

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Onkologisches Zentrum

Interdisziplinäre Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation

Prof. Dr. med. Nicolaus Kröger

Einfluss des Albuminspiegels zum Zeitpunkt der Diagnose einer acute Graft-versus-Host Disease nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation auf das Überleben

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Lara Bußmann

aus Berlin

Hamburg 2014

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am 04.11.2014**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: PD Dr. Francis A. Ayuketang

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. Friedrich Taiss

Prüfungsausschuss, dritte Gutachterin: PD Dr. Catherine Meyer-Schwesinger

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	4
1.1. Definition der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation und der autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation.....	4
1.2. Historischer Überblick	5
1.3. Immunogenetische Grundlagen	9
1.4. Stammzellquellen und Spenderverfügbarkeit.....	11
1.5. Die Konditionierung	15
1.6. Komplikationen.....	17
1.7. Graft-versus-Host-Disease	21
1.7.1. Pathophysiologie und klinische Symptomatik	21
1.7.2. Klassifikation.....	24
1.7.3. Prophylaxe.....	27
1.7.4. Therapie	30
1.7.5. Faktoren für die Entwicklung der aGvHD.....	31
1.7.6. Faktoren für das Outcome der aGvHD	32
1.8. Albumin	34
1.9. Zielsetzung.....	35
2. Patienten und Methoden.....	36
2.1. Patienten und Spender	36
2.2. Charakteristiken des Transplantats.....	41
2.3. Konditionierung	43
2.4. Engraftment.....	45
2.5. aGvH-Management - Prophylaxe, Gradeinteilung und Therapie	46
2.6. Albumin	49
2.7. Statistik.....	52

3. Ergebnisse	53
3.1. Patienten	53
3.2. Spender.....	58
3.3. Transplantat	67
3.4. Konditionierung	71
3.5. aGvHD-Management - Prophylaxe, Gradeinteilung und Therapie	74
3.6. Albumin	84
3.7. Multivariante Analyse für das Gesamtüberleben.....	92
4. Diskussion.....	93
5. Zusammenfassung	99
6. Abkürzungsverzeichnis	101
7. Literaturverzeichnis	104
8. Tabellenverzeichnis	119
9. Abbildungsverzeichnis	120
10. Danksagung.....	122
11. Curriculum vitae	123
12. Eidesstattliche Versicherung.....	125

1. Einleitung

1.1. Definition der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation und der autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation

Die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) ist eine kurative Therapie bei vielen hämatologischen Erkrankungen (Tabelle 1).

Unterschieden wird hierbei zwischen der allogenen HSCT, bei der das Transplantat von einem anderen Individuum derselben Spezies stammt und der autologen HSCT, bei der der Patient eigene Stammzellen zurückerhält, die ihm vor Beginn der myeloablativen Therapie entnommen und dann kryokonserviert wurden.

Der Transplantation geht eine Konditionierungstherapie (klassischerweise eine myeloablativ Therapie) voraus, bei der durch eine Hochdosisschemo- und/oder Radiotherapie die malignen und gesunden Knochenmarkzellen zerstört werden. Anschließend werden die Stammzellen wie bei einer Bluttransfusion transplantiert.

Tabelle 1: Durch HSCT behandelbare hämatologische Erkrankungen [1]

Maligne Erkrankungen	Nicht-maligne Erkrankungen
Akute Myeloische Leukämie (AML)	Aplastische Anämie (AA)
Akute Lymphatische Leukämie (ALL)	Fanconi Anämie
Chronische Myeloische Leukämie (CML)	Thalassämien
Myelodysplastisches Syndrom (MDS)	Sichelzellanämie
Myeloproliferative Neoplasien (MPN)	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
Non-Hodgkin Lymphome (NHL)	Diamond-Blackfan-Anämie
Hodgkin Lymphom (HD)	Schwerer kombinierter Immundefekt (SCID)
Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)	Wiskott-Aldrich-Syndrom
Multiples Myelom (MM)	Angeborene Stoffwechselerkrankungen

1.2. Historischer Überblick

Erste Diskussionen zur kurativen Verwendung von Knochenmarkzellen wurden am Ende des 19. Jahrhunderts publiziert [2]. Ein Versuch, Knochenmarkzellen eines blutgruppengleichen Spenders zur Therapie der aplastischen Anämie zu transfundieren, ist aus dem Jahr 1939 bekannt [3].

Allerdings wurden erst Ende der fünfziger Jahre die ersten Versuche an Mäusen durchgeführt, die die grundlegenden Informationen zur Knochenmarktransplantation (KMT) lieferten. Ausschlaggebend war hierbei die Arbeitsgruppe um L.O. Jacobsen, die zeigte, dass bei einer Ganzkörperbestrahlung die Abschirmung von Milz, Anteilen der Leber, dem Kopf oder einem Hinterbein ausreichte, um den Strahlentod der Tiere zu verhindern [4, 5].

Zunächst vermutete man, dass der Schutz durch humorale Faktoren zustande gekommen sei [6].

Die Arbeitsgruppe um E. Lorenz konnte dann zu Beginn der sechziger Jahre zeigen, dass der Tod strahlenexponierter Mäuse durch Transplantation von Milz- und Knochenmarkzellen verhindert werden konnte [7].

Hiermit und durch weitere Arbeiten, beispielsweise von Barnes und Loutit im Jahr 1954 [8], konnte aufgezeigt werden, dass die Senkung der Mortalität nach Ganzkörperstrahlenexposition durch geschützte bzw. transplantierte Stammzellen bedingt ist.

Ein bzw. zwei Jahre später konnte durch die Arbeit von Main und Prehn bzw. Trentin in Mausversuchen gezeigt werden, dass es nach einer allogenen KMT nicht zu einer Abstoßung eines Hauttransplantates vom Knochenmarkspender kommt, da das Immunsystem des Empfängers nun aus Zellen des Spenders besteht [9, 10].

Schließlich konnte 1956 am Mausmodell nachgewiesen werden, dass eine Leukämie mit Bestrahlung und anschließender KMT behandelbar ist. Bereits in diesem Versuch verstarb allerdings ein Tier an unbekannter Ursache [11].

Auch in weiteren Studien fiel auf, dass auch eine erfolgreiche Transplantation den Tod eines Versuchstieres nicht unbedingt verhindern konnte. Lange Zeit blieben jedoch die biologischen Ursachen dieser sekundären Erkrankung („secondary disease“) ungeklärt. Insbesondere die holländische Arbeitsgruppe um Dirk van Bekkum konnte dann aber zum besseren Verständnis der Wirt-gegen-Spender- (Host-versus-Graft) und Spender-gegen-Wirt-Reaktionen (Graft-versus-Host-Disease, GvHD) beitragen [12].

Schließlich wurde 1958 entdeckt, dass die sekundäre Erkrankung durch Gabe von Methotrexat (MTX) verhindert bzw. die Genesung verbessert werden konnte [13]. Mitte der 60er Jahre begann die Arbeitsgruppe um Edward Donnall Thomas mit Knochenmarktransplantationen beim Menschen. Schnell fiel auf, dass diese meistens ohne Erfolg verliefen, da die Patienten entweder an der fortschreitenden Grunderkrankung, an einer Abstoßung des Transplantats oder einer GvHD verstarben [14].

Thomas erhielt 1990 zusammen mit Joseph Murray den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin "for their discoveries concerning organ and cell transplantation in the treatment of human disease"[15].

1958 führte E.D. Thomas Knochenmarktransplantationen bei zwei Patientinnen mit ALL durch: Die beiden erhielten zuerst eine TBI (total body irradiation, Ganzkörperbestrahlung) und dann eine syngene KMT (vom jeweiligen eineiigen Zwilling). Bei beiden Patientinnen zeigten sich nach ein paar Monaten zwar Rezidive der ALL, aber E.D. Thomas konnte das erste Mal eine direkte Erholung des Knochenmarks und der lymphatischen Zellen nach TBI nachweisen. Desweiteren konnte belegt werden, dass eine Ganzkörperbestrahlung allein vermutlich nicht ausreichend ist, um eine Leukämie zu therapieren [16].

Im Oktober 1958 ereignete sich in Vinca, Jugoslawien, ein Reaktorunfall, bei dem sechs Wissenschaftler verstrahlt wurden. Diese wurden nach Paris ausgeflogen und dort von einem Ärzteteam um Georges Mathé und H. Jammé behandelt:

Bei fünf Patienten wurden blutgruppenidentische Knochenmarktransplantationen durchgeführt und vier überlebten [17].

McGovern et al veröffentlichten 1959 eine Studie, in der sie von der ersten autologen KMT nach Behandlung mit TBI bei einem Patienten mit terminaler ALL berichteten [18].

Es folgten viele weitere, meistens nicht erfolgreiche Transplantationsversuche. Eine Auflistung von 203 dieser Transplantationen, die zwischen 1939 und 1969 stattfanden, lieferte M. Bortin. Gerade mal 78 dieser ersten Patienten zeigten ein Engraftment (Anwachsen der transplantierten Stammzellen) und nur elf einen Chimärismus (Nachweis lymphohämatopoetischer Zellen, die nicht vom Empfängerorganismus stammen). Eine GvHD war bei 18 Empfängern die Todesursache, wobei Bortin davon ausging, dass diese Zahl falsch niedrig war, da in den Anfängen der KMT die GvHD als solche noch unbekannt war [19].

Weitere Tierversuche, nun auch an Hunden [20], und die Entdeckung der HLA-Antigene u.a. durch Dausset in Frankreich [21] lieferten wichtige Erkenntnisse für die Weiterentwicklung der Therapie und das Verständnis der GvHD.

Schließlich fand man 1968 heraus, dass durch Gewebetypisierung und ein Matching der Leukozyten-Antigene im Hundemodell das Outcome der Transplantation erheblich verbessert werden konnte [22].

Bereits Ende der sechziger Jahre hatten Barnes, Corp et al festgestellt, dass die Graft-versus-Leukemia-Reaktion (Spender-gegen-Leukämie Reaktion, GvL) einen wichtigen Aspekt der Knochenmarktransplantation darstellt, da durch die Spenderlymphozyten Leukämiezellen vernichtet werden können [11].

Mathé beschrieb dieses Phänomen als adoptive Immuntherapie [23]. In den achtziger Jahren konnten Bortin und Truitt dann zeigen, dass die GvHD und GvL voneinander unabhängige Effekte sein könnten [24]. Allerdings ist bis heute eine Trennung beider Reaktionen voneinander nicht möglich.

Die Gabe von Spenderlymphozyteninfusionen (DLI) an Patienten mit einem Rezidiv der Grunderkrankung nach KMT und die darauf folgenden Vollremissionen belegten 1990 wieder den kurativen Aspekt der adoptiven Immuntherapie [25, 26].

Anfang der neunziger Jahre entdeckte man, dass durch T-Zell-Depletion das Risiko einer GvHD sank [27, 28].

Kurze Zeit später setzte sich außerdem das 1962 von Borrell entdeckte Cyclosporin A (CSA) als Standard in der GvHD-Prophylaxe durch und wurde nun meist in Kombination mit dem bis dahin allein verwendeten Methotrexat gebraucht [29].

Bis in die neunziger Jahre wurde Knochenmark als Stammzellquelle verwendet. Erst ab dem Beginn der neunziger Jahre wurde auch die periphere Stammzelltransplantation (Peripher Blood Stem Cell Transplantation, PBSCT) regelmäßig als Stammzellquelle eingesetzt. Eine Arbeit hierzu wurde 1992 von J.I.O. Craig et al verfasst [30].

Erste Grundsteine zu dieser neuen Transplantationsform hatte Goodman bereits 1962 gelegt, als er Blutstammzellen im peripheren Blut der Maus nachweisen konnte. Bis dato war man davon ausgegangen, dass sich diese nur im Knochenmark befänden [31].

Allerdings dauerte es noch bis 1988, bis man mit den Zytokinen granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) und granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) Hormone fand, die die Stammzellen zur Proliferation, zur Mobilisierung aus dem Knochenmark und zur Anreicherung im peripheren Blut anregen können [32, 33].

Als weitere Quelle kam dann Ende der neunziger Jahre die Nabelschnurbluttransplantation (Cord Blood Transplantation, CBT) hinzu [34]. 1989 wurde die erste erfolgreiche CBT durch Gluckman und Broxmeyer durchgeführt [35].

1.3. Immunogenetische Grundlagen

Bei der Stammzelltransplantation werden nicht nur die hämatopoetischen Zellen übertragen, sondern auch immunkompetente lymphatische Zellen.

Somit besteht nicht nur die Gefahr einer Transplantatabstoßung nach dem Muster einer Wirt-gegen-Spender-Reaktion (immunkompetente Zellen des Empfängers reagieren auf Antigenstrukturen des Transplantats), sondern auch die einer Spender-gegen-Wirt-Reaktion (immunkompetente Zellen des Spenders reagieren auf Antigenstrukturen des Empfängers).

Inwieweit so eine Reaktion stattfindet bzw. wie stark diese ist, hängt in erster Linie vom Übereinstimmungsgrad der Antigenstrukturen ab.

Ausschlaggebend ist hierfür der Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC), welcher auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 liegt und sich aus einem Genkomplex zusammensetzt, der Humanes Leukozyten Antigensystem (HLA) genannt wird. Die Allele dieses Genkomplexes codieren drei verschiedene Antigenklassen: Die Allele A, B und C codieren die Klasse-I-Antigene, die sich auf der Oberfläche aller kernhaltigen Körperzellen finden lassen, während die Antigene der Klasse II, codiert von den Allelen DR, DP und DQ, nur auf B-Lymphozyten, aktivierten T-Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen und Epithelzellen exprimiert werden.

Die Klasse-I-Antigene dienen der Definition der immunologischen Identität eines Individuums und präsentieren intrazelluläre Proteinfragmente. So können veränderte körpereigene Zellen von zytotoxischen CD8⁺-T-Lymphozyten erkannt und zur Apoptose angeregt werden.

Antigene der Klasse II hingegen präsentieren von Makrophagen phagozytierte Fremdanigene und regen damit letzten Endes die Antikörpersynthese in Plasmazellen an.

Die Klasse-III-Genprodukte setzen sich aus Proteinen des Komplementsystems, dem Strukturgen der 21-Hydroxylase und dem Tumornekrosefaktor zusammen. Die große Diversität der HLA-Gene, verursacht durch Polymorphismus, und der codierten Antigene macht es praktisch unmöglich, ein komplett identisches unver-

wandtes Individuum zu finden. Bei der Stammzelltransplantation von einem Spender mit inkompatiblem HLA-System kann es zu einer Abstoßung oder einer GvHD kommen. Ob bzw. wie stark diese Reaktionen auftreten, ist unter anderem abhängig davon, welche Antigen-Klasse vom Mismatch betroffen ist und bei wie vielen Allelen der Mismatch vorliegt.

Aber selbst bei vollständigem HLA-Match kann es zur Entstehung einer GvHD kommen. Dies liegt an den Minor-Histokompatibilitätsantigenen (mHag): Peptiden, die von polymorphen zellulären Proteinen abstammen. Diese werden von alloreaktiven T-Zellen erkannt und können somit eine GvHD oder GvL hervorrufen. Die mHags können auf allen Geweben exprimiert werden (z.B. HY und HA-3) oder nur auf bestimmten Geweben zu finden sein (z.B. HA-1 und HA-2 nur auf hämatopoetischen Zellen) [36].

1.4. Stammzellquellen und Spenderverfügbarkeit

Zur Stammzelltransplantation können Stammzellen aus dem Knochenmark, aus dem peripheren Blut nach Stimulation durch Zytokine (G-CSF oder GM-CSF) oder aus dem Nabelschnurblut verwendet werden.

Bei der allogenen Knochenmarktransplantation werden als Zielvolumen ca. 10 - 15 ml pro kg Körpergewicht benötigt um $2 - 3 \times 10^8$ hämatopoetische Stammzellen pro kg Körpergewicht [KG] zu erhalten [37], während bei der autologen KMT 1×10^8 Zellen/kgKG ausreichend sind [38].

Die Knochenmarkentnahme erfolgt in Form eines operativen Eingriffes, der in der Regel unter Vollnarkose durchgeführt wird. Es erfolgen mehrere Punktionen des hinteren Beckenkammes, wobei pro Punktionsstelle ca. 3 - 6 ml Knochenmark aspiriert werden.

Der Spender verbleibt nach der Knochenmarkentnahme ca. 1 - 2 Tage zur Beobachtung auf Station. Risiken des Eingriffes sind v.a. durch die Anästhesie bedingt. Außerdem muss mit Infektionen, Hämatomen und sehr selten mit Frakturen des Beckenknochens gerechnet werden.

Das gewonnene Knochenmark wird unter Zusatz von Heparin und/oder Citrat gerinnungsunfähig gemacht.

Bei Vorliegen eines Major-ABO-Mismatches müssen die Erythrozyten des Präparates durch Zellseparationstechniken entfernt werden.

Für die periphere Stammzelltransplantation muss beim Spender die Anzahl und Konzentration der hämatopoetischen Stammzellen im peripheren Blut erhöht werden. Dies geschieht durch Stimulation mit den Zytokinen G-CSF oder GM-CSF. Um den Tag 5 steigen die $CD34^+$ -Zellen im peripheren Blut bis um den Faktor 100 an, sodass um diesen Zeitpunkt herum eine Stammzellgewinnung mittels Leukapherese möglich ist [37].

Im Gegensatz zur KMT erfolgt bei der PBSCT die Stammzellentnahme im ambulanten Bereich, da eine Narkose nicht nötig ist. Nebenwirkungen treten beim Spender bedingt durch die Zytokinbehandlung v.a. in Form von grippeähnlichen Symptomen wie Fieber, Abgeschlagenheit, Glieder- und Kopfschmerzen auf.

Sehr selten wurden allerdings auch schwerere Ereignisse wie Thrombembolien, Milzrupturen oder anaphylaktische Reaktionen beschrieben. Bisherige Berichte zeigen keine negativen Langzeitschäden [39, 40].

Nabelschnurblut wird direkt nach der Geburt gewonnen, kryokonserviert und in einer Nabelschnurbank gelagert. Diese Methode der Stammzellgewinnung stellt keinerlei Risiken für Mutter oder Kind dar. Allerdings besteht die Möglichkeit, dass bei einer CBT kongenitale Erkrankungen übertragen werden, wobei eine Testung nur auf häufige Erkrankungen, bei positiver Familienanamnese oder entsprechendem Verdacht durchgeführt wird [41, 42].

Für ein erfolgreiches Engraftment werden bei der CBT 3×10^7 nukleäre Zellen pro kg Körpergewicht benötigt [43].

Die wesentlichen Unterschiede der drei Stammzellquellen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Ein großer Unterschied besteht in den Mengen der gewonnenen Stammzellen und T-Zellen im Transplantat, wobei bei der PBSC mit der größten Zellmenge gerechnet werden kann.

Tabelle 2: Vergleich der Stammzellquellen [43]

	KMT	PBSC	CBT
	operativer Eingriff unter Vollnarkose	- Stimulation mit G-CSF oder GM-CSF - Leukapherese	direkte Entnahme aus der Nabelschnur
durchschnittliche mononukleäre Zellen/kgKG	2×10^8	9×10^8	$0,3 \times 10^8$
durchschnittliche CD34 ⁺ -Zellen/kgKG	$2,8 \times 10^6$	7×10^6	$0,2 \times 10^6$
durchschnittliche T-Zellen/kgKG	$2,2 \times 10^7$	27×10^7	$0,4 \times 10^7$

Allerdings steigt bei einer PBSCT das relative Risiko, eine akute GvHD (RR 1,19 - 1,42) bzw. eine chronische GvHD (RR 1,19 - 1,82) zu entwickeln, im Vergleich zur KMT an, was wahrscheinlich durch die höhere Anzahl von T-Zellen bedingt ist [44 - 48].

Die größere Menge an T-Zellen bei der PBSCT führt aber auch zu einer schnelleren Rekonstitution des Immunsystems [48].

Zudem konnte in einer Metaanalyse prospektiver und retrospektiver Studien aufgezeigt werden, dass die PBSCT einen positiven Effekt auf die Vorbeugung von Rezidiven zu haben scheint [50], wobei andere Studien dies nicht bestätigen konnten [39, 40, 43].

Ein wesentlicher Vorteil bei der CBT besteht darin, dass die T-Zellen aus dem Nabelschnurblut eine geringere Alloreaktivität zeigen als beispielsweise die aus dem Knochenmark [51]. Zudem zeigen die Stammzellen ein höheres Proliferationspotential [52].

Um ein erfolgreiches Engraftment zu erreichen und das Risiko einer Host-versus-Graft oder Graft-versus-Host-Reaktion zu vermeiden, müssen Spender und Empfänger in den HLA-Merkmalen möglichst genau übereinstimmen.

Die höchste Übereinstimmungsquote findet sich bei Geschwistern, da diese genotypisch in 25% der Fälle identisch sind. Findet sich kein HLA-identisches Geschwister, kann die Spendersuche auf einen größeren Familienkreis ausgeweitet werden, wobei dann nur selten ein HLA-identischer Spender gefunden wird.

Insgesamt findet man nur für ca. 30% der Patienten einen HLA-identischen Familienspender [53]. Findet sich kein passender Familienspender, wird die Suche nach einem Fremdspender eingeleitet.

In der Datenbank „Bone marrow donors worldwide“ [54] sind zurzeit ca. 23,2 Millionen Spender aus 73 Stammzellspenderregistern und ca. 610 800 Nabelschnurbluteinheiten aus 48 Nabelschnurblutbanken registriert.

Im Durchschnitt kann nach ca. 20 Tagen ein HLA-gematchter Spender gefunden werden. Für ca. 30% der Patienten kann kein Spender mit übereinstimmenden

HLA-Merkmalen (10 von 10 Merkmalen) gefunden werden. In diesen Fällen wird nach HLA-teilgematchten Fremdspender, haploidentischen Familienspendern oder Nabelschnurbluteinheiten gesucht [55].

Bei der haploidentischen Stammzelltransplantation stimmen Spender und Empfänger nur in der Hälfte der Gene überein. Um schwerwiegende Komplikationen zu vermeiden, werden in der Regel T-Zellen aus dem Transplantat depletiert [56].

1998 wurde durch die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark und Blutstammzelltransplantation das Deutsche Register für Stammzelltransplantation (DRST) gegründet. Für die Jahre 1998 - 2009 wurden stetig wachsende Fallzahlen der allogenen Transplantationen verzeichnet.

Seit 2001 übersteigt die Anzahl unverwandter Spender die der verwandten Spender und nimmt stetig zu.

Desweiteren steigt auch seit 2003 die Zahl der peripheren Stammzelltransplantationen und der Nabelschnurbluttransplantationen im Vergleich zur Knochenmarktransplantation kontinuierlich an [57].

1.5. Die Konditionierung

Die Konditionierungstherapie findet vor der allogenen Stammzelltransplantation statt und besteht aus einer hochdosierten Chemotherapie bzw. einer Kombination aus Ganzkörperbestrahlung (total body irradiation, TBI) und Chemotherapie.

Zweck der Konditionierung sind die Beseitigung der Tumorzellen, die Myeloablation, um eine vollständige Hämatopoese der Spenderzellen zu gewährleisten, und eine Immunsuppression, um ein Engraftment zu ermöglichen.

Unterschieden wird hierbei zwischen den Standardregimen (SIC) und den dosisreduzierten Schemata (RIC).

Die Standardregime sind entweder TBI-basiert und bestehen dann aus einer Ganzkörperbestrahlung mit 8 - 14 Gray (Gy) und einer Cyclophosphamidtherapie (120 - 200 mg/kgKG (Körpergewicht)) [58] oder aber sie sind chemotherapiebasiert und bestehen in diesem Fall aus einer Therapiekombination aus Busulfan (14 – 16 mg/kgKG) plus Cyclophosphamid (120 - 200 mg/kgKG) [59]. Ebenso ist aber auch eine Konditionierung mit den Chemotherapeutika Melphalan (140 - 200 mg/kgKG), Thiotepa (5-15 mg/kgKG), VP-16 (Etoposid) (30 - 60 mg/kgKG) oder Fludarabin (90 - 150 mg/m²/d) möglich.

Die Wirksamkeit der chemobasierten Therapie im Vergleich zur TBI-basierten Therapie wurde in vier randomisierten Studien untersucht.

Eine Zusammenfassung zeigt, dass bei Patienten mit einer AML nach TBI-basierter Konditionierungstherapie eine bessere 10-Jahres-Überlebensrate zu erwarten war als nach chemobasierter Therapie. Bei Patienten mit einer CML war kein signifikanter Unterschied festzustellen [60]. Nach Einführung von intravenösem Busulfan haben sich die Überlebensraten für die Chemotherapiekombination bei AML verbessert, sodass TBI nicht mehr als erste Wahl angesehen wird [61].

Die Wahl der zu verwendenden Chemotherapie geschieht in Abhängigkeit von der Grunderkrankung, dem Rezidivrisiko, bereits erfolgten Therapien und weiteren Risikofaktoren.

Bei einem erhöhten Rezidivrisiko wird die antileukämische Aktivität des Regimes durch Zusatz anderer Chemotherapeutika, wie z.B. Cytosin-Arabinosid oder Etoposid [59], verstärkt. Man spricht in diesem Fall von einem intensivierten Regime.

Die dosisreduzierten oder auch non-myeloablativen Schemata setzen verstärkt auf einen antileukämischen Effekt durch eine Graft-versus-Leukemia-Reaktion.

Die zur Verfügung stehenden Regime arbeiten beispielsweise mit einer dosisreduzierten TBI (2 Gy) [62], einer dosisreduzierten Busulfan-Therapie (8 mg/kgKG) plus Fludarabin (180 mg/m² KOF (Körperoberfläche)) plus/minus Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) [63] oder einer Melphalan-basierten Therapie (Melphalan plus Fludarabin oder Cladribin) [64].

1.6. Komplikationen

Akute Komplikationen treten vor allem im Verlauf der Konditionierungstherapie auf. Typischerweise sind dies Nebenwirkungen der TBI- und Chemotherapie wie z.B. Übelkeit und Erbrechen, strahleninduzierte Irritationen und medikamentenspezifische Schädigungen [65].

Ebenso ist eine vaskuläre Schädigung möglich, die als medikamentöse Nebenwirkung oder aber indirekt durch Zytokinfreisetzung nach Lymphozytenzerfall entsteht. Folgen der Endothelschädigung sind Freisetzung prokoagulatorischer Faktoren, Bildung von Mikrothromben, Apoptose des Endothels und schließlich Organversagen [66].

Nach Gabe von Antikörpern zur T-Zell-Depletion (z.B. ATG) kann es zu einer First Dosis-Reaktion kommen, die sich in Form von Fieber, Schüttelfrost und Atemnot äußert und ebenfalls durch die Zytokinfreisetzung bedingt ist.

Bedingt durch die therapeutisch induzierte Neutropenie kann es um den Transplantationstag herum zu einer schweren Mukositis der Mund-, Rachen- und Darmschleimhaut kommen.

Das Ausmaß der Mukositis ist, ebenso wie das der übrigen Komplikationen, abhängig von der Art und Intensität der erfolgten Konditionierungstherapie sowie der Neutropeniedauer und kann mit der Toxizitätsskala nach Bearman dokumentiert werden [67].

