

预后营养指数联合尿素 - 肌酐比值对单倍体造血干细胞移植患者移植预后的评估价值

陈家远*, 李庆生#

安徽医科大学第一附属医院血液内科, 安徽 合肥

收稿日期: 2024年5月26日; 录用日期: 2024年6月21日; 发布日期: 2024年6月28日

摘要

本研究探讨了移植前作为潜在的预测指标, 预后营养指数(PNI)和尿素 - 肌酐比值(UCR)对单倍体造血干细胞移植(HID-HSCT)患者结局的影响。通过对55例行HID-HSCT患者移植前的临床数据进行了回顾性分析。采用生存曲线比较不同组别的总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)。研究发现与低PNI组($PNI < 38.6$)相比, 高PNI组($PNI \geq 38.6$)的OS ($P = 0.0394$)和PFS ($P = 0.0417$)更好。两组的3年OS分别为34.6%和74.1%。与高UCR组($UCR \geq 54.1$)相比, 低UCR组($UCR < 54.1$)的OS ($P < 0.0480$)和PFS ($P < 0.0454$)更优, 3年OS率分别为43.7%和84.5%。此外, 与其他三组相比, 低PNI + 高UCR组患者的OS和PFS更差, 3年OS率差异有统计学意义。多变量分析结果显示, PNI + UCR ($HR = 2.424$, 95% CI: 1.985~5.965, $P = 0.047$)是影响患者OS的独立风险因素。结论: 移植前高PNI、高UCR、低PNI + 高UCR的患者行HID-HSCT预后较差。

关键词

尿素 - 肌酐比值, 预后营养指数, 单倍体造血干细胞移植

The Value of Prognostic Nutritional Index Combined with Urea-Creatinine Ratio in Assessing the Prognosis of Transplantation in Patients Undergoing Haploidentical Stem Cell Transplantation

Jiayuan Chen*, Qingsheng Li#

Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 陈家远, 李庆生. 预后营养指数联合尿素-肌酐比值对单倍体造血干细胞移植患者移植预后的评估价值[J]. 临床医学进展, 2024, 14(6): 1016-1023. DOI: 10.12677/acm.2024.1461872

Received: May 26th, 2024; accepted: Jun. 21st, 2024; published: Jun. 28th, 2024

Abstract

This study investigated the impact of pretransplantation, as potential predictors, prognostic nutritional index (PNI) and urea-creatinine ratio (UCR) on the outcome of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation (HID-HSCT) patients. Clinical data from 55 HID-HSCT patients before transplantation were analyzed retrospectively. Survival curves were used to compare overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in different groups. It was found that OS ($P = 0.0394$) and PFS ($P = 0.0417$) were better in the high PNI group ($PNI \geq 38.6$) compared to the low PNI group ($PNI < 38.6$). The 3-year OS of the two groups were 34.6% and 74.1%, respectively. Compared with the high UCR group ($UCR \geq 54.1$), the low UCR group ($UCR < 54.1$) had better OS ($P < 0.0480$) and PFS ($P < 0.0454$), with 3-year OS rates of 43.7% and 84.5%, respectively. In addition, patients in the low PNI + high UCR group had worse OS and PFS compared with the other three groups, and the difference in 3-year OS rates was statistically significant. The results of multivariate analysis showed that PNI + UCR ($HR = 2.424$, 95% CI: 1.985~5.965, $P = 0.047$) was an independent risk factor affecting patients' OS. Conclusion: Patients with high PNI, high UCR, and low PNI + high UCR before transplantation underwent HID-HSCT with a poorer prognosis.

Keywords

Urea-Creatinine Ratio, Prognostic Trophic Index, Haploidentical Stem Cell Transplantation

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

HID-HSCT 克服了供者来源的问题,使得越来越多的患者被纳入到移植的队伍中[1]。但是移植后仍有部分患者面感染和严重移植物抗宿主病(GVHD)的困扰,预后不良风险极大[2]。移植前后的许多因素,如疾病危险分层、疾病缓解状态等目前已被证实是影响患者移植结局的重要因素[3]。而目前对于移植前患者的营养状况与移植结局之间的关系尚未完全阐明。

