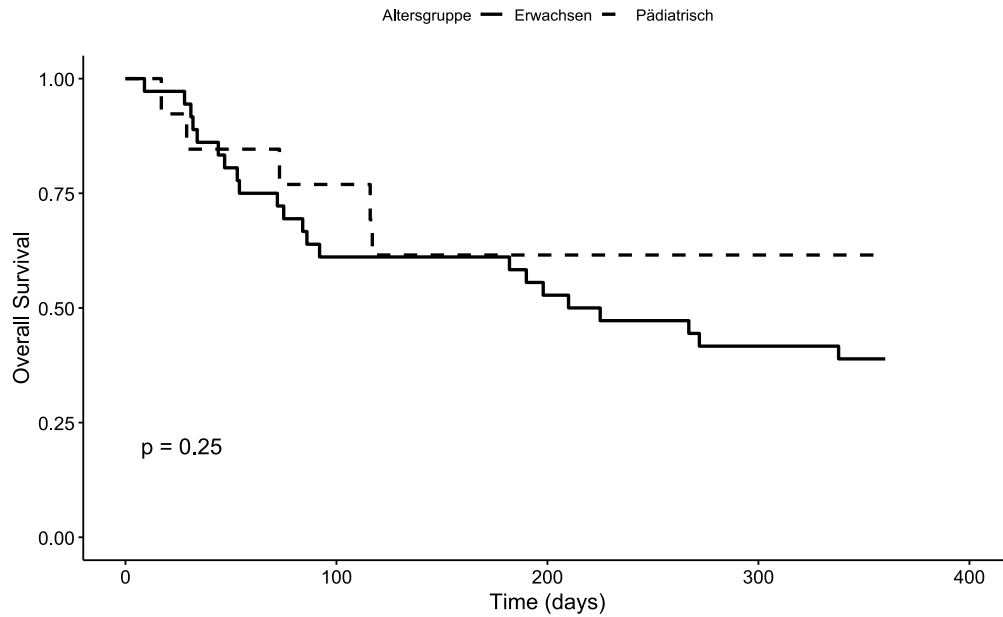


Abbildung 3: Kaplan Meier Überlebenskurve, Erwachsenen vs. Pädiatrisch

Die Stratifizierung der Studienpopulation nach dem Schweregrad der *VOD* zeigte einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Dabei wurde die Bestimmung des Schweregrades nicht am Diagnosetage vorgenommen, sondern zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit Defibrotid. Wie es anzunehmen war, gingen sehr schwere *VOD* im Vergleich zu schweren *VOD* mit einer schlechteren Prognose einher ($p < 0,01$, Abbildung 4).

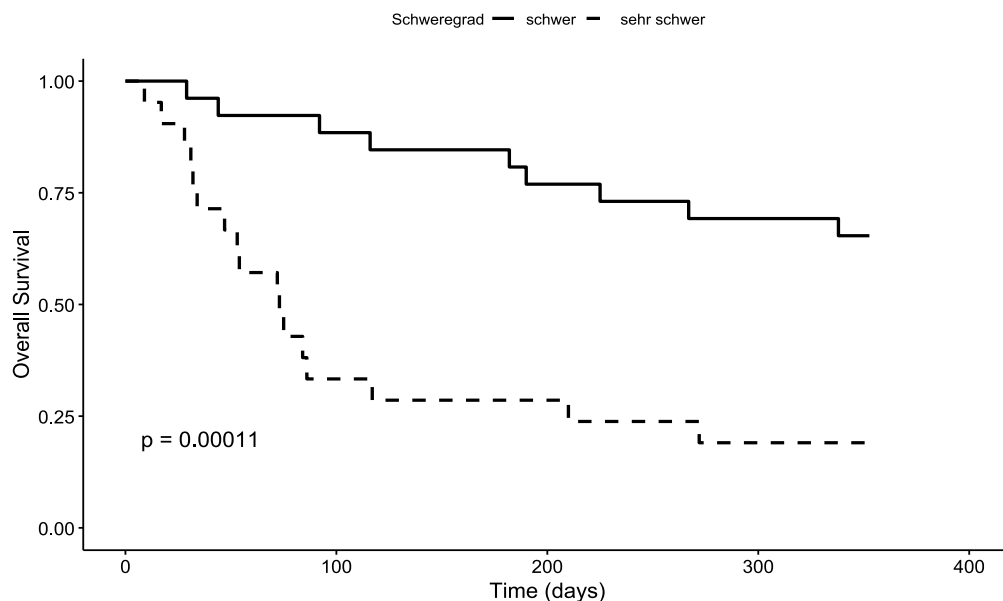


Abbildung 4: Kaplan Meier Überlebenskurve, schwere *VOD* vs. sehr schwere *VOD*

In der Kohorte der schweren VOD lebten am Tag 100 nach allo-BSZT noch 88,5 % der Patienten. Nach einem Jahr waren es 65,4 %. Hingegen betrug die Überlebensrate in der Gruppe mit sehr schwerer VOD 33,3 % am Tag 100 und nur 19 % nach einem Jahr.

Ein unerwartetes Ergebnis fand sich im Vergleich zwischen klassischer und *late-onset* VOD. In der Gegenüberstellung der beiden Kohorten fiel auf, dass Patienten mit *late-onset* VOD eine signifikant schlechtere Überlebensprognose als die Patienten mit klassischer VOD aufwiesen ($p = 0,027$, Abbildung 5). In der Gruppe mit klassischer VOD betrug die Überlebensrate am Tag 100 nach allo-BSZT 66,7 %, nach einem Jahr hingegen nur noch 54,2 %. Demgegenüber lag das 100 Tage-Überleben in der Kohorte mit *late-onset* VOD bei 50 %. Das Ein-Jahres-Überleben sank auf 8,3 %. Das entsprach einem von insgesamt zwölf Patienten.

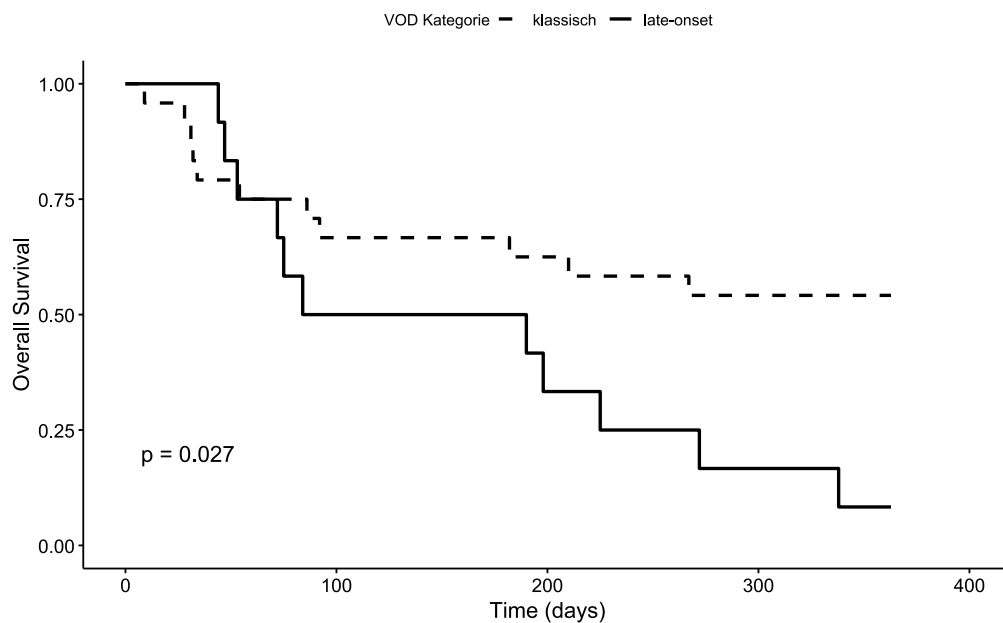


Abbildung 5: Kaplan Meier Überlebenskurve, klassische vs. *late-onset* VOD

Angesichts dieses Ergebnisses widmeten wir uns der Frage, welche Faktoren für das schlechtere Outcome in der *late-onset* VOD-Kohorte verantwortlich sind. Dafür wurde die Mortalität und die Todesursache der einzelnen Subgruppen analysiert. Die Todesfälle wurden in der jeweiligen Subgruppe von klassischen und *late-onset* VOD in VOD-assoziierte und nicht VOD-assoziierte Ereignisse unterteilt und in Form einer kumulativen Mortalitätskurve grafisch dargestellt (Abbildung 6).