Tabelle 3: Toxizitätsskala nach Bearman [67]

Toxizität	Grad I	Grad II	Grad III
Herz	Milde EKG-Veränderungen, keine therapeutische Intervention; vergrößerter Herzschatten im Röntgen ohne Symptomatik	Moderate EKG-Veränderungen, die auf die nötigen therapeutischen Interventionen ansprechen oder die eine kontinuierliche Überwachung ohne Intervention verlangen oder angeborene Herzfehler, die auf Digitalis oder Diuretika ansprechen	Schwere EKG-Veränderungen oder Herzfehler ohne oder nur mit partiellem Ansprechen auf eine Therapie, Abnahme des isoelektrischen Potentials um mehr als 50%
Blase	Makrohämaturie 2d nach der letzten Chemotherapie ohne Zystitis-symptome und nicht infektiös bedingt	nicht infektiös bedingte Makrohämaturie 7d nach der letzten Chemotherapie oder nicht infektiös bedingte Hämaturie nach 2d mit Cystitis-symptomen	Hämorrhagische Cystitis, Notwendigkeit einer invasiven lokalen Intervention wie Sklerosierung, Nephrostomie oder anderer chirurgischer Interventionen
Niere	Kreatininanstieg bis um das Doppelte des Basiswertes	Kreatininanstieg um mehr als das Doppelte des Basiswertes, keine Dialysepflicht	Dialysepflichtigkeit
Lunge	Dyspnoe ohne Veränderungen im Röntgen-Thorax, nicht bedingt durch Infektion oder angeborenen Herzfehler; Röntgen-Thorax mit isolierten Infiltraten oder milder interstitieller Veränderung ohne Symptome und nicht bedingt durch Infektion oder angeborenen Herzfehler	Röntgen-Thorax mit ausgeprägten lokalisierten Infiltraten oder moderaten interstitiellen Veränderungen kombiniert mit Dyspnoe und nicht bedingt durch Infektion oder angeborenen Herzfehler oder Abfall des PO_2 ($>10\%$ vom Normwert) ohne Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung oder $> 50\%$ O_2 per Maske und nicht bedingt durch Infektion oder angeborenen Herzfehler	Interstitielle Veränderungen, die eine mechanische Beatmung oder $>50\%$ O_2 per Maske verlangen und nicht bedingt sind durch Infektion oder angeborenen Herzfehler
Leber	Milde hepatische Dysfunktion mit $2,0\text{mg}\% \leq \text{Bilirubin} \leq 6,0\text{mg}\%$ oder Gewichtszunahme $> 2,5\%$ und $<5\%$ des Basiswertes oder GOT-Anstieg um mehr als das Doppelte aber weniger als das Fünffache	Moderate hepatische Dysfunktion mit Bilirubin $>6\text{mg}\%$ $<20\text{mg}\%$ oder GOT-Anstieg um mehr als das Fünffache; klinischer Aszitesnachweis oder Aszitesnachweis in der Bildgebung $>100\text{ml}$; oder Gewichtszunahme nichtkardialischer Ursache $>5\%$ vom Basiswert	Schwere hepatische Dysfunktion mit Bilirubin $>20\text{mg}\%$, oder hepatische Enzephalopathie oder Aszites mit respiratorischer Dysfunktion

Fortsetzung Tabelle 3

Toxizität	Grad I	Grad II	Grad III
ZNS	Somnolenz, aber erweckbar und orientiert nach Erwecken	Somnolenz und Verwirrtheit nach Erwecken, oder andere neue objektive ZNS-Symptome ohne Bewusstseinsverlust nicht erklärbar durch Medikamente, Blutung oder ZNS-Infektionen	Krämpfe oder Koma nicht erklärbar durch Medikamente, Blutung oder ZNS-Infektionen
Mund-schleimhaut	Schmerzen und/oder Ulzeration ohne Notwendigkeit einer intravenösen (i.v.) Analgesie	Schmerzen und/oder Ulzeration mit Notwendigkeit einer i.v.-Analgesie	Schwere Ulzeration und/oder Mukositis, die eine präventive Intubation verlangt, oder eine Aspirationspneumonie bedingt (mit oder ohne Intubationspflicht)
GI-Trakt	Wässrige Stühle >500ml und <2000ml pro Tag, nicht infektiösbedingt	Wässrige Stühle >2000ml pro Tag, nicht infektiösbedingt oder makroskopischer hämorrhagischer Stuhl bei stabilem Kreislauf nicht infektiösbedingt oder nicht infektiöser Subileus	Nicht infektiöser Subileus mit Notwendigkeit einer Magensonde und/oder chirurgischer Intervention, oder hämorrhagische, kreislaufrelevante und transfusionspflichtige Enterokolitis

Außerdem sind Patienten nach HSCT bedingt durch die Neutropenie, den durch die Mukositis ausgelösten Zusammenbruch der physiologischen Barrieren und die zeitweiligen Defekte der Lymphozyten-Funktion sehr anfällig für bestimmte Infektionserkrankungen, die sich meist als neutropenisches Fieber manifestieren [68].

Die Posttransplantations-Zeit lässt sich in drei Phasen einteilen, in denen abhängig vom jeweils dominierenden Immundefekt die Anfälligkeit für bestimmte opportunistische Infektionen erhöht ist. Hierbei spielen virale Infektionen (Herpes-Simplex-Virus, Cytomegalie-Virus, Varizella-Zoster-Virus) und bakterielle Infektionen (Staphylococcus epidermidis, koagulase-negative Staphylokokken, bekapselte Bakterien) ebenso eine Rolle wie Pilzinfektionen (Candida-Spezies, Aspergillus-Spezies) und parasitäre Erkrankungen (Pneumocystis carinii, Toxoplasma gondii) [69].

Eine weitere mögliche, wenn auch sehr seltene, Komplikation nach HSCT ist eine Abstoßung des Transplantats, auch graft failure genannt. Ein Anwachsen der

transplantierten Zellen zeigt sich normalerweise nach ca. zwei Wochen an einer stabilen Neutrophilenanzahl $> 0,5 \times 10^9/l$.

Ein primäres Graft-Versagen liegt dann vor, wenn nach 28 Tagen posttransplant die absolute Neutrophilenanzahl von $0,5 \times 10^9/l$ nicht erreicht wird. Lag bereits ein stabiles Engraftment vor und sinkt die Neutrophilenanzahl dann an mindestens drei aufeinander folgenden Tagen auf $< 0,5 \times 10^9/l$ ab, spricht man von einem sekundären oder späten Graft-Versagen. In beiden Fällen liegt ein hypo- bis azelluläres Knochenmark vor [65].

Desweiteren können insbesondere durch die TBI- und Chemotherapie Langzeitschäden an den unterschiedlichsten Organsystemen entstehen wie beispielsweise Keratokonjunktivitis sicca, neuropsychologische Defekte, Karies, akutes idiopathisches Pneumonie-Syndrom, Kardiomyopathie, Hepatitis, Niereninsuffizienz, endokrinologische Störungen, Osteoporose und sekundäre Malignome [70].

1.7. Graft-versus-Host-Disease

1.7.1. Pathophysiologie und klinische Symptomatik

Eine der häufigsten und schwerwiegendsten Komplikationen nach allogener HSCT ist immer noch die Graft-versus-Host-Reaktion.

Immunkompetente Zellen des Spenders, zytotoxische CD8⁺-T-Lymphozyten sowie CD4⁺-T-Lymphozyten (T-Helfer-Zellen) reagieren auf Gewebeantigene des Empfängers. Ausschlaggebend sind hierbei das Humane Leukozyten Antigen-System sowie die Minor-Histokompatibilitätsantigene (s. Kapitel 1.3.).

Desweiteren zeigen einige Studien eine Korrelation von Polymorphismen des Tumornekrosefaktors α (TNF α), Interleukin (IL) 10 und Interferon γ (INF γ) mit akuter Graft-versus-Host-Disease (aGvHD) [71].

Zunächst einmal ist die GvHD ein entzündlicher Prozess, der durch die Spender-Lymphozyten ausgelöst wird, wobei auch die Grunderkrankung und die Konditionierungstherapie einen Anteil am pathophysiologischen Entstehungsprozess der GvHD (Konzept des Zytokinsturms) haben. Dieser lässt sich in drei Phasen einteilen:

1. Aktivierung der antigenpräsentierenden Zellen (APCs)
2. Aktivierung, Proliferation, Differenzierung und Migration der Spender-T-Zellen
3. Gewebeerstörung [72]

Das Empfängergewebe ist durch die Grunderkrankung und die Konditionierungstherapie derart geschädigt, dass proinflammatorische Zytokine (TNF α , Interleukin 1 und 6) und Chemokine ausgeschüttet werden. Dies führt zu einer erhöhten Rezeptorexpression auf den antigenpräsentierenden Zellen und somit zu einer verstärkten Präsentation polypeptischer Proteine gegenüber den Spender-Lymphozyten [73]. Die Interaktion zwischen APCs und Spender-Lymphozyten beginnt in den zu den lymphatischen Organen gehörenden Peyer Plaques des Ileums [74].

Diese Interaktion bewirkt eine Aktivierung der T-Zellen, die daraufhin proliferieren und differenzieren. Die vom Empfängergerewebe ausgeschütteten Zytokine und Chemokine verstärken diese Reaktion. Aktivierte CD4⁺-Zellen lösen eine aGvHD über die Erkennung von MHC-Klasse-II-Antigenen aus, während die CD8⁺-Zellen MHC-Klasse-I-Antigene erkennen.

Im dritten Schritt der Entstehungskaskade wird durch einen Synergismus aus den T-Zellen und den proinflammatorischen Mediatoren die Entzündung und Zerstörung des Empfängergerewebes vorangetrieben.

Die akute Spender-gegen-Wirt-Reaktion richtet sich gegen die Epidermiszellen der Haut, das Epithel der Gallenwege sowie der Darmmukosa. In der Histologie zeigen sich apoptotische Zellschädigungen mit lymphozytären Infiltraten.

Entsprechend äußert sich die klinische Symptomatik:

Am häufigsten (81% der Patienten mit aGvHD [75, 76]) und zumeist auch an erster Stelle zeigt sich die aGvHD der Haut. Diese tritt in Form eines makulopapulösen, juckenden Exanthems auf, das sich unter Aussparung der behaarten Kopfhaut auf dem gesamten Körper ausbreiten kann. Schwerwiegende Verläufe zeigen Blasenbildung und Ulzerationen. Auf histologischer Ebene finden sich Apoptosen der Reteleisten, Dyskeratosen, Depletion von Langerhanszellen, follikuläre Beteiligung, Exozytose von Lymphozyten in die unmittelbare Umgebung von nekrotischen Keratinozyten in der Epidermis („Satellitenphänomen“), perivaskuläre lymphozytäre Infiltrate, intrazelluläre Ödeme, Basalzellnekrosen, vakuoläre Degeneration, Akantholyse und Epidermolyse [77].

Ca. 54% der Patienten entwickeln eine aGvHD des Gastrointestinaltraktes [75, 76], die sich meist in Form von massivsten (bis zu > 2l/pro Tag), wässrigen Diarrhoeen präsentiert. Zusätzlich sind Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit und abdominale Schmerzen möglich. Durch Ulzerationen der Darmmukosa kann es gegebenenfalls zu Blutungen kommen. Eine weitere gefürchtete Komplikation ist die Entstehung eines Ileus.

Radiologisch stellt sich die Darm-GvHD mit einer luminalen Dilatation und einer Mukosaverdickung des Dünndarms sowie einer vermehrten Luft- oder Flüssigkeitsansammlung im Lumen dar. Der histologische Befund weist meist Ulzerationen, Apoptosen, Kryptenabszesse, Verminderung der Krypten und Abflachung des Oberflächenepithels auf [78].

Eine Leberbeteiligung findet sich bei etwa 50% der Betroffenen [75, 76]. Allerdings werden nur wenige Patienten wirklich biopsiert, da die Risiken aufgrund der posttransplantären Thrombozytopenie zu hoch sind, sodass man oft nicht wirklich zwischen einer aGvHD der Leber und anderen hepatobiliären Komplikationen der HSCT differenzieren kann. Die Leber-GvHD äußert sich klinisch in Form eines Ikterus und einem Anstieg der alkalischen Phosphatase und des Bilirubins.

Auf histologischer Ebene lassen sich eine Endotheliitis, lymphozytäre Infiltrationen der Portalfelder, Pericholangitis und eine Zerstörung der Gallengänge nachweisen [78].

Die häufigste Langzeitkomplikation nach HSCT stellt die chronische GvHD (cGvHD) dar [79].

Hierbei handelt es sich um chronische Fibrosierungen und Entzündungen in vielen verschiedenen Organen.

Der Krankheitsverlauf kann sehr unterschiedlich sein:

Beim progressiven Verlauf geht der cGvHD eine nicht abgeheilte aGvHD voraus, wohingegen bei der „quiescent disease“ eine ausgeheilte aGvHD später von einer cGvHD gefolgt wird. Außerdem besteht noch die Möglichkeit einer de novo entstehenden cGvH-Erkrankung.

1.7.2. Klassifikation

Wie bereits geschildert, unterscheidet man zwischen akuter und chronischer Graft-versus-Host-Disease. Lange Zeit wurde die Unterscheidung hierbei an Hand des Zeitpunktes des Auftretens der Symptome getroffen. Bis Tag +100 nach HSCT handelte es sich dann um eine akute GvHD und nach Tag +100 um eine chronische. Durch Veränderung der Transplantationspraktiken (z.B. Verwendung dosisreduzierter Konditionierungsregime) tritt die aGvHD inzwischen häufig auch noch nach Tag +100 auf, sodass durch das National Institutes on Health (NIH) ein neues Klassifikationsschema entwickelt wurde, das sich insbesondere auf die klinische Symptomatik beruft. Es berücksichtigt zudem das Overlap-Syndrom, bei dem es Überschneidungen zwischen Symptomen der aGvHD und der cGvHD gibt [80].

Die akute GvHD kann nach Glucksberg et al [81] und modifiziert nach Przepiorka et al [82] in verschiedene Stadien und Grade eingeteilt werden.

Tabelle 4: Kategorien der akuten und der chronischen GvHD [79]

	Zeitpunkt nach HSCT oder DLI	Symptome der aGvHD	Symptome der cGvHD
aGvHD			
Klassische aGvHD	≤ Tag 100	ja	nein
Persistierende aGvHD, rezidivierende aGvHD, „late onset“ GvHD	> Tag 100	ja	nein
cGvHD			
Klassische GvHD	keine Zeitbegrenzung	nein	ja
Overlap-Syndrom	keine Zeitbegrenzung	ja	ja

Tabelle 5: Stadien- und Gradeinteilung der aGvHD [81, 82]

	Haut	Leber	Darm
Stadium			
1	Exanthem (<25% der KOF)	Bilirubin 2 - 3 mg/dl	Diarrhöen 500 - 1000 ml/Tag oder persistierende Nausea
2	Exanthem (25-50% der KOF)	Bilirubin 3 - 6 mg/dl	Diarrhöen 1000 - 1500 ml/Tag
3	Exanthem (>50% der KOF)	Bilirubin 6 - 15 mg/dl	Diarrhöen >1500 ml/Tag
4	Erythrodermie mit Blasenbildung	Bilirubin >15 mg/dl	Starke abdominale Schmerzen mit oder ohne Ileus
Grad			
I	Stadium 1 - 2	Stadium 0	Stadium 0
II	Stadium 3	oder Stadium 1	oder Stadium 1
III	-	Stadium 2 - 3	oder Stadium 2 - 4
IV	Stadium 4	oder Stadium 4	-

Die aGvHD der Haut kann zusätzlich noch nach Lerner et al [83] anhand histologischer Kriterien klassifiziert werden.

Tabelle 6: Einteilung der akuten GvHD nach dem histologischen Schweregrad [83]

Grad I	Vakuolisierung der Basalzellen, lymphozytäres Entzündungsinfiltrat in der oberen Dermis oder Epidermis
Grad II	Dyskeratose einzelner Keratinozyten, Exozytose von Lymphozyten in die unmittelbare Umgebung von nekrotischen Keratinozyten in der Epidermis („Satellitenphänomen“)
Grad III	beginnende Spaltbildung in der Basalmembran, teilweise Nekrose der Epidermis
Grad IV	komplette Abhebung der nekrotischen Epidermis

Eine größere Ausdehnung der Hautschädigung korreliert aber nicht immer mit einem höheren Schweregrad der aGvHD. Diese Erkenntnis führte zur Erstellung des IBMTR (International Bone Marrow Transplant Registry)-Severity-Indexes, der sich in der Praxis allerdings noch nicht durchgesetzt hat [84].

Tabelle 7: IBMTR-Severity-Index [84]

Stadium Haut	Stadium Darm/Leber	Grad
0	0	0
1	0	A
2	0	B
0 - 2	1	
0 - 2	2	
3	0 - 1	C
3	2	
0 - 3	3	
jedes Stadium	4	D

Eine Arbeit von MacMillan et al [85] kombinierte dann 2012 die Klassifikation nach Glucksberg et al [81] und modifiziert nach Przepiorka et al [82] mit dem IBMTR-Severity-Index [84].

Tabelle 8: GvHD-Score nach MacMillan et al [85]

		CIBMTR-Grad [84]			
		A	B	C	D
„Minnesota-Grad“ [81, 82]	I	IA	IB	IC	ID
	II	IIA	IIB	IIC	IID
	III	IIIA	IIIB	IIIC	IIID
	IV	IV A	IV B	IV C	IV D

aGvHD-
Standardrisiko

aGvHD-
Hochrisiko

Die chronische GvHD wurde nach einer Studie von Shulman et al [86] in limitierte und extensive Erkrankung eingeteilt. Die NIH entwickelte ein neues System, um die cGvHD in Abhängigkeit der Anzahl beteiligter Organe und des Schweregrades einteilen zu können [80].

1.7.3. Prophylaxe

Hauptverantwortliche für die Entstehung einer GvH sind die T-Zellen des Spenders. Ziel der GvHD-Prophylaxe ist daher die Unterdrückung der Immunantwort der T-Zellen durch Immunsuppression oder T-Zell-Depletion.

Für ein optimales Ergebnis der GvHD-Prophylaxe muss allerdings auch beachtet werden, dass die T-Zellen für ein erfolgreiches Engraftment, die Rekonstruktion des Immunsystems sowie über den GvL-Effekt für die Verhinderung eines Rezidivs der Grunderkrankung notwendig sind.

Als Standardprophylaxe nach HLA-identischer Transplantation stehen die Calcineurin-Inhibitoren Ciclosporin A und das Chemotherapeutikum Methotrexat zur Verfügung [87]. Diese Kombinationstherapie ist der CSA-Monotherapie weit überlegen, da die Inzidenz der akuten GvHD von 54% auf 33% gesenkt werden konnte [87].

Calcineurin-Inhibitoren wie CSA und FK506 (Tacrolimus, Prograf®) inaktivieren über die Bindung an den Rezeptor Cyclophylilin bzw. das FK-Bindungsprotein das Schlüsselenzym Calcineurin des T-Zell-pathways. Hierdurch wird letzten Endes die Produktion von IL-2 vermindert und somit die T-Zell-Aktivierung blockiert.

Nicht nur die Wirkungsweise, sondern auch die Nebenwirkungsprofile der beiden Präparate sind relativ ähnlich und umfassen Hypomagnesiämie, Hyperkaliämie, arterielle Hypertension und Nephrotoxizität. Aufgrund der Nephrotoxizität müssen bei beiden Medikamenten die Dosisspiegel überwacht werden.

Tacrolimus weist im Gegensatz zu CSA ein geringeres Bluthochdruckrisiko auf, scheint aber das Risiko für eine diabetische Stoffwechsellage zu erhöhen.

Das Risiko für venookklusive Erkrankungen sowie für neurotoxische Schäden ist in etwa gleich [88].

MTX ist ein Inhibitor der Dihydrofolatreduktase und damit der Nucleotidsynthese, der auch zur Behandlung akuter Leukämien eingesetzt wird und seit den sechziger Jahren des letzten Jahrhunderts als GvHD-Prophylaxe verwendet wird [13]. Aufgrund des erhöhten Risikos für Neutropenie und Mukositis (65%) wird Methotrexat inzwischen häufig durch Mycophenolatmofetil (MMF, CellCept®=CC) ersetzt, da in einer Studie ein weitaus geringeres Risiko für Mukositis (21%) und eine kürzere Zeit bis zum Neutrophilen-Engraftment (11 Tage im Gegensatz zu 18 Tagen) nachgewiesen werden konnten [89].

MMF hemmt die Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase (IMPDH) und somit die Purinbiosynthese [89]. Hierdurch wird die Proliferation der Lymphozyten behindert, die auf die Purinbiosynthese angewiesen sind. Nebenwirkungen sind neben Übelkeit und Erbrechen daher v.a. Anämie und Leukopenie [91, 92].

Ein weiteres Immunsuppressivum, das Tacrolimus strukturell sehr ähnlich ist, ist Sirolimus (SRL, Rapamycin, Rapamune®). Im Gegensatz zu FK506 hemmt es aber nicht das Calcineurin, sondern bildet einen Komplex mit FKBP12 (FK506 binding protein 12) und bindet dann das Protein mTOR (mammalian Target of Rapamycin), sodass es im Zellzyklus der T-Zellen zu einem G1-Zellzyklusarrest kommt [93].

Eine Studie von Groth et al [94] konnte zeigen, dass der Kreatininwert nach Gabe von Sirolimus nicht so stark anstieg wie nach der Verwendung von CSA. Auch das Risiko, einen Bluthochdruck zu entwickeln, sank von 33% auf 17% und Zahnfleischhyperplasien traten bei keinem Studienpatienten der Sirolimus-Gruppe auf. Allerdings stieg das Risiko für eine Hypertriglyzeridämie (von 12% auf 51%), eine Hypercholesterinämie (von 14% auf 44%), eine Thrombozytopenie (von 0% auf 37%) und eine Leukopenie (von 14% auf 39%).

Sirolimus in Kombination mit Tacrolimus scheint eine vielversprechende Alternative zur Kombinationstherapie Tacrolimus und MTX zu sein [95].

Außerdem steht mit Cyclophosphamid (CY) ein weiteres unspezifisches Immunsuppressivum zur Verfügung. CY hat eine alkylierende Wirkung und hemmt darüber die DNA-Replikation. Das Nebenwirkungsprofil von CY weist insbesonde-

re Leukopenie, Übelkeit, hämorrhagische Zystitis (prophylaktische Gabe von MESNA = 2-Mercaptoethansulfonat-Natrium möglich) und Infertilität auf.

Laut einer Studie von Kasamon et al zeigt eine hochdosierte Cyclophosphamid-Mono-Prophylaxe gute Ergebnisse in Bezug auf GvHD-Inzidenz und Outcome [96].

Desweiteren kann eine GvHD durch Senkung der T-Zell-Last im Transplantat verhindert werden [97]. Hierbei führt man entweder ex vivo eine Negativselektion von T-Zellen durch und eliminiert diese oder man sorgt durch eine Positivselektion von CD34⁺-Zellen für CD34⁺-reiche Transplantate.

In vivo ist die Verwendung von antizellulären Antikörpern zur T-Zell-Depletion möglich.

Seit den achtziger Jahren wird hierfür beispielsweise das Anti-Thymozyten-Globulin verwendet, das nach Immunisierung mit menschlichen Lymphozyten aus Pferden oder Kaninchen gewonnen wird. Dieses polyklonale Immunglobulin ist gegen Epitope auf T-Lymphozyten, natürlichen Killerzellen und anderen hämatopoetischen Zellen gerichtet und bewirkt eine komplementvermittelte lymphotoxische und weitere immunmodulierende Reaktionen [98].

Ein weiterer Antikörper ist Alemtuzumab (Mab-Campath®), der aus monoklonalen IgG_{1κ}-Antikörpern besteht, die das Glykoprotein CD52 auf Lymphozyten binden und so eine Zerstörung bewirken. CD52 wird nur auf Lymphozyten exprimiert, so dass dieser Antikörper hoch spezifisch auf Lymphozyten reagiert.

Alemtuzumab reduziert das GvHD-Risiko sehr stark, weist aber gleichzeitig eine erhöhte Inzidenz für eine Zytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung auf [99].

Kombinationstherapien wie z.B. die Hamburger Pentade [100] bestehend aus der Standardprophylaxe CSA und MTX erweitert durch ATG, Metronidazol und Pentaglobin konnten die GvHD-Inzidenz weiter senken und stellen somit effektive Prophylaxeverfahren dar.

1.7.4. Therapie

Der Goldstandard zur Therapie der GvHD sind Kortikosteroide wie z.B. Prednisolon unter Fortführung der posttransplant Immunsuppression z.B. mit CSA [101].

Die Wirksamkeit einer kombinierten Kortikosteroidtherapie mit z.B. IL2-Rezeptor-Antikörpern, ATG und TNF- α -Blockern wurde in verschiedenen Studien untersucht, kann die Wirksamkeit der Erstlinientherapie laut Martin et al aber nicht wesentlich verbessern und sollte daher nur in gut kontrollierten Studien und bei aGvHD-Hochrisikopatienten verwendet werden [101].

Ein Vergleich der zur Verfügung stehenden Zweitlinientherapien konnte hier keinen Goldstandard benennen. Die Auswahl der Therapie sollte daher in Ermangelung aussagekräftiger Studien individuell getroffen werden [101].

Als Zweitlinientherapien stehen laut Martin et al [101] verschiedene Agenzien zur Verfügung. Hierunter sind auch Substanzen wie MMF, Sirolimus, ATG [102] und Alemtuzumab, die ebenfalls in der GvHD-Prophylaxe verwendet werden (s. Kapitel 1.7.3.).

Weiterhin stehen Denileukin Difitox (DAB(389)IL-2, Ontak®), Infliximab (Remicade®), Etanercept (Enbrel®), Pentostatin (Nipant) und die extrakorporale Photopherese (ECP) zur Verfügung [101].

Denileukin Difitox ist ein rekombinantes Protein aus IL-2 und dem Diphtherietoxin. Das Protein bindet über den IL-2-Rezeptor an aktivierte T-Lymphozyten, über den dann das Diphtherietoxin in die Zelle aufgenommen wird und dort die Apoptose auslöst [103].

Der Antikörper Infliximab [104] und das Fusionsprotein Etanercept [105] sind TNF- α -Blocker, die über diese Blockierung das Auslösen von Entzündungsprozessen verhindern.

Pentostatin ist ein Purinanalogon und hemmt die T-Zell-Proliferation und -Funktion über eine Blockierung der Adenosindesaminase [106].

Basiliximab und Daclizumab binden an den IL-2-Rezeptor (CD25) aktivierter T-Zellen und blockieren somit die T-Zell-Proliferation [107, 108].

Häufig wird inzwischen eine ECP durchgeführt: Hierbei werden die Lymphozyten durch Zentrifugation vom Vollblut getrennt und zusammen mit der photosensibilisierenden Substanz 8-Methoxypsoralen (8-MOP) mit UV-Licht bestrahlt. Die Lymphozyten werden anschließend rückinfundiert [109]. In einer Studie konnte am Tierexperiment gezeigt werden, dass die ECP die Anzahl regulatorischer T-Zellen vermindert und darüber die GvHD therapiert [110].

Bei Patienten mit einer steroidresistenten GvHD kann zudem ein Therapieversuch mit mesenchymalen Stammzellen unternommen werden [111].

1.7.5. Faktoren für die Entwicklung der aGvHD

Wie bereits im Rahmen der Pathophysiologie der aGvHD erwähnt, sind die ausschlaggebenden Kriterien für die Entstehung einer aGvHD Inkompatibilitäten im Bereich des MHC und der mHags. Ebenso scheint eine AB0-Inkompatibilität [112] die Entwicklung einer aGvHD zu beeinflussen.

Ein weiterer Risikofaktor sind weibliche Spender, da deren gespendete Stammzellen die H-Y-Antigene eines männlichen Empfängers als fremd erkennen und so eine GvHD getriggert werden kann. Dieser Effekt kann durch eine vorhergehende Schwangerschaft der Spenderin verstärkt werden, da diese durch fetale Antigene alloimmunisiert wurde [113 - 116].

Die Art der Grunderkrankung, die Intensität des Konditionierungsregimes, die Art und Kompatibilität der Stammzellquelle und die GvHD-Prophylaxe scheinen nach aktueller Studienlage die ausschlaggebenden Risikofaktoren zu sein, die die Entwicklung der aGvHD maßgeblich beeinflussen [117].

Auch das Serum-C-reaktive Protein (CRP) vor dem Engraftment gibt Aufschluss über die Inzidenz der aGvHD, wobei hier beachtet werden muss, dass es sich um einen infektiös bedingten Anstieg handeln könnte [118].

1.7.6. Faktoren für das Outcome der aGvHD

In den letzten Jahren haben mehrere Studien die Signifikanz prädiktiver Faktoren der aGvHD untersucht.

So hat der maximal beobachtete aGvHD-Grad einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der betroffenen Patienten [119].

Desweiteren zeigt die Studie von Jagasia et al [117] eine Korrelation zwischen der Art der Grunderkrankung, der Intensität des Konditionierungsregimes, der Art und Kompatibilität der Stammzellquelle und der GvHD-Prophylaxe mit dem Schweregrad der aGvHD auf.

Ebenso gibt es auf Genebene Faktoren, die als frühzeitiges Testverfahren das Outcome einer aGvHD bestimmen könnten. Hierzu zählt einerseits ein Genotyp des Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten (IL-1Ra), der vermehrt bei Patienten mit einer milden aGvHD (Grad 0 - II) vorkommt [120]. Ebenso nimmt man an, dass das Allel TNF2 mit einer schweren aGvHD einhergeht [121]. Allerdings war in dieser Studie der Großteil der Spender Familienspender, sodass eine wirkliche Aussagekraft nur angenommen wird, aber noch nicht bewiesen ist.

Die Faktoren auf Genebene scheinen zwar eine gewisse Relevanz für die Fragestellung bezüglich der Prognose der aGvHD zu haben, allerdings zeigt sich bei den hier genannten Faktoren die Problematik der Praktikabilität:

Der maximal beobachtete aGvHD-Grad gibt zwar einen Hinweis auf das Outcome der aGvHD, ist aber zum Einleiten einer adäquaten Therapie gerade bei einer schweren aGvHD nicht früh genug eindeutig ausmachbar.

Die genetischen Faktoren sind zwar früh genug abrufbar, um sich auf einen möglicherweise komplizierten Verlauf der Erkrankung einzurichten, sind aber in der Diagnostik sehr aufwändig.

Fäkale Marker wie Calprotectin und Alpha-1 Antitrypsin hingegen sind zwar prognostisch für das Ansprechen auf die Therapie, aber nicht für das initiale Staging der aGvHD [122]. Gleiches gilt für das Protein Regenerating islet-derived 3-alpha (REG3) [123].

Es besteht somit die Notwendigkeit frühzeitig aussagekräftiger Faktoren, die möglichst einfach und günstig zu erheben sind, damit diese sich im klinischen Alltag etablieren können.

Eine Studie von A.R. Rezvani et al [124] zeigt nun den Serumalbuminspiegel als Biomarker für die Schwere und das Outcome der aGvHD auf. Weiterhin korreliert ein Anstieg des TNF Rezeptor 1 mit der Inzidenz und dem Ausmaß der aGvHD [125].

1.8. Albumin

Albumine sind hepatisch gebildete, globuläre Transportproteine, die mit einer hohen Wasserbindungsfähigkeit für den kolloidosmotischen Druck im Blut verantwortlich sind und eine Aminosäurereserve des menschlichen Organismus darstellen.