PNI 是一种基于炎症的营养评分,最近一项自体造血干细胞移植患者中的研究中发现, $PNI \leq 50$ 的患者 5 年 PFS、OS 明显低于 $PNI > 50$ 的患者[4]。移植前肌酐和尿素水平对于 HSCT 预后的影响已有相关方面研究,尿素的持续升高可能反映了肌肉分解代谢、氨基酸释放和新陈代谢的增加。而 Haines 等人发现相比于肌酐或尿素,尿素肌酐比值能够更好的预测患者长期预后,提供了影响长期危重症患者代谢变化的依据[5]。而在 HSCT 移植方面,关于患者移植前营养状况较差普遍认为与预后不良的相关研究较少,因此本研究探讨了患者移植前 PNI 和 UCR 在 HID-HSCT 预后的预测价值。

2. 病例和方法

纳入 2017 年 12 月至 2022 年 12 月在我院行 HID-HSCT 的 55 名首次进行移植的患者。所有临床和实验室数据来自电子病历和机构 HSCT 登记处。PNI 的计算方法是 $PNI = \text{血清白蛋白(g/L)} + 5 \times \text{淋巴细胞}$

绝对数($\times 10^9/L$)。本移植中心所采用的预处理方案为白消安 3.2 mg/Kg (-7~-4 天), 环磷酰胺 50 mg/Kg (-3~-2 天)以及 ATG 5 mg/Kg (-3~-2 天)或 ATG 7.5 mg/Kg (-4~-2 天)。在移植前-2 天开始常规予以口服环孢素 2.5 mg/Kg/d 和吗替麦考酚酯 0.5 g q12h, 同时在移植后的+1 天, +3 天和+6 天分别予以甲氨蝶呤 8 mg、5 mg 和 5 mg 静脉用药, 在移植后+3 和+4 予以环磷酰胺 14.5 mg/Kg 静脉用药联合预防移植后 GVHD 的发生。感染的预防常结合本单位经验性用药。

移植后的统计指标包括中心粒细胞植入时间、血小板植入时间, 根据 Glucksberg 标准评估急性 GVHD 的分级[6], 根据 NIH 的标准进行慢性 GVHD 的诊断和分类[7]。研究终点为移植相关死亡、PFS 和 OS。移植相关死亡(TRM)考虑移植后 100 天内无疾病进展或复发的任何死亡。PFS 为移植后至疾病进展或复发或因任何原因死亡的时间。OS 定义为移植至死亡时间(从任何理由)或末次随访时间。

所有统计分析均采用 SPSS version 26.0 软件进行。描述性统计以分类变量的数字和百分比表示, 连续变量的平均值 $\pm$ 标准差和中位数(最小值 - 最大值)表示。连续变量的正态分布采用可视化和分析方法进行评估, 分类变量的独立组间比较采用 χ^2 检验。

3. 结果

55 名患者中男性 35 例, 女性 20 例。经过计算得到每个患者 PNI 和 UCR 数值, 计算 ROC 曲线后将所有患者分为低 PNI 组 24 人(43.6%)、高 PNI 组 31 人(56.4%)和低 UCR 组 20 人、高 UCR 组 35 人。各组间患者的基本特征可见表 1。

Table 1. Basic patient characteristics
表 1. 患者基本特征

Characteristics	PNI			UCR		
	<38.6 (n = 24)	≥ 38.6 (n = 31)	P	<54.1 (n = 20)	≥ 54.1 (n = 35)	P
Age (year)	38.5 (± 12.6)	40 (± 11.5)	0.708	37.9 (± 2.9)	40.5 (± 1.9)	0.500
Sex						
Male	15 (62.5%)	20 (64.5%)	0.877	13 (65.0%)	22 (62.9%)	0.874
Female	9 (37.5%)	11 (35.5%)	0.877	7 (35.0%)	13 (37.1%)	0.874
Disease risk index						
Low-Intermediate	11	18	0.368	12	17	0.414
High-Very high	13	13	0.368	8	18	0.414
ALB (g/L)	33.8 (± 1.6)	40.3 (± 4.2)	0.001	36.1 (± 0.67)	38.2 (± 0.88)	0.310
ALC, cells $\times 10^9/L$	0.52 (± 0.34)	1.13 (± 0.51)	<0.001	0.85 (± 0.14)	0.87 (± 0.08)	0.843
Serum Creatinine (umol/L)	86.0 (± 4.59)	81.3 (± 3.70)	0.420	88.95 (± 3.77)	80.18 (± 3.92)	0.145
Serum urea (mmol/L)	5.11 (± 0.36)	4.55 (± 0.19)	0.235	4.28 (± 0.15)	5.09 (± 0.27)	<0.001
Infused CD34 cells ($\times 10^9/L$)	4.72 (± 2.60)	3.38 (± 1.50)	0.002	4.53 (± 0.68)	3.64 (± 0.22)	0.447