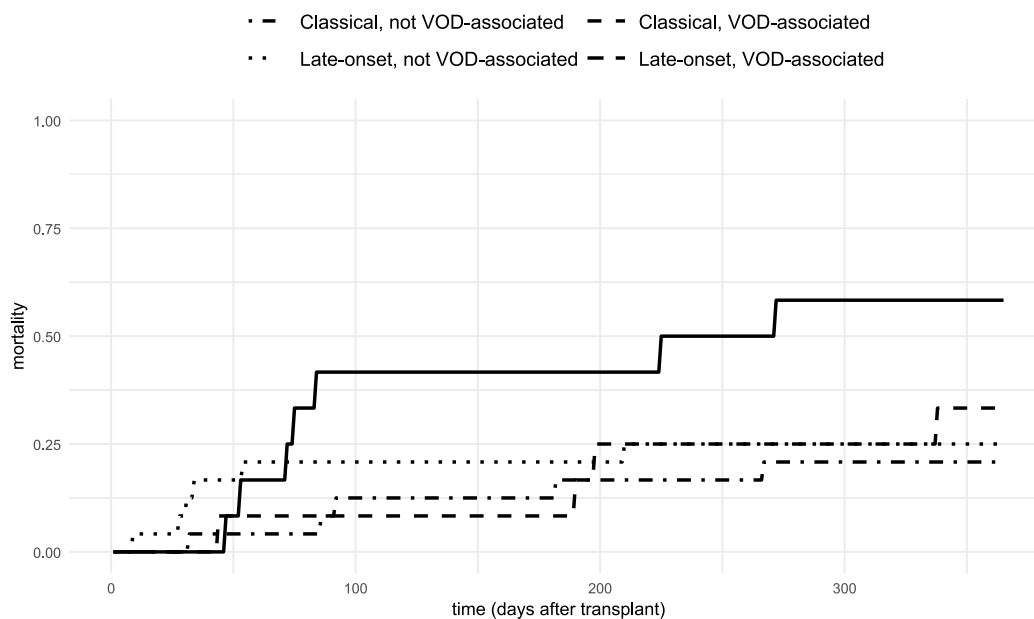


Abbildung 6: VOD-assoziierte Mortalität bei klassischen und *late-onset* VOD

In der Analyse wurden ein deutlich höherer Anteil an VOD-assoziierten Todesfällen in der Kohorte mit *late-onset* VOD beobachtet. Der Anteil der Patienten mit *late-onset* VOD betrug, während der Anteil bei den Patienten mit klassischer VOD bei 25 % lag. Auf einen globalen Log-Rank-Test wurde verzichtet, da seine Bestimmung auf der Chi-Quadrat-Approximation basiert und die Aussagekraft bei kleiner Gruppengröße eingeschränkt ist. Stattdessen wurde der Zusammenhang zwischen *late-onset* VOD und klassischer VOD hinsichtlich der VOD-assoziierten Mortalität mithilfe des *Fisher's Exact Test* überprüft. Der Test ergab einen p-Wert von 0,031 und bestätigte den statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der *late-onset* VOD und VOD-assoziiierter Mortalität.

4.2.3 Der Einsatz von Defibrotid zur Behandlung von VOD

Die gesamte untersuchte Studienpopulation erhielt eine Behandlung mit Defibrotid und es gab keine Vergleichsgruppe ohne Intervention. Zur statistischen Erfassung wurde das VOD-freie Überleben am Tag 100 nach allo-BSZT als erfolgreiche VOD-Behandlung definiert. Die logistische Regressionsanalyse zeigte, dass über den Beobachtungszeitraum keine signifikante Tendenz hinsichtlich der erfolgreichen VOD-Therapie nachweisbar war ($p = 0,337$, Abbildung 7).

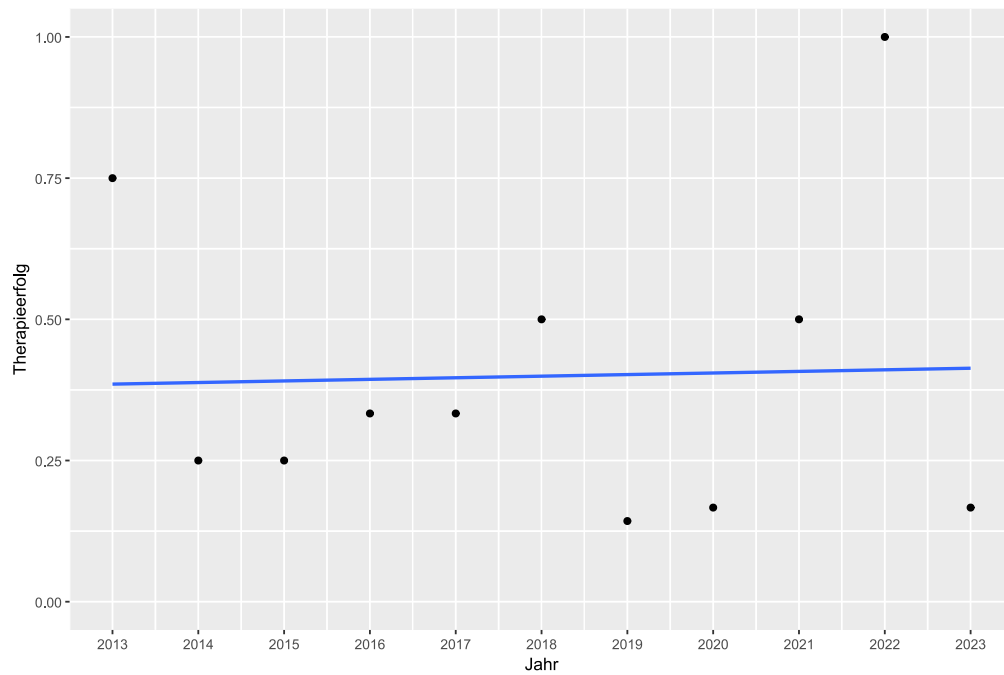


Abbildung 7: Therapieerfolg von schweren und sehr schweren VOD im Jahresverlauf

Die Verteilung der klinischen Symptome, die zum Zeitpunkt des Defibrotid-Beginns bestanden, unterschieden sich zwischen den pädiatrischen und erwachsenen Patienten. Die Symptomverteilung ist graphisch dargestellt. Zusatzkriterien der VOD, die additiv für pädiatrische Patienten gelten, wurden ergänzt (Abbildung 8).

