

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Interdisziplinäre Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation

Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Nicolaus Kröger

## **Prognosefaktoren der chronischen Graft-versus-Host Krankheit**

### **Dissertation**

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

vorgelegt von:

Ronja Veit

aus Hildesheim

Hamburg 2015

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 23.05.2016**

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

**Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: PD Dr. F. Ayuketang**

**Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. W. Fiedler**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1. Hämatopoetische Stammzelltransplantation .....	1
1.2. Geschichtlicher Hintergrund .....	1
1.3. Indikationen für eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation	3
1.4. Immunogenetische Grundlagen: Das HLA-System .....	4
1.5. Stammzellquellen .....	6
1.6. Spenderverfügbarkeit .....	8
1.7. Konditionierung .....	10
1.8. Komplikationen der Stammzelltransplantationen.....	12
1.9. Graft-versus-Host Disease .....	14
1.9.1. Pathophysiologie der GVHD .....	15
1.9.2. Klinische Faktoren und Symptome der GVHD.....	20
1.9.3. GVHD Prophylaxe .....	28
1.9.4. Therapie der GVHD .....	30
1.10. Prognose der hämatopoetischen Stammzelltranplantation .....	30
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>31</b>
2.1. Zielsetzung.....	31
2.2. Material .....	31
2.3. Methoden .....	32
2.3.1. Allgemeine Parameter .....	32
2.3.2. Erhobene Parameter bei Patienten mit einer chronischen GVHD .....	34

2.4.	Statistik.....	37
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>38</b>
3.1.	Häufigkeiten .....	38
3.1.1.	Patientencharakteristika .....	38
3.1.2.	Spender- und Transplantationscharakteristika.....	40
3.1.3.	Art, Zeitpunkt und Ausprägung der chronischen GVHD.....	42
3.1.4.	Laborwerte.....	45
3.1.5.	Todesursache .....	45
3.2.	Univariate Analyse.....	46
3.2.1.	Patientencharakteristika .....	47
3.2.2.	Spender- und Transplantationscharakteristika.....	53
3.2.3.	Art, Zeitpunkt und Ausprägung der chronischen GVHD.....	65
3.2.4.	Laborwerte.....	72
3.2.5.	Zusammenfassende Tabelle der univariaten Analyse.....	75
3.3.	Multivariate Analyse .....	78
<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>80</b>
4.1.	Interpretation der eigenen Ergebnisse .....	80
4.2.	Vergleich mit der Literatur .....	81
4.3.	Fazit .....	86
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>88</b>
<b>6.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>89</b>
<b>7.</b>	<b>Tabellen- und Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>93</b>

7.1.	Abbildungsverzeichnis.....	93
7.2.	Tabellenverzeichnis .....	95
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>97</b>
<b>9.</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>115</b>
<b>10.</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>116</b>
<b>11.</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>117</b>

## **1. Einleitung**

Die Gliederung der Einleitung orientiert sich an dem Buch „Allogene Stammzelltherapie - Grundlagen, Indikationen, Perspektiven“ von Prof. Dr. Nicolaus Kröger und Prof. Dr. Dr. h. c. Axel R. Zander (Kröger et al. 2008).

### **1.1. Hämatopoetische Stammzelltransplantation**

Bei einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) werden Stammzellen eines Spenders einem durch Chemotherapie, Bestrahlung oder Immunsuppression vorbereiteten Empfänger übertragen. Die Stammzellen können aus peripherem, mit Granulozyten-Kolonie stimulierende Faktor (G-CSF) stimulierten Blut oder Knochenmarkaspiraten gewonnen werden. Es wird die autologe und allogene Transplantation unterschieden. Bei einer autologen Transplantation sind Spender und Empfänger die gleiche Person. Allogen bedeutet, dass Spender und Empfänger unterschiedliche Individuen derselben Spezies sind. Eine häufige Komplikation der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation ist die in unterschiedlichen Schweregraden verlaufende Graft-versus-Host Disease (Transplantat-gegen-Wirt Krankheit, GVHD) (Pschyrembel Online 2014b).

### **1.2. Geschichtlicher Hintergrund**

Den ersten dokumentierten Versuch, einem Menschen Knochenmark zu transfundieren, wurde 1939 von Osgood et al. durchgeführt (Osgood und Riddle 1939). Einer jungen Frau mit aplastischer Anämie wurde Knochenmark ihres Bruders, der

dieselbe Blutgruppe hatte, intravenös injiziert. Die Zahl der Blutzellen erhöhte sich daraufhin wieder, doch die Patientin verstarb dennoch kurze Zeit später.

Im Jahre 1950 wurde in einer Studie Hunden nach einer Ganzkörperbestrahlung intravenös Knochenmark transplantiert. Bei diesen wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe ein leichter, allerdings nicht signifikanter Überlebensvorteil festgestellt (Rekers und Coulter M. P. 1950). In den 50er Jahren wurden mehrere Experimente durchgeführt, die die Auswirkung von Bestrahlung auf das hämatopoetische System untersuchten, wie zum Beispiel (z. B.) die Bleiabschirmung der Milz während der Bestrahlung (Jacobson et al. 1951). Ein Mausexperiment von Lorenz et al. im Jahre 1951 erbrachte durch die Verwendung von höheren, letalen Strahledosen und eines Transplantats, das von einem genetischen Individuum stammte, erste maßgebliche Erfolge bei Knochenmarktransplantationen (KMT) (Lorenz et al. 1951). Im Jahre 1955 wurde nach einer KMT dem Empfänger ein Hauttransplantat des Spenders transplantiert. Das Ausbleiben einer Abstoßungsreaktion zeigte, dass das Immunsystem des Spenders vom Empfänger angenommen wurde (Main und Prehn 1955).

Durch die Forschungsarbeit von E. Donnall Thomas und seinen Mitarbeitern konnten die ersten erfolgreichen KMT durchgeführt werden. Bereits 1959 wurde bei einem Patienten mit einer Leukämie im Endstadium durch eine Ganzkörperbestrahlung mit anschließender KMT des eineiigen Zwillings eine mehrwöchige Remission der Krankheit erzielt (Thomas et al. 1959). Für ihre Beiträge in dem Gebiet der Organ- und Zelltransplantationen wurden E. Donnall Thomas und Joseph E. Murray 1990 mit dem Nobelpreis für Medizin geehrt (The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1990).

Mathé et al. beschrieben 1965 das Phänomen, dass nicht nur eine Bestrahlung, sondern auch die transplantierten Zellen eines fremden Individuums Leukämiezellen eliminieren können. Dieser Effekt wurde anfangs adoptive Immunotherapy (adoptive Immuntherapie) genannt (Mathé et al. 1965). Die GVHD wurde anfangs als secondary Disease (Sekundärkrankheit) bezeichnet. Van Bekkum fand heraus, dass es sich dabei um eine Reaktion des Spenders gegen den Empfänger handelte (van Bekkum und Vries 1967).

Bortin veröffentlichte 1970 eine Metaanalyse, in der er alle dokumentierten Transplantationen der späten 50er und 60er Jahre zusammenfasste. Diese zeigte, dass die allogene KMT beim Menschen noch nicht den gewünschten Erfolg brachte. Nur 3 der 203 Patienten waren zur Zeit der Studien noch am Leben. Die Todesursachen waren zum einen das fehlende Engraftment (Anwachsen) der transplantierten Zellen und nach stattgefundenem Engraftment das Auftreten einer GVHD (Bortin 1970).

Im Jahre 1968 entdeckten Epstein et al. an einem Hundemodell die Histokompatibilitäts-Typisierung mithilfe von zytotoxischen Antisera. Diese Typisierung führte zu einer geringeren Sterblichkeit nach der Transplantation (Epstein et al. 1968). Im Jahre 1969 konnte Thomas somit die erste erfolgreiche KMT mit gematchten Geschwisterspendern durchführen (Frängsmyr 1993).

Im Jahre 1989 war eine Transplantation von Nabelschnurblut eines HLA-identischen Geschwisterkindes bei einem Patienten mit einer Fanconi-Anämie das erste Mal erfolgreich (Gluckman et al. 1989).

Kolb et al. behandelten 1990 das erste Mal CML-Patienten mit einem Rezidiv nach der Transplantation erneut mit Infusionen von Spenderlymphozyten. Hiermit wurde eine Remission hervorgerufen (Kolb et al. 1990). Die Donor-Lymphozyten-Infusion (DLI) ist mittlerweile eine verbreitete Therapieoption bei Rezidiven nach einer allogenen HSZT.

### **1.3. Indikationen für eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation**

Die allogene HSZT ist eine Therapieoption für viele hämatologische Krebserkrankungen, aber auch für viele andere nicht maligne Erkrankungen. In Tabelle 1 sind diese Erkrankungen aufgezählt (Copelan 2006).

**Tabelle 1: Krankheiten mit einer Therapieoption durch eine allogene HZST (Copelan 2006)**

Maligne Erkrankungen	Nicht maligne Erkrankungen
Akute Myeloische Leukämie (AML) Akute Lymphatische Leukämie (ALL) Chronische Myeloische Leukämie (CML) Myelodysplastisches Syndrom Myeloproliferative Neoplasien Non-Hodgkin Lymphom Hodgkin Lymphom Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) Multiples Myelom	Aplastische Anämie Fanconi-Anämie Thalassämie Sichelzellanämie Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie Diamond-Blackfan-Anämie Schwerer kombinierter Immundefekte (SCID) Wiskott-Aldrich-Syndrom Angeborene Stoffwechselerkrankungen

#### 1.4. Immunogenetische Grundlagen: Das HLA-System

Die Erforschung und Entdeckung der humanen Leukozytenantigene (HLA) und des Haupthistokompatibilitätskomplexes (major histocompatibility Complex, MHC) begann in den 1950er Jahren. Die Zusammenarbeit vieler Forscher und ihre jahrelange Arbeit führte zur Entschlüsselung und zum Verständnis der Systematik und der Aufgaben der Antigene und ihrer Genloci (Thorsby 2009). Für die HSZT ist ein HLA-Matching von Empfänger und Spender von hoher Bedeutung, da durch ein hohes Matching die Überlebensrate verbessert und die GVHD-Rate vermindert werden kann (Petersdorf 2008).

HLA sind Proteine, die von dem MHC codiert werden. Der MHC umfasst eine Gruppe von Genen, die fast alle auf dem Chromosom 6 zu finden sind (Petersdorf 2013). Die HLA lassen sich in zwei Klassen unterteilen. HLA-Klasse-I-Moleküle sind auf fast allen kernhaltigen Zellen des Körpers zu finden, wohingegen Klasse-II-Moleküle vor allem auf bestimmten Leukozyten (B-Zellen, dendritischen Zellen und Monozyten) exprimiert werden. Wenn es zu einer Verletzung oder Entzündungsreaktion im Körper kommt, können die Klasse-II-Antigene aber auch auf vielen anderen Zellen exprimiert werden (Ferrara et al. 2009). Das HLA-Klasse-I-

Molekül besteht aus einer  $\alpha$ - und  $\beta$ -Polypeptid-Kette. Das  $\beta$ 2-Mikroglobulin wird auf dem Chromosom 15 codiert. Bei der  $\alpha$ -Kette sind die drei Moleküle HLA-A, -B, und -C für immunologische Reaktionen besonders wichtig. Von diesen werden vor allem Peptidfragmente gebunden, die aus der Zelle selber stammen, z. B. Teile viraler Proteine (Klein und Sato 2000). Auch die Klasse-II-Moleküle bestehen aus einer  $\alpha$ - und  $\beta$ -Kette. Die Nomenklatur für die Gene der Ketten besteht aus 3 Buchstaben. Der erste Buchstabe (D) steht für die Klasse II. Der zweite Buchstabe (M, O, P, Q oder R) steht für die Familie und der 3. Buchstabe (A oder B) zeigt die Kette an, auf der das Protein zu finden ist. Von Klasse-II-Molekülen werden endozytierte extrazelluläre Proteine präsentiert (Klein und Sato 2000). Cluster of Differentiation 8+-zytotoxische Thymus-Lymphozytenzellen (CD8+-T-Zellen) interagieren mit den HLA-Klasse-I-Molekülen, wohingegen sich CD4+-T-Helferzellen an die beladenen Klasse-II-Moleküle binden (Klein und Sato 2000).

Im Handbuch der „European Group for Blood and Marrow Transplantation“ sind 2008 über 2500 Allele von HLA-A, -B, -C, -DQ, -DR und -DP identifiziert worden (Apperley et al. 2008). Aufgrund des großen Polymorphismus der HLA-Allele würde rein rechnerisch die Anzahl an Kombinationsmöglichkeiten größer als die menschliche Weltpopulation selber sein. Es hat sich allerdings gezeigt, dass bestimmte Allele innerhalb einer Ethnie besonders häufig vorkommen. Für einen Patienten mit einer häufig auftretenden HLA-Kombination ist die Wahrscheinlichkeit, einen gematchten unverwandten Spender zu finden, deutlich höher als für einen Patienten mit einer seltenen HLA-Kombination (Armitage 1994). Es gibt momentan zwei mögliche Verfahren der HLA-Typisierung. Eine Serologie ist kostengünstig und besitzt eine geringe Auflösung. Molekularbiologische Verfahren hingegen erreichen einen höheren Auflösungsgrad und basieren auf der Technik der Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction, PCR) (Apperley et al. 2008).

## 1.5. Stammzellquellen

Hämatopoetische Stammzellen haben ein hohes regeneratives Potenzial. Im Tiermodell ist es gelungen mit einer einzigen hämatopoetischen Stammzelle, das komplette lymphohämatopoetische System erneut aufzubauen (Osawa et al. 1996).

Die Stammzellgewinnung kann aus der direkten Aspiration von Knochenmark, aus peripherem Blut oder aus Nabelschnurblut erfolgen. Diese Verfahren unterscheiden sich hinsichtlich der Risiken für den Spender und durch Vor- und Nachteile für den Empfänger. Knochenmark wird gewöhnlich in Vollnarkose entnommen, so dass es für den Spender unter anderem anästhesiologische Risiken gibt. Die Gewinnung von peripherem Blut und Nabelschnurblut ist hingegen risikoärmer. Die notwendige vorherige Einnahme von G-CSF des Spenders wird normalerweise gut vertragen (Apperley et al. 2008).

Tabelle 2 zeigt, dass in den Nabelschnurbluteinheiten insgesamt die wenigsten Zellen vorhanden sind und dass peripheres Blut nach G-CSF Stimulation insgesamt am meisten Zellen allerdings auch viele T-Zellen besitzt (Apperley et al. 2008).

**Tabelle 2: Abhängigkeit der Zellzahlen von der Stammzellquelle** (Abkürzungen: KG: Körpergewicht) (Apperley et al. 2008)

<b>Knochenmark</b>	<b>Peripheres Blut</b>	<b>Nabelschnurblut</b>
Median der CD34+ Zellen: 2,8 x 10 <sup>6</sup> / kg KG	Median der CD34+ Zellen: 7 x 10 <sup>6</sup> / kg KG	Median der CD34+ Zellen: 0,2 x 10 <sup>6</sup> / kg KG
Median der T-Zellen: 2,2 x 10 <sup>7</sup> / kg KG	Median der T-Zellen: 27 x 10 <sup>7</sup> / kg KG	Median der T-Zellen: 0,4 x 10 <sup>7</sup> / kg KG

Anfangs gab es nur die Möglichkeit, Knochenmark zu transplantieren. Für die Nutzung von Stammzellen aus dem peripheren Blut war die Entdeckung des Zytokins G-CSF bedeutend, durch welches es möglich ist, Stammzellen aus dem Knochenmark herauszulösen (Socinski et al. 1988). Der genaue Mechanismus von GCS-F ist noch nicht bekannt (Takeyama und Ohto 2004), allerdings fanden Lévesque et al. heraus, dass G-CSF Neutrophile stimuliert, Proteasen freizusetzen, welche daraufhin das vascular Cell Adhesion Molecule-1 (vaskuläres Zelladhäsionsmolekül 1) spalten, das wiederum die Anzahl von Stammzellen im peripheren Blut erhöht (Lévesque et al. 2001).

Bensinger et al. verglichen 2001 in einer prospektiven, randomisierten Studie mit 172 HLA-identischen, verwandten HSZT-Empfängern die periphere Blutstammzelltransplantation (PBSZT) und die KMT. Bei den PBSZT kam es zu einem schnelleren Engraftment von Neutrophilen und Thrombozyten (Bensinger et al. 2001).

In einer Metaanalyse von Cutler et al. zeigte sich, dass es bei der PBSZT im Vergleich zur KMT häufiger zu einer akuten und chronischen GVHD kommt. Für die akute GVHD ist das relative Risiko nach einer PBSZT im Vergleich zu KMT bei 1,16 (95% Konfidenzintervall (KI) 1,04 - 1,28; Signifikanzniveau  $p = 0,006$ ) und für die chronische GVHD sogar 1,53 (95% KI 1,25 - 1,88;  $p < 0,001$ ). Erklärt werden kann dies durch die unterschiedlichen T-Zellmengen in den Präparaten. Allerdings scheint das Auftreten einer GVHD auch mit einer geringeren Rezidivrate einherzugehen (Cutler et al. 2001).

In einer prospektiven, randomisierten Studie von Schmitz et al. mit 350 Patienten mit Standard-Risk Leukämie gab es keine Unterschiede im Gesamtüberleben oder in der Rezidivrate im Vergleich von PBSZT und KMT (Schmitz 2002).

Die dritte Möglichkeit Stammzellen zu erhalten, ist die Konservierung von Nabelschnurblut. Wenn kein geeigneter Spender gefunden werden kann oder die HSZT dringend ist und die Suche nach einem geeigneten Knochenmarkspender zu lange dauern würde, kann das stammzellreiche Blut aus der Nabelschnur und Plazenta benutzt werden (Laughlin et al. 2004). Bei dieser Art der Transplantation wird eine nichtvollständige HLA-Identität eher toleriert, da das Risiko für das Auf-

treten einer GVHD geringer zu sein scheint (Rocha et al. 2000, Wagner et al. 2002). Der Graft-versus-Leukemia Effekt (Spender gegen Leukämie Effekt) bleibt bei dieser Methode erhalten (Wagner et al. 2002). Momentan wird diese Art der Transplantation vor allem bei Kindern angewandt (Brunstein et al. 2007). Im Nabelschnurblut sind im Vergleich zum Knochenmark oder peripherem mit G-CSF stimuliertem Blut weniger Stammzellen zu finden, was einer der Nachteile der Nabelschnurbluttransplantation ist. Durch die niedrige Stammzellmenge kommt es wahrscheinlich auch zu einem späteren Engraftment (Brunstein et al. 2007). Mittlerweile werden bei Erwachsenen häufig zwei Nabelschnurbluteinheiten gleichzeitig transplantiert, sodass der limitierende Faktor der Zelldosis umgangen werden kann (Barker 2004).

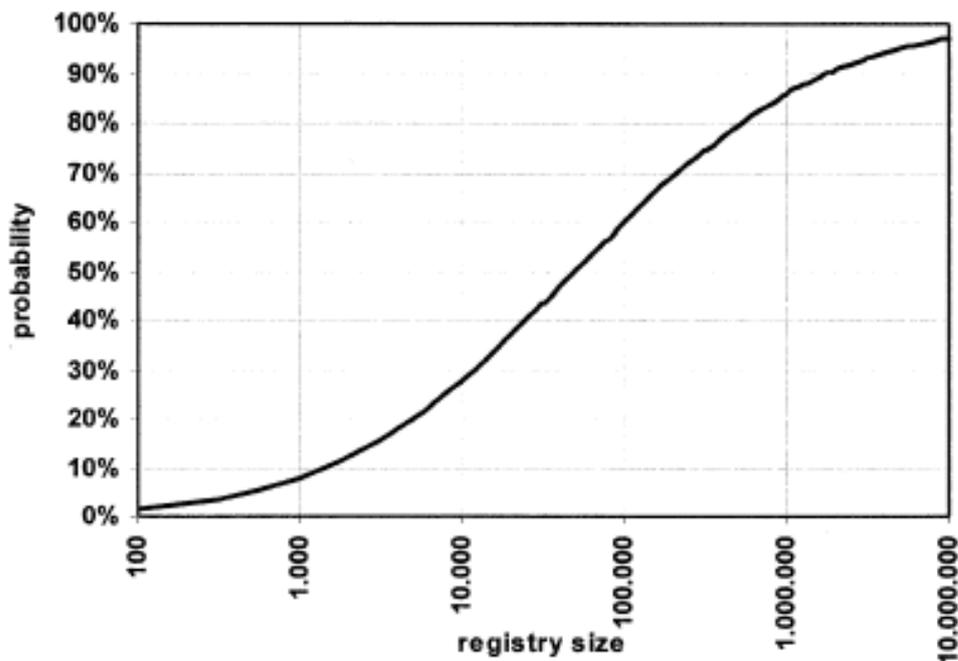
### **1.6. Spenderverfügbarkeit**

Wenn bei einem Patienten die Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation besteht, beginnt die Suche nach einem geeigneten Spender. Es gibt HLA-identische Geschwisterspender, andere HLA-gematchte oder -ungematchte Familienspender und HLA-gematchte Fremdspender.

Die European Group for Blood and Marrow Transplantation (Europäische Gruppe für Blut- und Knochenmarktransplantation, EBMT) führt jährliche Zählungen über die durchgeführten HSZT durch. Im Jahr 2010 wurden 654 Zentren in 48 Ländern kontaktiert. Insgesamt berichteten diese über 33.362 HSZT. Davon waren 30.012 Ersttransplantationen, wovon 12.276 allogene (41%) und 17.736 autologe (59%) HSZT waren. Die Hauptindikationen waren Leukämien: 9355 (31%; 93% allogene), Lymphome: 17.362 (58%; 12% allogene), solide Tumoren: 1585 (5%; 6% allogene) und nichtmaligne Erkrankungen: 1609 (6%; 88% allogene). Es gab mehr unverwandte Spender (53%) als HLA-identische Geschwisterspender (41%). Der Anteil an PBSZT als Stammzellquelle lag bei 99% für autologe und bei 71% für allogene HSZT. Nabelschnurblut wurde für 6% der allogenen Transplantationen verwendet. Die Anzahl der Transplantationen ist seit 2005 um 19% gestiegen. Der auffälligste

Trend ist bei der Zunahme der unverwandten Transplantationen durch die höhere Verfügbarkeit von unverwandten Spendern durch die Spenderdatenbanken zu beobachten (Passweg et al. 2012).

In diesen freiwilligen Spenderdatenbanken werden HLA-Merkmale gespeichert. Trotzdem kann immer noch nicht für jeden Patienten mit der Indikation zur allogenen HSZT ein HLA-identischer Spender gefunden werden. Abbildung 1 zeigt, wie die Wahrscheinlichkeit in Deutschland einen Fremdspender zu finden, mit der Größe der Datenbank zusammenhängt (Müller et al. 2003).



**Abbildung 1: Wahrscheinlichkeit in Deutschland einen gematchten Spender zu finden in Abhängigkeit von der Größe der Datenbank (Müller et al. 2003)**

HLA-identische Geschwister gelten immer noch als die am besten geeigneten Spender (Ottinger 2003). Die statistische Wahrscheinlichkeit eines HLA-identischen Geschwisterkindes liegt bei 25%. Neue Studien zeigen, dass es keine Unterschiede im Gesamtüberleben bei HLA-identischen Geschwisterspenden,

HLA-gematchten Familienspenden oder HLA-gematchte Fremdspenden gibt (Ottinger 2003).

Die Übereinstimmung der HLA-Gruppen A, B, Cw, DRB1 und DQB1 wird als ein 10/10 Match bezeichnet. Wenn ein kaukasischer Patient mindestens einen der 10 häufigsten Haplotypen besitzt, ist die Wahrscheinlichkeit, einen 10/10 gematchten Spender zu finden, sehr hoch (> 90%). Für Patienten mit einem seltenen Haplotypen liegt diese Wahrscheinlichkeit bei unter 10% (Tiercy et al. 2007).

Bei der haploidenten HSZT wird ein Spender verwendet, der nur einen gleichen Haplotypen besitzt, also in der Regel ein Elternteil, Geschwisterkind oder eigenes Kind (Aversa et al. 1998).

Bei 15 - 25% der HLA-identischen Geschwisterspendern kommen AB0 Blutgruppeninkompatibilitäten vor. Wenn es im Plasma des Empfängers anti-A, -B oder -A,B Alloagglutinine gibt, die mit den Erythrozyten des Spenders reagieren (z. B. wenn die Blutgruppe des Spenders A und die des Empfänger 0 ist), nennt man dies eine Major-Inkompatibilität. Die Minor-AB0-Inkompatibilität ist definiert als Vorhandensein von anti-A, -B oder -AB Alloagglutininen im Plasma des Spenders, die auf die Erythrozyten des Empfängers reagieren (z. B. wenn die Blutgruppe des Spenders 0 und die des Empfängers Blutgruppe A ist) (Apperley et al. 2008).

### **1.7. Konditionierung**

Das Ziel der Konditionierungstherapie ist zum einen, möglichst viele der Tumorzellen zu zerstören und zum anderen, eine Immunsuppression zu induzieren, damit ein Engraftment der transplantierten Zellen stattfinden kann (Lake und Robinson 2005).

Prinzipiell kann eine Konditionierung auf der Basis einer Bestrahlung oder mithilfe von chemotherapeutischen Medikamenten durchgeführt werden. Mit der Zeit wurde eine Vielzahl an Konditionierungsregimen entwickelt, die sich in Wirkungen und Nebenwirkungen unterscheiden. Als die ersten KMT durchgeführt wurden, benutz-

te man ausschließlich die Total Body Irradiation (Ganzkörperbestrahlung, TBI) als Konditionierungsverfahren. Man unterscheidet Standardregime, intensivierte Regime und dosisreduzierte Konditionierungen (Reduced-intensity Conditioning, RIC). Diese werden teilweise auch nicht ganz korrekt myeloablativ und nicht-myeloablativ genannt. Die nicht-myeloablativen Verfahren wurden später entwickelt und verwenden geringere Dosen der zytotoxischen Agenzen (Horwitz 2011, Giralt 2005). Momentan wird oft eine TBI plus Chemotherapie oder eine Chemotherapie alleine angewandt (Gyurkocza et al. 2010).

Standardregime werden vor allem für Patienten mit einem aggressiven Tumor verwendet, um einen starken tumorreduktiven Effekt zu bewirken. Außerdem werden sie für jüngere, unter 50-jährige Patienten benutzt, da diese von der geringen Rezidivrate profitieren und gleichzeitig besser mit der starken Toxizität zurechtkommen als Patienten im höheren Alter oder mit Komorbiditäten (Gyurkocza et al. 2010). Häufig gebrauchte Kombinationen bei den Standardregimen beinhalten Cyclophosphamid (120 mg / kg) in Kombination mit einer TBI (12 Gy) oder Busulfan (16 mg / kg) (Kröger et al. 2001a). Der Vergleich dieser beiden Standardregime bei Leukämien zeigt nicht signifikante Vorteile beim Gesamtüberleben und bei der Rezidivneigung, allerdings aber eine signifikant geringere Transplantation-related-Mortality (TRM) bei TBI und Cyclophosphamid verglichen mit oralem Busulfan und Cyclophosphamid (Gupta et al. 2011). Es werden weniger Nebenwirkungen beobachtet, wenn Busulfan intravenös unter Kontrolle des Blutspiegels verabreicht wird (Bacher et al. 2009). Zu den häufig verwendeten Chemotherapeutika können zusätzliche Substanzen im Sinne eines intensivierten Regimes beigefügt werden. Zu Busulfan und Cyclophosphamid kann z. B. der Topoisomerase-II-Hemmer Etoposid beigefügt werden (Zander et al. 1997). Monoklonale Antikörper, die mit einem Radioisotop versetzt sind, können an lymphoide und myeloide Zellen binden und erlauben eine selektive Radiatio (Matthews et al. 1999).

Eine RIC wirkt primär immunsuppressiv und nicht vollständig myeloablativ, sodass verbleibende Krebszellen durch den Graft-versus-Leukemia-Effekt zerstört werden müssen. Im Jahre 1998 stellten Slavin et al. ein nicht-myeloablatives Verfahren vor. Sie verwendeten niedrig dosiertes Busulfan, Fludarabin und

Antithymozytenglobulin (ATG). Bei einem persistierenden gemischten Chimerismus nach der Transplantation nutzten sie dann Spender Lymphozyten Infusionen. Dieses neue Verfahren zeigte eine allgemein gute Verträglichkeit und geringe Toxizität (Slavin et al. 1998). Zeitgleich wurde mithilfe eines Hundemodells ein TBI-basiertes nicht-myeloablatives Verfahren von Storb et al. entwickelt, dass durch eine Immunsuppression nach der Transplantation unterstützt wurde und einen stabilen Chimerismus hervorbrachte (Storb et al. 1997).

Seit den 90er Jahren wurden viele reduced-intensity Regime entwickelt, die an das jeweilige Patientenkollektiv angepasst waren. Barrett und Savani haben 39 dieser Regime zusammengefasst (Barrett und Savani 2006). In 90% der Regime wird Fludarabin (125 – 240 mg / m<sup>2</sup>) benutzt. Eine häufige Kombination gibt es mit Busulfan (bis zu 10 mg / kg KG), Melphalan (bis zu 180 mg / m<sup>2</sup>) oder TBI (bis zu 8 Gy). Teilweise wurden diese Regime noch mit Thiotepa (bis zu 10 mg / kg KG) kombiniert. Fludarabin kann auch mit Treosulfan kombiniert werden, welches Busulfan ähnelt. Treosulfan hat eine hohe immunsuppressive Potenz und geringe Toxizitätsraten (Danylesko et al. 2012).

Stark dosisreduzierte Regime gibt es mit Cyclophosphamid, Thymus Bestrahlung oder Antikörpern. Diese haben allerdings ein hohes Risiko eines Transplantatversagens. Insgesamt haben RIC, verglichen mit Standardregimen, eine geringere TRM, aber eine höhere Rezidivrate. Im Gesamtüberleben finden sich in der Studie von Barret und Savani keine signifikanten Unterschiede (Barrett und Savani 2006). Damit das Risiko der Transplantatabstoßung bei einem RIC gering bleibt, muss die Immunsuppression angepasst werden (Gyurkocza et al. 2010).

### **1.8. Komplikationen der Stammzelltransplantationen**

Eine Stammzelltransplantation bürgt schwerwiegende, zum Teil lebensbedrohliche Risiken. Dazu gehören die Transplantatabstoßung, die Toxizität der Medikamente, Infektionen durch die Immunsuppression, Zweittumore und die GVHD. Die GVHD

gehört zu den wichtigsten Komplikationen nach einer HSZT und wird ausführlich im Kapitel 1.9. behandelt.

Die Prophylaxe und Früherkennung von Komplikationen ist essentieller Bestandteil der Behandlung von Stammzellempfängern. Zu den Risikofaktoren eines Patienten, Komplikationen zu entwickeln, gehören die Niereninsuffizienz sowie andere chronische Grunderkrankung, höheres Alter, Übergewicht, Spenderart und die Art der Grunderkrankung (Sorrow et al. 2005, Rimkus 2009).

Ein Transplantatversagen oder eine Transplantatabstoßung (Graft Failure oder Graft Rejection) kann entstehen, wenn es zu keiner Proliferation der Spenderzellen oder es nach einem Anstieg wieder zu einem Abfall der Zellzahl kommt (Mattsson et al. 2008).

Viele Komplikationen treten aufgrund der Toxizität der Konditionierungsregime auf. Fast alle bei der HSZT verwendeten Medikamente haben spezifische Nebenwirkungen und können auch akute Toxizitätsreaktionen hervorrufen (Bearman et al. 1988). Eine Kardiomyopathie wird vor allem von Cyclophosphamid und einer TBI aber auch durch andere Konditionierungsmedikamente ausgelöst. Weiterhin können auch Arrhythmien auftreten. Ebenso gehört eine Lungenbeteiligung zu den Nebenwirkungen von mehreren Konditionierungsmedikamenten. Besonders oral verabreichtes Busulfan birgt das Risiko von Krampfanfällen. Zu den Nebenwirkungen der TBI gehört die Parotitis. Fast jeder Patient leidet unter oraler Mukositis, die durch eine Vielzahl der benutzten Medikamente ausgelöst wird. Zusätzlich gibt es auch die intestinale Form der Mukositis. Bei bis zu 40 - 50% der Patienten kann es zu einer renalen Beteiligung kommen. Eine Form der Leberbeteiligung ist das sinusoidale Obstruktionssyndrom oder auch veno-occlusion Syndrom, bei dem sich beschädigtes sinusoidales Endothel ablöst, die hepatische Zirkulation stört und zentrolobuläre Hepatozyten zerstört (Rimkus 2009).

Weitere mögliche Komplikationen in der Phase nach dem erfolgreichen Engraftment sind ein permanenter Haarverlust, die posteriore reversible Enzephalopathie (posterior reversible Encephalopathy Syndrome) und die thrombotische Mikroangiopathie (Rimkus 2009).

Infektiöse Komplikationen sind ein Hauptgrund für Morbidität und Mortalität bei Patienten nach einer HSZT (Hebart und Einsele 2004). Ungefähr 11% der Todesfälle sind den Infektionen zuzuschreiben (Gratwohl et al. 2005). Die Ursache für die häufigen Infektionen liegt in der Zellschädigung und Immunschwäche durch die Konditionierungsregime und Immunsuppressiva (Einsele et al. 2003). Es können bakterielle, virale und fungale Infektionen auftreten. In der aplastischen Phase können aufgrund der Zellschädigung schnell Infektionen entstehen. Neben Aspergillus Pilzinfektionen kommen auch virale Infektionen, wie z. B. mit dem Herpes Simplex-Virus (HSV), vor. Bakterielle Sepsis, Pneumonie oder Pilzinfektionen sind die häufigste Todesursache in dieser Phase (Cordonnier 2008). Ab dem 3. Monat beginnt die Phase der Immunrestitution, in der es immer noch zu viralen Reaktivierungen, insbesondere zur CMV-Reaktivierung kommen kann. Durch frühzeitige Erkennung und CMV-Prophylaxe kann die Reaktivierungsrate gesenkt werden (Cordonnier 2008). Die CMV-Seropositivität des Patienten mit oder ohne Reaktivierung ist immer noch einer der wichtigsten Risikofaktoren für das Gesamtüberleben nach einer HSZT von unverwandten Spendern und vorausgegangener ATG-Gabe (Kröger et al. 2001b). In der 3. Phase sind besonders bekapselte Bakterien (*Streptokokkus pneumonia* und *Hämophilus influenza*) gefährlich (Cordonnier 2008).