PNI 各亚组之间中性粒细胞植入时间、血小板植入时间、病毒感染方面无明显差异。但低 PNI 组的 GVHD 累积发生率较高比值组显著升高($P = 0.001$), 低 PNI 组的 II-IV 级和 III-IV 级 GVHD 发生率较高比

值显著升高, 并且以 GVHD 为首要死亡原因的患者中大部分属于低 PNI 组。不同 UCR 分组间患者移植后中心粒细胞和血小板植入时间、GVHD 发生率等方面无统计学差异, 详见表 2。

Table 2. Patient transplantation outcomes

表 2. 患者移植结局

Characteristics	Low-PNI (n = 24)	High-PNI (n = 31)	<i>P</i>	Low-UCR (n = 20)	High-UCR (n = 35)	<i>P</i>
Neutrophil engraftment time, days	11.3 (±1.05)	12.3 (±3.68)	0.430	11.3 (±0.36)	12.3 (±0.57)	0.113
Platelet engraftment time, days	14.21 (±4.49)	16.1 (±6.65)	0.624	14.9 (±1.25)	15.5 (±1.02)	0.894
aGVHD (any grade), number	13 (54.2)	4 (12.9)	0.001	7 (35.0)	10 (28.6)	0.620
Grade II-IV	7 (29.2)	2 (6.5)	0.031	4 (20.0)	4 (11.4)	0.443
Grade III-IV	4 (16.7)	1 (3.2)	0.016	3 (15.0)	1 (2.9)	0.131
cGVHD (limited or extensive), number	7 (29.2)	4 (12.9)	0.180	3 (15.0)	8 (22.9)	0.728
Relapse, number	9 (37.5)	14 (45.2)	0.568	7 (35.0)	16 (45.7)	0.438
Non-relapse mortality, number	10 (41.7)	4 (12.9)	0.041	3 (15.0)	12 (34.3)	0.039
GVHD	5 (20.8)	1 (3.2)	0.012	1 (5.0)	5 (14.3)	0.147
Infection	2 (8.3)	2 (6.5)	0.985	1 (5.0)	3 (8.6)	0.967
Others	3 (12.5)	1 (3.2)	0.307	1 (5.0)	4 (11.4)	0.285

各组生存曲线比较, 高 PNI 组患者预后较好, 两组间 PFS (图 1(a)) 和 OS (图 1(b)) 有统计学差异。高 PNI 组 1 年和 3 年 OS 率分别为 87.4% 和 74.1%, 低 PNI 组 1 年和 3 年 OS 率分别为 70.1% 和 34.6%, 3 年 OS 率差异有统计学意义 ($P = 0.0394$)。UCR 分组中低 UCR 组患者预后较好, PFS (图 2(a)) 和 OS (图 2(b)) 均有统计学差异。高 UCR 组患者 1 年和 3 年 OS 率分别为 74.7% 和 43.7%, 低 UCR 组患者 1 年和 3 年 OS 率分别为 90.2% 和 66.5%, 3 年 OS 率差异也有统计学意义 ($P = 0.0480$)。