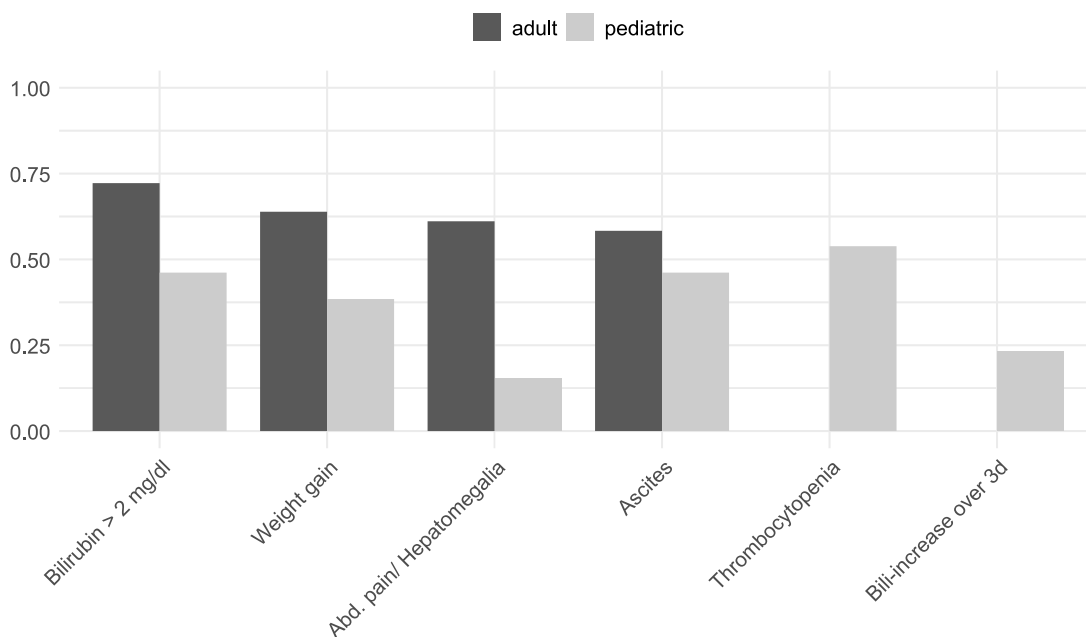


Abbildung 8: Verteilung der klinischen Symptome von VOD bei Therapiebeginn mit Defibrotid

Es zeigte sich, dass die Symptome der klassischen Kriterien, die bei den erwachsenen Patienten anzuwenden sind, in der intendierten Zielgruppe eine hohe Prävalenz aufwiesen. Bei 72,2 % der erwachsenen Patienten war eine Bilirubinerhöhung von mehr als 2 mg/dl nachweisbar, gefolgt von einer Gewichtszunahme von mehr als 5 % bei 63,9 % und einer schmerzhaften Hepatomegalie bei 61,1 % der Patienten. Im Gegensatz dazu war die Prävalenz dieser Symptome bei den pädiatrischen Patienten niedriger. Weniger als die Hälfte (46,2 %) wiesen eine Bilirubinerhöhung von mehr als 2 mg/dl auf. Eine Gewichtszunahme von mehr als 5% oder über drei aufeinanderfolgenden Tagen wurde bei 38,5 % der Patienten beobachtet. Aszites war bei 46,2 % nachweisbar, während abdominelle Schmerzen oder eine Hepatomegalie lediglich bei 15,4% der Patienten vorlagen. Von der zusätzlichen Definition, dass ein Bilirubinanstieg über drei aufeinanderfolgenden Tagen ebenfalls zur Diagnosestellung herangezogen werden kann, profitierten 23,1 % der pädiatrischen Patienten. Die höchste Prävalenz unter den Kriterien zeigte sich bei der refraktären Thrombozytopenie, die bei 53,8 % der Patienten vorlag.

Während der Datenerhebung fiel auf, dass in 71,4 % der Fälle die Therapie mit Defibrotid nicht unmittelbar am Tag der Diagnosestellung von *VOD* eingeleitet wurde. Diese Abweichung lag daran, dass Defibrotid erst bei schweren oder sehr schweren *VOD* indiziert ist und später eingesetzt wurden oder in manchen Fällen die *VOD* später erkannt wurde. Um diesen Aspekt näher zu analysieren wurde die Studienpopulation in drei Subgruppen unterteilt. Der ersten Gruppe gehörten Patienten an, bei denen am Tag der *VOD*-Diagnose eine Defibrotid Behandlung begonnen wurde. Die zweite Gruppe beinhaltete Patienten, die zwischen einem und drei Tagen nach Diagnosestellung eine Therapie mit Defibrotid erhielten. In der dritten Gruppe fanden sich Patienten, bei denen die Defibrotid-Therapie erst nach mehr als drei Tagen nach Diagnosestellung begonnen wurde. Die Kaplan Meier-Analyse zeigte eine signifikante Differenz hinsichtlich des Gesamtüberlebens zwischen den drei Subgruppen ($p=0,028$, Abbildung 9). Eine spätere Therapieeinleitung mit Defibrotid, nachdem die Diagnose einer *VOD* gestellt wurde, ging mit einer signifikant niedrigeren Überlebensrate einher.

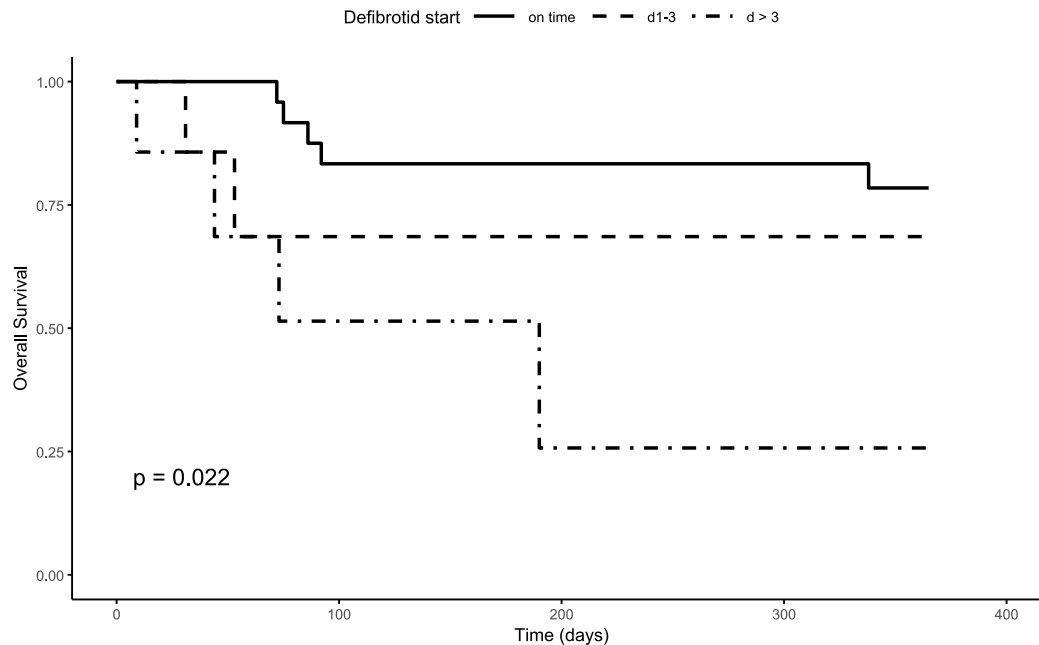


Abbildung 9: Kaplan Meier Überlebenskurve in Abhängigkeit von Defibrinogenation Beginns

Des Weiteren wurde der Zusammenhang zwischen dem *VOD*-Subtyp und dem Zeitpunkt der Defibrinogenation-Therapie untersucht. Die Anwendung des Wilcoxon-Rangsummentests zeigte dabei einen signifikanten Unterschied zwischen klassischer und *late-onset VOD* ($p = 0,044$, Abbildung 10). Bei den Patienten mit klassischer *VOD* war der Abstand zwischen Diagnosestellung der *VOD* und der Therapieeinleitung von Defibrinogenation signifikant geringer als in der Gruppe mit *late-onset VOD*.