Langzeitschäden einer HSZT werden in Zweitkarzinome und nicht-maligne Langzeitschäden aufgeteilt. Diese nicht-malignen Langzeitschäden mit einem vielseitigen Erscheinungsbild sind meist nicht lebensbedrohlich, aber beeinflussen die Lebensqualität der Patienten (Socie 2003).

### **1.9. Graft-versus-Host Disease**

Die Graft-versus-Host Disease ist eine Immunreaktion, die entstehen kann, wenn fremde immunkompetente Zellen auf einen Wirt übertragen werden. Es handelt sich um eine T-Zell vermittelte Reaktion, die sich gegen Organe des Empfängers richtet. Von dieser Krankheit sind immunsupprimierte Patienten betroffen, da diese

fremde Zellen nicht eliminieren können (Pschyrembel Online 2014a). Die GVHD wird in eine akute und chronische Form unterteilt. Beide Formen entstehen aufgrund von verschiedenen pathophysiologischen Prozessen. Die akute GVHD besitzt eine stark entzündliche Komponente, wohingegen die chronische GVHD mehr autoimmune und fibrotische Eigenschaften zeigt (Blazar et al. 2012). Die chronische GVHD ist einer der Hauptgründe für eine späte HSZT-assoziierte Mortalität und eine verlängerte immunsuppressive Behandlung (Pidala 2011).

### **1.9.1. Pathophysiologie der GVHD**

Der Hauptmechanismus besteht in einer immunologischen Reaktion der Thymus-Lymphozyten (T-Lymphozyten) des Spenders auf die HLA der Empfängerzellen. Die Inzidenz der akuten GVHD hängt unter anderem mit der Anzahl der HLA-Mismatches zusammen. Ungefähr 40% der Patienten mit einer HLA-identischen Transplantation entwickeln immer noch eine akute GVHD (Goulmy et al. 1996). Auch Gene, die nicht vom MHC-Komplex codiert werden, sogenannte minor Histokompatibilitätsantigene, spielen eine Rolle bei der Entwicklung einer GVHD (Dickinson und Charron 2005). Es gibt mehrere Mechanismen, die zur Entstehung einer akuten GVHD beitragen. Erstens zeigen die injizierten Spenderlymphozyten eine adäquate inflammatorische Reaktion auf den fremden Körper. Zweitens ist das Immunsystem des Empfängers supprimiert und der Körper kann die fremden Zellen nicht abwehren. Drittens werden die Organe des Empfängers durch die vorhergehende Konditionierung geschädigt, sodass eine Entzündungsreaktion mit einer Mediatorenausschüttung entsteht, die zu einer zusätzlichen Aktivierung der Spenderlymphozyten führt (Vogelsang et al. 2003). Die Entstehung der akuten GVHD kann in Phasen unterteilt werden (Ferrara et al. 2009):

1. Aktivierung von Antigen-präsentierenden Zellen des Empfängers (APCs)
2. Aktivierung der Spender T-Zellen
3. Zelluläre und inflammatorische Effektorphase

Die Grunderkrankung und Gewebeschädigung durch die Konditionierungsregime führen in der ersten Phase dazu, dass proinflammatorische Zytokine (z. B. Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )) und Chemokine ausgeschüttet und vermehrt Adhäsionsmoleküle und MHC-Antigene auf den APCs exprimiert werden (Xun et al. 1994). Die Menge an ausgeschütteten Zytokinen korreliert mit dem Auftreten einer akuten GVHD. Vorschädigungen des Darms erhöhen die Menge der inflammatorischen Zytokine und somit die Inzidenz der GVHD (Hill und Ferrara 2000). Die Blutspiegel von TNF- $\alpha$  in der ersten Woche nach allogener HSZT korrelieren mit der Inzidenz und Schwere der GVHD und dem Überleben (Choi et al. 2008).

In der zweiten Phase reagieren die Spender T-Lymphozyten auf die aktivierten Empfänger APCs und proliferieren. Bei unterschiedlichen MHC-Klasse-II-Molekülen von Spender und Empfänger induzieren im Mausmodell CD4+ Zellen und bei unterschiedlichen MHC-Klasse-I-Molekülen CD8+ Zellen eine akute GVHD (Korngold und Sprent 1985). Regulatorische T-Zellen ( $T_{reg}$ ) sind in Tierversuchen dazu fähig, die Proliferation von konventionellen T-Zellen zu unterdrücken und somit eine akute GVHD zu vermeiden (Cohen und Boyer 2006). Natürliche Killerzellen sowohl des Spenders als auch des Empfängers sind in der Lage, eine akute GVHD zu reduzieren oder zu verstärken (Zeng et al. 1999). Durch die Aktivierung der Immunzellen werden Zytokine (Interferon (IFN)- $\gamma$ , Interleukin (IL)-2 und TNF- $\alpha$ ) ausgeschüttet. Viele Medikamente (Ciclosporin A (CSA), Tacrolimus und monoklonale Antikörper), die zur Therapie und Prophylaxe eingesetzt werden, unterdrücken die IL-2 Produktion (Ratanatharathorn et al. 1998a).

In der dritten Phase werden durch die Aktivierung von Zellen und Mediatoren die als fremd erkannten Spendergewebe noch stärker geschädigt. Es findet eine T-Zell Migration in die Zielgewebe statt (Welnjak et al. 2007). Lipopolysaccharide (LPS) und andere mikrobielle Produkte, die durch die vorgeschädigte Darmwand treten können, verstärken die Entzündungsreaktion. Zusätzlich reagiert der Darm besonders empfindlich auf das Zytokin TNF- $\alpha$  (Hill und Ferrara 2000). Abbildung 2 zeigt die Pathophysiologie der GVHD.

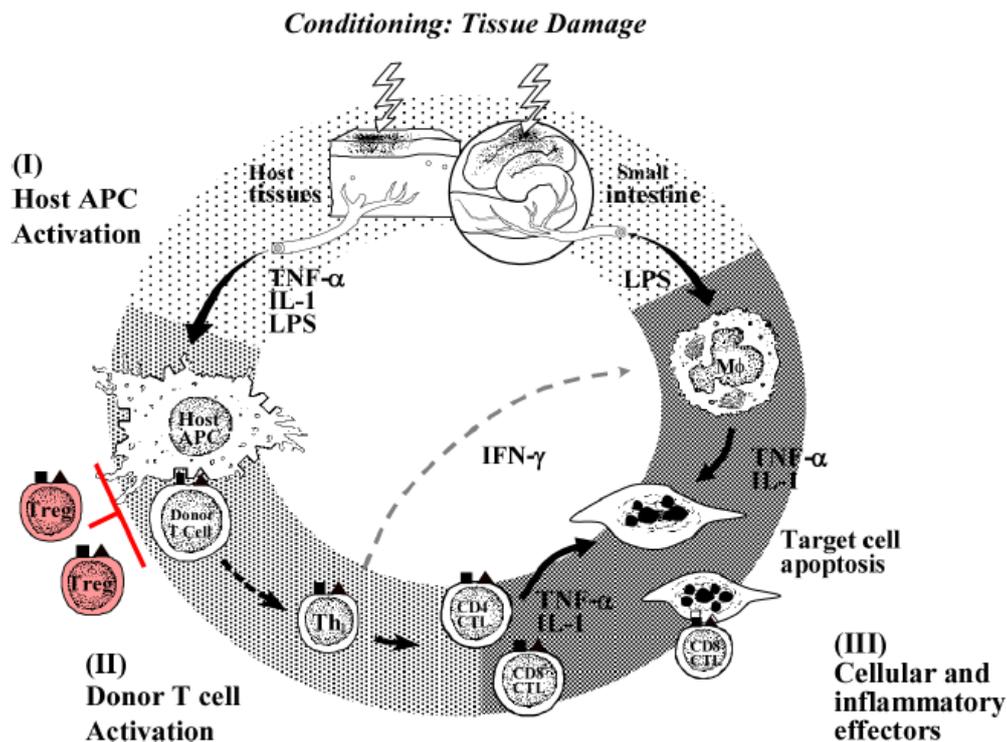


Abbildung 2: Pathophysiologie der GVHD (Ferrara et al. 2009)

Die Pathogenese der chronischen GVHD ist noch nicht komplett verstanden. Die chronische GVHD zeigt Ähnlichkeiten zu anderen Autoimmunkrankheiten wie z.B. der Sklerodermie (Lee et al. 2003). Viele Studien zur Pathophysiologie der chronischen GVHD basieren auf Mausmodellen. Es ist noch nicht sicher, ob alle Erkenntnisse auf den Menschen übertragen werden können.

Mehrere pathophysiologische Komponenten spielen bei der chronischen GVHD eine Rolle. Hierzu gehören (Nishimori et al. 2013):

1. Eine Dysfunktion des Thymus
2. Der Transforming Growth Factor  $\beta$  (Transformierender Wachstumsfaktor beta, TGF- $\beta$ ) und Autoantikörper gegen den Platelet-derived Growth Factor Rezeptor (aus-Thrombozyten-stammender Wachstumsfaktor Rezeptor, PDGFR)
3. B-Zellen und Antikörper

4. T-Helferzellen-1 (TH1), T-Helferzellen-2 (TH2), T-Helferzellen-17 (TH17) und ihre Zytokine

5. Insuffiziente T<sub>reg</sub>

Eine Dysfunktion des Thymus führt über eine geschädigte negative Selektion von T-Zellen dazu, dass autoreaktive T-Zellen nicht eliminiert werden und so eine chronische GVHD entstehen kann (Sakoda et al. 2007). Der TGF- $\beta$  spielt eine Rolle bei der Entwicklung von Fibrose in Organen (Nishimori et al. 2013). Die Serumkonzentration von TGF- $\beta$ 1 ist bei Patienten mit einer chronischen GVHD signifikant erhöht (Liem et al. 1999). Autoantikörper gegen den PDGFR stehen im Zusammenhang mit der Entwicklung einer Sklerodermie. Auch bei einer chronischen GVHD konnten stimulierende Antikörper gegen den PDGFR gefunden werden (Svegliati et al. 2007). Regulatorische T-Zellen regulieren unter anderem die Autoimmuntoleranz (Sakaguchi et al. 2010). Bei Patienten mit einer chronischen GVHD konnten verminderte T<sub>reg</sub> gefunden werden (Zorn et al. 2005). Neben T-Zellen sind auch Autoantikörper produzierende B-Zellen in der Entwicklung einer chronischen GVHD involviert. Sarantopoulos et al. fanden heraus, dass erhöhte Blutspiegel des B-Cell activating Factor (B-Zell Aktivierungsfaktor, BAFF) mit einer aktiven chronischen GVHD assoziiert sind (Sarantopoulos et al. 2007). Weitere T-Zell Unterformen, die zu der Entwicklung einer chronischen GVHD im Mausmodell geführt haben, sind die TH1, TH2 und TH17. Bei diesen fand eine Hochregulation der Zytokinausschüttung statt (Nishimori et al. 2012). Abbildung 3 zeigt die Pathophysiologie der chronischen GVHD.

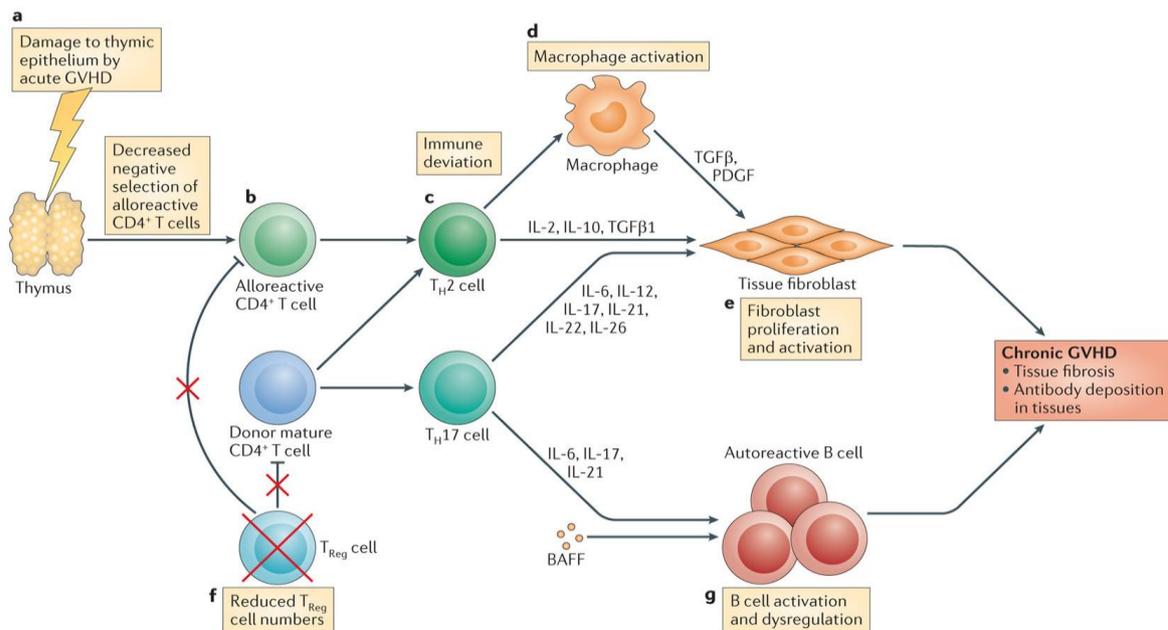


Abbildung 3: Pathophysiologie der chronischen GVHD (Blazar et al. 2012)

Die Problematik bei der Suche nach einer effektiven Therapie für die chronische GVHD ist die pathophysiologische Verknüpfung mit dem rezidivsenkenden Graft-versus-Leukemia Effekt. Schon 1979 wurde erkannt, dass das Auftreten einer GVHD die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs verringert (Weiden et al. 1979). Eine chronische GVHD ist mit geringeren Rezidivraten, allerdings jedoch einer höheren TRM assoziiert (Lee et al. 2002). Die immunologischen Reaktionen des Graft-versus-Host Effekts und des Graft-versus-Leukemia Effekts beruhen beide auf den gleichen Spenderlymphozyten, die Tumorzellen erkennen und zerstören, aber sich auch gegen die Empfängerorgane richten können (Horowitz et al. 1990). Eine T<sub>reg</sub>-Therapie könnte gegen eine chronische GVHD wirken. Allerdings stehen die T<sub>reg</sub> in Zusammenhang mit einer Tumorentwicklung, sodass das Rezidivrisiko ansteigen könnte (Nishimori et al. 2013). Somit ist das Bestreben in der aktuellen Forschung, den schadenden Graft-versus-Host Effekt von dem positiven Graft-versus-Leukemia Effekt zu trennen (Appelbaum 2001).

Natürliche Killerzellen spielen eine Rolle bei der Graft-versus-Leukemia Reaktion. Mit ihrem Killer Immunoglobulin-Like Rezeptor (KIR) Liganden können sie MHC-I-

Moleküle erkennen. Wenn z. B. Tumorzellen weniger MHC-Moleküle auf ihrer Oberfläche zeigen, findet eine Aktivierung der NK-Zellen (natürliche Killerzellen) und Lyse der Tumorzelle statt. Allerdings gibt es aktivierende und inhibierende Möglichkeiten, sodass der Prozess insgesamt komplex ist (Moretta et al. 2006). Studien von Kröger et al. und Giebel et al. zeigen gegenteilige Ergebnisse bei der KIR-Liganden Kompatibilität bzw. Inkompatibilität von Spender zu Empfänger in Bezug auf das Gesamtüberleben (Kroeger et al. 2006, Giebel et al. 2003).

### 1.9.2. Klinische Faktoren und Symptome der GVHD

Die ursprüngliche Definition der GVHD besagte, dass eine akute GVHD vor Tag 100 und eine chronische GVHD nach Tag 100 nach einer HSZT auftritt. Im Jahr 2005 wurde in einem Konsenstreffen des National Institutes of Health (NIH) beschlossen, die GVHD nach Symptomen und nicht nach dem Zeitpunkt der Manifestation zu klassifizieren, sodass die late-onset (spät auftretende) akute GVHD und das Overlapsyndrom als Kategorie der GVHD aufgenommen wurden. Tabelle 3 zeigt diese Klassifikation nach NIH Konsensus.

**Tabelle 3: Klassifikation der GVHD nach NIH Konsensus (Filipovich et al. 2005)**

<b>Kategorie</b>	<b>Zeitpunkt nach HSZT oder DLI</b>	<b>Manifeste Zeichen der akuten GVHD</b>	<b>Manifeste Zeichen der chronischen GVHD</b>
<b>Akute GVHD</b>			
Klassische akute GVHD	≤ 100 Tage	Ja	Nein
Persistierende, rezidivierende oder late-onset akute GVHD	> 100 Tage	Ja	Nein
<b>Chronische GVHD</b>			
Klassische chronische GVHD	Keine Grenzen	Nein	Ja
Overlapsyndrom	Keine Grenzen	Ja	Ja

Die Organbeteiligung der akuten GVHD besteht aus einer Trias mit gastrointestinaler, dermaler und hepatischer Beteiligung. Die Hautmanifestation tritt häufig zuerst auf. Charakteristisch ist ein makulopapulöser Ausschlag, der sich auf dem ganzen Körper außer der Kopfhaut ausbreiten kann. Eine gastrointestinale Beteiligung zeigt sich meist mit schleimigen, bis hin zu blutigen Diarrhoen, aber auch mit Erbrechen und abdominellen Krämpfen. Eine Lebermanifestation der GVHD ist oft schwer von anderen Komplikationen mit Leberbeteiligung, wie z. B. der veno-okklusiven Krankheit, Medikamententoxizität oder viralen Infektionen zu unterscheiden und bleibt meist eine Ausschlussdiagnose (Pidala 2011, Ferrara et al. 2009). In Tabelle 4 und Tabelle 5 wird die Stadieneinteilung und das Grading der akuten GVHD gezeigt. HLA-Mismatches erhöhen das Auftreten einer akuten GVHD (Petersdorf 2008).

**Tabelle 4: Akute GVHD Stadien Einteilung (Przepiorka et al. 1995)**

<b>Organ</b>	<b>Haut</b>	<b>Leber</b>	<b>Gastrointestinaltrakt</b>
<b>Parameter</b>	<b>Makulopapulöses Exanthem</b>	<b>Gesamtbilirubin</b>	<b>Diarrhoe</b>
Stadium 1	< 25% der Haut betroffen	2 - 2,9 mg / dl	500 - 1000 ml / Tag oder persistierende Übelkeit
Stadium 2	25 - 50% der Haut betroffen	3 - 6 mg / dl	1000 - 1500 ml / Tag
Stadium 3	> 50% der Haut betroffen	6,1 - 15 mg / dl	> 1500 ml / Tag
Stadium 4	Generalisiert, z. T. Blasenbildung	> 15 mg / dl	> 2000 ml / Tag und starke Schmerzen mit/ohne Ileus

**Tabelle 5: Grading der akuten GVHD (Przepiorka et al. 1995)**

<b>Grad</b>	<b>Haut Stadium</b>	<b>Leber Stadium</b>	<b>Gastrointestinaltrakt Stadium</b>
I	1 bis 2	0	0
II	3 oder	1 oder	1
III	-	2 bis 3 oder	2 bis 4
IV	4 oder	4	4 mit Ileus

Bei 30 - 50% der Patienten, die eine allogene HSZT erhalten haben, tritt eine chronische GVHD auf mit einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 30 - 50% (Blazar et al. 2012).

Die chronische GVHD ist die bedeutendste späte Komplikation nach einer HSZT. Sie kann sich in 3 Formen manifestieren (Shulman et al. 1980):

- De novo (vorher keine akute GVHD Manifestation)
- Quiescent (ausgeheilte akute GVHD, dann Manifestation der chronischen GVHD)
- Progressive (akute GVHD heilt nicht aus und geht in eine chronische GVHD über)

Risikofaktoren für die Entwicklung einer chronischen GVHD sind (Carlens et al. 1998, Atkinson et al. 1990, Cutler et al. 2001, Flowers et al. 2011):

- Höheres Alter
- Vorherige akute GVHD
- Weiblicher Spender bei einem männlichen Empfänger
- Keine T-Zell Depletion
- HLA-Mismatch

- Unverwandter Spender
- Peripheres Blut als Stammzellquelle verglichen mit Knochenmark

Die Symptome der chronischen GVHD sind vielseitig und im Gegensatz zur akuten GVHD kann die chronische GVHD fast jedes Organsystem betreffen. Tabelle 6 zeigt Symptome der chronischen GVHD sowie die Symptome, die bei beiden Formen der GVHD auftreten können. Ein Scoringsystem der Stadien wurde 2005 in einem NIH Konsensus Meeting entwickelt, welches der Tabelle 7 zu entnehmen ist. Die Bestimmung des Gesamtgrades der chronischen GVHD wird in Tabelle 8 gezeigt.

**Tabelle 6: Symptome der chronischen GVHD nach NIH Konsensus (Filipovich et al. 2005)**  
 (Abkürzungen: ALAT: Alanin-Aminotransferase, ASAT: Aspartat-Aminotransferase, BOOP: Bronchiolitis obliterans organizing Pneumonia (kryptogene organisierenden Pneumonie))

<b>Organ</b>	<b>Diagnostisch</b> (ausreichend um die Diagnose einer chronischen GVHD zu stellen)	<b>Typische Symptome</b> (treten bei chronischer GVHD auf, sind aber unzureichend bei der Diagnose der chronischen GVHD)	<b>Andere Symptome</b> (können nach der Diagnose zur chronischen GVHD gezählt werden)	<b>Gemeinsame Symptome</b> (treten sowohl bei akuter also auch bei chronischer GVHD auf)
Haut	Poikiloderma, Lichen planus Symptome, Sklerodermie Symptome, Morphea Symptome, Lichen sklerosus Symptome	Depigmentation	Schweißdrüsenverlust, Ichthyosis, Keratosis pilaris, Hypopigmentation, Hyperpigmentation	Erythem, Makulopapulöses Exanthem, Pruritus
Nägel		Dystrophie, Longitudinale Riefen, Übereinanderschieben, Einreißen, Onycholysis, Pterygium unguis, Nagelverlust*		
Kopfhaar und Körperbehaarung		Neue Alopezie (nach Wiederwachsen nach Chemotherapie), schuppige, papulosquamöse Läsionen	Ausdünnung der Kopfhaare, Frühzeitiges Ergrauen der Kopfhaare	

## Einleitung

Mund	Lichenoide Symptome, Hyperkeratotische Plaques, Einschränkung der Mundöffnung durch Sklerose	Xerostomie, Mukozelen, Mukosale Atrophie, Pseudomembranen*, Ulzerationen*		Gingivitis, Mukositis, Erythem, Schmerzen
Augen		Trockenheitsgefühl**, Augenschmerzen, Symmetrische Konjunktivitis, Keratokonjunktivitis sicca, Konfluierende Areale einer punktförmigen Keratopathie	Photophobie, Periorbitale Hyperpigmentation, Blepharitis	
Genitalien	Lichen planus Symptome, Vaginale Vernarbung oder Stenosen	Erosionen*, Fissuren*, Ulzerationen*		
Gastrointestinaltrakt	Ösophageales Netz, Strikturen oder Stenosen in den oberen 2/3 des Ösophagus*		Exokrine pankreatische Insuffizienz	Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Gewichtsverlust, Wachstumsstörungen bei Kindern
Leber				Gesamtbilirubin > 2 x oberer Normwert, ALAT oder ASAT > 2 x oberer Normwert**
Lunge	Bronchiolitis obliterans (diagnostiziert in der Lungenbiopsie)	Bronchiolitis obliterans** (diagnostiziert mit CT oder Lungenfunktionsmessung)		BOOP
Muskeln, Faszien, Gelenke	Fasziitis, Gelenkversteifungen oder Strikturen infolge einer Sklerose	Myositis oder Polymyositis	Ödeme, Muskelkrämpfe, Arthralgien oder Arthritis	
Hämatopoese und Immunstatus			Thrombozytopenie, Eosinophilie, Lymphopenie, Hypo- oder Hypergammaglobulinämie, Autoantikörper	
Andere			Perikard- oder Pleuraerguss, Aszites, Periphere Neuropathie, Nephrotisches Syndrom, Myasthenia gravis,	

			Kardiale Reizleitungsstörungen oder Kardiomyopathie	
--	--	--	---	--

\*Erfordert den Ausschluss einer Infektion, Medikamentennebenwirkungen, Malignom oder anderer Differentialdiagnosen

\*\*Die Diagnose der chronischen GVHD erfolgt durch Biopsie, radiologisch (oder Schirmer Test bei Augenbeteiligung)

**Tabelle 7: Stagingbogen zur chronischen GVHD (Universitätsklinikum Regensburg 2013)**

(Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, KPS: Karnofsky Performance Score, LPS: Lansky Performance Score, KOF: Körperoberfläche, AP: Alkalische Phosphatase, Lungenwerte FEV1: Expiratorische Einsekundekapazität (Forced Expiratory Volume in 1 Second), DLCO: Carbon Monoxide Diffusing Capacity (Diffusionskapazität), PFT: Pulmonale Funktion, LFS: Lung Function Score (Lungenfunktionsscore), ATL: Aktivitäten des täglichen Lebens)

<b>Organbeteiligung</b>				
<b>Stadium</b>	<b>0</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>Allgemeinzustand</b>	Asymptomatisch und voll aktiv (ECOG 0, KPS/LPS 100%)	Symptomatisch; aber keine Einschränkung im Alltag, ambulante Betreuung; Körperliche Einschränkung bei Anstrengung (ECOG 1, KPS/LPS 80 - 90%)	Symptomatisch; ambulante Betreuung; Patient kann sich selbst versorgen; > 50% der wachen Stunden außerhalb des Bettes (ECOG 2, KPS/LPS 60 - 70%)	Symptomatisch; Patient kann sich nur eingeschränkt selbst versorgen; > 50% der wachen Stunden im Bett (ECOG 3 - 4, KPS/LPS < 60%)
<b>Haut</b> - maculopapilläres Exanthem - lichenoides Exanthem - papulär-squamös - ichtiös (extreme Schuppung) - Hyperpigmentation - Hypopigmentation - Keratosis pilaris - Erythem - Erythroderma - Poikiloderma - Skleroderma - Pruritus - Haarbefall - Nägel-	Keine Veränderungen	< 18% KOF mit lichenoiden, oder Ichthyosis-artigen Veränderungen, keine sklerodermiformen Veränderungen	18 - 50% KOF mit lichenoiden oder sklerodermiformen oder Ichthyosis-artigen Veränderungen aber keine „gefesselte Haut“, (Falten können noch erzeugt werden)	> 50% KOF mit lichenoiden oder sklerodermiformen oder Ichthyosis-artigen Veränderungen, keine Faltenbildung möglich, „gefesselte Haut“ oder Einschränkung der Aktivitäten des täglichen Lebens durch eingeschränkte Beweglichkeit der Gelenke oder

veränderungen				Ulzerationen oder extremen Pruritus
<b>Mund</b>	Keine Symptome, keine Veränderungen oder minimale unspezifische Veränderungen	Milde Symptome mit typischen Veränderungen, aber normale orale Ernährung möglich	Moderate Symptome und partielle Einschränkung der oralen Einfuhr	Schwere Symptome mit typischen Veränderungen, erhebliche Einschränkung der oralen Einfuhr
<b>Augen</b> Schirmer-Test > 10 6 - 10 < 5 nicht erfolgt	Keine Veränderungen	Milde Augentrockenheit ohne Beeinträchtigung der allgemeinen Lebensqualität, < 3 x / Tag Augentropfen, asymptomatische Keratokonjunktivitis sicca	Moderate symptomatische Keratokonjunktivitis, > 3 x / Tag Augentropfen oder Verschuß Tränenkanal ohne Beeinträchtigung des Sehvermögens	Schwere Beeinträchtigung des Sehvermögens durch - Pseudomembranen - Cornealulcera - Sehverlust - Schmerzen, welche spezielle Brillengläser erfordern
<b>Gastrointestinaltrakt</b>	Keine Veränderungen	Schluckbeschwerden, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen, Durchfall ohne signifikanten Gewichtsverlust (Gewichtsverlust < 5%)	Symptome mit Gewichtsverlust 5 - 15%	Symptome mit Gewichtsverlust >15% parenterale Zusatzernährung erforderlich oder Ösophagiale Dilatation erforderlich
<b>Genitaltrakt</b>	Keine Symptome, keine Veränderungen oder minimale unspezifische Veränderungen	Symptome mit milden typischen Veränderungen aber kein Effekt auf Koitus und minimale Beschwerden bei gynäkologischer Untersuchung	Symptome mit typischen Veränderungen und Schmerzen bei Koitus oder gynäkologischer Untersuchung	Symptome mit schweren typischen Veränderungen (Strikturen, Verwachsungen der Labien, schwere Ulzerationen, Einführen des Spekulum nicht möglich)
<b>Leber</b>	Keine Veränderungen, normale Leberfunktion	Bilirubin, ALAT, ASAT, AP < als 2 x oberer Normwert (Bilirubin < 51 µmol / L)	Bilirubin > 3 mg / dl (> 51 µmol / L) oder Bilirubin und ALAT, ASAT, AP 2 - 5 x oberer Normwert	Bilirubin (> 94 µmol / L, > 5,5mg / dl) oder ALAT, ASAT, AP > 5 x oberer

				Normwert
<b>Lunge*</b>	Keine Symptome - FEV1 < 80% oder LFS = 2	Milde Symptome (z.B. Luftnot bei Treppensteigen) - FEV1 60 - 79% oder LFS 3 - 5	Moderate Symptome (z.B. Luftnot bei Gehen auf ebener Fläche) - FEV1 40 - 59% oder LFS 6 - 9	Ruhedyspnoe (O2 Bedarf) - FEV1 < 39 oder LFS 10 - 12 - Sauerstoffgabe erforderlich
<b>Gelenke/ Faszien</b>	Keine Kontrakturen	Leichte Steifheit der Arme und Beine, leichte Bewegungseinschränkung ohne Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens	Steifheit der Arme und Beine oder Gelenkkontrakturen oder Erythem durch Fasziiitis, moderate Beeinträchtigung der Beweglichkeit, (milde Beeinträchtigung der ATL)	Schwere Gelenkkontrakturen mit Beeinträchtigung der ATL (Unfähigkeit sich die Schuhe zuzubinden, Knöpfe aufzuknöpfen oder sich anzuziehen)

Andere Organbeteiligungen: \_\_\_\_\_

(die Schwere wird nach Beeinträchtigung der ATL beurteilt (mild = 1, moderat = 2, schwer = 3)

Andere assoziierte Symptome, Organbeteiligungen oder Komplikationen (Schweregrad nach Grad der Einschränkung (mild = 1, moderat = 2, schwer = 3) angeben):

- progressiver Beginn (direkter Übergang akute GVHD in chronische GVHD) \_\_\_\_\_
- Thrombozytopenie ( $< 100 \times 10^9 / L$ ) \_\_\_\_\_
- Myasthenia gravis \_\_\_\_\_
- Kardiale Reizleitungsstörung \_\_\_\_\_
- BOOP (Lunge) \_\_\_\_\_
- Kardiomyopathie \_\_\_\_\_
- Eosinophilie ( $> 500 / \mu l$ ) \_\_\_\_\_
- Polymyositis \_\_\_\_\_
- Serositis (Aszites) \_\_\_\_\_
- Serositis (Pleuraerguss/Perikarderguss) \_\_\_\_\_
- Koronare Beteiligung \_\_\_\_\_
- Periphere Neuropathie \_\_\_\_\_
- Nephrotisches Syndrom \_\_\_\_\_
- Ösophagus-Strikturen oder -Netz \_\_\_\_\_

\*Das Staging der pulmonalen Beteiligung sollte immer nach Symptomen und der PFT erfolgen. Im Falle einer Diskrepanz von Symptomen und der PFT sollte der höhere von beiden Werten benutzt werden. Das Staging sollte primär mit dem LFS erfolgen. Falls die DLCO nicht verfügbar ist, sollte die FEV1 benutzt werden. Der LFS ist ein globaler Lungenfunktionswert bei Diagnose der Bronchiolitis obliterans. Dabei wird der %-Wert des erwarteten Wertes von FEV1 und DLCO (korrigiert mit Hämatokrit aber nicht mit alveolar Volumen) in einen numerischen Wert umgewandelt:  $> 80\% = 1$ ;  $70 - 79\% = 2$ ;  $60 - 69\% = 3$ ;  $50 - 59\% = 4$ ;  $40 - 49\% = 5$ ;  $< 40\% = 6$ . Der LFS entsteht durch die Summe aus FEV1 Wert + DLCO Wert mit einem Bereich von 2 - 12.

**Tabelle 8: Gradeinteilung der chronischen GVHD anhand des Organscoring**

<b>Schweregrad</b>	<b>Leicht</b>	<b>Mäßig</b>	<b>Schwer</b>
Zahl der betroffenen Organsysteme	≤ 2 (außer Lunge)	≥ 1	≥ 1
Schwere der Organmanifestation	≤ 1	≤ 2 Organe mit Schwere ≤ 2 oder ≥ 3 Organe mit Schwere ≤ 1	> 2 Organe mit Schwere > 2 oder Schwere 3 (Lunge ≥ 2)

Vor der NIH Klassifikation der chronischen GVHD wurde eine Einteilung der chronischen GVHD von Shulman et al. benutzt, die 1980 publiziert wurde. Diese teilte die chronische GVHD in limited (limitierte) und extensive (extensive) Disease ein (Shulman et al. 1980).

### 1.9.3. GVHD Prophylaxe

Als Standardprophylaxe der GVHD gilt eine Kombination aus Calcineurin-Inhibitoren und Methotrexat (MTX) (Storb et al. 2010). Storb et al. zeigten, dass die Inzidenz der akuten GVHD bei der Gabe von CSA und MTX zusammen im Vergleich zur Gabe von CSA alleine geringer ist. Es gab jedoch eine Verzögerung beim Leukozytenengraftment (Storb et al. 1989).

Bei der Immunsuppression durch Calcineurin-Inhibitoren wird die intrazelluläre Signalkaskade der T-Zellen unterdrückt. Wichtige klinisch verwendete Calcineurin Inhibitoren sind CSA und Tacrolimus (FK 506). Zu den substanzspezifischen Nebenwirkungen gehören Nephrotoxizität, Neurotoxizität und Hypertension. MTX gehört zu den Antimetaboliten und ist genauer gesagt ein Folsäureantagonist mit den substanzspezifischen Nebenwirkungen der Knochenmarkstoxizität, Mukositis und Hepatotoxizität (Karow 2013, Woo et al. 1997).