Mit fast 60% stellen die Albumine den Hauptteil der Serumproteine.

Der Normwert des Serumalbumins liegt bei 35 - 45g/l. Im Rahmen akuter Entzündungen wird die Albuminsynthese zugunsten der Synthese der Akut-Phase-Proteine in der Leber gehemmt, sodass es zu einem Abfall des Serumalbuminspiegels kommt und Albumin somit als Anti-Akute-Phase-Protein gewertet werden kann [126]. Der Abbau von Albumin erfolgt über die Nieren, den Gastrointestinaltrakt und die Leber [127]. Ebenso ist aber auch ein Verlust über die Haut möglich [128].

Die Studie von Rezvani et al [124] aus dem Jahr 2011 zeigt, dass ein Serumalbuminspiegelabfall von $\geq 0,5$ g/dl im Zeitraum zwischen der Transplantation und dem Einsetzen der aGvhd-Therapie mit einer hohen Wahrscheinlichkeit die Entwicklung einer schweren aGvhd voraussagt. Patienten mit einem Abfall von mehr als 0,5 g/dl zeigten nach 6 Monaten ein Überleben von 64% im Gegensatz zu 83% der Patienten ohne diesen starken Abfall.

Allerdings wurden in dieser Studie nur Patienten mit Zustand nach einer nicht-myeloablativen Konditionierung untersucht. Die Autoren gingen davon aus, dass es bei Patienten mit Z.n. einer myeloablativen Konditionierung aufgrund der auftretenden Mukositis zu einem erheblichen Verlust von Albumin über den Darm kommt, sodass das Serumalbumin dann in diesem Patientenkollektiv keinen prognostischen Wert mehr hätte.

Eine zweite Studie [129] erklärt das Serumalbuminlevel am Tag 5 nach Beginn einer aGvHD-Therapie mit Corticosteroiden als prognostischen Faktor der gastrointestinalen aGvHD bei Kindern. In dieser Studie wird der Serumalbumin-Medianwert der Patienten mit 3mg/dl angegeben; es ist hierbei von einem systematischen Fehler und einem richtigen Wert von 3g/dl auszugehen. Die Autoren beschreiben somit einen Serumalbuminspiegel von ≤ 3 g/dl am fünften Tag nach Beginn der Corticosteroidtherapie als prädiktiven Faktor für ein erhöhtes Risiko einer nicht-rezidivbedingten Mortalität und einem erniedrigten Gesamtüberleben bei Kindern nach allogener SCT mit gastrointestinaler aGvHD.

1.9. Zielsetzung

Im Rahmen dieser Arbeit sollen die prognostischen Faktoren für das Überleben von Patienten mit einer aGvHD weiter untersucht werden, wobei ein besonderes Augenmerk dem Serumalbuminspiegel gilt.

2. Patienten und Methoden

Für die vorliegende Arbeit wurden retrospektiv die Krankheitsverläufe von 495 Patienten analysiert und ausgewertet.

Das Patientenkollektiv besteht aus n=495 erwachsenen Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen, die im Zeitraum von 2005 bis 2009 in der Interdisziplinären Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf transplantiert und nachbetreut wurden.

Im Patientenkollektiv entwickelten 308 Patienten nach der Transplantation eine aGvHD, sodass sich alle weiteren Berechnungen auf diese Patientengruppe beziehen.

Die Datenerhebung erfolgte aus den stationären und ambulanten Akten der Patienten.

2.1. Patienten und Spender

Im Patientenkollektiv waren 144 Patienten weiblich (46,8 %) und 164 männlich (53,2 %).

Für das Geschlecht der Spender waren nur 306 Fälle auswertbar. Somit erhielten 118 (38,6%) Patienten ihr Transplant von einem weiblichen Spender und 188 (61,4%) von einem männlichen. Dabei erhielten 192 (62,75 %) Patienten das Transplantat von einem gleichgeschlechtlichen Spender.

Der jüngste Patient war 18 Jahre alt und der älteste 75. Das mediane Patientenalter lag bei 52 Jahren im Gegensatz zu 40 Jahren beim Spenderkollektiv. Der jüngste Spender war 17 Jahre alt und der älteste 69.

Aus der Gesamtpatientengruppe erhielten 248 (80,5%) Personen ihr Transplant von einem unverwandten Spender, während für 60 (19,5%) ein Familienspender gefunden werden konnte.

Als Grunderkrankung lag bei 141 (45,78%) Patienten eine akute oder chronische Leukämie vor, 77 (25 %) waren an einem malignen Lymphom erkrankt, 43 (13,96%) an einer chronisch myeloproliferativen Erkrankung, 38 (12,34%) an einem myelodysplastischen Syndrom und 9 (2,92%) an einer nicht-malignen Grunderkrankung.

Die Patienten wurden nach ihren Grunderkrankungen in eine Standardrisiko- und eine Hochrisikogruppe unterteilt (Tabelle 9). 101 Patienten (32,8%) zeigten ein Standardrisiko, während 207 (67,2%) Patienten zur Hochrisikogruppe gehörten.

Tabelle 9: Einteilung nach Grunderkrankung

Standardrisiko	Hochrisiko
ALL, AML	NHL
- erste komplette Remission (CR1)	HD
CML	MM
- erste chronische Phase (CP1)	Amyloidose
- gesteigerte Phase (AP)	Plasmazelleukämie PZL
MDS	CLL
- refraktäre Anämie (RA)	RA mit Blastenüberschuss (RAEB)
- refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS)	RA EB in Transformation (RAEBt)
Schwere aplastische Anämie (SAA)	AML, ALL, CML
Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)	- fortgeschrittenes Stadium
Osteomyelofibrose (OMF) ohne Transformation	

Von 307 Patienten waren 130 (42,3 %) CMV-negativ und 177 (57,7%) CMV-positiv, während sich bei 306 Spendern 136 (44,4%) CMV-negative und 170 (55,6%) CMV-positive Personen fanden.

Für 305 Transplantationen hieß dies, dass für 36 (11,8%) der CMV-negativen Patienten kein CMV-negativer Spender gefunden werden konnte, während 230 (75,4%) Patienten mit einem Transplantat eines CMV-Status-identischen Spenders transplantiert werden konnten.

39 CMV-positive Patienten (12,8%) erhielten ein Transplantat eines CMV-negativen Spenders.

Tabelle 10: Patienten- und Spendercharakteristika - Häufigkeiten und Verteilung

Faktor	N	%	Median (range)
Patientenkollektiv	308	100	
Patientengeschlecht			
weiblich	144	46,8	
männlich	164	53,2	
Spendergeschlecht			
weiblich	118	38,6	
männlich	188	61,4	
Patientenalter			52,3 (17,5 - 75)
Patientenalter gruppiert			
≤ 52 J.	153	49,7	
≥ 52 J.	155	50,3	
Spenderalter			40 (17 - 69)
Spender			
Familienspender	60	19,5	
Fremdspender	248	80,5	
Konstellation Patient/Spender			
m/m	119	38,9	
m/f	44	14,4	
f/m	70	22,9	
f/f	73	23,9	
CMV-Status Patient			
negativ	130	42,3	
positiv	177	57,7	

Fortsetzung Tabelle 10

Faktor	N	%	Median (range)
CMV-Status Spender			
negativ	136	44,4	
positive	170	55,6	
CMV-Konstellation Patient/Spender			
neg/neg	97	1,8	
neg/pos	36	11,8	
pos/pos	133	43,6	
pos/neg	39	12,8	
Grunderkrankung			
Leukämie	141	45,78	
malignes Lymphom	77	25	
MPN	43	13,96	
MDS	38	12,34	
nicht-maligne Erkrankung	9	2,92	
Risiko			
Standardrisiko	101	32,8	
Hochrisiko	207	67,2	

Von den 308 Patienten verstarben 137 (44,5%) im Beobachtungszeitraum. 32 Patienten (23,4%) verstarben an einer GvHD, 2 (1,5%) an einer Blutung, 25 (18,3%) an einem Infekt, 3 (2,2%) an einer PTLD (Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder), 65 (47,4%) an einem Rezidiv, 4 (2,9%) an einer Toxoplasmose und 6 (4,4%) verstarben an sonstigen oder unklaren Komplikationen. Bei 72 der Verstorbenen (52,6%) war der Tod transplantationsbedingt (transplantation-related mortality, TRM). Dies waren 23,4% der Gesamtpopulation.

Tabelle 11: Patientencharakteristika - Todesfälle

Faktor	n	%
Tod		
ja	137	44,5
nein	171	55,5
TRM		
ja	72	23,4
nein	236	76,6

Tabelle 12: Patientencharakteristika - Todesursachen

Todesursache	n	%	% der Gesamtpopulation
GvHD	32	23,4	10,4
Blutung	2	1,5	0,6
Infekt	25	18,3	8,1
PTLD	3	2,2	1,0
Rezidiv	65	47,4	21,1
Toxoplasmose	4	2,9	1,3
sonstige/unklar	6	4,4	1,9

2.2. Charakteristiken des Transplantats

In 15 (4,87%) Fällen erfolgte eine Knochenmarktransplantation, während bei 291 (94,48%) Patienten eine periphere Stammzelltransplantation erfolgte. Eine Nabelschnurbluttransplantation erfolgte im Patientenkollektiv nur in 2 (0,65%) Fällen.

Bei 305 Patienten konnte eine Aussage über die AB0-Blutgruppen-Kompabilität mit dem Spender getroffen werden. 131 (43%) der Patienten konnten blutgruppen-identisch transplantiert werden, während das Transplantat bei 174 (57%) Patienten von einem inkompatiblen Spender kam. Hierbei lag bei 94 (54,02%) Patienten eine Major-Inkompatibilität vor, also Antikörper gegen Antigene auf den Spendererythrozyten, während bei 80 (45,98%) Patienten eine Minor-Inkompatibilität, d.h. Antikörper des Spenders gegen die Empfängererythrozyten, vorlag.

188 (61 %) Patienten erhielten ihr Transplantat von HLA-A-, -B-, -C-, -DRB1- oder -DRQ1-gematchten Spendern. Bei 120 (39 %) Transplantaten lag ein HLA-Mismatch vor.

Die Anzahl der CD34⁺-Zellen lag im Patientenkollektiv zwischen $0,07 \cdot 10^6/\text{kgKG}$ und $18,63 \cdot 10^6/\text{kgKG}$. Der Median befand sich bei $6,86 \cdot 10^6$ Zellen/kgKG.

Tabelle 13: Charakteristiken des Transplantats

Faktor	n	%	Median (range)
HLA			
match	188	61	
mismatch	120	39	
Stammzellquelle			
KM	15	4,9	
PBSC	291	95,1	
Cord Blood	2	0,6	
AB0			
identisch	131	43	
nicht-identisch	174	57	
Major	94	54,02	
Minor	80	45,98	
CD 34 ⁺ -Zellen (x*10 ⁶ /kgKG)			6,9 (0,07 - 18,63)

2.3. Konditionierung

Alle Patienten des Kollektivs erhielten vor der Transplantation eine Konditionierungstherapie. Diese war bei 54 (17,53 %) Personen TBI-basiert und bei 254 (82,47%) chemobasiert; hiervon erhielten 70,1% (178 Patienten) eine busulfanbasierte Therapie.

Die TBI-Dosis variierte bei der TBI-basierten Therapie zwischen 2 Gy und 12 Gy. Die Dosis von 12 Gy entsprach hierbei einer Konditionierung nach Standardregime, während mit 2 Gy, 4 Gy oder 8 Gy eine dosisreduzierte Therapie durchgeführt wurde.

Bei den busulfanbasierten Konditionierungen schwankte die Dosis zwischen 3,2 mg/kgKG i.v. und 16 mg/kgKG i.v. Zwei Patienten erhielten eine Busulfandosis von 8,0 mg per os (p.o.).

Die Busulfandosis liegt bei der Standardkonditionierung bei min. 14 mg/kgKG p.o. oder 11,2 mg/kgKG i.v.

Somit erhielten insgesamt 123 (39,9%) Patienten eine Konditionierung nach dem Standardregime, während die Konditionierung bei 185 (60,1%) Patienten dosisreduziert durchgeführt wurde.

Als Chemotherapeutika erhielten die Patienten Busulfan, Cyclophosphamid, Etoposid, Melphalan, Fludarabin, Amsacrin, Cytarabin, Rituximab, Clofarabin, Idarubicin, Thiotepa oder Treosulfan.

Tabelle 14: Konditionierung

Faktor	n	%
Konditionierung		
TBI-basiert	54	17,53
chemobasiert	254	82,47
busulfanbasiert	178	70,1
TBI		
2 Gy	9	16,7
4 Gy	29	53,7
8 Gy	1	1,9
12 Gy	15	27,8
Konditionierungsregime		
RIC	185	60,1
SIC	123	39,9

2.4. Engraftment

Das Engraftment zeigt ein Anwachsen des Transplantats und somit das Ende der Aplasie an. Eine ausreichende Bildung neuer Blutzellen (Leukozyten, Thrombozyten, Erythrozyten) ist jetzt möglich und es bedarf keiner Substitution mehr.

Für das Leukozyten-Engraftment müssen über 3 Tage mehr als 1000 Zellen/ μ l vorhanden sein, während ein Thrombozyten-Engraftment erreicht ist, wenn 20 000 Zellen/ μ l über mehrere aufeinander folgende Tage vorliegen und die letzte Gabe von Thrombozyten-Konzentraten mindestens 3 Tage zurück liegt.

Alle 308 untersuchten Patienten zeigten ein Leukozyten-Engraftment zwischen dem 8. und 32. Posttransplantationstag. Der Median lag hierbei bei 13 Tagen.

Für 265 eingeschlossene Patienten lag der Median des Thrombozyten-Engraftments beim 15. Posttransplantationstag.

Tabelle 15: Engraftment

Faktor	Median (range)
Leukozyten-Engraftment (Tage)	13 (8 - 32)
Thrombozyten-Engraftment (Tage)	15 (5 - 419)

2.5. aGvH-Management - Prophylaxe, Gradeinteilung und Therapie

Die GvH-Prophylaxe erfolgte in 121 (39%) Fällen mit der kombinierten Gabe von Ciclosporin A und Methotrexat. Bei 174 (56 %) Patienten wurde das MTX durch Mycophenolatmofetil ersetzt. 13 (4 %) Patienten erhielten eine andere Kombinationsprophylaxe z.T. mit Tacrolimus oder Sirolimus ergänzt.

261 (84,7%) Patienten bekamen ein ATG. Davon erhielten 163 (62,5%) das ATG Fresenius und 98 (37,5%) das ATG Merieux.

Das ATG Fresenius wurde als Gesamtdosis im Bereich von 20 mg/kgKG bis 90 mg/kgKG verabreicht, während das ATG Merieux in einer Gesamtdosis von 1,5 mg/kgKG bis 8 mg/kgKG gegeben wurde.

Die akute GvHD wurde primär mit Urbason und sekundär mit Tacrolimus, Mycophenolatmofetil, Basiliximab oder Sirolimus behandelt.

Die Gradeinteilung der akuten GvHD erfolgte nach dem Schema von Glucksberg [81] modifiziert durch Przepiorka et al [82].

308 Patienten entwickelten nach der Transplantation eine aGvHD, im Median 21 Tage (Range 5 bis 104) nach der Transplantation. 118 Patienten (38,3%) zeigten initial eine Grad I-aGvHD, 127 (41,2%) eine Grad II-aGvHD, 48 (15,6%) eine Grad III-aGvHD und 15 Patienten (4,9%) entwickelten eine Grad IV-aGvHD.

Somit wiesen 190 (61,7%) Patienten eine aGvHD zwischen Grad II und Grad IV und 63 (20,5%) eine aGvHD Grad III bis IV auf.

Ausgehend von den 308 aGvHD-Patienten konnte für 290 das Ansprechen auf die Cortisontherapie am Tag 28 ausgewertet werden.

Hierbei zeigten 171 Patienten (55,5%) eine komplette Remission von der aGvHD, während es bei 65 (21,1%) zu einer partiellen Remission, also einer Besserung der Symptomatik ohne Normalisierung, kam. 50 Patienten (16,2%) wiesen unter der Therapie ein Fortschreiten der Erkrankung bzw. ein Nichtansprechen auf die Therapie auf. Bei 4 Patienten (1,3%) war zunächst eine Remission und dann eine Neumanifestation der aGvHD innerhalb von 28 Tagen erkennbar.

261 (84,7%) Patienten erhielten ein ATG, während 47 (15,3%) keines bekamen.

Tabelle 16: aGvH-Management

Faktor	N	%	Median (range)
GvH-Prophylaxe			
CSA + MTX	121	39	
CSA + MMF	174	56	
andere Kombination	13	4	
initialer aGvHD-Gesamtgrad			
I	118	38,3	
II	127	41,2	
III	48	15,6	
IV	15	4,9	
Initialer aGvHD-Gesamtgrad gruppiert			
I - IV	308	100	
II - IV	190	61,7	
III - IV	63	20,5	
Tag der aGvHD-Diagnose			21 (5 - 104)
Ansprechen am Tag +28 auf Therapie			
komplette Remission	171	59	
partielle Remission	65	22,4	
Progress/Non-response	50	17,2	
Remission + Neumanifestation	4	1,4	
ATG			
nein	47	15,3	
ja	261	84,7	
ATG Fresenius	163	62,45	
ATG Merieux	98	37,55	

Fortsetzung Tabelle 16

Faktor	N	%	Median (range)
ATG-Gesamtdosis			
ATG Fresenius (mg/kgKG)			43,5 (20 - 90)
ATG Merieux (mg/kgKG)			4 (1,5 - 8)

2.6. Albumin

Der maximale Albuminspiegel der Patienten vor Diagnosestellung der aGvHD lag im Mittel bei 35 g/l (Range 14 - 49 g/l) und zum Zeitpunkt der aGvHD-Diagnose im Mittel bei 35 g/l (Range 18 - 47 g/l).

Der maximale Wert vor der aGvHD-Diagnose lag bei 19 Patienten (6,7%) zwischen 14 g/l und 29 g/l, bei 118 Patienten (41,8%) zwischen 30 g/l und 34 g/l und bei 145 Patienten (51,4%) über 34 g/l. Der Albuminwert zum Zeitpunkt der aGvHD-Diagnose war bei 51 Patienten (18%) zwischen 18 g/l und 29 g/l, bei 87 Patienten (30,7%) zwischen 30 g/l und 34 g/l und bei 145 Patienten (51,2%) bei über 34 g/l. Der Verlauf des Albuminspiegels bis zum Zeitpunkt der aGvHD-Diagnose zeigte bei 22 Patienten (7,9%) einen gleich bleibenden Spiegel, bei 154 Patienten (55,4%) einen Abfall und bei 102 Patienten (36,7%) einen Anstieg.

154 (55,4%) der Patienten wiesen einen Albuminspiegelabfall von mindestens 0,5 g/l auf und 124 (44,6%) einen Abfall von weniger als 0,5 g/l bzw. keinen Abfall oder einen Anstieg.

Tabelle 17: Albumin

Faktor	n	%	Median (range)
Albumin-Spiegel			
max. Wert vor aGvHD (g/l)			35 (14 - 49)
Wert z.Z. der aGvHD-ED (g/l)			35 (18 - 47)
Differenz (g/l)			-1 (-18 - 15)
Albumin-Spiegel-Änderung			
gleich bleibend	22	7,9	
gesunken	154	55,4	
gestiegen	102	36,7	
max. Albuminspiegel vor aGvHD-ED (g/l)			
14 - 29	19	6,7	
30 - 34	118	41,8	
> 34	145	51,4	
Albuminspiegel z.Z der aGvHD-ED (g/l)			
18 - 29	51	18	
30 - 34	87	30,7	
> 34	145	51,2	
Albuminspiegel z.Z der aGvHD-ED (g/l)			
18 - 29	51	18,02	
≥ 30	232	81,98	
Albuminspiegel z.Z der aGvHD-ED (g/l)			
18 - 34	138	48,76	
> 34	145	51,24	
Albuminspiegel z.Z der aGvHD-ED (g/l)			
≤34	138	48,76	
> 34	145	51,24	

Fortsetzung Tabelle 17

Faktor	n	%	Median (range)
Albuminspiegel-Senkung			
$\leq -0,5\text{g/l}$	154	55,4	
$> -0,5\text{g/l}$	124	44,6	
Albuminspiegel-Senkung			
$\leq -5\text{g/l}$	41	14,7	
$> -5\text{g/l}$	237	85,3	

2.7. Statistik

Die Zusammenstellung der Daten erfolgte zunächst in einer Excel-Tabelle. Anschließend wurde diese in IBM SPSS Version 19 (SPSS Inc. 444 North Michigan Avenue, Chicago, IL 60611) übertragen und ausgewertet.

Die letzte Aktualisierung der Daten erfolgte am 02.07.2012.

Die Beobachtungszeit schloss den Zeitraum zwischen Transplantation und dem letzten Untersuchungsdatum bzw. dem Auftreten eines Ereignisses ein. Als Ereignis wurden alle Todesfälle sowie Rezidive gewertet.

Die Charakteristiken der Spender und Patienten wurden bei kategorialen Variablen als Häufigkeiten und kontinuierlichen Variablen als Streuung (Median, Range) angegeben.

Gruppenvergleiche erfolgten durch den Chi-Quadrat-Test.

Für die univariante Analyse der Überlebensrate wurden Kaplan-Meier-Kurven und der Log-Rank-Test (Mantel-Cox) verwendet.

In die Analyse wurden das Patientengeschlecht, das Spendergeschlecht, die Patienten-/Spendergeschlecht-Konstellation, das Patientenalter, das Spenderalter, die Art der Spende (Familien-/Fremdspende), das HLA-Match, die Stammzellquelle, der CMV-Status des Patienten, der CMV-Status des Spenders, die CMV-Patient-/Spender-Konstellation, die Risikogruppe, das RI-/SI-Konditionierungsregime, die TBI-Konditionierung, die ATG-Therapie, die Art des ATGs, die Veränderung des Albuminspiegels, der maximale Albuminspiegel vor Auftreten der aGvHD, der Albuminspiegel zum Zeitpunkt der aGvHD-Diagnose, der initiale aGvHD-Gesamtgrad und das Ansprechen auf GvHD-Therapie am Tag +28 eingeschlossen.

Die Faktoren, welche das Gesamtüberleben in der univarianten Analyse signifikant ($p < 0,05$) beeinflusst hatten, wurden dann im nächsten Schritt in die multivariante Analyse inkludiert. Die Auswertung erfolgte mittels Cox-Regression und Rückwärtselimination.

Die Ergebnisse wurden als relative Risiken im Vergleich zu einer Referenzgruppe dargestellt.

Alle verwendeten Konfidenzintervalle schließen das Konfidenzniveau von 95% ein.

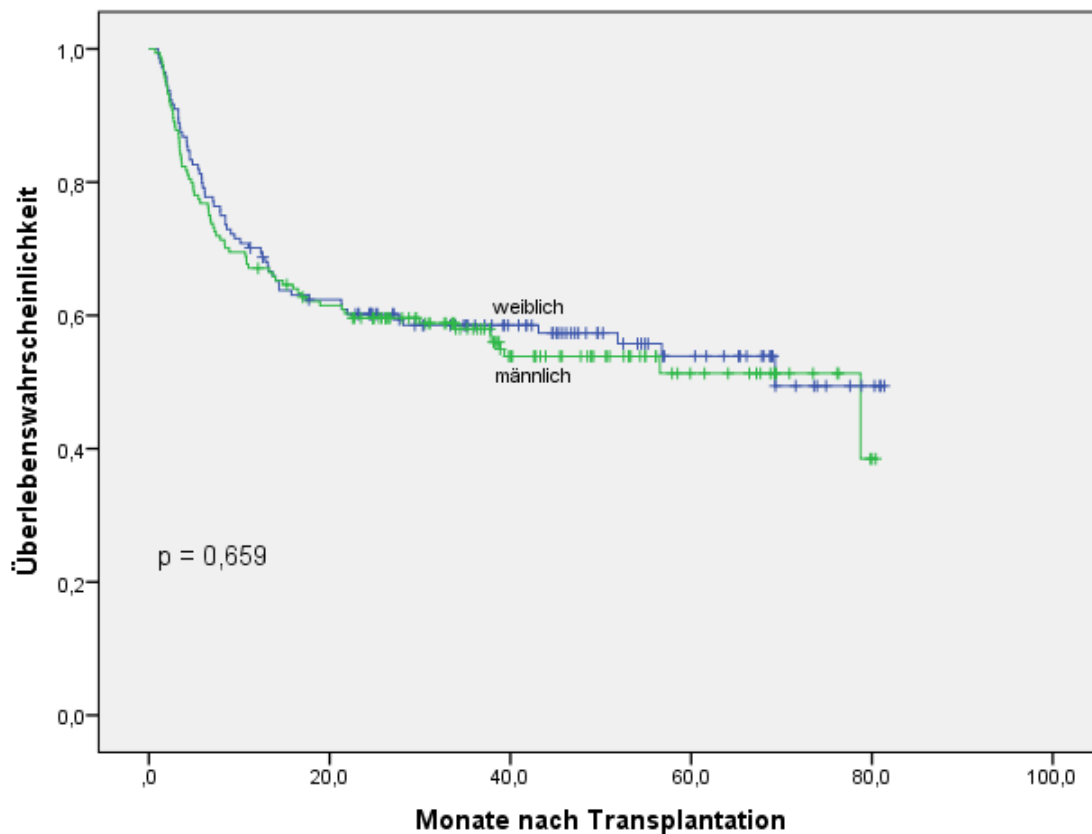
3. Ergebnisse

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der univarianten Analyse in Bezug auf das Überleben dargelegt.

3.1. Patienten

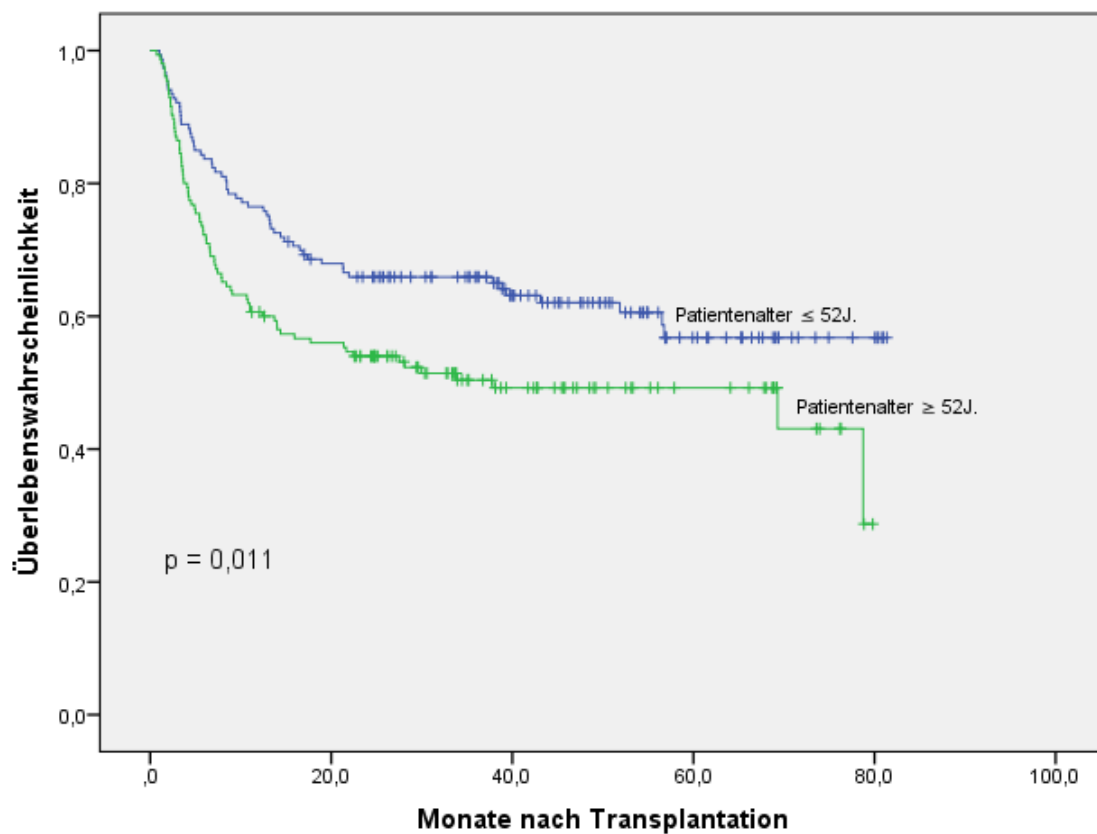
Die Überlebensrate bei Patienten mit aGvHD unterschied sich in der Beobachtungsgruppe hinsichtlich des Geschlechtes ($\chi^2=0,194$, $p=0,659$) nicht. Die 5-Jahresüberlebensrate betrug bei den Frauen 54% (CI 45% - 63%) und bei den Männern 51% (CI 42% - 60%).