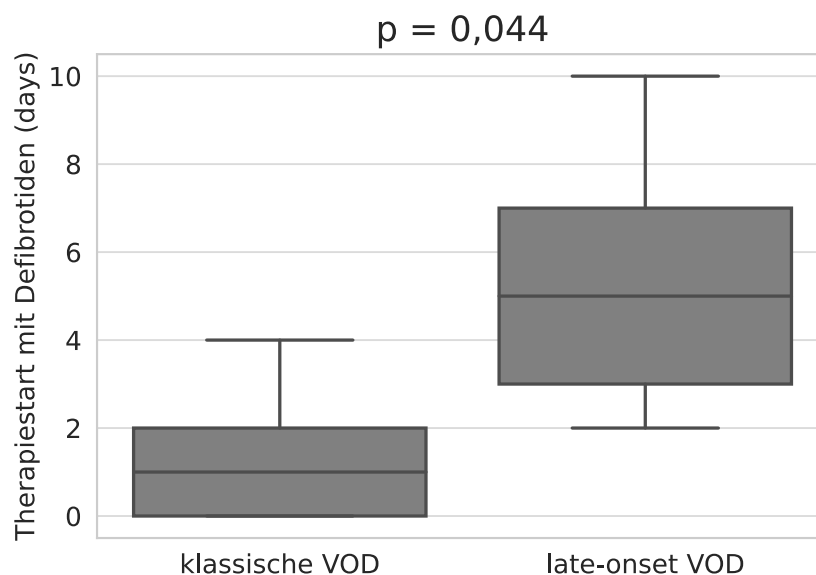


Abbildung 10: Wilcoxon-Rangsummentest zur Analyse eines möglichen Zusammenhangs zwischen dem *VOD*-Subtyp und des Therapiebeginns von Defibrinogenation.

4.2.4 EASIX-Scores als prognostischer Marker

In der vorliegenden retrospektiven Analyse wurde untersucht, ob der *EASIX*-Score zum Zeitpunkt der Defibrotid-Therapie ein prädiktiver Marker für eine erfolgreiche Behandlung der *VOD* darstellt. Hierzu wurde der *EASIX*-Score bei Therapiebeginn mit Defibrotid erfasst und die Studienpopulation in zwei Gruppen unterteilt: eine Gruppe mit *EASIX*-Score der oberen Hälfte und eine Gruppe mit *EASIX*-Werten der unteren Hälfte der Verteilung. Die Spannweite der *EASIX* def 0 Werte lag zwischen 1,0 und 82,8 mit einem Medianwert von 25,5. In der logarithmisch umgewandelten Verteilung lag die Spannweite zwischen 0 und 4,4 mit einem Medianwert von 3,24. In beiden Verteilungen waren die Werte nicht normalverteilt.

Die Kaplan Meier Überlebensanalyse ergab, dass höhere *EASIX*-Scores mit einem signifikant schlechteren Überleben assoziiert sind ($p = 0,037$, Abbildung 11), wobei ein konkreter Grenzwert aufgrund der kleinen Fallzahl nicht bestimmt werden konnte. Dennoch deutet dieses Ergebnis darauf hin, dass der *EASIX*-Score nicht nur als prädiktiver Marker für *VOD*-Inzidenz, sondern auch als prognostischer Indikator für erfolgreiche Defibrotid-Behandlung dienen könnte.

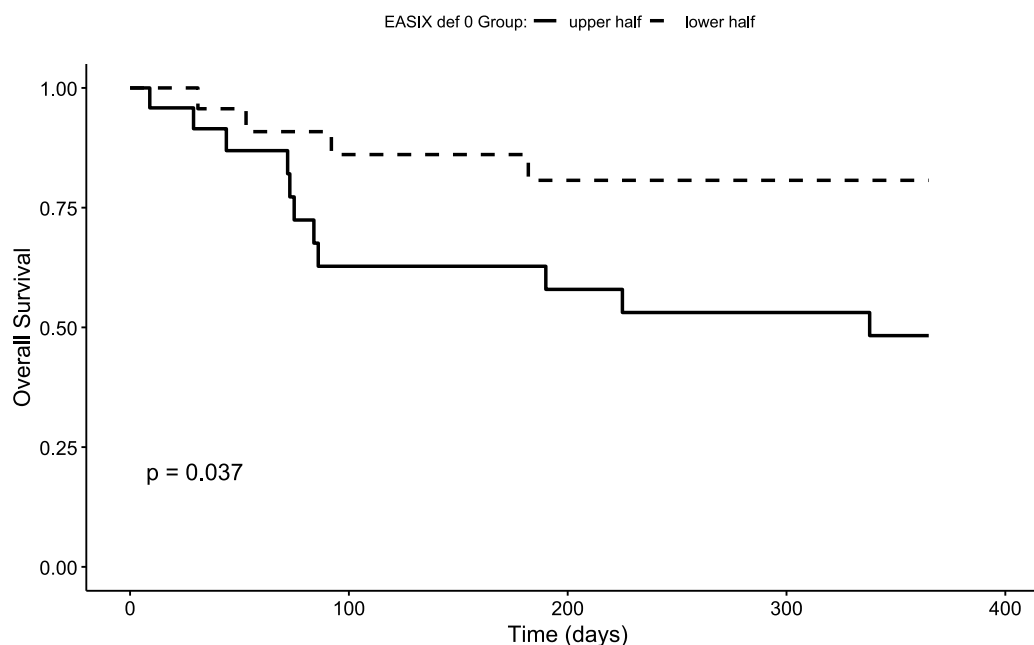


Abbildung 11: Kaplan Meier Überlebenskurve in Bezug auf *EASIX* def 0 bei Therapiebeginn

4.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit ist eine unizentrische, retrospektive Analyse am Universitätsklinikum Düsseldorf, die den Zeitraum zwischen 2013 und 2023 umfasst. Es wurden 36 erwachsene und 13 pädiatrische Patienten identifiziert, die nach einer allo-BSZT eine schwere oder sehr schwere *VOD* entwickelt und zur Behandlung Defibrotid erhalten hatten. Untersucht wurden diagnostische und therapeutische Determinanten, die den Einsatz und die Wirksamkeit des Medikaments beeinflussten. Im Fokus lagen hierbei die Veränderungen der Diagnosekriterien für *VOD*. Die hämatologischen Diagnosen der Patienten variierten, wobei akute Leukämien in beiden Altersgruppen am häufigsten vertreten waren. Es wiesen 87% der erwachsenen Patienten und 100 % der pädiatrischen Patienten zwei oder mehr Risikofaktoren für *VOD* aufwiesen. In der Analyse der unterschiedlichen Diagnosekriterien fiel auf, dass die modifizierten Seattle-Kriterien im Vergleich zu den Baltimore-Kriterien bei 85,7 % der erwachsenen Patienten eine frühere Diagnosestellung von *VOD* erlaubten. Die Einführung der EBMT-Kriterien im Jahr 2016 erbrachte in der untersuchten erwachsenen Kohorte keinen diagnostischen Vorteil. Im Gegensatz dazu zeigten die pädiatrischen EBMT-Kriterien vom Jahr 2018 eine eindeutige diagnostische Verbesserung. Die klinische Anwendung der Sonografie, die in die EBMT-Kriterien für die späte Verlaufsform integriert wurde, konnte nur unzureichend analysiert werden, da die Zahl der Befunde limitiert war. Im Hinblick auf die Inzidenz konnte eine Gesamtinzidenz von 4,6 % für schwere oder sehr schwere *VOD* errechnet werden. Es zeigte sich kein signifikanter zeitlicher Trend ($p = 0,96$). Auch der Therapieerfolg, definiert als *VOD*-freies Überleben am Tag +100 nach allo-BSZT, blieb über die Jahre hinweg weitgehend konstant ($p = 0,337$). Das Gesamtüberleben betrug in der gesamten Kohorte 65,3 % nach 100 Tagen und 45 % nach einem Jahr. Erwartungsgemäß war die Prognose stark vom Schweregrad der *VOD* abhängig. Während Patienten mit schwerem Verlauf eine Ein-Jahres-Überlebensrate von 65,4 % hatten, lag diese bei sehr schwerem Verlauf bei nur 19 %. Ein weiteres auffälliges Ergebnis war, dass Patienten mit *late-onset VOD* eine deutlich schlechtere Prognose aufwiesen als Patienten mit klassischer *VOD*. Diese Gruppe zeigte sowohl ein niedrigeres Gesamtüberleben als auch eine signifikant höhere *VOD*-assoziierte Mortalität ($p = 0,031$). Bezüglich der Anwendung von Defibrotid fiel auf, dass die Therapie bei 71,4 % der Patienten nicht unmittelbar nach Diagnosestellung