Bei der Gabe von Tacrolimus und MTX verglichen mit CSA und MTX verringern Tacrolimus und MTX das Risiko einer akuten GVHD Grad II- IV stärker

(Ratanatharathorn et al. 1998b). Im Vergleich von MTX mit Mycophenolatmofetil jeweils in Kombination mit CSA zeigten Patienten, die Mycophenolatmofetil und CSA eingenommen haben, weniger Mukositis und ein schnelleres Engraftment (Bolwell et al. 2004).

T-Zell Depletion ist ein Verfahren, das zur GVHD Prophylaxe benutzt werden kann. Eine T-Zell Depletion kann ex vivo und in vivo erfolgen. Obwohl diese Verfahren eine Senkung des GVHD Auftretens zeigten, gingen hiermit auch höhere Raten an Transplantatversagen und Rezidiven einher (Marmont et al. 1991). Höhere Infektionsraten können dadurch erklärt werden, dass in den ersten 3 Monaten nach Transplantation wenige T-Zellen neugebildet werden und somit die Immunkompetenz von den transplantierten T-Zellen abhängt (Appelbaum 2001).

ATG sind polyklonale Antikörper, die durch die Immunisierung von Pferden oder Kaninchen mit humanen Lymphozyten oder Thymozyten gewonnen werden und sich gegen T-Zellen richten (Bacigalupo 2005). Bei good Risk CML Patienten kann durch ATG-Gabe das Auftreten von akuter und chronischer GVHD signifikant reduziert werden ohne höhere Todes- oder Rezidivraten (Kröger et al. 2002). Finke et al. zeigten in einer randomisierten Studie, dass ATG bei gematchten Fremdspendertransplantationen die Rate einer akuten und chronischen GVHD senkt, ohne die Rezidiv- oder Mortalitätsraten zu erhöhen (Finke et al. 2009). Im Vergleich von HLA-ungematchten und HLA-gematchten Fremdspendertransplantationen kann eine ATG-Gabe die Nachteile eines HLA-Mismatches überwinden (Kroger et al. 2009, Ayuk et al. 2008).

Weitere Ansätze zur GVHD Prophylaxe, wie z. B. Cyclophosphamid, Statine, Lymphoide Irradiation, Rituximab und andere, werden in dieser Arbeit nicht weiter bearbeitet.

#### **1.9.4. Therapie der GVHD**

Die Standardtherapie der akuten GVHD sind Steroide unter Fortführung der GVHD Prophylaxe mit in der Regel Calcineurin-Inhibitoren (Martin et al. 2012). Weniger als 50% der Patienten erfahren unter Steroidtherapie eine komplette Remission der Erkrankung, sodass dann von einer steroid-refraktären akuten GVHD gesprochen wird (MacMillan et al. 2002). Bei einer steroid-refraktären akuten GVHD können zusätzlich zu Steroiden noch andere Immunsuppressiva oder auch monoklonale Antikörper zur Therapie hinzugefügt werden (Goker et al. 2001).

Bei der chronischen GVHD gehören Kortikosteroide zur Standardtherapie. Calcineurin-Inhibitoren bleiben umstritten (Wolff et al. 2010). Eine randomisierte Studie von Koc et al. fand keinen Unterschied in der Reduktion der TRM zwischen CSA und Prednisolon und der alleinigen Gabe von Prednisolon (Koc et al. 2002). Aufgrund der Immunsuppression kann es zu Infektionen kommen, die die Haupttodesursache der chronischen GVHD darstellen (Lee et al. 2003). Zusätzlich haben die Medikamente auch schwerwiegende, nicht-infektiöse Nebenwirkungen.

Die extrakorporale Photopherese ist eine Therapieoption mit Ansprechraten um 60% bei der akuten steroidrefraktären GVHD. Noch häufiger wird sie bei der chronischen GVHD angewendet (Couriel et al. 2006).

#### **1.10. Prognose der hämatopoetischen Stammzelltransplantation**

Die allogene HSZT führt bei vielen malignen und nicht-malignen hämatologischen Erkrankungen zu mehr Remissionen und Heilungen. Die Überlebenschance nach einer HSZT ist von der Grunderkrankung und dem Krankheitsstadium abhängig. Für einige Krankheitsentitäten liegt das 5-jährige krankheitsfreie Überleben bei bis zu 90%, während sie bei schwerwiegenden und vor allem chemotherapierefraktären Krebsstadien lediglich 10% betragen kann (Tabbara et al. 2002).

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Zielsetzung**

Die Zielsetzung dieser Arbeit war es, Risikofaktoren zu finden, die die Prognose der chronischen GVHD signifikant beeinflussen.

### **2.2. Material**

Es wurde eine klinische, retrospektive Studie durchgeführt, in die 412 erwachsene Patienten mit eingeschlossen wurden. Alle Patienten wurden aufgrund unterschiedlicher hämatologischer Grunderkrankungen zwischen 2005 und 2009 mit einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf behandelt. Es wurden nur Patienten, die eine Ersttransplantation erhielten, eingeschlossen. Die Nachbetreuung wurde in der Poliklinik für Stammzelltransplantationen des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf durchgeführt und folgte einem festen Zeitplan für die Zeit nach dem stationären Aufenthalt (wöchentliche Termine für die ersten 2 Monate, alle 2 Wochen bis zum Tag 180, alle 4 - 8 Wochen bis zum Tag 365, alle 3 - 6 Monate bis zum 5. Jahr und danach einmal im Jahr). Bei besonderen Ereignissen konnte natürlich eine häufigere Betreuung erfolgen. Für die Datenerhebung wurden die schriftlichen und elektronischen (Soarian) Patientenakten sowie Daten aus dem Laborprogramm Xserv benutzt. Die gesammelten Daten wurden in codierter Form in einer Exceltabelle gesammelt. Die Literaturrecherche wurde mit der medizinischen Datenbank PubMed durchgeführt. Der primäre Endpunkt der Untersuchung war das 5-Jahres-Überleben.

Patienten mit der ausschließlichen Diagnose einer neurologischen GVHD (in der Regel nur Verdachtsdiagnose) wurden von der weiteren Bearbeitung ausgeschlossen.

### **2.3. Methoden**

#### **2.3.1. Allgemeine Parameter**

Die folgenden Grundmerkmale jedes Patienten wurden erhoben:

- Alter
- Geschlecht
- Grunderkrankung
- CMV-Status

Die folgenden Spendercharakteristika wurden erhoben:

- Alter
- Geschlecht
- CMV-Status
- Spendertyp
- Stammzellquelle

Die folgenden Transplantationsspezifika wurden erhoben:

- Art der GVHD Prophylaxe
- Konditionierungsregime

Die Grunderkrankungen der Patienten wurden erfasst und in einen good Risk Status und bad Risk Status unterteilt. Tabelle 9 zeigt die Zuordnung der Risikostadien.

**Tabelle 9: Einteilung in den Risk Status**

<b>Good Risk</b>	<b>Bad Risk</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• ALL, AML: erste komplette Remission (CR1)</li><li>• CML: erste chronische Phase (CP1), gesteigerte Phase (AP)</li><li>• Myelodysplastisches Syndrom: Refraktäre Anämie, refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten</li><li>• Schwere aplastische Anämie</li><li>• Hämophagozytische Lymphohistiozytose</li><li>• Osteomyelofibrose ohne Transformation</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Non-Hodgkin-Lymphom</li><li>• Hodgkin-Lymphom</li><li>• Multiples Myelom</li><li>• Amyloidose</li><li>• Plasmazell-Leukämie</li><li>• CLL</li><li>• Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss</li><li>• Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss in Transformation</li><li>• AML, ALL, CML: fortgeschrittene Stadien</li></ul>

Die Stadien der Erkrankungen wurden einem Disease Status (early, intermediate, advanced) zugeordnet. Tabelle 10 zeigt die Einteilung.

**Tabelle 10: Einteilung in den Disease Status**

Early	Intermediate	Advanced
<ul style="list-style-type: none"> <li>• AML-CR1</li> <li>• ALL-CR1</li> <li>• CML-CP1</li> <li>• Osteomyelofibrose</li> <li>• Schwere aplastische Anämie</li> <li>• Refraktäre Anämie</li> <li>• Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten</li> <li>• Hämoglobinopathie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AML-CR2</li> <li>• ALL-CR2</li> <li>• CML-CP2</li> <li>• CML-AP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle weiteren Phasen</li> </ul>

Folgende Parameter wurden nach der erfolgten HSZT erhoben:

- Engraftment
- Auftreten einer akuten GVHD
- Todesursache

### **2.3.2. Erhobene Parameter bei Patienten mit einer chronischen GVHD**

Bei Patienten, die an einer chronischen GVHD erkrankten, wurden zusätzlich die nachstehenden Parameter erhoben.

In den meisten Fällen wurden die Symptome der chronischen GVHD in der Dokumentation der Poliklinik für Stammzelltransplantation des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf beschrieben und nach den Seattle Kriterien klassifiziert (Shulman et al. 1980). Die Klassifikation nach dem NIH Konsensus (Filipovich et

al. 2005) erfolgte retrospektiv anhand der Dokumentation. Die Einteilung erfolgte nach folgendem Schema:

- Keine chronische GVHD
- Klassische chronische GVHD nach Tag 100
- Späte akute GVHD nach Tag 100
- Chronische GVHD nach DLI nach weniger als 100 Tagen
- Chronische GVHD nach DLI nach mehr als 100 Tagen

Die Art des Auftretens der chronischen GVHD wurde in Bezug auf eine akute GVHD unterschieden in:

- De novo
- Quiescent
- Progressive (Auftreten innerhalb von 2 Wochen nach Abklingen der Symptome der akuten GVHD)
- Overlapsyndrom (Auftreten der Symptome der chronischen GVHD und zeitgleich mindestens 1000 ml Durchfall pro 24 Stunden)

Bei jeder Art der chronischen GVHD wurden die folgenden Parameter erhoben:

- Organbeteiligungen mit GVHD-Grad
- Gesamtgrad der chronischen GVHD
- Anzahl der betroffenen Organe am Tag der Erstdiagnose

Die Therapie der chronischen GVHD wurde nur dann als abgeschlossen gewertet, wenn in den nachfolgenden 6 Monaten keine erneute Therapie stattgefunden hat. Deshalb wurden zusätzlich in Bezug auf den jeweiligen Erhebungstag eine noch fortlaufende Therapie und eine weniger als 6 Monaten abgeschlossene Therapie unterschieden. Die chronische GVHD wurde mit Kortikosteroiden und gegebenenfalls mit den folgenden Medikamenten behandelt:

- CSA
- Tacrolimus
- Sirolimus
- Mycophenolatmofetil
- Everolimus

Es war ebenfalls eine Therapie durch extrakorporale Photopherese oder Psolaren mit UV-A (PUVA) Therapie möglich.

Der Karnofsky-Index wurde in die zwei Bereiche  $\geq 80\%$  und  $< 80\%$  aufgeteilt. Der Immunglobulin-G (IgG)-Wert wurde in unterhalb, innerhalb und oberhalb des Normbereichs unterteilt. Der Normbereich des Labors des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf beträgt 7,0 - 16,0 g / L. Es wurde der nächstgelegene IgG-Wert in dem Zeitraum von 4 Wochen vor oder nach dem Manifestationsdatum der chronischen GVHD erhoben. Patienten, die an einem Multiplen Myelom erkrankt waren, wurden aus dieser Analyse ausgeschlossen. Die Thrombozytenzahl wurde in die Bereiche  $\geq 100 \times 10^9 / L$  und  $< 100 \times 10^9 / L$  aufgeteilt. Der absolute Bilirubinwert wurde erhoben. Thrombozyten- und Bilirubinwerte wurden am Tag der Erstdiagnose der chronischen GVHD erhoben.

## **2.4. Statistik**

Die Patientendaten wurden zwischen Januar 2011 und Februar 2012 in einer Excel-Tabelle gesammelt und anschließend mit der Statistiksoftware SPSS Version 19 ausgewertet.

Für alle erhobenen Parameter wurden die Häufigkeiten errechnet. Für quantitative Merkmale wurden Median und Range errechnet.

Für alle Parameter wurden die Gesamtüberlebensrate und die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit errechnet. Für die jeweiligen Gruppen wurde ein Signifikanzniveau mithilfe des Log-Rank-Tests ermittelt.

Ergänzend zur univariaten Analyse wurde von den Parametern mit  $p < 0,1$  eine multivariate Cox-Regression mit den Variablen Karnofsky-Index, Thrombozytenzahl, Geschlecht, Konditionierungsregime, Auftreten der chronischen GVHD und Grad der chronischen GVHD durchgeführt.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1. Häufigkeiten**

Von 495 erfassten Patienten konnten 412 Patienten eingeschlossen werden. Gründe für den Ausschluss der 83 Patienten waren u.a. fehlende Daten, sodass die Einteilung nach den NIH Kriterien nicht erfolgen konnte, oder der Verdacht auf eine neurologische GVHD. Von den 412 eingeschlossenen Patienten hatten 201 (49%) eine chronische GVHD, 179 (43%) keine chronische GVHD und 32 (8%) eine späte akute GVHD. Im Weiteren werden nur die 201 Patienten mit einer chronischen GVHD behandelt.

##### **3.1.1. Patientencharakteristika**

Von den insgesamt 201 Patienten, die eine chronische GVHD entwickelten, waren 111 (55%) männlichen und 90 (45%) weiblichen Geschlechts.

Der Median des Alters betrug 54 Jahre (Range: 18 - 75 Jahre). Von 201 Patienten waren 103 (51%) Patienten 54 Jahre alt oder jünger und 98 (49%) älter als 54 Jahre. Von 201 Patienten waren 120 (60%) Patienten zwischen 30 und 59 Jahre alt, 67 (33%) waren älter als 59 Jahre und 14 (7%) jünger als 30 Jahre (n = 201).

Die Indikation zur allogenen HSZT war aufgrund von unterschiedlichen hämatologischen Grunderkrankungen gegeben. Von den insgesamt 201 Patienten litten 62 (31%) an einer AML, 32 (16%) an einem multiplen Myelom, 30 (15%) an einer Osteomyelofibrose, 24 (12%) an einem myelodysplastischen Syndrom, 17 (8%) an einem Non-Hodgkin-Lymphom, 15 (7%) an einer ALL, 11 (6%) an einer CML, 4

(2%) an einer CLL und 6 (3%) an anderen Erkrankungen. Eine Zusammenfassung findet sich in Tabelle 11.

**Tabelle 11: Grunderkrankungen**

<b>Grunderkrankung</b>	<b>Häufigkeit (n = 201)</b>	<b>Prozent (%)</b>
AML	62	31
Multiples Myelom	32	16
Osteomyelofibrose	30	15
Myelodysplastisches Syndrom	24	12
Non-Hodgkin-Lymphom	17	8
ALL	15	7
CML	11	6
CLL	4	2
Andere (Aplastische Anämie, Amyloidose, Hodgkin-Lymphom)	6	3

Von 199 Patienten waren 84 (42%) Patienten CMV-seronegativ und 115 (58%) CMV-seropositiv.

Von 201 Patienten hatten 129 (64%) einen bad Risk Status und 72 (36%) einen good Risk Status der hämatologischen Grunderkrankung.

Von 201 Patienten hatten 72 (36%) einen early Disease Status, 17 (8%) einen intermediate Disease Status und 112 (56%) einen advanced Disease Status.

### 3.1.2. Spender- und Transplantationscharakteristika

Es gab 123 (61%) männliche und 78 (39%) weibliche Spender (n = 201). Bei 75 (37%) war die Patient/Spender-Geschlechtskonstellation männlich/männlich, bei 36 (18%) männlich/weiblich, bei 48 (24%) weiblich/männlich und bei 42 (21%) weiblich/weiblich (n = 201).

Der Median des Spenderalters betrug 40 Jahre (Range: 14 - 68 Jahre).

Von 199 Spendern war bei 85 (42%) der CMV-Status seronegativ und 114 (57%) CMV-seropositiv.

Von 197 Patienten/Spender-Kombinationen war bei 87 (44%) die Kombination des CMV-Status positiv/positiv, bei 59 (30%) negativ/negativ, bei 26 (13%) positiv/negativ und bei 25 (13%) negativ/positiv.

Von 200 Patienten hatten 79 (40%) Patienten die gleiche Blutgruppe wie ihr Spender und 121 (60%) Patienten nicht identische Blutgruppen mit ihren Spendern. Von diesen 121 Patienten gab es bei 61 (50%) eine Major-Inkompatibilität und bei 60 (50%) eine Minor-Inkompatibilität.

Es gab 57 (28%) Familienspenden und 144 (72%) Fremdspenden (n = 201). Die Stammzellquelle war bei 193 (96%) Patienten peripheres Blut und bei 8 (4%) Knochenmark.

Der Median der CD34+-Zellzahl betrug  $7,2 \times 10^6$  / kg KG (Range: 0,88 -  $19,6 \times 10^6$  / kg KG).

Von 201 Patienten waren 136 (68%) Patienten HLA-gematcht und bei 65 (32%) Patienten gab es ein Mismatch. Von den 136 HLA-gematchten Transplantationen waren 55 (40%) Familienspendertransplantationen und 81 (60%) Fremdspendertransplantationen. Tabelle 12 zeigt eine Gesamtübersicht der HLA-Charakteristika.

Tabelle 12: HLA-Übereinstimmungen

	<b>Fremdspender</b>	<b>Familienspender</b>	<b>Gesamtanzahl</b>
<b>HLA-gematcht</b>	81	55	<b>136</b>
<b>HLA-mismatcht</b>	63	2	<b>65</b>
<b>Gesamtanzahl</b>	<b>144</b>	<b>57</b>	<b>201</b>

Bei 116 (58%) Patienten war die Konditionierung Busulfan-basiert, bei 33 (16%) Patienten TBI-basiert, bei 26 (13%) Patienten Melphalan-basiert und 25 (12%) Treosulfan-basiert. Eine (< 1%) Konditionierung wurde nach dem BEAM (Carmustin, Etoposid, Cytarabin, Melphalan)/Rituximab-Protokoll durchgeführt.

Bei den 116 Busulfan-basierten Konditionierungen wurde das Busulfan bei 114 (98%) Patienten intravenös und bei 2 (2%) oral verabreicht. Intravenös wurden Dosen zwischen 3,2 – 12,8 mg / kg KG oder 520 mg / mm<sup>2</sup> gegeben. Oral wurden 8,0 mg / kg KG verabreicht.

Bei den 33 TBI-basierten Konditionierungen wurden Dosen zwischen 2 und 12 Gy angewendet.

Insgesamt wurden bei 134 (67%) Patienten reduced-intensity Regime und bei 67 (33%) Patienten Standardregime angewandt.

Zur GVHD Prophylaxe wurden folgende Wirkstoffe verwendet: CSA, MTX, Mycophenolatmofetil, Methylprednisolon, Tacrolimus und Sirolimus. Insgesamt 199 (99%) Patienten erhielten eine CSA-basierte GVHD Prophylaxe und 2 (1%) Patienten erhielten eine Prophylaxe mit anderen Medikamenten. Von 199 Patienten mit einer CSA-basierten Prophylaxe erhielten 94 (48%) Patienten zusätzlich MTX, 103 (52%) erhielten zusätzlich Mycophenolatmofetil und jeweils ein Patient erhielt CSA, Mycophenolatmofetil und Urbason bzw. CSA, MTX und

Mycophenolatmofetil. Die Prophylaxen mit anderen Medikamenten enthielten Tacrolimus und Mycophenolatmofetil bzw. Sirolimus und Mycophenolatmofetil.

Von 201 Patienten erhielten 103 (51%) ATG-Fresenius, 54 (27%) ATG-Merieux und 44 (22%) erhielten kein ATG.

ATG-Fresenius wurde in Dosen zwischen 20 und 90 mg / kg KG verabreicht, wobei bei 59 (57%) der 103 Patienten 60 mg / kg KG bekamen. ATG-Merieux wurde in Dosen zwischen 4 mg / kg KG und 8 mg / kg KG verabreicht, wobei 33 (61%) Patienten 6 mg / kg KG bekamen.

Bei 200 Patienten konnten Werte für das Leukozytenengraftment ermittelt werden. Der Median des Leukozytenengraftments lag bei 13 Tagen (Range: 7 – 31 Tage). Bei 181 Patienten konnten Daten des Thrombozytenengraftments ermittelt werden. Der Median des Thrombozytenengraftments lag bei 14 Tagen.

### **3.1.3. Art, Zeitpunkt und Ausprägung der chronischen GVHD**

Von 201 Patienten erkrankten 91 (45%) Patienten vor Tag 180 nach HSZT an einer chronischen GVHD und 110 (55%) nach Tag 180. Der Median lag bei 190 Tagen.

Bei 22 (11%) von 201 Patienten trat eine chronische GVHD nach DLI auf. Von diesen 22 trat die chronische GVHD bei 18 Patienten vor Tag 100 und bei 4 Patienten nach Tag 100 nach DLI auf.

Von 201 Patienten waren 135 (67%) vor der chronischen GVHD bereits an einer akuten GVHD erkrankt und 66 (33%) Patienten hatten keine akute GVHD. Von den 135 Patienten mit akuter GVHD, bestand bei 117 (87%) Patienten eine akute GVHD Grad 1 - 2 und bei 18 (13%) Patienten eine akute GVHD Grad 3 - 4. Somit war das Auftreten der chronischen GVHD bei 66 (33%) Patienten de novo, bei 123 (61%) quiescent und bei 12 (6%) progressive (n = 201).

Von 189 Patienten hatten 160 (85%) Patienten einen Karnofsky-Index  $\geq$  80% und 29 (15%) einen Karnofsky-Index  $<$  80%.

Von 201 Patienten entwickelten 125 (62%) Patienten eine chronische Haut-GVHD. Von diesen 125 hatten 66 Patienten einen Grad 1, 50 einen Grad 2 und 9 einen Grad 3. Von 201 Patienten bekamen 38 (19%) Patienten eine chronische GVHD des Darms. Von diesen 38 hatten 27 Patienten einen Grad 1 und 11 einen Grad 2. Von 201 Patienten entwickelten 32 (16%) Patienten eine chronische Leber-GVHD. Davon hatten 21 Patienten einen Grad 1, 8 einen Grad 2 und 3 einen Grad 3. Von 201 Patienten bekamen 88 (44%) Patienten eine chronische GVHD der Mundschleimhaut. Davon hatten 71 Patienten einen Grad 1 und 17 einen Grad 2. Von 201 Patienten entwickelten 35 (17%) Patienten eine chronische Augen-GVHD. Davon hatten 30 Patienten einen Grad 1 und 5 einen Grad 2. Von 201 Patienten bekamen 15 (8%) Patienten eine chronische GVHD des Skelettsystems. Davon hatten 11 Patienten einen Grad 1 und 4 einen Grad 2. Von 201 Patienten entwickelten 4 (2%) Patienten eine chronische Genital-GVHD. Ein ( $<$  1%) Patient bekam eine Lungen-GVHD Grad 2. Tabelle 13 zeigt die Zusammenfassung der Organbeteiligungen.

**Tabelle 13: Organbeteiligung der chronischen GVHD**

	<b>Häufigkeit</b>	<b>Grad 1</b>	<b>Grad 2</b>	<b>Grad 3</b>
Haut	125 (62%)	66	50	9
Darm	38 (19%)	27	11	0
Leber	32 (16%)	21	8	3
Mundschleimhaut	88 (44%)	71	17	0
Augen	35 (17%)	30	5	0
Skelettsystem	15 (8%)	11	4	0
Genital	4 (2%)			
Lunge	1 (< 1%)	0	1	0

Bei 107 (53%) Patienten war ein einziges Organ von der chronischen GVHD betroffen. Bei 63 (31%) Patienten waren 2 Organe betroffen, bei 23 (11%) 3 Organe, bei 7 (3%) 4 Organe und bei einem (< 1%) 5 Organe (n = 201).

Der Gesamtgrad der chronischen GVHD war bei 101 (50%) Patienten leicht, bei 86 (43%) mittel und bei 14 (7%) schwer (n = 201). Tabelle 14 zeigt die Gesamtgrade der chronischen GVHD.

**Tabelle 14: Chronische GVHD Gesamtgrad**

<b>Gesamtgrad</b>	<b>Häufigkeiten und Prozente (n = 201)</b>
Leicht	101 (50%)
Mittel	86 (43%)
Schwer	14 (7%)

Von allen Patienten konnten Daten zur Therapielänge erhoben werden. Bei 101 (50%) Patienten war die Therapie am jeweiligen Erhebungstag seit mehr als 6 Monaten abgeschlossen. Bei 11 (6%) Patienten war die Therapie seit weniger als 6 Monaten beendet. Bei 37 (18%) Patienten wurde die Therapie zum Erhebungszeitpunkt noch fortgeführt. Insgesamt 36 (18%) Patienten verstarben unter fortlaufender Therapie. Bei 4 (2%) Patienten war keine systemische Therapie der chronischen GHVD nötig. Bei 12 (6%) der Patienten konnte die Therapiedauer nicht ermittelt werden.

### **3.1.4. Laborwerte**

Von 177 Patienten mit chronischer GVHD konnte die Thrombozytenzahl ermittelt werden. Der Median der Thrombozytenzahl lag bei  $170 \times 10^9 / L$  (Range:  $9 - 513 \times 10^9 / L$ ).

Bei 128 (72%) Patienten war der Thrombozytenwert  $\geq 100 \times 10^9 / L$  und bei 49 (28%) war der Wert  $< 100 \times 10^9 / L$ .

Der Bilirubinwert konnte bei 189 (94%) Patienten erhoben werden. Bei 148 (78%) Patienten war der Wert  $< 1,0 \text{ mg} / \text{dl}$ . Bei 28 (15%) Patienten war der Wert zwischen  $1,0 - 2,0 \text{ mg} / \text{dl}$ . Bei 13 (7%) Patienten war der Wert  $> 2,0 \text{ mg} / \text{dl}$ .

Bei 122 Patienten konnte ein IgG-Wert ermittelt werden. Der Median des IgG-Wertes betrug  $7,5 \text{ g} / L$  (Range:  $3,0 - 32,7 \text{ g} / L$ ). Bei 48 (39%) Patienten lag der IgG-Wert unterhalb des Normbereiches, bei 66 (54%) lag er innerhalb des Normbereiches und bei 8 (7%) Patienten lag er oberhalb des Normbereiches.

### **3.1.5. Todesursache**

Von 201 Patienten sind 54 (27%) Patienten im Untersuchungszeitraum verstorben. Von diesen 54 Patienten sind 35 (65%) Patienten an einem Rezidiv, 9 (17%) Pati-

enten an infektiösen Komplikationen und 7 (13%) an der GVHD verstorben. Die Todesursache war bei 3 (< 1%) Patienten unklar. Insgesamt gehören 19 (35%) Todesfälle zur TRM.

### **3.2. Univariate Analyse**

Die 4-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von den im Folgenden nicht weiter betrachteten Patienten mit einer späten akuten GVHD war signifikant ( $p < 0,001$ ) kürzer 38% (95% KI 20% - 56%) als bei Patienten mit einer klassischen chronischen GVHD 70% (95% KI 62% - 78%).

### 3.2.1. Patientencharakteristika

Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der männlichen Patienten ( $n = 111$ ) betrug 65% (95% KI 54% - 76%) und die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der weiblichen ( $n = 90$ ) Patienten lag bei 73% (95% KI 62% - 82%). Das Gesamtüberleben in Bezug auf das Geschlecht unterschied sich nicht signifikant ( $p = 0,494$ ). Abbildung 4 zeigt das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Patientengeschlecht.

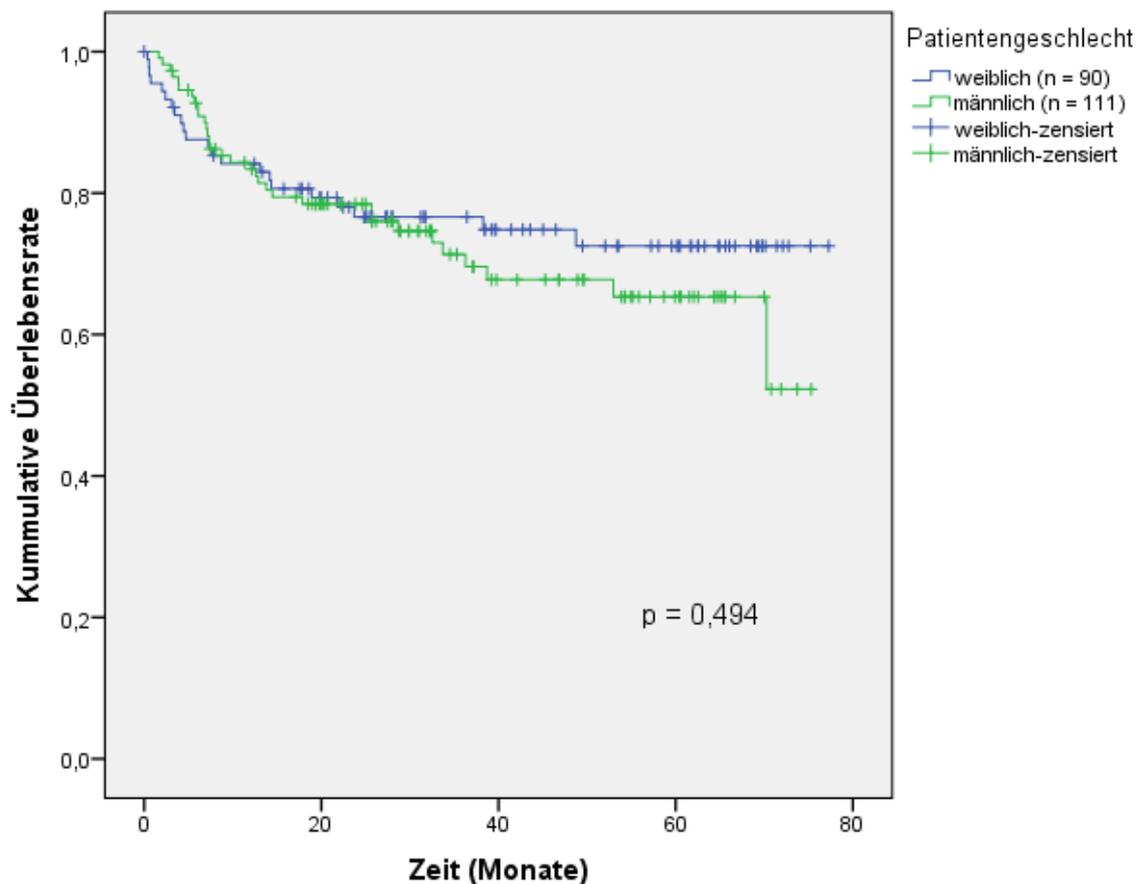


Abbildung 4: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Patientengeschlecht

Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten  $\leq 54$  Jahre ( $n = 101$ ) betrug 71% (95% KI 61% - 81%) und die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten  $> 54$  Jahre ( $n = 100$ ) lag bei 66% (95% KI 56% - 76%). Das Gesamtüberleben der Altersgruppen unterschied sich nicht signifikant ( $p = 0,238$ ). Abbildung 5 zeigt das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Patientenalter eingeteilt in 2 Gruppen.

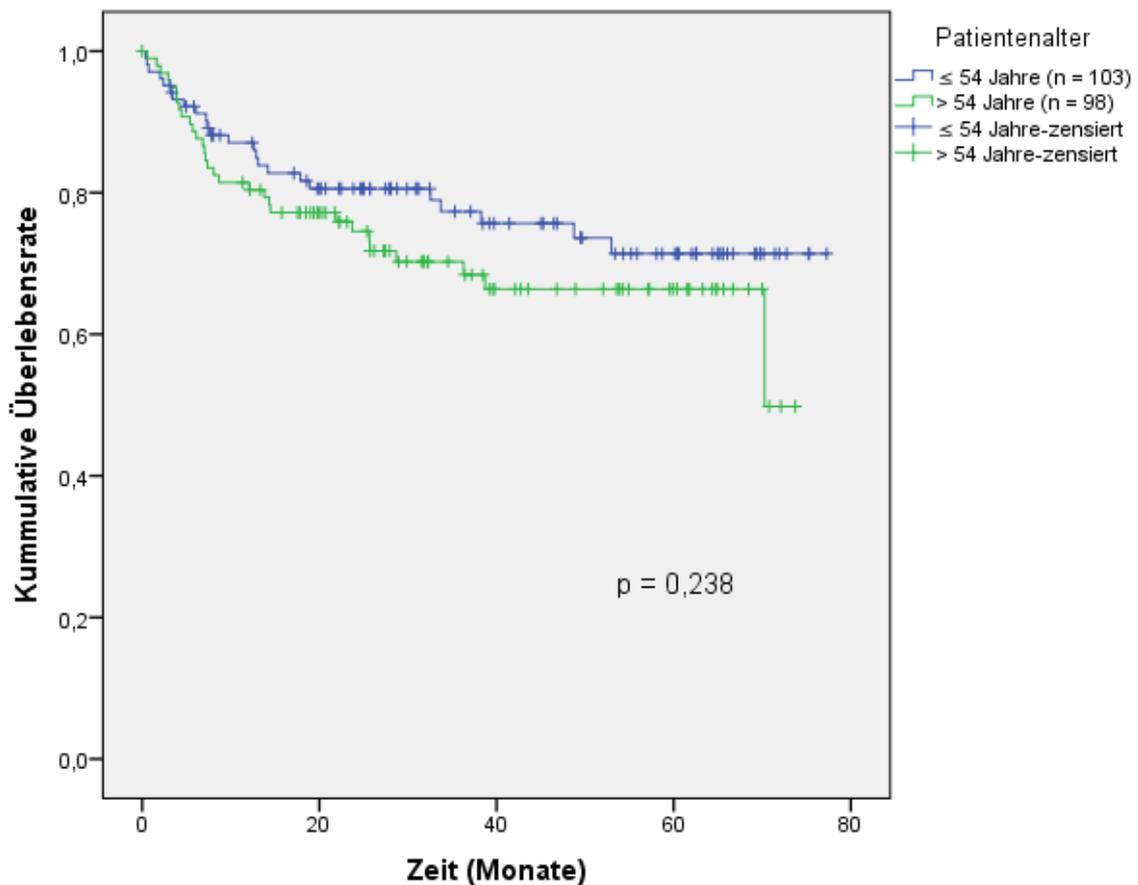


Abbildung 5: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Patientenalter (2 Gruppen)

Für die Altersgruppe  $\leq 30$  Jahre ( $n = 14$ ) betrug die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 93% (95% KI 79% - 100%), für die Altersgruppe 30 - 59 Jahre ( $n = 120$ ) lag die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 69% (95% KI 59% - 79%) und für die Altersgruppe  $> 59$  Jahre ( $n = 67$ ) betrug die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 63% (95% KI 54% - 82%). Die Überlebensraten der 3 Gruppen zeigte im Log-Rank-Test eine Signifikanz von  $p = 0,94$ . Abbildung 6 zeigt das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Patientenalter eingeteilt in 3 Gruppen.

