

Joshua Majer-Lauterbach

Dr. med.

## **Biomarker endothelialer Dysfunktion und Komorbiditäten im Kontext der Lebervenenverschlusskrankheit und der Mortalität allogentransplantierten Patienten**

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Aleksandar Radujkovic

Die allogene Stammzelltransplantation ist eine kurative Therapieoption für eine Vielzahl hämatologischer Erkrankungen. Der Therapieerfolg ist dabei neben Krankheitsrezidiven maßgeblich vom Auftreten und Verlauf Therapie-assoziierten Komplikationen abhängig, wobei in der Pathogenese solcher Komplikationen endotheliale Dysfunktion eine wichtige Rolle spielt. In den letzten Jahren wurde das Konzept der „endothelialen Vulnerabilität“ entworfen, welche das Risiko eines Patienten beschreibt, durch die herausfordernde Prozedur der allogenen Stammzelltransplantation eine endotheliale Dysfunktion im Verlauf der Transplantation zu entwickeln. Bisher existieren allerdings nur sehr wenige klinisch validierte Biomarker oder Laborparameter zur Identifizierung von Hochrisikopatienten für solche endothelialen Komplikationen.

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Untersuchung des am Tag der Transplantation erhobenen endothelialen Aktivierungs- und Stressindex (abgekürzt EASIX-d0) hinsichtlich des Risikos eine Lebervenenverschlusskrankheit (*veno occlusive disease*, VOD) zu entwickeln, die eine der schwerwiegendsten endothelialen Komplikationen nach allogenen Stammzelltransplantationen darstellt. Zudem wurde der prädiktive Wert des EASIX-d0 im Kontext von anderen bereits etablierten Scores wie dem *Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index* (HCT-CI), welcher ein Maß für die Patientenkomorbidität vor der Transplantation darstellt, und dem CIBMTR VOD-Score untersucht.

Des Weiteren wurden die vor der Transplantation gemessenen und ebenfalls auf endotheliale Dysfunktion hinweisenden Biomarker freies Interleukin-18 und Testosteron im Kontext der Patientenkomorbiditäten beziehungsweise hinsichtlich ihres Einflusses auf das Überleben nach allogener Stammzelltransplantation untersucht.

Insgesamt wurden 1223 zwischen 2001 und 2017 allotransplantierte Patienten retrospektiv betrachtet, die für die einzelnen Analysen in Subgruppen aufgeteilt wurden. Der EASIX-d0 war signifikant höher bei Patienten, die bis Tag +100 nach der Transplantation eine Lebervenenverschlusskrankheit entwickelten. Dieser Effekt war insbesondere bei den Patienten, die keine Behandlung mit Ursodeoxycholsäure in Kombination mit Statinen zur Prophylaxe endothelialer Komplikationen erhielten, am ausgeprägtesten. Der EASIX-d0 zeigte dabei keine Assoziation mit dem HCT-CI.

Bei der Untersuchung des vor der Transplantation gemessenen freien Interleukin-18 als kontinuierliche Variable in multivariablen Modellen zeigte sich ein Zusammenhang zwischen höheren freien Interleukin-18-Werten und einem kürzeren Gesamtüberleben der Patienten (pro 1-log<sub>2</sub>-Anstieg [entspricht einer Verdopplung der Interleukin-18-Konzentration]: Hazard Ratio 1,22, p = 0,03).

Im Gegensatz dazu waren niedrigere Testosteronwerte sowohl mit einem kürzeren Gesamtüberleben als auch mit einem schlechteren progressionsfreien Überleben assoziiert, allerdings nur bei männlichen Patienten mit einer akuten myeloischen Leukämie. Dieser Effekt wurde sich sowohl bei der Evaluation von Testosteron als kontinuierliche Variable (für eine Verringerung um 100 ng/dl: Hazard Ratio 1,14, p = 0,04 für das Gesamtüberleben bzw. Hazard Ratio 1,12, p = 0,05 für das progressionsfreie Überleben) als auch bei der Analyse bzw. Definition eines Testosteronmangels vor der Transplantation (<250 ng/dl) (Gesamt- und progressionsfreies Überleben: Hazard Ratio 2,0 für beide Endpunkte, p = 0,009 bzw. p = 0,005).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit passen zum Konzept der „endothelialen Vulnerabilität“ und liefern weitere Hinweise zum Einfluss endothelialer Dysfunktion auf den Therapieerfolg der allogenen Stammzelltransplantation.

Die Früherkennung von Risikopatienten für die Entwicklung lebensbedrohlicher endothelialer Komplikationen stellt einen wichtigen Schritt in Richtung Prognoseverbesserung nach allogener Stammzelltransplantation dar. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit können dabei als Grundlage für prospektive klinische Studien mit Fokus auf Prävention und mögliche Interventionen dienen.