Abbildung 1: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Geschlecht des Patienten



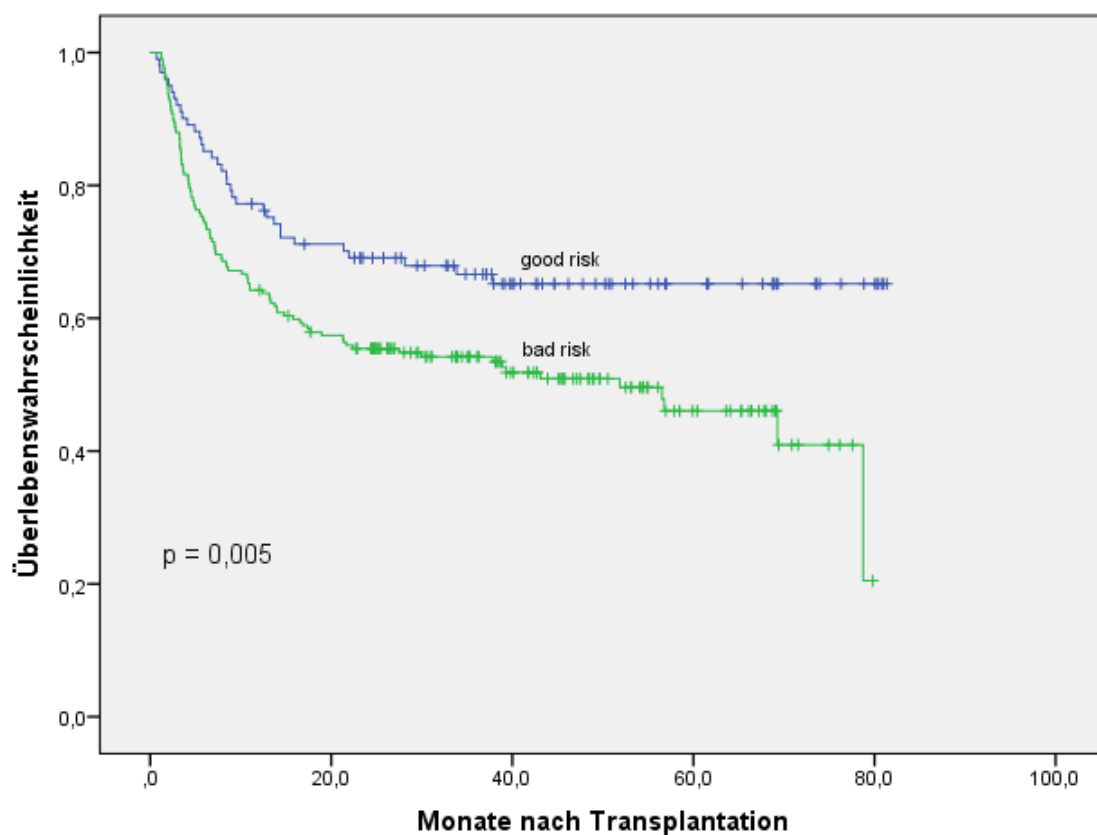
Einen Effekt zeigte das Alter des Patienten ($X^2=6,407$, $p=0,011$). In der Patientengruppe, der unter 52-jährigen lag die 5-Jahresüberlebensrate bei 57% (CI 48% - 66%), wohingegen sie bei den über 52-jährigen bei 49% (CI 41% - 57%) lag.

Abbildung 2: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Patientenalter



Patienten, die nach der Risikoeinstufung ein Standardrisiko hatten, zeigten eine 5-Jahresüberlebensrate von 65% (CI 55% - 75%). Im Gegensatz dazu belief sich diese bei den Patienten mit einem Hochrisiko auf 46% (CI 38% - 54%), womit die Risikoeinstufung sehr signifikant für das Überleben war ($X^2=7,746$, $p=0,005$).

Abbildung 3: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Risiko der Grunderkrankung



Auch der CMV-Status des Patienten zeigte eine signifikante Relevanz für das Überleben ($X^2=6,514$, $p=0,011$): Patienten mit einem negativen CMV-Status zeigten eine 5-Jahresüberlebensrate von 60% (CI 50% - 70%) im Gegensatz zu 47% (CI 39% - 55%) bei Patienten mit einem positiven CMV-Status.

Abbildung 4: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom CMV-Status des Patienten

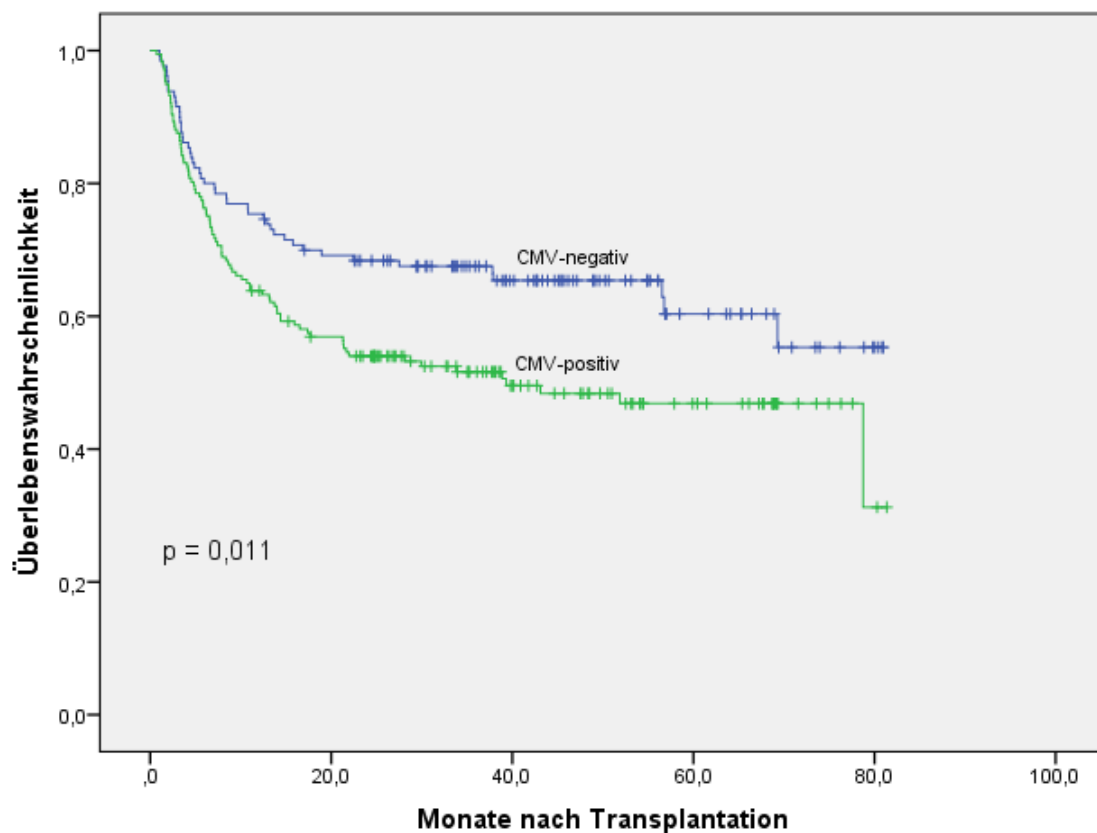


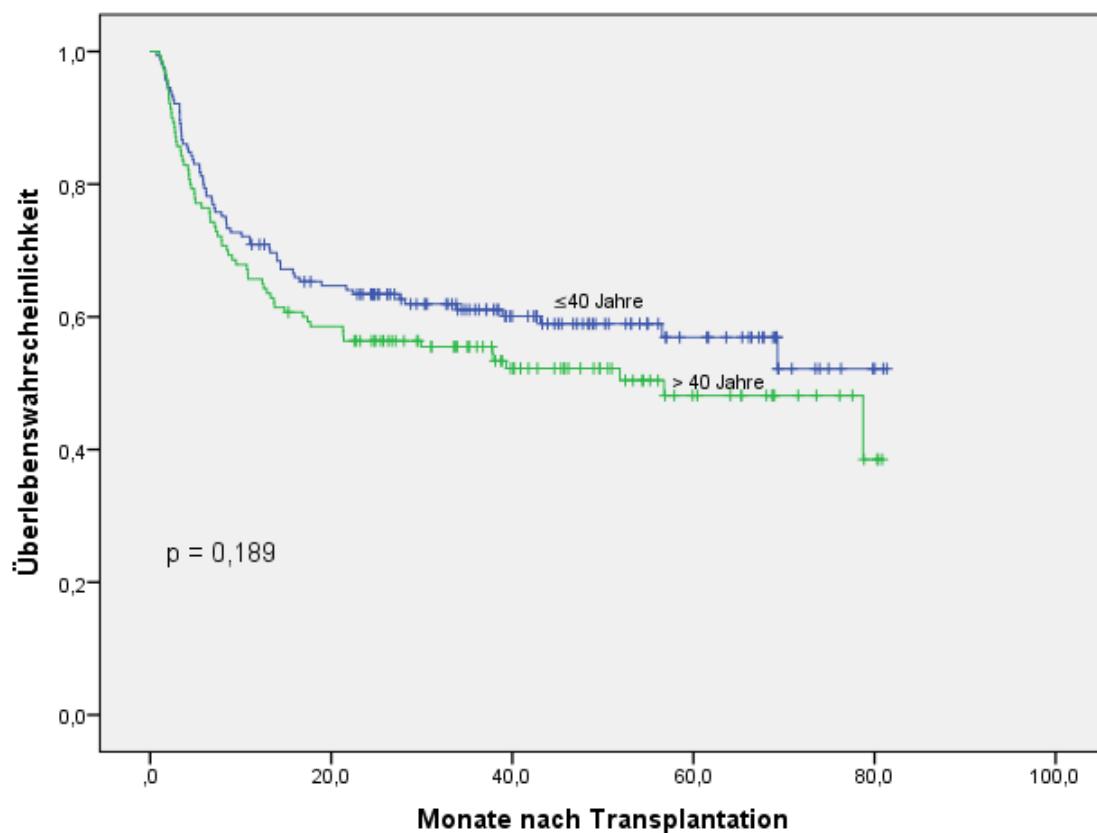
Tabelle 18: Patientencharakteristika - Overall Survival

Faktor	5-JÜ (%)	95%-CI (%)	Chi-Quadrat	P
Patientengeschlecht			0,194	0,659
weiblich	54	45 - 63		
männlich	51	42 - 60		
Patientenalter			6,407	0,011
≤ 52 Jahre	57	48 - 66		
> 52 Jahre	49	41 - 57		
Risiko			7,745	0,005
Standardrisiko	65	55 - 75		
Hochrisiko	46	38 - 54		
CMV-Status Patient			6,514	0,011
negativ	60	50 - 70		
positiv	47	39 - 55		

3.2. Spender

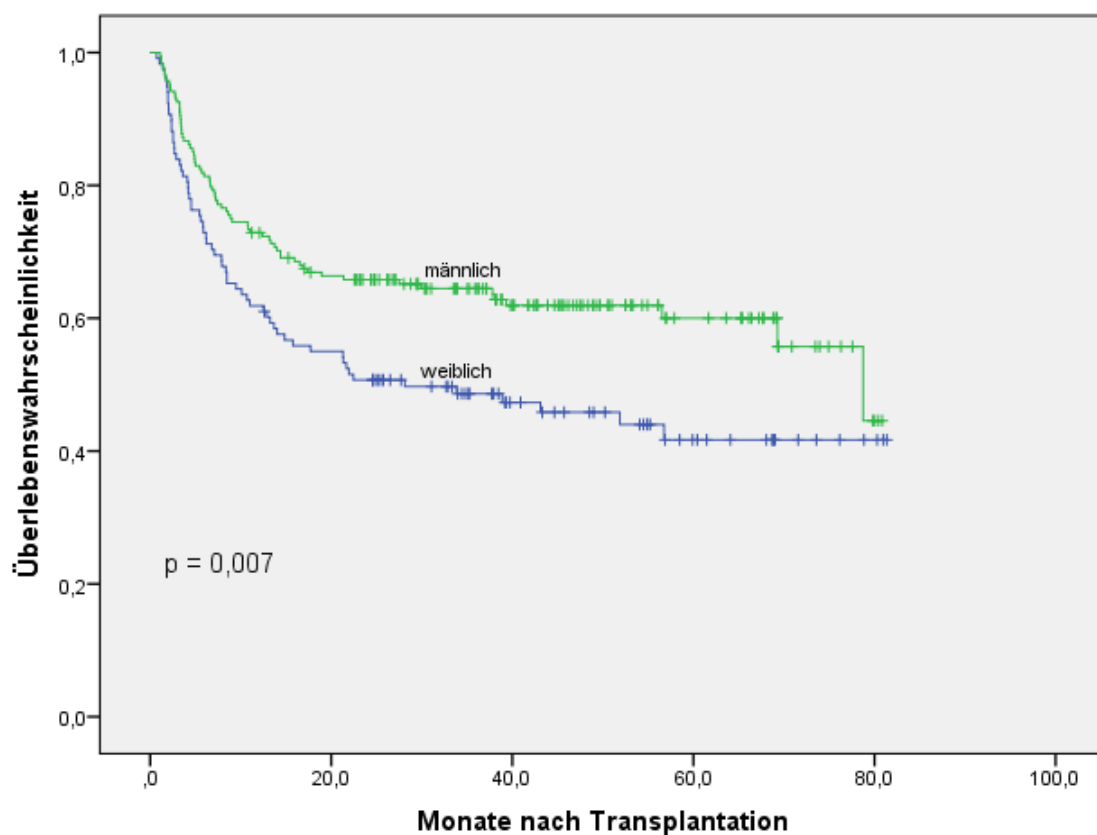
Das Alter des Spenders hatte keinen Einfluss auf das Überleben der Patienten ($\chi^2=1,723$, $p=0,189$): Die 5-Jahresüberlebensrate lag hier sowohl bei den Spendern ≤ 40 Jahren und >40 Jahren bei ca. 57% (CI 48% - 66%) und 48% (CI 38% - 58%).

Abbildung 5: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Spenderalter



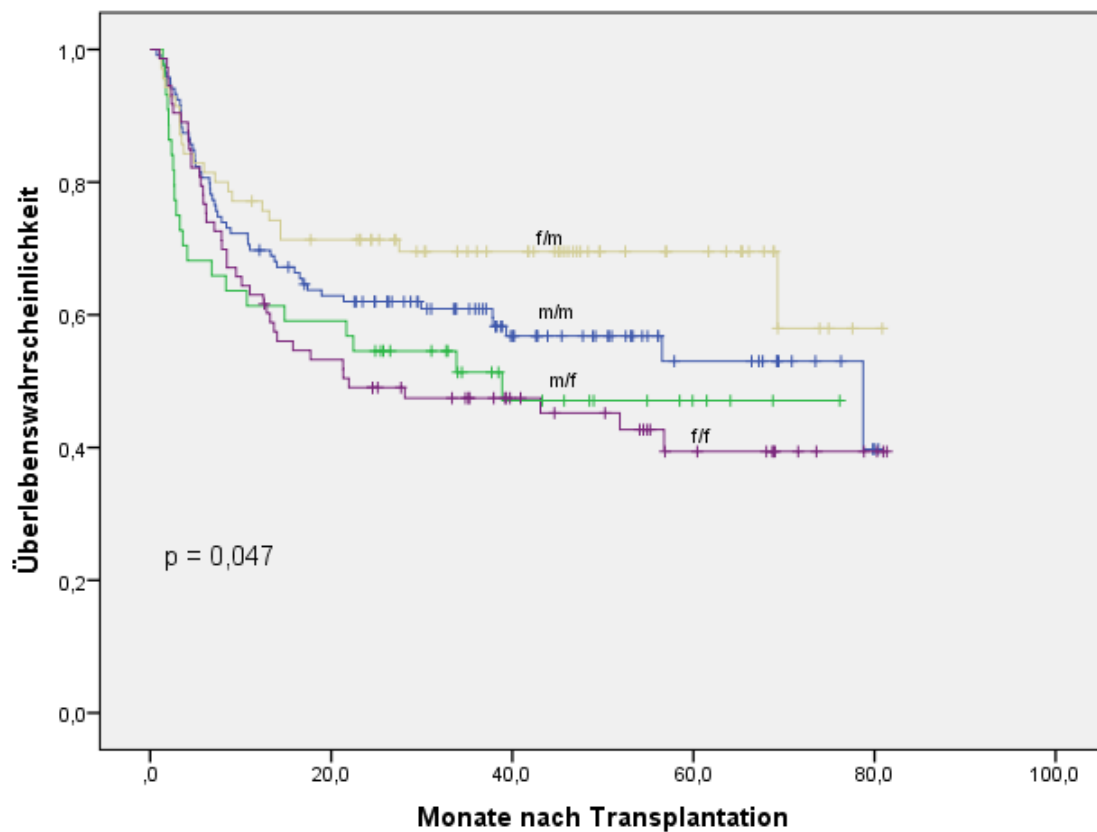
Einen sehr signifikanten Unterschied machte allerdings das Geschlecht des Spenders aus ($X^2=7,158$, $p=0,007$). So zeigten Patienten mit einem weiblichen Spender eine 5-Jahresüberlebensrate von nur 42% (CI 32% - 52%), im Gegensatz zu 60% (CI 52% - 68%) bei den Patienten mit einem männlichen Spender.

Abbildung 6: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Geschlecht des Spenders



Die 5-Jahresüberlebensrate in Abhängigkeit von der Konstellation Empfänger-/ Spendergeschlecht erwies sich als signifikant ($X^2=7,930$, $p=0,047$). Sie lag bei männlich/männlich bei 53% (CI 42% - 64%), männlich/weiblich bei 47% (CI 31% - 63%), weiblich/männlich bei 58% (CI 36% - 80%) und bei weiblich/weiblich bei 39% (26% - 52%).

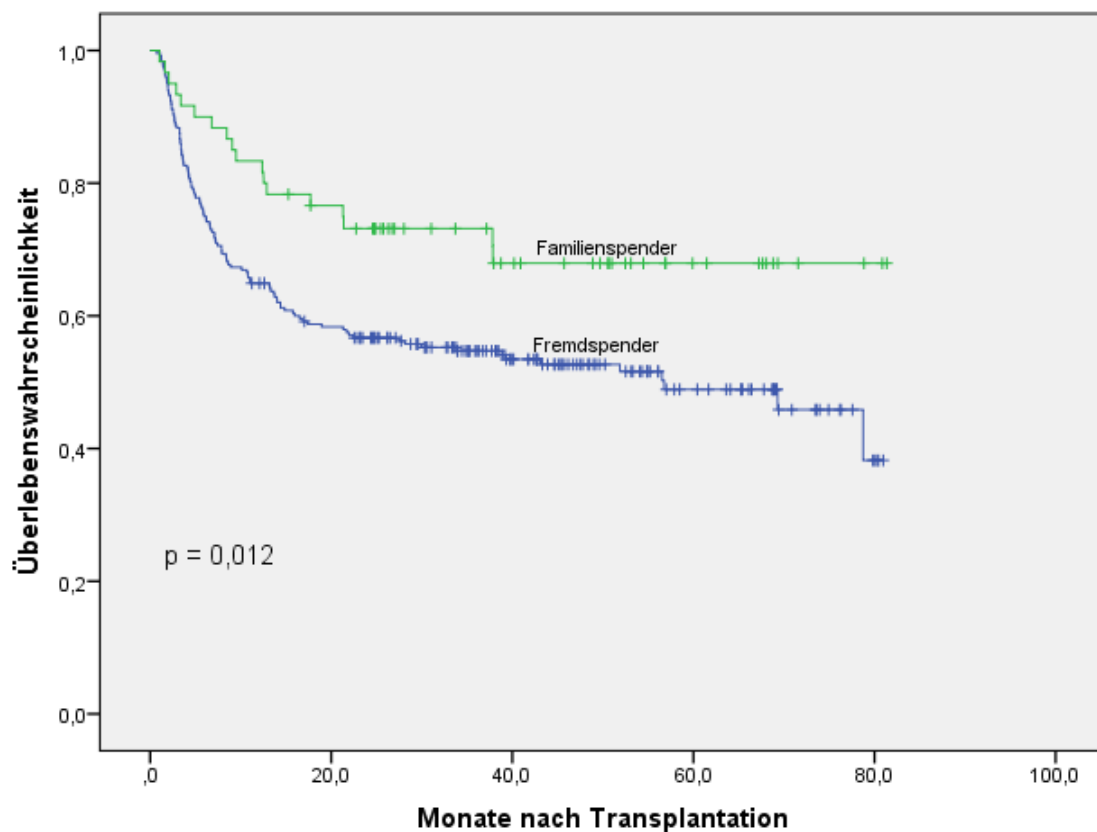
Abbildung 7: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Patienten-/ Spendergeschlecht



Ein deutlicher Unterschied bestand hier im paarweisen Vergleich zwischen den Gruppen männlich/weiblich und weiblich/männlich ($X^2=4,525$ und $p=0,033$) sowie ein sehr signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen weiblich/männlich und weiblich/weiblich ($X^2=6,925$ und $p=0,009$).

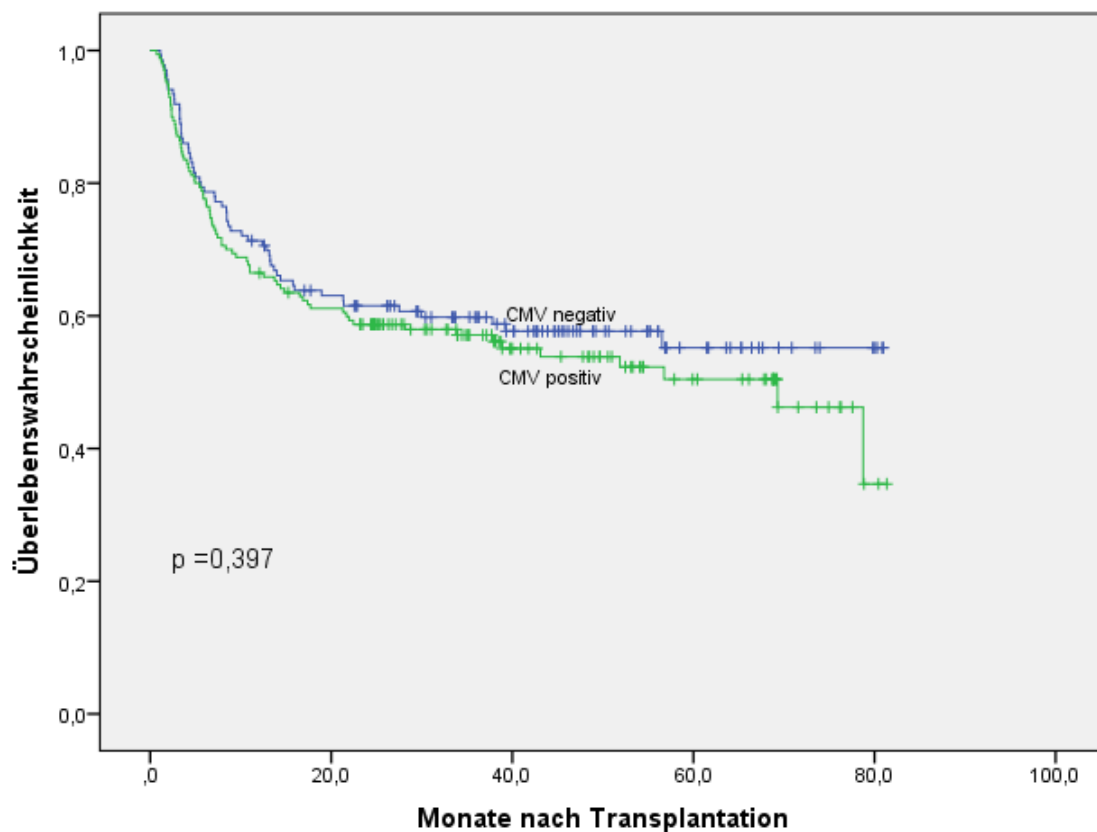
Ebenso machte es einen erheblichen Unterschied ($X^2=6,337$, $p=0,012$), ob die Transplantation von einem Familienspender (5-Jahresüberlebensrate 68%, CI 55% - 81%) oder von einem Fremdspender erfolgte (5-Jahresüberlebensrate 49%, CI 42% - 56%).

Abbildung 8: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Spender



Irrelevant war hingegen der CMV-Status des Spenders ($X^2=0,718$, $p=0,397$): Patienten mit einem CMV-positiven Spender zeigten eine 5-Jahresüberlebensrate von 50% (CI 41% - 59%), wohingegen die Überlebensrate bei CMV-negativen Spendern bei 55% (CI 46% - 64%) lag.

Abbildung 9: Überlebensrate in Abhängigkeit vom CMV-Status des Spenders



Die Konstellation des CMV-Status von Patient und Spender zeigte ebenfalls eine Signifikanz für das Überleben ($X^2=9,888$, $p=0,02$).

Waren Patient und Spender CMV-negativ, betrug die 5-Jahresüberlebensrate 64% (CI 53% - 75%), waren beide CMV-positiv 51% (CI 41% - 61%). Wurde hingegen für einen CMV-negativen Patienten ein CMV-positiver Spender gefunden, lag die 5-Jahresüberlebensrate bei 49% (CI 28% - 70%) und bei einem CMV-positiven Patienten mit CMV-negativen Spender bei 35% (CI 19% - 51%).

Sehr signifikant zeigte sich hierbei nur der paarweise Vergleich zwischen den Konstellationen Patient CMV-positiv/Spender CMV-negativ und Patient CMV-negativ/Spender CMV-negativ ($X^2=9,309$, $p=0,002$). Eine Signifikanz zeigte ebenfalls der Vergleich zwischen den Paarungen Patient und Spender CMV-negativ und Patient und Spender CMV-positiv ($X^2=4,678$, $p=0,031$).