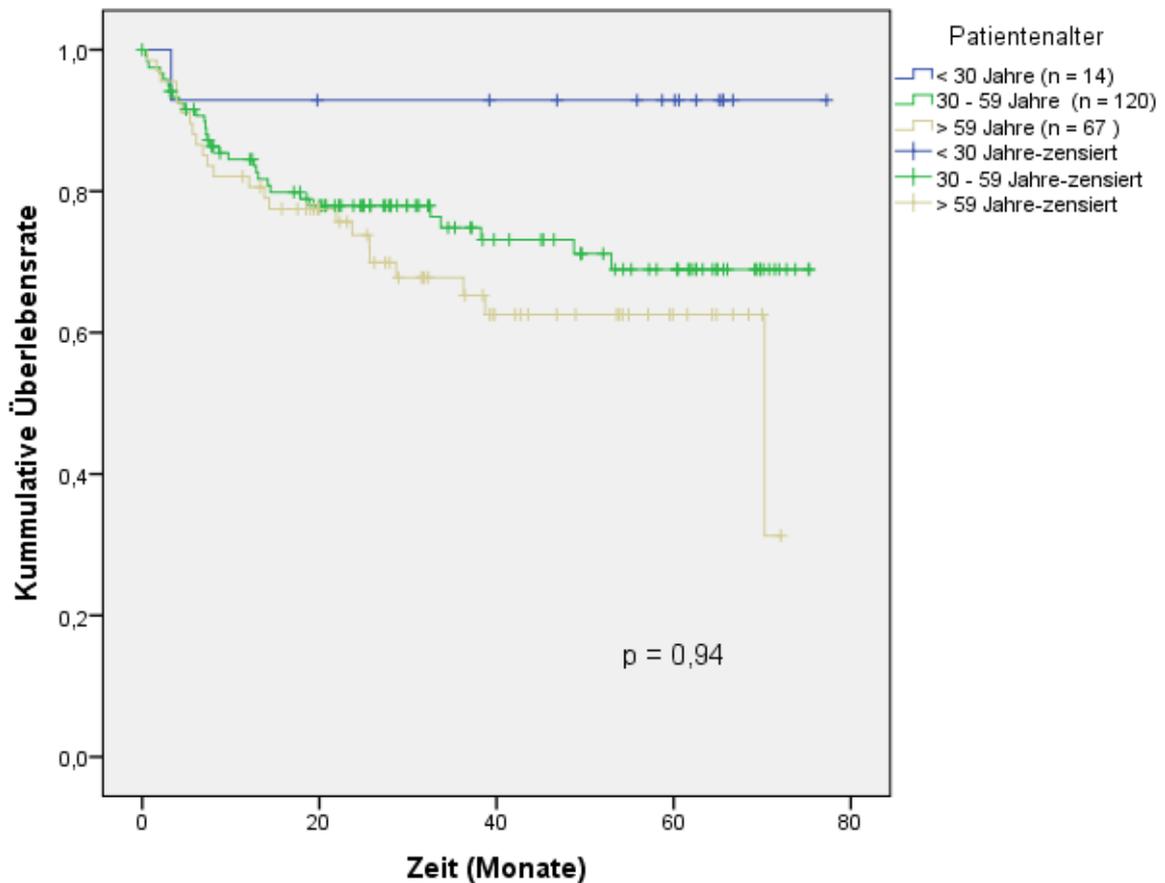


Abbildung 6: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Patientenalter (3 Gruppen)

Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei CMV-positiven Patienten (n = 115) betrug 55% (95% KI 25% - 75%) und die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei CMV-negativen Patienten (n = 84) lag bei 63% (95% KI 51% - 75%). Das Gesamtüberleben in Bezug auf den CMV-Status unterschied sich nicht signifikant ( $p = 0,108$ ). Abbildung 7 zeigt das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom CMV-Status der Patienten.

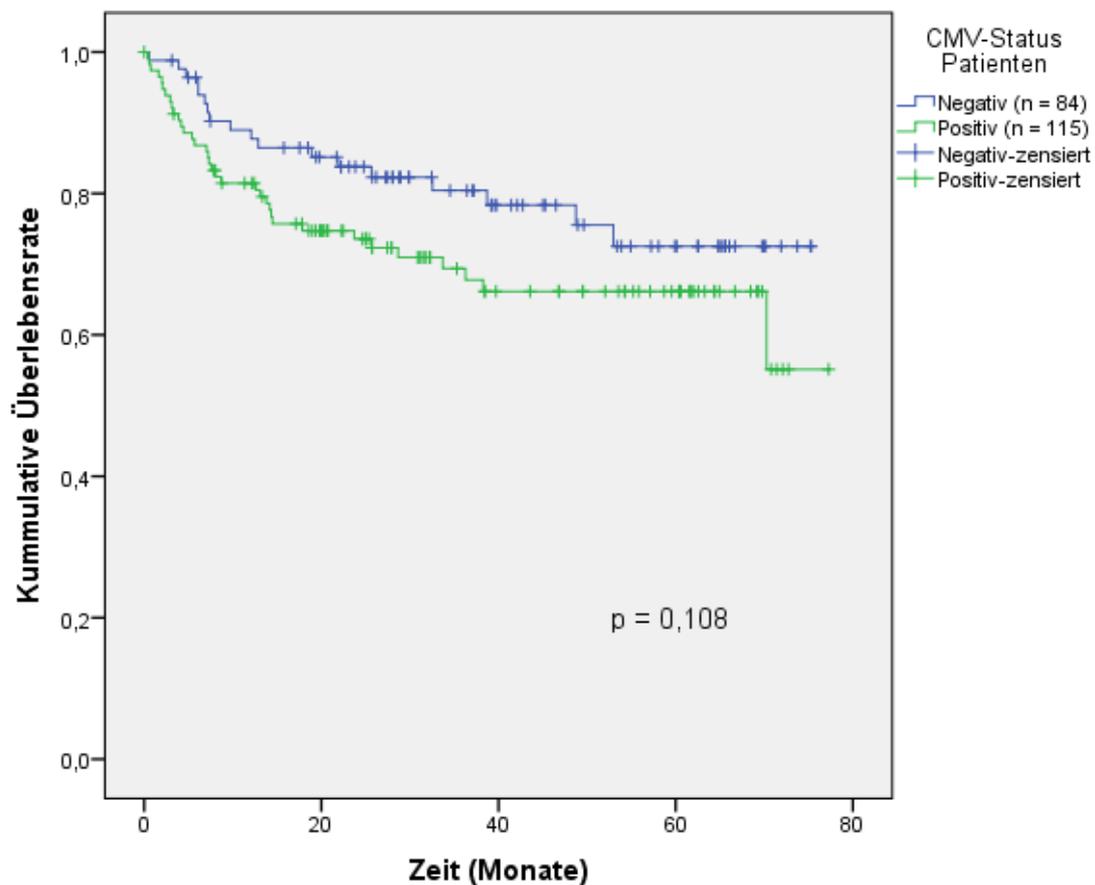


Abbildung 7: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom CMV-Status der Patienten

Bad Risk Patienten (n = 129) hatten eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 65% (95% KI 55% - 75%) und good Risk Patienten (n = 72) hatten eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 76% (95% KI 66% - 86%). Das Gesamtüberleben in Bezug auf den Risk Status des Spenders unterschied sich nicht signifikant (p = 0,325). Abbildung 8 zeigt das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Risk Status des Patienten.

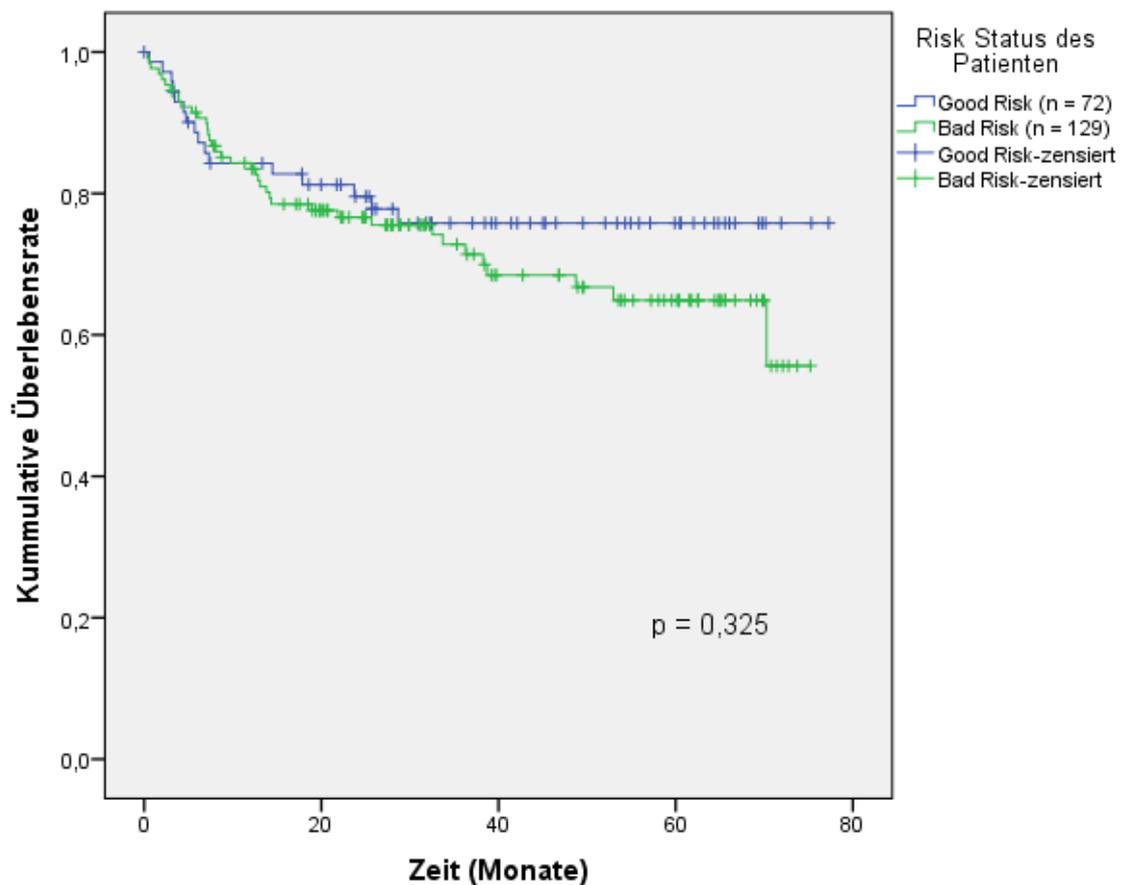


Abbildung 8: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Risk Status des Patienten

Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei einem early Disease Status (n = 72) betrug 76% (95% KI 66% - 86%), die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei einem intermediate Disease Status (n = 17) lag bei 61% (95% KI 36% - 86%) und die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei einem advanced Disease Status (n = 112) betrug 65% (95% KI 54% - 76%). Das Gesamtüberleben in Bezug auf den Disease Status unterschied sich im Log-Rank-Test nicht signifikant (p = 0,591). Abbildung 9 zeigt das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Disease Status.

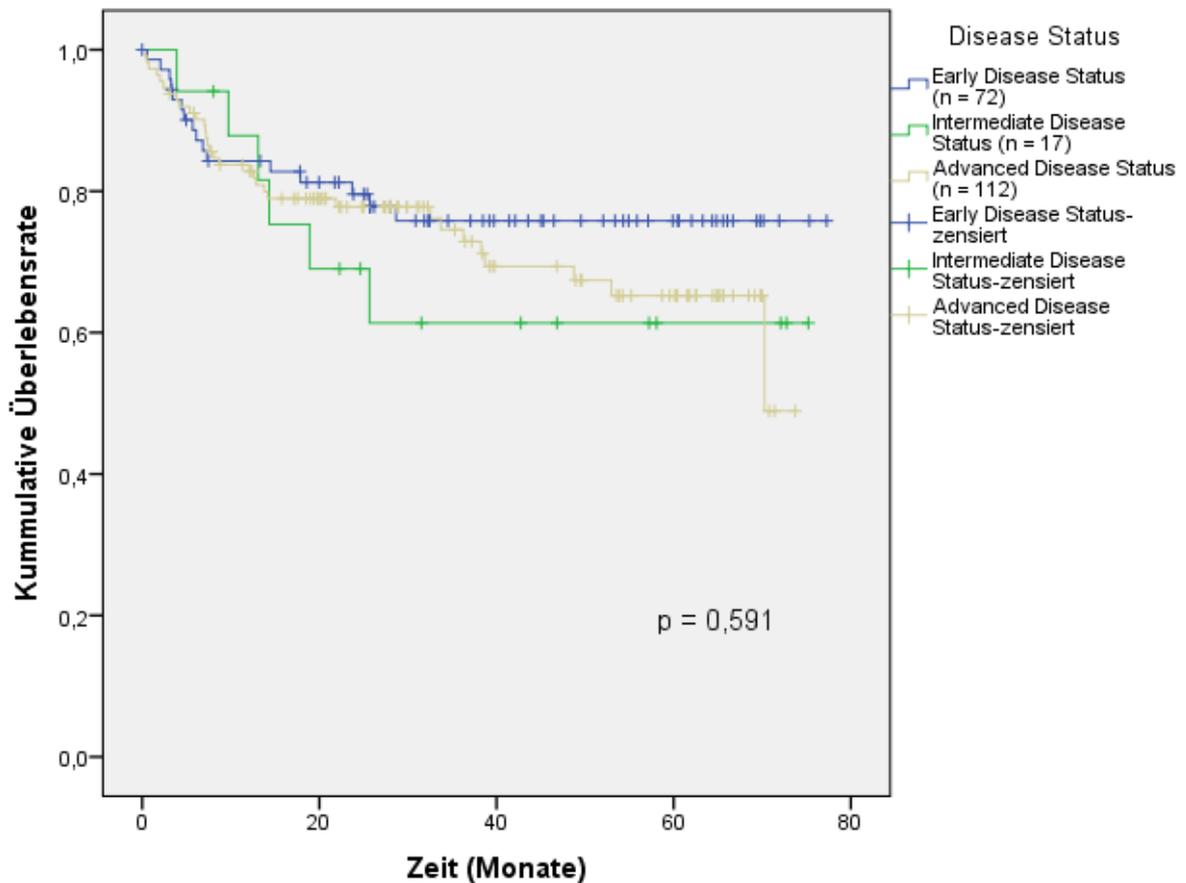


Abbildung 9: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Disease Status

### 3.2.2. Spender- und Transplantationscharakteristika

Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei einem männlichen Spender ( $n = 123$ ) betrug 75% (95% KI 66% - 84%) und die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei einem weiblichen Spender ( $n = 78$ ) lag bei 60% (95% KI 47% - 73%). Das Gesamtüberleben in Bezug auf das Spendergeschlecht unterschied sich nicht signifikant ( $p = 0,080$ ). Abbildung 10 zeigt die zugehörige Überlebensfunktion.

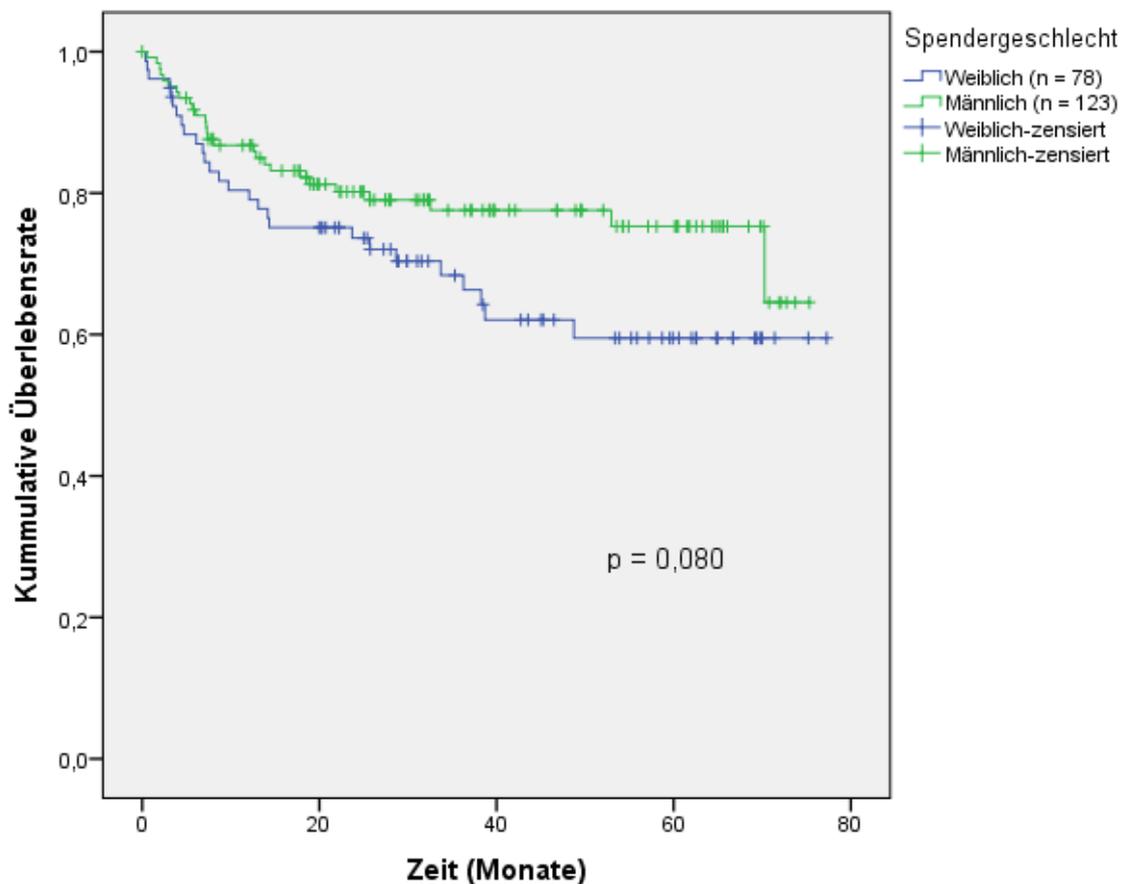


Abbildung 10: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Spendergeschlecht

Bei den Patient/Spender Geschlechtskombinationen betrug die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für die Kombination männlich/männlich (n = 75) 70% (95% KI 57% - 83%), für die Kombination männlich/weiblich (n = 36) 56% (95% KI 36% - 76%), für die Kombination weiblich/männlich (n = 48) 84% (95% KI 74% - 94%) und für die Kombination weiblich/weiblich (n = 42) 61% (95% KI 45% - 77%). Das Gesamtüberleben unterschied sich im Log-Rank-Test nicht signifikant (p = 0,181). Abbildung 11 zeigt die zugehörige Überlebensfunktion. Das Gesamtüberleben von der Konstellation Patient/Spender weiblich/männlich war signifikant (p = 0,035) besser als bei der Kombination weiblich/weiblich, wohingegen sich die Konstellation Patient/Spender männlich/männlich und männlich/weiblich nicht signifikant (p = 0,494) unterschied.

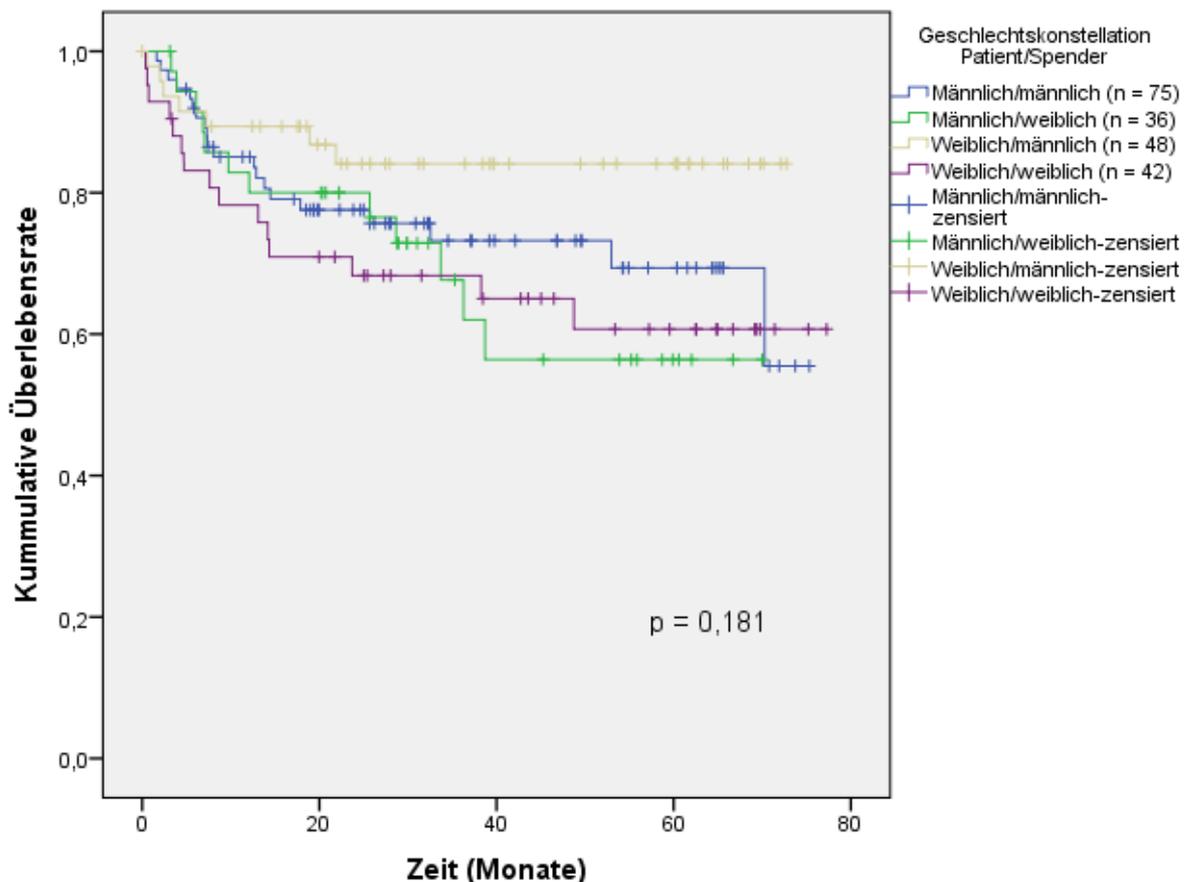


Abbildung 11: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Geschlechtskonstellation (4 Gruppen)

Bei der Konstellation männlicher Patient/weiblicher Spender (n = 36) betrug die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 56% (95% KI 36% - 76%) und die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit aller anderen Kombinationen zusammen (n = 165) lag bei 71% (95% KI 63% - 79%). Das Gesamtüberleben der Geschlechtskombinationen männlicher Patient/weiblicher Spender unterschied sich nicht signifikant zu den anderen Kombinationen (p = 0,372). Abbildung 12 zeigt die zugehörige Überlebensfunktion.

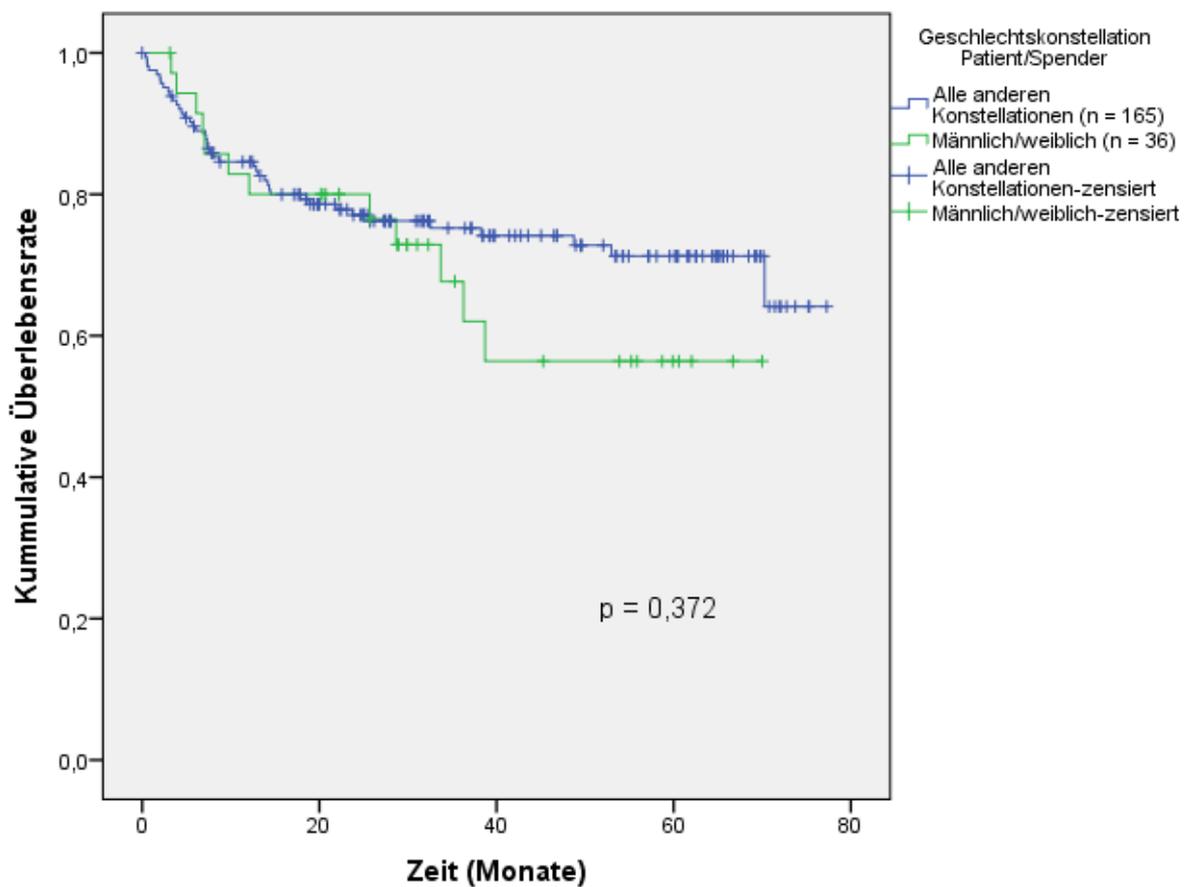


Abbildung 12: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Geschlechtskonstellation (2 Gruppen)

Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit einem CMV-positiven Status des Spenders (n = 114) betrug 54% (95% KI 32% - 76%) und die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit CMV-negativem Status (n = 85) des Spenders lag bei 74% (95% KI 63% - 85%). Das Gesamtüberleben in Bezug auf den CMV-Status des Spenders unterschied sich nicht signifikant (p = 0,31). Abbildung 13 zeigt die zugehörige Überlebensfunktion.

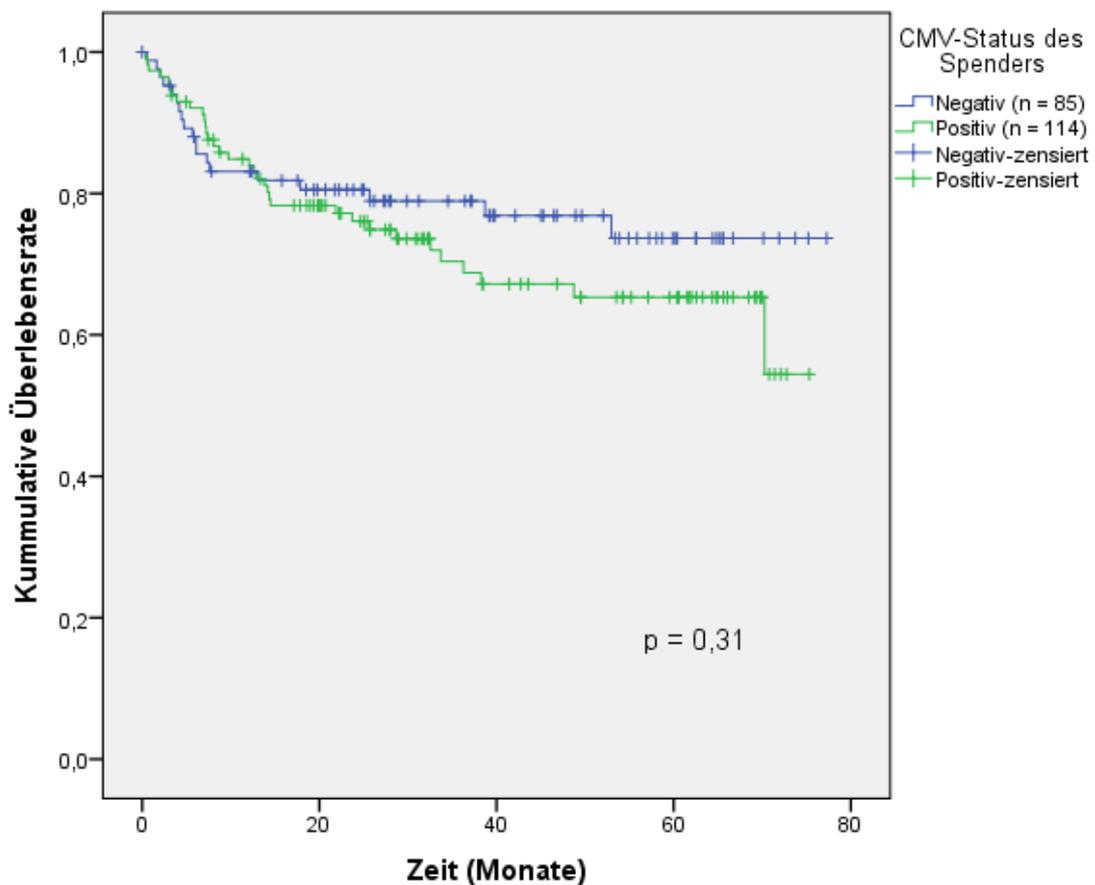


Abbildung 13: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom CMV-Status des Spenders

Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei einer PBSZT betrug 69% (95% KI 61% - 77%) (n = 193). Für die 8 durchgeführten Knochenmarktransplantationen war die Stichprobengröße zu gering für eine statistische Auswertung. Abbildung 14 zeigt die zugehörige Überlebensfunktion.

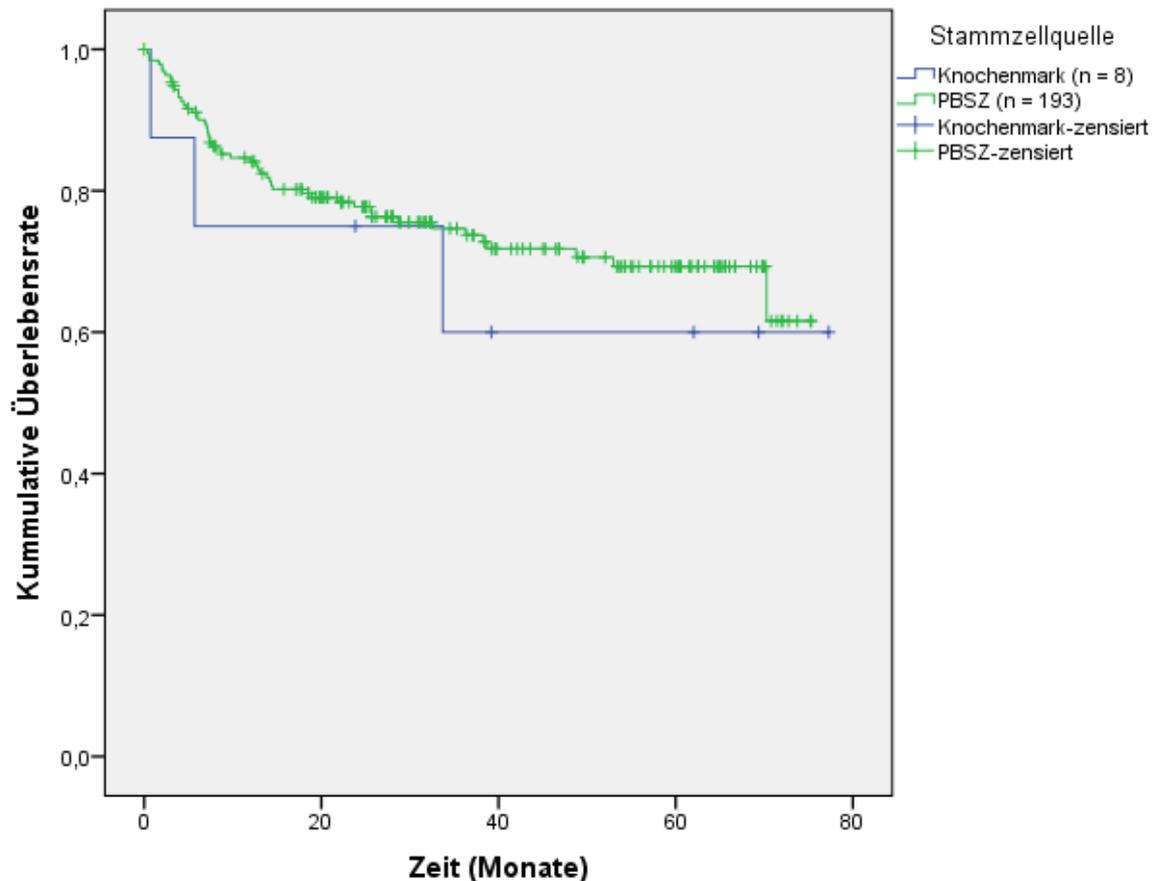


Abbildung 14: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Stammzellquelle

Die Cox-Regression der CD34+-Zellen mit dem Mittelwert  $7,5 \times 10^6 / \text{kg KG}$  ergab ein relatives Risiko (RR) von 1,011 (95% KI 0,929 - 1,099;  $p = 0,803$ ) und war somit nicht signifikant (n = 201).

Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit nach einer HLA-gematchten Transplantation (n = 136) betrug 70% (95% KI 61% - 79%) und nach einer HLA-Mismatch Transplantation (n = 65) 66% (95% KI 52% - 80%). Das Gesamtüberleben von gematchten und Mismatch Transplantationen unterschied sich nicht signifikant ( $p = 0,795$ ). Abbildung 15 zeigt die zugehörige Überlebensfunktion.