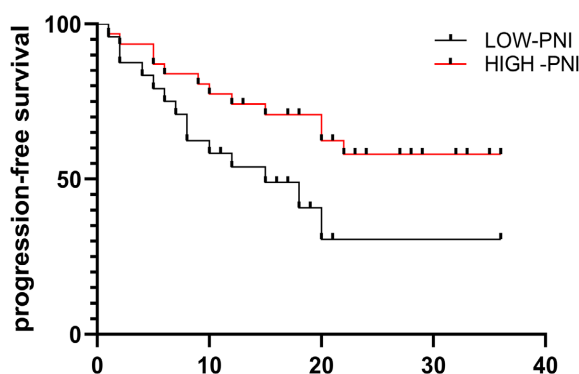


Fig.1a
 $P=0.0417$

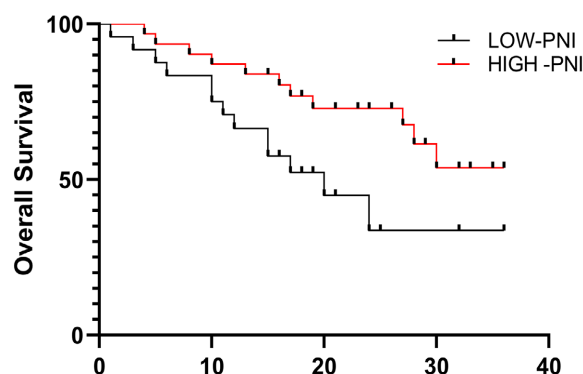


Fig.1b
 $P=0.0394$

Figure 1. PFS (1a) and OS (1b) curves of Haplo-HSCT patients in high and low PNI groups

图 1. 高 PNI 组和低 PNI 组 Haplo-HSCT 患者 PFS (1a) 和 OS (1b) 曲线

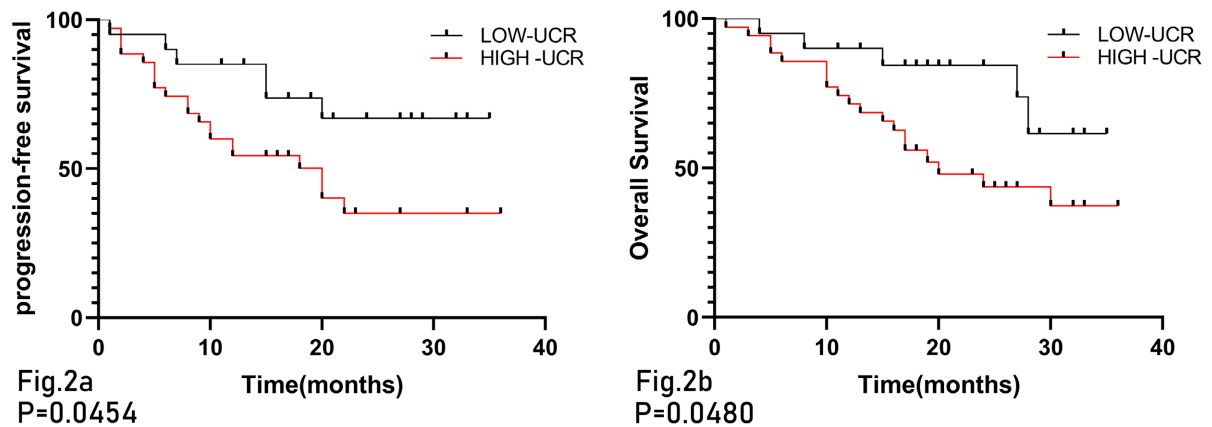


Figure 2. PFS (2a) and OS (2b) curves of Haplo-HSCT patients in high and low UCR groups
图 2. 高 UCR 组和低 UCR 组 Haplo-HSCT 患者 PFS (2a)和 OS (2b)曲线

将 PNI 和 UCR 联合起来评估 HID-HSCT 患者预后的影响, 结果显示, 与其他三组患者相比, 低 PNI + 高 UCR 患者具有更差的 PFS 和 OS (图 3(a)和图 3(b)), 具有统计学差异。而其他三组之间相互比较, PFS 及 OS 均无明显差异。低 PNI + 低 UCR 组、高 PNI + 低 UCR 组、高 PNI + 高 UCR 组的 1 年生存率分别为 100%、86.7%和 88.7%; 3 年的生存率高 PNI + 低 UCR 组 67.7%, 高 PNI + 高 UCR 组 51.9%。低 PNI + 高 UCR 组与其余 3 组的 3 年 OS 率差异具有统计学意义($P = 0.001$, $P = 0.032$, $P < 0.001$)。