initiiert wurde. Spätere Gaben von Defibrotid gingen dabei mit einem signifikant schlechteren Überleben einher ($p = 0,028$). Abschließend wurde der prognostische Stellenwert des *EASIX*-Scores zum Zeitpunkt der Therapieeinleitung (*EASIX*-def 0) evaluiert. In der untersuchten Kohorte zeigten Patienten mit einem höheren *EASIX*-Wert eine signifikant schlechtere Überlebensrate ($p = 0,037$).

5 DISKUSSION

5.1 Diskussion der Methoden

5.1.1 Studiendesign und Vergleich mit anderen Studien

Die vorliegende Studie basiert auf einer retrospektiven, unizentrischen Analyse, in der die Kohorte durch die Ausgabedokumentation der Klinikapotheke identifiziert wurde. Dies birgt die Gefahr eines Selektionsbias, da Patienten, bei denen eine VOD nicht erkannt wurde oder für die keine Therapieindikation mit Defibrotid gestellt wurde, systematisch nicht erfasst wurden. Diese methodische Einschränkung muss bei der Interpretation der statistischen Ergebnisse berücksichtigt werden.

Obwohl die Studie einen langen Beobachtungszeitraum umfasst, konnten nur 49 Patienten in die Analyse eingeschlossen werden, sodass die statistische Aussagekraft, insbesondere in den Subgruppenanalysen, eingeschränkt war. Dennoch konnte durch das unizentrische Design eine detaillierte Auswertung individueller klinischer Verläufe berücksichtigt werden. Die großen Registerstudien wie die EBMT-Registerstudie (Mohty et al., 2021) oder DEFIFrance Studie (Mohty et al., 2023) liefern umfassendere epidemiologische Daten, während unsere Studie für die Analyse individueller klinischer Verläufe und die Nachvollziehbarkeit der Therapieentscheidungen besser geeignet ist.

Zudem existieren zentrumsabhängige Prophylaxestrategien, die in einer Single-Center-Analyse nicht differenziert bewertet werden können. Am Universitätsklinikum Düsseldorf wurde bei erwachsenen Patienten standardmäßig eine niedrig dosierte Heparin-Perfusion (500 IE/Tag) zur VOD-Prophylaxe eingesetzt, während in anderen Zentren alternative Strategien, wie die prophylaktische Gabe von Statinen oder Ursodeoxycholsäure (UDC), implementiert wurde. Die Auswirkungen dieser prophylaktischen Maßnahmen auf die Inzidenz und den Verlauf der VOD konnten in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht werden.

In der retrospektiven Auswertung fiel zudem auf, dass klinische Dokumentationen nicht einheitlich oder inkomplett waren, die für die Analyse notwendig sind. In dieser Studie konnten beispielsweise die sonografischen Befunde nicht valide gewertet werden, da standardisierte VOD-Sonografien erst ab 2018 etabliert wurden.

5.1.2 Einfluss der Diagnosekriterien auf die Ergebnisse

Die Diagnosekriterien für *VOD* haben sich im Laufe der Zeit verändert, wodurch die Vergleichbarkeit historischer und aktueller Studien erschwert ist. Frühere Arbeiten, die auf den Baltimore-Kriterien oder den Seattle-Kriterien basieren, zeigen methodische Unterschiede zu neueren Studien, die sich an den EBMT-Kriterien orientieren.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die modifizierten Seattle-Kriterien bei einem Großteil der Erwachsenen eine frühere Diagnosestellung als die Baltimore-Kriterien ermöglichten. Die EBMT-Kriterien von 2016, die im klassischen Verlauf weitgehend den Baltimore-Kriterien entsprechen, brachten keinen zusätzlichen diagnostischen Nutzen für frühzeitige *VOD*. Auch bei late-onset *VOD* zeigten diese Kriterien gegenüber den älteren Kriterien keinen Vorteil. Die im Jahr 2018 eingeführten pädiatrischen Diagnosekriterien für *VOD* ermöglichten eine sensitivere und frühere Erkennung von *VOD* bei Kindern. Die Analyse der pädiatrischen Patienten, bei denen die älteren Kriterien angewandt wurden, könnten daher nur ein Teil der Patienten als in den Studien umfassen, in denen die neuen Kriterien in der Analyse verwendet wurden. Der Nutzen der revidierten EBMT-Kriterien von 2023, insbesondere der neuen Kategorie "wahrscheinliche *VOD*", konnte nur eingeschränkt evaluiert werden, wobei anzunehmen war, dass sie allein durch ihren Aufbaustruktur sensitiver als die bisherigen Kriterien sind. Tatsächlich hätte bei vier Patienten die Diagnose einer *VOD* durch die Anwendung der revidierten Kriterien früher gestellt werden können. Jedoch fehlten sonografische Daten bei den früheren Kollektiven, sodass bei diesen Patienten die Kriterien nur unzureichend anwendbar waren. Außerdem ist die praktische Umsetzung der Kriterien limitiert, da die Schweregradklassifikation zunächst für die klassischen *VOD* konzipiert ist. Damit stellt sich die Frage, ob eine Therapieindikation allein auf Basis dieser Definition gerechtfertigt ist, insbesondere vor dem Hintergrund einer potenziellen Übertherapie. Die Notwendigkeit differenzierter Entscheidungsalgorithmen wird deutlich: Ein möglicher Ansatz wäre, Kriterien mit hoher Spezifität stärker zu gewichten, um gezielter zwischen frühzeitiger Therapieeinleitung und abwartender Beobachtung zu differenzieren. Die Anwendung bildgebender Verfahren wie des HokUS-6-Scores oder die Elastografie könnte hierbei eine entscheidende Rolle einnehmen.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Inzidenz und Verlauf

In der vorliegenden Studie wurde lag die Inzidenz schwerer und sehr schwerer *VOD* bei 4,6 % mit jährlichen Schwankungen zwischen 1,4 % und 11,1 %. Diese Werte sind insgesamt vergleichbar mit den Ergebnissen der DEFIFrance-Studie und der EBMT-Registerstudie. Die DEFIFrance-Studie berichtete über eine Gesamtinzidenz von 6,1% für Erwachsene und 9,2% für Kinder (Mohty et al., 2023a) und in der EBMT-Registerstudie betrug die Inzidenz je nach Intensität des Konditionierungsregimes zwischen 5% und 15% (Mohty et al., 2021). Es ist anzumerken, dass aufgrund des selektiven Studiendesigns die Inzidenzrate in unserer Analyse möglicherweise unterschätzt worden ist. Denn es bleibt unklar, wieviele Patienten, die formal die Kriterien für schwere *VOD* erfüllt hätten, nicht erfasst wurden, da sie keine Defibrotid-Therapie erhielten.