Abbildung 10: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Konstellation CMV-Status Patient/CMV-Status Spender

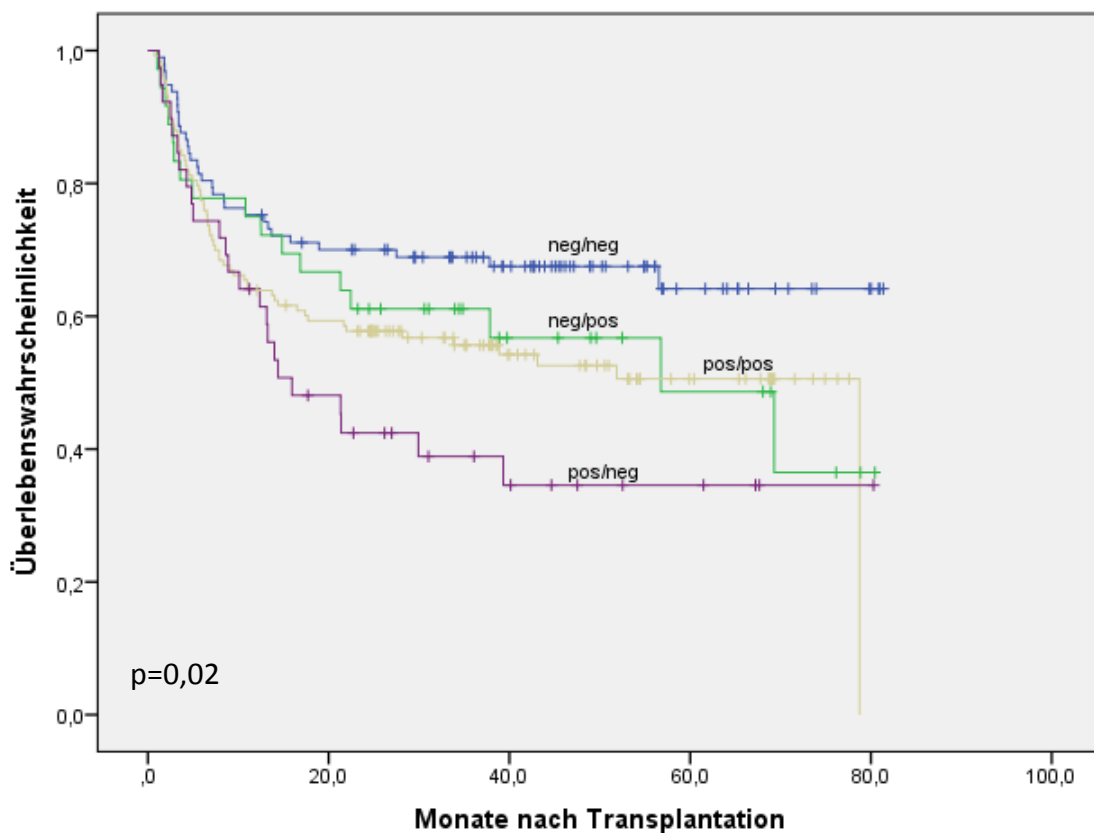


Tabelle 19: Spendercharakteristika - Overall Survival

Faktor	5-JÜ (%)	95%-CI (%)	Chi-Quadrat	P
Spendergeschlecht			7,158	0,007
weiblich	42	32 - 52		
männlich	60	52 - 68		
Patient-/Spendergeschlecht			7,930	0,047
m/m	53	42 - 64		
m/f	47	31 - 63		
f/m	58	36 - 80		
f/f	39	26 - 52		
Patient-/Spendergeschlecht			1,417	0,234
m/m				
m/f				
Patient-/Spendergeschlecht			1,862	0,172
m/m				
f/m				
Patient-/Spendergeschlecht			2,228	0,136
m/m				
f/f				
Patient-/Spendergeschlecht			4,525	0,033
m/f				
f/m				
Patient-/Spendergeschlecht			0,029	0,864
m/f				
f/f				
Patient-/Spendergeschlecht			6,925	0,009
f/m				
f/f				

Fortsetzung Tabelle 19

Faktor	5-JÜ (%)	95%-CI (%)	Chi-Quadrat	P
Spenderalter			1,723	0,189
≤ 40 Jahre	57	48 - 66		
> 40 Jahre	48	38 - 48		
Spender			6,337	0,012
Familienspender	68	55 - 81		
Fremdspender	49	42 - 56		
CMV-Status Spender			0,718	0,397
negativ	55	46 - 64		
positiv	50	41 - 59		
CMV-Konstellation Patient/Spender			9,888	0,02
neg/neg	64	53 - 75		
neg/pos	49	28 - 70		
pos/pos	51	41 - 61		
pos/neg	35	19 - 51		
CMV-Konstellation Patient/Spender			1,870	0,172
neg/neg				
neg/pos				
CMV-Konstellation Patient/Spender			4,679	0,031
neg/neg				
pos/pos				
CMV-Konstellation Patient/Spender			9,309	0,002
neg/neg				
pos/neg				
CMV-Konstellation Patient/Spender			0,093	0,760
neg/pos				
pos/pos				

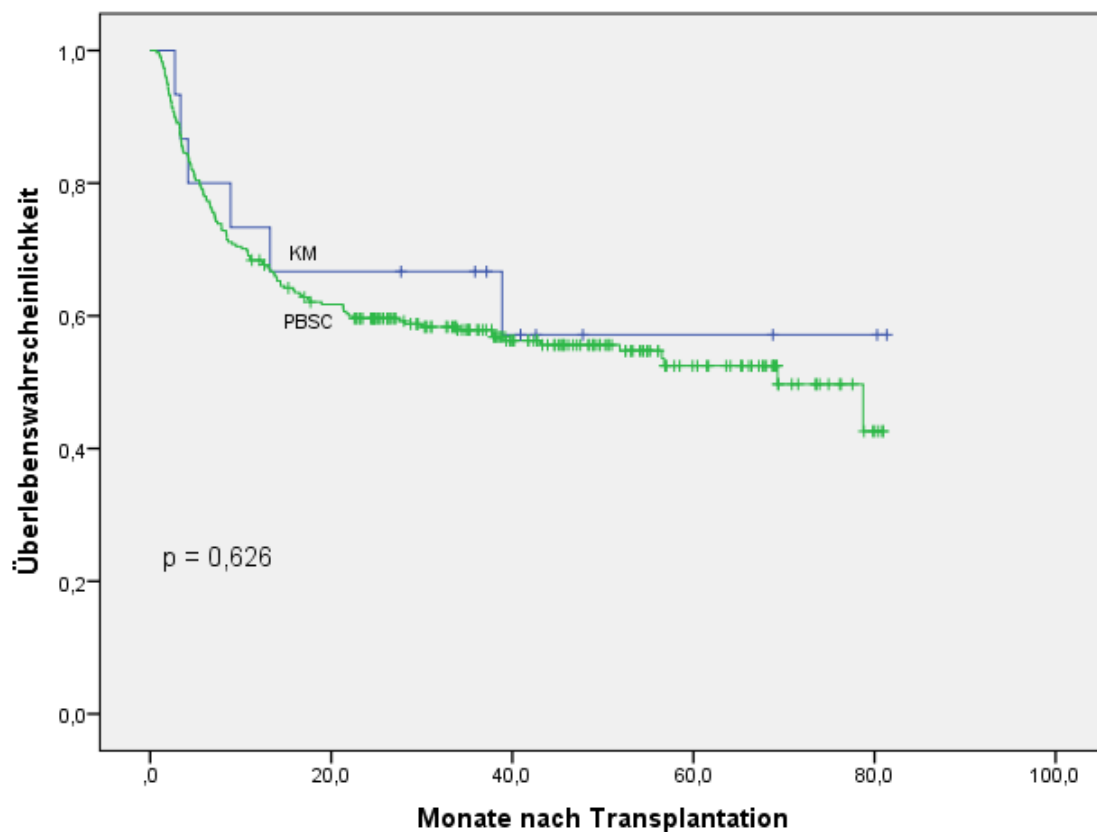
Fortsetzung Tabelle 19

Faktor	5-JÜ (%)	95%-CI (%)	Chi-Quadrat	P
CMV-Konstellation Patient/Spender neg/pos pos/neg			2,236	0,135
CMV-Konstellation Patient/Spender pos/pos pos/neg			1,896	0,169

3.3. Transplantat

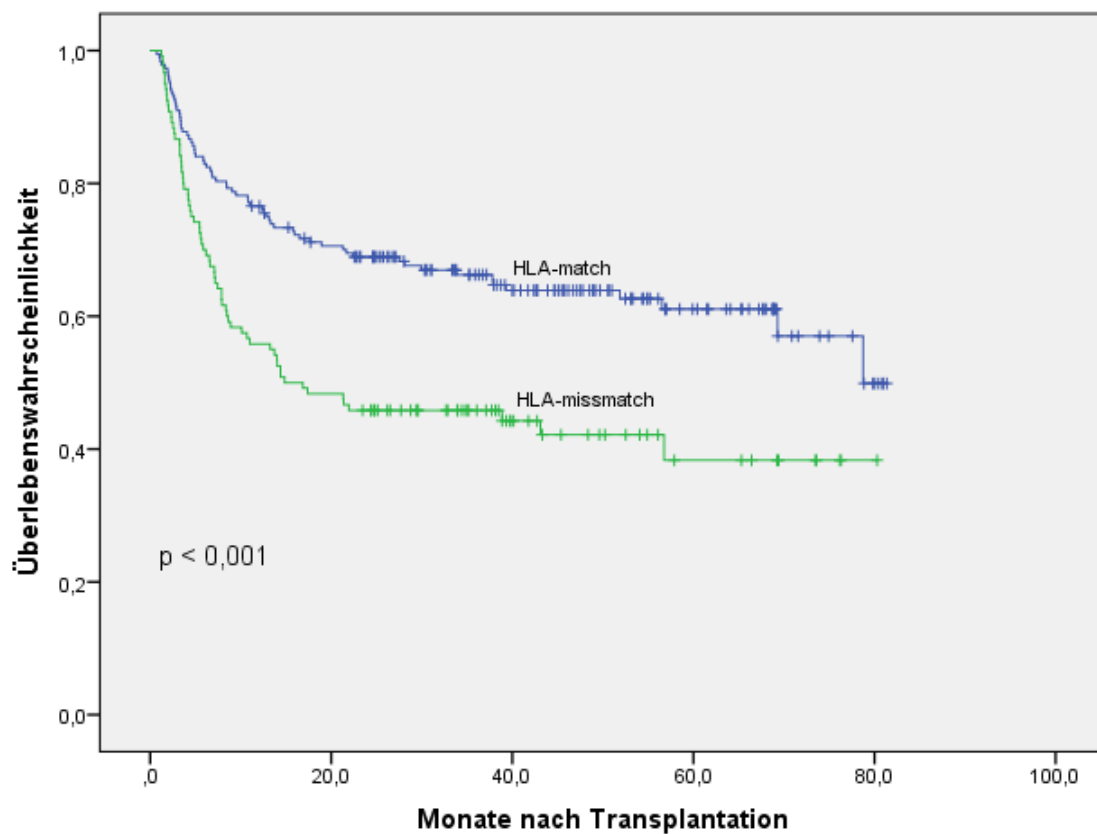
Bezüglich der verwendeten Stammzellquelle ergab sich keine Signifikanz ($\chi^2=0,237$, $p=0,626$). Patienten, die eine KMT erhielten, zeigten eine 3-Jahresüberlebensrate von 57% (CI 30% - 84%) ebenso wie diejenigen, welche eine PBSCT erhielten (58%, CI 52% - 62%).

Abbildung 11: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Stammzellquelle



Das Vorliegen eines HLA-Matches ($\chi^2=14,673$, $p<0,001$) erbrachte eine hoch signifikant bessere 5-Jahresüberlebensrate (61%, CI 53% - 69%) im Gegensatz zum Bestehen eines HLA-Mismatches (38%, CI 27% - 49%).

Abbildung 12: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom HLA-Match



Ein gematchter Familienspender zeigte entsprechend eine hochsignifikant bessere 5-Jahresüberlebensrate (69%, CI 56% - 82%) als ein gematchter Fremdspender (58%, CI 48% - 68%), wobei beide einen Mismatch-Fremdspender überragten (38%, CI 27% - 49%).

Abbildung 13: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Spender und dem HLA-Match

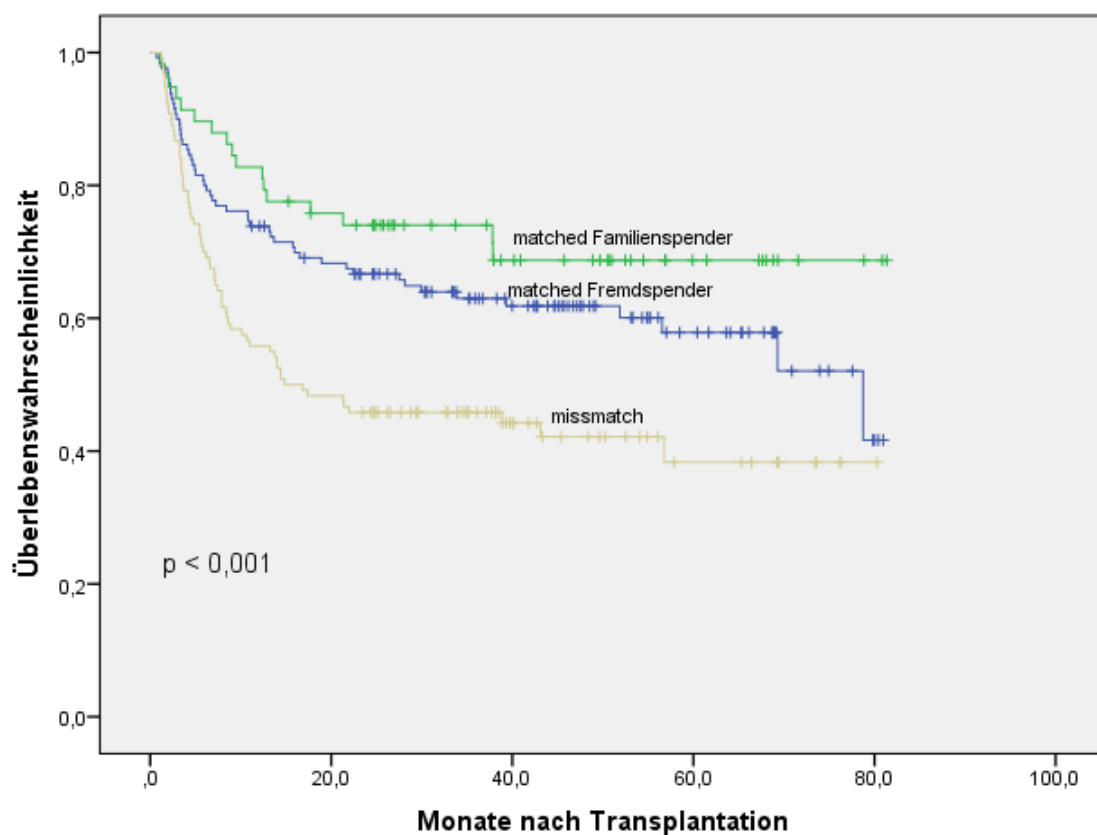


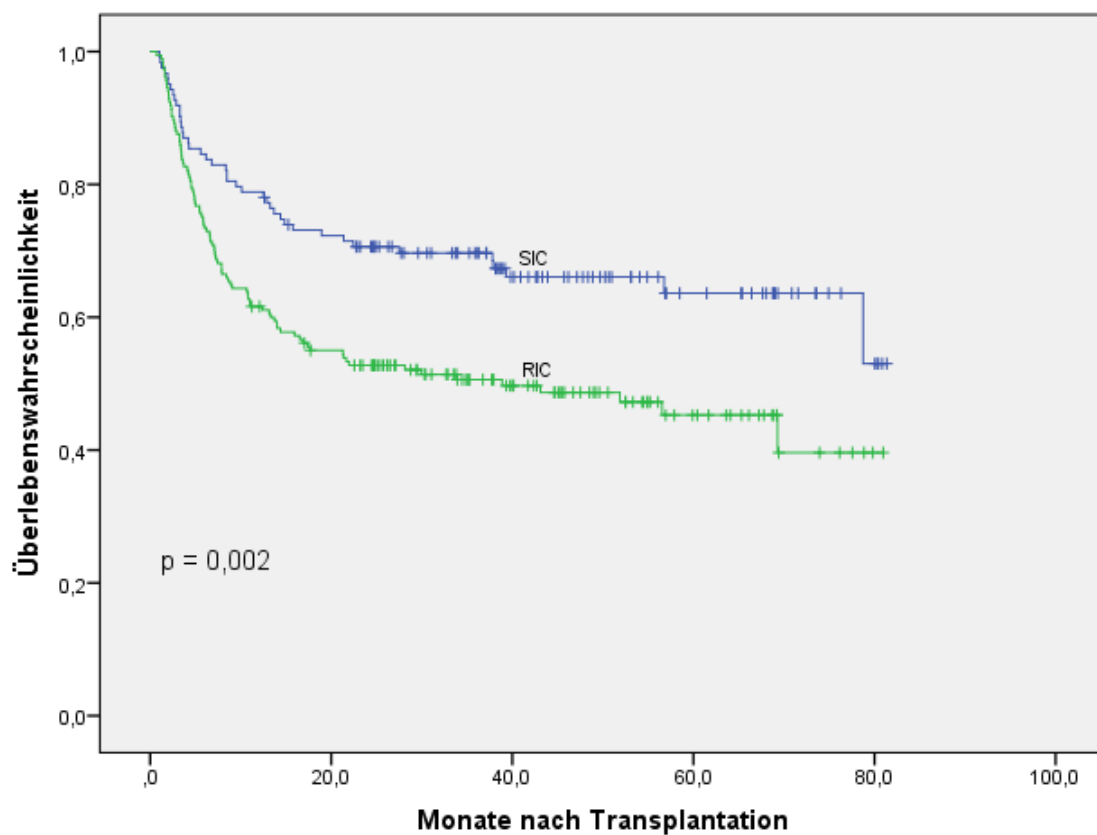
Tabelle 20: Charakteristika des Transplantats-Overall Survival

Faktor	5-JÜ (%)	3-JÜ (%)	95%-CI (%)	Chi- Quadrat	P
HLA				14,673	< 0,001
match	61		53 - 69		
mismatch	38		27 - 49		
HLA				16,126	< 0,001
matched Fremdspender	58		48 - 68		
matched Familienspende	69		56 - 82		
Mismatch	38		27 - 49		
Stammzellquelle				0,237	0,626
KM		57	30 - 84		
PBSC		58	52 - 62		

3.4. Konditionierung

Die Intensität der Konditionierung hatte einen sehr signifikanten Einfluss auf das Überleben ($\chi^2=9,870$, $p=0,002$). So betrug die 5-Jahresüberlebensrate beim SIC 64% (CI 54% - 74%) im Gegensatz zu 45% (CI 37% - 53%) beim RIC.

Abbildung 14: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Konditionierungsintensität



Die Verwendung von TBI hatte keinen wesentlichen Einfluss auf das Überleben ($\chi^2=1,465$, $p=0,226$). Patienten, die keine TBI erhielten, zeigten eine 5-Jahresüberlebensrate von 53% (CI 46% - 60%) im Gegensatz zu 49% (CI 35% - 63%) der Patienten mit einer TBI.

Abbildung 15: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Verwendung von TBI

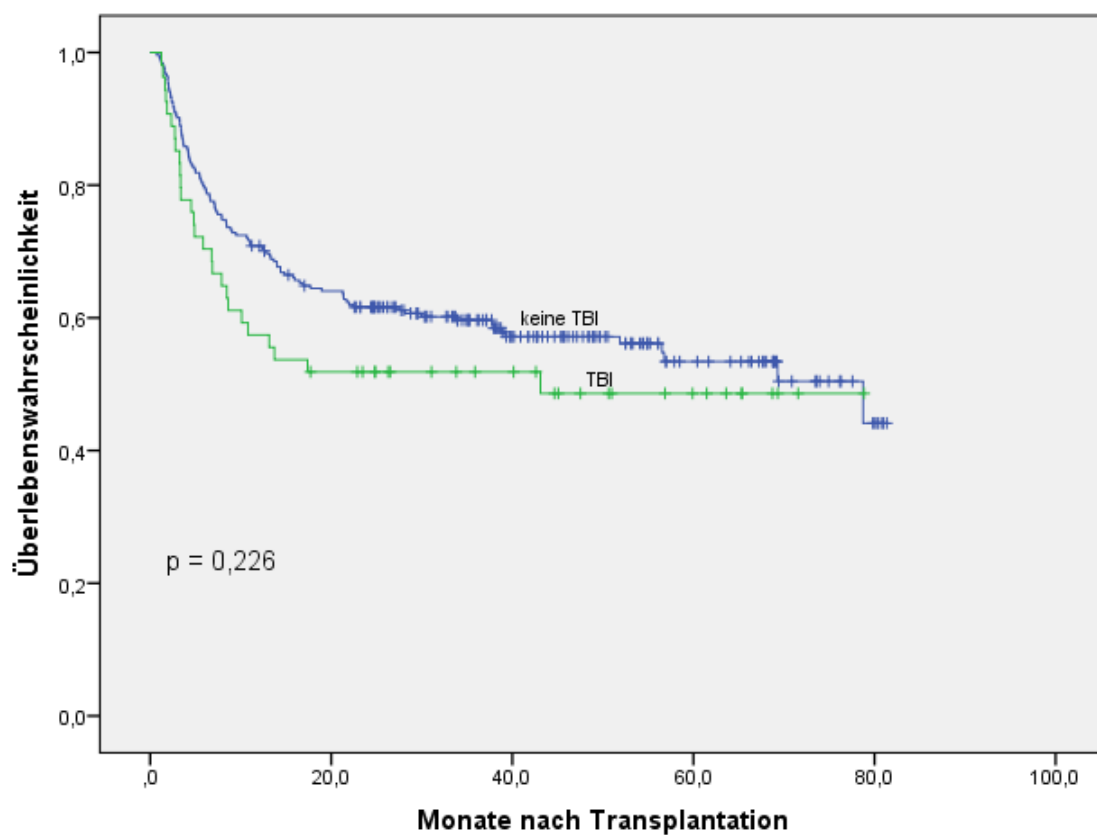


Tabelle 21: Konditionierung - Overall Survival

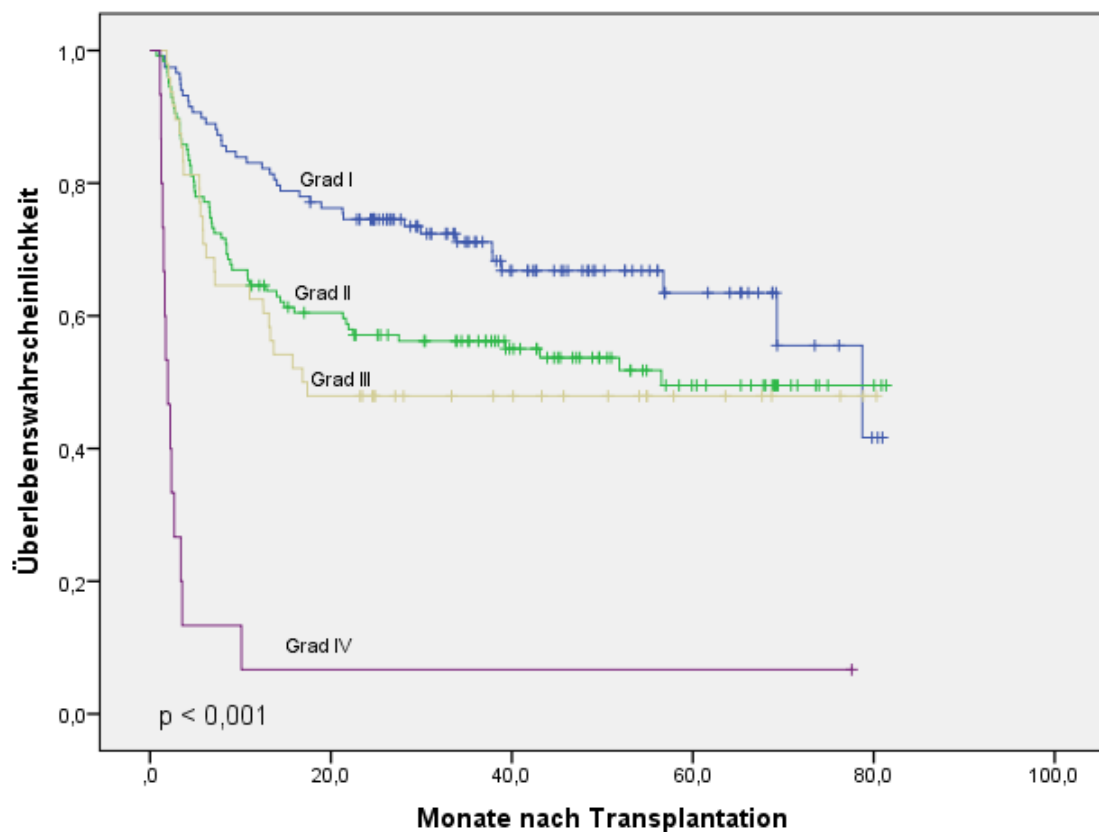
Faktor	5-JÜ (%)	95%-CI (%)	Chi-Quadrat	P
Konditionierungsregime			9,870	0,002
RIC	45	37 - 53		
SIC	64	54 - 74		
TBI			1,465	0,226
ja	49	35 - 63		
nein	53	46 - 60		

3.5. aGvHD-Management - Prophylaxe, Gradeinteilung und Therapie

Der initiale aGvHD-Gesamtgrad zeigte eine hohe Signifikanz für das Überleben ($\chi^2=91,161$, $p<0,001$).

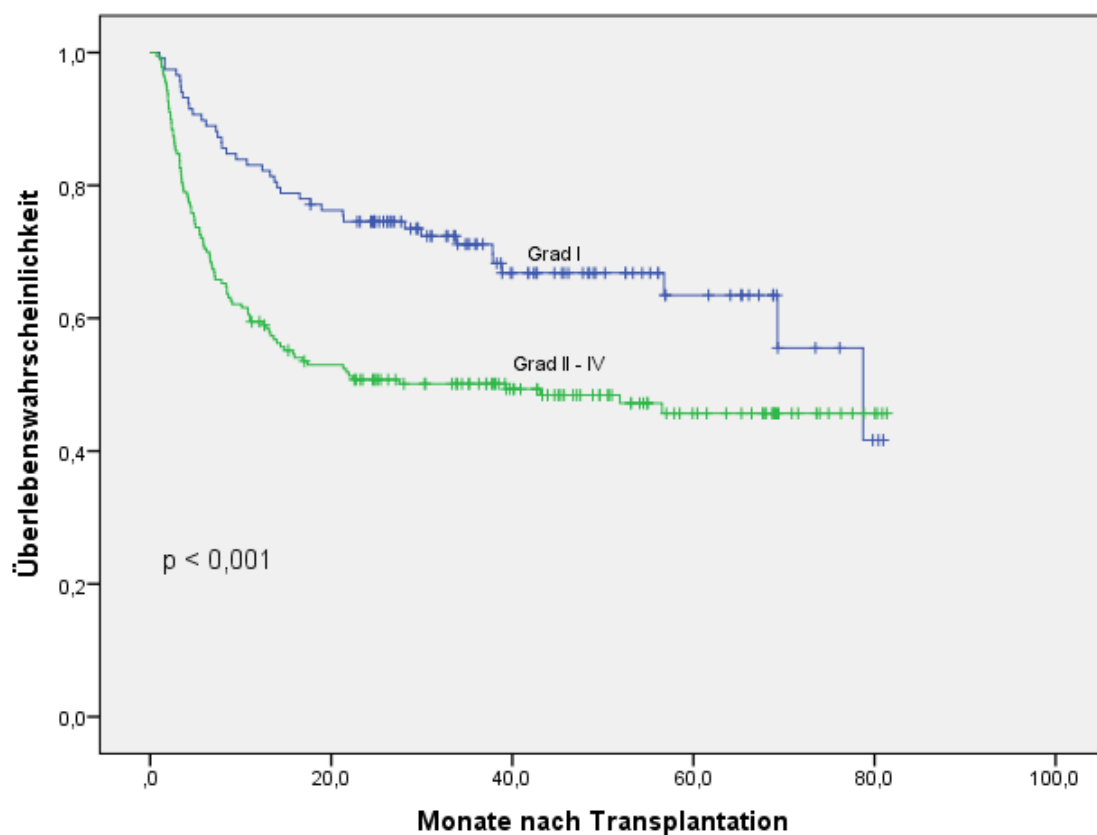
Patienten mit einer initialen Grad I-aGvHD zeigten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 64% (CI 53% - 75%), Patienten mit einer initialen Grad II-aGvHD eine 5-JÜ von 50% (CI 40% - 60%) und Patienten mit einer initialen Grad III-aGvHD eine 5-JÜ von 48% (CI 34% - 62%). Von den Patienten mit einer initialen Grad IV-aGvHD waren bereits nach 2 Monaten nur noch 47% (CI 11% - 73%) am Leben.

Abbildung 16: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom initialen aGvHD-Grad



Der Vergleich der Patientengruppe mit einer initialen aGvHD Grad I gegenüber den Patienten mit einer aGvHD Grad II - IV zeigte sich hochsignifikant ($X^2=12,442$, $p<0,001$). Die 5-Jahresüberlebensrate der zusammengefassten Patientengruppe mit aGvHD Grad II - IV betrug 46% (CI 38% - 54%).

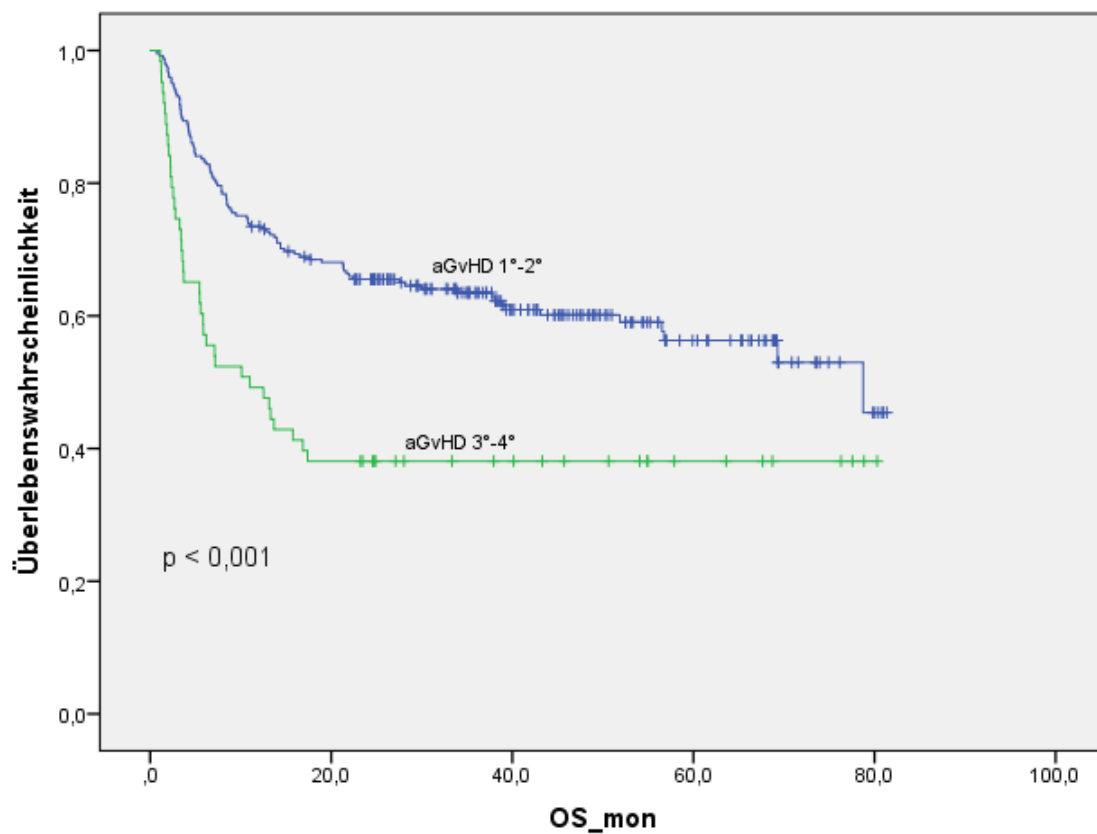
Abbildung 17: Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit einer aGvHD Grad I und einer aGvHD Grad II - IV



Der Vergleich der Patientengruppen mit einer initialen aGvHD Grad I - II gegenüber den Patienten mit einer aGvHD Grad III - IV zeigte sich ebenfalls hochsignifikant ($X^2=16,166$, $p<0,001$).

Die 2-Jahresüberlebensrate der zusammengefassten Patientengruppe mit aGvHD Grad I - II betrug 66% (CI 60% - 72%) im Gegensatz zur Gruppe mit der aGvHD Grad III - IV mit 38% (CI 26% - 50%).