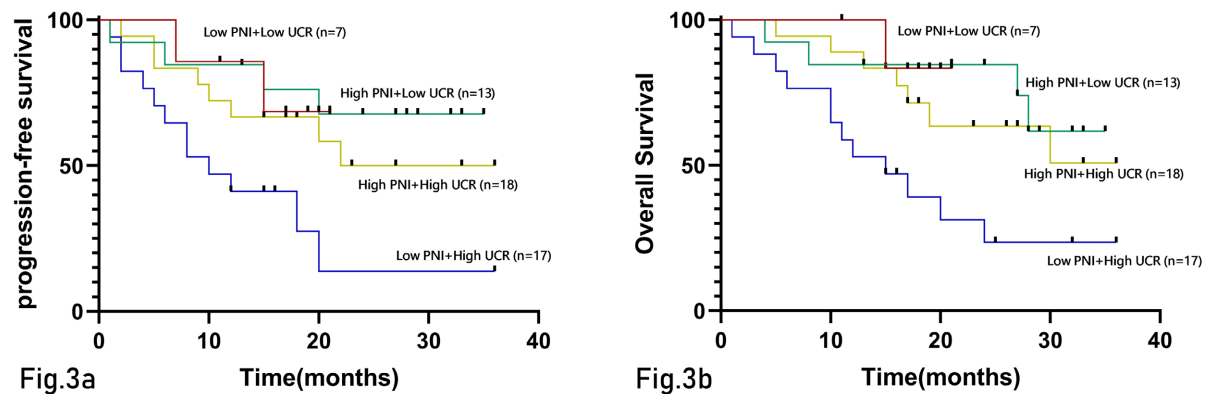


Figure 3. PFS (3a) and OS (3b) curves of Haplo-HSCT patients in high PNI + low UCR, high PNI + high UCR, low PNI + low UCR and low PNI + high UCR groups
图 3. 高 PNI 组 + 低 UCR 组、高 PNI 组 + 高 UCR 组、低 PNI 组 + 低 UCR 组和低 PNI + 高 UCR 组 Haplo-HSCT 患者 PFS (3a)和 OS (4b)曲线

Table 3. Univariate and multivariate analysis
表 3. 单因素和多因素分析

Factors	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P
Age	1.005 (0.973~1.039)	0.749		
Sex	1.272 (0.541~2.984)	0.583		
ALB (g/L)	0.916 (0.824~1.018)	0.102		

续表

ALC	1.017 (0.463~2.236)	0.966		
Creatinine	1.007 (0.987~1.027)	0.519		
Urea	1.364 (1.039~1.790)	0.025	1.138 (0.857~1.512)	0.371
PNI	0.412 (0.187~0.907)	0.028	0.267 (0.076~0.940)	0.040
UCR	1.055 (1.010~1.102)	0.017	1.032 (0.982~1.085)	0.208
PNI + UCR	3.376 (1.504~7.577)	0.003	2.424 (0.985~5.965)	0.047
Disease risk index	0.788 (0.343~0.925)	0.045	0.911 (0.391~2.122)	0.828
Transplantation variety	1.172 (0.489~1.485)	0.654		
Infused CD34 cells	0.996 (0.825~1.203)	0.970		

单因素回归分析结果显示, 血清尿素、低 PNI、高 UCR、低 PNI + 高 UCR 以及疾病危险分层与较短的 OS 相关, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。多因素回归分析结果显示, PNI (HR = 0.267, 95% = 0.076~0.940, $P = 0.040$), PNI + UCR (HR = 2.424, 95% = 0.985~5.965, $P = 0.047$)是影响 HID-HSCT 患者 OS 的独立危险因素, 其中较高的 PNI 水平与较长的 OS 相关, 低 PNI 联合高 UCR 与较短的 OS 相关(表 3)。