Das 100-Tage-Überleben von 65,3 % war im internationalen Vergleich günstig. Die Ergebnisse lagen oberhalb der Werte, die in der IND-Studie (58 %) oder DEFIFrance-Studie (61 %) berichtet wurden. Die Ein-Jahres-Überlebensrate von 46,9 % zeigte jedoch auch, dass ein erheblicher Anteil der Patienten trotz Therapie verstarb, insbesondere bei sehr schwerer *VOD* oder wenn Multiorganversagen nachgewiesen wurde.

Es ist hervorzuheben, dass Patienten mit *late-onset VOD* eine schlechtere Prognose hatten. Die Ein-Jahres-Überlebensrate lag in dieser Gruppe bei lediglich 8,3 %, verglichen mit 54,2 % bei klassischer *VOD*. Es konnte zudem auch gezeigt werden, dass in den meisten dokumentierten Todesfällen eine Assoziation mit *VOD* vorlag. Eine mögliche Erklärung ist die verzögerte Diagnosestellung, da Symptome außerhalb des üblichen Zeitraums auftreten, in dem die klassischen transplantationsassoziierten Komplikationen erwartet werden, und die *VOD* in der ambulanten Nachsorge erst später festgestellt wird. Eine retrospektive Analyse der EBMT-Studiengruppe stellte ebenfalls fest, dass in einigen Fällen *VOD* nicht erkannt werden und zu lebensbedrohlichen Multiorganversagen führen (Bazarbachi et al., 2021). Durch standardisierte Nachsorgekonzepte mit Integration von Sonografie für die ersten Monate nach allo-BSZT könnte dies verbessert werden.

5.2.2 Therapiezeitpunkt und Behandlungserfolg

Ein zentrales Ergebnis dieser Studie war der signifikante Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Therapieeinleitung und dem Gesamtüberleben der Patienten. Eine spätere Therapieeinleitung von mehr als drei Tagen nach Diagnosestellung war mit einer signifikant schlechteren Prognose assoziiert ($p = 0,028$). Dieses Ergebnis bestätigt die Daten der vorangehenden Arbeiten, die den Benefit einer frühzeitigen Therapieeinleitung zeigen. Corbacioglu et al. berichteten, dass eine frühzeitige Therapieeinleitung die Mortalität um bis zu 40 % senken kann (Corbacioglu et al., 2022). In der DEFIFrance-Studie war eine frühzeitige Defibrotid-Gabe ebenfalls mit einer signifikant höheren Remissionsrate assoziiert. Die Remissionsrate lag bei 74 % in der Gruppe mit früher Therapieeinleitung, während sie in der Vergleichsgruppe bei 63 % lag (Mohty et al., 2023a).

Daraus ergibt sich die zentrale klinische Frage, ob die Diagnosestellung von *VOD* allein eine Therapieeinleitung mit Defibrotid rechtfertigt oder die Schweregradeinteilung weiterhin berücksichtigt werden muss, um eine Übertherapie zu vermeiden. Die aktuelle Zulassung beschränkt sich auf schwere und sehr schwere *VOD*, jedoch tragen auch Patienten mit moderatem Verlauf ein Progressionsrisiko, wobei bislang kein klarer Risikofaktor identifiziert wurde. Außerdem ist die Schweregradeinteilung für die Kategorie wahrscheinliche *VOD* gemäß der *EMBT*-Diagnosekriterien von 2023 nicht validiert (Ichikawa et al., 2024). In einer kleinen Fallzahl konnten Goto et al. zeigen, dass der frühe Einsatz von Defibrotid, gemessen an der Anzahl der vorhandenen Symptomkriterien, sowohl den maximalen Schweregrad der *VOD* als auch die *VOD-assoziierte* Mortalität positiv beeinflusst (Goto et al., 2024). Inwiefern die Patienten der Gruppe „wahrscheinliche *VOD*“ von einer frühzeitigen Therapie mit Defibrotid profitieren, bleibt unbeantwortet und sollte Gegenstand einer prospektiven Untersuchung sein. Außerdem könnten für Patienten mit einer milden oder moderaten *VOD* eine zeitlich begrenzte Anwendung von Defibrotid in Erwägung gezogen werden, die bei Progress des Schweregrades fortgeführt wird.

5.2.3 Prognostische Bedeutung des *EASIX*-Scores

Während frühere Studien den *EASIX*-Score primär zur Vorhersage der *VOD*-Inzidenz untersuchten, konnte in der vorliegenden Arbeit nachgewiesen werden, dass dieser Score auch für den Therapieerfolg prädiktiv war. Unsere Analyse zeigte, dass Patienten mit einem niedrigen *EASIX*-Score bei Therapiebeginn mit Defibrotid eine signifikant bessere Überlebenswahrscheinlichkeit zeigten ($p = 0.037$). Angesichts der kleinen Fallzahl sollte diese Erkenntnis auch in anderen Zentren validiert werden. Da der *EASIX*-Score anhand der regulär gemessenen Parameter einfach erhoben werden kann, könnte dieser in die klinischen Entscheidungsalgorithmen integriert werden und dazu beitragen Patienten mit moderater oder wahrscheinlicher *VOD* zu identifizieren, bei denen eine frühzeitige Therapieeinleitung sinnvoll ist.

5.2.4 Perspektive: Benefit eines Therapiealgorithmus?

Die vorliegende Arbeit kann keine Aussagen über den Therapieerfolg bei milder oder moderater *VOD* treffen, da diese Patienten nicht in die Analyse eingeschlossen wurden. Entsprechend bleibt es unklar, ob eine frühzeitige Therapie in dieser Gruppe das Progressionsrisiko senken kann. Ebenso gibt es bislang keinen prognostischen Marker, die eine Vorhersage des *VOD*-Verlaufs erlauben. Die Einführung der neuen Diagnosekriterien hat dazu geführt, dass *VOD* besser und schneller erkannt werden, aber das führt nicht immer zu einem früheren Einsatz von Defibrotid, da der Schweregrad der *VOD* den Zeitpunkt des Therapiebeginns mitbeeinflusst.