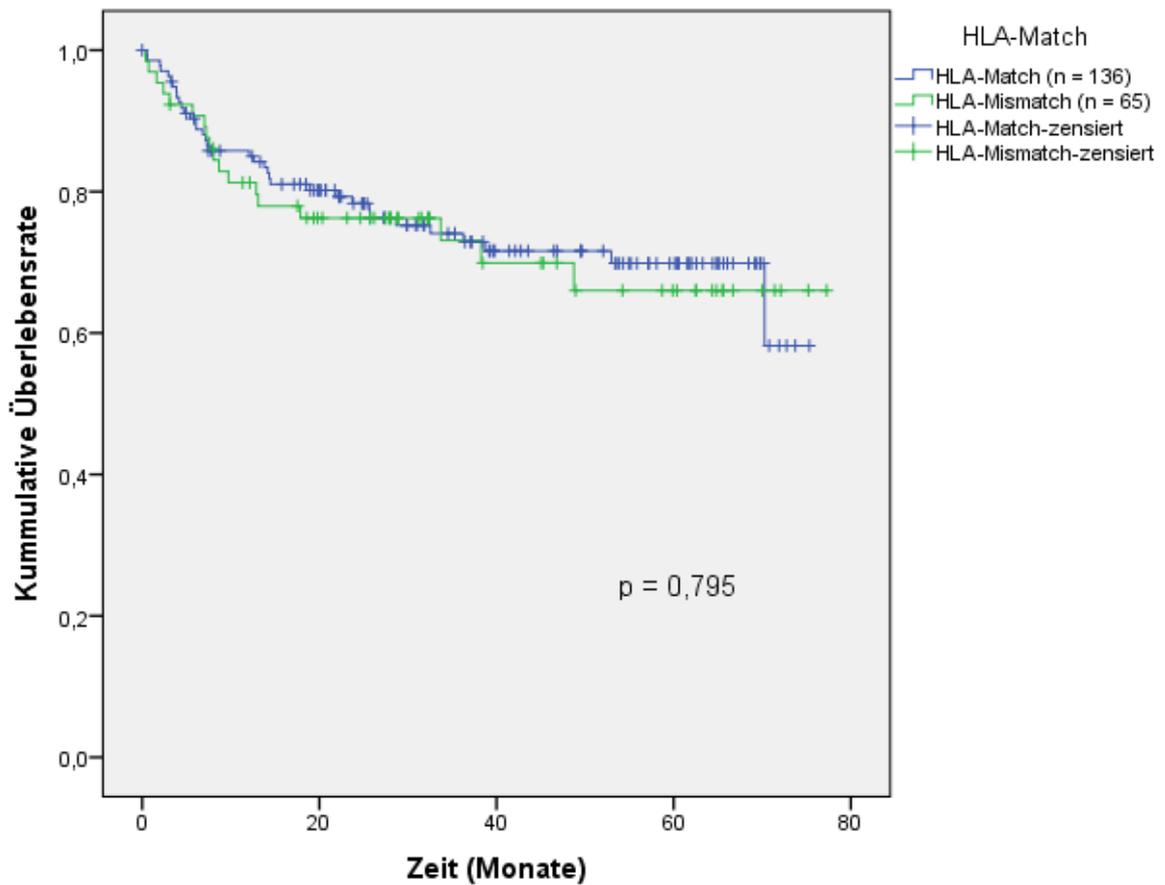


Abbildung 15: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom HLA-Matching

Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit nach Transplantationen mit gematchtem Fremdspender (n = 81) lag bei 68% (95% KI 56% - 80%) und nach Transplantationen mit gematchtem Familienspender (n = 55) bei 73% (95% KI 60% - 86%). Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der ungematchten Spender (n = 65) betrug 66% (95% KI 52% - 80%). Das Gesamtüberleben von Patienten mit gematchten Fremdspendern, gematchten Familienspendern und ungematchten Transplantationen unterschied sich nicht signifikant ( $p = 0,872$ ). Abbildung 16 zeigt die zugehörige Überlebensfunktion.

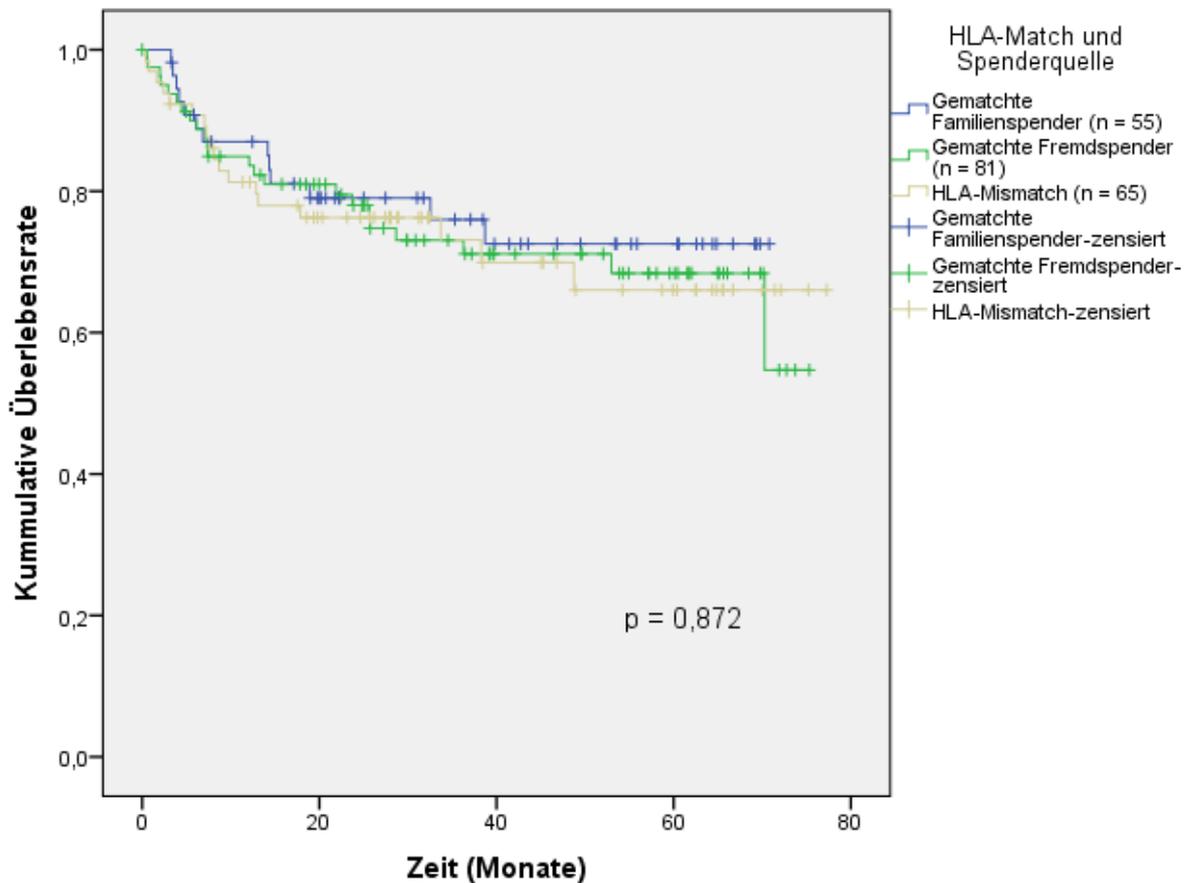


Abbildung 16: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom HLA-Matching und der Spenderquelle

Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit Fremdspendern (n = 144) lag bei 68% (95% KI 59% - 77%), die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit Familienspendern (n = 57) bei 72% (95% KI 59% - 82%). Das Gesamtüberleben von Familien- und Fremdspendern unterschied sich nicht signifikant (p = 0,723). Abbildung 17 zeigt die zugehörige Überlebensfunktion.

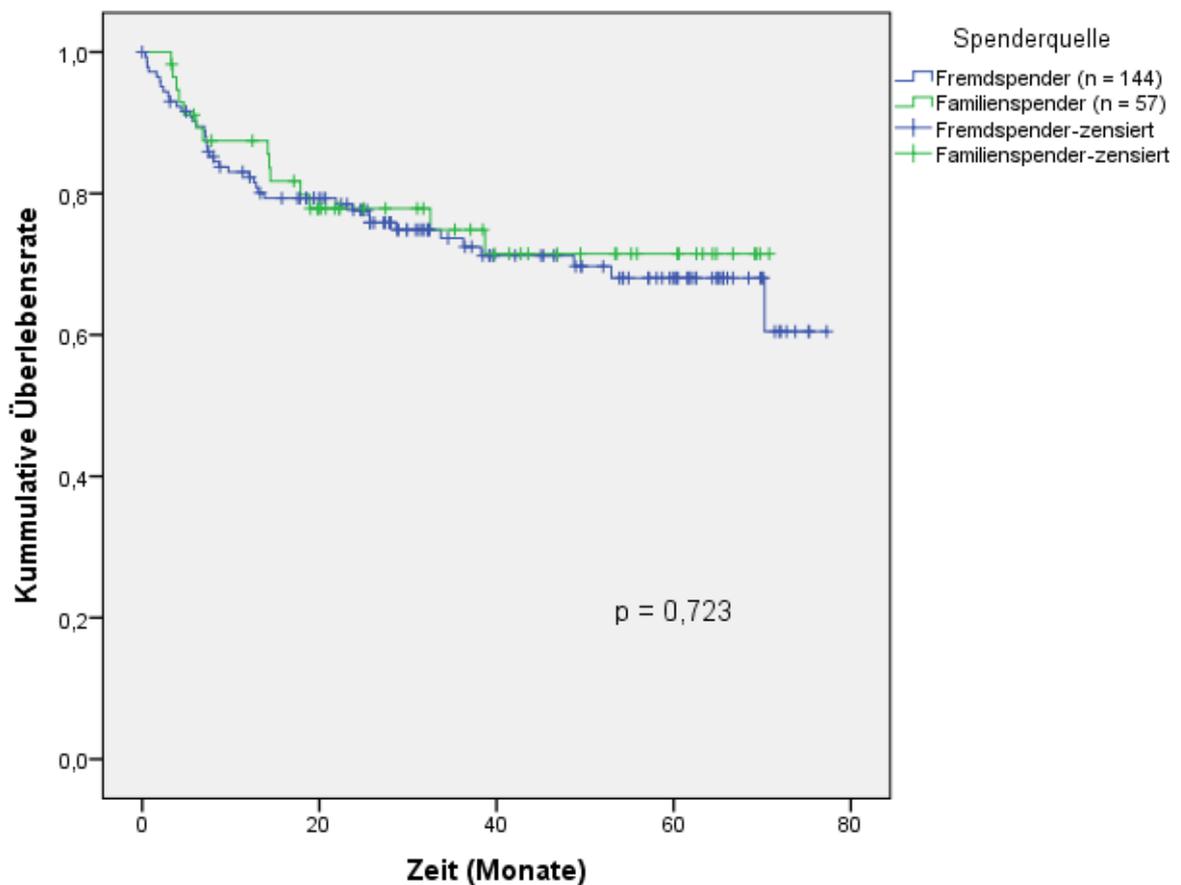


Abbildung 17: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Spenderquelle

Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei der Verwendung einer RIC (n = 134) lag bei 64% (95% KI 54% - 74%) und die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei der Verwendung eines Standard Konditionierungsregimes (n = 67) betrug 78% (95% KI 67% - 89%). Das Gesamtüberleben in Bezug auf das Konditionierungsschema unterschied sich nicht signifikant (p = 0,088). Abbildung 18 zeigt die zugehörige Überlebensfunktion.

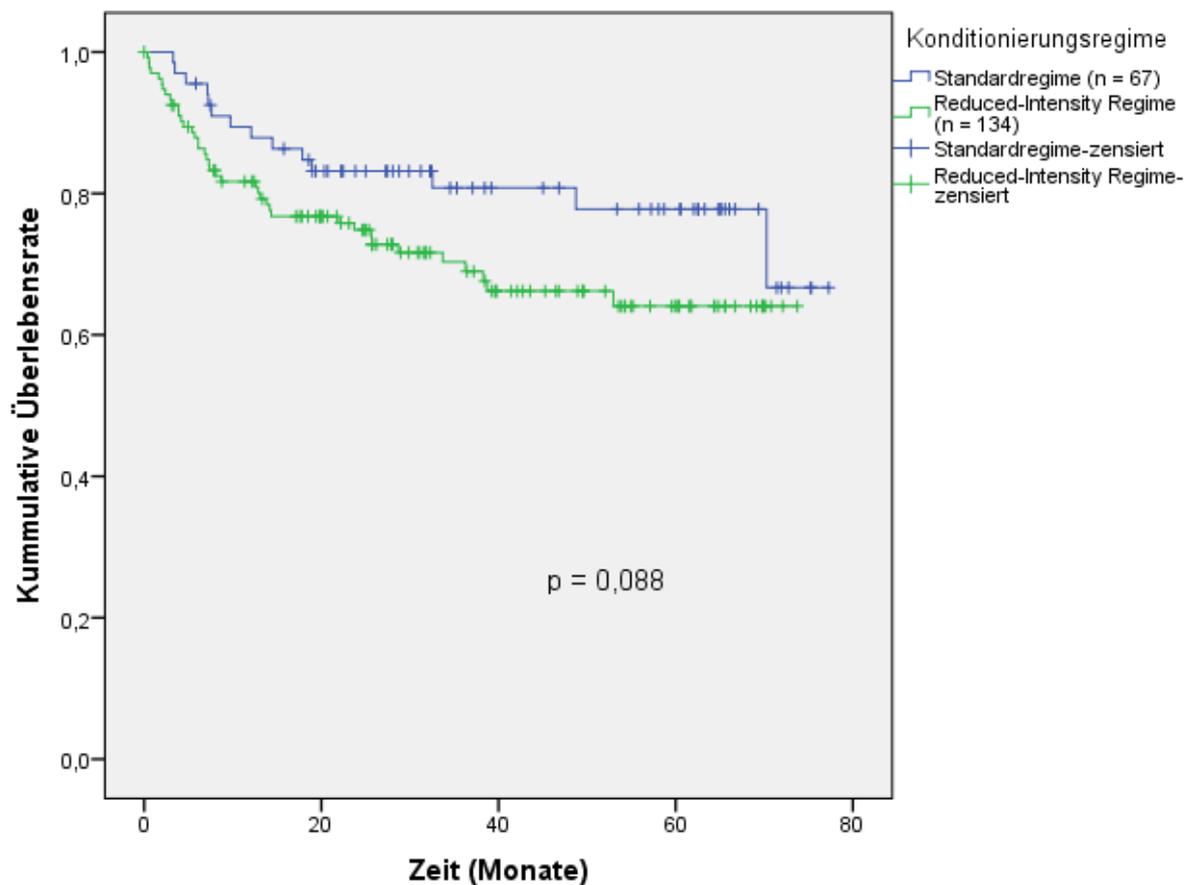


Abbildung 18: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Konditionierungsregime

Patienten mit CSA und u. a. Mycophenolatmofetil in der GVHD Prophylaxe (n = 106) hatten eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 66% (95% KI 53% - 79%). Diejenigen mit CSA und u. a. MTX in der GVHD Prophylaxe (n = 95) hatten eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 71% (95% KI 61% - 81%). Das Gesamtüberleben in Bezug auf MTX in der GVHD Prophylaxe unterschied sich nicht signifikant (p = 0,539). Abbildung 19 zeigt die zugehörige Überlebensfunktion.

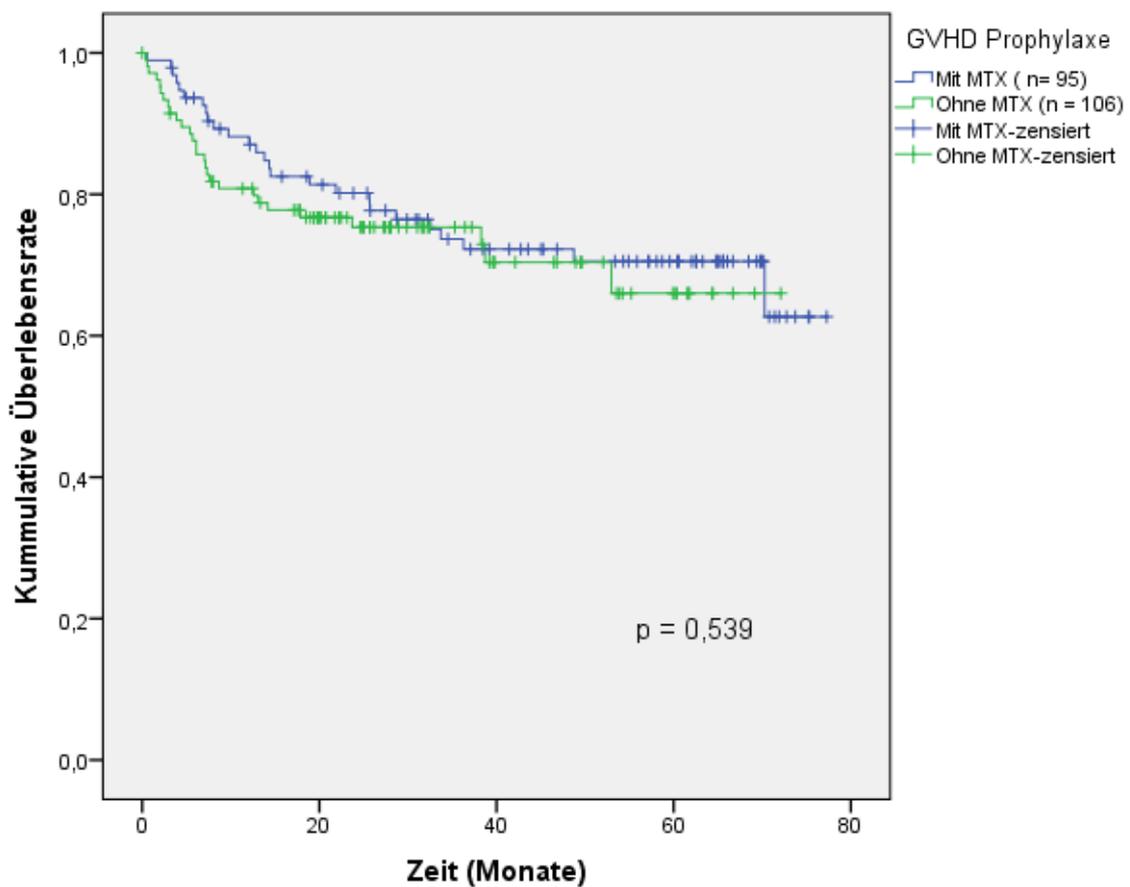


Abbildung 19: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von MTX als Bestandteil der GVHD Prophylaxe

Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten, die ATG bekommen haben (n = 157), betrug 69% (95% KI 61% - 78%) und die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten, die kein ATG bekommen haben (n = 44), lag bei 68% (95% KI 53% - 83%). Das Gesamtüberleben in Bezug auf die ATG-Gabe in der GVHD Prophylaxe unterschied sich nicht signifikant ( $p = 0,901$ ). Abbildung 20 zeigt die zugehörige Überlebensfunktion.

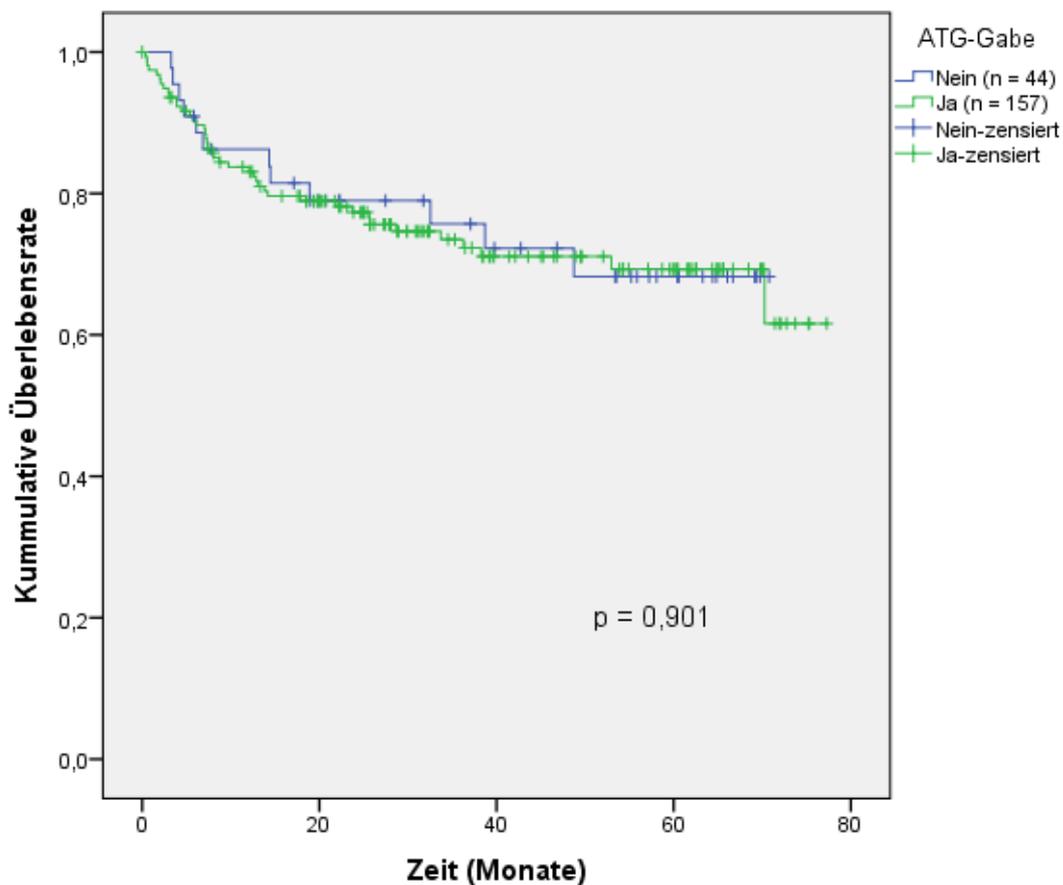


Abbildung 20: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der ATG-Gabe

Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten, die ATG-Fresenius bekommen haben (n = 103), war 72% (95% KI 62% - 82%). Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten, die ATG-Merieux bekommen haben (n = 54) betrug 63% (95% KI 49% - 77%). Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten, die kein ATG bekommen haben (n = 44), lag bei 68% (95% KI 53% - 83%). Das Gesamtüberleben in Bezug auf die Art des ATG unterschied sich nicht signifikant ( $p = 0,341$ ). Abbildung 21 zeigt das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Art des ATG.

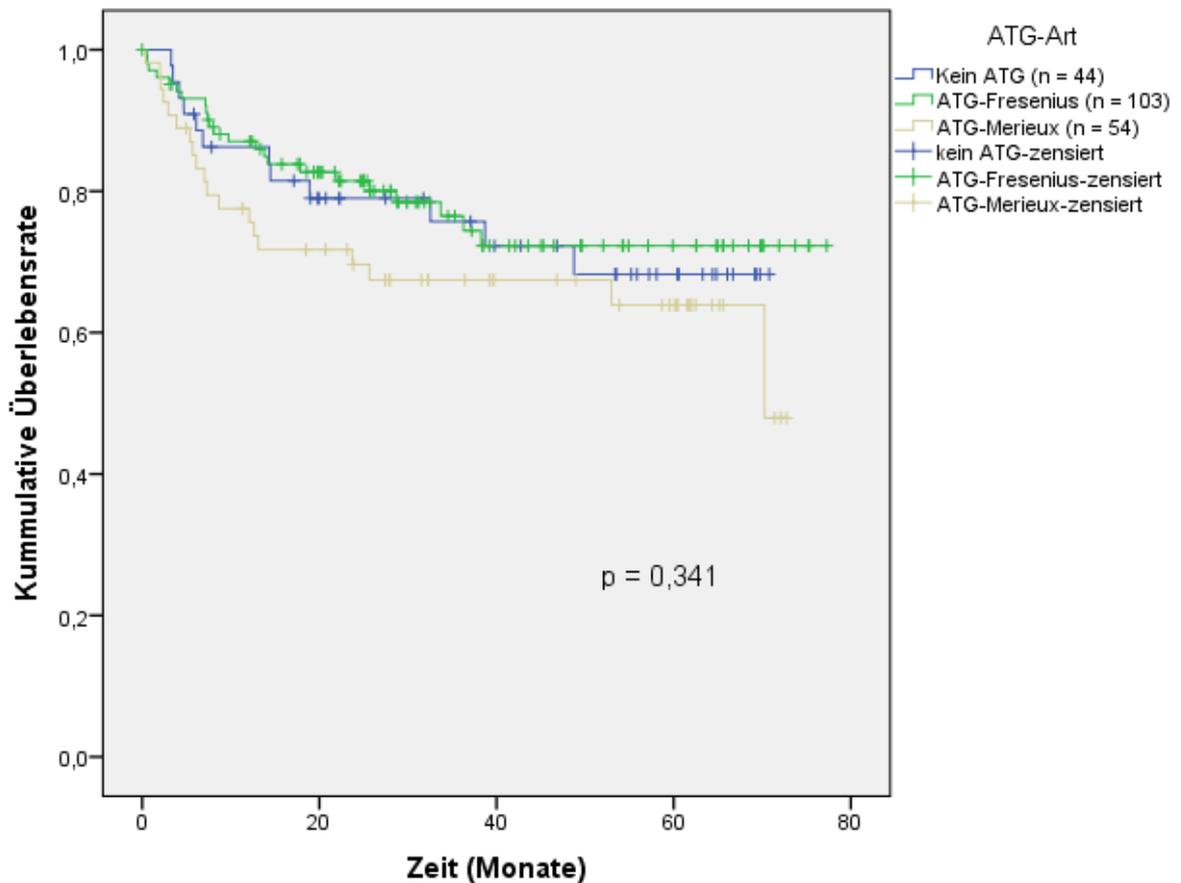


Abbildung 21: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Art des ATG

### 3.2.3. Art, Zeitpunkt und Ausprägung der chronischen GVHD

Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit dem Auftreten einer chronischen GVHD  $\leq$  Tag 180 ( $n = 91$ ) lag bei 61% (95% KI 50% - 72%) und die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit dem Auftreten einer chronischen GVHD  $>$  Tag 180 ( $n = 110$ ) betrug 76% (95% KI 67% - 85%). Das Gesamtüberleben in Bezug auf den Erkrankungszeitpunkt der chronischen GVHD unterschied sich nicht signifikant ( $p = 0,062$ ). Abbildung 22 zeigt die zugehörige Überlebensfunktion.

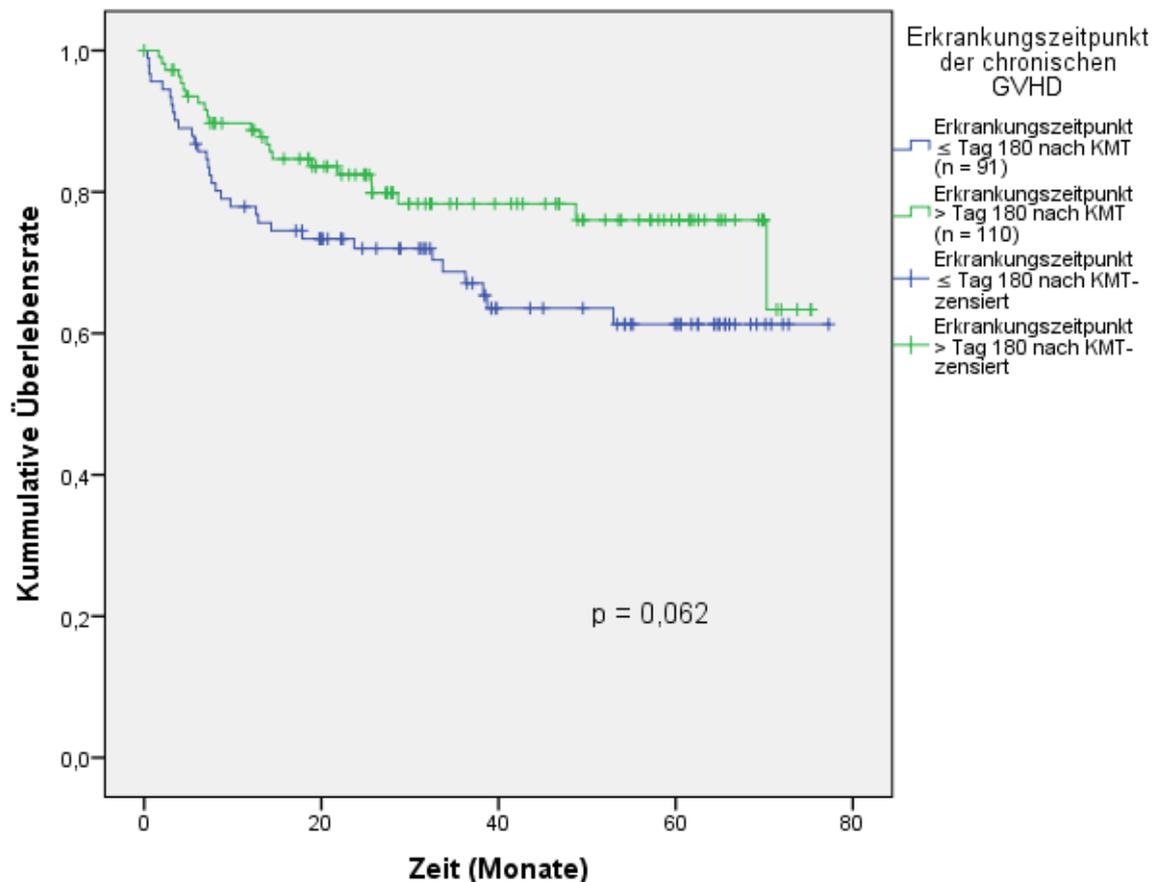


Abbildung 22: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Erkrankungszeitpunkt der chronischen GVHD

Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit akuter GVHD (n = 135) betrug 66% (95% KI 57% - 75%), die von Patienten ohne akute GVHD (n = 66) betrug 71% (95% KI 59% - 83%). Das Gesamtüberleben in Bezug auf eine vorangegangene akute GVHD unterschied sich nicht signifikant (p = 0,524). Abbildung 23 zeigt das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer vorherigen akuten GVHD Grad 1 - 4.

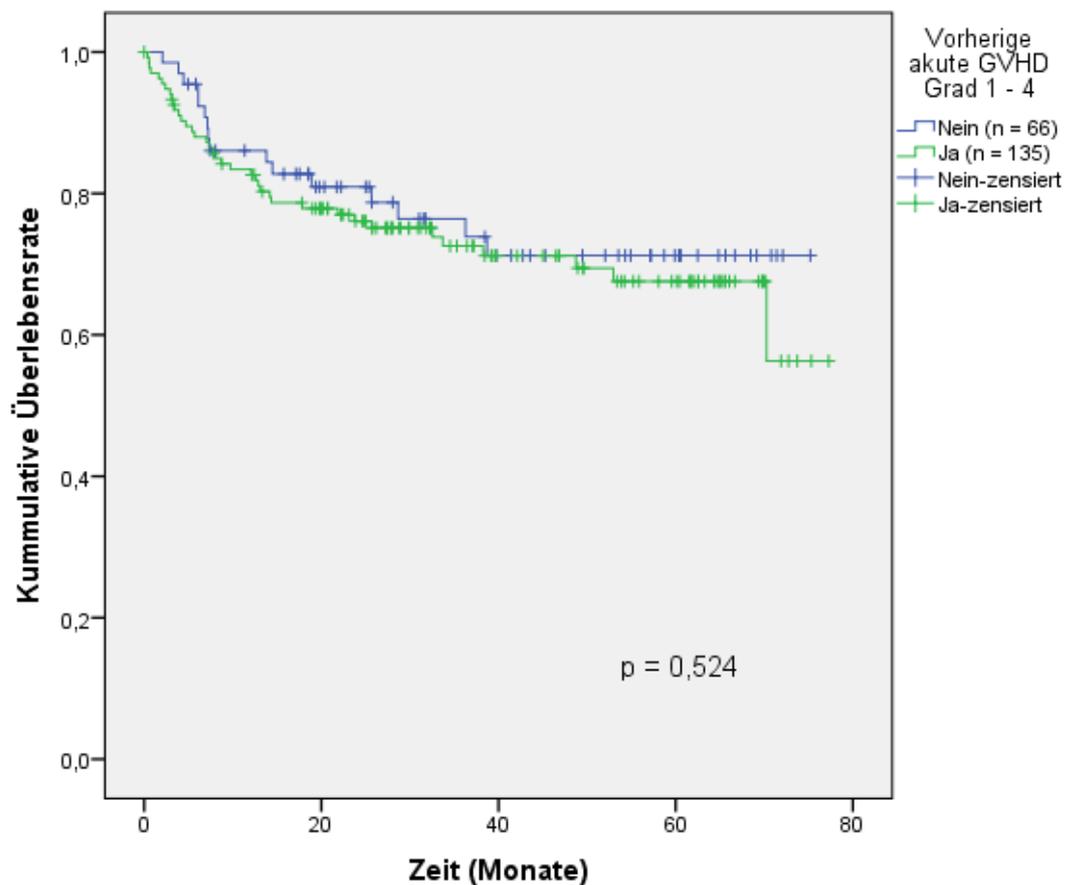


Abbildung 23: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer vorherigen akuten GVHD Grad 1

- 4

Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit vorangegangener akuter GVHD Grad 1 - 2 (n = 117) war 67% (95% KI 57% - 77%) und die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit vorangegangener akuter GVHD Grad 3 - 4 (n = 18) war 71% (95% KI 50% - 92%). Das Gesamtüberleben in Bezug auf den Grad der vorangegangenen akuten GVHD unterschied sich nicht signifikant (p = 0,805). Abbildung 24 zeigt das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer akuten GVHD eingeteilt in 3 Gruppen.