4. 讨论

本研究探讨移植前 PNI 和 UCR 对于 HID-HSCT 患者移植后结果的影响。PNI 的概念由 Onoder 等在 1984 年提出, 是一种用于通过使用术前血清白蛋白和总淋巴细胞计数来评估胃肠道手术患者围手术期营养状况的测量方法[8]。高水平的血清白蛋白可以改善机体的细胞免疫、体液免疫及细胞吞噬等肿瘤防御机制, 而低水平的血清白蛋白与肿瘤坏死因子水平增加相关[9] [10]。因此, 血清白蛋白水平降低可能表明机体存在严重的炎症反应和较差的营养状况, 意味着移植患者预后更差。淋巴细胞通过激活 P53 信号通路和分泌诱导肿瘤细胞死亡和抑制肿瘤细胞增殖的 IL-17 发挥重要的抗肿瘤作用[11]。当淋巴细胞计数减少时, 可能会导致、生长和转移, 提示癌症患者预后不良。白蛋白和淋巴细胞作为常规化验的生化指标, 操作简便, 获取比较容易[12]。

本研究发现高 PNI 组患者的 ALB 和 ALC 水平较低 PNI 组也明显升高, 并且高 PNI 组患者有着更好的 PFS 和 OS, 其 3 年的 OS 较低 PNI 组有显著差异(74.1% vs. 34.6%, $P = 0.0394$)。淋巴细胞数量减少提示机体存在免疫缺陷, 使得免疫防御及抗肿瘤能力减弱[13]。而免疫缺陷往往是移植后患者感染的重要危险因素, 同时低血清白蛋白水平提示机体处于营养不良状态, 不仅使患者肿瘤防御机制减弱, 同时对于治疗的反应及耐受性变差[14]。

目前对于 UCR 的研究多基于重症监护室患者[15]。尿素和肌酐都是体内能量物质代谢产物, 在一定水平上可以反应机体蛋白质代谢水平, 目前单一的肌酐或者尿素来预测患者结果的研究效果不一[16]。相比之下尿素 - 肌酐比值对于预测危重症患者的预后有着良好的价值, 虽然尿素和血清肌酐浓度会受到肾功能的变化而变化, 但它们的比值已被证实受到的影响较小[5]。UCR 升高可能反映肌肉生物能量衰竭、分解代谢、体内蛋白质稳态改变以及持续的肌肉萎缩。在 UCR 分组中同样可以观察到, 低 UCR 分组的 PFS 和 OS 较另一组结局也更好, 两组间的 3 年的 OS (84.5% vs. 43.7%, $P = 0.018$)。另外, 本研究将 PNI 与 UCR 结合起来评估患者的预后, 结果显示, 高 PNI 联合低 UCR 组患者预后较其他 3 组更差, 多因素

分析结果显示, PNI + DUCR 是影响 HID-HSCT 患者 OS 的独立危险因素, 因此, 将 PNI 与 UCR 联合起来评估患者预后的价值较单独的 PNI、UCR 更大, 这提示了 PNI 和 UCR 在预测 HSCT 预后有着重要的地位。另外, 在 PNI 的亚组间, 可以观察到高 PNI 组的急性 GVHD 发生率较低 PNI 组有着显著差异。PNI 是由淋巴细胞和白蛋白计算得来, 而淋巴细胞作为移植 GVHD 发生的重要参与者。目前很多研究已经证实了淋巴细胞参与移植后急慢性 GVHD 的发生发展[17], 提示 PNI 对于预测 GVHD 也有着重要意义, 但是目前暂未有相关研究提示高 PNI 与移植后急性 GVHD 的发生存在关系, 这也是本研究的新发现之一。

综上所述, 移植前的患者营养状况对于移植后患者的预后的判断有着重要的价值, 本研究发现营养指标 PNI 和 UCR 对于预测结局有着更好的作用, 有望作为有效评估 HID-HSCT 患者预后的新指标, 对于移植前低 PNI、高 UCR 的患者, 及时调整治疗方案加强营养支持, 是否能够进一步提高患者的生活质量、延长患者的生存周期, 也值得进一步探讨。另外, 本研究是单中心的回顾性研究, 样本量小、随访时间短, 需要更大的样本和更长的随访时间进行进一步验证。