Eine prospektive Studie könnte hier ansetzen: Strukturierte Risikostratifikation vor der Transplantation, standardisiertes sonografisches Screening, rechtzeitige Einleitung der Defibrotid-Therapie bei sonografisch gesicherter *VOD*, auch wenn die klassischen Symptome fehlen, sowie eine engmaschige Evaluation des *VOD*-Verlaufes zur Bestimmung des Progressionsrisikos in Abhängigkeit von Schweregrad und Biomarkern wie *EASIX*. Solche Daten wären notwendig, um daraus zukünftig valide Handlungsempfehlungen abzuleiten und die Entscheidung für eine Defibrotid-Behandlung besser zu begründen.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- Barrett AJ, Battiwalla M (2010). Relapse after allogeneic stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol*, 3(4):429–441.
- Bazarbachi AH, Al Hamed R, Labopin M, Halaburda K, Labussiere H, Bernasconi P et al. (2021). Underdiagnosed veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome (VOD/SOS) as a major cause of multi-organ failure in acute leukemia transplant patients: an analysis from the EBMT Acute Leukemia Working Party. *Bone Marrow Transplant*, 56(4):917–927.
- Bearman SI, Anderson GL, Mori M, Hinds MS, Shulman HM, McDonald GB (1993). Venooclusive disease of the liver: development of a model for predicting fatal outcome after marrow transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, 11(9):1729–1736.
- Bearman SI, Lee JL, Bar n AE, McDonald GB (1997). Treatment of Hepatic Venocclusive Disease With Recombinant Human Tissue Plasminogen Activator and Heparin in 42 Marrow Transplant Patients. *Blood*, 89(5):1501–1506.
- Boelens JJ, Bonifazi F, Gjørde LK, Michonneau D, Ruggeri A, Saavedra L et al. (2024). *GVHD Prophylaxis. The EBMT Handbook*. Cham: Springer International Publishing; 2024:219–227.
- Bonifazi F, Barbato F, Ravaioli F, Sessa M, Defrancesco I, Arpinati M et al. (2020). Diagnosis and Treatment of VOD/SOS After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol*, 11.
- Cairo MS, Cooke KR, Lazarus HM, Chao N (2020a). Modified diagnostic criteria, grading classification and newly elucidated pathophysiology of hepatic SOS/VOD after haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol*, 190(6):822–836.
- Cairo MS, Cooke KR, Lazarus HM, Chao N (2020b). Modified diagnostic criteria, grading classification and newly elucidated pathophysiology of hepatic SOS/VOD after haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol*, 190(6):822–836.
- Carreras E, Díaz-Beyá M, Rosiñol L, Martínez C, Fernández-Avilés F, Rovira M (2011). The incidence of veno-occlusive disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation has diminished and the outcome improved over the last decade. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 17(11):1713–1720.

- Carreras E, Ruutu T, Mohty M, Corbacioglu S, de la Cámara R (2024). Hepatic Complications. *The EBMT Handbook*. Cham: Springer International Publishing; 2024:441–458.
- Chao N (2014). How I treat sinusoidal obstruction syndrome. *Blood*, 123(26):4023–4026.
- Cheuk DK, Chiang AK, Ha SY, Chan GC (2015). Interventions for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in people undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(5).
- Cooke KR, Jannin A, Ho V (2008). The Contribution of Endothelial Activation and Injury to End-Organ Toxicity following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 14(1):23–32.
- Corbacioglu S, Carreras E, Ansari M, Balduzzi A, Cesaro S, Dalle J-H et al. (2018). Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European society for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 53(2):138–145.
- Corbacioglu S, Jabbour EJ, Mohty M (2019). Risk Factors for Development of and Progression of Hepatic Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 25(7):1271–1280.
- Corbacioglu S, Topaloglu O, Aggarwal S (2022). A Systematic Review and Meta-Analysis of Studies of Defibrotide Prophylaxis for Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome. *Clin Drug Investig*, 42(6):465–476.
- Couriel D, Caldera H, Champlin R, Komanduri K (2004). Acute graft-versus-host disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Cancer*, 101(9):1936–46.
- Dalle J-H, Giralt SA (2016). Hepatic Veno-Occlusive Disease after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Risk Factors and Stratification, Prophylaxis, and Treatment. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 22(3):400–409.
- DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB (2002). Toxic Injury to Hepatic Sinusoids: Sinusoidal Obstruction Syndrome (Veno-Occlusive Disease). *Semin Liver Dis*, 22(1):027–042.

- Dietrich CF, Trenker C, Fontanilla T, Görg C, Hausmann A, Klein S et al. (2018). New Ultrasound Techniques Challenge the Diagnosis of Sinusoidal Obstruction Syndrome. *Ultrasound Med Biol*, 44(11):2171–2182.
- European Medicines Agency (EMA) (2013). *Approval of Defibrotide for severe hepatic VOD. EMA Reports*.
- Giralt S, Bishop MR (2009). Principles and Overview of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. 2009:1–21.
- Goto H, Oba U, Ueda T, Yamamoto S, Inoue M, Shimo Y et al. (2024). Early defibrotide therapy and risk factors for post-transplant veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome in childhood. *Pediatr Blood Cancer*, 71(12).
- Grupp SA, Corbacioglu S, Kang HJ, Teshima T, Khaw SL, Locatelli F et al. (2023). Defibrotide plus best standard of care compared with best standard of care alone for the prevention of sinusoidal obstruction syndrome (HARMONY): a randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Haematol*, 10(5):e333–e345.
- Grupp SA, Smith AR, Triplett BM, Antin JH, Lehmann L, Liang W et al. (2017). Timing of Initiation of Defibrotide Post-Diagnosis of Hepatic Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome (VOD/SOS) after Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT): Exploratory Age-Group Analysis From an Expanded Access Study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 23(3):S274–S275.
- Hamilton BK (2021). Updates in chronic graft-versus-host disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2021(1):648–654.
- Hasegawa S, Horibe K, Kawabe T, Kato K, Kojima S, Matsuyama T et al. (1998). Veno-occlusive disease of the liver after allogeneic bone marrow transplantation in children with hematologic malignancies: incidence, onset time and risk factors. *Bone Marrow Transplant*, 22(12):1191–1197.
- Holler E, Greinix H, Zeiser R (2024). Acute Graft-Versus-Host Disease. *The EBMT Handbook*. Cham: Springer International Publishing; 2024:385–393.
- Ichikawa H, Yakushijin K, Kurata K, Tsuji T, Takemoto N, Joyce M et al. (2024). Utility of the refined EBMT diagnostic and severity criteria 2023 for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease. *Bone Marrow Transplant*, 59(4):518–525.

- JONES RJ, LEE KSK, BESCHORNER WE, VOGEL VG, GROCHOW LB, BRAINE HG et al. (1987). Veno-occlusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation*, 44(6):778–783.
- Kernan NA, Grupp S, Smith AR, Arai S, Triplett B, Antin JH et al. (2018). Final results from a defibrotide treatment -IND study for patients with hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome. *Br J Haematol*, 181(6):816–827.
- Kumar S, Deleve LD, Kamath PS, Tefferi A (2003). Hepatic Veno-occlusive Disease (Sinusoidal Obstruction Syndrome) After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Mayo Clin Proc*, 78(5):589–598.
- Luft T, Benner A, Terzer T, Jodele S, Dandoy CE, Storb R et al. (2020). EASIX and mortality after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 55(3):553–561.
- Mahadeo KM, Bajwa R, Abdel-Azim H, Lehmann LE, Duncan C, Zantek N et al. (2020). Diagnosis, grading, and treatment recommendations for children, adolescents, and young adults with sinusoidal obstructive syndrome: an international expert position statement. *Lancet Haematol*, 7(1):e61–e72.
- Mahmoud HK, Elhaddad AM, Fahmy OA, Samra MA, Abdelfattah RM, El-Nahass YH et al. (2015). Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant hematological disorders. *J Adv Res*, 6(3):449–458.
- McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, Schoch HG, Wolford JL, Banaji M et al. (1993). Veno-occlusive Disease of the Liver and Multiorgan Failure after Bone Marrow Transplantation: A Cohort Study of 355 Patients. *Ann Intern Med*, 118(4):255–267.
- Mcdonald GB, Sharma P, Matthews DE, Shulman HM, Thomas DE (1984). Venocclusive Disease of the Liver after Bone Marrow Transplantation: Diagnosis, Incidence, and Predisposing Factors. *Hepatology*, 4(1):116–122.
- Mohty M, Battista ML, Blaise D, Calore E, Cesaro S, Maximova N et al. (2021). A multicentre, multinational, prospective, observational registry study of defibrotide in patients diagnosed with veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation: an EBMT study. *Bone Marrow Transplant*, 56(10):2454–2463.