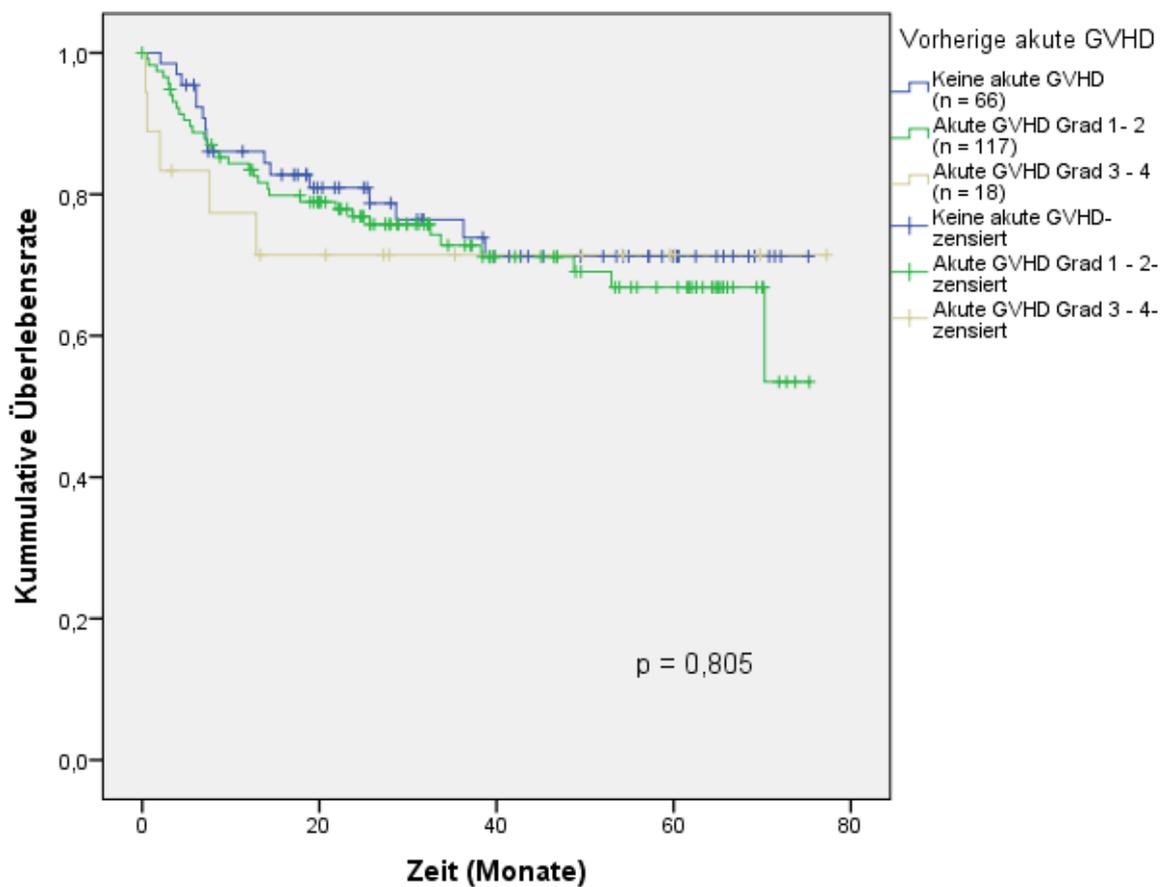


Abbildung 24: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer akuten GVHD (3 Gruppen)

Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit einem de novo Auftreten der chronischen GVHD (n = 66) betrug 72% (95% KI 60% - 84%), die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit einem quiescent Auftreten der chronischen GVHD (n = 123) lag bei 67% (95% KI 57% - 77%) und die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit einem progressiven Auftreten der chronischen GVHD (n = 12) betrug 67% (95% KI 42% - 92%). Das Gesamtüberleben in Bezug auf das Auftreten der chronischen GVHD unterschied sich im Log-Rank-Test nicht signifikant ( $p = 0,742$ ). Abbildung 25 zeigt das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Auftreten der chronischen GVHD.

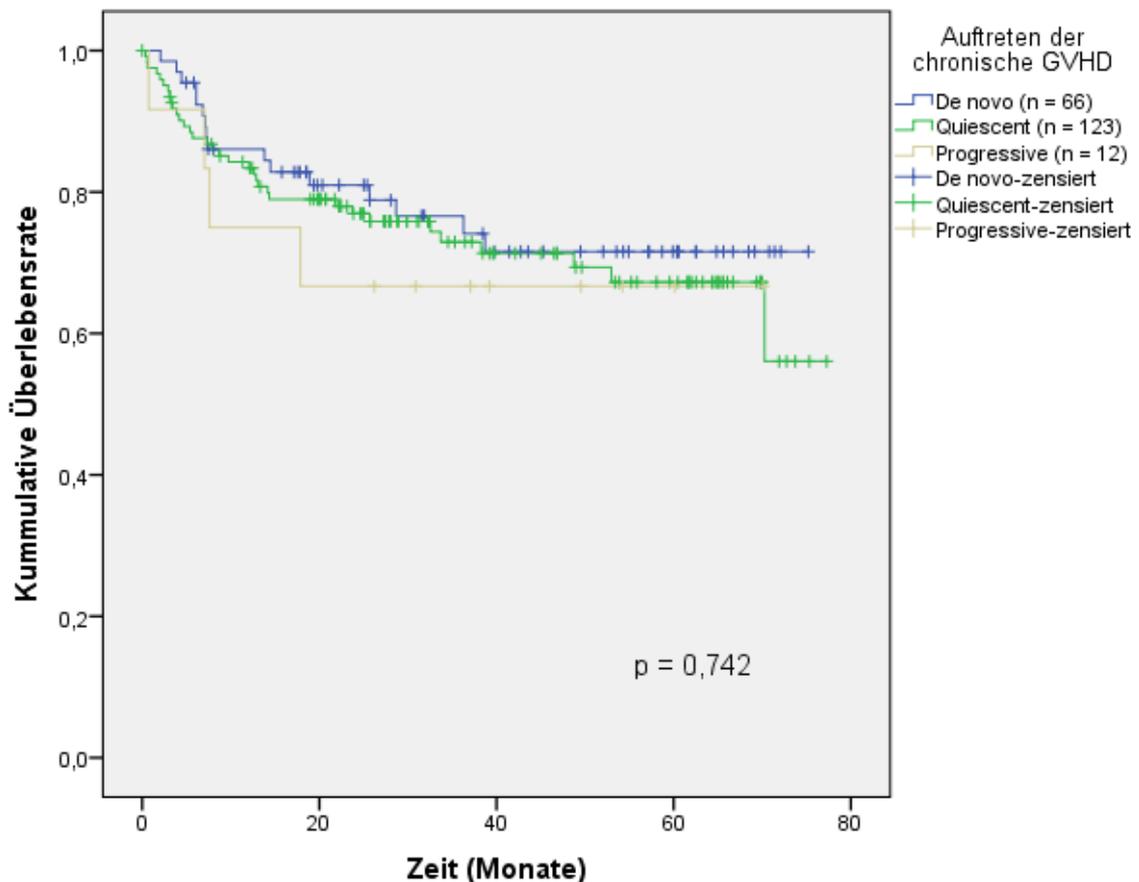


Abbildung 25: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Auftreten der chronischen GVHD

Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit einem Karnofsky-Index  $\geq 80\%$  ( $n = 160$ ) betrug  $72\%$  (95% KI  $64\% - 80\%$ ) und die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit einem Karnofsky-Index  $< 80\%$  ( $n = 29$ ) lag bei  $54\%$  (95% KI  $34\% - 74\%$ ). Das Gesamtüberleben in Bezug auf den Karnofsky-Index unterschied sich nicht signifikant ( $p = 0,080$ ). Abbildung 26 zeigt die zugehörige Überlebensfunktion.

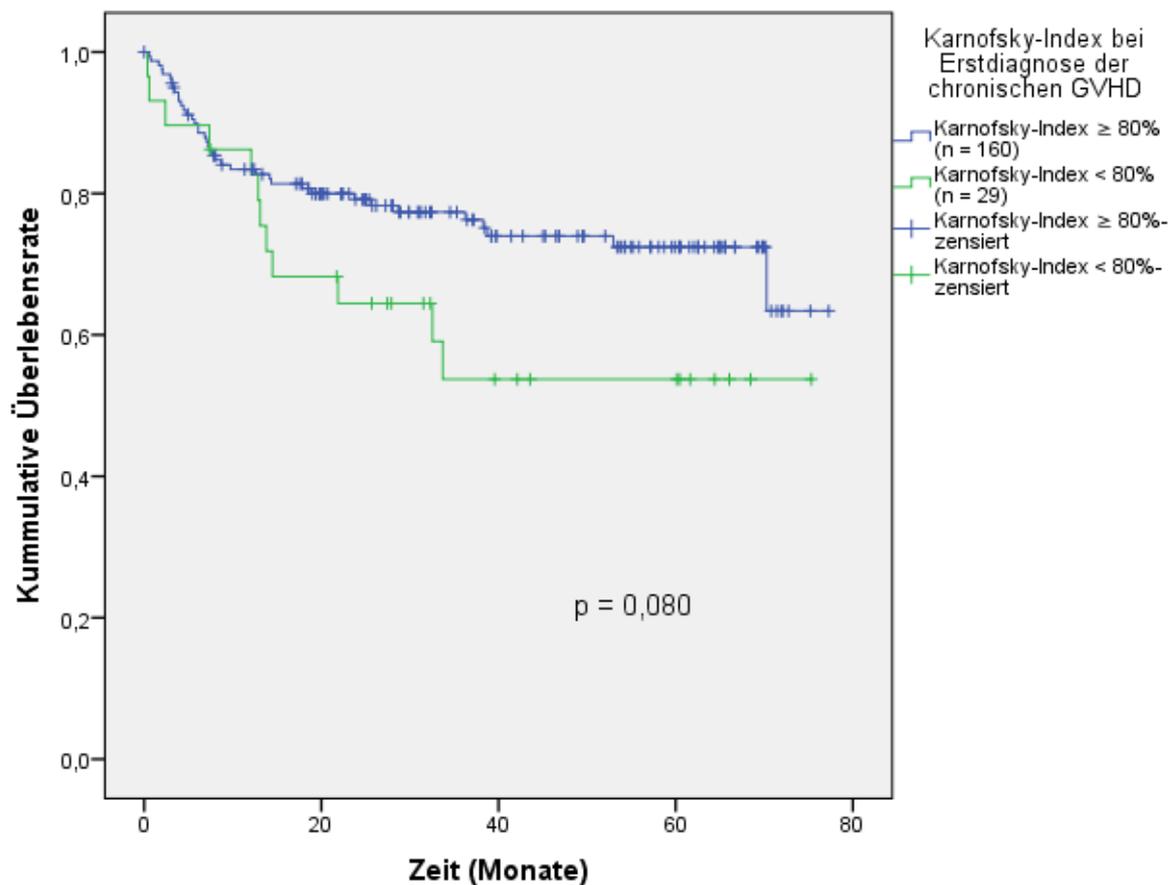


Abbildung 26: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index

Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit einer leichten chronischen GVHD (n = 101) war 76% (95% KI 66% - 86%) und die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit einer mittleren oder schweren chronischen GVHD (n = 100) war 62% (95% KI 51% - 73%). Das Gesamtüberleben in Bezug auf den Schweregrad der chronischen GVHD unterschied sich nicht signifikant ( $p = 0,063$ ). Abbildung 27 zeigt die zugehörige Überlebensfunktion.

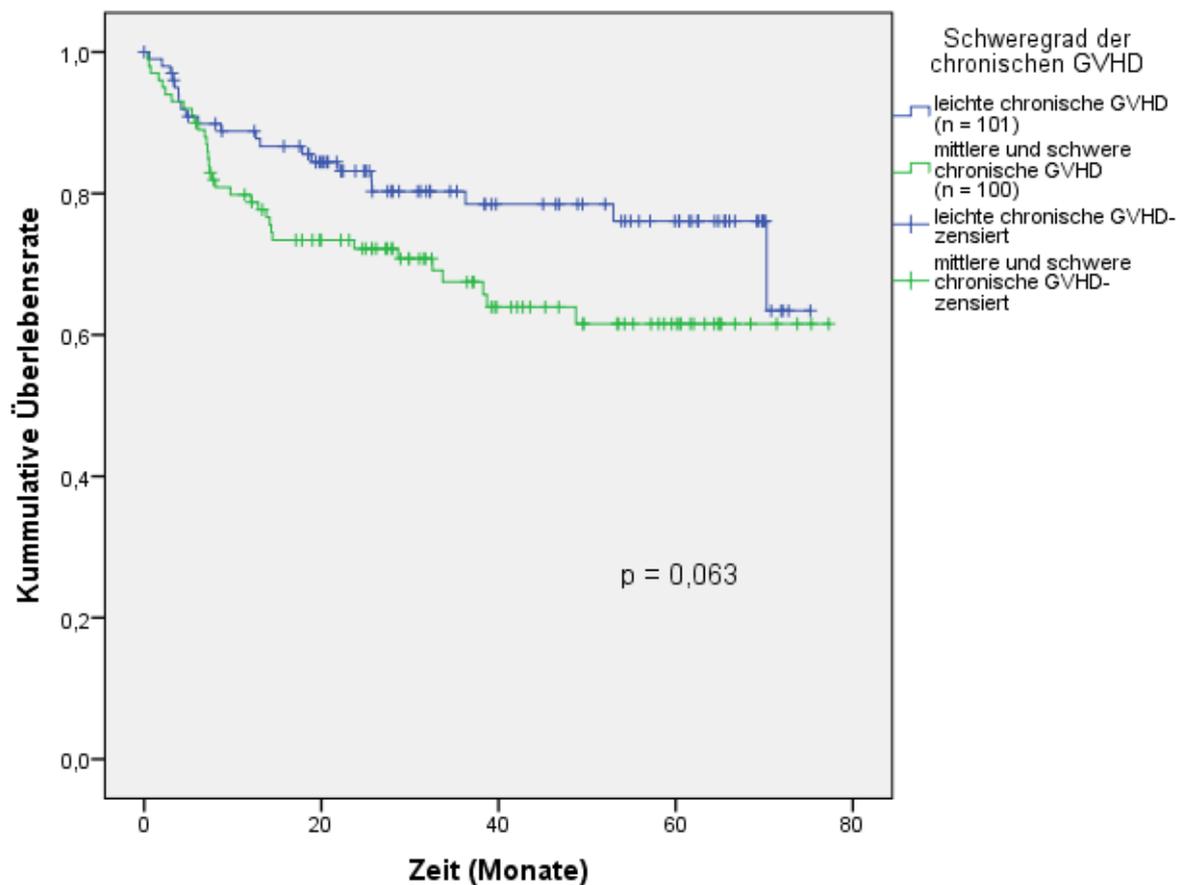


Abbildung 27: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Schweregrad der chronischen GVHD

Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten ohne eine Hautbeteiligung der chronischen GVHD (n = 76) betrug 74% (95% KI 63% - 85%), die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit einer chronischen GVHD der Haut Grad 1 (n = 66) betrug 70% (95% KI 55% - 85%), die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit einer chronischen GVHD der Haut Grad 2 (n = 50) betrug 61% (95% KI 45% - 77%). Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit einer chronischen GVHD der Haut Grad 3 (n = 9) konnte aufgrund der geringen Stichprobengröße nicht ausgewertet werden. Das Gesamtüberleben in Bezug auf den Grad der chronischen Haut-GVHD unterschied sich im Log-Rank-Test nicht signifikant (p = 0,278). Abbildung 28 zeigt das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer chronischen GVHD der Haut.

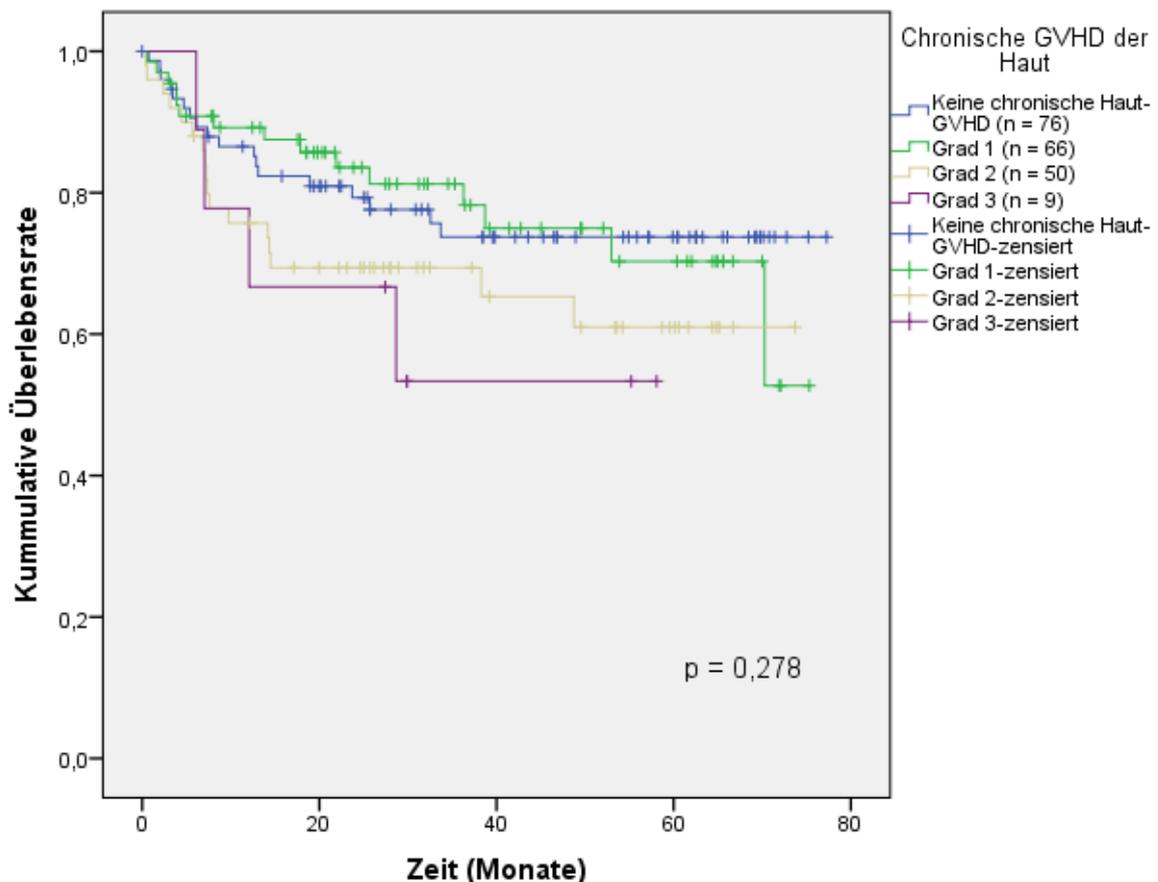


Abbildung 28: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer chronischen GVHD der Haut

### 3.2.4. Laborwerte

Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit einer Thrombozytenzahl  $\geq 100 \times 10^9 / L$  ( $n = 128$ ) betrug 77% (95% KI 69% - 85%) und die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl  $< 100 \times 10^9 / L$  ( $n = 49$ ) lag bei 51% (95% KI 36% - 66%). Das Gesamtüberleben in Bezug auf die Thrombozytenzahl bei Erstdiagnose der chronischen GVHD unterschied sich signifikant ( $p < 0,001$ ). Abbildung 29 zeigt die zugehörige Überlebensfunktion.

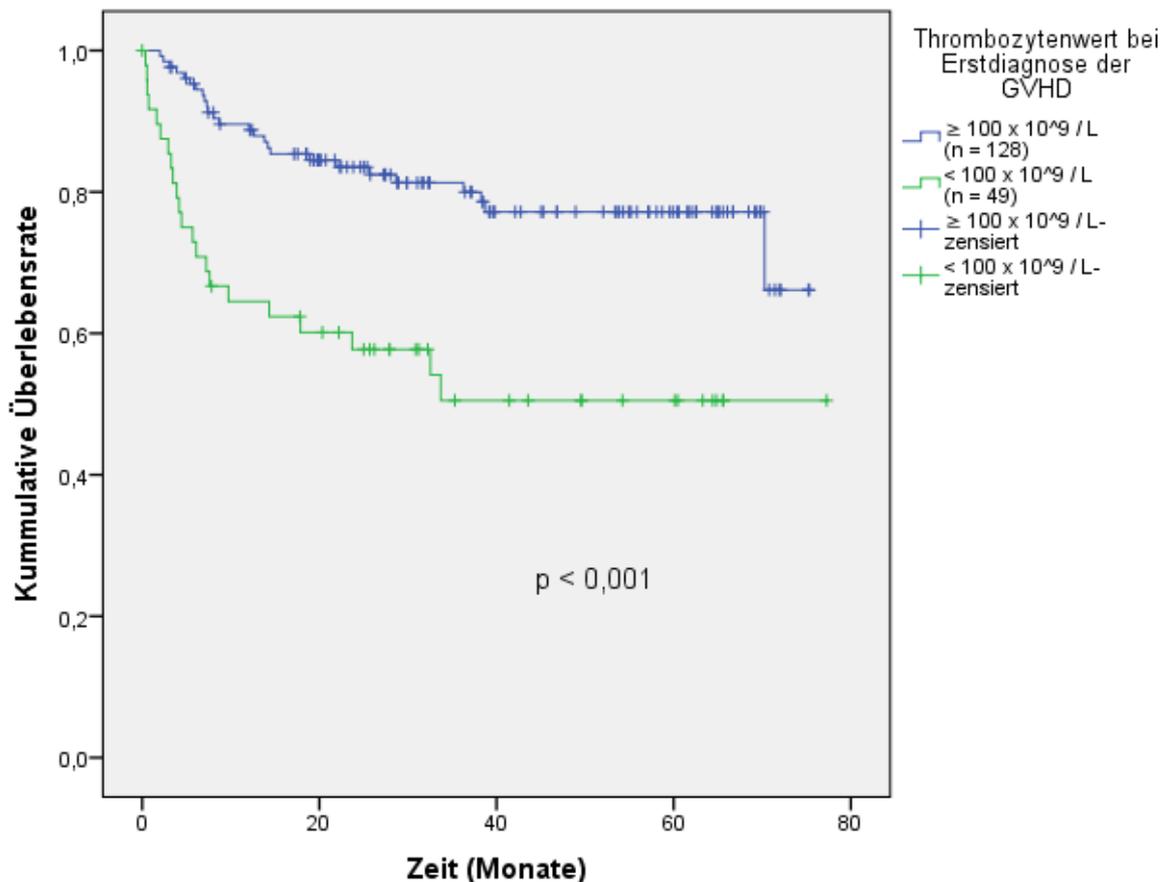


Abbildung 29: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von den Thrombozytenwerten

Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit einem Bilirubinspiegel  $< 1$  mg / dl ( $n = 148$ ) betrug 70% (95% KI 62% - 78%), die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit einem Bilirubinspiegel zwischen 1 mg / dl und 2 mg / dl ( $n = 28$ ) lag bei 70% (95% KI 53% - 87%) und die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit einem Bilirubinspiegel  $> 2$  mg / dl ( $n = 13$ ) war 72% (95% KI 45% - 99%). Das Gesamtüberleben in Bezug auf den Bilirubinspiegel unterschied sich nicht signifikant ( $p = 0,729$ ). Abbildung 30 zeigt das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Bilirubinspiegel.

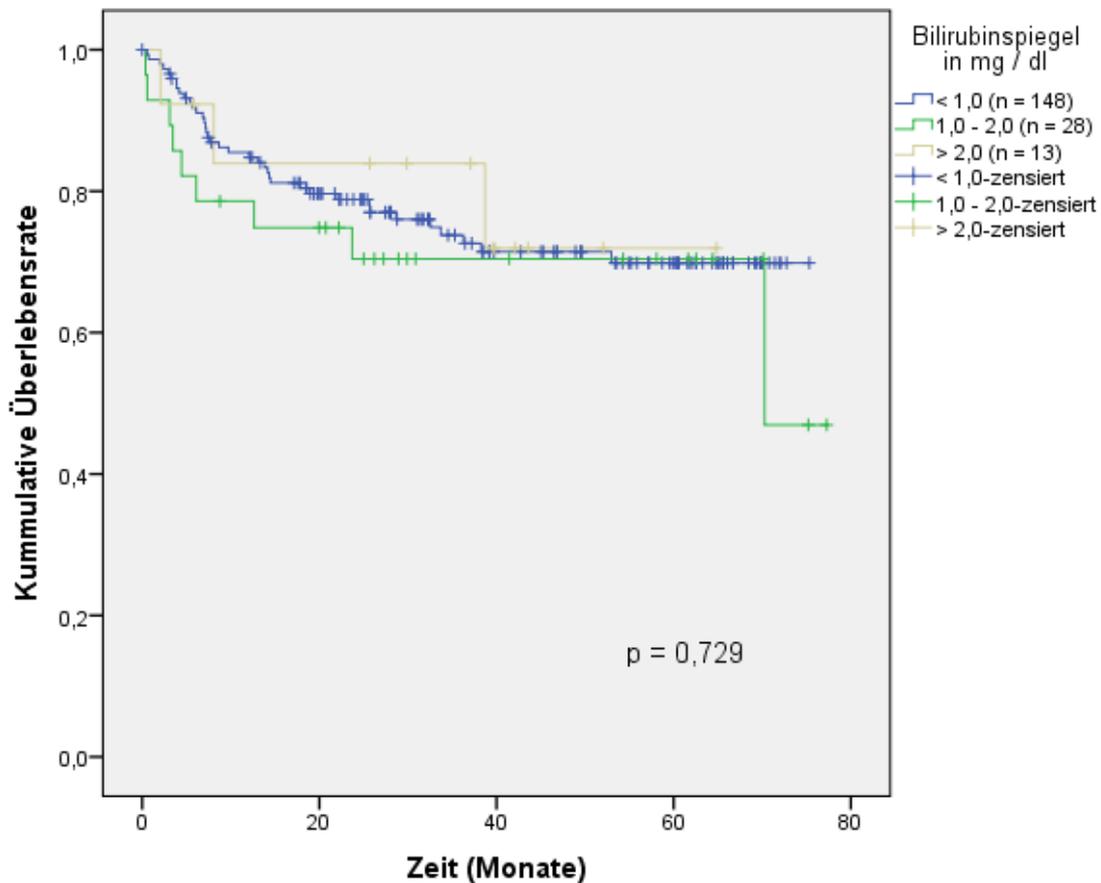


Abbildung 30: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Bilirubinspiegel

Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit einem IgG-Wert unterhalb des Normbereiches (n = 48) betrug 76% (95% KI 62% - 90%) und von Patienten mit einem IgG-Wert innerhalb des Normbereiches (n = 66) 74% (95% KI 63% - 85%). Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der 8 Patienten mit einem IgG-Wert oberhalb des Normbereiches war aufgrund der geringen Anzahl nicht statistisch auswertbar. Das Gesamtüberleben der 3 Gruppen unterschied sich im Log-Rank-Test signifikant ( $p = 0,039$ ). Im paarweisen Vergleich war die Gesamtüberlebensrate bei IgG-Werten unterhalb ( $p = 0,009$ ) und innerhalb des Normbereichs ( $p = 0,047$ ) jeweils verglichen mit der Gruppe oberhalb des Normbereichs signifikant besser. Das Paar unterhalb des Normbereichs und innerhalb des Normbereichs unterschied sich nicht signifikant ( $p = 0,395$ ). Das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom IgG-Spiegel zeigt Abbildung 31.

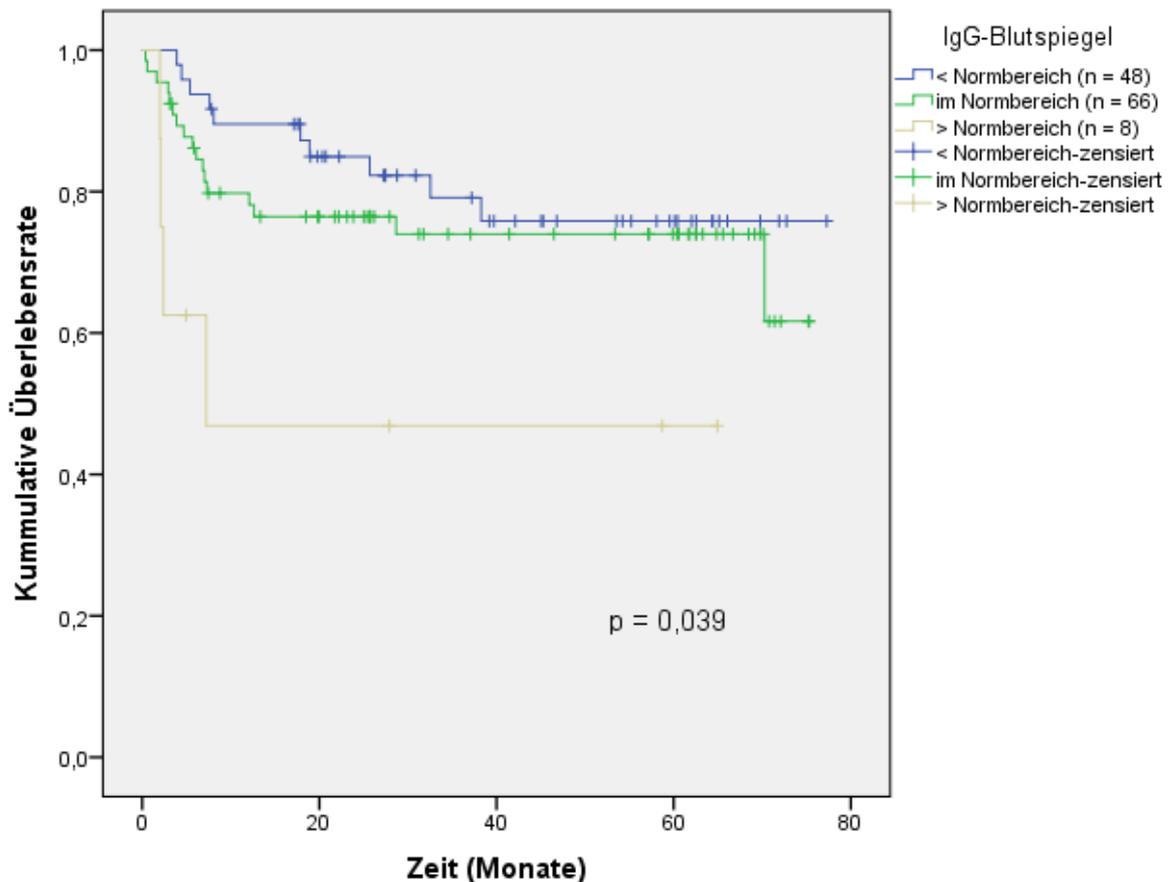


Abbildung 31: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom IgG-Blutspiegel

### 3.2.5. Zusammenfassende Tabelle der univariaten Analyse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse der univariaten Analyse zusammen.