参考文献

- [1] Lv, M., Gorin, N.C. and Huang, X. (2022) A Vision for the Future of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Next Decade. *Science Bulletin*, **67**, 1921-1924. <https://doi.org/10.1016/j.scib.2022.09.004>
- [2] Gooptu, M. and Antin, J.H. (2021) GVHD Prophylaxis 2020. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 605726. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.605726>
- [3] Simpson, E. and Dazzi, F. (2019) Bone Marrow Transplantation 1957-2019. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article No. 1246. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01246>
- [4] Yucel, O.K., Vural, E., Alhan, N., Vurgun, S., Atas, U., Yapar, D., et al. (2023) Lower Body Mass Index and Prognostic Nutritional Index Are Associated with Poor Posttransplant Outcomes in Lymphoma Patients Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation. *Oncology*, **101**, 753-764. <https://doi.org/10.1159/000531576>
- [5] Haines, R.W., Zolfaghari, P., Wan, Y., Pearse, R.M., Puthucherry, Z. and Prowle, J.R. (2019) Elevated Urea-to-Creatinine Ratio Provides a Biochemical Signature of Muscle Catabolism and Persistent Critical Illness after Major Trauma. *Intensive Care Medicine*, **45**, 1718-1731. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05760-5>
- [6] Martin, P.J., Rizzo, J.D., Wingard, J.R., Ballen, K., Curtin, P.T., Cutler, C., et al. (2012) First- and Second-Line Systemic Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease: Recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **18**, 1150-1163. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2012.04.005>
- [7] Jagasia, M.H., Greinix, H.T. and Arora, M. (2015) National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **21**, 389-401.e1.
- [8] Onodera, T., Goseki, N. and Kosaki, G. (1984) Prognostic Nutritional Index in Gastrointestinal Surgery of Malnourished Cancer Patients. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*, **85**, 1001-1005.
- [9] Hennig, B., Honchel, R., Goldblum, S.E. and McClain, C.J. (1988) Tumor Necrosis Factor-Mediated Hypoalbuminemia in Rabbits. *The Journal of Nutrition*, **118**, 1586-1590. <https://doi.org/10.1093/jn/118.12.1586>
- [10] Ménétrier-Caux, C., Ray-Coquard, I., Blay, J. and Caux, C. (2019) Lymphopenia in Cancer Patients and Its Effects on Response to Immunotherapy: An Opportunity for Combination with Cytokines? *Journal for Immunotherapy of Cancer*, **7**, Article No. 85. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0549-5>
- [11] Walter, M. (2020) Tumor Microenvironment in Penile Cancer. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **1296**, 291-307.
- [12] Brown, E. and Guinn, B. (2022) Molecular Mechanisms and Therapies of Myeloid Leukaemia. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 6251. <https://doi.org/10.3390/ijms23116251>
- [13] Kearney, C.J., Brennan, A.J., Darcy, P.K. and Oliaro, J. (2015) The Role of the Immunological Synapse Formed by Cytotoxic Lymphocytes in Immunodeficiency and Anti-Tumor Immunity. *Critical Reviews in Immunology*, **35**, 325-347. <https://doi.org/10.1615/critrevimmunol.2015014417>
- [14] Vargas-Camaño, M.E., Guido-Bayardo, R.L., Martínez-Aguilar, N.E. and Castrejón-Vázquez, M.I. (2016) El cáncer como inmunodeficiencia secundaria. Revisión. *Revista Alergia México*, **63**, 169-179. <https://doi.org/10.29262/ram.v63i2.176>

-
- [15] Puthucheary, Z.A., Astin, R., Mcphail, M.J.W., Saeed, S., Pasha, Y., Bear, D.E., *et al.* (2018) Metabolic Phenotype of Skeletal Muscle in Early Critical Illness. *Thorax*, **73**, 926-935. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-211073>
 - [16] Herridge, M.S., Cheung, A.M., Tansey, C.M., Matte-Martyn, A., Diaz-Granados, N., Al-Saidi, F., *et al.* (2003) One-Year Outcomes in Survivors of the Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*, **348**, 683-693. <https://doi.org/10.1056/nejmoa022450>
 - [17] Turki, A.T., Klisanin, V., Bayraktar, E., Kordelas, L., Trenchel, R., Ottinger, H., *et al.* (2020) Optimizing Anti-T-Lymphocyte Globulin Dosing to Improve Long-Term Outcome after Unrelated Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies. *American Journal of Transplantation*, **20**, 677-688. <https://doi.org/10.1111/ajt.15642>