- Mohty M, Blaise D, Peffault de Latour R, Labopin M, Bourhis JH, Bruno B et al. (2023a). Real-world use of defibrotide for veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome: the DEFIFrance Registry Study. *Bone Marrow Transplant*, 58(4):367–376.
- Mohty M, Malard F, Abecassis M, Aerts E, Alaskar AS, Aljurf M et al. (2015). Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: Current situation and perspectives - A position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*, 50(6):781–789.
- Mohty M, Malard F, Abecassis M, Aerts E, Alaskar AS, Aljurf M et al. (2016). Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 51(7):906–912.
- Mohty M, Malard F, Alaskar AS, Aljurf M, Arat M, Bader P et al. (2023b). Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a refined classification from the European society for blood and marrow transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*, 58(7):749–754.
- Muratore E, Gambuti G, Leardini D, Baccelli F, Venturelli F, Larcinese L et al. (2025). The EASIX score as a predictor of sinusoidal obstruction syndrome and nonrelapse mortality in paediatric patients receiving allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 60(3):346–352.
- Nishida M, Kahata K, Hayase E, Shigematsu A, Sato M, Kudo Y et al. (2018). Novel Ultrasonographic Scoring System of Sinusoidal Obstruction Syndrome after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 24(9):1896–1900.
- Nishida M, Sugita J, Takahashi S, Iwai T, Sato M, Kudo Y et al. (2021). Refined ultrasonographic criteria for sinusoidal obstruction syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*, 114(1):94–101.
- Ozdemir ZN, Civriz Bozdağ S (2018). Graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Apher Sci*, 57(2):163–167.
- Palomo M, Diaz-Ricart M, Rovira M, Escolar G, Carreras E (2011). Defibrotide Prevents the Activation of Macrovascular and Microvascular Endothelia Caused by

- Soluble Factors Released to Blood by Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 17(4):497–506.
- Richardson P, Aggarwal S, Topaloglu O, Villa KF, Corbacioglu S (2019). Systematic review of defibrotide studies in the treatment of veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome (VOD/SOS). *Bone Marrow Transplant*, 54(12):1951–1962.
- Richardson PG, Grupp SA, Pagliuca A, Krishnan A, Ho VT, Corbacioglu S (2017). Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome with multiorgan failure. *Int J Hematol Oncol*, 6(3):75–93.
- Richardson PG, Ho VT, Cutler C, Glotzbecker B, Antin JH, Soiffer R (2013). Hepatic Veno-Occlusive Disease after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Novel Insights to Pathogenesis, Current Status of Treatment, and Future Directions. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 19(1):S88–S90.
- Richardson PG, Palomo M, Kernan NA, Hildebrandt GC, Chao N, Carreras E (2021). The importance of endothelial protection: the emerging role of defibrotide in reversing endothelial injury and its sequelae. *Bone Marrow Transplant*, 56(12):2889–2896.
- Richardson PG, Riches ML, Kernan NA, Brochstein JA, Mineishi S, Termuhlen AM et al. (2016). Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure. *Blood*, 127(13):1656–1665.
- Sihe Jiang, Olaf Penack, Tobias Terzer, David Schult, Joshua Majer-Lauterbach, Aleksandar Radujkovic et al. (2020). Predicting sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic stem cell transplantation with the EASIX biomarker panel. *Haematologica*, 106(2):446–453.
- Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG et al. (2005). Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*, 106(8):2912–2919.
- Toh H, McAfee S, Sackstein R, Cox B, Colby C, Spitzer T (1999). Late onset veno-occlusive disease following high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 24(8):891–895.
- US Food and Drug Administration (FDA) (2016). Defibrotide approval for severe hepatic VOD after HSCT. *FDA Journal*.

- Valcárcel D, Sánchez-Ortega I, Sureda A (2024). Graft Failure. *The EBMT Handbook*. Cham: Springer International Publishing; 2024:365–372.
- Vythoulkas D, Tsirigotis P, Griniezaki M, Konstantellos I, Lazana I (2023). Endothelial Dysfunction Syndromes after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Cancers (Basel)*, 15(3).
- Wolff D, Lawitschka A (2019). Chronic Graft-Versus-Host Disease. *The EBMT Handbook*. Cham: Springer International Publishing; 2019:331–345.

7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Pathophysiologie der <i>VOD</i>	8
Abbildung 2: Inzidenz der <i>VOD</i>	31
Abbildung 3: KM Kurve, erwachsene vs. pädiatrische Patienten.....	32
Abbildung 4: KM Kurve, schwere vs. sehr schwere <i>VOD</i>	32
Abbildung 5: KM Kurve, klassische vs. late-onset <i>VOD</i>	33
Abbildung 6: <i>VOD</i> -assoziierte Mortalität bei klassischen und late-onset <i>VOD</i>	34
Abbildung 7: Therapieerfolg im Jahresverlauf	35
Abbildung 8: Verteilung der klinischen Symptome.....	35
Abbildung 9: KM Kurve in Bezug auf Defibrotid.....	37
Abbildung 10: Zusammenhang zwischen <i>VOD</i> -Subtyp und Defibrotid.....	37
Abbildung 11: KM Kurve in Bezug auf EASIX def 0.....	38

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Die Diagnosekriterien von <i>VOD</i>	9
Tabelle 2: EBMT-Kriterien 2016 für <i>VOD</i> bei Erwachsenen	10
Tabelle 3: Pädiatrische EBMT-Kriterien (2018) für <i>VOD</i>	11
Tabelle 4: Aktuelle EBMT-Kriterien für <i>VOD</i> (2023)	12
Tabelle 5: HokUS-10 und HokUS-6 Scores zur Diagnose von <i>VOD</i>	13
Tabelle 6: Risikofaktoren für <i>VOD</i> für Erwachsene	14
Tabelle 7: Schweregradeinteilung von <i>VOD</i> bei Erwachsenen.....	15
Tabelle 8: Schweregradeinteilung von <i>VOD</i> bei pädiatrischen Patienten.....	16

8 DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Guido Kobbe, für die kontinuierliche Unterstützung, die konstruktiven Anregungen und die wertvolle wissenschaftliche Begleitung während der Entstehung dieser Arbeit danken. Seine Expertise, sein Engagement und seine Geduld haben maßgeblich dazu beigetragen, dass diese Dissertation in ihrer heutigen Form entstehen konnte.

Mein Dank gilt auch den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie sowie der Klinik für Kinderhämatologie und -Onkologie und Klinische Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf. Durch ihre gewissenhafte und prägnante Dokumentation und ihre Unterstützung bei der Datenerhebung war es möglich, die vorliegenden Analysen durchzuführen.

Ebenso möchte ich meiner Familie danken, die mir in allen Phasen meines Studiums und dieser Arbeit Rückhalt, Motivation und Vertrauen geschenkt hat. Ohne ihre stete Ermutigung und ihr Verständnis wäre dieser Weg nicht möglich gewesen.

In besonderem Maße gilt mein Dank meiner Ehefrau. Sie hat mich mit unermüdlicher Geduld, Liebe und Unterstützung begleitet, mir in schwierigen Momenten Kraft gegeben und die Entstehung dieser Arbeit erst ermöglicht. Ihr Verständnis für die vielen Stunden der Arbeit und ihr Glaube an mich sind für mich von unschätzbarem Wert.