Tabelle 15: Zusammenfassung der Ergebnisse

Patientenkollektiv mit chronischer GVHD	Häufigkeiten	5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (95% KI)	p-Wert Gesamtüberleben
<b>Patientencharakteristika</b>			
<b>Geschlecht</b> (n = 201)			
Männlich	111 (55%)	65% (KI 54% - 76%)	0,494
Weiblich	90 (45%)	73% (KI 62% - 82%)	
<b>Altersmedian</b> (n = 201)			
≤ 54 Jahre	101 (50%)	71% (KI 61% - 81%)	0,238
> 54 Jahre	100 (50%)	66% (KI 56% - 76%)	
<b>Alter</b> (n = 201)			
< 30 Jahre	14 (7%)	93% (KI 79%- 100%)	0,94
30 bis 59 Jahre	120 (60%)	69% (KI 59% - 79%)	
> 59 Jahre	67 (33%)	63% (KI 54% - 82%)	
<b>Grunderkrankungen</b> (n = 201)			
AML	62 (31%)		
Multiples Myelom	32 (16%)		
Osteomyelofibrose	30 (15%)		
Myelodysplastisches Syndrom	24 (12%)		
Non-Hodgkin-Lymphom	17 (8%)		
ALL	15 (7%)		
CML	11 (6%)		
CLL	4 (2%)		
Andere	6 (3%)		
<b>CMV-Status Patienten</b> (n = 199)			
Seropositiv	115 (58%)	55% (KI 25% - 75%)	0,108
Seronegativ	84 (42%)	63% (KI 51% - 75%)	
<b>Risk Status</b> (n = 201)			
Bad Risk Status	129 (64%)	65% (KI 55% - 75%)	0,325
Good Risk Status	72 (36%)	76% (KI 66% - 86%)	
<b>Disease Status</b> (n = 201)			
Early Disease Status	72 (36%)	76% (KI 66% - 86%)	0,591
Intermediate Disease Status	17 (8%)	61% (KI 36% - 86%)	
Advanced Disease Status	112 (56%)	65% (KI 54% - 76%)	
<b>Spender- und Transplantationscharakteristika</b>			
<b>Spendergeschlecht</b> (n = 201)			
Männlich	123 (61%)	75% (KI 66% - 84%)	0,080
Weiblich	78 (36%)	60% (KI 47% - 73%)	

## Ergebnisse

<b>Geschlechtskonstellation Patient/Spender</b> (n = 201)			
Männlich/männlich	75 (37%)	70% (KI 57% - 83%)	0,181
Männlich/weiblich	36 (18%)	56% (KI 36% - 76%)	
Weiblich/männlich	48 (24%)	84% (KI 74% - 94%)	
Weiblich/weiblich	42 (21%)	61% (KI 45% - 77%)	
<b>Geschlechtskonstellation Patient/Spender</b> (n = 201)			
Männlich/weiblich	36 (18%)	56% (KI 36% - 76%)	0,372
Andere	165 (82%)	71% (KI 63% - 79%)	
<b>Paarvergleich Geschlecht Patient/Spender</b>			
Weiblich/männlich zu weiblich/weiblich			0,035
Männlich/männlich zu männlich/weiblich			0,494
<b>Spenderalter</b>			
Median 40 Jahre (Range: 14 - 68 Jahre)			
<b>CMV-Status Spender</b> (n = 199)			
Seropositiv	114 (57%)	54% (KI 32% - 76%)	0,31
Seronegativ	85 (42%)	74% (KI 63% - 85%)	
<b>Patienten/Spender-Kombinationen CMV-Status</b> (n = 197)			
Positiv/positiv	87 (44%)		
Negativ/negativ	59 (30%)		
Positiv/negativ	26 (13%)		
Negativ/positiv	25 (13%)		
<b>Blutgruppenkompatibilität</b> (n = 200)			
Identische Blutgruppen	79 (40%)		
Nicht identische Blutgruppen:			
Major Inkompatibilität	61 (30%)		
Minor Inkompatibilität	60 (30%)		
<b>Stammzellquelle</b> (n = 201)			
Peripheres Blut	193 (96%)	69% (KI 61% - 77%)	
Knochenmark	8 (4%)		
<b>CD34+-Zellen</b>			
Median $7,2 \times 10^6$ / kg KG (Range: $0,88 \times 10^6$ - $19,6 \times 10^6$ / kg KG) (n = 201)		RR 1,011 (95% KI 0,929 - 1,099)	0,803
<b>HLA-Übereinstimmung</b> (n = 201)			
HLA-gematcht	136 (68%)	70% (KI 61% - 79%)	0,795
HLA-mismatcht	65 (32%)	66% (KI 52% - 80%)	
<b>HLA-Match</b> (n = 136)			
HLA-gematchte Fremdspender	81 (41%)	68% (KI 56% - 80%)	
HLA-gematchte Familienspender	55 (27%)	73% (KI 60% - 86%)	
<b>HLA-Mismatch</b> (n = 65)			
HLA-mismatchte Fremdspender	63 (31%)		
HLA-mismatchte Familienspender	2 (1%)		
<b>Familienspender/Fremdspender</b> (n = 201)			
Fremdspender	144 (72%)	68% (KI 59% - 77%)	0,723
Familienspender	57 (28%)	72% (KI 59% - 82%)	
<b>Konditionierungsregime</b> (n = 201)			
Busulfan-basiert	116 (58%)		
TBI-basiert	33 (16%)		
Melphalan-basiert	26 (13%)		
Treosulfan-basiert	25 (12%)		
BEAM/Rituximab Protokoll	1 (1%)		
<b>Konditionierungsschemata</b> (n = 201)			
Reduced-intensity Regime	134 (67%)	64% (KI 54% - 74%)	0,088
Standard-intensity Regime	67 (33%)	78% (KI 67% - 89%)	
<b>GVHD Prophylaxe</b> (n = 201)			

## Ergebnisse

CSA und Mycophenolatmofetil	103 (51%)		
CSA und MTX	94 (47%)		
Andere	4 (2%)		
<b>GVHD Prophylaxe</b> (n = 201)			
Mit MTX	95 (47%)	71% (KI 61% - 81%)	0,539
Ohne MTX	106 (53%)	66% (KI 53% - 79%)	
<b>ATG</b> (n = 201)			
ATG	157 (78%)	69% (KI 61% - 78%)	0,901
Kein ATG	44 (22%)	68% (KI 53% - 83%)	
<b>ATG Art</b> (n = 157)			
ATG-Fresenius	103 (66%)	72% (KI 62% - 82%)	
ATG-Merieux	54 (34%)	63% (KI 49% - 77%)	
<b>Engraftment</b>			
Leukozytenengraftment Median: 13 Tage			
Thrombozytenengraftment Median: 14 Tage			
<b>Art, Zeitpunkt und Ausprägung der chronischen GVHD</b>			
<b>Erkrankungszeitpunkt chronische GVHD</b> (n = 201)			
Vor Tag 180 nach KMT	91 (45%)	61% (KI 50% - 72%)	0,062
Nach Tag 180 nach KMT	110 (55%)	76% (KI 67% - 85%)	
<b>Chronische GVHD nach DLI</b> (n = 22)			
Vor Tag 100 nach DLI	18 (82%)		
Nach Tag 100 nach DLI	4 (18%)		
<b>Akute GVHD</b> (n = 201)			
Akute GVHD Grad 1 - 4	135 (67%)	66% (KI 57% - 75%)	0,524
Keine akute GVHD	66 (33%)	71% (KI 59% - 83%)	
<b>Grad der akuten GVHD</b> (n = 135)			
Akute GVHD Grad 1 -2	117 (87%)	67% (KI 57% - 77%)	
Akute GVHD Grad 3 -4	18 (13%)	71% (KI 50% - 92%)	
<b>Auftreten der chronischen GVHD</b> (n = 201)			
De novo	66 (33%)	72% (KI 60% - 84%)	0,742
Quiescent	123 (61%)	67% (KI 57% - 77%)	
Progressive	12 (6%)	67% (KI 42% - 92%)	
<b>Karnofsky-Index</b> (n = 189)			
≥ 80%	160 (85%)	72% (KI 64% - 80%)	0,080
<80%	29 (15%)	54% (KI 34% - 74%)	
<b>Organbeteiligung</b> (je n = 201)			
Haut	125 (62%)		
Darm	38 (19%)		
Leber	32 (16%)		
Mundschleimhaut	88 (44%)		
Augen	35 (17%)		
Skelettsystem	15 (8%)		
Genitalien	5 (2%)		
Lunge	1 (1%)		
<b>Anzahl der betroffenen Organe</b> (n = 201)			
1	107 (53%)		
2	63 (31%)		
3	23 (11%)		
4	7 (4%)		
5	1 (1%)		
<b>Chronische GVHD Overall Grade</b> (n = 201)			
Leicht	101 (50%)		
Mittel	86 (43%)		
Schwer	14 (7%)		

<b>Chronische GVHD Gesamtgrad</b> (n = 201)			
Leicht	101 (50%)	76% (KI 66% - 86%)	0,063
Mittel und Schwer	100 (50%)	62% (KI 51% - 73%)	
<b>Chronische GVHD Haut</b> (n = 201)			
Keine	76 (38%)	74% (KI 63% - 85%)	0,278
Grad 1	66 (33%)	70% (KI 55% - 85%)	
Grad 2	50 (25%)	61% (KI 45% - 77%)	
Grad 3	9 (4%)		
<b>Therapiedauer chronische GVHD</b> (n = 189)			
Abgeschlossene Therapie seit >6 Monaten	101 (53%)		
Abgeschlossene Therapie seit <6 Monaten	11 (6%)		
Noch fortlaufenden Therapie	37 (20%)		
Verstorben unter Therapie	36 (19%)		
Keine Therapie notwendig	4 (2%)		
<b>Laborwerte</b>			
<b>Thrombozyten</b> (n = 177)			
Thrombozytenwert $\geq 100 \cdot 10^9 / L$	128 (72%)	77% (KI 69% - 85%)	<0,001
Thrombozytenwert $< 100 \cdot 10^9 / L$	49 (28%)	51% (KI 36% - 66%)	
<b>Bilirubinwerte</b> (n = 189)			
< 1,0 mg / dl	148 (78%)	70% (KI 62% - 78%)	0,729
1,0 bis 2,0 mg / dl	28 (15%)	70% (KI 53% - 87%)	
> 2,0 mg / dl	13 (7%)	72% (KI 45% - 99%)	
<b>IgG-Werte</b> (n = 122)			
Unterhalb des Normbereiches	48 (39%)	76% (KI 62% - 90%)	0,039
Innerhalb des Normbereiches	66 (54%)	74% (KI 63% - 85%)	
Oberhalb des Normbereiches	8 (7%)		
<b>Paarvergleich IgG-Werte</b>			
< Normbereich zu im Normbereich			0,395
< Normbereich zu > Normbereich			0,009
Im Normbereich zu > Normbereich			0,047
<b>Todesursache</b>			
<b>Todesfälle</b> (n = 54)			
Rezidiv	35 (65%)		
TRM	19 (35%)		

### 3.3. Multivariate Analyse

In der multivariaten Cox-Analyse wurden alle Parameter der univariaten Analyse mit  $p < 0,1$  einbezogen. Die IgG-Werte wurden nicht mit analysiert aufgrund der kleinen Patientenzahl von nur 122 Patienten. In der multivariaten Analyse waren die Thrombozytenzahl  $< 100 \times 10^9 / L$  (HR 2,97; 95% KI 1,7 - 5,3;  $p < 0,001$ ), ein weiblicher Spender (HR 1,78; 95% KI 1,0 - 3,2;  $p = 0,05$ ) und eine reduced-intensity Konditionierung (HR 1,95; 95% KI 1,0 - 3,8;  $p = 0,05$ ) signifikant mit ei-

nem kürzeren Überleben assoziiert. Die Ergebnisse der multivariaten Analyse sind in Tabelle 16 dargestellt.

**Tabelle 16: Signifikante Ergebnisse der multivariaten Analyse**

	<b>Hazard Ratio</b>
Thrombozytenzahl < 100 x 10 <sup>9</sup> / L	2,97; 95% KI 1,7 - 5,3; p < 0,001
Spendergeschlecht weiblich	1,78; 95% KI 1,0 - 3,2; p = 0,05
Reduced-intensity Regime	1,95; 95% KI 1,0 - 3,8; p = 0,05

## 4. Diskussion

Es wurde eine klinische retrospektive Studie, in die 412 erwachsene Patienten eingeschlossen wurden, durchgeführt. Alle Patienten wurden aufgrund unterschiedlicher hämatologischer Grunderkrankungen von 2005 bis 2009 mit einer allogenen Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf behandelt. Es sollten Parameter ermittelt werden, die die Prognose zum Zeitpunkt der Diagnose der chronischen GVHD signifikant beeinflussen. Von den 412 eingeschlossenen Patienten trat bei 201 (49%) eine chronische GVHD auf. In der Literatur werden für die chronische GVHD Inzidenzen zwischen 6% und 80% beschrieben (Filipovich et al. 2005). Die 4-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von den nicht weiter betrachteten Patienten mit einer späten akuten GVHD war signifikant ( $p < 0,001$ ) geringer 38% (95% KI 20% - 56%) als bei Patienten mit einer klassischen chronischen GVHD 70% (95% KI 62% - 78%).

### 4.1. Interpretation der eigenen Ergebnisse

Die univariate Analyse zeigte eine signifikant bessere Überlebensrate ( $p = 0,035$ ) bei der Konstellation Patient/Spender weiblich/männlich als bei der Kombination weiblich/weiblich. Thrombozytenzahlen  $< 100 \times 10^9 / L$  zeigten ein signifikant schlechteres Überleben ( $p < 0,001$ ). Weiterhin zeigte die univariate Analyse signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben in Abhängigkeit von den IgG-Spiegeln. Im paarweisen Vergleich war die Gesamtüberlebensrate bei IgG-Werten unterhalb des Normbereichs ( $p = 0,009$ ) und innerhalb des Normbereichs ( $p = 0,047$ ) jeweils verglichen mit der Gruppe oberhalb des Normbereichs signifikant besser.

Einige der untersuchten Parameter zeigten in der univariaten Analyse lediglich eine Tendenz. Diese Parameter waren weibliches Spendergeschlecht ( $p = 0,08$ ), reduced-intensity Regime ( $p = 0,088$ ), Karnofsky-Index  $< 80\%$  ( $p = 0,08$ ), Erkrankungszeitpunkt der chronischen GVHD vor Tag 180 nach KMT ( $p = 0,062$ ) und mittlerer und schwerer Gesamtgrad der chronischen GVHD nach NIH Klassifikation ( $p = 0,063$ ).

Alle oben genannten Parameter, bis auf die IgG-Werte, wurden in die multivariate Analyse aufgenommen. Die multivariate Analyse zeigte, dass das Mortalitätsrisiko der chronischen GVHD bei einer Thrombozytenzahl  $< 100 \times 10^9 / L$  (Hazard Ratio 2,97; 95% KI 1,7 - 5,3;  $p < 0,001$ ), bei einem weiblichen Spender (Hazard Ratio 1,78; 95% KI 1,0 - 3,2;  $p = 0,05$ ) und bei einem reduced-intensity Regime (Hazard Ratio 1,95; 95% KI 1,0 - 3,8;  $p = 0,05$ ) signifikant erhöht ist.

Warum die Thrombozytopenie ein Risikofaktor ist, wurde bis jetzt noch nicht verstanden. Die Ursache einer niedrigen Thrombozytenzahl ist entweder ein vermehrter Verbrauch im peripheren Blut oder eine geringere Produktion von Megakaryozyten im Knochenmark (Pulanic et al. 2009). Der negative Einfluss eines weiblichen Spenders ist in einer Autoimmunreaktion gegen Antigene, die auf dem Y-Chromosom von Männern kodiert werden, begründet (van Halteren et al. 2014). Die Gründe der erhöhten Mortalität bei einem reduced-intensity Regime in Zusammenhang mit der chronischen GVHD wurden bisher noch nicht ausreichend untersucht. Das schlechtere Überleben könnte allerdings durch nicht untersuchte Faktoren, wie eine erhöhte Rezidivrate der Grunderkrankung oder mehr Komorbiditäten des Patientenkollektives, beeinflusst worden sein.

### **4.2. Vergleich mit der Literatur**

Die bisher größte Studie zur Ermittlung eines Risikoscores für die chronische GVHD mit 5343 eingeschlossenen Patienten wurde 2011 von Arora et al. veröffentlicht. Es konnten 10 signifikante Risikofaktoren für das Gesamtüberleben und die Non-Relapse Mortalität der Patienten ermittelt werden. Die Patienten konnten

mithilfe der Risikofaktoren in Gruppen eingeteilt werden, die sich in der Überlebensrate unterschieden. Die Risikofaktoren waren ein höheres Patientenalter, eine vorherige akute GVHD, das Auftreten der chronischen GVHD < 5 Monate nach Transplantation, ein erhöhter Serumbilirubinspiegel, ein niedriger Karnofsky-Index bei Erstdiagnose, eine erniedrigte Thrombozytenzahl, ein HLA-Mismatch, ein höherer Disease Status, die Art der GVHD Prophylaxe und die Geschlechtskombination männlicher Patient/weiblicher Spender (Arora et al. 2011). Die Grunderkrankungen des Patientenkollektivs waren AML, ALL, CML und das myelodysplastische Syndrom.

Pidala et al. fanden heraus, dass das Overlap-Syndrom verglichen mit der klassischen chronischen GVHD mit einem schlechteren Gesamtüberleben (Hazard Ratio: 2,1 95% KI 1,1 - 4,7;  $p = 0,03$ ) und mit einer höheren Non-Relapse Mortalität (Hazard Ratio: 2,8; 95% KI 1,2 - 8,3;  $p = 0,02$ ) assoziiert ist (Pidala et al. 2012).

2012 erschien eine Studie von Pérez-Simón et al., in der 4 Risikofaktoren für eine geringere Überlebenszeit bei 336 Patienten mit einer chronischen GVHD festgestellt wurden. Diese Risikofaktoren waren eine schwere chronische GVHD nach NIH Consensus Kriterien (Hazard Ratio: 4,4; 95% KI 1,3 - 14,6;  $p = 0,01$ ), der ECOG (Hazard Ratio: 7,9; 95% KI 3,4 - 19;  $p < 0,001$ ), niedrige Thrombozytenzahlen  $< 100 \times 10^9 / L$  (Hazard Ratio: 5,1; 95% KI 1,9 - 14;  $p = 0,01$ ) und eine schwere gastrointestinale Beteiligung (Hazard Ratio: 6,2; 95% KI 1,8 - 22;  $p = 0,01$ ) (Perez-Simon et al. 2012).

Arai et al. konnten 2011 zeigen, dass der Schweregrad des neuen NIH Klassifikationssystems der chronischen GVHD das Überleben der Patienten voraussagt. Das 2-Jahres-Überleben war 62% bei schwerer chronischer GVHD, 86% bei mittlerer GVHD und 97% bei leichter chronischer GVHD ( $p < 0,0001$ ) (Arai et al. 2011).

Pavletic et al. fanden 2005 unterschiedliche prognostische Risikofaktoren für die chronische GVHD bei einer PBSZT und einer KMT. Faktoren für eine geringere Überlebenszeit bei einer PBSZT waren niedrige Thrombozytenzahlen  $< 100 \times 10^9 / L$  und eine vorherige akute GVHD mit Leberbeteiligung. In der Gruppe der

KMT war lediglich eine niedrige Thrombozytenzahl ein negativer prognostischer Faktor für das Überleben (Pavletic et al. 2005).

Stewart et al. fanden 2004 eine höhere Non-Relapse Mortalität bei Patienten mit einer chronischen GVHD bei einem HLA-Mismatch, einer Hyperbilirubinämie, älteren Patienten, Patienten mit älteren Spendern, niedrigen Thrombozytenzahlen ( $< 100 \times 10^9 / L$ ) und höheren Prednison Dosen direkt vor dem Auftreten der chronischen GVHD (Stewart et al. 2004).

Auch schon 2003 veröffentlichten Arora et al. eine multivariate Analyse mit 159 Patienten mit chronischer GVHD. Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität waren das Alter  $> 20$  Jahre (Relatives Risiko: 1,5; 95% KI 0,9% - 2,5%;  $p = 0,09$ ), ein progressives Auftreten der chronischen GVHD (Relatives Risiko: 1,6; 95% KI 1,0% - 2,4%;  $p = 0,04$ ), eine Thrombozytopenie  $< 100 \times 10^9 / L$  (Relatives Risiko: 2,1; 95% KI 1,3% - 3,4%;  $p = 0,001$ ) und eine gastrointestinale Beteiligung (Relatives Risiko: 1,5, 95% KI 1,0% - 2,4%;  $p = 0,05$ ). Bei Patienten, die 6 Monate überlebten, waren ein fehlendes Ansprechen und ein partielles Ansprechen auf die Therapie ebenfalls signifikante Prädiktoren für die Mortalität (Arora et al. 2003).

Eine Studie von Lee et al. aus dem Jahr 2002 mit einem Patientenkollektiv mit chronischer GVHD nach einer gematchten Geschwister-Transplantation fand eine erhöhte Mortalität bei einem niedrigen Karnofsky-Index, Diarrhöen, Gewichtsverlust und oraler Beteiligung. Ein Klassifikationssystem mit diesen Parametern korrelierte mit der TRM (Lee et al. 2002).

Akpek et al. veröffentlichten 2001 eine Studie mit 151 Patienten nach einer KMT. Diese beinhaltete ein prognostisches Modell für die chronische GVHD mit dem Ziel, ein Grading System entwickeln zu können. Prognostisch negative Faktoren für das Überleben bei einer chronischen GVHD waren eine schwere Hautmanifestation von  $> 50\%$  der Körperoberfläche (Hazard Ratio: 7,0; 95% KI 3,6 - 13,4), eine Thrombozytopenie  $< 100 \times 10^9 / L$  (Hazard Ratio: 3,6; 95% KI 1,9 - 6,8) und ein progressives Auftreten der chronischen GVHD (Hazard Ratio: 1,7; 95% KI 0,9 - 3,0). Ein Karnofsky-Index ( $< 50\%$ ) war ein Risikofaktor für das krankheitsspezifische Überleben nach einem primären Therapieversagen (Akpek et al. 2001). Im

Jahre 2003 testeten Akpek et al. diese Risikofaktoren in einer Studie an 1105 Patienten. Hier zeigte sich, dass die Thrombozytopenie allein einen Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität darstellte. Daneben war eine schwere Hautmanifestation und ein progressives Auftreten in einigen Kohorten mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Akpek et al. 2003).

Wingard et al. identifizierten 1989 drei Prädiktoren für einen früheren Tod bei 85 Patienten mit einer chronischen GVHD nach KMT. Diese waren progressives Auftreten der chronischen GVHD, lichenoiden Veränderungen der Haut und ein Serum Bilirubinspiegel  $> 1,2$  mg / dl (Wingard et al. 1989).

Schon 1988 erkannten Sullivan et al. eine höhere Non-Relapse Mortalität bei Patienten mit chronischer GVHD und Thrombozytopenie (Sullivan et al. 1988).

1980 veröffentlichte Shulman et al. eine Studie mit 20 Patienten mit chronischer GVHD nach einer allogenen KMT von einem identischen Geschwister-Spender. Diese zeigte ein vermindertes Überleben bei einem niedrigen Karnofsky-Index, bakteriellen Infektionen und schweren Organmanifestationen (Shulman et al. 1980).

Tabelle 17 fasst die in multivariaten Analysen gefundenen Risikofaktoren der hier genannten Studien zusammen.

**Tabelle 17: Prognostisch schlechte Faktoren der chronischen GVHD in unterschiedlichen multivariaten Studien** (Legende: Prognostischer negativer Effekt: +, Kein prognostischer Effekt: -, Nicht untersucht: 0)

	Eigene Ergebnisse	(Arora et al. 2011)	(Perez-Simon et al. 2012)	(Pidala et al. 2012)	(Arai et al. 2011)	(Pavletic et al. 2005)	(Arora et al. 2003)	(Stewart et al. 2004)	(Lee et al. 2002)	(Akpek et al. 2001)	(Wingard et al. 1989)	(Sullivan et al. 1988)	(Shulman et al. 1980)	Gesamt
Thrombozytopenie < 100 x 10 <sup>9</sup> / L	+	+	+	0	0	+	+	+	-	+	-	+	-	8
Progressives Auftreten	-	-	-	0	0	-	+	+	-	+	+	0	-	4
Hohes Alter	-	+	0	0	0	0	+	+	-	-	-	0	0	3
Hoher Bilirubinspiegel	-	+	0	0	0	-	-	+	-	-	+	0	0	3
Karnofsky-Index	-	+	0	0	0	-	0	0	+	-	-	0	+	3
Gastrointestinale chronische GVHD/ Gewichtsverlust	0	0	+	0	0	-	+	-	+	0	0	0	-	3
HLA-Mismatch	-	+	0	0	0	0	0	+	0	-	0	0	0	2
Weiblicher Spender	+	+	0	0	0	0	0	-	-	-	-	0	0	2
Schwere chronische GVHD nach NIH Consensus Kriterien	-	0	+	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Höheres Alter des Spenders	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	1
Schwerer Disease Status (Grunderkrankung)	-	+	0	0	0	0	0	-	-	-	0	0	0	1
GVHD Prophylaxe mit Tacrolimus und MTX	0	+	0	0	0	0	0	-	0	-	0	0	0	1
Vorherige akute GVHD	-	+	0	0	0	0	0	-	-	-	-	0	-	1
Vorherige akute Leber-GVHD bei PBSZT	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	1
Hohe Prednisongabe vor Beginn der chronischen GVHD	0	0	0	0	0	0	0	+	-	0	0	0	0	1
Auftreten der chronischen GVHD < 5 Monate nach KMT	-	+	0	0	0	0	0	-	0	0	-	0	0	1
Niedriger ECOG	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Bakterielle Infektionen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	1
Orale Beteiligung der	0	0	0	0	0	-	0	-	+	-	-	0	-	1

<b>chronischen GVHD</b>														
<b>Extensive Disease chronische GVHD</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	+	-	0	0	+	1
<b>Overlap Syndrom</b>	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
<b>RIC</b>	+	-	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	1
<b>Lichenoide Hautveränderungen</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0	1
<b>Hautmanifestation &gt;50%</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	1
<b>Positiver CMV-Status des Patienten</b>	-	-	0	0	0	0	0	0	-	-	-	0	0	0
<b>IgG-Spiegel</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	0	-	0

### 4.3. Fazit

In den unterschiedlichen Arbeiten wurde eine Vielzahl an Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit einer chronischen GVHD gefunden. Insgesamt bleibt eine niedrige Thrombozytenzahl  $< 100 \times 10^9 / L$ , die auch in dieser Studie in der multivariaten Analyse mit einer signifikant erhöhten Mortalität assoziiert war, einer der am besten validierten Risikofaktoren. Ebenfalls signifikant in der multivariaten Analyse mit einem schlechteren Überleben assoziiert war ein weibliches Spendergeschlecht. Wie in der vergleichenden Tabelle 17 zu sehen ist, gibt es hier allerdings divergierende Ergebnisse. Die signifikant niedrigere Überlebenschance der Patienten, die eine reduced-intensity Konditionierung bekamen, wurde bisher in nur wenigen Studien untersucht.

Ein grundsätzlicher Unterschied zwischen den Studien bestand darin, dass in einem Großteil die alte Klassifikation der chronischen GVHD benutzt wurde. In dieser Klassifikation wurde die late-onset akute GVHD noch nicht von der klassischen chronischen GVHD unterschieden. In dieser Arbeit war das Überleben der Patienten mit late-onset akuter GVHD signifikant schlechter.

Eine wichtige Arbeit ist die Studie von Arora et. al (Arora et al. 2011). Die Risikofaktoren Thrombozytopenie und ein weiblicher Spender konnten in dieser Arbeit

bestätigt werden. Die restlichen Risikofaktoren konnten nicht validiert werden. Gründe hierfür könnten die kleinere Patientenkohorte und die Unterschiede im Patientenkollektiv, wie z. B. die eingeschlossenen Grunderkrankungen und die unterschiedliche Klassifikation der chronischen GVHD, sein.

Ziel der weiteren Forschung sollte es sein, einen gut validierten, einheitlichen Risikoscore zu entwickeln, sodass Patienten mit einer chronischen GVHD in Risikogruppen unterteilt werden können. Ein langfristiges Ziel könnte sein, die Gründe dieser Risikofaktoren zu ermitteln, um präventiv gegen diese vorgehen zu können. Weiterhin ist die Entwicklung einer Eskalationstherapie für die Hochrisikogruppen erstrebenswert.

## 5. Zusammenfassung

Eine allogene HSZT ist für viele hämato-onkologische Krankheiten die einzige kurative Therapiemöglichkeit. Eine häufige und schwerwiegende Komplikation nach allogener HSZT ist die chronische GVHD. Diese Arbeit hatte das Ziel, prognostische Risikofaktoren der chronischen GVHD zu finden. Es wurde eine retrospektive Analyse mit 201 Patienten, die nach einer allogenen HSZT am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf an einer chronischen GVHD erkrankten, durchgeführt. Die Einteilung der chronischen GVHD erfolgte nach den NIH Kriterien. Die 4-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit einer späten akuten GVHD war signifikant ( $p < 0,001$ ) kürzer 38% (95% KI 20 - 56%) als bei Patienten mit einer klassischen chronischen GVHD 70% (95% KI 62 - 78%). Die multivariate Analyse zeigte, dass das Mortalitätsrisiko bei einer Thrombozytenzahl  $< 100 \times 10^9 / L$  (Hazard Ratio 2,97; 95% KI 1,7 - 5,3;  $p < 0,001$ ), bei einem weiblichen Spender (Hazard Ratio 1,78; 95% KI 1,0 - 3,2;  $p = 0,05$ ) und bei einem reduced-intensity Regime (Hazard Ratio 1,95; 95% KI 1,0 - 3,8;  $p = 0,05$ ) signifikant erhöht war. Weiterhin zeigte die univariate Analyse neben der Thrombozytenzahl signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben in Abhängigkeit von den IgG-Spiegeln. Im paarweisen Vergleich war die Gesamtüberlebensrate bei IgG-Werten unterhalb des Normbereichs ( $p = 0,009$ ) und innerhalb des Normbereichs ( $p = 0,047$ ) jeweils verglichen mit der Gruppe oberhalb des Normbereichs signifikant besser. Die Zusammenschau der veröffentlichten Literatur und auch diese Arbeit bestätigten, dass eine Thrombozytenzahl  $< 100 \times 10^9 / L$  der am besten überprüfte Risikofaktor für die Mortalität bleibt. Für alle anderen Risikofaktoren gibt es uneinheitliche Ergebnisse. Ziel der weiteren Forschung sollte es sein, einen gut validierten, einheitlichen Risikoscore zu entwickeln, sodass Patienten mit einer chronischen GVHD in Risikogruppen unterteilt werden können. Die IgG-Spiegel wurden in dieser Arbeit das erste Mal untersucht. Eine weitere Erforschung erscheint sinnvoll.

## 6. Abkürzungsverzeichnis

ATL	Aktivitäten des täglichen Lebens
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
AP	Gesteigerte Phase
AP	Alkalische Phosphatase (nur geltend für Tabelle 7)
APC	Antigen Presenting Cells
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
ATG	Anti-Thymozyten Globulin
BAFF	B-Zell activating Factor (B-Zell Aktivierungsfaktor)
BEAM	Chemotherapieprotokoll (Carmustin, Etoposid, Cytarabin, Melphalan)
BOOP	Bronchiolitis obliterans organizing Pneumonia (kryptogene organisierenden Pneumonie)
B-Zelle	Bone marrow-Lymphozyt
CD	Cluster of Differentiation
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CML	Chronische myeloische Leukämie
CMV	Zytomegalie-Virus

## Abkürzungsverzeichnis

---

CP 1	Erste chronische Phase
CR 1	Erste komplette Remission
CSA	Cyclosporin A
DLCO	Carbon Monoxide Diffusing Capacity (Kohlenstoffmonoxid Diffusionskapazität)
DLI	Donor-Lymphocyte Infusion
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FEV1	Forced Expiratory Volume in 1 Second (Einsekundenkapazität)
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
GVHD	Graft-versus-Host Disease
HLA	Human Leukocyte Antigen
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
HSV	Herpes simplex-Virus
IFN(- $\gamma$ )	Interferon(- $\gamma$ )
IgG	Immunglobulin G
IL(-2)	Interleukin 2
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KIR	Killer Immunoglobulin-Like Rezeptor
KMT	Knochenmarktransplantation
KOF	Körperoberfläche

## Abkürzungsverzeichnis

---

KPS	Karnfosky Performance Score
LFS	Lung Function Score (Lungenfunktionsscore)
LPS	Lipopolysaccharide
LPS	Lansky Performance Status (nur geltend für Tabelle 7)
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MM	Multiples Myelom
MTX	Methotrexat
NIH	National Institutes of Health
NK- Zellen	Natürliche Killerzellen
p	Signifikanzniveau p
PBSZT	Stammzelltransplantation mit peripherem Blut
PDGFR	Platelet-derived Growth Factor Rezeptor (aus Thrombozyten stammender Wachstumsfaktor)
PFT	Pulmonale Funktion
PUVA	Psolaren und UV-A Licht
RIC	Reduced-intensity Conditioning
RR	Relatives Risiko
SCID	Schwerer kombinierter Immundefekt
TBI	Total Body Irradiation
TGF- $\beta$	Transforming Growth Factor $\beta$
TH	T-Helferzelle
T-Lymphozyt	Thymus-Lymphozyt

## Abkürzungsverzeichnis

---

TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
T <sub>reg</sub>	Regulatorische T- Zellen
TRM	Transplantation-related Mortality
T-Zelle	Thymus-Lymphozytenzelle

## 7. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

### 7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Wahrscheinlichkeit in Deutschland einen gematchten Spender zu finden in Abhängigkeit von der Größe der Datenbank (Müller et al. 2003) .....	9
Abbildung 2: Pathophysiologie der GVHD (Ferrara et al. 2009) .....	17
Abbildung 3: Pathophysiologie der chronischen GVHD (Blazar et al. 2012) .....	19
Abbildung 4: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Patientengeschlecht .....	47
Abbildung 5: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Patientenalter (2 Gruppen)	48
Abbildung 6: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Patientenalter (3 Gruppen)	49
Abbildung 7: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom CMV-Status der Patienten .	50
Abbildung 8: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Risk Status des Patienten .	51
Abbildung 9: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Disease Status .....	52
Abbildung 10: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Spendergeschlecht .....	53
Abbildung 11: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Geschlechtskonstellation (4 Gruppen) .....	54
Abbildung 12: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Geschlechtskonstellation (2 Gruppen) .....	55
Abbildung 13: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom CMV-Status des Spenders .....	56
Abbildung 14: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Stammzellquelle .....	57

Abbildung 15: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom HLA-Matching .....	58
Abbildung 16: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom HLA-Matching und der Spenderquelle .....	59
Abbildung 17: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Spenderquelle .....	60
Abbildung 18: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Konditionierungsregime ..	61
Abbildung 19: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von MTX als Bestandteil der GVHD Prophylaxe .....	62
Abbildung 20: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der ATG-Gabe .....	63
Abbildung 21: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Art des ATG .....	64
Abbildung 22: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Erkrankungszeitpunkt der chronischen GVHD.....	65
Abbildung 23: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer vorherigen akuten GVHD Grad 1 - 4.....	66
Abbildung 24: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer akuten GVHD (3 Gruppen) .....	67
Abbildung 25: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Auftreten der chronischen GVHD .....	68
Abbildung 26: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index .....	69
Abbildung 27: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Schweregrad der chronischen GVHD.....	70
Abbildung 28: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer chronischen GVHD der Haut.....	71
Abbildung 29: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von den Thrombozytenwerten.	72
Abbildung 30: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Bilirubinspiegel .....	73
Abbildung 31: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom IgG-Blutspiegel.....	74

## 7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Krankheiten mit einer Therapieoption durch eine allogene HZST (Copelan 2006).....	4
Tabelle 2: Abhängigkeit der Zellzahlen von der Stammzellquelle (Apperley et al. 2008) .....	6
Tabelle 3: Klassifikation der GVHD nach NIH Konsensus (Filipovich et al. 2005)	20
Tabelle 4: Akute GVHD Stadien Einteilung (Przepiorka et al. 1995) .....	21
Tabelle 5: Grading der akuten GVHD (Przepiorka et al. 1995) .....	22
Tabelle 6: Symptome der chronischen GVHD nach NIH Konsensus (Filipovich et al. 2005) .....	23
Tabelle 7: Stagingbogen zur chronischen GVHD (Universitätsklinikum Regensburg 2013) .....	25
Tabelle 8: Gradeinteilung der chronischen GVHD anhand des Organscoring .....	28
Tabelle 9: Einteilung in den Risk Status.....	33
Tabelle 10: Einteilung in den Disease Status.....	34
Tabelle 11: Grunderkrankungen .....	39
Tabelle 12: HLA-Übereinstimmungen.....	41
Tabelle 13: Organbeteiligung der chronischen GVHD .....	44
Tabelle 14: Chronische GVHD Gesamtgrad.....	44
Tabelle 15: Zusammenfassung der Ergebnisse.....	75
Tabelle 16: Signifikante Ergebnisse der multivariaten Analyse.....	79

Tabelle 17: Prognostisch schlechte Faktoren der chronischen GVHD in unterschiedlichen multivariaten Studien ..... 85

## 8. Literaturverzeichnis

Akpek, G.; Zahurak, M. L.; Piantadosi, S.; Margolis, J.; Doherty, J.; Davidson, R.; Vogelsang, G. B. (2001): Development of a prognostic model for grading chronic graft-versus-host disease. In: *Blood* 97 (5), S. 1219–1226.

Akpek, Gorgun; Lee, Stephanie J.; Flowers, Mary E.; Pavletic, Steven Z.; Arora, Mukta; Lee, Shing et al. (2003): Performance of a new clinical grading system for chronic graft-versus-host disease: a multicenter study. In: *Blood* 102 (3), S. 802–809.

Appelbaum, F. R. (2001): Haematopoietic cell transplantation as immunotherapy. In: *Nature* 411 (6835), S. 385–389.

Apperley, J.; Carreras, E.; Gluckman, E.; Gratwohl, A.; Masszi, T. (Hg.) (2008): Haematopoietic stem cell transplantation. The EBMT handbook. European School of Haematology; European Group for Blood and Marrow Transplantation. 2008 (5th), rev. ed. Paris: European School of Haematology.

Arai, S.; Jagasia, M.; Storer, B.; Chai, X.; Pidala, J.; Cutler, C. et al. (2011): Global and organ-specific chronic graft-versus-host disease severity according to the 2005 NIH Consensus Criteria. In: *Blood* 118 (15), S. 4242–4249.

Armitage, James O. (1994): Bone Marrow Transplantation. In: *New England Journal of Medicine* 330 (12), S. 827–838.

Arora, M.; Klein, J. P.; Weisdorf, D. J.; Hasebroek, A.; Flowers, M. E. D.; Cutler, C. S. et al. (2011): Chronic GVHD risk score: a Center for International Blood and Marrow Transplant Research analysis. In: *Blood* 117 (24), S. 6714–6720.

Arora, Mukta; Burns, Linda J.; Davies, Stella M.; MacMillan, Margaret L.; DeFor, Todd E.; Miller, Wesley J.; Weisdorf, Daniel J. (2003): Chronic graft-versus-host

disease: a prospective cohort study. In: *Biol Blood Marrow Transplant* 9 (1), S. 38–45.