Abbildung 18: Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit einer aGvHD I - II und einer aGvHD III - IV

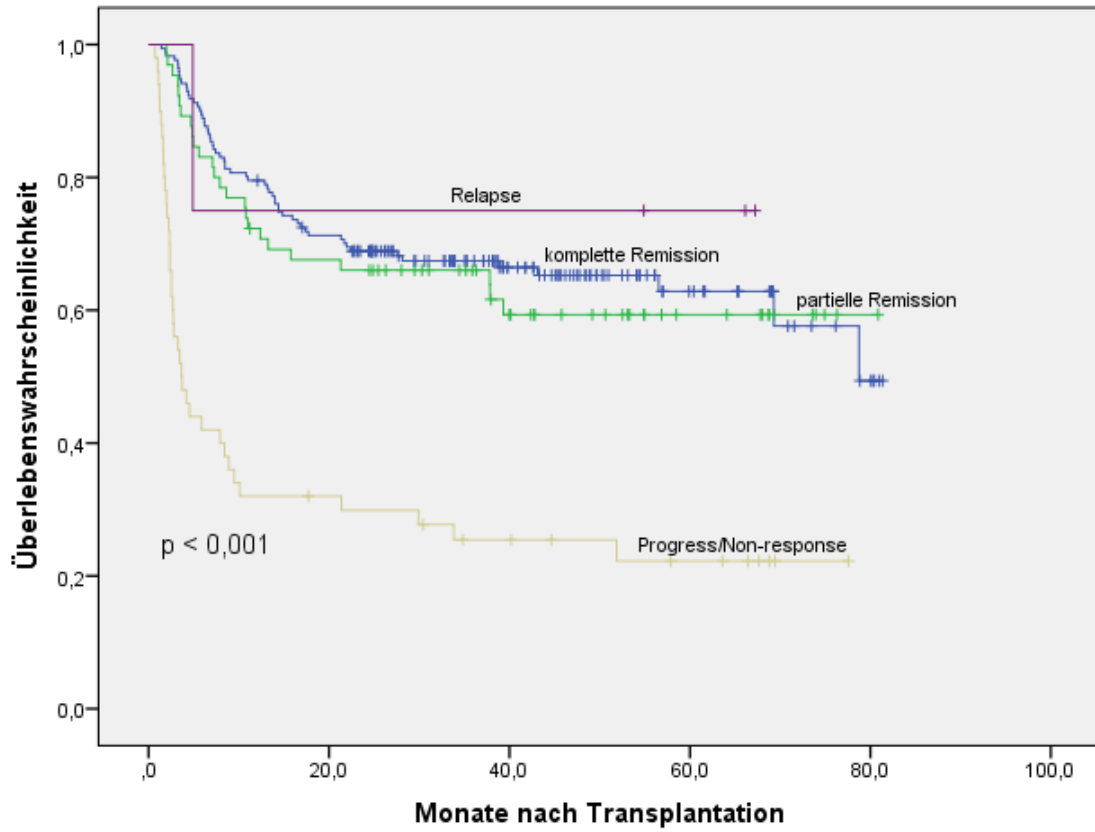


Nach Therapiebeginn zeigten 171 Patienten (59%) am Tag 28 eine komplette Remission, 65 (22,4%) eine partielle Remission, 50 (17,2%) einen Progress bzw. ein Nichtansprechen auf die Therapie und 4 Patienten (1,4%) wiesen nach einer Remission wieder eine aGvHD-Remanifestation auf.

Das Therapieansprechen am Tag 28 bedeutete eine hohe Signifikanz ($\chi^2=56,591$, $p<0,001$) für das weitere Überleben.

Die 5-Jahresüberlebensrate der Patienten, die am 28. Behandlungstag der aGvHD eine komplette Remission ausbildeten, lag bei 63% (CI 54% - 72%), bei einer partiellen Remission bei 59% (CI 46% - 72%) sowie bei 22% (CI 10% - 34%) bei den Patienten, bei denen die aGvHD fortschritt oder nicht auf die Therapie ansprach. Die 5-Jahresüberlebensrate für die Patienten mit einem Rezidiv der aGvHD ist nicht aussagekräftig, da das Kollektiv hier nur aus 4 Patienten bestand.

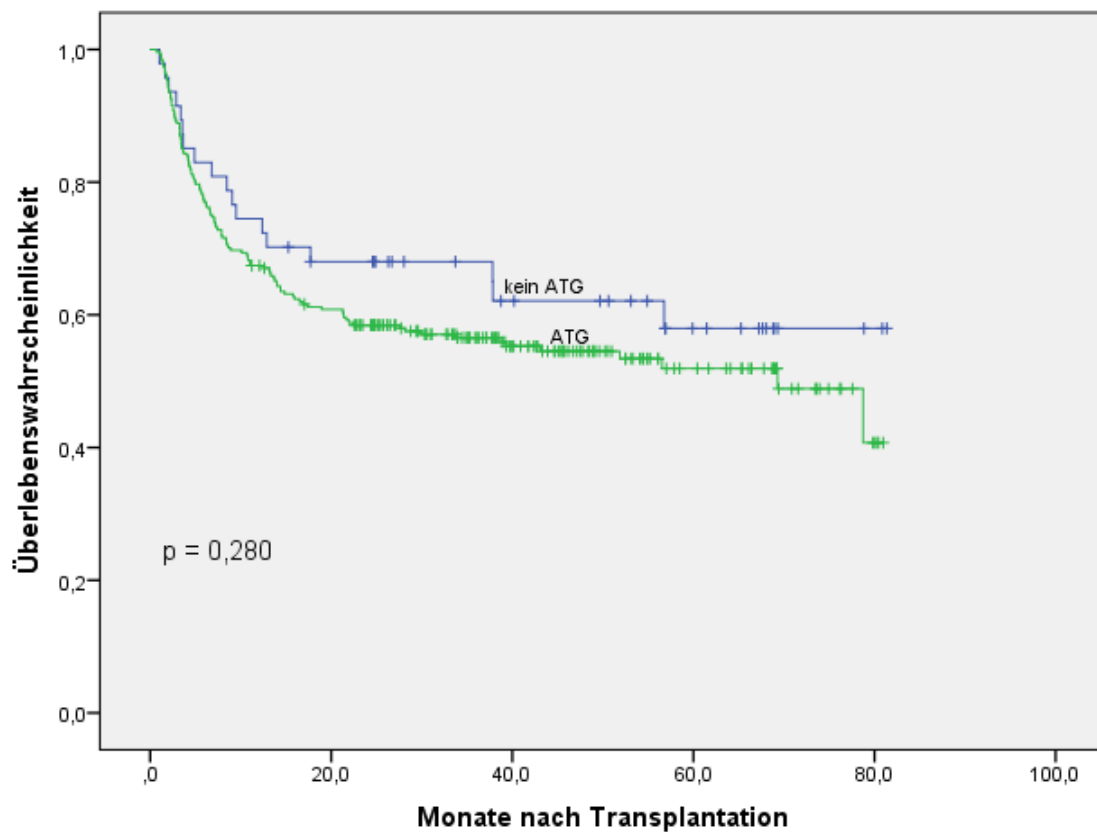
Abbildung 19: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Therapieansprechen am Tag +28



Im paarweisen Vergleich hatten die Patienten mit einer kompletten bzw. partiellen Remission einen erheblichen Überlebensvorteil gegenüber denen mit einem Progress bzw. Non-Response ($X^2=50,5$, $p<0,01$ und $X^2=24$, $p<0,01$).

Die 5-Jahresüberlebensrate unterschied sich zwischen Patienten, die ein ATG erhielten und denen, die keins bekamen, nicht ($X^2=1,167$, $p=0,280$): Sie betrug bei den Patienten mit ATG 52% (CI 45% - 59%) und bei denen ohne ATG 58% (CI 42% - 74%).

Abbildung 20: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der ATG-Gabe



Ebenfalls bestand ein deutlicher Unterschied ($\chi^2=8,725$, $p=0,013$) zwischen den Patienten, die kein ATG erhielten (5-JÜ 58%; CI 42% - 74%), denen, die ATG Fresenius erhielten (5-JÜ 58%; CI 49% - 67%) und denen, die das ATG Merieux bekamen (5-JÜ 43%; CI 32% - 54%).

Abbildung 21: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Art des ATGs

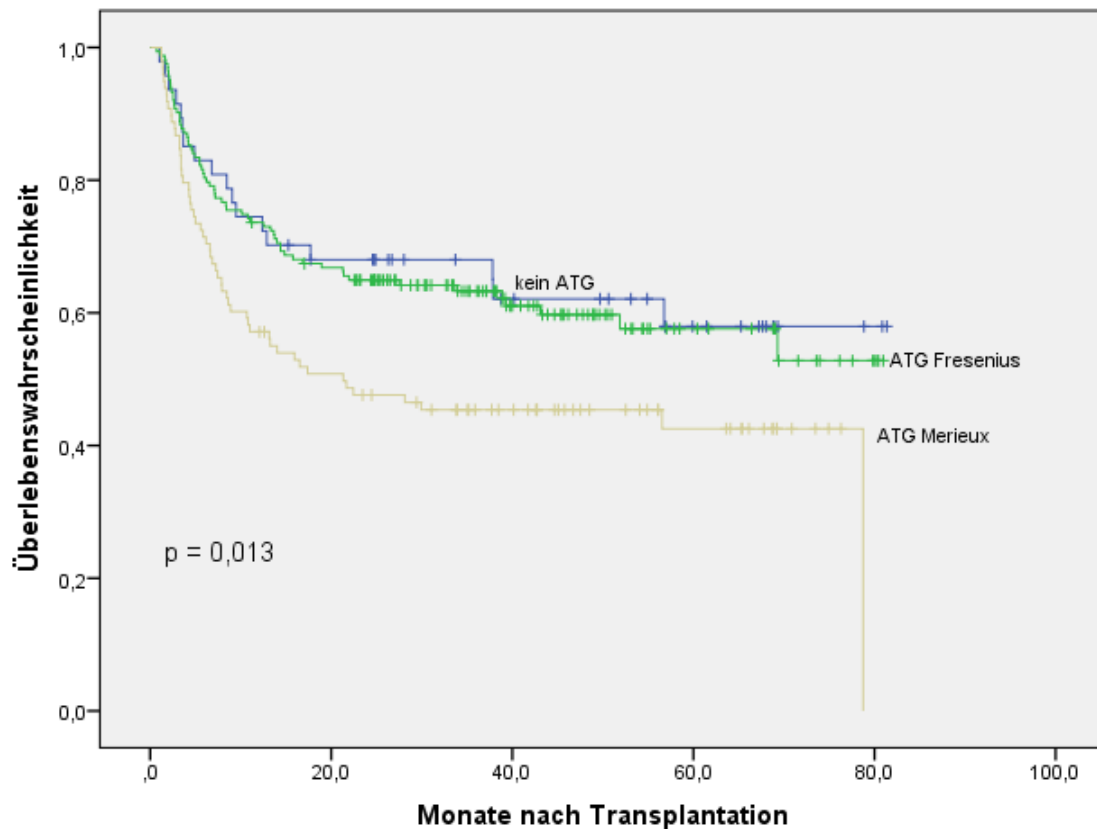


Tabelle 22: aGvHD-Management - Overall Survival

Faktor	5-JÜ (%)	2-JÜ (%)	2-MÜ (%)	95%-CI (%)	Chi-Quadrat	P
initialer aGvHD- Gesamtgrad					91,161	< 0,001
I	64			53 - 74		
II	50			40 - 60		
III	48			34 - 62		
IV			47	21 - 73		
initialer aGvHD- Gesamtgrad					5,585	0,18
I						
II						
initialer aGvHD- Gesamtgrad					7,273	0,007
I						
III						
initialer aGvHD- Gesamtgrad					79,309	< 0,001
I						
IV						
initialer aGvHD- Gesamtgrad					0,471	0,492
II						
III						
initialer aGvHD- Gesamtgrad					54,01	0,001
II						
IV						

Fortsetzung Tabelle 22

Faktor	5-JÜ (%)	2-JÜ (%)	2-MÜ (%)	95%-CI (%)	Chi-Quadrat	P
initialer aGvHD- Gesamtgrad					34,035	< 0,001
III						
IV						
Initialer aGvHD- Gesamtgrad gruppiert					12,442	< 0,001
I	64			55 - 73		
II - IV	46			38 - 54		
Initialer aGvHD- Gesamtgrad gruppiert					16,166	< 0,001
I - II		66		60 - 72		
III - IV		38		26 - 50		
ATG					1,167	0,280
ja	52			45 - 59		
nein	58			42 - 74		
ATG					8,725	0,013
nein	58			42 - 74		
ATG Fresenius	58			49 - 67		
ATG Merieux	43			32 - 54		
ATG					0,079	0,779
kein ATG						
ATG Fresenius						
ATG					4,3638	0,31
kein ATG						
ATG Merieux						

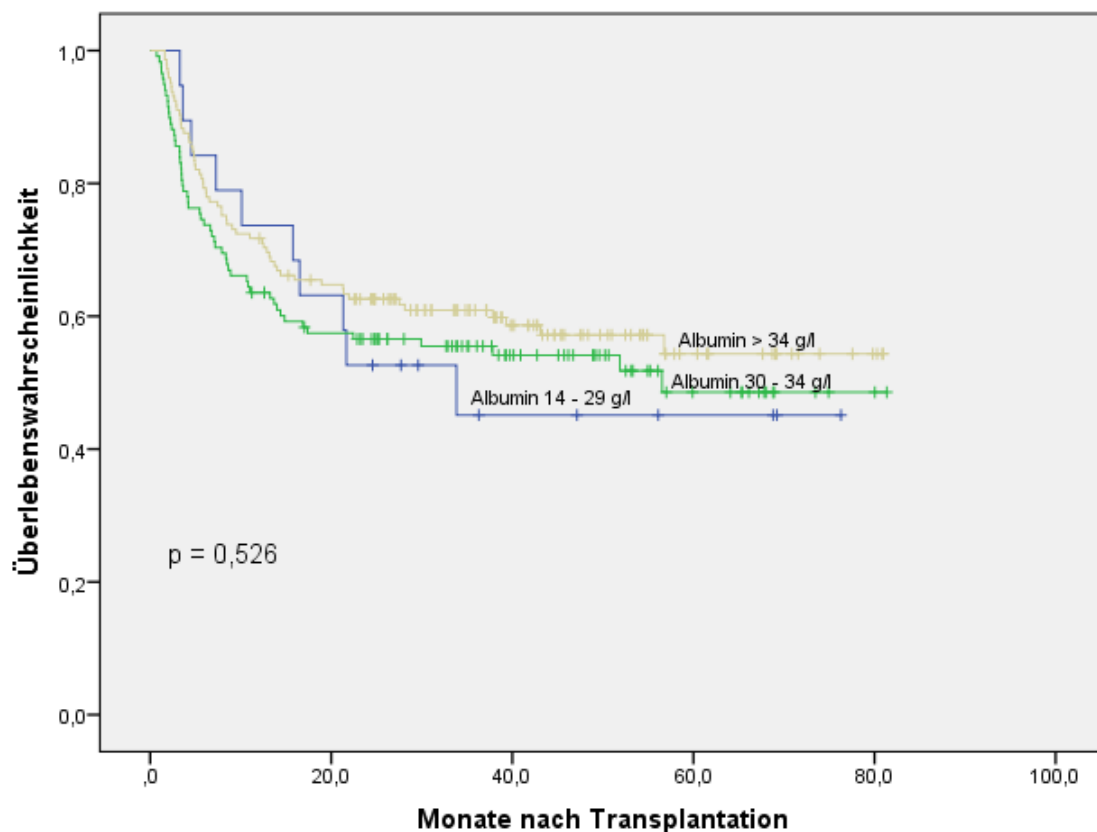
Fortsetzung Tabelle 22

Faktor	5-JÜ (%)	2-JÜ (%)	2-MÜ (%)	95%-CI (%)	Chi-Quadrat	P
ATG ATG Fresenius ATG Merieux					7,364	0,007
Ansprechen +d 28 CR PR PD/TF Relapse	63 59 22 Zu kleines Kollektiv			54 - 72 46 - 72 10 - 34	56,591	<0,001
Ansprechen +d 28 CR PR					0,361	0,548
Ansprechen +d 28 CR PD/TF					50,503	<0,001
Ansprechen +d 28 CR Relapse					0,128	0,721
Ansprechen +d 28 PR PD/TF					23,961	<0,001
Ansprechen +d 28 PR Relapse					0,275	0,6
Ansprechen +d 28 PD/TF Relapse					3,312	0,069

3.6. Albumin

Der maximale Albuminspiegel vor der Erstdiagnose der aGvHD zeigte keine Signifikanz für das Überleben ($X^2=1,284$, $p=0,526$). Die 5-Jahresüberlebensrate betrug in der Patientengruppe mit einem Albuminspiegel zwischen 30 g/l und 34 g/l 49% (CI 38% - 60%) und bei Patienten mit einem Albuminspiegel über >34 g/l 54% (CI 44% - 64%). Das Patientenkollektiv mit einem Albuminspiegel von 14-29 g/l vor Diagnosestellung der aGvHD war zu klein, um einen 5-Jahresüberlebensrate zu ermitteln. Die 2-Jahresüberlebensrate betrug 53% (CI 30% - 76%),

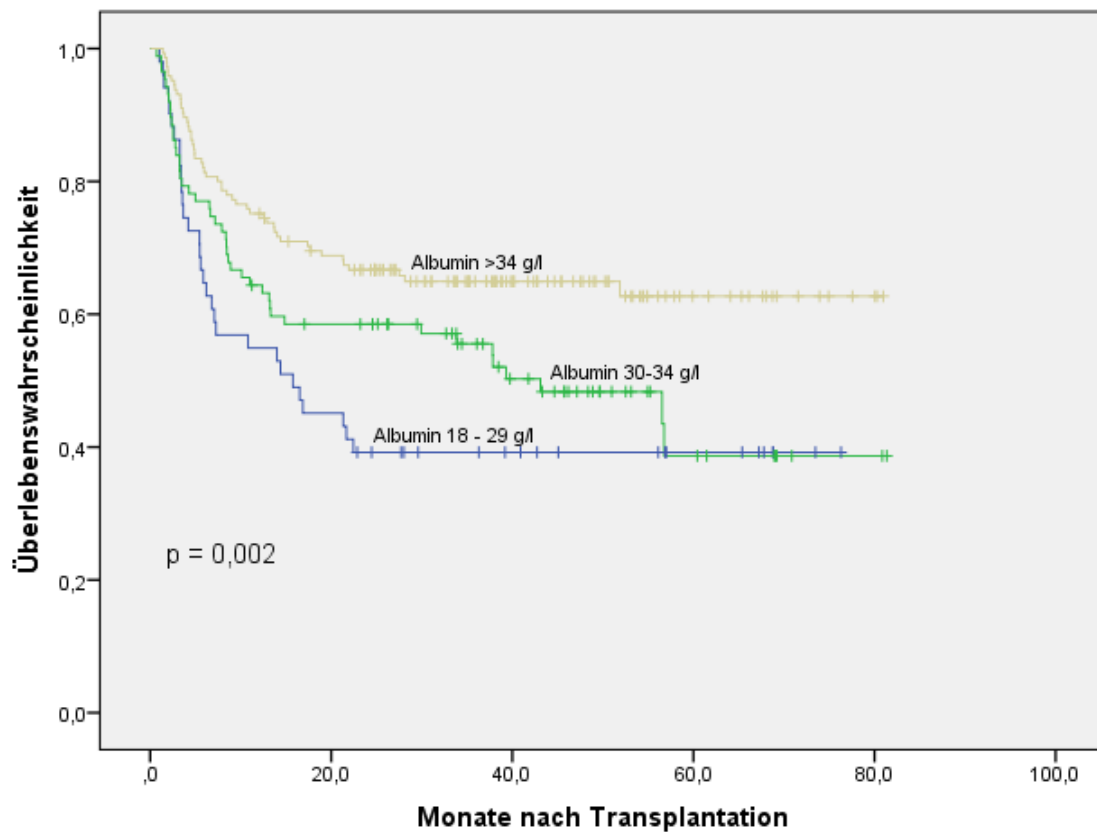
Abbildung 22: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom maximalen Albuminwert vor aGvHD-Erstdiagnose



Der Albuminspiegel bei aGvHD-Erstdiagnose zeigte sich sehr signifikant ($X^2=12,058$, $p=0,002$) beim Vergleich der Gruppen Albumin >34 g/l, Albumin 30 - 34 g/l und Albumin 18 - 29 g/l.

Die 5-Jahresüberlebensrate in der Gruppe mit 18 - 29 g/l Albumin lag zum Zeitpunkt der aGvHD-Diagnose bei 39% (CI 26% - 52%), in der Gruppe mit 30 - 34 g/l Albumin bei 39% (CI 24% - 54%) und für Patienten mit einem Spiegel >34 g/l bei 63% (CI 56% - 69%).

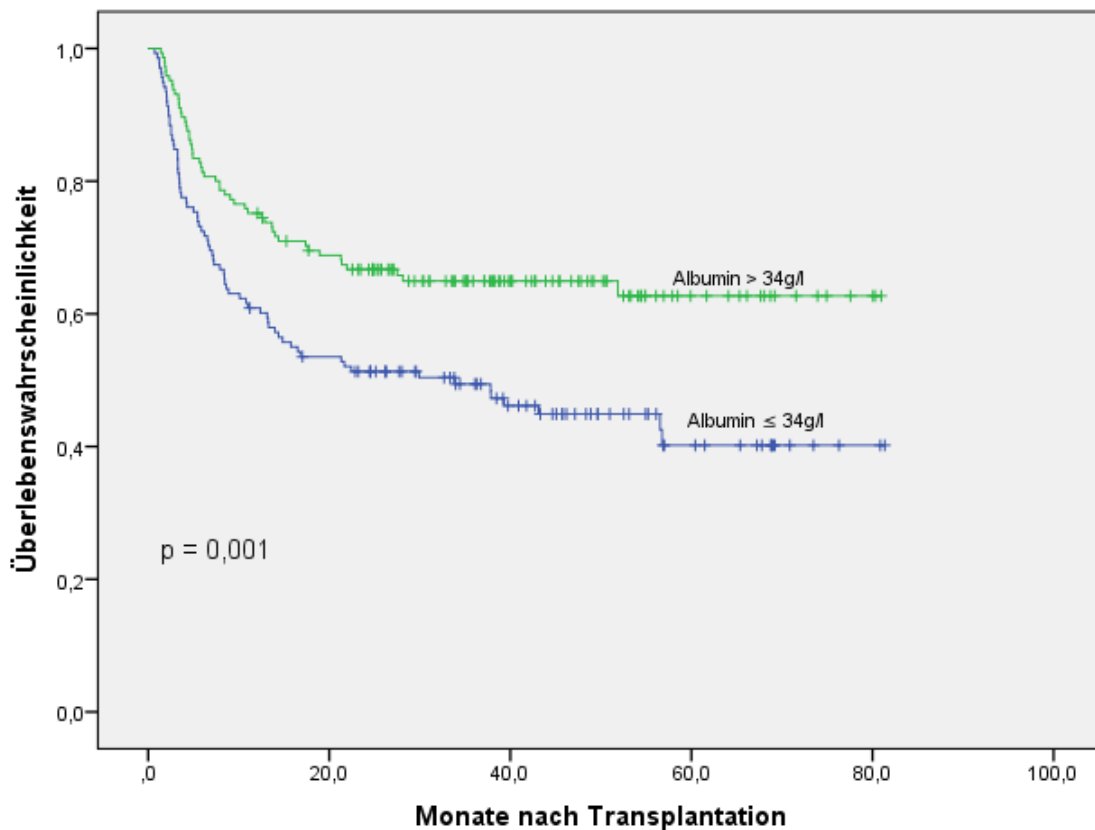
Abbildung 23: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Albuminspiegel zum Zeitpunkt der aGvHD-Erstdiagnose I



Beim Vergleich des Albuminspiegels > 34 g/l zum Zeitpunkt der aGvHD-Erstdiagnose mit einem Spiegel ≤ 34 g/l erwies sich der Wert des Albumins als hoch signifikant für das Überleben ($\chi^2=10,225$, $p=0,001$).

War der Albuminwert zum Zeitpunkt der aGvHD-Diagnose größer als 34g/l, betrug die 5-Jahresüberlebensrate 63% (CI 54% - 72%); lag er darunter, betrug die 5-Jahresüberlebensrate hingegen nur 40% (CI 30% - 50%).

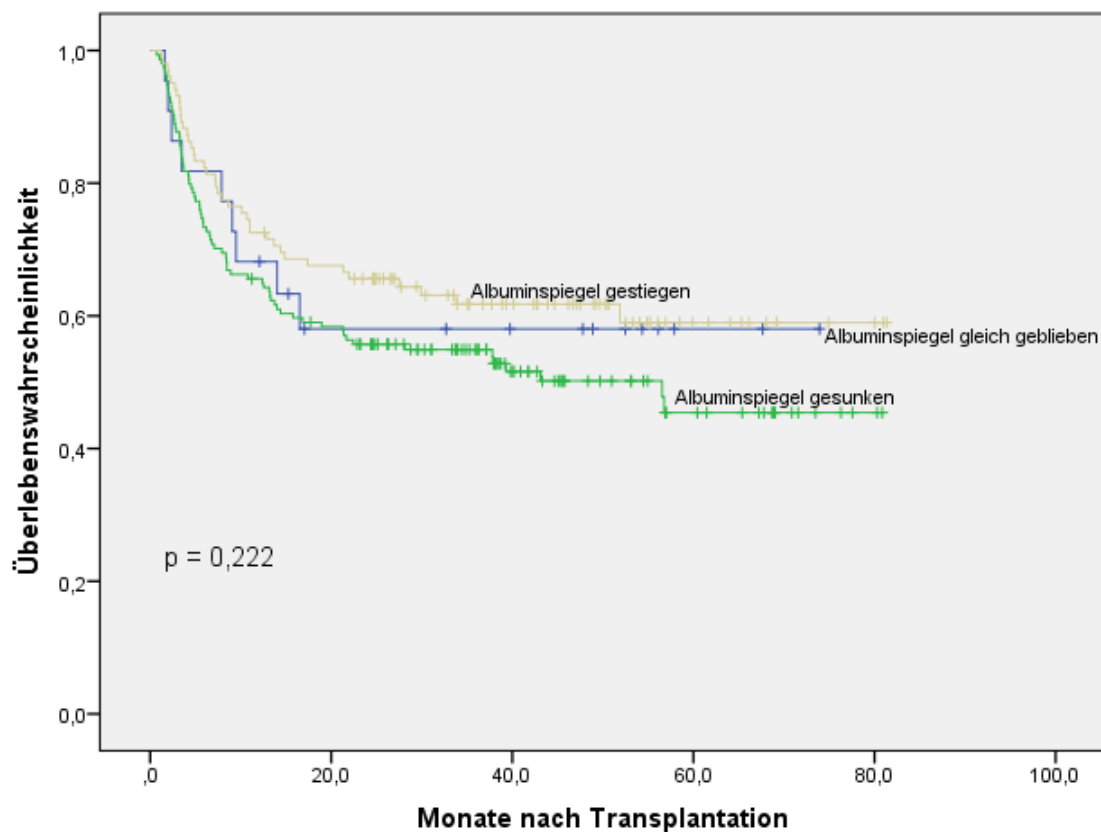
Abbildung 24: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Albuminspiegel zum Zeitpunkt der aGvHD-Erstdiagnose II



Betrachtete man den Verlauf des Albuminspiegels zwischen dem Maximalwert vor der aGvHD-Erstdiagnose und dem Wert zum Zeitpunkt der aGvHD-Erstdiagnose, zeigte sich keine Signifikanz für das Überleben der Patienten ($\chi^2=3,007$, $p=0,222$). Für das Patientenkollektiv, bei dem der Albuminspiegel bis zur aGvHD-Diagnose sank, lag die 5-Jahresüberlebensrate bei 45% (CI 35% - 65%), hingegen innerhalb des Kollektivs mit ansteigendem Albumin bei 59% (CI 48% - 70%).

Bei einem sehr kleinen Teil der Patienten blieb der Albuminspiegel über die gesamte Dauer gleich hoch. Für eine 5-Jahresüberlebensrate stellte sich dieses Kollektiv als zu klein dar. Die 1-Jahresüberlebensrate lag bei 63% (CI 43% - 83%).