Atkinson, K.; Horowitz, M. M.; Gale, R. P.; van Bekkum, D. W.; Gluckman, E.; Good, R. A. et al. (1990): Risk factors for chronic graft-versus-host disease after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. In: *Blood* 75 (12), S. 2459–2464.

Aversa, F.; Tabilio, A.; Velardi, A.; Cunningham, I.; Terenzi, A.; Falzetti, F. et al. (1998): Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. In: *N. Engl. J. Med.* 339 (17), S. 1186–1193.

Ayuk, Francis; Diyachenko, Galina; Zabelina, Tatjana; Panse, Jens; Wolschke, Christine; Eiermann, Thomas et al. (2008): Anti-thymocyte globulin overcomes the negative impact of HLA mismatching in transplantation from unrelated donors. In: *Exp Hematol* 36 (8), S. 1047–1054.

Bacher, Ulrike; Klyuchnikov, Evgeny; Wiedemann, Bettina; Kroeger, Nicolaus; Zander, Axel Rolf (2009): Safety of conditioning agents for allogeneic haematopoietic transplantation. In: *Expert Opin. Drug Saf.* 8 (3), S. 305–315.

Bacigalupo, A. (2005): Antilymphocyte/thymocyte globulin for graft versus host disease prophylaxis: efficacy and side effects. In: *Bone Marrow Transplant* 35 (3), S. 225–231.

Barker, J. N. (2004): Transplantation of 2 partially HLA-matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancy. In: *Blood* 105 (3), S. 1343–1347.

Barrett, A. J.; Savani, B. N. (2006): Stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimens: a review of ten years experience with new transplant concepts and new therapeutic agents. In: *Leukemia* 20 (10), S. 1661–1672.

Bearman, S. I.; Appelbaum, F. R.; Buckner, C. D.; Petersen, F. B.; Fisher, L. D.; Clift, R. A.; Thomas, E. D. (1988): Regimen-related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation. In: *J. Clin. Oncol.* 6 (10), S. 1562–1568.

Bensinger, W. I.; Martin, P. J.; Storer, B.; Clift, R.; Forman, S. J.; Negrin, R. et al. (2001): Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. In: *N. Engl. J. Med.* 344 (3), S. 175–181.

Blazar, Bruce R.; Murphy, William J.; Abedi, Mehrdad (2012): Advances in graft-versus-host disease biology and therapy. In: *Nat Rev Immunol* 12 (6), S. 443–458.

Bolwell, B.; Sobecks, R.; Pohlman, B.; Andresen, S.; Rybicki, L.; Kuczkowski, E.; Kalaycio, M. (2004): A prospective randomized trial comparing cyclosporine and short course methotrexate with cyclosporine and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative allogeneic bone marrow transplantation. In: *Bone Marrow Transplant.* 34 (7), S. 621–625.

Bortin, M. M. (1970): A compendium of reported human bone marrow transplants. In: *Transplantation* 9 (6), S. 571–587.

Brunstein, Claudio G.; Setubal, Daniela C.; Wagner, John E. (2007): Expanding the role of umbilical cord blood transplantation. In: *Br. J. Haematol.* 137 (1), S. 20–35.

Carlens, S.; Ringdén, O.; Remberger, M.; Lönnqvist, B.; Hägglund, H.; Klaesson, S. et al. (1998): Risk factors for chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation: a retrospective single centre analysis. In: *Bone Marrow Transplant.* 22 (8), S. 755–761.

Choi, Sung W.; Kitko, Carrie L.; Braun, Thomas; Paczesny, Sophie; Yanik, Gregory; Mineishi, Shin et al. (2008): 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. In: *Blood* 112 (4), S. 1539–1542.

Cohen, José L.; Boyer, Olivier (2006): The role of CD4+CD25hi regulatory T cells in the physiopathogeny of graft-versus-host disease. In: *Curr. Opin. Immunol.* 18 (5), S. 580–585.

Copelan, Edward A. (2006): Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. In: *New England Journal of Medicine* 354 (17), S. 1813–1826.

Cordonnier, C. (2008): Chapter 10. Infections after HSCT. In: J. Apperley, E. Carreras, E. Gluckman, A. Gratwohl und T. Masszi (Hg.): Haematopoietic stem cell transplantation. The EBMT handbook. 2008 (5th), rev. ed. Paris: European School of Haematology, S. 198–217.

Couriel, Daniel; Hosing, Chitra; Saliba, Rima; Shpall, Elizabeth J.; Andelini, Paolo; Popat, Uday et al. (2006): Extracorporeal photopheresis for acute and chronic graft-versus-host disease: does it work? In: *Biol. Blood Marrow Transplant.* 12 (1 Suppl 2), S. 37–40.

Cutler, C.; Giri, S.; Jeyapalan, S.; Paniagua, D.; Viswanathan, A.; Antin, J. H. (2001): Acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral-blood stem-cell and bone marrow transplantation: a meta-analysis. In: *J. Clin. Oncol.* 19 (16), S. 3685–3691.

Danylesko, I.; Shimoni, A.; Nagler, A. (2012): Treosulfan-based conditioning before hematopoietic SCT: more than a BU look-alike. In: *Bone Marrow Transplant.* 47 (1), S. 5–14.

Dickinson, Anne M.; Charron, Dominique (2005): Non-HLA immunogenetics in hematopoietic stem cell transplantation. In: *Current Opinion in Immunology* 17 (5), S. 517–525.

Einsele, Hermann; Bertz, Hartmut; Beyer, Joerg; Kiehl, Michael G.; Runde, Volker; Kolb, Hans-Jochen et al. (2003): Infectious complications after allogeneic stem cell transplantation: epidemiology and interventional therapy strategies. In: *Annals of Hematology* 82 (0), S. S175.

Epstein, R. B.; Storb, R.; Ragde, H.; Thomas, E. D. (1968): Cytotoxic typing antisera for marrow grafting in littermate dogs. In: *Transplantation* 6 (1), S. 45–58.

Ferrara, James L. M.; Levine, John E.; Reddy, Pavan; Holler, Ernst (2009): Graft-versus-host disease. In: *The Lancet* 373 (9674), S. 1550–1561.

Filipovich, Alexandra H.; Weisdorf, Daniel; Pavletic, Steven; Socie, Gerard; Wingard, John R.; Lee, Stephanie J. et al. (2005): National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. Diagnosis and Staging Working Group Report. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 11 (12), S. 945–956.

Finke, Jurgen; Bethge, Wolfgang A.; Schmoor, Claudia; Ottinger, Hellmut D.; Stelljes, Matthias; Zander, Axel R. et al. (2009): 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, multicentre phase 3 trial. In: *Lancet Oncol* 10 (9), S. 855–864.

Flowers, M. E. D.; Inamoto, Y.; Carpenter, P. A.; Lee, S. J.; Kiem, H.-P.; Petersdorf, E. W. et al. (2011): 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. In: *Blood* 117 (11), S. 3214–3219.

Frängsmyr, Tore (Hg.) (1993): *Physiology or medicine. 1981 - 1990*. Singapore: World Scientific (Nobel lectures).

Giebel, Sebastian; Locatelli, Franco; Lamparelli, Teresa; Velardi, Andrea; Davies, Stella; Frumento, Guido et al. (2003): Survival advantage with KIR ligand incompatibility in hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors. In: *Blood* 102 (3), S. 814–819.

Giralt, Sergio (2005): Reduced-intensity conditioning regimens for hematologic malignancies: what have we learned over the last 10 years? In: *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, S. 384–389.

Gluckman, E.; Broxmeyer, H. A.; Auerbach, A. D.; Friedman, H. S.; Douglas, G. W.; Devergie, A. et al. (1989): Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. In: *N. Engl. J. Med.* 321 (17), S. 1174–1178.

Goker, H.; Haznedaroglu, I. C.; Chao, N. J. (2001): Acute graft-vs-host disease: pathobiology and management. In: *Exp. Hematol.* 29 (3), S. 259–277.

Goulmy, E.; Schipper, R.; Pool, J.; Blokland, E.; Falkenburg, J. H.; Vossen, J. et al. (1996): Mismatches of minor histocompatibility antigens between HLA-identical donors and recipients and the development of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. In: *N. Engl. J. Med.* 334 (5), S. 281–285.

Gratwohl, A.; Brand, R.; Frassoni, F.; Rocha, V.; Niederwieser, D.; Reusser, P. et al. (2005): Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: an EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. In: *Bone Marrow Transplant.* 36 (9), S. 757–769.

Gupta, T.; Kannan, S.; Dantkale, V.; Laskar, S. (2011): Cyclophosphamide plus total body irradiation compared with busulfan plus cyclophosphamide as a conditioning regimen prior to hematopoietic stem cell transplantation in patients with leukemia: a systematic review and meta-analysis. In: *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 4 (1), S. 17–29.

Gyurkocza, Boglarka; Rezvani, Andrew; Storb, Rainer F. (2010): Allogeneic hematopoietic cell transplantation: the state of the art. In: *Expert Rev. Hematol.* 3 (3), S. 285–299.

Hebart, Holger; Einsele, Hermann (2004): Specific infectious complications after stem cell transplantation. In: *Support Care Cancer* 12 (2), S. 80–85.

Hill, G. R.; Ferrara, J. L. (2000): The primacy of the gastrointestinal tract as a target organ of acute graft-versus-host disease: rationale for the use of cytokine shields in allogeneic bone marrow transplantation. In: *Blood* 95 (9), S. 2754–2759.

Horowitz, M. M.; Gale, R. P.; Sondel, P. M.; Goldman, J. M.; Kersey, J.; Kolb, H. J. et al. (1990): Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. In: *Blood* 75 (3), S. 555–562.

Horwitz, Mitchell E. (2011): Reduced intensity versus myeloablative allogeneic stem cell transplantation for the treatment of acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndrome and acute lymphoid leukemia. In: *Curr Opin Oncol* 23 (2), S. 197–202.

Jacobson, L. O.; Simmons, E. L.; Marks, E. K.; Eldredge, J. H. (1951): Recovery from Radiation Injury. In: *Science* 113 (2940), S. 510–511.

Karow, Thomas (2013): Kapitel 10. Immunsuppressiva Grundlagen Hämatologie und Onkologie. Unter Mitarbeit von Ruth Lang-Roth. In: Thomas Karow (Hg.): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis 2014. Unter Mitarbeit von Ruth Lang-Roth. 22. Aufl. Pulheim: Selbstverl., S. 881–938.

Klein, Jan; Sato, Akie (2000): The HLA System. In: *New England Journal of Medicine* 343 (11), S. 782–786.

Koc, Sibel; Leisenring, Wendy; Flowers, Mary E. D.; Anasetti, Claudio; Deeg, H. Joachim; Nash, Richard A. et al. (2002): Therapy for chronic graft-versus-host disease: a randomized trial comparing cyclosporine plus prednisone versus prednisone alone. In: *Blood* 100 (1), S. 48–51.

Kolb, H. J.; Mittermüller, J.; Clemm, C.; Holler, E.; Ledderose, G.; Brehm, G. et al. (1990): Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. In: *Blood* 76 (12), S. 2462–2465.

Korngold, R.; Sprent, J. (1985): Surface markers of T cells causing lethal graft-vs-host disease to class I vs class II H-2 differences. In: *J. Immunol.* 135 (5), S. 3004–3010.

Kroeger, Nicolaus; Binder, Thomas; Zabelina, Tatjana; Wolschke, Christine; Schieder, Heike; Renges, Helmut et al. (2006): Low Number of Donor Activating Killer Immunoglobulin-Like Receptors (KIR) Genes but not KIR-Ligand Mismatch Prevents Relapse and Improves Disease-Free Survival in Leukemia Patients After In Vivo T-Cell Depleted Unrelated Stem Cell Transplantation. In: *Transplantation* 82 (8), S. 1024–1030.

Kröger, N.; Zabelina, T.; Krüger, W.; Renges, H.; Stute, N.; Kabisch, H. et al. (2001a): Comparison of total body irradiation vs busulfan in combination with cyclophosphamide as conditioning for unrelated stem cell transplantation in CML patients. In: *Bone Marrow Transplant.* 27 (4), S. 349–354.

Kröger, N.; Zabelina, T.; Krüger, W.; Renges, H.; Stute, N.; Rischewski, J. et al. (2002): In vivo T cell depletion with pretransplant anti-thymocyte globulin reduces graft-versus-host disease without increasing relapse in good risk myeloid leukemia patients after stem cell transplantation from matched related donors. In: *Bone Marrow Transplant.* 29 (8), S. 683–689.

Kröger, N.; Zabelina, T.; Krüger, W.; Renges, H.; Stute, N.; Schrum, J. et al. (2001b): Patient cytomegalovirus seropositivity with or without reactivation is the most important prognostic factor for survival and treatment-related mortality in stem cell transplantation from unrelated donors using pretransplant in vivo T-cell depletion with anti-thymocyte globulin. In: *Br. J. Haematol.* 113 (4), S. 1060–1071.

Kroeger, Nicolaus; Zabelina, Tatjana; Binder, Thomas; Ayuk, Francis; Bacher, Ulrike; Amtsfeld, Gitta et al. (2009): HLA-mismatched unrelated donors as an alternative graft source for allogeneic stem cell transplantation after antithymocyte globulin-containing conditioning regimen. In: *Biol Blood Marrow Transplant* 15 (4), S. 454–462.

Kröger, Nicolaus; Zander, Axel R.; Atanackovic, Djordje (2008): Allogene Stammzelltherapie - Grundlagen, Indikationen und Perspektiven. 2. Aufl. Bremen: UNI-MED Verl (UNI-MED Science).

Lake, Richard A.; Robinson, Bruce W. S. (2005): Immunotherapy and chemotherapy-a practical partnership. In: *Nat Rev Cancer* 5 (5), S. 397–405.

Laughlin, Mary J.; Eapen, Mary; Rubinstein, Pablo; Wagner, John E.; Zhang, Mei-Jei; Champlin, Richard E. et al. (2004): Outcomes after Transplantation of Cord Blood or Bone Marrow from Unrelated Donors in Adults with Leukemia. In: *New England Journal of Medicine* 351 (22), S. 2265–2275.

Lee, Stephanie J.; Klein, John P.; Barrett, A. John; Ringden, Olle; Antin, Joseph H.; Cahn, Jean-Yves et al. (2002): Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. In: *Blood* 100 (2), S. 406–414.

Lee, Stephanie J.; Vogelsang, Georgia; Flowers, Mary E. D. (2003): Chronic graft-versus-host disease. In: *Biol. Blood Marrow Transplant.* 9 (4), S. 215–233.

Lévesque, J. P.; Takamatsu, Y.; Nilsson, S. K.; Haylock, D. N.; Simmons, P. J. (2001): Vascular cell adhesion molecule-1 (CD106) is cleaved by neutrophil proteases in the bone marrow following hematopoietic progenitor cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor. In: *Blood* 98 (5), S. 1289–1297.

Liem, L. M.; Fibbe, W. E.; van Houwelingen, H. C.; Goulmy, E. (1999): Serum transforming growth factor-beta1 levels in bone marrow transplant recipients correlate with blood cell counts and chronic graft-versus-host disease. In: *Transplantation* 67 (1), S. 59–65.

Lorenz, E.; Uphoff, D.; Reid, T. R.; Shelton, E. (1951): Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. In: *J Natl Cancer Inst* 12 (1), S. 197–201.

MacMillan, Margaret L.; Weisdorf, Daniel J.; Wagner, John E.; DeFor, Todd E.; Burns, Linda J.; Ramsay, Norma K. C. et al. (2002): Response of 443 patients to steroids as primary therapy for acute graft-versus-host disease: comparison of grading systems. In: *Biol. Blood Marrow Transplant.* 8 (7), S. 387–394.

Main, J.M; Prehn, R.T (1955): Successful Skin Homograft after the Administration of High Dosage X Radiation and Homologous Bone Marrow and Homologous Bone Marrow. In: *J Natl Cancer Inst* 15 (4), S. 1023–1029.

Marmont, A. M.; Horowitz, M. M.; Gale, R. P.; Sobocinski, K.; Ash, R. C.; van Bekkum, D. W. et al. (1991): T-cell depletion of HLA-identical transplants in leukemia. In: *Blood* 78 (8), S. 2120–2130.

Martin, Paul J.; Rizzo, J. Douglas; Wingard, John R.; Ballen, Karen; Curtin, Peter T.; Cutler, Corey et al. (2012): First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. In: *Biol. Blood Marrow Transplant.* 18 (8), S. 1150–1163.

Mathé, G.; Amiel, J. L.; Schwarzenberg, L.; Cattani, A.; Schneider, M. (1965): Adoptive immunotherapy of acute leukemia: experimental and clinical results. In: *Cancer Res.* 25 (9), S. 1525–1531.

Matthews, D. C.; Appelbaum, F. R.; Eary, J. F.; Fisher, D. R.; Durack, L. D.; Hui, T. E. et al. (1999): Phase I study of (131)I-anti-CD45 antibody plus cyclophosphamide and total body irradiation for advanced acute leukemia and myelodysplastic syndrome. In: *Blood* 94 (4), S. 1237–1247.

Mattsson, Jonas; Ringden, Olle; Storb, Rainer (2008): Graft failure after allogeneic hematopoietic cell transplantation. In: *Biol Blood Marrow Transplant* 14 (1 Suppl 1), S. 165–170.

Moretta, Lorenzo; Bottino, Cristina; Pende, Daniela; Castriconi, Roberta; Mingari, Maria Cristina; Moretta, Alessandro (2006): Surface NK receptors and their ligands on tumor cells. In: *Semin. Immunol.* 18 (3), S. 151–158.

Müller, Carlheinz R.; Ehninger, Gerhard; Goldmann, Shraga F. (2003): Gene and haplotype frequencies for the loci HLA-A, HLA-B, and HLA-DR based on over 13,000 German blood donors. In: *Hum. Immunol.* 64 (1), S. 137–151.

Nishimori, Hisakazu; Maeda, Yoshinobu; Tanimoto, Mitsune (2013): Chronic graft-versus-host disease: disease biology and novel therapeutic strategies. In: *Acta Med. Okayama* 67 (1), S. 1–8.

Nishimori, Hisakazu; Maeda, Yoshinobu; Teshima, Takanori; Sugiyama, Haruko; Kobayashi, Koichiro; Yamasuji, Yoshiko et al. (2012): Synthetic retinoid Am80 ameliorates chronic graft-versus-host disease by down-regulating Th1 and Th17. In: *Blood* 119 (1), S. 285–295.

Osawa, M.; Hanada, K.; Hamada, H.; Nakauchi, H. (1996): Long-term lymphohematopoietic reconstitution by a single CD34-low/negative hematopoietic stem cell. In: *Science* 273 (5272), S. 242–245.

Osgood, E. E.; Riddle, M. C. (1939): Aplastic anemia treated with daily transfusions and intravenous marrow. Case report. In: *Annals of Internal Medicine* (13), S. 357–367.

Ottinger, H. D. (2003): Hematopoietic stem cell transplantation: contrasting the outcome of transplantations from HLA-identical siblings, partially HLA-mismatched related donors, and HLA-matched unrelated donors. In: *Blood* 102 (3), S. 1131–1137.

Passweg, J. R.; Baldomero, H.; Gratwohl, A.; Bregni, M.; Cesaro, S.; Dreger, P. et al. (2012): The EBMT activity survey: 1990-2010. In: *Bone Marrow Transplant.* 47 (7), S. 906–923.

Pavletic, Steven Z.; Smith, Lynette M.; Bishop, Michael R.; Lynch, James C.; Tarantolo, Stefano R.; Vose, Julie M. et al. (2005): Prognostic factors of chronic graft-versus-host disease after allogeneic blood stem-cell transplantation. In: *Am J Hematol* 78 (4), S. 265–274.

Perez-Simon, J. A.; Afram, G.; Martino, R.; Pinana, J. L.; Caballero-Velazquez, T.; Ringden, O. et al. (2012): Evaluation of prognostic factors among patients with chronic graft-versus-host disease. In: *Haematologica* 97 (8), S. 1187–1195.

Petersdorf, Effie W. (2008): Optimal HLA matching in hematopoietic cell transplantation. In: *Current Opinion in Immunology* 20 (5), S. 588–593.

Petersdorf, Effie W. (2013): Genetics of graft-versus-host disease: the major histocompatibility complex. In: *Blood Rev* 27 (1), S. 1–12.

Pidala, J.; Vogelsang, G.; Martin, P.; Chai, X.; Storer, B.; Pavletic, S. et al. (2012): Overlap subtype of chronic graft-versus-host disease is associated with an adverse prognosis, functional impairment, and inferior patient-reported outcomes: a Chronic Graft-versus-Host Disease Consortium study. In: *Haematologica* 97 (3), S. 451–458.

Pidala, Joseph (2011): Graft-vs-host disease following allogeneic hematopoietic cell transplantation. In: *Cancer Control* 18 (4), S. 268–276.

Przepiorka, D.; Weisdorf, D.; Martin, P.; Klingemann, H. G.; Beatty, P.; Hows, J.; Thomas, E. D. (1995): 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. In: *Bone Marrow Transplant* 15 (6), S. 825–828.

Pschyrembel Online (2014a): Graft-versus-Host-Reaktion. Hg. v. Walter de Gruyter GmbH. Online verfügbar unter [http://www.degruyter.com/view/kw/4387938?rskey=ZG6dJx&result=1&dbq\\_0=%22Graft-versus-Host-Reaktion%22&dbf\\_0=psy-headword&dbt\\_0=headword&searchwithindbid\\_1=PSCHYKW&searchwithindbid\\_2=natur-online&searchwithindbid\\_3=sozmed-online&searchwithindbid\\_4=tw-online&searchwithindbid\\_5=hunnius-online&searchwithindbid\\_6=pflege-online&searchwithindbid\\_7=ppp-online](http://www.degruyter.com/view/kw/4387938?rskey=ZG6dJx&result=1&dbq_0=%22Graft-versus-Host-Reaktion%22&dbf_0=psy-headword&dbt_0=headword&searchwithindbid_1=PSCHYKW&searchwithindbid_2=natur-online&searchwithindbid_3=sozmed-online&searchwithindbid_4=tw-online&searchwithindbid_5=hunnius-online&searchwithindbid_6=pflege-online&searchwithindbid_7=ppp-online), zuletzt geprüft am 13.01.2014.

Pschyrembel Online (2014b): Stammzelltransplantation. Hg. v. Verlag Walter de Gruyter GmbH & Co KG. Online verfügbar unter [http://emedien.sub.uni-hamburg.de/han/Pschyrembel/www.degruyter.com/view/kw/4405443?rskey=2hw0eh&result=1&dbq\\_0=stammzelltransplantation&dbf\\_0=psy-fulltext&dbt\\_0=fulltext&o\\_0=AND&searchwithindbid\\_1=PSCHYKW&searchwithindbid\\_2=natur-online&searchwithindbid\\_3=sozmed-online&searchwithindbid\\_4=tw-](http://emedien.sub.uni-hamburg.de/han/Pschyrembel/www.degruyter.com/view/kw/4405443?rskey=2hw0eh&result=1&dbq_0=stammzelltransplantation&dbf_0=psy-fulltext&dbt_0=fulltext&o_0=AND&searchwithindbid_1=PSCHYKW&searchwithindbid_2=natur-online&searchwithindbid_3=sozmed-online&searchwithindbid_4=tw-)

online&searchwithindbid\_5=hunnius-online&searchwithindbid\_6=pflege-online&searchwithindbid\_7=ppp-online, zuletzt geprüft am 07.01.2014.

Pulanic, D.; Lozier, J. N.; Pavletic, S. Z. (2009): Thrombocytopenia and hemostatic disorders in chronic graft versus host disease. In: *Bone Marrow Transplant* 44 (7), S. 393–403.

Ratanatharathorn, V.; Nash, R. A.; Przepiorka, D.; Devine, S. M.; Klein, J. L.; Weisdorf, D. et al. (1998a): 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. In: *Blood* 92 (7), S. 2303–2314.

Ratanatharathorn, V.; Nash, R. A.; Przepiorka, D.; Devine, S. M.; Klein, J. L.; Weisdorf, D. et al. (1998b): 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. In: *Blood* 92 (7), S. 2303–2314.

Rekers, P. E.; Coulter M. P. (1950): Effect of transplantation of bone marrow into irradiated animals. In: *JAMA* (60), S. 635–667.

Rimkus, Chris (2009): Acute complications of stem cell transplant. In: *Semin Oncol Nurs* 25 (2), S. 129–138.

Rocha, V.; Wagner, J. E., JR; Sobocinski, K. A.; Klein, J. P.; Zhang, M. J.; Horowitz, M. M.; Gluckman, E. (2000): Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling. Eurocord and International Bone Marrow Transplant Registry Working Committee on Alternative Donor and Stem Cell Sources. In: *N Engl J Med* 342 (25), S. 1846–1854.

Sakaguchi, Shimon; Miyara, Makoto; Costantino, Cristina M.; Hafler, David A. (2010): FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system. In: *Nat. Rev. Immunol.* 10 (7), S. 490–500.

Sakoda, Yukimi; Hashimoto, Daigo; Asakura, Shoji; Takeuchi, Kengo; Harada, Mine; Tanimoto, Mitsune; Teshima, Takanori (2007): Donor-derived thymic-dependent T cells cause chronic graft-versus-host disease. In: *Blood* 109 (4), S. 1756–1764.

Sarantopoulos, Stefanie; Stevenson, Kristen E.; Kim, Haesook T.; Bhuiya, Nazmim S.; Cutler, Corey S.; Soiffer, Robert J. et al. (2007): High levels of B-cell activating factor in patients with active chronic graft-versus-host disease. In: *Clin. Cancer Res.* 13 (20), S. 6107–6114.

Schmitz, N. (2002): Transplantation of mobilized peripheral blood cells to HLA-identical siblings with standard-risk leukemia. In: *Blood* 100 (3), S. 761–767.

Shulman, H. M.; Sullivan, K. M.; Weiden, P. L.; McDonald, G. B.; Striker, G. E.; Sale, G. E. et al. (1980): Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. In: *Am J Med* 69 (2), S. 204–217.

Slavin, S.; Nagler, A.; Naparstek, E.; Kapelushnik, Y.; Aker, M.; Cividalli, G. et al. (1998): 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. In: *Blood* 91 (3), S. 756–763.

Socie, G. (2003): Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. In: *Blood* 101 (9), S. 3373–3385.

Socinski, M. A.; Cannistra, S. A.; Elias, A.; Antman, K. H.; Schnipper, L.; Griffin, J. D. (1988): Granulocyte-macrophage colony stimulating factor expands the circulating haemopoietic progenitor cell compartment in man. In: *Lancet* 1 (8596), S. 1194–1198.

Sorrer, Mohamed L.; Maris, Michael B.; Storb, Rainer; Baron, Frederic; Sandmaier, Brenda M.; Maloney, David G.; Storer, Barry (2005): Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. In: *Blood* 106 (8), S. 2912–2919.

Stewart, Betty L.; Storer, Barry; Storek, Jan; Deeg, H. Joachim; Storb, Rainer; Hansen, John A. et al. (2004): Duration of immunosuppressive treatment for chronic graft-versus-host disease. In: *Blood* 104 (12), S. 3501–3506.

Storb, R.; Deeg, H. J.; Pepe, M.; Appelbaum, F.; Anasetti, C.; Beatty, P. et al. (1989): Methotrexate and cyclosporine versus cyclosporine alone for prophylaxis of graft-versus-host disease in patients given HLA-identical marrow grafts for leukemia: long-term follow-up of a controlled trial. In: *Blood* 73 (6), S. 1729–1734.

Storb, R.; Yu, C.; Wagner, J. L.; Deeg, H. J.; Nash, R. A.; Kiem, H. P. et al. (1997): Stable mixed hematopoietic chimerism in DLA-identical littermate dogs given sublethal total body irradiation before and pharmacological immunosuppression after marrow transplantation. In: *Blood* 89 (8), S. 3048–3054.

Storb, Rainer; Antin, Joseph H.; Cutler, Corey (2010): Should Methotrexate plus Calcineurin Inhibitors Be Considered Standard of Care for Prophylaxis of acute Graft-versus-Host Disease? In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 16 (1), S. S18.

Sullivan, K. M.; Witherspoon, R. P.; Storb, R.; Weiden, P.; Flournoy, N.; Dahlberg, S. et al. (1988): Prednisone and azathioprine compared with prednisone and placebo for treatment of chronic graft-v-host disease: prognostic influence of prolonged thrombocytopenia after allogeneic marrow transplantation. In: *Blood* 72 (2), S. 546–554.

Svegliati, Silvia; Olivieri, Attilio; Campelli, Nadia; Luchetti, Michele; Poloni, Antonella; Trappolini, Silvia et al. (2007): Stimulatory autoantibodies to PDGF receptor in patients with extensive chronic graft-versus-host disease. In: *Blood* 110 (1), S. 237–241.

Tabbara, Imad A.; Zimmerman, Kathy; Morgan, Connie; Nahleh, Zeina (2002): Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: complications and results. In: *Arch. Intern. Med.* 162 (14), S. 1558–1566.

Takeyama, Kunihiro; Ohto, Hitoshi (2004): PBSC mobilization. In: *Transfus. Apher. Sci.* 31 (3), S. 233–243.

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1990. Online verfügbar unter [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1990/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1990/), zuletzt geprüft am 13.06.2012.

Thomas, E. D.; Lochte, H. L., JR; Cannon, J. H.; Sahler, O. D.; Ferrebee, J. W. (1959): Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. In: *J Clin Invest* 38, S. 1709–1716.

Thorsby, E. (2009): A short history of HLA. In: *Tissue Antigens* 74 (2), S. 101–116.

Tiercy, J-M; Nicoloso, G.; Passweg, J.; Schanz, U.; Seger, R.; Chalandon, Y. et al. (2007): The probability of identifying a 10/10 HLA allele-matched unrelated donor is highly predictable. In: *Bone Marrow Transplant.* 40 (6), S. 515–522.

Universitätsklinikum Regensburg (Hg.) (2013): Stagingbogen zur chronischen GVHD. Online verfügbar unter [http://www.uniklinikum-regensburg.de/imperia/md/content/kliniken-institute/haematologie-onkologie/gvhd/deutsch/dokubogenchronische\\_gvhd\\_consensus\\_german.pdf](http://www.uniklinikum-regensburg.de/imperia/md/content/kliniken-institute/haematologie-onkologie/gvhd/deutsch/dokubogenchronische_gvhd_consensus_german.pdf), zuletzt aktualisiert am 18.02.2013, zuletzt geprüft am 17.01.2014.

van Bekkum, Dirk Willem; Vries, M. J. de (1967): Radiation chimaeras. London: Logos Press.

van Halteren, Astrid G. S.; Dierselhuis, Miranda P.; Netelenbos, Tanja; Fechter, Mirjam (2014): Donor parity no longer a barrier for female-to-male hematopoietic stem cell transplantation. In: *Chimerism* 5 (2), S. 56–58.

Vogelsang, Georgia B.; Lee, Linda; Bensen-Kennedy, Debra M. (2003): Pathogenesis and Treatment of Graft-Versus-Host Disease After Bone Marrow Transplant. In: *Annu. Rev. Med.* 54 (1), S. 29–52.

Wagner, John E.; Barker, Juliet N.; DeFor, Todd E.; Baker, K. Scott; Blazar, Bruce R.; Eide, Cindy et al. (2002): Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and nonmalignant diseases: influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment-related mortality and survival. In: *Blood* 100 (5), S. 1611–1618.

Weiden, P. L.; Flournoy, N.; Thomas, E. D.; Prentice, R.; Fefer, A.; Buckner, C. D.; Storb, R. (1979): Anitileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic-marrow grafts. In: *New England Journal of Medicine* 300 (19), S. 1068–1073.

Welniak, Lisbeth A.; Blazar, Bruce R.; Murphy, William J. (2007): Immunobiology of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. In: *Annu. Rev. Immunol.* 25, S. 139–170.

Wingard, J. R.; Piantadosi, S.; Vogelsang, G. B.; Farmer, E. R.; Jabs, D. A.; Levin, L. S. et al. (1989): Predictors of death from chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. In: *Blood* 74 (4), S. 1428–1435.

Wolff, Daniel; Gerbitz, Armin; Ayuk, Francis; Kiani, Alexander; Hildebrandt, Gerhard C.; Vogelsang, Georgia B. et al. (2010): Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic Graft-versus-Host Disease (GVHD): First-Line and Topical Treatment of Chronic GVHD. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 16 (12), S. 1611–1628.

Woo, M.; Przepiorka, D.; Ippoliti, C.; Warkentin, D.; Khouri, I.; Fritsche, H.; Korbling, M. (1997): Toxicities of tacrolimus and cyclosporin A after allogeneic blood stem cell transplantation. In: *Bone Marrow Transplant* 20 (12), S. 1095–1098.

Xun, C. Q.; Thompson, J. S.; Jennings, C. D.; Brown, S. A.; Widmer, M. B. (1994): Effect of total body irradiation, busulfan-cyclophosphamide, or cyclophosphamide conditioning on inflammatory cytokine release and development of acute and chronic graft-versus-host disease in H-2-incompatible transplanted SCID mice. In: *Blood* 83 (8), S. 2360–2367.

Zander, A. R.; Berger, C.; Kröger, N.; Stockshlader, M.; Krüger, W.; Horstmann, M. et al. (1997): 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. In: *Clin. Cancer Res.* 3 (12 Pt 2), S. 2671–2675.

Zeng, D.; Lewis, D.; Dejbakhsh-Jones, S.; Lan, F.; García-Ojeda, M.; Sibley, R.; Strober, S. (1999): Bone marrow NK1.1(-) and NK1.1(+) T cells reciprocally regulate acute graft versus host disease. In: *J. Exp. Med.* 189 (7), S. 1073–1081.

Zorn, Emmanuel; Kim, Haesook T.; Lee, Stephanie J.; Floyd, Blair H.; Litsa, Despina; Arumugarajah, Sankari et al. (2005): Reduced frequency of FOXP3+ CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with chronic graft-versus-host disease. In: *Blood* 106 (8), S. 2903–2911.

## **9. Lebenslauf**

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

## **10. Danksagung**

An dieser Stelle danke ich Herrn Professor Nikolaus Kröger für die Überlassung des Themas dieser Arbeit.

Ebenso möchte ich mich bei meinem Doktorvater und Betreuer Herrn PD Doktor Francis Ayuketang Ayuk für die Betreuung und Unterstützung bedanken.

Vielen Dank auch an Frau Doktor Tatjana Zabelina für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Mein Dank gilt weiterhin den Mitarbeitern der Poliklinik für Stammzelltransplantation und des Archivs am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

Zuletzt danke ich meiner Mutter, Lara Bußmann, Andrea Schlichting und Adam Sanders.

## **11. Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig 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: .....