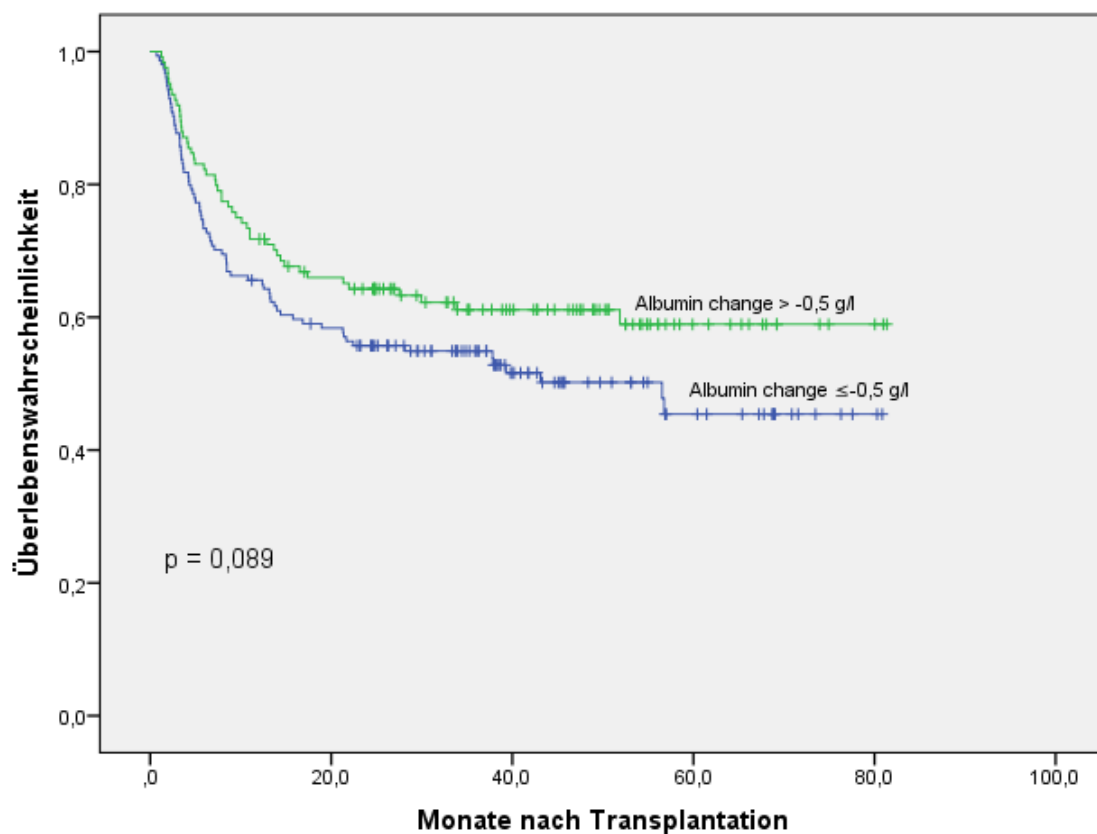
Abbildung 25: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von Veränderung des Albuminspiegels



Das Ausmaß des Abfalls des Albuminspiegels zwischen dem Maximalwert vor der aGvHD-Erstdiagnose und dem Wert zum Zeitpunkt der aGvHD-Erstdiagnose zeigte weder bei einer Änderung um 0,5 g/l ($X^2=2,9$, $p=0,089$) noch bei einer Änderung von 5 g/l ($X^2=0,66$, $p=0,416$) eine Signifikanz.

Die 5-Jahresüberlebensrate betrug bei den Patienten mit dem höheren Abfall des Albuminspiegels 45% (CI 35% - 55%) im Gegensatz zu 59% (CI 50% - 68%) bei den Patienten mit einem geringfügigeren Abfall, einem gleichbleibenden Spiegel oder einem Anstieg des Albumins.

Abbildung 26: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Albuminspiegeländerung I



Bei 41 (14,7%) Patienten betrug der Abfall des Albuminspiegels sogar mehr als 5g/l ($X^2=0,66$, $p=0,416$). Bei diesen Patienten lag die 5-Jahresüberlebensrate bei 49% (CI 33% - 65%), während die Patienten mit einem Abfall von höchstens 5g/l, einem gleichbleibenden oder steigendem Albuminspiegel eine 5-Jahresüberlebensrate von 52% (CI 44% - 60%) aufwiesen.

Abbildung 27: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Albuminspiegeländerung II

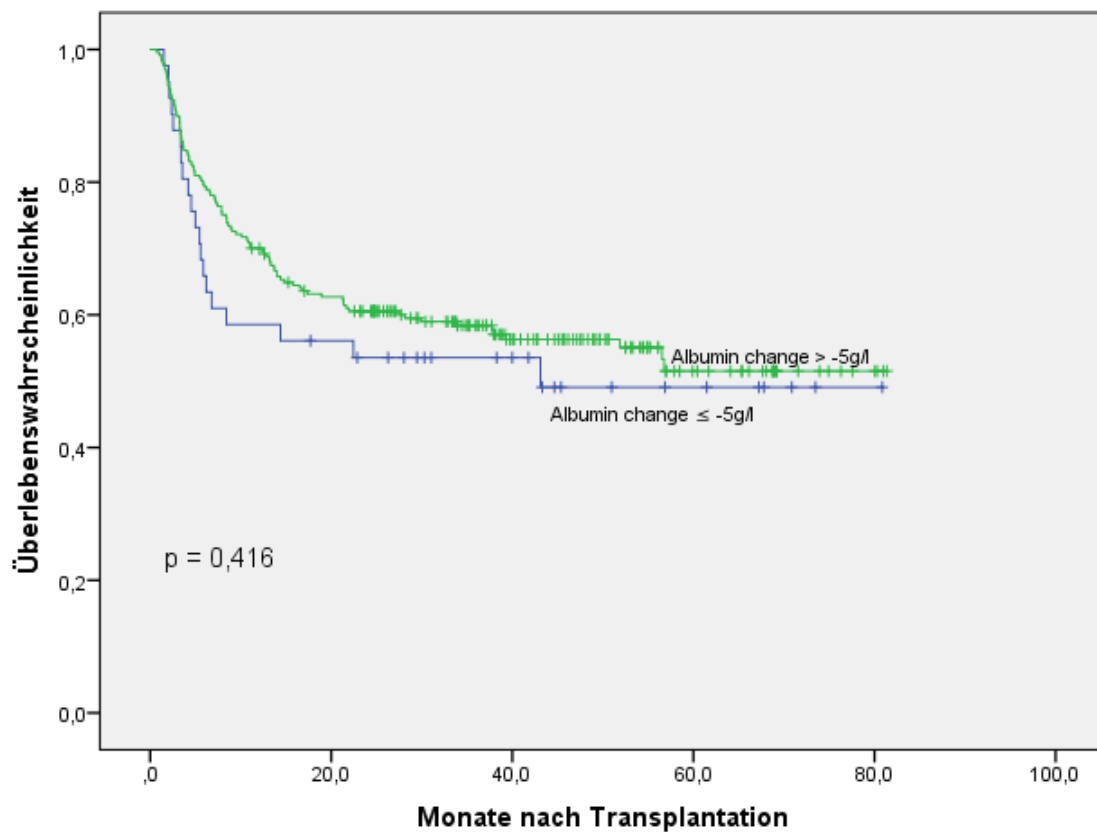


Tabelle 23: Albumin - Overall Survival

Faktor	5-JÜ (%)	2-JÜ (%)	1-JÜ (%)	95%-CI (%)	Chi-Quadrat	P
Albumin-Spiegel-Änderung					3,007	0,222
gleich bleibend			63	43 - 83		
gesunken	45			35 - 65		
gestiegen	59			48 - 70		
max. Albuminspiegel vor aGvHD-ED (g/l)					1,284	0,526
14 - 29		53		30 - 76		
30 - 34	49			38 - 60		
> 34	54			44 - 64		
Albuminspiegel z.Z der aGvHD-ED (g/l)					12,058	0,002
18 - 29	39			26 - 52		
30 - 34	39			24 - 54		
> 34	63			56 - 69		
Albuminspiegel z.Z der aGvHD-ED (g/l)					1,353	0,245
18 - 29						
30 - 34						
Albuminspiegel z.Z der aGvHD-ED (g/l)					11,576	0,001
18 - 29						
> 34						
Albuminspiegel z.Z der aGvHD-ED (g/l)					5,242	0,11
30 - 34						
> 34						

Fortsetzung Tabelle 23

Faktor	5-JÜ (%)	2-JÜ (%)	1-JÜ (%)	95%-CI (%)	Chi-Quadrat	P
Albuminspiegel z.Z der aGvHD-ED (g/l) 18 - 29 ≥30					7,346	0,007
Albuminspiegel z.Z der aGvHD-ED (g/l) ≤34 >34	40 63			30 - 50 54 - 72	10,225	0,001
Albuminspiegel-Änderung ≤ -0,5g/l > -0,5g/l	45 59			35 - 55 50 - 68	2,9	0,089
Albuminspiegel-Änderung ≤ -5g/l > -5g/l	49 52			33 - 65 44 - 60	0,66	0,416

3.7. Multivariate Analyse für das Gesamtüberleben

In der multivariaten Analyse zeigten ein HLA-Mismatch (RR=1,541; p=0,0289), ein weiblicher Spender (RR=1,578; p=0,012) und eine Einteilung der Grunderkrankung in die Hochrisikogruppe (RR=1,516; p=0,048) einen bedeutenden Einfluss auf das Überleben.

Eine RIC (RR=1,915; p=0,002) war sogar sehr signifikant und ein initialer aGvHD-Gesamtgrad III oder IV (RR=1,922; p=0,001) und ein Serumalbuminspiegel ≤ 34 g/l zum Zeitpunkt der aGvHD-Diagnose (RR=1,828; p=0,001) hoch signifikant.

Tabelle 24: multivariate Analyse - Overall Survival

Faktor	RR	P
Spendergeschlecht weiblich	1,578 (CI 1,104 - 2,257)	0,012
HLA mismatch	1,541 (CI 1,047 - 2,269)	0,028
RIC-Konditionierung	1,915 (CI 1,273 - 2,881)	0,002
aGvHD initialer Gesamtgrad III - IV	1,922 (CI 1,293 - 2,858)	0,001
Albumin ≤ 34 g/l (aGvHD-ED)	1,828 (CI 1,265 - 2,643)	0,001
Hochrisiko	1,516 (CI 1,004 - 2,290)	0,048

4. Diskussion

Trotz verbesserter Prophylaxe-Maßnahmen, detaillierterer Spendersuche und Transplantat-Aufreinigungsverfahren, ist die Inzidenz der aGvHD immer noch sehr hoch. Sie beträgt je nach Quelle 30% bis 60% [53] bzw. bis zu 50% [130].

Wie in Studien zur aGvHD üblich, wurde auch in dieser Arbeit zunächst der Grad der Erkrankung nach der Klassifikation von Glucksberg et al [81] und modifiziert nach Przepiorka et al [82] eingeteilt.

Entgegen dem Großteil anderer aGvHD-Studien wurde hier allerdings nicht der Maximal-, sondern der Initialgrad der Erkrankung verwendet, um Aussagen darüber treffen zu können, welche Faktoren früh bei Diagnosestellung eine Prognosestellung ermöglichen.

Entsprechend zeigten 38,3% initial eine Grad I-aGvHD, 41,2% eine Grad II-aGvHD, 15,6% eine Grad III-aGvHD und 4,9% entwickelten eine Grad IV-aGvHD. Somit erkrankte $\frac{1}{5}$ der Patienten an einer schweren aGvHD (Grad III bis IV).

Nach einem Jahr lebten von den Patienten mit einer schweren aGvHD nur noch 48%, während 73% der Patienten mit einer leichten aGvHD das erste Jahr der Erkrankung überlebten.

Im Vergleich zu den Ergebnissen einer Studie von MacMillan et al [85] aus dem Jahr 2012 wichen die 2-Jahresüberlebensraten in Abhängigkeit vom initialen aGvHD-Gesamtgrad im untersuchten Patientenkollektiv dieser Arbeit ab. Für das Patientenkollektiv mit einer aGvHD IV konnte keine 2-Jahresüberlebensrate ermittelt werden, da das Kollektiv insgesamt nur aus 15 Patienten bestand und bereits nach einem Jahr nur noch 6,7% der Patienten lebten.

Tabelle 25: initialer aGvHD-Grad - Vergleich der 2-Jahresüberlebensraten

aGvHD-Grad	2-JÜ (%) [85]	2-JÜ (%)
I	49	75
II	48	57
III	33	48
IV	50	[zu kleines Kollektiv]

Somit zeigten Patienten mit einer leichten aGvHD (I + II) eine 2-Jahresüberlebensrate von 66% gegenüber 49% [85] und Patienten mit einer schweren aGvHD (III + IV) <48% gegenüber 44% [85].

Eine Studie von MacMillan et al von 2010 definierte den 28. Tag nach Einleitung der aGvHD als besten frühen Endpunkt für Versuche, die aGvHD-Therapien zu untersuchen, um die transplantationsbedingte 2-Jahresmortalität vorauszusagen [131].

Im Vergleich zu dieser Arbeit zeigten 55,5% Patienten gegenüber 53% [131] am Tag 28 eine CR, 21,1% gegenüber 11,08% [131] eine PR und 16,2% gegenüber 34,84% [131] eine NR.

Die Zahlen zeigen deutlich, dass trotz verbesserter Therapieansätze die Inzidenz und Mortalität der aGvHD noch sehr hoch sind und dass es einer genauen Risikoanalyse der Faktoren bedarf, die ein Auftreten der Erkrankung und ihren Verlauf begünstigen.

In der multivarianten Analyse zeigten ein HLA-Mismatch (RR=1,541; p=0,0289), ein weiblicher Spender (RR=1,578; p=0,012) und eine Einteilung der Grunderkrankung in die Hochrisikogruppe (RR=1,516; p=0,048) einen großen Einfluss auf das Überleben.

Eine RIC (RR=1,915; p=0,002) war sogar sehr signifikant, ein initialer aGvHD-Gesamtgrad III oder IV (RR=1,922; p=0,001) und ein Serumalbuminspiegel ≤ 34 g/l zum Zeitpunkt der aGvHD-Diagnose (RR=1,828; p=0,001) waren es ebenfalls.

Ein HLA-Mismatch ist bekannterweise ein prognostisch wichtiger Faktor für die Entstehung einer aGvHD [132]. In der vorliegenden Arbeit wies sich ein Mismatch nun aber auch in der multivarianten Analyse als signifikanter Risikofaktor für das Überleben von aGvHD-Patienten aus.

Das Patientenalter bestätigte sich in der multivarianten Analyse nicht als Risikofaktor für das Outcome einer aGvHD.

Insgesamt ist die Studienlage zum Einfluss des Patientenalters als Risikofaktor für die Entstehung einer aGvHD sehr widersprüchlich. Laut einer Studie von Weisdorf et al [133] von 1991 scheint nur die Unterscheidung zwischen Kind und Erwachsenen (jünger oder älter als 18 Jahre) einen wirklichen Einfluss auf die Inzidenz und Prognose der aGvHD zu haben.

Auch das Spenderalter spielte in der vorliegenden Arbeit als Parameter für das Überleben von aGvHD-Patienten keine Rolle.

Das Geschlecht des Patienten war für das Überleben nicht ausschlaggebend; hingegen lag mit dem Spendergeschlecht ein wichtiger Faktor vor. Insgesamt stellte das weibliche Spendergeschlecht in der vorliegenden Arbeit einen negativen Einfluss auf das Überleben dar, unabhängig davon, ob der Patient weiblich oder männlich war.

Somit ist das Spendergeschlecht nicht nur ein Risikofaktor für die Entstehung der aGvHD [115, 134, 135], sondern auch für das Überleben. In einer Studie von Bortin et al [135] war nicht nur das Risiko für eine aGvHD erhöht, sondern auch die 1-Jahres-Mortalität. Bortin et al [135] gehen in ihrer Studie soweit, die These aufzustellen, dass der Unterschied bei Transplantationen von weiblichen und männlichen Spendern in der schlechteren Immunantwort des weiblichen Geschlechtes liegen könnte, wobei auf diese Behauptung nicht weiter eingegangen wird.

Einen Einfluss schien außerdem die Wahl der Konditionierung als Risikofaktor zu haben. In der vorliegenden Arbeit zeigten Patienten mit einem SIC ein besseres

Überleben. Hierbei muss aber beachtet werden, dass die RIC v.a. bei älteren und morbiditen Patienten eingesetzt wird, die per se schon eine schlechtere Überlebensrate haben [136].

Die verwendete Stammzellquelle machte indessen keinen Unterschied für das Überleben aus. Es ist jedoch zu beachten, dass die Gruppen PBSCT und KMT hier sehr ungleich verteilt waren und eine genaue Aussagekraft daher nicht möglich ist. Es zeichnete sich aber sehr gut der momentane Trend von der traditionellen KMT hin zur jüngeren PBSCT ab. Eine CBT wurde nur in zwei Fällen durchgeführt, was der Tatsache geschuldet ist, dass diese Art der Stammzellspende v.a. bei Patienten im Kindesalter verwendet wird, die in diese Studie nicht eingeschlossen wurden.

Eine Analyse von Couban et al zum Vergleich von KMT und PBSCT bei allotransplantierten Patienten wies ein besseres Überleben nach PBSCT auf, was der geringeren Rezidivrate zugeschrieben wurde [137]. Ob aGvHD-Patienten bei Zustand nach einer PBSCT ebenfalls ein besseres Überleben aufweisen, müsste zur genauen Verifizierung in einem größeren Patientenkollektiv mit größerem KMT-Anteil überprüft werden.

Wichtig scheint im Gegensatz zum CMV-Status des Spenders der CMV-Status des Patienten für das Überleben zu sein. Dies entspricht dem Ergebnis einer Studie von 1985 [138], der zufolge der Schweregrad der aGvHD durch eine CMV-Infektion gesteigert wird.

Ob ein ATG gegeben wurde oder nicht, wirkte sich nicht deutlich auf das Überleben aus. Wurde aber ein ATG gegeben, schnitten Patienten mit dem ATG Fresenius besser ab als jene mit dem ATG Merieux. Bei diesen Präparaten handelt es sich beide Male um Antihuman-T-Zell-Immunglobuline vom Kaninchen, bei deren Herstellung ein Unterschied in der Immunisierung besteht. Beim ATG Merieux werden hierfür menschliche Thymozyten verwendet und beim ATG Fresenius die Jurkatzellen.

Bisherige Arbeiten konnten zwischen den beiden Wirkstoffen keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Überlebens bei transplantierten Patienten ausmachen [139].

Die protektive Wirkweise des ATG bezüglich der Entstehung einer aGvHD wird kontrovers diskutiert. In einer Studie von Ramsay et al [140] geht man von einem protektiven Effekt aus, während in zwei Studien der Seattle Marrow Transplantation Group dieser nicht wahrgenommen wurde [141, 142]. Neuere randomisierte Daten von Finke et al weisen nun aber eine verringerte Inzidenz für aGvHD und cGvHD ohne Anstieg der Mortalität und des Rezidivrisikos auf [143].

Auch die Risikogruppe, der ein Patient hinsichtlich seiner Grunderkrankung zugeordnet werden kann, beeinflusst in der vorliegenden Arbeit erheblich das Überleben.

Im Gegensatz zur Studie von Rezvani et al [124] hatte in dieser Arbeit eine Albuminspiegelsenkung im Zeitraum von der Transplantation bis zur aGvHD-Diagnose von mehr als 0,5 g/dl keinen gravierenden Einfluss auf das Überleben. In der vorgelegten Ausarbeitung lebten nach 6 Monaten noch 73% bzw. 82 % der Patienten.

Insgesamt schien der Verlauf des Serumalbuminspiegels zwischen Transplantationsstag und Einsetzen der aGvHD keine Signifikanz zu besitzen, womit dem Ergebnis der Studie von Rezvani et al zu widersprechen wäre. In dieser Studie waren zwar erwachsene und pädiatrische Patienten eingeschlossen, von denen aber niemand ein intensiviertes Konditionierungsregime erhielt.

Die Autoren gingen davon aus, dass ein intensiviertes Regime Mukosaschäden bedingen könnte, die den Wert des Albumins als prognostischen Marker verdecken könnten.

Weisdorf et al [144] berichten von einem geringen Verlust intestinaler Proteine nach myeloablativer Konditionierung, der seinen Höhepunkt ca. eine Woche nach Transplantation erreicht. Werte wie vor der Transplantation werden anschließend wieder erreicht. Der Verlust von intestinalen Proteinen bei Patienten mit einer

aGvHD steigt hingegen signifikant an und erreicht seinen Höhepunkt nach ca. 5 Wochen.

In der vorliegenden Arbeit wird daher davon ausgegangen, dass ein Verlust von intestinalen Proteinen bei Patienten mit einem intensivierten Konditionierungsregime den prognostischen Wert von Serumalbumin nicht signifikant einschränkt. Wichtig scheint in diesem Zusammenhang also nur zu sein, dass beim Einsetzen der aGvHD der Albuminspiegel bei $\geq 34\text{g/l}$, also im Normbereich, liegt. Ein Wert von $\leq 30\text{g/l}$ zog hingegen ein erheblich schlechteres Überleben nach sich.

Albumin ist ein routinemäßig erhobener Laborparameter, günstig, standardisiert und ist einfach nachweisbar, sodass es sich hierbei um einen attraktiven Biomarker handelt.

Aufgrund der retrospektiven Natur der Studie ist die Aussagekraft der vorliegenden Daten limitiert und mit Vorsicht zu betrachten. Größere und prospektive Studien sind anzustreben.

5. Zusammenfassung

Die Stammzelltransplantation erlebte ihren Aufschwung in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts. Durch intensive Forschung gewann sie zunehmend eine führende Position als Therapieoption verschiedenster hämatologischer Erkrankungen und ist inzwischen fester Bestandteil vieler Behandlungsleitlinien.

Nach wie vor trägt dennoch die akute Spender-gegen-Wirt-Reaktion zu einer hohen Morbidität und Mortalität nach einer Stammzelltransplantation bei. Die Inzidenz hierfür liegt trotz Kenntnis über viele Risikofaktoren und neuer Aufbereitungsverfahren immer noch bei ca. 50% und somit stellt die aGvHD quasi die Hauptkomplikation nach einer Behandlung mit hämatopoetischen Stammzellen dar [53, 130].

Bekannte Risikofaktoren für die Entwicklung einer aGvHD sind Diskrepanzen im Bereich des HLA- und mHag-Systems [132], ein höheres Alter des Spenders [132, 140] und/oder Empfängers [140, 145], das Spendergeschlecht (insbesondere das weibliche Geschlecht) [115, 132, 134, 135], die Art der Grunderkrankung [114], die Art und Intensität der Konditionierung [136], die GvHD-Prophylaxe [116], eine ABO-Inkompatibilität [112], die Dosis der transplantierten CD34⁺-Zellen [116] und die Herpesvirus-Exposition [146]. Inzwischen wurden auf Genebene weitere Faktoren entdeckt, die einen Einfluss auf das aGvHD-Risikoprofil zu haben scheinen. Seit einiger Zeit steht zudem das Serumalbumin in der Diskussion, ein Marker für das aGvHD-Outcome zu sein [124].

In der vorliegenden Arbeit wurden 308 Patienten untersucht, die im Zeitraum von 2005 bis 2009 in der Interdisziplinären Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf transplantiert und nachbetreut wurden und eine aGVHD entwickelten.

Nach Auswertung der vorliegenden Daten konnten schließlich ein HLA-Mismatch, das Spendergeschlecht, die Konditionierung, der CMV-Status des Patienten und die Risikogruppe der Grunderkrankung als negative Faktoren für das Überleben von aGvHD-Patienten ermittelt werden.

Als Biomarker für den Verlauf einer aGvHD kann der Serumalbuminspiegel zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der aGvHD verwendet werden. Das Alter des Spenders und des Patienten, die Stammzellquelle und die Verwendung eines ATGs zeigten keinen Einfluss auf das Überleben.

Bezüglich des Einflusses der Stammzellquelle sollte eine Überprüfung mit einem größeren KMT-Anteil erfolgen, da die Gruppen KMT und PBSCT in der vorliegenden Arbeit ungleich verteilt waren.

6. Abkürzungsverzeichnis

8-MOP	8-Methoxypsoralen
AA	aplastische Anämie
aGvHD	akute Graft-versus-Host-Disease
ALL	akute lymphatische Leukämie
AML	akute myeloische Leukämie
AP	accelerated phase (gesteigerte Phase)
APC	antigenpräsentierende Zelle
ATG	Anti-Thymozyten-Globulin
CBT	cord blood transplantation (Nabelschnurbluttransplantation)
CC	Cell Cept® (vgl. MMF)
CLL	chronisch lymphatische Leukämie
CML	chronisch myeloische Leukämie
CMV	Zytomegalievirus
CR1	erste komplette Remission
CRP	C-reaktives Protein
CP1	erste chronische Phase
CSA	Cyclosporin A, Sandimmun®
cGvHD	chronical Graft-versus-Host-Disease (chronische Spender gegen-Wirt Krankheit)
CY	Cyclophosphamid
DAB(389)IL-2	Denileukin Difitox, Ontak
DLI	Spenderlymphozyteninfusion
DRST	Deutsches Register für Stammzelltransplantation
ECP	extrakorporale Photopherese
FK506	Fujimycin, Tacrolimus, Prograf®
FKBP12	FK506 binding protein 12
G-CSF	granulocyte colony stimulating factor (Granulozyten Kolonie Stimulierender Faktor)
GM-CSF	granulocyte macrophage colony-stimulating factor (Granulozyten Makrophagen Kolonie-stimulierender Faktor)
GvHD	Graft-versus-Host-Disease (Spender-gegen-Wirt-Krankheit)

GvL	Graft-versus-Leukemia-Reaktion (Spender-gegen-Leukämie Reaktion)
Gy	Gray (Einheit für Strahlendosis)
HD	Hodgkin's Disease (Hodgkin Lymphom)
HLA	Humanes Leukozyten Antigensystem
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
HSCT	haematopoietic stemmcelltransplantation (hämatopoetische Stammzelltransplantation)
IBMTR	International Bone Marrow Transplant Registry
IMPDH	Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase
IL	Interleukin
IL-1Ra	Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten
INF γ	Interferon γ
i.v.	intravenös
KMT	Knochenmarktransplantation
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
MESNA	2-Mercaptoethansulfonat-Natrium
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MPN	Myeloproliferative Neoplasien
mHag	Minor-Histokompatibilitätsantigene
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex
MM	multiples Myelom
MMF	Mycophenolatmofetil (Cell Cept®)
MPN	Myeloproliferative Erkrankung
mTOR	mammalian Target of Rapamycin
MTX	Methotrexat
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
NIH	National Institutes of Health
OMF	Osteomyelofibrose
PBSCT	periphere Stammzelltransplantation
p.o.	per os (orale Gabe)

PTLD	Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder
PZL	Plasmazellleukämie
RA	refraktäre Anämie
RAEB(-t)	refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss (in Transformation)
RARS	refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten
REG3	Regenerating islet-derived 3-alpha
RIC	reduced intensity conditioning (dosisreduzierte Konditionierung, non-myeloablative Konditionierung, Mini Transplantation)
SAA	schwere aplastische Anämie
SCID	severe combined immunodeficiency (schwerer kombinierter Immundefekt)
SIC	standard intensity conditioning (Standard- Konditionierungsregime)
SRL	Sirolimus (Rapamycin, Rapamune®)
TBI	total body irradiation (Ganzkörperbestrahlung)
TNF α	Tumor Nekrose Faktor α
TRM	Transplantation-Related Mortality
VP-16	Etoposid (Eto-cell, Eto-Gry, Etomedac, Etopophos, Lastet, Neoposid, Riboposid, Vepesid)

7. Literaturverzeichnis

- 1 *E.A. Copelan, Hematopoietic Stem-Cell-Transplantation, N Engl J Med. 2006 Apr 27;354(17):1813-26*
- 2 *Quine WE. Chairman's Adress. The remedial application of bone marrow. JAMA 1896: 1012-1016*
- 3 *Osgood EE, Riddle M, et al. Aplastic anemia treated with daily transfusion and intravenous marrow. Case Report. Ann Internal Med 1939: 357-367*
- 4 *Jacobsen L, et al. The role of spleen in Radiation injury. Jacobsen, L.O. et al. . Proc Soc Exp Biol Med. 1949, 70 (4), pp. 740-742. Proc Soc Exp Biol Med 1949: 740-742*
- 5 *Jacobson L, Simmons E, Marks E et al. Recovery from Radiation Injury. Science 1951: 510-511*
- 6 *Jacobsen L, et al. Effect of spleen protection on mortality following X-irradiation. J Lab Clin Med 1949*
- 7 *Lorenz E, et al. Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injection. J Natl Cancer Inst 1951: 197-201*
- 8 *Barnes D, Loutit J. What is the recovery factor in spleen? Nucleonics 1954: 68-71*
- 9 *Main J, Prehn R. Successful skin homografts after the administration of high dosage X radiation and homologous bone marrow. J Natl Cancer Inst 1955: 1023-1029*
- 10 *Trentin J. Mortality and skin transplantability in x-irradiated mice receiving isologous, homologous or heterologous bone marrow. Proc Soc Exptl Biol Med. 1956, 92, pp. 688-693. Proc Soc Exptl Biol Med 1956: 688-693*
- 11 *Barnes D, Corp M, Loutit J et al. Treatment of Murine Leukaemia with X Rays and Homologous Bone Marrow. Br Med J 1956: 626-627*
- 12 *van Bekkum D, Vries M de. Radiation chimaeras. London: Logo Press; 1967*
- 13 *Uphoff D. Alteration of homograft reaction by A-methopterin in lethally irradiated mice treated with homologous marrow. Proc Soc Exp Biol Med 1958: 651-653*

- 14 *Thomas E, Harry M, et al.* Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med* 1957
- 15 *Nobelprize.org.* The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1990; Stand: 10.07.2012
- 16 *Thomas E, Lochte H, et al.* Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. *J Clin Invest* 1959: 1709-1716
- 17 *Mathé G, et al.* Transfusions et greffes de moelle osseuse homologue chez des humaine irradiées a haute dose accidentellement. *Rev Fr Etud Clin Biol* 1959: 226-238
- 18 *McGovern JJM, Russell PM.* Treatment of Terminal Leukemic Relapse by Total-Body Irradiation and Intravenous Infusion of Stored Autologous Bone Marrow Obtained during Remission. *N Engl J Med* 1959: 675-683
- 19 *Bortin M.* A compendium of reported human bone marrow transplants. *Transplantation* 1970: 571-587
- 20 *Mannick J, Lochte H, et al.* Autografts of bone marrow in dogs after lethal total-body radiation. *Blood* 1960: 255-266
- 21 *Dausset J.* Présence des antigènes A et B dans les leucocytes décelée par des épreuves d'agglutination. *C R Seances Soc Biol Fil* 1954: 1607-1608
- 22 *Epstein R, Storb R, et al.* Cytotoxic typing antisera for marrow grafting in littermate dogs. *Transplantation* 1968: 45-58
- 23 *Mathé G, Amiel J, et al.* Adoptive Immunotherapy of acute leukemia: experimental and clinical results. *Cancer Res* 1965: 1525-1531
- 24 *Bortin M, Rimm A, et al.* Graft versus leukemia. III. Apparent independent antihost and antileukemic activity of transplanted immunocompetent cells. *Transplantation* 1973: 182-188
- 25 *Kolb H, Mittermuller J, et al.* Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood* 1990: 2462-2465
- 26 *Slavin S, Nagler A, et al.* Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and non-malignant hematologic diseases. *Blood* 1998: 756-763

- 27 *Reisner Y, Kapoor N, Kirkpatrick D et al.* Transplantation for acute leukaemia with HLA-A and B nonidentical parental marrow cells fractionated with soybean agglutinin and sheep red blood cells. *Lancet* 1981; 2: 327-331
- 28 *Prentice HG, Blacklock HA, Janossy G et al.* Depletion of T lymphocytes in donor marrow prevents significant graft-versus-host disease in matched allogeneic leukaemic marrow transplant recipients. *Lancet* 1984; 1: 472-476
- 29 *Storb R, Deeg HJ, Farewell V et al.* Marrow transplantation for severe aplastic anemia: methotrexate alone compared with a combination of methotrexate and cyclosporine for prevention of acute graft-versus-host disease. *Blood* 1986; 68: 119-125
- 30 *Craig JI, Turner ML, Parker AC.* Peripheral blood stem cell transplantation. *Blood Rev.* 1992; 6: 59-67
- 31 *Goodman JW, Hodgson GS.* Evidence for stem cells in the peripheral blood of mice. *Blood* 1962; 19: 702-714
- 32 *Socinski MA, Cannistra SA, Elias A et al.* Granulocyte-macrophage colony stimulating factor expands the circulating haemopoietic progenitor cell compartment in man. *Lancet* 1988; 1: 1194-1198
- 33 *Dührsen U, Villeval JL, Boyd J et al.* Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on hematopoietic progenitor cells in cancer patients. *Blood* 1988; 72: 2074-2081
- 34 *Broxmeyer HE, Douglas GW, Hangoc G et al.* Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1989; 86: 3828-3832
- 35 *Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD et al.* Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 1174-1178
- 36 *Barbui A, van de Corput LFFJH.* Role of Minor Histocompatibility Antigens in the Development of Graft-vs.-Host Disease and Graft-vs.-Leukemia Reactivity. In: Ferrara JLM, Cooke KR, Deeg HJ, Hrsg. *Graft-vs.-host disease*. 3. Aufl. New York: Marcel Dekker; 2005: 383-400

- 37 *Kröger N, Sputtek A*. 3. Stammzellquelle. In: Kröger N, Hrsg. *Allogene Stammzelltherapie. Grundlagen, Indikationen und Perspektiven*. 3. Aufl. Bremen [u.a.]: UNI-MED-Verl.; 2011: 24-35
- 38 *Schaefer UW, Beelen DW*. 4. Technik der Markentnahme. In: Schaefer UW, Beelen DW, Hrsg. *Knochenmarktransplantation*. 2. Aufl. Basel, München [u.a.]: Karger; 1991: 30-32
- 39 *Halter J, Kodera Y, Ispizua AU et al*. Severe events in donors after allogeneic hematopoietic stem cell donation. *Haematologica* 2009; 94: 94-101
- 40 *Friedrichs B, Tichelli A, Bacigalupo A et al*. Long-term outcome and late effects in patients transplanted with mobilised blood or bone marrow: a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11: 331-338
- 41 *National Cord Blood Program*. Cord Blood Q&A (2010). Im Internet: http://www.nationalcordbloodprogram.org/qa/how_is_it_collected.html; Stand: 10.03.2013
- 42 *Cairo MS, Wagner JE*. Placental and/or umbilical cord blood: an alternative source of hematopoietic stem cells for transplantation. *Blood* 1997; 90: 4665-4678
- 43 *Larghero J, Garcia J, Gluckman E*. Chapter 5 - Sources and procurement of stem cells. 5. Comparison of BMT and PBSCT. In: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T, Hrsg. *ESH-EBMT Handbook on Haemopoietic Stem Cell Transplantation*; 2008: 112-127
- 44 *Powles R, Mehta J, Kulkarni S et al*. Allogeneic blood and bone-marrow stem-cell transplantation in haematological malignant diseases: a randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1231-1237
- 45 *Blaise D, Kuentz M, Fortanier C et al*. Randomized trial of bone marrow versus lenograstim-primed blood cell allogeneic transplantation in patients with early-stage leukemia: a report from the Société Française de Greffe de Moelle. *J. Clin. Oncol*. 2000; 18: 537-546
- 46 *Bensinger WI, Martin PJ, Storer B et al*. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. *N. Engl. J. Med*. 2001; 344: 175-181

- 47 *Schmitz N, Beksac M, Hasenclever D et al.* Transplantation of mobilized peripheral blood cells to HLA-identical siblings with standard-risk leukemia. *Blood* 2002; 100: 761-767
- 48 *Vigorito AC, Azevedo WM, Marques JF et al.* A randomised, prospective comparison of allogeneic bone marrow and peripheral blood progenitor cell transplantation in the treatment of haematological malignancies. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 22: 1145-1151
- 49 *Ottinger HD, Beelen DW, Scheulen B et al.* Improved immune reconstitution after allotransplantation of peripheral blood stem cells instead of bone marrow. *Blood* 1996; 88: 2775-2779
- 50 *Cutler C, et al.* Acute and chronic graft-versus-host-disease after allogeneic peripheral-blood-stem-cell and bone marrow transplantation: A meta-analysis. *J Clin Oncol.* 20 (2), 2002, pp. 603-606. 2001; 19: 3685-3691
- 51 *Jaing T, Chow R.* Cord Blood: A Massive Waste of a Life-Saving Resource, a Perspektive on Its Current and Potential Uses. In: Bhattacharya N, Stubblefield P, Hrsg. *Regenerative Medicine Using Pregnancy-Specific Biological Substances*: Springer; 2011
- 52 *Noort WA, Falkenburg JH.* Haemaopoietic content of cord blood. In: Cohen SBA, Hrsg. *Cord blood characteristics. Role in stem cell transplantation.* London: Martin Dunitz; 2000: 13-37
- 53 *E. Holler, J. Hahn, A. Reichle et al.* Transplantation hämatopoetischer Stammzellen aus Knochenmark und Blut. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin* 2001; 77: 62-66
- 54 *BMDW.* BMDW - Bone Marrow Donors Worldwide. Im Internet: <http://www.bmdw.org/>; Stand: 23.04.2014
- 55 *Eiermann T, Binder T.* 2.8. Ablauf der Suche nach einem unverwandten Spender. In: Kröger N, Hrsg. *Allogene Stammzelltherapie. Grundlagen, Indikationen und Perspektiven.* 3. Aufl. Bremen [u.a.]: UNI-MED-Verl.; 2011: 20
- 56 *Aversa F, Tabilio A, Velardi A et al.* Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1186-1193

- 57 *DRST*. Jahresbericht 2009 Deutsches Register für Stammzelltransplantation; 2009
- 58 *Blume KG, Kopecky KJ, Henslee-Downey JP et al.* A prospective randomized comparison of total body irradiation-etoposide versus busulfan-cyclophosphamide as preparatory regimens for bone marrow transplantation in patients with leukemia who were not in first remission: a Southwest Oncology Group study. *Blood* 1993; 81: 2187-2193
- 59 *Zander AR, Berger C, Kröger N et al.* High dose chemotherapy with busulfan, cyclophosphamide, and etoposide as conditioning regimen for allogeneic bone marrow transplantation for patients with acute myeloid leukemia in first complete remission. *Clin. Cancer Res.* 1997; 3: 2671-2675
- 60 *Socié G, Clift RA, Blaise D et al.* Busulfan plus cyclophosphamide compared with total-body irradiation plus cyclophosphamide before marrow transplantation for myeloid leukemia: long-term follow-up of 4 randomized studies. *Blood* 2001; 98: 3569-3574
- 61 *Copelean EA et al.* Better leukemia-free and overall survival in AML in first remission following cyclophosphamide in combination with busulfan compared with TBI. *Blood* 2013; 122: 3863-70
- 62 *McSweeney PA.* Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood* 2001; 97: 3390-3400
- 63 *Slavin S, Nagler A, Naparstek E et al.* Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* 1998; 91: 756-763
- 64 *Giralt S, Thall PF, Khouri I et al.* Melphalan and purine analog-containing preparative regimens: reduced-intensity conditioning for patients with hematologic malignancies undergoing allogeneic progenitor cell transplantation. *Blood* 2001; 97: 631-637

- 65 *Kröger N, Kröger W, Holler E, Wolschke C.* 8. Komplikationen nach allogener Stammzelltransplantation. In: Kröger N, Hrsg. Allogene Stammzelltherapie. Grundlagen, Indikationen und Perspektiven. 3. Aufl. Bremen [u.a.]: UNI-MED-Verl.; 2011: 104-128
- 66 *Kentouche K.* Thrombotische Mikroangiopathie nach Stammzelltransplantation. *Hamostaseologie* 2004; 24: 77-83
- 67 *Bearman SI, Appelbaum FR, Buckner CD et al.* Regimen-related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation. *J. Clin. Oncol.* 1988; 6: 1562-1568
- 68 *Einsele H, Bertz H, Beyer J et al.* Infectious complications after allogeneic stem cell transplantation: epidemiology and interventional therapy strategies--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann. Hematol.* 2003; 82 Suppl 2: S175-85
- 69 *Kröger W.* 8.3. Infektionen nach allogener Stammzelltransplantation. In: Kröger N, Hrsg. Allogene Stammzelltherapie. Grundlagen, Indikationen und Perspektiven. 3. Aufl. Bremen [u.a.]: UNI-MED-Verl.; 2011: 117-128
- 70 *Socié G, Salooja N, Cohen A et al.* Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2003; 101: 3373-3385
- 71 *Dickinson AM, Charron D.* Non-HLA immunogenetics in hematopoietic stem cell transplantation. *Curr. Opin. Immunol.* 2005; 17: 517-525
- 72 *Ferrara JLM, Kenneth RC, Teshima T.* The Pathophysiology of Graft-vs.-Host Disease. In: Ferrara JLM, Cooke KR, Deeg HJ, Hrsg. Graft-vs.-host disease. 3. Aufl. New York: Marcel Dekker; 2005: 1-34
- 73 *Matzinger P.* The danger model: a renewed sense of self. *Science* 2002; 296: 301-305
- 74 *Murai M, Yoneyama H, Ezaki T et al.* Peyer's patch is the essential site in initiating murine acute and lethal graft-versus-host reaction. *Nat. Immunol.* 2003; 4: 154-160
- 75 *Martin PJ, Schoch G, Fisher L et al.* A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment. *Blood* 1990; 76: 1464-1472

- 76 Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P et al. Graft-versus-host disease. *Lancet* 2009; 373: 1550-1561
- 77 Goker H, Haznedaroglu IC, Chao NJ. Acute graft-vs-host disease: pathobiology and management. *Exp. Hematol.* 2001; 29: 259-277
- 78 Vogelsang GB, Lee L, Bensen-Kennedy DM. Pathogenesis and treatment of graft-versus-host disease after bone marrow transplant. *Annu Rev Med* 2003; 54: 29-52
- 79 Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ et al. Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. *Blood* 2002; 100: 406-414
- 80 Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2005; 11: 945-956
- 81 Glucksberg H, Storb R, Fefer A et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 1974; 18: 295-304
- 82 Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant.* 1995; 15: 825-828
- 83 Lerner KG, Kao GF, Storb R et al. Histopathology of graft-vs.-host reaction (GvHR) in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplant. Proc.* 1974; 6: 367-371
- 84 Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP et al. IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. *Br. J. Haematol.* 1997; 97: 855-864
- 85 MacMillan ML, DeFor TE, Weisdorf DJ. What predicts high risk acute graft-versus-host disease (GVHD) at onset?: identification of those at highest risk by a novel acute GVHD risk score. *Br J Haematol* 2012; 157: 732-741
- 86 Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am. J. Med.* 1980; 69: 204-217

- 87 *Storb R, Deeg HJ, Whitehead J et al.* Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314: 729-735
- 88 *Ratanatharathorn V, Nash RA, Przepiorka D et al.* Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus (prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 1998; 92: 2303-2314
- 89 *Bolwell B, Sobecks R, Pohlman B et al.* A prospective randomized trial comparing cyclosporine and short course methotrexate with cyclosporine and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2004; 34: 621-625
- 90 *Löffler G, Löffler M.* Kapitel 19 - Stoffwechsel der Purine und Pyrimidine. In: Löffler G, Hrsg. *Biochemie und Pathobiochemie.* 8. Aufl. Heidelberg: Springer; 2007: 585-606
- 91 *Karow T, Lang-Roth R.* 10. Immunsuppressiva, Grundlagen Hämatologie und Onkologie. 10.1.5 Mycophenolat Mofetil. In: Karow T, Lang-Roth R, Hrsg. *Allgemein und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie* 2010. 18. Aufl.; 2010: 908-909
- 92 *BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte).* Cellcept® (Mycophenolatmofetil): Auftreten von Erythroblastopenien (PRCA= Pure Red Cell Aplasia) (05.06.2009). Im Internet: <http://www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2009/rhb-cellcept.html>; Stand: 02.03.2013
- 93 *Kirken RA, Wang YL.* Molecular actions of sirolimus: sirolimus and mTor. *Transplant. Proc.* 2003; 35: 227S-230S
- 94 *Groth CG, Bäckman L, Morales JM et al.* Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. Sirolimus European Renal Transplant Study Group. *Transplantation* 1999; 67: 1036-1042

- 95 *Cutler C, Kim HT, Hochberg E et al.* Sirolimus and tacrolimus without methotrexate as graft-versus-host disease prophylaxis after matched related donor peripheral blood stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2004; 10: 328-336
- 96 *Kasamon YL, Luznik L, Leffell MS et al.* Nonmyeloablative HLA-haploidentical bone marrow transplantation with high-dose posttransplantation cyclophosphamide: effect of HLA disparity on outcome. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2010; 16: 482-489
- 97 *Soiffer R.* T-Cell Depletion to Prevent Graft-versus-Host Disease. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR, Hrsg. *Thomas' hematopoietic cell transplantation.* 3. Aufl. Malden, Mass., USA: Blackwell Pub.; 2004: 1275-1286
- 98 *Mohty M.* Mechanisms of action of antithymocyte globulin: T-cell depletion and beyond. *Leukemia* 2007; 21: 1387-1394
- 99 *Perez-Simon JA, Kottaridis PD, Martino R et al.* Nonmyeloablative transplantation with or without alemtuzumab: comparison between 2 prospective studies in patients with lymphoproliferative disorders. *Blood* 2002; 100: 3121-3127
- 100 *Zander AR, Zabelina T, Kroger N et al.* Use of a five-agent GVHD prevention regimen in recipients of unrelated donor marrow. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 889-893
- 101 *Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR et al.* First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18: 1150-1163
- 102 *Cragg L, Blazar BR, Defor T et al.* A randomized trial comparing prednisone with antithymocyte globulin/prednisone as an initial systemic therapy for moderately severe acute graft-versus-host disease. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2000; 6: 441-447

- 103 *Ho VT, Zahrieh D, Hochberg E et al.* Safety and efficacy of denileukin diftitox in patients with steroid-refractory acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2004; 104: 1224-1226
- 104 *Couriel D, Saliba R, Hicks K et al.* Tumor necrosis factor-alpha blockade for the treatment of acute GVHD. *Blood* 2004; 104: 649-654
- 105 *Busca A, Locatelli F, Marmont F et al.* Recombinant human soluble tumor necrosis factor receptor fusion protein as treatment for steroid refractory graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2007; 82: 45-52
- 106 *Schmitt T, Luft T, Hegenbart U et al.* Pentostatin for treatment of steroid-refractory acute GVHD: a retrospective single-center analysis. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46: 580-585
- 107 *Schmidt-Hieber M, Fietz T, Knauf W et al.* Efficacy of the interleukin-2 receptor antagonist basiliximab in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2005; 130: 568-574
- 108 *Przepiorka D, Kernan NA, Ippoliti C et al.* Daclizumab, a humanized anti-interleukin-2 receptor alpha chain antibody, for treatment of acute graft-versus-host disease. *Blood* 2000; 95: 83-89
- 109 *Perfetti P, Carlier P, Strada P et al.* Extracorporeal photopheresis for the treatment of steroid refractory acute GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42: 609-617
- 110 *Gatza E, Rogers CE, Clouthier SG et al.* Extracorporeal photopheresis reverses experimental graft-versus-host disease through regulatory T cells. *Blood* 2008; 112: 1515-1521
- 111 *Le Blanc K, Frassoni F, Ball L et al.* Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. *Lancet* 2008; 371: 1579-1586
- 112 *Bacigalupo A, van Lint MT, Occhini D et al.* ABO compatibility and acute graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 1988; 45: 1091-1094

- 113 *Flowers ME, Pepe MS, Longton G et al.* Previous donor pregnancy as a risk factor for acute graft-versus-host disease in patients with aplastic anaemia treated by allogeneic marrow transplantation. *Br J Haematol* 1990; 74: 492-496
- 114 *Nash RA, Pepe MS, Storb R et al.* Acute graft-versus-host disease: analysis of risk factors after allogeneic marrow transplantation and prophylaxis with cyclosporine and methotrexate. *Blood* 1992; 80: 1838-1845
- 115 *Atkinson K, Farrell C, Chapman G et al.* Female marrow donors increase the risk of acute graft-versus-host disease: effect of donor age and parity and analysis of cell subpopulations in the donor marrow inoculum. *Br J Haematol* 1986; 63: 231-239
- 116 *Remberger M, Mattsson J, Hassan Z et al.* Risk factors for acute graft-versus-host disease grades II-IV after reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation with unrelated donors: a single centre study. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 399-405
- 117 *Jagasia M, Arora M, Flowers MED et al.* Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012; 119: 296-307
- 118 *Fuji S, Kim S, Fukuda T et al.* Preengraftment serum C-reactive protein (CRP) value may predict acute graft-versus-host disease and nonrelapse mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 510-517
- 119 *Cahn J, Klein JP, Lee SJ et al.* Prospective evaluation of 2 acute graft-versus-host (GVHD) grading systems: a joint Societe Francaise de Greffe de Moelle et Therapie Cellulaire (SFGM-TC), Dana Farber Cancer Institute (DFCI), and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) prospective study. *Blood* 2005; 106: 1495-1500
- 120 *Cullup H, Dickinson AM, Jackson GH et al.* Donor interleukin 1 receptor antagonist genotype associated with acute graft-versus-host disease in human leucocyte antigen-matched sibling allogeneic transplants. *Br. J. Haematol.* 2001; 113: 807-813

- 121 *Takahashi H, Furukawa T, Hashimoto S et al.* Contribution of TNF-alpha and IL-10 gene polymorphisms to graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 26: 1317-1323
- 122 *Rodriguez-Otero P, Porcher R, Peffault Latour R de et al.* Fecal calprotectin and alpha-1 antitrypsin predict severity and response to corticosteroids in gastrointestinal graft-versus-host disease. *Blood* 2012; 119: 5909-5917
- 123 *Ferrara JLM, Harris AC, Greenson JK et al.* Regenerating islet-derived 3-alpha is a biomarker of gastrointestinal graft-versus-host disease. *Blood* 2011; 118: 6702-6708
- 124 *Rezvani AR, Storer BE, Storb RF et al.* Decreased serum albumin as a biomarker for severe acute graft-versus-host disease after reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17: 1594-1601
- 125 *Choi SW, Kitko CL, Braun T et al.* Change in plasma tumor necrosis factor receptor 1 levels in the first week after myeloablative allogeneic transplantation correlates with severity and incidence of GVHD and survival. *Blood* 2008; 112: 1539-1542
- 126 *Häussinger D, Fromm M, Tauber R.* 3. Proteinstoffwechsel. In: Siegenthaler W, Blum H, Hrsg. *Klinische Pathophysiologie.* 9. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2006: 107-128
- 127 *Peters T.* 5 - Metabolism: Albumin in the Body. In: Peters T, Hrsg. *All About Albumin.* San Diego: Academic Press; 1995: 188-250
- 128 *Brehm G.* Über den Durchtritt von Proteinen durch die unversehrte Haut und deren Nachweis im Hautwaschwasser. *Archiv für klinische und experimentelle Dermatologie* 1966; 226: 130-135
- 129 *Goussetis E, Paisiou A, Kitra V et al.* Acute gastrointestinal graft-versus-host disease in pediatric patients: serum albumin on day 5 from initiation of therapy correlates with nonrelapse mortality and overall survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17: 1058-1066
- 130 *Herold G, Hrsg.* Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: G. Herold; 2010

- 131 *MacMillan ML, DeFor TE, Weisdorf DJ*. The best endpoint for acute GVHD treatment trials. *Blood* 2010; 115: 5412-5417
- 132 *Flowers MED, Inamoto Y, Carpenter PA et al*. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood* 2011; 117: 3214-3219
- 133 *Weisdorf D, Hakke R, Blazar B et al*. Risk factors for acute graft-versus-host disease in histocompatible donor bone marrow transplantation. *Transplantation* 1991; 51: 1197-1203
- 134 *Elfenbein G, Mellits E, Santos G*. Engraftment and survival after allogeneic bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Transplant. Proc.* 1983; 15: 1412-1416
- 135 *Bortin MM, Gale RP, Rimm AA*. Allogeneic bone marrow transplantation for 144 patients with severe aplastic anemia. *JAMA* 1981; 245: 1132-1139
- 136 *Couriel D, Giralt S*. Graft-vs.Host Disease in Nonmyeloablative Transplant. In: Ferrara JLM, Cooke KR, Deeg HJ, Hrsg. *Graft-vs.-host disease*. 3. Aufl. New York: Marcel Dekker; 2005: 511-523
- 137 *Couban S, Simpson DR, Barnett MJ et al*. A randomized multicenter comparison of bone marrow and peripheral blood in recipients of matched sibling allogeneic transplants for myeloid malignancies. *Blood* 2002; 100: 1525-1531
- 138 *Grundy JE, Shanley JD, Shearer GM*. Augmentation of graft-versus-host reaction by cytomegalovirus infection resulting in interstitial pneumonitis. *Transplantation* 1985; 39: 548-553
- 139 *Norrby J, Olausson M*. A randomized clinical trial using ATG Fresenius or ATG Merieux as induction therapy in kidney transplantation. *Transplant. Proc.* 1997; 29: 3135-3136
- 140 *Ramsay NK, Kersey JH, Robison LL et al*. A randomized study of the prevention of acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 1982; 306: 392-397

- 141 *Weiden PL, Doney K, Storb R et al.* Antihuman thymocyte globulin for prophylaxis of graft-versus-host disease. A randomized trial in patients with leukemia treated with HLA-identical sibling marrow grafts. *Transplantation* 1979; 27: 227-230
- 142 *Doney KC, Weiden PL, Storb R et al.* Failure of early administration of antithymocyte globulin to lessen graft-versus-host disease in human allogeneic marrow transplant recipients. *Transplantation* 1981; 31: 141-143
- 143 *Finke J, Bethge WA, Schmoor C et al.* Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multi-centre phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 855-864
- 144 *Weisdorf SA, Salati LM, Longsdorf JA et al.* Graft-versus-host disease of the intestine: a protein losing enteropathy characterized by fecal alpha 1-antitrypsin. *Gastroenterology* 1983; 85: 1076-1081
- 145 *Hahn T, McCarthy PL, Zhang M et al.* Risk Factors for Acute Graft-Versus-Host Disease After Human Leukocyte Antigen-Identical Sibling Transplants for Adults With Leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26: 5728-5734
- 146 *Gratama JW, Zwaan FE, Stijnen T et al.* Herpes-virus immunity and acute graft-versus-host disease. *Lancet* 1987; 1: 471-474

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Durch HSCT behandelbare hämatologische Erkrankungen [1].....	4
Tabelle 2: Vergleich der Stammzellquellen [43]	12
Tabelle 3: Toxizitätsskala nach Bearman [67]	18
Tabelle 4: Kategorien der akuten und der chronischen GvHD [79].....	24
Tabelle 5: Stadien- und Gradeinteilung der aGvHD [81, 82].....	25
Tabelle 6: Einteilung der akuten GvHD nach dem histologischen Schweregrad [83]	25
Tabelle 7: IBMTR-Severity-Index [84]	26
Tabelle 8: GvHD-Score nach MacMillan et al [85]	26
Tabelle 9: Einteilung nach Grunderkrankung	37
Tabelle 10: Patienten- und Spendercharakteristika - Häufigkeiten und Verteilung	38
Tabelle 11: Patientencharakteristika - Todesfälle	40
Tabelle 12: Patientencharakteristika - Todesursachen	40
Tabelle 13: Charakteristiken des Transplantats	42
Tabelle 14: Konditionierung	44
Tabelle 15: Engraftment.....	45
Tabelle 16: aGvH-Management	47
Tabelle 17: Albumin	50
Tabelle 18: Patientencharakteristika - Overall Survival.....	57
Tabelle 19: Spendercharakteristika - Overall Survival	64
Tabelle 20: Charakteristika des Transplantats-Overall Survival.....	70
Tabelle 21: Konditionierung - Overall Survival	73
Tabelle 22: aGvHD-Management - Overall Survival	81
Tabelle 23: Albumin - Overall Survival	90
Tabelle 24: multivariante Analyse - Overall Survival	92
Tabelle 25: initialer aGvHD-Grad - Vergleich der 2-Jahresüberlebensraten	94

9. **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Geschlecht des Patienten	53
Abbildung 2: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Patientenalter	54
Abbildung 3: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Risiko der Grunderkrankung	55
Abbildung 4: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom CMV-Status des Patienten	56
Abbildung 5: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Spenderalter	58
Abbildung 6: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Geschlecht des Spenders	59
Abbildung 7: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Patienten-/Spendergeschlecht	60
Abbildung 8: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Spender	61
Abbildung 9: Überlebensrate in Abhängigkeit vom CMV-Status des Spenders	62
Abbildung 10: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Konstellation CMV-Status Patient/CMV-Status Spender	63
Abbildung 11: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Stammzellquelle	67
Abbildung 12: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom HLA-Match	68
Abbildung 13: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Spender und dem HLA-Match	69
Abbildung 14: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Konditionierungsintensität	71
Abbildung 15: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Verwendung von TBI	72

Abbildung 16: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom initialen aGvHD-Grad	74
Abbildung 17: Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit einer aGvHD Grad I und einer aGvHD Grad II - IV	75
Abbildung 18: Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit einer aGvHD I - II und einer aGvHD III - IV	76
Abbildung 19: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Therapieansprechen am Tag +28	78
Abbildung 20: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der ATG-Gabe	79
Abbildung 21: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Art des ATGs	80
Abbildung 22: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom maximalen Albuminwert vor aGvHD-Erstdiagnose	84
Abbildung 23: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Albuminspiegel zum Zeitpunkt der aGvHD-Erstdiagnose I	85
Abbildung 24: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Albuminspiegel zum Zeitpunkt der aGvHD-Erstdiagnose II	86
Abbildung 25: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von Veränderung des Albuminspiegels	87
Abbildung 26: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Albuminspiegeländerung I	88
Abbildung 27: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Albuminspiegeländerung II	89

10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich bei den Menschen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Dissertation unterstützt haben.

Mein größter Dank gilt Herrn PD Dr. med. Francis Ayuk Ayuketang, der es mir nicht nur ermöglichte diese Arbeit zu schreiben, sondern mich auch in der gesamten Promotionsphase betreute und mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand.

Weiterhin gilt mein Dank Frau Dr. med. Tatjana Zabelina, die mich bei der statistischen Auswertung unterstützte und immer Zeit fand, meine Fragen zu beantworten.

Den Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation danke ich für eine interessante Famulatur und die angenehme Arbeitsatmosphäre bei der Datenerhebung.

Den Mitarbeitern des Zentralarchivs des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf danke ich für die unermüdliche Hilfe beim Suchen und Auffinden verschollen geglaubter Patientenakten.

Meiner "Mitdoktorandin" Ronja Veit gilt ein besonders großer Dank für die gemeinsame Zeit und die gegenseitige Unterstützung bei der Datenerhebung und der Literaturrecherche.

Ebenfalls danken möchte ich meiner Mutter Beate Bußmann und meinen Freundinnen Laura Lima und Anett Pohl, die sich akribisch um die Korrektur meiner Dissertation gekümmert haben, sowie meinem Vater Horst Bußmann für die Beratung bezüglich des Layouts der Arbeit.

Ein herzlicher Dank gilt meiner Familie für ihre unerschöpfliche Liebe, die selbstlose Unterstützung meines bisherigen akademischen Weges und für das regelmäßige Erinnern an das Fertigstellen dieser Arbeit.

Danke!

11. Curriculum vitae

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

12. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: